

З. М. СИМОНЯН

ВЛИЯНИЕ ГИПОТИАЗИДА НА ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ ОБМЕН ПРИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Мочегонные средства в клинике внутренних заболеваний занимают одно из важных мест. Арсенал мочегонных средств, особенно в последние годы, обогатился.

За последнее десятилетие клиническое применение получил целый ряд гетероциклических сульфаниламидных производных, вводимых перорально и оказывающих диуретическое действие. Такими соединениями являются ацетазоламид (фонурит), созданный в 1950 г. Роблином и его сотрудниками, хлоротиазид, синтезированный в 1956 г., гидрохлортиазид (гипотиазид), синтезированный в 1958 г. и отличающийся от хлоротиазида лишь гидрированным гетероциклическим кольцом.

Механизм диуретического действия гипотиазида мало изучен. Не подлежит сомнению, что производные хлоротиазида первично подавляют реабсорбцию натрия и хлора в почечных канальцах, следствием чего является повышение выделения воды. Однако до сих пор не решен вопрос о том, на который из двух ионов влияют производные хлоротиазида первично. Одни считают подавление реабсорбции хлорида первичным, другие же авторы, на основе современной теории реабсорбции катионов [7], считают подавление реабсорбции натрия первичным. Ратнер Н. А., Глезер Г. А., Спивак Г. Л., Шарапов У. Б. [2] считают, что снижение реабсорбции натрия в канальцах следует считать главной основой почечного механизма диуретического действия гипотиазида.

Сульфаниламидные мочегонные (гипотиазид) получили широкое применение при отеках, связанных с сердечно-сосудистой недостаточностью. Установлено, что еще задолго до появления первых клинических симптомов недостаточности кровообращения у больных с заболеванием сердечно-сосудистой системы увеличивается содержание обменоспособного натрия в организме, вслед за этим повышается содержание общей воды в организме. Наблюдения М. Я. Ратнер [3] за натриевым обменом организма при недостаточности кровообращения убеждают в значительной задержке этого электролита в организме, зависящей не только от повышения количества внеклеточной жидкости, но и от абсолютного увеличения содержания натрия во внутриклеточной жидкости. Помимо нарушений в обмене натрия, при недостаточности кровообращения были установлены также изменения и в обмене калия. При недостаточности кровообращения было обнаружено отчетливое понижение обменоспособного калия, которое зависит главным образом от потери клеточного

калия. Поскольку необходимо постоянство концентрации катионов во всех отделах внутренней среды организма, в частности во внутриклеточной жидкости, надо полагать, что повышение внутриклеточного натрия, с одной стороны, и понижение внутриклеточного калия—с другой, процессы, в известной степени взаимно обусловленные. При этом первично происходит задержка натрия в организме, в силу осмотических факторов, вторично приводящая к ретенции воды, избытки которой локализуются во внеклеточном пространстве. Задерживаемый при этом натрий частично проникает во внутриклеточное пространство, вытесняя оттуда калий [3]. В механизме нарушения электролитного обмена при недостаточности кровообращения важную роль играют минералокортикоидные гормоны надпочечников и особенно наиболее активный из них альдостерон, обладающий способностью понижать экскрецию натрия, в то же время усиливая экскрецию калия [8]. Некоторым исследователям удалось обнаружить значительное усиление экскреции этого гормона при недостаточности кровообращения и параллелизм между секрецией альдостерона и выраженностью недостаточности кровообращения.

В связи с этим появился большой интерес к изучению состояния электролитного обмена при отеках, связанных с недостаточностью кровообращения, а также влияния сульфаниламидных диуретиков на водно-электролитный обмен.

