

616—008:841.7—008:811.6:612.453

DYNAMICKÉ SLEDOVÁNÍ MINERALOKORTIKOIDNÍ AKTIVITY U CHOROBNÝCH STAVŮ S RETENCÍ TEKUTINY

Plukovník MUDr. Jan HAUER, CSc., major MUDr. Antonín FRKAL
II. vnitřní odd. ÚVN (náčelník generálmajor MUDr. Jiří Smrčka)
podplukovník MUDr. Karel KOUŘÍLEK, oddělení klinických laboratoří ÚVN
(náčelník plukovník MUDr. Miroslav Arient, CSc.)
Předneseno na III. vědecké konferenci ÚVN dne 13. května 1965 v Praze

U chorobných stavů s retencí tekutiny hraje často významnou úlohu „přemrštěný“, původně účelný homeostatický antinatriuretický mechanismus aldosteronový (1, 7, 12). Jsou to tzv. sekundární hyperaldosteronismy — na rozdíl od primárního hyperaldosteronismu — Connova syndromu. Jsou 3 typy sekundárního hyperaldosteronismu (12, 13, 23): 1. U dekompenzované jaterní cirhózy s ascitem (popřípadě též u portální hypertenze s ascitem jiného původu, např. nádorového) je nadměrná stimulace sekrece aldosteronu pro hypovolémii a současně i nedostatečné enzymatické odbourávání aldosteronu chorými játry. 2. U nefrotického syndromu (nefrotické stadium glomerulonefritidy, lipidní a amyloidová nefróza, interkapilární glomeruloskleróza Kimmelstielova-Wilsonova aj.) jde o nadměrnou stimulaci sekrece aldosteronu při hypovolémii způsobené onkotickou hypotonií intravaskulární tekutiny při enormních ztrátách bílkoviny. 3. U vleklého srdečního selhání je sekrece aldosteronu zvýšena jen u **pravostranné** dekompenzace, a to ještě jen asi ve $\frac{2}{3}$ případů (15, 27). Základní porucha je v hemodynamice (1, 3, 4, 8, 11, 13, 14, 18, 25, 26, 27) a vede mimo jiné k snížení průtoku krve ledvinami; odtud reninovým-angiotenzinovým mechanismem vzniká zvýšená produkce aldosteronu (4, 16), která má za účel retenci natria a vody docílit opětného zvětšení objemu cirkulující krve. To stačí někdy za pomoci léčby klídem a kardiotoniky zlepšit průtok krve ledvinami, a tím zastavit zvýšenou produkci aldosteronu. Nevedou-li však tato opatření k zlepšení hemodynamiky, dochází k redistribuci krve z arteriální strany na stranu žilní, stou-

pá žilní tlak a většina retinované tekutiny je filtrována do tkáňových štěrbin jako edém nebo do tělních dutin jako ascites nebo hydrotorax. Objem cirkulující krve se přes retenci tekutiny nezvětšuje, nýbrž naopak spíše zmenšuje, a to je podnětem k dalšímu snížení průtoku krve ledvinami a k nadprodukci reninu, angiotenzinu a aldosteronu, čímž se „bludný kruh“ uzavírá (4, 25, 26). U vleklého srdečního selhání aldosteronový mechanismus navíc „přestřeluje“ a způsobuje nejen návrat normovolémie, nýbrž i hypovolémii; ani když je objem cirkulující krve — třeba jen dočasně — doplněn, není sekrece aldosteronu inhibována, takže původní homeostatický mechanismus je „nastaven na vyšší úroveň“, až se vytvoří nový rovnovážný stav (18). Tímto sledem událostí se základní hemodynamická porucha prohlubuje: Dochází k městnání v játrech až ke „kardiální cirhóze“ a pak přichází ke slovu ještě i nedostatečné metabolické odbourávání aldosteronu chorými játry podobně jako u „pravé“ jaterní cirhózy v pokročilém stadiu.

