

## X.

### Leki moczopędne (*diuretica*)

---

Leki moczopędne działają przeciwobrzękowo i stosowane są pomocniczo w leczeniu chorób, w których występują obrzęki oraz w terapii niektórych chorób nerek, nadciśnienia tętniczego i w zatruciach różnego pochodzenia.

W schorzeniach nerek pochodzenia bakteryjnego stosuje się chemioterapeutyki (*urodesinficientia*), takie jak: sulfakarbamid, sulfafurazol, kwas nalidyksynowy, furaginę, pirydium, urotropinę — i leczenie to wspomaga się lekami moczopędnymi. Infekcje i procesy zapalne dróg moczowych cofają się szybciej przy zwiększonej diurezie.

Leki moczopędne zmniejszają ilość wody i soli w przestrzeni pozakomórkowej (płyn okołokomórkowy + osocze — regulacja przez układ RAA — str. 216), co jest bardzo istotne w zwalczaniu obrzęków i nadciśnienia (str. 363). W przypadku zatruc wzmożona diureza usuwa z organizmu krążące we krwi substancje toksyczne.

Przyczyną bezpośrednią obrzęków jest podwyższenie ciśnienia żylnego w wyniku niewydolności prawokomorowej serca (str. 341) oraz niedostateczna diureza w następstwie niskiego ciśnienia filtracyjnego w nerkach, które występuje w warunkach podciśnienia tętniczego (niewydolność lewokomorowa serca) lub jest spowodowane chorobą nerek. Obrzęki są zatem pochodzenia sercowego lub nerkowego. Skąpa diureza (skąpomocz) staje się przyczyną zalegania w ustroju wody, soli, mocznika i innych metabolitów przeznaczonych do wydalenia, powodując wystąpienie miejscowych obrzęków. W takich przypadkach podstawowym wskazaniem jest leczenie przyczynowe, tj. leczenie choroby układu krążenia (glikozydy nasercowe) bądź nerek, a środki diuretyczne pełnią ważną rolę po-

mocniczą. W przypadku długotrwałego i znacznego obniżenia ilości dobowej wydalanego moczu (*oliguria*) diureza wymuszona zapobiega wystąpieniu mocznicy (*uremii*).

Wzrost diurezy wywołują leki zwiększające filtrację w kłębuszkach przez podwyższenie ciśnienia tętniczego lub rozszerzenie naczyń nerkowych i leki hamujące wchłanianie zwrotne wody i soli w kanalikach nerkowych. Przede wszystkim te dwa mechanizmy decydują o ilości wydalanego moczu. Im większa jest przewaga filtracji nad wchłanianiem zwrotnym, tym większa ilość przesącza kłębuszkowego trafia do moczu ostatecznego i zostaje wydalona.

Znaczenie praktyczne dla weterynarii mają diuretyki saluretyczne, tj. takie, które hamują wchłanianie zwrotne soli (głównie chlorku sodowego) w kanalikach nerkowych i pętli nefronu (Henlego); spośród nich najczęściej stosowane są u zwierząt hydrochlorotiazyd i furosemid.

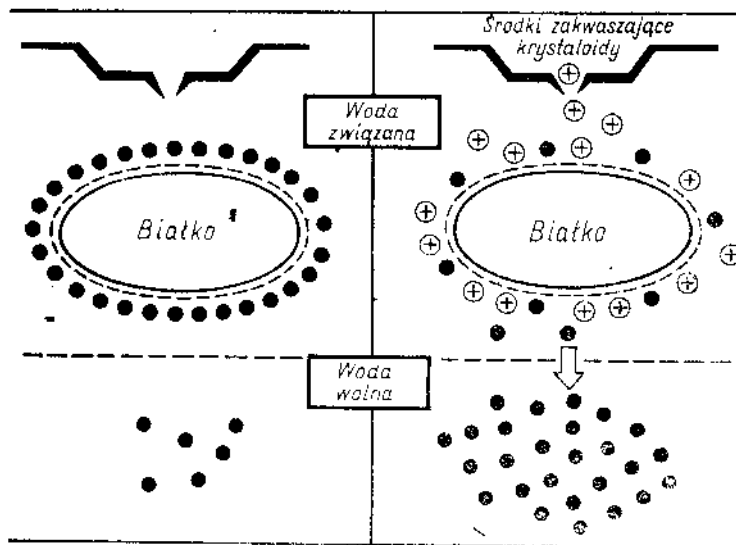
## 1. Środki moczopędne o pozanerkowym mechanizmie działania