Целью нашей работы было изучение состояния водно-электролитного обмена у больных с недостаточностью кровообращения при лечении сердечными глюкозидами в комбинации с сульфаниламидным мочегонным—гипотиазидом. Мы определяли у больных содержание уровня калия, натрия в сыворотке крови (натошак) и в суточной моче до и после дачи гипотиазида. Определение уровня электролитов в сыворотке крови и в суточной моче проводилось на пламенном фотометре. У каждого больного содержание уровня калия, натрия в моче определяли в течение 10—30 дней ежедневно, а в сыворотке крови 2—4 раза за время лечения. Кроме электролитного обмена нами изучалось влияние гипотиазида на вес больного, суточный диурез и клиническое состояние больного. Гипотиазид назначался нами перорально по 25 мг 2 раза в день при всех формах, в течение 5 дней с последующим 5-дневным перерывом. Все больные соблюдали постельный режим, получали стол № 10, до минимума ограничивали прием жидкости, в диету включались продукты с повышенным содержанием калия (рис, сухие абрикосы, картофель, томатный сок, яблоки и др.).

Для суждения об эффективности действия гипотиазида мы сравнивали средний диурез ежедневно до приема гипотиазида с диурезом, полученным после приема этого препарата. В динамике было обследовано 48 чел. в возрасте от 16 до 62 лет. Для установления нормального уровня натрия, калия в сыворотке крови и в суточной моче было обследовано 12 практически здоровых. На них же проводились контрольные исследования по вышеуказанной методике. Все исследованные были разделены на 5 групп:

I—практически здоровые 12 чел; II—6 больных с недостаточностью кровообращения I степени (ревматические пороки); III—8 больных с недостаточностью кровообращения IIA степени (ревматические пороки—6 человек, атеросклеротический кардиосклероз—2 чел.); IV—10 больных с недостаточностью кровообращения IIB степени (ревматические пороки—7 человек, атеросклеротический кардиосклероз—3 чел.); V—12 больных с недостаточностью кровообращения III степени (ревматические пороки—8 чел., атеросклеротический кардиосклероз—4 чел.).

У здоровых увеличение диуреза наблюдалось в первые же сутки дачи препарата, достигая максимума на 2—3 сутки, после чего отмечалось некоторое снижение суточного диуреза. У 7 здоровых диурез увеличился за 5 суток в среднем в 2 раза, у 5—в 1,5 раза. В большинстве случаев диурез у здоровых лиц после дачи препарата с 1000—1300 мл повышался до 1500—2000 мл. Вес здоровых уменьшился на 1—1,5 кг.

У больных II группы наблюдалось увеличение суточного диуреза: у 7 больных с 900 до 1600 мл, у 2 с 800 до 2200 мл (табл. 1). Вес больных уменьшился в среднем на 2—3 кг. У больных III группы суточный диурез у 4 в среднем с 900 мл увеличился до 3200, у 3 с 800 мл увеличился до 3500 (табл. 1). Вес больных уменьшился на 3—4 кг. У больных IV группы суточный диурез увеличился у 5 больных с 600 до 4000 мл, у 4 больных с 700 мл до 3500, у 1 больного с 800 мл доходил до 3000 (табл. 1). Вес больных уменьшился на 5—6 кг. У больных V группы отмечалось увеличение суточного диуреза у 6 больных с 400 мл до 2000, у 4—с 500 мл увеличился до 1500, у 2—с 400 мл до 1000 мл (табл. 1). Причем у больных 5 группы наблюдалось резкое увеличение суточного диуреза в первые 3 дня, а в последующие дни уменьшался суточный диурез до 600—400 мл. Вес больных уменьшился на 4—5 кг.