U těch hydropických stavů, kde je aldosteronový mechanismus významným patogenetickým činitelem, je kompetitivní inhibitor aldosteronu — spironolakton „Aldakton“ účinným pomocným lékem, který často může překonat fázi rezistence na obvyklou diuretickou léčbu (1, 2, 5, 9). Než však podáme tento lék, u nás dosud obtížně dosažitelný, je třeba se přesvědčit, zda se může v daném případě očekávat od Aldaktonu léčebný efekt, čili, zda jde nebo nejde o sekundární hyperaldosteronismus (19).

To je možno zjistit buď přímým stanovením sekrece aldosteronu diluční metodou za použití

Tab. 1

POR.Č.	JM	VEK	KLINICKÁ DG	DIETA	DIURÉZA ml/min		INDEX		ALDO-72h	KLIN. ZLEPŠ.
					PŘED - PO A	PŘED - PO A	PŘED ALD.	PŘED ALD.		
1	HF	67	ENDOMETR. LU	N	0,59	0,59	0,76	3,95		+
5	SJ	50	KARDIOSKL.	N	0,845	0,465	2,83	1,83		-
6	TH	57	KOMB. MITR. V.	N	0,472	0,842	0,44	13,69		+
7	HK	53	AO - MITR. V.	N	0,905	0,832	19,57	7,08		±
8	HJ	50	KARDIOSKL.	N	0,625	0,949	7,67	13,00	6,0	+
11	HJ	71	KARDIOSKL.	N	0,521	0,870	1,65	10,49		±
16	MH	49	VROZ. STEJ. AO	N	0,570	0,835	21,81	6,20	16,0	+
17	CJ	53	KARDIOSKL.	N	0,765	0,765	1,05	22,08		±
18	DJ	57	KOMB. MITR. V.	N	1,111	1,514	31,85	14,42		±
19	RD	56	KARDIOSKL.	S	0,625	0,670	11,68	7,93		+
20	SR	50	AO - MITR. V.	N	0,696	0,793	8,82	6,75	10,6	±
21	MK	54	COR. DULM. DEC.	S	0,682	0,756	6,84	8,63		+
23	BK	72	KARDIOSKL.	S	0,696	0,800	1,18	2,93	15,1	-
26	JK	41	KOMB. MITR. V.	N	0,388	0,751	3,17	3,68		+
28	BV	72	KARDIOSKL.	S	0,444	0,493	5,13	7,72	6,0	+

Mineralokortikoidní aktivita u nemocných s retencí tekutin kardiálního původu.

izotopu tritia podle Ullicka (4, 8, 21), nebo derivační metodou s dvěma izotopy (tritium a ^{14}C podle Klimana a Petersona — 4), nebo některou z metod chromatografického stanovení aldosteronu v moči (23).

Izotopové metody stanovení aldosteronu se v naší zemi provádějí dosud jen ojediněle a chromatografické stanovení aldosteronu v moči je velmi složitá, pracná a mnoha pracovištím nedostupná metoda. Nadto výsledek titrace aldosteronu v moči někdy nedává přesný obraz o skutečné sekreci aldosteronu u hydropických stavů, neboť na něj má vliv příjem natria v potravě a diuréza, zvláště natriuréza způsobená diuretiky i samotným spironolaktonem (19, 22).

Na sekundární hyperaldosteronismus je možno soudit též nepřímo už z nízké natriurézy a z relativně většího vylučování kalia, tedy z poměru $\text{Na}^+ : \text{K}^+$ v moči (je-li tato hodnota nižší než 0,5, je možno předpokládat sekundární hyperaldosteronismus (14). Horký a Küchel (9) sledovali mineralokortikoidní aktivitu přesněji pomocí „indexu“ vzniklého součinem diurézy v ml/min krát poměr $\text{Na}^+ : \text{K}^+$ v moči krát K^+ v mEq v séru. Ze změny tohoto indexu po diagnostickém čtyřdenním podávání spironolaktonu usuzují na přítomnost či nepřítomnost sekundárního hyper-

