

DIURETIKA DNES

Major MUDr. František KALVODA, plukovník MUDr. Čestmír ČÍHALÍK
Vnitřní oddělení vojenské nemocnice v Olomouci (náčelník plk. MUDr. Čestmír Číhalík)

Diuretika jsou důležité léky v léčbě otokových stavů. Podstatou jejich působení je zvýšené vylučování sodíku do moči. Druhotně dochází k zvýšenému vylučování vody. V širším slova smyslu se diuretika rozumějí i jiné látky, které způsobují zvýšení diurézy bez zvýšeného vylučování sodíku. Takovou látkou je například alkohol (8), který působí útlumem ADH zvýšené vylučování vody. Účelem léčení otokových stavů je způsobit zvýšené vylučování nejen vody, ale i sodíku. Nesmíme však nikdy zapomínat, že otoky jsou pouze příznakem a naší povinností je vždy hledat základní chorobu, která k otokům vedla (chorobu srdce, jater, ledvin aj.), a provést v tomto směru příslušná opatření (2). Dále musíme mít na paměti, že dnešní moderní, velmi účinná diuretika neztrácejí svou účinnost vlivem alkalózy nebo acidózy (jako dříve rtuťová diuretika a inhibitory karboanhydrázy). Tím vzniká větší nebezpečí poruch acidobazické rovnováhy a rozvratu elektrolytového hospodářství (9, 10). Abychom mohli těmto poruchám předcházet, chceme poukázat na některé zásady, podle kterých by se měla diuretika používat jak s ohledem na stav pacienta, tak na vlastnosti příslušného diuretika.

Diuretika lze dělit podle několika hledisek. Podle chemické povahy a předpokládaného účinku lze dělit diuretika do těchto skupin:

1. osmotická diuretika (močovina, sacharóza, Manitol, Osmitrol),
2. sulfonamidová diuretika:
 - a) inhibitory karboanhydrázy (Diamox, Fournit),
 - b) thiazidová diuretika:
 - benzothiazid (Chlorothiazid, Chlotrid),
 - hydrothiazidy (Hydrochlorothiazid, Esidrex, Eurinol),
 - cyklopenthiazid,
 - c) furosemid (Lasix),
 - d) disulfonamidy:
 - clonamid (Brinaldix),
 - chlorthalidon (Hygroton),
3. kyselina ethakrynová (Edecrin),
4. antagonisté aldosteronu (Spirolakton, Aldactone),
5. blokátory 11-beta-hydroxylázy v nadledvině — triamterén (Datyc, Amilorid, Moduretic),
6. rtuťová diuretika (Mercuretin, Uragan, Salyrgan, Oricur, Dicurin, Novurit, Esidron),
7. xantinové deriváty (kofein, theobromin a theofylin).

Nyní krátce několik slov k působení jednotlivých skupin diuretik. Předpokladem k působení **osmotických diuretik** je osmotická vazba vody v tubulu látkou, pro niž je tubulární epitel částečně nebo úplně neprostupný. Svým osmotickým tlakem váží v lumen tubulu vodu a objem tubulární tekutiny se může resorpcí zmenšit mnohem méně než za normálních okolností. To má za následek zrychlení pasáže tekutiny tubulárním systémem a zvýšené vylučování sodíku a vody.

Sulfonamidová diuretika jsou dnes nejužívanějšími diuretiky.

Blokátory karboanhydrázy působí zvýšené vylučování bikarbonátů s následným rozvojem acidózy v organismu, zvýšené vylučování sodíku a draslíku.

Thiazidové deriváty zvyšují vylučování sodíku a chloridů, jež je provázeno zvýšeným vylučováním vody. To je přibližuje k účinku rtuťových diuretik. Mají též dobrý účinek antidiuretický u nemocných s diabetes insipidus, což nebylo dosud vysvětleno. Dalším účinkem thiazidových diuretik je jejich mírný hypotenzivní účinek u nemocných s hypertenzní nemocí. Výrazně zvyšují vylučování draslíku v distálním tubulu, snad aldosteronovým mechanismem z hypovolémie, pro což svědčí ta skutečnost, že po epinefektomii nedojde po podání thiazidových diuretik k vylučování draslíku. Kromě hypokalémie se může vzácněji vyskytnout porucha tolerance glukózy a hyperurikémie. Proto u pacientů s cukrovkou nebo hyperurikémií jsou při podávání těchto diuretik nutné časté a pečlivé kontroly a podle jejich výsledků je nutno rozhodnout, zda je podávání diuretik možné, či nikoliv (7).