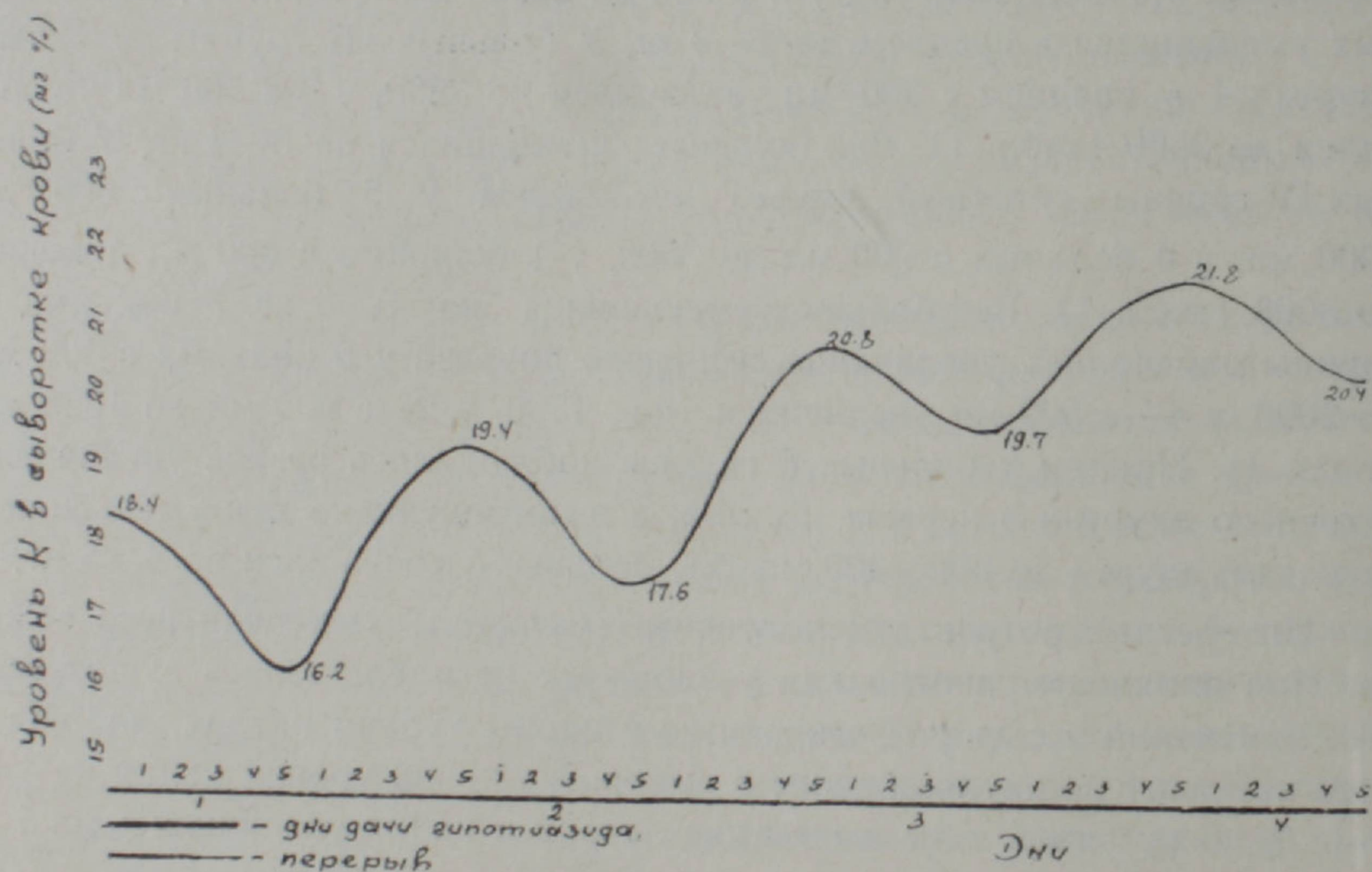
Интересные результаты получены со стороны электролитного обмена. Под влиянием гипотиазида у здоровых не наблюдалось существенных изменений в сыворотке крови со стороны уровня натрия, наблюдалось незначительное понижение в сыворотке крови уровня калия на 1—2 мг %. В суточной моче выделение натрия и калия увеличилось на 1—2 г (табл. 1).

