

Katedra i II Klinika Chorób Wewnętrznych. Wydział Lekarski. Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: doc. dr med. Jan Kowalewski

Leon WOJDYŁO, Izabella ZATOŃSKA

**Badania nad działaniem politiazydu* w przewlekłej zastoinowej
niewydolności serca**

**I. Wpływ politiazydu na diurezę, przesączanie kłębkowe, wydalanie
w moczu niektórych elektrolitów i ich poziomy w surowicy krwi
oraz na stan ogólny chorych**

Исследования действия политиазида при хронической застойной недостаточности сердца. I. Влияние политиазида на диурез, клубочковую фильтрацию, выделение в моче некоторых электролитов и их уровни в сыворотке крови и на общее состояние больных

Observations on the Action of Polythiazide in Congestive Heart Failure.

I. The Influence of Polythiazide on the Diuresis, Glomerular Filtration, Excretion of some Electrolytes in Urine and their Levels in Serum, and on the General Condition of Patients

W 1957 r. Novello i Sprague wprowadzili do leczenia stosowany doustnie syntetyczny lek moczopędny chlorotiazyd (1-dwutlenek 6-chloro-7-sulfamilo-1,2,4-benzotiadiazyny) (6). Od tego czasu liczba moczopędnych związków wywodzących się z benzotiadiazyny, nazywanych tiazydami, zwiększyła się znacznie, a ich mechanizm działania był przedmiotem licznych prac badawczych (1, 5, 7, 8, 10).

Jedną z nowych pochodnych benzotiadiazyny jest politiazyd otrzymany przez McManusa (4). Jest to 2-metylo,3,4, dwuhydro-3-(2,2,2-trójfłuro-etylotiometylo) - 6-chloro-7-sulfamilo - 1,2,4-benzotiadiazyna. Wstępne badania wykazały, że politiazyd w porównaniu z wcześniej zsyntetyzowanymi tiazydami bardziej nasila wydalanie sodu, mniej zwiększa wydalanie potasu (2, 3, 9), posiada silniejsze i dłuższe działanie moczopędne (9). W sprzedaży znany jest pod nazwą fabryczną „Renese” lub „P-2525” w tabletkach po 2 mg oraz w ampułkach po 2 mg do wstrzyknięć dożylnych lub domięśniowych.

* Renese (P-2525) firmy Pfizer.

Celem naszej pracy jest ocena przydatności politiazylu w leczeniu przewlekłej niewydolności krążenia.

Dobór przypadków i metodyka badań

Badania wykonano u 38 chorych (27 kobiet i 11 mężczyzn) w wieku od 22 do 64 lat, u których przewlekła niewydolność krążenia powstała w następstwie wad serca (18 osób), przewlekłego zespołu płucno-sercowego (13 osób), uszkodzenia serca wywołanego miażdżycą naczyń wieńcowych (7 osób).

34 chorym politiazyl podawano doustnie w ilości 4 mg na leczenie, w 2 dawkach po 2 mg w odstępie 6 godzin. 10 chorym z bardzo dużymi obrzękami lek zastosowano w wstrzyknięciu domięśniowym (2 mg). U 6 z nich podany doustnie nie zwiększył diurezy, u 4 przyjęcie doustne leku uniemożliwiały wymioty. 12 chorym, którym obrzęki nawracały, leczenie drogą doustną powtarzano jeszcze 2-krotnie w odstępach 6 do 10 dniowych.

Chorzy poddani byli dokładnej obserwacji klinicznej, otrzymywali dietę zawierającą około 80 mEq NaCl i 1500 ml wody na dobę, mierzono im codziennie dobowe wydalanie moczu. Przed podaniem leku obliczano dobowe wydalanie w moczu sodu, chloru, potasu, wapnia i kreatyniny, a w surowicy krwi oznaczano ich poziomy, obliczano średnią dobową wielkość przesączania kłębkowego (clearance kreatyniny endog.). Badania powtarzano po zastosowaniu politiazylu. Wyniki poddano analizie statystycznej, podano wartości średnich arytmetycznych, wartości krańcowe i wartości względne (%). Za istotne przyjęto te wartości, dla których wartość funkcji testowej była nie mniejsza od wartości granicznej danej funkcji dla $P=0,05$.

