

ANNALES  
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA  
LUBLIN — POLONIA

VOL. XVI, 19

SECTIO D

1961

---

Z Katedry i II Kliniki Chorób Wewnętrznych Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej  
w Lublinie

Kierownik: prof. dr med. Alfred Roman Tuszkiewicz

Leon WOJDYŁO, Jadwiga CHLEBNY,  
Maria SADLAK, Włodzimierz TYBURCZYK

**Badania nad działaniem benzotiazylu w przewlekłej niewydolności  
krążenia i nadciśnieniu samoistnym**

**Исследования действия бензотиазидов при хронической  
недостаточности кровообращения и самостоятельной гипертонии**

**Investigations on the Action of Benzothiazide in Chronic Circulatory  
Insufficiency and in Essential Hypertension**

W ostatnich latach uzyskano drogą syntezy kilka skutecznych, niertęciowych, doustnie stosowanych leków moczopędnych, zaliczanych do tzw. grupy tiazydów: chlorotiazyd, hydrochlorotiazyd, hydroflumetiazyd, benzotiazyl oraz bendrofluazyd. Jak dotąd największe zastosowanie w lecznictwie znalazły chlorotiazyl i hydrochlorotiazyl. Mechanizm działania obu tych leków polega przede wszystkim na hamowaniu resorpcji zwrotnej sodu i chloru w bliższej (2, 6, 11), a częściowo także w dalszej części nefronu (17, 25). Chlorotiazyl, a szczególnie hydrochlorotiazyl nieznacznie tylko unieczynniają anhydryzę węglanową (2, 15, 30, 38).

Moczopędne związki tiazydowe są lekami „sodopędnymi” i dlatego stosuje się je w leczeniu obrzęków i przesieków w niewydolności krążenia (5, 9, 16, 19, 23, 31, 32), w nerczycach (14, 19, 29, 31, 32), w marskości wątroby (19, 27, 31, 37), w schorzeniach alergicznych (24), niekiedy również w leczeniu obrzęków miejscowych, wywołanych np. uciskiem przez guz (14), zakrzepowym zapaleniem żył, owrzodzeniem, złamaniem kości kończyny (3, 14). Mają one zastosowanie również w schorzeniach wykazujących skłonność do zatrzymywania sodu i wody: w otyłości (12, 22), w zatruciu ciążowym (10, 42), w „napięciu przedmiesiaczkowym” (21, 28), w nadciśnieniu tętniczym (1, 4, 8, 20, 26).

Chlorotiazyl i hydrochlorotiazyl powodują rzadko objawy nietolerancji nawet podczas długotrwałego stosowania. Poważniejszym powikłaniem, jakie spowodować może chlorotiazyl, a w mniejszym stopniu hydrochlorotiazyl jest hipokaliemia (2, 15, 30). Z innych objawów ubocznych należy wymienić: nudności, wymioty, wysypkę plamistą (2, 12, 24), osłabienie siły mięśniowej (13, 36), chwiejność naczynioruchową (13), bóle stawowe spowodowane zwiększeniem w surowicy krwi

poziomu kwasu moczowego (7, 36, 41), granulocytopenię, trombocytopenię (15, 33). Zaleca się ostrożność w czasie stosowania tych leków w marskości wątroby (24, 31, 35, 37), w miażdżycy szczególnie z nadciśnieniem (12, 13), w zapaleniu kłębków nerkowych (13), w nadciśnieniu i obrzękach spowodowanych hiperadrenokortynizmem oraz przy równoczesnym stosowaniu naparstnicy (12).

Hydroflumetiazyd, benzotiazzyd i bendrofluazyd pozostają jeszcze nadal w okresie badań i obserwacji klinicznej. W dostępnym nam piśmiennictwie znaleźliśmy tylko nieliczne prace poświęcone działaniu tych leków, przy czym szczególnie nieliczne są doniesienia dotyczące benzotiazzydu. Celem niniejszej pracy było dokonanie oceny skuteczności, mechanizmu działania oraz toksyczności benzotiazzydu w przewlekłej niewydolności krążenia i nadciśnieniu samoistnym.