Как было указано выше, при недостаточности кровообращения отмечалось изменение со стороны уровня натрия и калия в сыворотке крови, а также их выделение с мочой. У наших больных соответственно степени недостаточности кровообращения уровень натрия в сыворотке крови снижался у больных I степени до 372,5 мг %, IIA степени—до 280 мг %, IIB степени—до 252 мг %, III степени—до 246 мг % (табл. 1). После пятидневного лечения гипотиазидом наблюдалось повышение уровня натрия у больных соответственно степени недостаточности кровообращения: у больных I степени до 382 мг %, IIA степени—до 375 мг %, IIB степени—до 317 мг %, III степени—до 332 мг % (табл. 1).

Уровень калия в сыворотке крови до дачи препарата у больных соответственно степени недостаточности кровообращения был сравнитель-

но низким, составляя у больных I степени—20,8 мг %, IIА степени—18,8 мг %, IIБ степени—18 мг %, III степени—16 мг % (табл. 1). Интересно то, что под влиянием лечения гипотиазидом наблюдалось снижение уровня калия в сыворотке крови у больных соответственно степени недостаточности кровообращения: у больных I степени—до 18,6 мг %, IIА степени—до 16,2 мг %, IIБ степени—до 16 мг %, III степени—до 14 мг % (табл. I).

Закономерные изменения нами были отмечены со стороны уровня калия в сыворотке крови при длительном лечении гипотиазидом. После снижения уровня калия в сыворотке крови в конце первого цикла лечения гипотиазидом (на 5 день) он снова повышался во время перерыва, достигая вышеисходного уровня. Последующие пятидневные циклы лечения гипотиазидом давали аналогичные изменения уровня калия в сыворотке крови, однако менее выраженные, чем вначале. Для иллюстрации приводится кривая динамики уровня калия в сыворотке крови больной М. С. М., получившей 4 цикла лечения гипотиазидом.



Интересные данные были получены со стороны выделения натрия (в суточной моче). С развитием недостаточности кровообращения выделение натрия уменьшалось соответственно у больных I степени—до 4,342 г, IIА степени—до 2,928 г, IIБ степени—до 2,450 г, III степени—до 1,26 г. Под влиянием гипотиазида наблюдалось значительное выделение натрия соответственно степени недостаточности кровообращения: у больных I степени—до 6,560 г, IIА—до 7,154 г, IIБ степени—до 8,120 г, III степени—до 5,000 г (табл. 1).

Отмечалось также нарушение выделения калия в связи с развитием недостаточности кровообращения: так, до дачи гипотиазида количество калия в суточной моче составляло у больных I степени—2,926 г, IIА степени—1,920 г, IIБ степени—2,160 г, III степени—2,742 г. После дачи пре-

карата отмечалось увеличение выделения калия в суточной моче соответственно степени недостаточности кровообращения: у больных I степени—до 4,139 г, IIА степени—до 4,907 г, IIБ степени—до 3,480 г, III степени—до 3,424 г.

Наряду с влиянием гипотиазида на водно-электролитный обмен при недостаточности кровообращения в результате комплексной терапии у наших больных отмечалось и улучшение клинического состояния: наступало урежение пульса, исчезала одышка, сердцебиение, застойные явления, отёки туловища и асцит. У больных III степени отмечалось незначительное улучшение общего состояния. Наблюдались невыраженные изменения со стороны уровня артериального давления (снижение на 10—15 мм рт. ст.), венозное давление снижалось в той или иной степени в зависимости от исходного уровня, скорость кровотока увеличивалась, отмечались изменения со стороны белков и белковых фракций и ЭКГ.

Приведенные данные подтверждают то положение, что отмечаемое нами понижение уровня калия в сыворотке крови у больных с недостаточностью кровообращения свидетельствует об обеднении калием организма, в частности сердечной мышцы.