Lekami działającymi diuretycznie drogą pośrednią (osmotycznie) są krystaloidy. Spośród krystaloidów najczęściej stosuje się mannitol, glukozę, octan potasowy i mocznik. Wszystkie te związki działają odwadniająco wywołując hydremię krwi. Dochodzi wówczas do zwiększenia ilości wody we krwi, tzw. wody wolnej, w następstwie odępcznienia koloidów tkankowych (ryc. X.1). Leki te (zwłaszcza mannitol) utrzymują wysokie ciśnienie osmotyczne płynu cewkowego, co jest bezpośrednim powodem wzrostu diurezy (diureza osmotyczna).

**Glukozę** (*Glucosum W*) wstrzykuje się dożylnie w 20—40% roztworach. Stężone roztwory glukozy w celach diuretycznych stosuje się w dużych dawkach. Można podawać je nawet w chorobach nerek i przy zwalczaniu obrzęków mózgowych.

**Mannitol** (*D-Mannit*) — alkoholowy odpowiednik mannozy (roztwór 5—10% w ilości 1—2 ml/kg z szybkością 4 ml/min.) wprowadzony dożylnie łatwo ulega filtracji w kłębuszkach nerkowych, a nie wchłaniając się w kanalikach, wytwarza wysokie ciśnienie osmotyczne przez co zapobiega zwrotnej resorpcji wody i w ten sposób zwiększa wydalanie moczu. Mannitol skutecznie wzmacnia działanie diuretyczne środków hamujących wchłanianie zwrotne w kanalikach nerkowych. Znajduje zastosowanie w zapobieganiu skąpomoczowi (*oliguria*) po zabiegach chirurgicznych, zatruciach i w leczeniu obrzęków pochodzenia krążeniowego, a także obrzęków mózgu. Przeciwwskazanie użycia tego leku dotyczy ostrej niedomogi serca i ostrej niewydolności nerek.

**Octan potasowy** (*Kalium aceticum*) podany doustnie w roztworze 33% wywołuje rozwodnienie krwi. Sól ta jest mało toksyczna nawet w więk-



Ryc. X.1. Mechanizm działania diuretycznego środków zakwaszających i krystaloidów — odpeczętnienie koloidów

szych dawkach. Przeciwwskazaniem jest *oliguria* lub *anuria* przy niewydolności nerek, a także niewydolność nadnerczy.

**Mocznik** (*Urea*) stosowany doustnie działa moczopędnie przez powodowanie wodnicy ogólnej (*hydraemia*) i wydalania chlorków, zwłaszcza sodowego. Stosuje się go w puchlinie brzusznej i marskości wątroby. Przeciwwskazaniem są schorzenia nerek (mocznicą).

Do hydremii krwi przez odpeczętnienie białek osocza i koloidów tkankowych prowadzi również zakwaszenie organizmu za pomocą chlorku amonowego lub chlorku wapniowego.

Diureza pod wpływem krystaloidów, zwana diurezą osmotyczną, powoduje odwodnienie organizmu.

**Woda** podana w nadmiarze (u ludzi wody mineralne, napoje) wywołuje również hydremię krwi. Zazwyczaj wydzielona później ilość moczu jest równa ilości wody wprowadzonej do ustroju, zmniejszonej o część, która uległa wypoceniu i wyparowaniu z powietrzem wydechowym. W warunkach fizjologicznych ilość wydalanej wody przez wypocenie i płucne parowanie zależy głównie od temperatury otoczenia i wilgotności powietrza, a w stanie patologicznym od czynników zatrzymujących wodę w organizmie, m. in. od stężenia w tkankach produktów wzmożonej przemiany w czasie gorączki i od wydolności filtracyjnej nerek. Działanie diuretyczne wody w odróżnieniu od działania krystaloidów nie jest działaniem odwadniającym organizm. Podawanie dużych ilości wody i płynów jest wskazane w zatruciach, a także w skazach, jak np. skaza moczanowa, i w kamicach nerkowych, lecz nigdy w obrzękach.