### BADANIA WŁASNE

Benzotiazzyd zastosowaliśmy u 31 chorych leczonych w tut. klinice. 22 z nich cierpiało na przewlekłą niewydolność krążenia, pozostałych 9 — na nadciśnienie samoistne. Przyczyną przewlekłej niewydolności krążenia była w 10 przypadkach wada serca, w 5 przewlekły zespół płucno-sercowy, w 7 uszkodzenie mięśnia serca spowodowane miażdżycą. Wszyscy chorzy tej grupy mieli obrzęki o różnym nasileniu, u niektórych stwierdziliśmy w jamach opłucnowych i otrzewnowej przeziębki. 4 chorych otrzymywało już, jednak bezskutecznie, różne leki moczopędne: związki rtęciowe, acetazolamid, chlorotiazzyd, hydrochlorotiazzyd.

Układ krążenia u chorych z nadciśnieniem samoistnym (6 osób okres II, 3 osoby okres II/III) był wydolny. Średnia wartość ciśnienia tętniczego krwi wynosiła w tej grupie: skurczowego 205 mm Hg (rozpiętość ciśnień 190—230 mm Hg), rozkurczowego 105 mm Hg (rozpiętość ciśnień 95—120 mm Hg). U badanych nie stwierdziliśmy poza zasadniczą chorobą innych poważniejszych schorzeń, mogących wpłynąć na wyniki wykonywanych badań.

### Metodyka badań klinicznych

Wszyscy chorzy poddani byli dokładnej obserwacji klinicznej (codzienne badanie fizykalne, oznaczanie ciężaru ciała, mierzenie dobowej ilości moczu, kilkakrotne w ciągu doby oznaczanie ciśnienia tętniczego), otrzymywali przez 3 dni przed badaniem oraz w czasie badania dietę o ustalonym składzie, małosolną (50—85 mEq NaCl/dobę), zawierającą około 2200 kal. Ilość płynu w diecie wynosiła 1500 ml. W czasie badań nie zmienialiśmy ustalonego poprzednio leczenia farmakologicznego. Chorzy z niewydolnością krążenia otrzymywali leki nasercowe (naparstnica, strofantyna), z nadciśnieniem samoistnym — leki hipotensyjne (apresolina, ansolysen). Benzotiazzyd podawaliśmy przez 2 dni w dawce 4 × dziennie 25 mg.

### Metodyka badań laboratoryjnych

Badania laboratoryjne wykonano u każdego chorego w dniu przed podaniem leku, po 2 dniach stosowania benzotiazzydu, oraz w 3 dniu po jego odstawieniu.

W czasie każdego badania oznaczano: w surowicy krwi — poziom sodu, chloru, potasu, wapnia, fosforu, mocznika, kwasu moczowego, azotu aminowego, kreatyniny; w moczu dobowym — ilość sodu, chloru, potasu, wapnia, fosforu, mocznika, kwasu moczowego, azotu aminowego, kreatyniny. Obliczono też wartości oczyszczania dla wszystkich wymienionych ciał na podstawie tzw. 24-godzinnych testów

(clearance) oraz wielkość przesączania kłębkowego i wchłaniania zwrotnego, opierając się na próbie oczyszczania z endogennej kreatyniny. Wskaźniki oczyszczania (clearance) wyliczono, posługując się wzorem Van Slyke'a. Mocz pobierano od badanych co 3 godziny w ciągu całej doby (8 porcji), krew do badania pobierano 1 raz, bezpośrednio po oddaniu ostatniej porcji moczu.