Tab. 2

POR.Č.	JM	VEK	KLINICKÁ DG	DIETA	DIURÉZA ml/min		INDEX		ALDO-72h	KLIN. ZLEPŠ.
					PŘED - PO A	PŘED - PO A	PŘED ALD.	PŘED ALD.		
2	TK	55	CI HEJ. DEC.	N	0,43	0,42	0,35	2,78	24,0	+
4	HV	43	CA HEJ. ASC.	S	0,625	0,785	1,09	3,13		-
9	LJ	56	CI HEJ. DEC.	S	1,389	1,389	6,83	15,25		+
10	LJ	70	NEFROT. SV	S	0,284	0,472	1,95	8,05		-
12	FJ	60	MVELOH - ASC.	S	0,277	1,215	0,41	1,85		-
15	HA	41	NEFROT. SV	N	0,716	0,821	2,68	3,64		±
22	CJ	37	FIBR. HEJ. - ASC.	S	0,696	0,905	2,01	4,68	9,0	+
24	HA	60	NEFROT. SV	S	0,521	0,835	3,75	8,94		+
27	VJ	47	CI HEJ. ASC.	N	0,555	1,977	2,00	87,07	16,0	±
33	HO	58	CA COLI - ASC.	N	0,208	0,696	1,32	7,75	6,0	±
36	JL	50	CI HEJ. DEC.	N	0,835	1,180	2,52	10,01	12,0	+

Mineralokortikoidní aktivita u nemocných s retencí tekutin jiného než srdečního původu

Tab. 3

POR.Č.	JM	VEK	KLINICKÁ DG	DIETA	DIURÉZA ml/min		INDEX		ALDO-72h
					PŘED - PO A	PŘED - PO A	PŘED ALD.	PŘED ALD.	
29	PV	22	U. B. D.	S	1,007	0,675	19,88	17,71	12,4
30	HF	54	U. B. D.	S	1,666	1,458	37,37	25,76	12,4
32	CH	52	DIABETES MEL.	S	1,111	1,156	18,14	17,97	5,4
37	LJ	24	ST. P. THROMBOFL.	N	0,765	0,535	9,34	4,29	8,5
34	PJ	20	U. B. D.	N	0,465	0,653	6,06	4,76	8,1
35	VK	24	PROTEINURIE	N	0,835	0,696	6,86	6,65	8,9

Mineralokortikoidní aktivita u nemocných bez retence tekutin (kontrolní skupina).

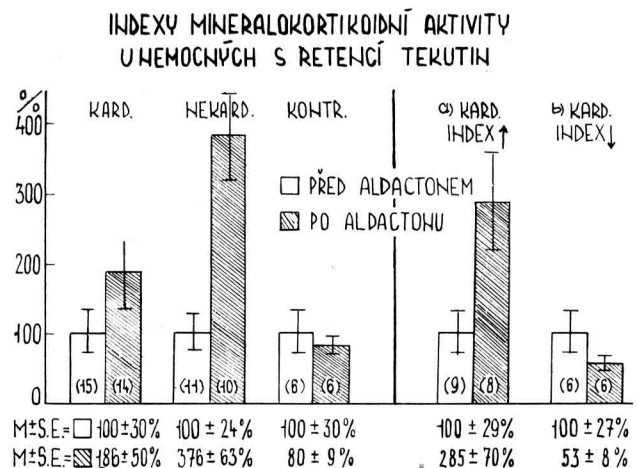
aldosteronismu a tudíž i na indikaci k léčebnému podávání spironolaktonu.

Účelem naší práce je zjistit, zda touto poměrně jednoduchou metodou je možno prokázat odlišnost nemocných s retencí tekutiny kardiálního původu od nemocných s retencí jiného než kardiálního původu, tak jak to bylo už prokázáno přímým stanovením sekrece aldosteronu (3, 4).

Materiál a metoda

U 15 nemocných s retencí tekutiny kardiálního původu a u 11 nemocných s otoky jiného než kardiálního původu jsme sledovali mineralokortikoidní aktivitu podle Horkého a Küchela; kontrolní skupinu tvořilo 6 nemocných bez retence tekutiny. V několikadenním přípravném období jsme stanovili činitele „indexu“, tj. diurézu v ml/min, poměr $\text{Na}^+ : \text{K}^+$ v moči v mEq a K^+ v séru v mEq a vypočítali „index“. Pak jsme za jinak stejných podmínek (tj. diety, stupně klidu i ostatní medikace) podávali po 4 dny 100 mg Aldactonu A „Searle“, lic. Boehringer, NSR, což odpovídá denní dávce 400 mg původního Aldaktonu starší výroby („Searle“, USA), a opět jsme vypočítali „index“. U některých nemocných s otoky a u všech v kontrolní skupině jsme sledovali i titr aldosteronu v moči před podáváním Aldaktonu (2, 17).