## 2. Środki moczopędne działające bezpośrednio na nerki

Należą tutaj: tiazydy (hydrochlorotiazyd), silne diuretyki pętli nefronu (furosemid), inhibitory anhidrazy węglowej, antagoniści aldosteronu, metyloksantyny, organiczne połączenia rtęci, wymienniki jonowe, ziółka.

Tiazydy. Leki te działają na kanaliki dalsze i przewody zbiorcze. Należą tutaj chlorotiazyd i hydrochlorotiazyd. **Hydrochlorotiazyd** (Hydrochlorothiazide\*, *Hydrochlorothiazidum*<sup>o</sup>, Hypotiazyd, Vetidrex) działa szybciej i silniej niż chlorotiazyd. Wywołuje diurezę po upływie 1 godz. od chwili podania i osiąga szczyt działania po 6 godz. Ma on właściwości antagonizowania mineralokortykosterydów (aldosteron, dezo-kortykosteron) oraz hamowania aktywności fosfodiesterazy katalizującej hydrolizę cAMP. Nie wiadomo jednakże, czy ma to związek z działaniem diuretycznym. Lek ten znajduje zastosowanie w obrzękach wymion.

Tiazydy hamują resorpcję zwrotną sodu, potasu, jonów chlorowych i węglanowych. Nie wywołują jednak kwasicy, lecz hiponatremię i hipokaliemię. Dopiero w dużych dawkach hamują działanie anhidrazy węglowej i tą drogą mogą powodować kwasicę (patrz dalej inhibitory anhidrazy węglowej).

W przypadku stosowania tiazydów i innych saluretyków zubożających organizm w potas należy podawać preparaty potasowe. W leczeniu ludzi stosuje się leki saluretyczne utrzymujące dodatni bilans potasu przez zwiększenie wydalania jonów sodowych — Amilorid<sup>o</sup>.

Dawkowanie tiazydów u zwierząt: chlorotiazyd — 12—15 mg/kg *per os*, 10 mg/kg dożylnie; hydrochlorotiazyd — 1 mg/kg *per os* lub dożylnie.

Silne diuretyki. Należą tutaj pochodne kwasu antranilowego — furosemid oraz pochodne kwasu aryloksyoctowego — kwas etakrynowy. Leki te nazywane są także diuretykami pętli nefronu.

Ponadto saluretykiem o bardzo silnym i długotrwałym działaniu (diureza trwa 48 godz.) jest pochodna benzenosulfonamidu — Chlortalidone\* (Hydroton).

**Furosemid** (Furosemide\*, *Furosemidum*<sup>o</sup>, Lasix) — kwas 4-chloro-N-(2-furylometylo)-5-sulfamylaantranylowy — jest sulfonamidem o działaniu moczopędnym silnym i szybkim, lecz krótkotrwałym — działa około 4 godzin. Podany domięśniowo wzmaga wydalanie wody 2—3-krotnie, a jonów sodowych i chlorowych 6—7-krotnie, przy czym wzrasta także wydalanie potasu. Aby uzyskać ten sam efekt diuretyczny po podaniu *per os*, dawkę należy zwiększyć 5-krotnie. Furosemid stosowany łącznie z innym diuretykiem potęguje wydalanie moczu, nie można jednakże łączyć go z kwasem etakrynowym (patrz niżej), gdyż obydwa te związki mają ten sam punkt uchwytu działania na nerkę (pętla nefronu), co

zwiększa ich cytotoksyczność, m. in. także na komórki  $\beta$  w trzustce. Ponadto szybko wywołują alkalozę metaboliczną wskutek zbyt intensywnego wydalania chlorków i jonów wodorowych. Furosemid podawany przez długi czas wywołuje obumarcie tkanki wątrobowej.

U zwierząt furosemid może być stosowany pomocniczo w leczeniu schorzeń, którym towarzyszą obrzęki — ochwat, puchlina wodna skóry z niewydolnością serca, obrzęki płuc, zapalenie mięśni, patologiczne obrzęki wymienia i obrzęki przyranne po trzebieeniu.