Sód, potas, wapń oznaczano fotometrem płomieniowym firmy Zeiss mod. III, fosfor wg met. Fisko-Subarowa, chlor wg met. Mohra, mocznik wg met. z podbrominem sodowym, kwas moczowy wg met. fotometrycznej Urbacha podanej przez Horejšiho, azot aminowy sposobem Van Slyke'a podanym przez Predteczenskigo (34), kreatyninę wg met. Bonsnese i Tausssky w modyfikacji Broda (18, 39).

### Wyniki obserwacji klinicznej

W ocenie skuteczności leku kierowaliśmy się stopniem spadku ciężaru ciała i zwiększenia się dobowej diurezy, poprawą samopoczucia, a u chorych z nadciśnieniem samoistnym — spadkiem ciśnienia tętniczego krwi oraz ustępowaniem odczuwanych dolegliwości.

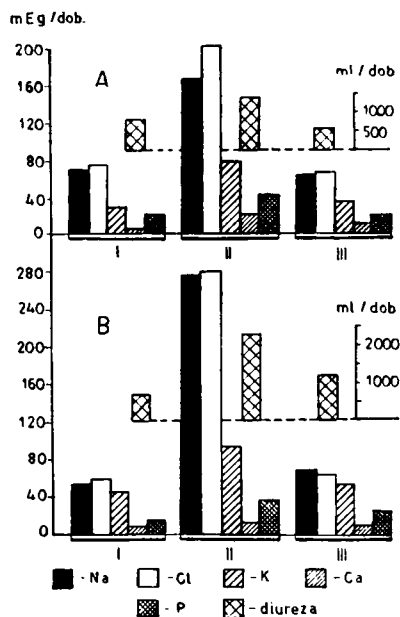
U 25 chorych stwierdziliśmy po podaniu benzotiazylu zwiększenie się wydalania moczu szczególnie w godzinach wieczornych i nocnych, przy czym największe nasilenie diurezy spostrzegaliśmy w 2 dniu leczenia. Wpływ moczopędny w grupie nadciśnieniowej ustępował w 2 dniu po odstawieniu leku, u chorych z niedomogą krążenia utrzymywał się jeszcze, chociaż w mniejszym nasileniu, w 3, 4, a w 8 przypadkach nawet w 5 i 6 dniu. U 4 osób (2 osoby z nadciśnieniem, 2 z niewydolnością krążenia) z chwilą odstawienia benzotiazylu wydalanie moczu wybitnie zmniejszyło się, nawet poniżej wartości stwierdzanych przed badaniem. Średnia dobowa diureza w dniach podawania leku w grupie niewydolności krążenia wynosiła 2350 ml., w grupie nadciśnieniowej 1380 ml., średni dobowy spadek wagi ciała 1500 g i 750 g. W 4 przypadkach niewydolności krążenia, w których bezskutecznie stosowano związki rtęciowe, chlorotiazyl, hydrochlorotiazyl i u 2 chorych z nadciśnieniem benzotiazyl dobową diureza nie zwiększyła się. Obrzęki, duszność i ciśnienie żyłne zmniejszyły się u osób z niewydolnością serca proporcjonalnie do zwiększania się dobowego wydalania moczu.

U 7 chorych z chorobą nadciśnieniową stwierdziliśmy w 2 dniu podawania benzotiazylu obniżenie się ciśnienia tętniczego krwi: skurczowego średnio o 25 mm Hg (wahania od 10—40 mm Hg), rozkurczowego średnio o 13 mm Hg (wahania od 0—25 mm Hg), czemu towarzyszyło ustąpienie lub tylko zmniejszenie się odczuwanych dolegliwości. Na ogół spadek ciśnienia przebiegał równoległe ze wzrostem dobowej diurezy. W 3 dniu po odstawieniu leku ciśnienie tętnicze krwi zaczynało się zwiększać i osiągało w 5 i 6 dniu wartości wyjściowe. U pozostałych 2 chorych, u których benzotiazyl spowodował największy spadek ciśnie-

nia (34 i 40 mm Hg), ciśnienie coprawda podwyższyło się, jednak do końca spostrzegania klinicznego nie osiągało wartości wyjściowych, chociaż nie zmieniliśmy leków hipotensyjnych ani nie zwiększyliśmy ich dawek. W 2 przypadkach choroby nadciśnieniowej (okres II i II/III), w których benzotiazyd nie zwiększył dobowej diurezy, nie stwierdziliśmy również obniżenia ciśnienia krwi lub poprawy subiektywnej.