Graf 1



Indexy mineralokortikoidní aktivity u nemocných s retencí tekutin

Elektrolyty v moči a v krvi jsme stanovili na plamenném fotometru, stanovení aldosteronu v moči jsme prováděli podle Nehera a Wettsteina s použitím standardu 10 gama aldosteronu jak v první, tak i ve druhé chromatografii. Množství aldosteronu vyloučené za 24 hodin jsme hodnotili vzhledem ke chromatografovaným 10 gama čistého aldosteronu. Titrací aldosteronu touto metodou u 19 zdravých lidí jsme získali hodnoty v rozmezí 4,9 až 12,4 gama za 24 hodin s aritmetickým průměrem 8,6 gama (1, 8, 17, 18, 23, 24).

Výsledky a rozprava

V tabulce 1 je 15 nemocných s retencí tekutiny kardiálního původu vesměs s pravostranným oběhovým selháním; základní poruchou byla u 6 získaná chlopenní vada, u 1 stav po operaci vrozené chlopenní vady, u 7 kardioskleróza a u 1 dekompenzované cor pulmonale. 11 nemocných této skupiny mělo omezený přívod soli do 5 g denně (tj. 85,5 mEq natria), zbylí 4 měli neomezený přívod soli. Po Aldaktonu dochází u některých oteklých kardiaků k zvýšení indexu, u ostatních naopak k jeho snížení. Titr aldosteronu v moči je třikrát v mezích normy (nemocný č. 8, 20, 28) a dvakrát mírně zvýšen (nem. č. 16 a 23), bez korelace s výsledkem aldaktonového testu. Ke klinickému zlepšení došlo i po malé diagnostické dávce Aldaktonu u 12 kardiaků, a to i tam, kde byl výsledek testu s Aldaktonem negativní; u zbylých 3, kde nedošlo ke klinickému zlepšení, byl i laboratorní výsledek negativní.

V tabulce 2 jsou výsledky stejného testu u 11 nemocných s hydropsem jiného než kardiálního původu. 6 z nich mělo dekompenzovanou jaterní cirhózu s ascitem nebo portální hypertenzi nádorového původu, 5 mělo nefrotický syndrom, 5 nemocných mělo restrikcii přívodu natria na méně než 85,5 mEq denně, ostatních 6 mělo neomezený přívod natria. Na rozdíl od skupiny hydropických kardiaků je tu ve všech případech vzestup indexu po Aldaktonu. Titr aldosteronu v moči je opět bez korelace s těmito výsledky: u nemocného č. 2 a 27 je zvýšen, u nem. č. 22, 33 a 36 je normální. Ani zde nešlo klinické zlepšení po diagnostické dávce Aldaktonu souběžně s pozitivním aldaktonovým testem; tento nesoulad je však možno vyložit těžkým stavem některých nemocných s maligním nádorem.

V tabulce 3 jsou výsledky téhož vyšetření u kontrolní skupiny 6 nemocných jinými chorobami, bez retence tekutiny. Nemocní č. 29, 30 a 34 měli vleklu vředovou chorobu dvanáctníku, č. 32 kompenzovaný diabetes mellitus, č. 35 proteinurii po angíně a č. 37 stav po tromboflebitidě bérce. První tři měli neomezený přívod soli, ostatní měli omezen přívod natria do 85,5 mEq denně. Index se u všech těchto nemocných po Aldaktonu snížil — test byl tedy negativní; zde byla dobrá korelace s výsledky titru aldosteronu — ve všech případech byl normální.

Na grafu je vidět, že skupina nemocných s hydropsem jiného než kardiálního původu se vý-

razně liší od kontrolní skupiny vesměs pozitivními výsledky testu s Aldaktonem — po Aldaktonu index statisticky významně stoupá. Celá skupina kardiaků s retencí tekutiny se též liší od kontrolní skupiny, ale stoupanutí indexu po Aldaktonu je statisticky nevýznamné. Část ze skupiny kardiaků se chová tak jako nekardiáci (podskupina a) pozitivní test s Aldaktonem — index po Aldaktonu statisticky významně stoupá, kdežto druhá část kardiaků (podskupina b) se vůbec neliší od kontrolní skupiny — index po Aldaktonu klesá.