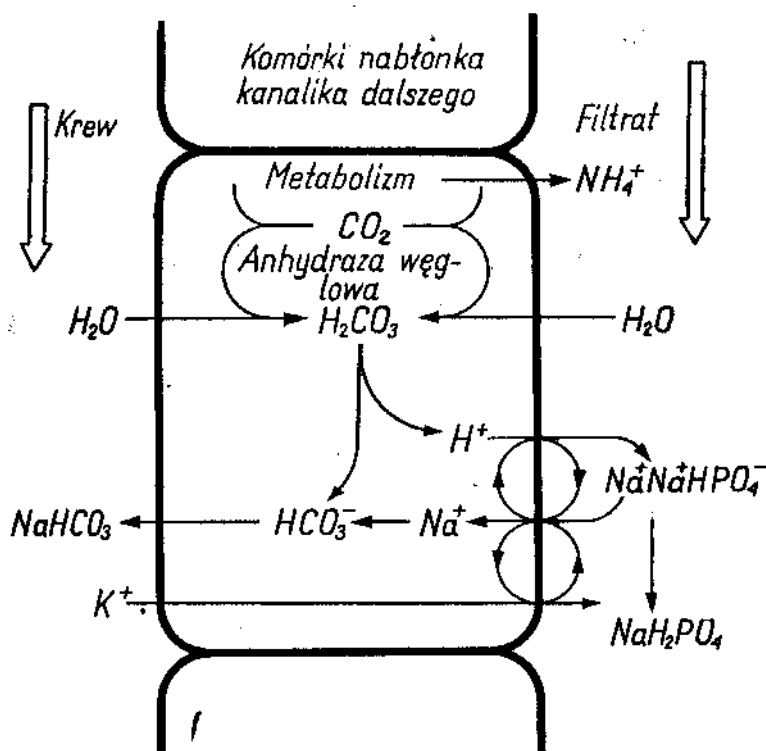
Dawkowanie: pies, kot 5 mg/kg *per os* — dawkę można powtórzyć co 6—8 godz.; koń 1,5—3 mg/kg.

**Kwas etakrynowy** (Etacrynic\* acid, *Acidum ethacrynicum*, Edekrin) — kwas [2,3-dichloro-4-( $\alpha$ -etyloakryloilo)-fenoksy]-octowy — utrzymuje diurezę około 8 godz. Punktem uchwytu działania jest cały nefron. Lek chelatuje grupy sulfhydrylowe i unieczynnia enzymy oddechowe, wskutek czego hamuje resorpcję sodu i wody w kanalikach bliższych i dalszych oraz w pętli nefronu. Nie oszczędza także jonów potasowego i wodorowego. Zwiększa kwasowość moczu. W rezultacie takiego wpływu następuje wprawdzie szybkie odwodnienie organizmu, ale jednocześnie pojawia się hipokaliemia i alkaloz, a ponadto obniża się ciśnienie krwi. Lek ten jest przy tym dość toksyczny. Znajduje zastosowanie jedynie w leczeniu obrzęków szczególnie opornych na inne leki moczopędne. W ostrym obrzęku płuc jest środkiem z wyboru stosowanym dożylnie. Dawkowanie u psów i kotów jak furosemidu.

Inhibitory anhidrazy węglowej i antagoniści aldosteronu. Rozróżnia się dwa podstawowe mechanizmy oszczędzania zasad: 1) związany z anhidrazą węglową i 2) z fizjologiczną rolą aldosteronu (str. 216). Czynność anhidrazy węglowej w nerce warunkuje wchłanianie zwrotne dwuwęglanu sodowego, a od aldosteronu zależy wybiórcze wchłanianie zwrotne chlorku sodowego. Zahamowanie jednego z tych mechanizmów prowadzi do diurezy.