Disulfonamidy se podobají svými vlastnostmi thiazidovým derivátům.

Furosemid (Lasix) je odvozen od sulfonamidů, ale ve svých účincích se velmi liší. Po perorálním i parenterálním podání vyvolá rychlou, poměrně krátkou diurézu, která je velmi intenzivní, s vysokým vylučováním sodíku a chloridů, ale s nízkým vylučováním kalia. Neinhibuje prakticky karboanhydrázu. Při i. v. podání způsobí snížení systolického i diastolického tlaku. Nezhoršuje glukózovou toleranci.

Kyselina ethakrynová (Edecrin, Uregyt) je preparát, po jehož podání se vyvolá okamžitě krátká a silná diuréza, která je nezávislá na

acidobazické rovnováže. Inhibuje pravděpodobně rezorpci sodíku a chloridů v nefronu.

Antagonisté aldosteronu (Spirolakton, Aldactone) zvyšují vylučování sodíku a snižují vylučování kalia v distálním tubulu, pokud je ovšem přítomen endogenní aldosteron. Proto jediné plně osvědčenou indikací je primární hyperaldosteronismus.

Blokátory 11-beta-hydroxylázy v nadledvině (triamterén) blokují biosyntézu aldosteronu v nadledvině. Zvyšují exkreci sodíku, snižují vylučování kalia.

Rtuťová diuretika blokují rezorpci sodíku a chloridů. Inhibují sulfhydrylové skupiny v ledvinách. Otázka, zda organická rtuťová diuretika uvolňují anorganickou rtuť v ledvinách, která je pro ledviny toxická, není dosud definitivně uzavřena. Z toho důvodu jsou rtuťová diuretika kontraindikována při poruše ledvin. Nutno upozornit též na to, že po i. v. podání byly popsány smrtelné komplikace v důsledku toxického působení na myokard a alergické reakce.

Xantinové deriváty (Aminofylin) jsou jediné, které způsobují zvýšení průtoku krve ledvinou a tím zvyšují glomerulární filtraci. Jejich účinek je bohužel krátkodobý, pokud nejsou podány v infúzi, a uplatňují se především u těžké kardiální insuficience.

Vidíme, že již z několika kusých poznámek o účinku diuretik vyplývá možnost dalšího dělení diuretik.

Podle rychlosti nástupu a intenzity působení dělíme diuretika na

1. **diuretika silná:**
 - a) rtuťová diuretika,
 - b) Furosemid,
 - c) ethakrynová kyselina.
2. **diuretika mírnější:**
 - a) aminofylin,
 - b) inhibitory karboanhydrázy,
 - c) disulfonamidy,
 - d) thiazidy,
 - e) antagonisté aldosteronu.

Podle účinku na vylučování kalia můžeme dělit diuretika na

1. **diuretika kaliuretická:**
 - a) disulfonamidy,
 - b) thiazidy,
 - c) furosemid,
 - d) ethakrynová kyselina.
2. **diuretika kalium šetřící:**
 - a) antagonisté aldosteronu,
 - b) triamterén,
 - c) aminofylin.

Podle toho, na který úsek nefronu diuretikum převážně působí, můžeme diuretika dělit na

1. **diuretika s proximálním působením:**
 - a) aminofylin,
 - b) furosemid.
2. **diuretika s distálním působením:**
 - a) disulfonamidy,
 - b) hydrochlorothiazidy,
 - c) kyselina ethakrynová.

Jistě by bylo možné podat další dělení diuretik, například vzhledem k vylučování bikarbonátů, chloridových iontů ap. Každá klasifikace je však vždy relativní a má své nedostatky. Přesto si však myslíme, že uvedené dělení má své oprávnění a praktický význam.