Wyniki

Politiazyl zastosowany drogą doustną u 34 chorych, u 28 wykazał działanie lecznicze. Objawiało się ono statystycznie istotnym nasileniem wydalania moczu o statystycznie istotnej zwiększonej zawartości sodu, chloru, potasu i wapnia (tab. 2). Równolegle do nasilenia diurezy zmniejszały się obrzęki, duszność, sinica, poprawiało się poczucie chorych. Działanie moczopędne utrzymywało się w 2, w mniejszym stopniu w 3 dobie po przyjęciu leku. Po tym czasie diureza powracała do wielkości wyjściowej, jednak u 7 osób wystąpił skąpomocz (u 4 w 3 dniu, u 3 w 4 dniu). Podobne działanie wykazywał politiazyl u chorych, którym leczenie powtarzano jeszcze 2-krotnie.

Spośród 6 osób nie reagujących na to leczenie, u 5 osób zwiększyła się diureza i wydalanie w moczu elektrolitów po zastosowaniu leku w wstrzyknięciu domięśniowym. Dobrą diurezę i cofanie się obrzęków

Tab. 1. Wydalanie sodu i potasu w moczu w ciągu 24 godzin przez osoby zdrowe po jednorazowym, doustnym zastosowaniu leków tiazydowych *

24 hr excretion of sodium and potassium in urine by healthy persons after single oral administration of thiazide medicines

Nazwa zastosowanego leku tiazydowego	Dawka w mg.	Sód w mEq	Potas w mEq	Wskaźnik Na : K
Chlorotiazyd	2000	104	41	2,5
Hydrochlorotiazyd	50	150	52	2,9
Flumetiazyd	2000	90	23	3,9
Hydroflumetiazyd	50	133	39	3,4
Benzotiazyd	50	130	27	4,8
Benzydroflumetiazyd	5	170	21	8,1
Trójjchlorometiazyd	8	168	28	6,0
Politiazyd	8	194	23	8,4

* Podano nasilenie wydalania Na i K w mEq/dobę w porównaniu do dobowego badania kontrolnego wykonanego przed podaniem leków. Na podstawie doniesienia Forda (3).

stwierdziliśmy po wstrzyknięciu domięśniowym politiazydu również u 3 następnych chorych, którym nie mogliśmy podać leku drogą doustną z powodu wymiotów.

Leczenie politiazydem nie powodowało statystycznie istotnych zmian w poziomach elektrolitów surowicy krwi (tab. 3), nie wpływało na wielkość przesączania kłębkowego (tab. 2). Politiazyd w stosowanych ilościach okazał się lekiem mało toksycznym. Jedynie 6 chorych, którzy zareagowali na leczenie diurezą przekraczającą 2500 ml/dobę, uskarżało się na krótkotrwałe osłabienie, nasilone pragnienie i prostrację.

O m ó w i e n i e

W naszych badaniach politiazyd okazał swą skuteczność w 82%. Uzyskany wynik musimy uznać za bardzo dobry, jeśli uwzględnimy, że spośród 30 skutecznie leczonych chorych 18 nie zareagowało zwiększeniem diurezy na stosowany uprzednio hydrochlorotiazyd.

Po okresie nasilonej diurezy wywołanej działaniem politiazydu u 7 osób wystąpił skąpomocz (u 4 w 3 dniu, u 3 w 4 dniu). Jest to tzw. objaw odwrócenia (reboud phenomenon) wywołany odblokowaniem nabłonka cewek nerkowych, czas więc jego powstania należy przyjąć za koniec działania leku. Można więc przypuszczać, że działa on 2, 3 doby, a więc dłużej niż dotychczas stosowane tiazydy (3, 7, 10). Szczególnie korzystnie wpływał politiazyd na wydalanie w moczu elektrolitów, zwiększając znacznie wydalanie sodu, nieznacznie tylko potasu. Wskaźnik