Многие авторы считают, что низкая концентрация уровня натрия в сыворотке крови у больных с недостаточностью кровообращения вызывается не истощением его запасов, а разведением, так как при этом общее количество натрия в организме повышается за счет его задержки в тканях. Талсо [9] с соавторами и другие связывают гипонатриемию с перераспределением в организме. По нашим данным, содержание уровня натрия в сыворотке крови у больных с недостаточностью кровообращения было в пределах нормы и с развитием недостаточности кровообращения

Таблица 1

Группы	Количество больных	Суточный диурез (мл)		Na в сыв. крови (мг %)		K в сыв. крови (мг %)		Na в суточ. моче (г)		K в суточн. моче (г)	
		до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
I группа здоровых	12	1000— 1300,0	1500— 2000	317,0	322,0	22,4	20,6	5,420	6,040	3,340	4,510
II НК I	6	900,0	1500— 2200	332,5	382,5	20,8	18,6	4,342	6,560	2,926	4,139
III НК II А	8	800,0	2500— 3200	290,0	375,0	18,4	16,0	2,928	7,154	1,920	4,907
IV НК II Б	10	600,0	3000— 4000	252,0	317,5	18,0	16,2	2,450	8,120	2,160	3,480
V НК III	12	400,0	1000— 1500	246,0	332,5	16,0	14,2	1,260	5,000	2,742	3,424

ния обнаруживало тенденцию к понижению. Под влиянием гипотиазида у наших больных увеличивалось выделение с мочой натрия и в меньшей степени калия. Нужно отметить, что натриурез под влиянием гипотиазида особенно заметно увеличивался в первый день приема лекарств и постепенно снижался в последующие дни. Выведение калия оставалось повышенным в течение всего периода наблюдения за больным, что, оче-

видно, может явиться источником недостаточности калия. Существенных изменений в уровне электролитов сыворотки крови при кратковременных приемах гипотиазида не происходило. Под влиянием гипотиазида у больных с клиническим улучшением концентрация натрия в сыворотке крови повышалась, вследствие чего увеличивалось и его выделение с мочой. При назначении гипотиазида более 5 дней (7—8 дней) мочегонное действие его постепенно ослабевало, наблюдавшаяся с первых дней дачи гипотиазида гипокалиемия увеличивалась и появлялись нежелательные побочные явления в виде головокружения, адинамии, головных болей, общей слабости. Однако следует отметить, что при лечении больных вышеуказанной методикой до 4—5 циклов серьезных токсико-аллергических осложнений мы не наблюдали.

В ы в о д ы

1. Гипотиазид вызывает выраженный диуретический эффект у больных с недостаточностью кровообращения IIА, IIБ степени, относительно меньше диуретический эффект у больных III степени. Небольшой диуретический эффект наблюдался также у группы здоровых лиц.

2. При приеме гипотиазида отмечалось повышенное выделение с мочой натрия и в меньшей степени калия, а в сыворотке крови наблюдалось увеличение уровня натрия и менее выраженное уменьшение калия.

3. Гипотиазид при длительном применении приводит к гипокалиемии. Во избежание этого рекомендуется назначить его в течение 5 дней (50 мг) с пятидневным перерывом. При такой методике лечения гипотиазид никаких токсических явлений не вызывает.

Факультетская терапевтическая клиника
Ереванского медицинского института

Поступило 28.VI 1963 г.

Զ. Մ. ՍԻՄՈՆՅԱՆ

ՀԻՊՈԹԻԱԶԻՆԻ ԱԶԴԵՅՈՒԹՅՈՒՆԸ ԶՐԱ-ԷԼԵԿՏՐՈԼԻՏԱՅԻՆ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ
ՎՐԱ ԱՐՅԱՆ ՇՐՋԱՆԱԹՈՒԹՅԱՆ ԱՆԲԱՎԱՐԱՐՈՒԹՅԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ա մ փ ո փ ու մ