Tak například, pokud se týká síly diuretika. Silná diuretika podáváme tam, kde hrozí otok plic, při komplikacích z otoků a tam, kde slabá diuretika jsou neúčinná. Zásadně však zahajujeme léčbu otoků diuretiky mírnějšími, jejich dávky eventuálně zvyšujeme, než přejdeme k diuretikům silnějším. Při dlouhodobé léčbě se doporučuje nárazové, přerušované podávání diuretik. Jedině tak je možno snížit nebezpečí vzniku poruchy elektrolytové rovnováhy a vznik rezistence oddálit.

Velmi důležitý je objev diuretik kalium šetřících, čímž se výrazně zvětšily možnosti diuretické léčby. Znalost toho, která diuretika jsou kaliuretická a která kalium šetřící, má velký praktický význam. Kaliuretická diuretika vedou ke vzniku hypokalémie téměř u poloviny nemocných. Hypokalémie je nebezpečná hlavně u nemocných, kteří dostávají srdeční glykosidy, jejich toxicita se zvětšuje. Kaliuretická diuretika nebudeme jistě podávat u stavů, kde choroba je sama provázána hypokalémií (cirhóza), a naopak nebudeme podávat diuretika kalium šetřící u hyperkalémie, například u nemocných se sníženými renálními funkcemi. Důležité je také to, že u některých stavů lze dosáhnout dobrého účinku kombinací diuretik kalium šetřících a kaliuretických (např. kombinace Hydrochlorothiazidu se Spirolaktonem). Pokud jde o vylučování soli, působí obě látky aditivně, kdežto na vylučování draslíku působí antagonisticky.

Výběr diuretika podle místa působení v nefronu má význam při snížené glomerulární filtraci a při kombinaci diuretik. Při snížené glomerulární filtraci nemá diuretikum distálně působící svou účinnost. Zde se musíme snažit buď o zvýšení glomerulární filtrace například Aminofylinem, nebo o snížení proximální resorpce sodíku podáním diuretika s proximální lokalizací účinku, jako je Furosemid. Velmi vhodná je kombinace diuretik s proximálním i distálním působením, kdy distálně působící diuretikum je potenceováno zvýšeným přísunem tekutiny z proximálního úseku vlivem zabrzdění resorpce sodíku v této části nefronu. Při této kombinaci lze dosáhnout velké diurézy i při malých jednotlivých dávkách (například kombinace kyseliny ethakrynové a Furosemidu).

K vyrovnání výkyvů acidobazické rovnováhy

lze volit diuretika buď zvyšující ztráty chloridů (rtuťová diuretika, aminofylin, disulfonamidy, Furosemid, kyselina ethakrynová), nebo ztráty bikarbonátů (inhibitory karboanhydrázy, Spirolakton, Triamterén).

Několik zásad diuretické léčby při hlavních otokových stavech.

1. Diuretika podáváme především u zřetelně se projevujících příznaků oběhové slabosti pravé i levé komory, tj. při dušnosti z plicní kongesce, paroxysmální noční dušnosti, a to i tehdy, nejsou-li periferní edémy a samozřejmě při každé pravostranné dekompenzaci (4). Před zahájením léčby vyšetříme hladinu Na, K, Cl v séru a zjistíme alkalickou rezervu. Potom přistoupíme k volbě diuretika. Začínáme obvykle diuretiky mírnějšími, přerušovaně, pokud ovšem nejde o příznaky otoku plic. Během léčby sledujeme příjem a výdej tekutin, váhu nemocného a minerály séra. Jen tento postup sníží množství komplikací diuretické léčby. Je samozřejmé, že omezení soli v potravě a řádná digitalizace jsou podmínkou úspěšné diuretické léčby. Spíše výjimečně, při nedostatečně kontrolované diuretické léčbě, mohou ztráty vody a sodíku vést až k příznakům dehydratace a deplece sodíku. Ztráta sodíku má za následek vznik nebo prohloubení hyperaldosteronismu, snížení extracelulárního objemu a na ně navazující pokles glomerulární filtrace. Zmenšení extracelulárního objemu při trvajících ztrátách sodíku vede ke zvýšenému vylučování antidiuretického hormonu a organismus zadržuje vodu. Vzniká diluční hyponatémie, obvykle se špatnou prognózou. Možnosti úpravy jsou omezené a spočívají v okamžitém vynechání diuretika a omezení příjmu tekutin.