### Wyniki badań laboratoryjnych

Najwyraźniejszym efektem działania benzotiazydru było zwiększone wydalanie dobowe w moczu sodu i chloru, w mniejszym stopniu wody i potasu. U chorych z niewydolnością krążenia po podaniu leku dobowe wydalanie sodu wzrastało przeciętnie do 510<sup>0</sup>/<sub>0</sub> (przyjmując wartości wyjściowe za 100<sup>0</sup>/<sub>0</sub>), chloru do 486<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, wody do 319<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, fosforu do 216<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, potasu do 210<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, wapnia do 179<sup>0</sup>/<sub>0</sub>. W grupie osób z nadciśnieniem samoistnym, u których krążenie było wydolne, bezwzględne wartości wydalanych po benzotiazydzie elektrolitów i wody były znacznie mniejsze aniżeli u osób z niedomogą krążenia (ryc. 1). Jeszcze mniejszymi



Ryc. 1. Średnie wartości dobowej diurezy oraz wydalanych dobowo w moczu elektrolitów u chorych z nadciśnieniem samoistnym (A) i niewydolnością krążenia (B) stwierdzone przed leczeniem (I), po 2 dniach stosowania benzotiazydru (II) i w 3 dniu po jego odstawieniu

Mean values of 24-hours diuresis and elimination with urine of electrolytes in patients with essential hypertension (A) and circulatory insufficiency (B), found before treatment (I), after 2 days of administration of benzothiazide (II), and on the 3rd day after its discontinuation

okażą się u tych chorych wartości wzrostu wydalania, jeśli wyrazimy je w odsetkach, gdyż chorzy ci wydalali więcej (poza potasem) elektrolitów i wody w czasie badań kontrolnych, wykonanych przed podaniem leku. Odsetkowy wzrost wydalania w grupie nadciśnieniowej przedstawia się następująco: sodu do 240%, chloru do 259%, wody do 173%, potasu do 331%, fosforu do 231%, wapnia do 397%. Z zestawienia tego wynika, że chorzy z niedomogą krążenia zwiększali wydalanie przede wszystkim sodu i chloru (prawie w równych ilościach), natomiast u osób z nadciśnieniem stwierdziliśmy większy wzrost wydalania (w porównaniu z sodem) pozostałych elektrolitów: chloru, wapnia, potasu, fosforu.

Osobnego omówienia wymaga zachowanie się wydalania z moczem mocznika, kwasu moczowego, azotu aminowego i kreatyniny (tab. 1, 3).

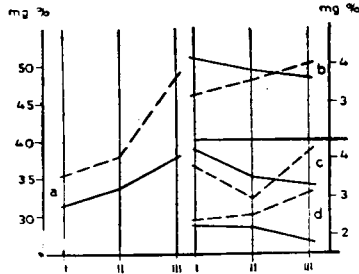
Tab. 1. Średnie wartości dobowego wydalania w moczu wskaźników oczyszczania mocznika, kwasu moczowego, azotu aminowego w niewydolności krążenia i nadciśnieniu samoistnym

Mean values of 24-hours elimination with urine and of clearance indices of urea, uric acid, and amino nitrogen in circulatory insufficiency and essential hypertension