Wymianę jonów w nerce pod wpływem anhidrazy węglowej przedstawia ryc. X.2. Tworzenie się kwasu węglowego z  $\text{CO}_2$  i  $\text{H}_2\text{O}$  przebiega 300 razy szybciej w obecności anhidrazy węglowej niż bez udziału tego enzymu:  $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$ . W komórkach kanalików jony wodorowe wymieniają się z dwuwęglanem sodowym. Ten ostatni przechodzi do krwi, a jon wodorowy do moczu pierwotnego w kanaliku. Tam wchodzi on w reakcję z  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  i przekształca go w  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (sposób eliminacji słabych kwasów), uwalniając przy tym jon sodowy, który podlega wtórnej resorpcji. Prowadzi to do wzrostu kwasowości moczu, co z kolei sprzyja dyfuzji amoniaku z komórek nabłonka do moczu. Jest to dodatkowy sposób wiązania i wydalania jonów wodorowych, gdyż do moczu wydala się nie  $\text{NH}_3$ , lecz  $\text{NH}_4$  jako  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (sposób eliminacji silnych kwasów).

Inhibitorem anhidrazy węglowej jest acetazolamid



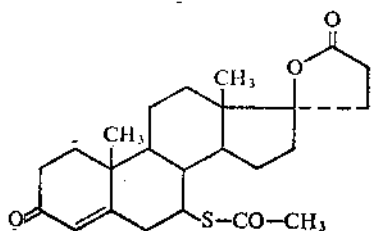
Ryc. X.2. Rola anhidrazy węglowej w wymianie jonów w nerce — oszczędzanie zasad

(Acetazolamide\*, Diuramid°) — heterocykliczny sulfonamid (2-acetyloamino-1,3,4-tiadiazolo-5-sulfonamid). Hamuje on w kanaliku dalszym, a najprawdopodobniej w całym nefronie wymianę jonową między jonami wodorowymi i sodowymi. Efektem końcowym działania jest zmniejszenie wydalania jonu wodorowego i zwiększone wydalanie z moczem dwuwęglanów oraz zasadowych fosforanów sodowych i potasowych, bez zmian w ilości wydalonych jonów chlorowych. Równocześnie obniża się zawartość amoniaku w moczu i podwyższa pH. Zmniejsza się rezerwa alkaliczna krwi i dochodzi do kwasicy, która hamuje moczopędne działanie leku. Inhibitory anhidrazy węglowej nie nadają się zatem do długotrwałego stosowania.

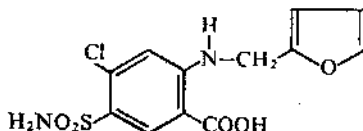
Nadmienić należy, że anhidraza węglowa w płucach uwalnia  $\text{CO}_2$  z erytrocytów. Toteż inhibitory tego enzymu zmniejszają usuwanie  $\text{CO}_2$  z powietrzem wydechowym.

Dawkowanie acetazolamidu: 1—3 mg/kg/24 godz. per os lub 1 mg/kg/24 godz. i.m.

Antagonistą aldosteronu jest **spironolakton** (Aldactone) związek o budowie sterydowej. Przyjmuje się, że jednym z głównych etiologicznych czynników odpowiedzialnych za powstawanie obrzęków



*Spironolakton*



*Furosemid*

w chorobach serca, nerek, wątroby jest zwiększone wydzielanie aldosteronu. Hormon ten wzmacnia resorpcję zwrotną sodu i wody w nerkach oraz wydalanie z moczem jonów potasowych, wodorowych i amonowych. Ograniczenie wydalania wody zwiększa jej ilość w przestrzeni pozakomórkowej, co jest bezpośrednim powodem obrzęków. Wydzielanie aldosteronu jest regulowane przez system renina—angiotensyna oraz przez ACTH i współczynnik  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  w osoczu.

Spironolakton antagonizuje wpływ aldosteronu i przez to zwiększa w kanalikach dalszych wydalanie jonów sodowych i chlorowych, przy czym obniża ogólne ciśnienie krwi. Ponieważ nie zwiększa wydalania potasu; zaliczany jest do tzw. diuretyków oszczędzających potas (potassium sparing diuretica). Działanie tego leku rozwija się powoli (w ciągu 2—3 dni), ale za to trwa jeszcze dobę po zaprzestaniu podawania. Spironolakton zaliczany jest do słabych środków diuretycznych i zazwyczaj stosuje się go łącznie z tiazydami lub innymi lekami moczopędnymi, w dawce 0,5—1,5 mg/kg *p.o.*