Při delším podávání kaliuretických léků vzniká hypokalémie. Tato hypokalémie na určitém stupni může mít za následek vstup sodíku do buněk a dochází k distribuční hyponatémii, která je ovlivnitelná glukokortikoidy. Zmíněné poruchy jsou u kardiaka vždy vážnou komplikací. Známe z praxe tyto stavy, které se projevují snižováním množství moče i přes další podávání diuretika, žízní, apatií, zmateností, svalovými křečemi a známkami dehydratace na jednom místě těla (jazyk, horní končetiny) současně s otoky na jiném místě těla (dolní končetiny, křížová krajina). Je však nutno si uvědomit, že u každého kardiaka nastane dříve nebo později okamžik, kdy veškeré léčení přestává být účinné. Je ovšem třeba rozhodnout, zda vzdornost k léčení není způsobena špatným dávkováním kardiotonik a diuretik, nevhodnou stravou (zvýšený přísun sodíku), zda není diluční nebo depleční hyponatrémie, hypochlorémie nebo hypokalémie. Můžeme-li vyloučit tyto příčiny, pak jde obvykle o terminální nezvládnutelnou dekompenzaci. Za zmínku zde stojí několik slov k používání blokátorů karboanhydrázy při cor pulmonale. U některých nemocných s globální respirační insuficiencí bylo dosaženo snížení hyperkapnie a zlepšení hypoxémie při jejich

krátkodobém i dlouhodobém používání (11). Jejich použitím dojde k zvýšenému vylučování bikarbonátů do moči a zvýší se diuréza. Ztrátou bikarbonátů se sníží alkalická rezerva krve (standardizované bikarbonáty) a dochází k metabolické acidóze. Tím dochází ke stimulaci dýchacího centra, která je z tohoto hlediska užitečná. Inhibice karboanhydrázy v erythrocytech má však závažný záporný efekt, neboť snižuje transportní kapacitu krve pro kysličník uhličitý a vede ke tkáňové hyperkapnii. Stoupne-li ventilace, může být i vzniklá metabolická acidóza kompenzována. Nemůže-li však nastoupit kompenzační hyperventilace, sčítá se metabolická acidóza s acidózou respirační. To má pro organismus neblahé důsledky. Proto je nutno si pamatovat, že při vysokých hyperkapniích s posunem pH ke straně kyselé, kde není možnost kompenzační hyperventilace, jsou blokátory karboanhydrázy kontraindikovány.

2. U jaterní cirhózy bývají otoky spojeny s aldosteronismem a ztrátou kalia. Proto zde nepodáme kaliuretické diuretikum, nýbrž diuretikum kalium šetřící (Spirolakton, Triamterén) v kombinaci s jinými diuretiky. Léčbě odolávající ascités je někdy lépe vypustit menšími odlehčujícími punkcemi, než vysokými dávkami diuretik vyvolat rozvrat vnitřního prostředí (5).

3. Otoky při nefrotickém syndromu bývají též spojeny se sekundárním hyperaldosteronismem. Zde ovšem nebudeme podávat Spirolakton, diuretikum kalium šetřící, především ne u nemocných se sníženými renálními funkcemi a nízkou diurézou. Zvýšená azotémie nabádá ke zvláštní opatrnosti při diuretické terapii. Rtuťová diuretika jsou zde kontraindikována (1). Je možno užít ostatních diuretik. U nemocných se sníženou glomerulární filtrací je nutno během diuretické léčby kontrolovat azotémii a clearance endogenního kreatininu. Jak u cirhózy, tak u nefrotického syndromu musíme vyšetřovat hladinu bílkovin v séru. Hypoproteinémie (hypalbuminémie) totiž někdy zaviní zdánlivou refrakternost. Dochází k nedostatečné mobilizaci intersticiální tekutiny a k jejímu nedostatečnému přesunu od intravaskulárního prostoru. O vyplavení otoků se zde snažíme infúzemi plazmy nebo albuminu.