Ve všech skupinách jsou nemocní s normálním přívodem soli v potravě i s omezením přívodu natria do 85,5 mEq denně. Toto neúplné omezení přívodu natria nemá podstatný vliv na výsledky „indexu“, a zdá se, že ani na titr aldosteronu v moči. V obou skupinách nemocných s retencí tekutiny není titr aldosteronu v žádné korelaci s výsledky testu Aldaktonem, což je ve shodě s pozorováním např. Kokota a Chelmina (10). Rovněž nebyla korelace mezi klinickým zlepšením, které někdy nastalo i po diagnostické dávce Aldaktonu, a výsledkem testu s Aldaktonem.

Závěr

Poměrně málo složitou metodou, uvedenou v tomto předběžném sdělení, lze zjistit (a to proti očekávání jednoznačněji než pracnou, složitou a nákladnou titrací aldosteronu v moči) ty hydropické kardiaky, u kterých přichází v úvahu léčebné podávání spironolaktonu. Je to ona část kardiaků s retencí tekutiny, která se chová podobně jako nemocní s retencí tekutiny jiného než kardiálního původu. Zde je pozitivní test s Aldaktonem a lze předpokládat sekundární hyperaldosteronismus. Druhá část kardiaků se chová stejně jako lidé bez retence tekutiny (negativní test s Aldaktonem), tudíž u nich není indikace k léčebnému podávání spironolaktonu.

Bylo by třeba přesvědčit se **terapeutickým** podáváním spironolaktonu, že tomu tak skutečně je (5, 20, 22). Zatím však nebyl u nás dostatek Aldaktonu, aby mohl být běžně podáván v indikovaných případech. Lze si jen přát, aby tento lék byl brzy dostupný v dostatečném množství, neboť nejde jen o terapii symptomatickou, nýbrž o velmi účinný zásah do patogenetických mechanismů tvorby otoku.

Poděkování

Jsmo zavázáni provozní chemičce biochemické laboratoře RNDr. Prácheňské, která provedla všechna stanovení aldosteronu, a plukovníku MUDr. M. Arientovi, CSc. za pomoc při matematickém zpracování výsledků.

Souhrn

Podle změny „indexu mineralokortikoidní aktivity“ podle Horkého a Kúchela po čtyřdenním diagnostickém podáváním spironolaktonu je možno nemocné s retencí tekutin kardiálního původu rozdělit na dvě skupiny. Jedna skupina se chová jako nemocní s re-

tencí tekutin jiného než kardiálního původu, druhá jako lidé bez retence tekutin.

U první skupiny lze předpokládat sekundární hyperaldosteronismus a je tu indikace k léčebnému podávání spironolaktonu, kdežto u druhé skupiny nejde o hyperaldosteronismus a není ani indikace k léčbě spironolaktonem.