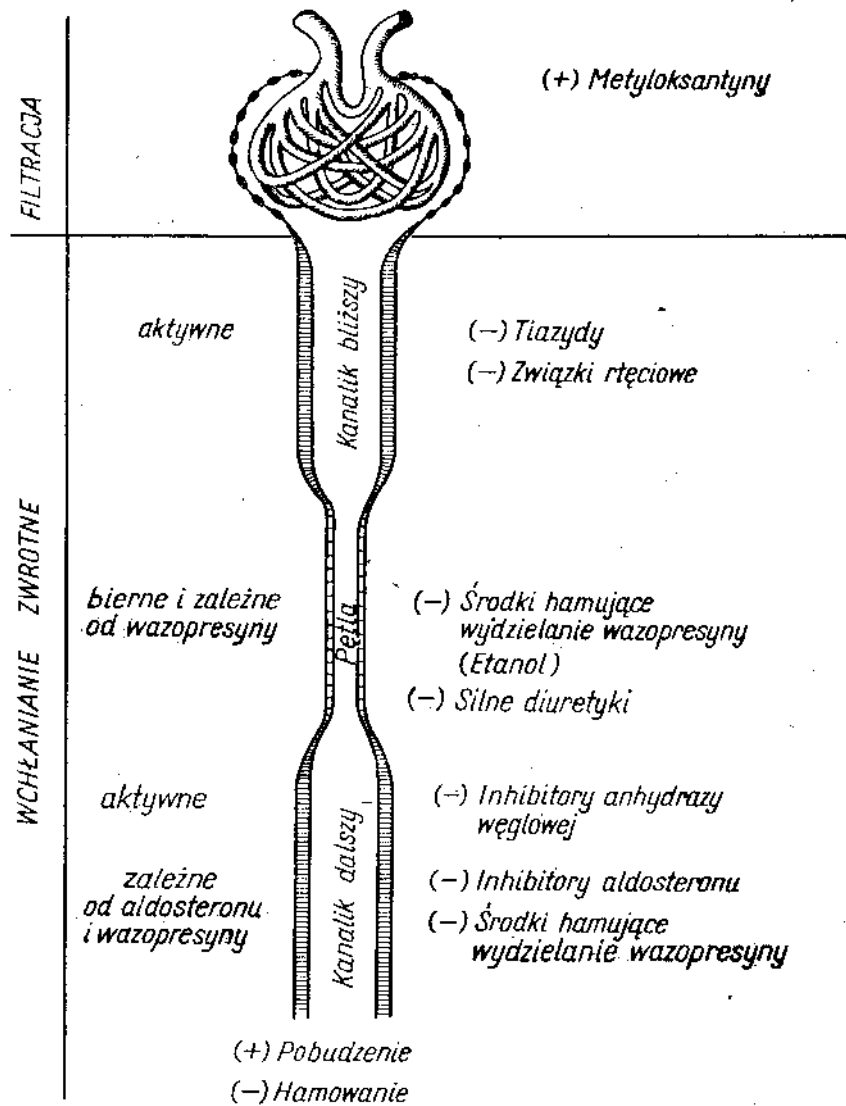
Inne leki diuretyczne: metyloksantyny, połączenia rtęci, ziółka.

Metyloksantyny (teofilina, teobromina, kofeina) działają moczopędnie w zasadzie zarówno w sposób pośredni, jak i bezpośredni. Mechanizm działania pośredniego związany jest z wpływem na serce (wzrost ciśnienia krwi i ciśnienia filtracyjnego w nerkach) oraz z hydremią krwi w wyniku odpełnienia koloidów. Natomiast, gdy chodzi o bezpośredni wpływ na nerki, to rozszerzają one naczynia krwionośne nerek oraz uruchamiają krążenie i sączenie w nieczynnych kłębuszkach u osobników z niewydolnym krążeniem. Prócz tego w kanalikach zbiorczych zwiększają przepuszczalność dla wody i hamują prawdopodobnie resorpcję zwrotną sodu. Właściwości diuretyczne tych związków są słabe w porównaniu z poprzednio opisanymi lekami moczopędnymi i dlatego nie mają one większego znaczenia leczniczego; najsilniej z nich działa teofilina i jej pochodna aminofilina.