Hlavní zásady diuretické léčby

1. Před zahájením diuretické léčby je třeba zvážit, zda diuretikum není kontraindikováno. Nejdůležitější kontraindikace jsou:

- a) anurie,
- b) akutní glomerulonefritida,
- c) toxické, alergické nebo jiné projevy nesnášenlivosti diuretika,
- d) jaterní kóma nebo prékóma,
- e) chronická ledvinová nedostatečnost (někdy je možno zkusit opatrně Furosemid),
- f) porucha vodní, elektrolytové a acidobazické rovnováhy, známky dehydratace, hyponatrémie

mie. Při hypokalémii jsou kontraindikována kaliuretická diuretika, při hyperkalémii diuretika kalium šetřící. Při poruše acidobazické rovnováhy nepodáváme takové diuretikum, které by ji prohlubovalo.

2. Vždy vyšetříme minerály séra (Na, K, Cl), alkalickou rezervu a bílkoviny séra. Tato vyšetření během léčby opakujeme.

3. Sledujeme příjem a výdej tekutin, jakož i váhu nemocného.

4. Volíme takové diuretikum, které by eventuální metabolickou poruchu, provázející základní onemocnění, neprohlubovalo, lépe takové, které by ji kompenzovalo. Prudká diuréza je kromě případu plicního otoku nežádoucí. Přerušované podávání účinných dávek je méně nebezpečné pro vznik poruchy acidobazické rovnováhy. Mírnější diuretika mají být vždy léky první volby.

5. Při dlouhodobé léčbě diuretiky kontrolujeme též hladinu kyseliny močové v séru a při použití thiazidů též glykémii.

6. Ke kombinaci diuretik přistoupíme tehdy, jestliže odpověď na dosud užívané diuretikum je nedostatečná, jestliže chceme kompenzovat metabolickou poruchu, nebo jestliže chceme dosáhnout potencionání účinku jednotlivých diuretik.

Souhrn

Ve svém článku jsme chtěli upozornit na některé novější aspekty při výběru diuretik. Moderní, silná diuretika mají svá nebezpečí. Vhodnou kombinací diuretik lze upravit poruchy vnitřního prostředí provázející základní chorobu.

Literatura

1. Brod, J.: Ledviny. Praha, SZdN 1962, 1043 s.
2. Brunner, F. P.: Diuretische Therapie. Schw. Med. Wschr., 99, 1969, 7, 223—228.
3. Davis, B. D., Shock, N. W.: The effect of theophyllin ethylenediamine on renal function in control subjects and in patients with congestive heart failure. J. Clin. Invest. 28, 1949, 1459.
4. Jurkovič, V.: Základy nemocničního a polního vnitřního lékařství. Naše vojsko, Praha 1969, 746 s.
5. Krátký, V.: Fyziologické základy léčby diuretiky. Vnitř. lék. XVI, 9, 1970, 868—876.
6. Krück, F.: Diuretika. Fortschr. Med. 86, 1968, 8, 354—359.
7. Rašková, H.: Farmakologie. Avicenum Praha, SZdN 1970, 678 s.
8. Rubini, M. E., Kleeman, C. R., Lamdin, E.: Studies on alcohol diuresis. J. Clin. Invest., 34, 1955, 439.
9. Schück, O.: Nefrologie a patologie vodního a elektrolytového metabolismu v praxi. Avicenum Praha, SZdN 1970, 457 s.
10. Stříbrná J., Schück, O.: Základní kritéria pro volbu diuretik a jejich kombinací při léčení edémových stavů. Čas. Lék. čes. 109, 1970, 24, 537—541.
11. Schwab, M.: Klin. Wschr. 35, 1957, 157.

Dne 27. září opustil nás po krátké nemoci, uprostřed života plného pracovního elánu a optimismu, plukovník ve výslužbě, zasloužilý lékař MUDr. Theodor B L A Ž E K.

Odešel dobrý a nesmírně schopný člověk, který pro vojenské a civilní zdravotnictví a pro celou naši společnost vykonal velký kus záslužné práce.

Čest jeho památce.