Badanie		Niewydolność krążenia			Nadciśnienie samoistne		
		I	II	III	I	II	III
Mocznik	mg	5857,03 100%	13402,64 246%	12253,77 209%	11662,08 100%	15794,45 135%	8710,66 75%
	C	13,59 100%	29,06 214%	23,50 173%	32,06 100%	28,47 89%	15,21 47%
Kwas moczowy	mg	239,61 100%	390,38 164%	341,61 142%	247,26 100%	389,82 157%	192,67 77%
	C	4,66 100%	7,28 156%	6,81 146%	5,45 100%	7,82 143%	3,98 73%
Azot aminowy	mg	66,88 100%	172,04 257%	116,88 175%	74,66 100%	82,19 110%	46,53 62%
	C	1,39 100%	3,84 283%	2,70 194%	1,30 100%	1,60 123%	0,96 74%

Badaniami wstępnymi stwierdziliśmy większe wydalanie tych ciał u chorych z nadciśnieniem samoistnym. Po podaniu benzotiazylu następował dość znaczny wzrost wydalania (w grupie niewydolności krążenia średnio do 190%, w nadciśnieniu do 140%), tak że ilość wydalanego dobowo mocznika, kwasu moczowego, kreatyniny była w obu grupach chorych prawie jednakowa. Z chwilą odstawienia leku zwiększone

wydalanie zaczynało ponownie zmniejszać się, osiągając w 3 dniu u chorych z niedomogą krążenia około 170%, u chorych z nadciśnieniem zaledwie 70% wartości wyjściowych. Ze znacznym zmniejszeniem się dobowego wydalania mocznika, kwasu moczowego, azotu aminowego i kreatyniny następowało w grupie nadciśnieniowej wyraźne zwiększenie poziomów tych ciał w surowicy krwi (ryc. 2).



Ryc. 2. Średnie wartości w surowicy krwi (w mg%) mocznika (a), kwasu moczowego (b), azotu aminowego (c), kreatyniny (d) u chorych z niewydolnością krążenia (linia ciągła) i nadciśnieniem samoistnym (linia przerywana) w czasie I, II i III badania

Mean values (in mg %) of urea (a), uric acid (b), amino nitrogen (c), and creatinine (d) in blood serum in patients with circulatory insufficiency (continuous line) and with essential hypertension (interrupted line) during I, II and III examinations

Tab. 2. Średnie wartości wskaźników oczyszczania (clearance) elektrolitów w niewydolności krążenia i nadciśnieniu samoistnym

Mean values of clearance indices of electrolytes in circulatory insufficiency and essential hypertension

Badanie	Niewydolność krążenia			Nadciśnienie samoistne		
	I	II	III	I	II	III
$C_{Na}$	0,26 100%	1,38 530%	0,33 129%	0,31 100%	0,76 243%	0,32 104%
$C_{Cl}$	0,47 100%	1,82 387%	0,42 89%	0,36 100%	1,22 339%	0,43 119%
$C_K$	3,30 100%	6,80 206%	4,00 121%	3,41 100%	11,51 337%	4,31 128%
$C_{Ca}$	0,76 100%	1,41 185%	0,68 89%	0,74 100%	2,74 370%	0,31 42%
$C_P$	4,45 100%	9,42 212%	6,56 147%	5,86 100%	7,24 125%	5,73 98%

Równolegle do zwiększania lub zmniejszania wydalania elektrolitów, kwasu moczowego, kreatyniny, azotu aminowego w zależności od podania lub odstawienia benzotiazylu, następował wzrost lub obniżenie ich wskaźników oczyszczania (clearance). Tylko wskaźnik oczyszczania mocznika u chorych z nadciśnieniem zachowywał się odmiennie. Po podaniu benzotiazylu nie zwiększył się (pomimo zwiększenia się dobowego wydalania mocznika w moczu), a po następnych 3 dniach uległ wyraźnemu zmniejszeniu (tab. 1, 2, 3).

Zarówno u chorych z niewydolnością krążenia, jak i nadciśnieniem samoistnym zaobserwowaliśmy po podaniu benzotiazylu poprawę przesączania kłębkowego ( $C_{\text{kreatyniny}}$ ). Przesączanie kłębkowe wzrastało w grupie niewydolności krążenia do 172%, następnie zmniejszało się, tak że w 3 dniu po odstawieniu leku wzrost przesączania wynosił jeszcze 151%. W grupie nadciśnieniowej wzrost przesączania był mniejszy, a po odstawieniu benzotiazylu przesączanie gwałtownie malało, osiągając w czasie 3 badania wartości poniżej wyjściowych 89%, tab. 3).