Literatura

- Bartter, F. C.: The Use of Aldosterone Antagonists. Springfield, Ill., USA, Ch. C. Thomas, 1960.
- Cejka, V., DeVries, L. A., Borst, J. G. G.: The Diuretic Effect of Spironolactone in a Case of Secondary Aldosteronism. *Lancet* 7118, 1960, 1: 312.
- Davis, J. O.: Mechanismus of Salt and Water Retention in Congestive Heart Failure. *Amer. J. Med.* 29, 1960, 3: 486.
- Davis, J. O.: Aldosterone and Angiotensin. *J. Amer. med. Ass.* 188, 1960, 12: 1062.
- Gantt, C. L., Ecklund, R. E.: Significance of Aldosterone Antagonism in the Treatment of Edema and Ascites. *Amer. J. Med.* 33, 1962, 4: 490.
- Genest, J.: Mezinárodní symposium o aldosteronu. Zpráva na plenárním zasedání II. mezinárodního nefrologického kongresu v Praze 1963 a *Čas. Lék. Čes.* 104, 1965, 9: 225.
- Ginecinskij, A. G.: Sovremennye problemy fiziologii poček. *Ter. Arch.* 31, 1959, 6: 21.
- Gross, F.: Die Steuerung der Aldosteronsekretion, *Schweiz. Med. Wschr.* 89, 1959, 1: 1.
- Horký, J., Küchel, O.: Nové možnosti dynamického testování mineralokortikoidů. Přednáška na endokrinologické sekci Čs. lék. spol. J. Ev. Purkyně v Praze 18. 2. 1964 a *Prakt. Lék.* 45, 1965, 15-16: 579-583.
- Kokot, F., Chelmin, J.: Wydzielanie aldosteronu moczem u chorych z niewydolnością krążenia. *Kardiol. Polska* 1, 1958, 4: 234.
- Küchel, O.: Vztah aldosteronu k oběhu krevnímu se zřetelem k srdeční nedostatečnosti. *Čas. Lék. Čes.* 97, 1958, 43: 234.
- Küchel, O., Pacovský, V.: Hospodářství elektrolytů v endokrinologii. Přednáška na sjezdu o významu elektrolytů pro kliniku v Karlových Varech v září 1959.
- Küchel, O.: Aldosteron a edémy. Přednáška na večeru všeob. sekce Čs. lék. spol. J. Ev. Purkyně v Praze 10. října 1960.
- Küchel, O.: Syndrom depléce draslíku. Přednáška na večeru endokrinologické sekce Čs. lék. spol. J. Ev. Purkyně v Praze 19. února 1962.
- Laragh, J. H.: The Role of Aldosterone in Man. *J. Amer. med. Ass.* 174, 1960, 3: 155.
- Laragh, J. H.: Hormones and the Pathogenesis of Congestive Heart Failure. *Circulation* 25, 1962: 1015.
- Martinis, C. D., Fonzo, D.: Studii nella escrezione urinaria di aldosterone. *Folia Endocrinol.* 15, 1962, 2: 276-289.
- Muller, A. F., Veyrat, R., Manning, E. L.: Etude de la sécrétion de l'aldostérone marquée au tritium. *Helv. M. Acta* 26, 1959, 5: 714.
- North, J. D. K., Sims, F. H., Sayers, E. G.: Primary Aldosteronism. The Value of Spironolactone in Diagnosis. *Lancet* 2, 1962: 618.
- Ross, E. J., Bethune, J. E.: Antagonism Between the Effect of Aldosterone and Synthetic Steroid Lactone on the Renal Excretion of Sodium and Potassium in Man. *Lancet* 7064, 1957, 1: 127.
- Sambhi, M. P., Beck, I. C., Venning, E. H.: Malignant Hypertension and Aldosterone Secretion. *Amer. J. Med.* 35, 1963, 2.
- Seller, R. H., Schwartz, Ch. D., Brest, A. H., Moyer, J. H., Ramirez-Muxo, O.: The Effect of Aldosterone Antagonists on the Refractory Phase of Diuretic Therapy. *Arch. Int. Med.* 33, 1962, 4: 490.
- Siegenthaler, W., Truniger, B., Hösli, P.: Aldosteron in der klinischen Medizin mit besonderer Berücksichtigung des Hyperaldosteronismus bei ödematösen Erkrankungen. *Schweiz. Med. Wchschr.* 89, 1959, 50: 1308.
- Siegenthaler, W. E., Dowdy, A., Luetscher, J. A.: Determination of the Secretion Rate of Aldosterone in Normal Man by Use of ^3H -d-Aldosterone and Acid Hydrolysis of Urine. *J. Clin. Endocrinol. and Metabol.* 1962, 2: 172.
- Strauss, M. B., Popper, B.: Sodium and Water Retention in Chronic Congestive Heart Failure. *J. Chron. Dis.* 9, 1959, 5: 536.
- Wolff, H. P., Koczorek, K. R., Buchborn, E., Ricker, G.: Endocrine Factors in Chronic Congestive Heart Failure. *J. Chron. Dis.* 9, 1959, 5: 554.
- Wolff, H. P., Koczorek, K. R., Buchborn, E.: Hyperaldosteronismus in Heart Disease. *Lancet* 6985, 1959: 67.