Tab. 2. Wydalanie w ciągu 24 godzin moczu (w ml), elektrolitów (w mEq) i wielkość przesączania kłębkowego (w ml/min.) u chorych z przewlekłą niewydolnością krążenia przed leczeniem politiazidem (A) i po jednorazowym zastosowaniu politiazidu (B) doustnie 4 mg (grupa I) i domięśniowo 2 mg (grupa II) Podano wartości krańcowe, średnie arytmetyczne i wartości względne (%)

24 hr excretion of urine (in ml), electrolytes (in mEq) and the amount of glomerular filtration (in ml/min.) in the patients with chronic insufficiency of circulation before the treatment with polythiazide (A), and after single administration of polythiazide (B) — orally 4 mg (group I) and intramuscularly 2 mg (group II).

Extreme values, arithmetic mean and relative values are given (%)

Badanie		Ilość osób	Wartości	Dobowa diureza	Sód	Chlor	Potas	Wapń	Przes. kłębk.
A	Grupa I	34	od	420	42,3	48,7	21,7	2,12	48
			do	880	115,2	121,3	51,4	4,15	115
			średnie	773	63,4	65,4	30,8	3,34	76
	Grupa II	10	od	390	45,3	48,1	25,4	2,15	50
			do	875	105,4	112,2	49,7	4,72	98
			średnie	762	59,2	64,7	31,5	3,41	73
Średnie z grupy I i II			770	62,2	65,2	31,0	3,36	75	
%			100%	100%	100%	100%	100%	100%	
B	Grupa I	34	od	1220	165,3	178,4	35,3	3,17	50
			do	2630	362,1	370,3	78,7	8,95	118
			średnie	1936	251,4	261,0	58,7	5,17	81
	Grupa II	10	od	1270	142,8	152,3	38,4	2,93	55
			do	2440	330,7	350,4	80,5	8,12	112
			średnie	1950	252,1	262,0	58,0	5,10	76
Średnie z grupy I i II			1940	251,6	261,3	58,5	5,15	80	
%			252%	406%	401%	189%	153%	106%	

stosunku nasilenia wydalania sodu do nasilenia wydalania potasu (w mEq/dobę) wynosił 6,8 ($\text{Na } 189,6 \text{ mEq} : \text{K } 27,5 \text{ mEq} = 6,8$), był więc większy od stwierdzanego w czasie leczenia hydrochlorotiazylem lub benzotiazylem (3, 7, 10), mniejszy jednak od wskaźnika otrzymanego przez F o r d a po zastosowaniu politiazidu u osób zdrowych (tab. 1), (3). Przyczyną ostatniego faktu są zapewne zaburzenia gospodarki elektrolitowej u chorych z przewlekłą niewydolnością krążenia.

Badania nasze wskazują na znaczną przydatność stosowania politiazidu w wstrzyknięciach domięśniowych u tych chorych, u których podanie leku drogą doustną jest niemożliwe z powodu wymiotów lub złego wchłaniania z przewodu pokarmowego. Na podkreślenie zasługuje

Tab. 3. Poziomy elektrolitów (w mEq/L) i kreatyniny end. (w mg%) w surowicy krwi u chorych z przewlekłą niewydolnością krążenia przed leczeniem politiazydą (A) i po jednorazowym zastosowaniu politiazydu (B) doustnie 4 mg (grupa I) i domięśniowo 2 mg (grupa II). Podano wartości krańcowe, średnie arytmetyczne i wartości względne (%)

The levels of electrolytes (in mEq/L) and endogenous creatinine (in mg%) in the serum of patients with chronic insufficiency of circulation before the treatment with polythiazide (A) and after single administration of polythiazide (B) — orally 4 mg (group I) and intramuscularly 2 mg (group II). Extreme values, arithmetic mean and relative values are given (%)