Սրտային անբավականության ժամանակ հանդես եկող ախտույցների պաթոգենեզում ջրա-աղային փոխանակության խանգարումները ունեն որոշակի դեր: Քանի որ սուլֆանիլամիդային միզամուղ դեղամիջոցները ազդում են ջրա-աղային փոխանակության, հետևապես և ախտույցների դինամիկայի վրա, այդ իսկ պատճառով մեր կողմից ուսումնասիրվել է հիպոթիազիդի (որպես սուլֆանիլամիդային խմբի ամենաընդունված ներկայացուցիչներից մեկի) ազդեցությունը սրտային անբավականության ունեցող մի խումբ հիվանդների ջրա-աղային փոխանակության վրա: Հետազոտության համար դեղանյութի ազդեցությունը վաղորոք ուսումնասիրվել է կոնտրոլ կերպով 12 անողջ սուր-

յեկտներին, ապա 36 սրտային անբավականություն ունեցող հիվանդների մոտ: Արյան շիճուկի և մեզի մեջ էլեկտրոլիտների մակարդակի որոշումը կատարվել է բոցավոր ֆոտոմետրի միջոցով:

Հետազոտություններից պարզվեց, որ արյան շրջանառության 2-րդ «Ա» և 2-րդ «Բ» աստիճանի խանգարումներ ունեցող հիվանդների մոտ հիպոթիադիզը հանդես է բերում արտահայտված միզամուղ ազդեցություն: Արյան շրջանառության 3-րդ աստիճանի խանգարումների դեպքում, նրա ազդեցությունը անհամեմատ պակաս է: Կոնտրոլ խմբի մոտ նկատվել է թույլ արտահայտված միզամուղ ազդեցություն: Հիպոթիադիզի ընդունման ժամանակ, հիվանդների մոտ նկատվել է մեծ քանակությամբ նատրիումի և անհամեմատաբար քիչ կալիումի արտազատումը մեզի միջոցով: Արյան շիճուկի մեջ դիտվել է նատրիումի պարունակության բարձրացում և կալիումի մակարդակի ոչ մեծ չափերի իջեցում: Հիպոթիադիզի երկարատև օգտագործման ժամանակ, դիտվել է արյան շիճուկի կալիումի պարունակության զգալի իջեցում, որը կարող է թողնել իր սպեցիֆիկ բացասական ազդեցությունը օրգանիզմի վրա: Դրանից խուսափելու համար կիրառվել է հիպոթիադիզի կոտորակային դոզաներով ներմուծումը՝ օրական երկու անգամ 25 միլիգրամից, 5 օր տևողությամբ, 5 օրյա ընդմիջումով:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Кишфалуди Ш. Клиническое применение гипотиазида (гидрохлортиазид). Венгерская медицина, 1961.
2. Ратнер И. А., Глезер Г. А., Спивак Г. Л., Шарапов У. Б. О мочегонном и гипотензивном действии гипотиазида. Терапевтический архив, 1961, 10, стр. 92.
3. Ратнер М. Я. Нарушение водно-электролитного обмена при сердечной недостаточности. Терапевтический архив, 1961, 9.
4. Рийв Я. Я. и Хансон Х. М. Опыт применения дигидрохлортиазид (гипотиазида). Врачебное дело, 1961, 1, стр. 51.
5. Фёлди М. Расстройство обмена электролитов при сердечных заболеваниях и его практическое значение. Венгерская медицина, 1962, 4.
6. Чудновский Г. С. Содержание натрия, калия и хлора в плазме крови больных с недостаточностью кровообращения. Терапевтический архив, 1962, 1.
7. Berliner R. W., Kennedy T. V., Orloff J. Am. J. Med. 1951, v. 11, p. 274.
8. Simpson S. A., Tait J. F. Bush. J. E.—Lancet, 1952, v. 263, p. 226.
9. Talso P. J., Spofford N., Ferensi G. a. oth. Metabolism, 1956, v. 5, p. 58.