Organiczne połączenia rtęci wzmacniają diurezę przez hamowanie wchłaniania zwrotnego. Wydalane są w postaci kompleksowych związków z cysteiną, co może wskazywać, że chemizm działania polega

na blokowaniu grup sulfhydrylowych enzymów oksydoredukcyjnych i obniżeniu stabilności membran. Nie jest to swoista reakcja dla nerek, ale ponieważ są one narządem wydalniczym, to dochodzi w nich do znacznej koncentracji leku, co z kolei wywołuje w kanalikach nerkowych silniejsze następstwa niż w innych narządach. Efektem działania upośledzającego metabolizm nabłonka kanalików jest hamowanie w nich czynnej resorpcji jonów sodowych, chlorowych i wody. Tak działają merkurofilina i mersalyl.

Leków tych nie stosuje się u zwierząt ze względu na toksyczność rtęci. Ziółka moczopędne (*Species diuretica*) działają łagodnie i są



Ryc. X.3. Punkt uchwytu działania leków diuretycznych w nefronie



wykorzystywane przez ludzi do leczenia zachowawczego lub w celach profilaktycznych, głównie w schorzeniach dróg moczowych i chorobach reumatycznych. Moczopędnie działają zawarte w roślinach glikozydy, saponiny, flawony, olejki eteryczne. W grę wchodzi zazwyczaj następujące surowce roślinne: liść brzozy (*Folium Betulae*), ziele polonicznika (*Herba Herniariae*), korzeń lubczyka (*Radix Levistici*), liść mącznicy (*Folium Uvae ursi*), ziele skrzypu (*Herba Equiseti*), owoc anyżku (*Fructus Anisi*), owoc pietruszki (*Fructus Petroselinii*); najsilniej zaś moczopędnie działa owoc jałowca (*Fructus Juniperi*).

Leki moczopędne, z wyjątkiem środków wywołujących hydremię, nie nadają się do leczenia obrzęków występujących na tle nerczycy (*nephrosis* — zwyrodnienie kanalików nerkowych). W takim przypadku podaje się środki uszczelniające naczynia i utrudniające przenikanie wody do tkanek (*Calcium chloratum*, dekstran, hiperonkotyczne roztwory suchego osocza, globulin, albumin).

Endogennym czynnikiem antydiuretycznym jest hormon powstający w podwzgórzu i magazynowany w tylnym płacie przysadki — **wazopresyna**. Aczkolwiek, jak już z samej nazwy tego hormonu wynika, kurczy on mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, zwłaszcza wieńcowych, to do regulacji diurezy wystarczą 100-krotnie niższe stężenia. Wynika stąd, że znikome znaczenie fizjologiczne ma jego wpływ na naczynia wobec podstawowego zadania, którym jest zagęszczenie moczu. Molekularny mechanizm działania wazopresyny jest związany z systemem transportu przez błonę komórkową. Prawdopodobnie ma on polegać na wzroście przepuszczalności błony kanalików dla wody, tj. na ułatwianiu wędrówki wody stosownie do gradientu siły osmotycznej. Inaczej mówiąc, wazopresyna jest związana z biernym transportem wody. Wydalany mocz w czasie działania tego hormonu jest silnie zagęszczony wskutek wzmożonej resorpcji wody. Zwierzęta żyjące w ciepłym klimacie, jak np. wielbłądy, są bardziej wrażliwe na działanie wazopresyny niż bydło i psy chłodnych stref kłimiatycznych. W warunkach niedostatku wody w organizmie wazopresyna powoduje wzmożone wydalanie chlorku sodowego. Związkom chemicznym, które powodują zahamowanie diurezy i kurczą mięśnie gładkie, jak morfina, nikotyna, kłofibrat (lek przeciwmiażdżycowy) przypisuje się zdolność uwalniania wazopresyny, natomiast alkoholowi etylowemu wpływ antagonistyczny, jako że rozkurcza naczynia krwionośne i działa moczopędnie. Antydiuretycznie działa też serotonina.