Badanie		Ilość osób	Wartości	Sód	Chlor	Potas	Wapń	Kreat. endog.
A	Grupa I	34	od	133,2	98,5	3,7	4,5	1,1
			do	158,0	107,4	4,8	5,9	2,5
			średnie	148,2	102,2	4,1	5,2	1,5
	Grupa II	10	od	136,8	98,9	3,5	4,4	1,3
			do	156,7	107,3	4,6	5,8	2,4
			średnie	148,4	103,2	4,2	5,3	1,6
Średnie z grupy I i II %			148,2 100%	102,5 100%	4,1 100%	5,2 100%	1,5 100%	
B	Grupa I	34	od	132,8	99,4	3,5	4,4	1,2
			do	152,4	106,3	4,5	5,7	2,3
			średnie	144,1	101,0	3,9	4,9	1,7
	Grupa II	10	od	136,2	99,1	3,4	4,3	1,2
			do	154,0	104,2	4,6	5,8	2,5
			średnie	142,8	101,5	4,0	5,2	1,7
Średnie z grupy I i II %			143,8 97%	101,0 98%	3,9 95%	5,0 96%	1,5 100%	

dobra tolerancja leku. Nawet u najciężej chorych nie stwierdziliśmy poważniejszych objawów ubocznych. Objawy mniej groźne występowały rzadko i nigdy nie zmuszały nas do zaprzestania leczenia.

Wnioski

1) Działanie politiazydu w przewlekłej niewydolności krążenia polega na zwiększaniu wydalania moczu, a w nim sodu, chloru, nieznacznie tylko potasu i wapnia, nie wpływa natomiast na wielkość przesączania kłębkowego.

2) Politiazyd działał również w tych przypadkach, w których nie przynosił poprawy hydrochlorotiazyd.

3) Politiazyd w mniejszym stopniu nasila wydalanie w moczu potasu, aniżeli uprzednio zsyntetyzowane tiazydy. Bardziej natomiast od nich nasila wydalanie sodu, zwiększa też bardziej wielkość dobowej diurezy.

4) Politiazyd w stosowanych przez nas ilościach nie powodował wyraźniejszych zmian w składzie elektrolitów surowicy krwi, ani też poważniejszych objawów ubocznych.

PIŚMIENNICTWO

1. Assali N., Judd L., Mondz N.: J. A. M. A., 169, 26—28, 1959.
2. Ford R. V.: Current Ther. Res., 3, 320—324, 1961.
3. Ford R. V.: Med. Clin. N. A. P., 45, 961—972, 1961.
4. Klapper M. S., Richard L.: Southern Med. J., 55, 297—300, 1962.
5. Laragh J. H. i wsp.: J. A. M. A., 166, 145—149, 1958.
6. Novello F. C., Sprague J. M.: J. Am. Chem. Soc., 79, 2028—2032, 1957.
7. Ofstad J.: Acta Med. Scand., 166, 445—448, 1960.
8. Seller R. H. i wsp.: Current Ther. Res., 5, 198—300, 1963.
9. Tapia F. A.: Current Ther. Res., 3, 365—369, 1961.
10. Wojdyło L. i wsp.: Pol. Tyg. Lek. 16, 875—881, 1961.

Otrzymano 8 II 1969.

РЕЗЮМЕ

У 38 больных с хронической недостаточностью кровообращения применяли при лечении политиазид. Констатировали, что политиазид увеличивает количество выделяемой мочи с увеличением содержания натрия и хлора в большей степени, а калия и кальция в меньшей степени. Интенсивность выделения калия меньше, чем после применения предварительно синтезированных тиазидов. Терапевтическое действие политиазида проявлялось также у тех больных, при лечении которых прежде применяли гидрохлортиазид и который не дал результатов. Побочных явлений после применения политиазида не обнаружили.

SUMMARY

The diuretic action of polythiazide was observed in 38 patients with congestive heart failure. This drug has produced marked diuresis and increased excretion of sodium and chlorine in urine. Potassium and calcium excretion was only slightly elevated. Polythiazide has also showed the diuretic action in patients who were resistant to the earlier synthetized thiazides. No important side effects have been observed.