Tab. 3. Średnie wartości wydalonej dobowo w moczu kreatyniny, wskaźnika oczyszczania kreatyniny i jego rozrzutu dobowego oznaczanego w odstępach 3-godzinnych oraz wchłaniania zwrotnego wody w niewydolności krążenia i nadciśnieniu samoistnym

Mean values of creatinine eliminated with urine in 24 hours, of creatinine clearance indices and of its 24-hours scattering determined at 3-hours intervals, and of reabsorption of water in circulatory insufficiency and essential hypertension

Badanie		Niewydolność krążenia			Nadciśnienie samoiste		
		I	II	III	I	II	III
Kreatynina	mg	1034,20 100%	1892,88 183%	1487,68 144%	1423,99 100%	1751,67 123%	1284,00 90%
	C	36,70 100%	63,20 172%	55,50 151%	38,35 100%	59,99 159%	34,07 89%
	roz- rzut	41,47 100%	115,83 279%	50,79 122%	71,10 100%	72,25 102%	27,97 39%
Wchłanianie zwrotne		98,64%	97,47%	98,52%	98,46%	98,28%	98,71%

Dokładniejszą ocenę sprawności przesączania kłębkowego umożliwiło nam obliczenie średnich wartości trzygodzinnego rozrzutu przesączania w ciągu doby\*. Wielkość rozrzutu świadczy o sprawności przesączania

\* Trzygodzinny rozrzut przesączania — jest to różnica między największym a najmniejszym przesączaniem w ciągu całej doby obliczonym z pobieranych co 3 godz. porcji moczu.

czania, o możliwości przystosowania się przesączania do potrzeb ustroju. U chorych z niedomogą krążenia odsetkowy wzrost rozrzutu przewyższył nawet wzrost przesączania kłębkowego, a po odstawieniu leku wynosił jeszcze 122%. U chorych z nadciśnieniem nie stwierdziliśmy po podaniu benzotiazylu wzrostu rozrzutu (pomimo zwiększenia się przesączania do 159%), a w 3 dniu po jego odstawieniu rozrzut wybitnie zmniejszył się (do 39% wartości wyjściowych). Zmniejszenie wskaźnika przesączania kreatyniny i jego rozrzutu u chorych z nadciśnieniem przemawia za tym, że z chwilą odstawienia benzotiazylu nastąpiło u tych chorych znaczne upośledzenie sprawności i zmniejszenie przesączania kłębkowego.

Proporcjonalnie do zwiększania lub zmniejszania dobowej diurezy następowało w obu grupach chorych zmniejszanie się lub zwiększanie wchłaniania zwrotnego w kanalikach nerkowych (tab. 3). Na uwagę zasługuje zwiększenie wchłaniania zwrotnego po odstawieniu benzotiazylu u chorych z nadciśnieniem, spowodowane prawdopodobnie dążnością ustroju do uzupełnienia strat płynów pozakomórkowych, powstałych na skutek nagłego odwodnienia.

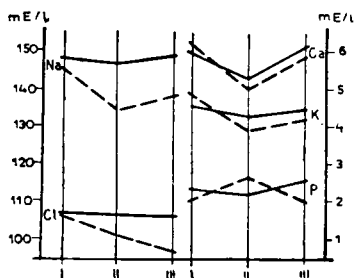
#### OMÓWIENIE WYNIKÓW

Jak wynika z wykonanych badań, efekt zadziałania „uderzeniowej” dawki benzotiazylu u chorych z niedomogą krążenia i nadciśnieniem samoistnym był nieco odmienny. Chorzy z niedomogą krążenia dysponujący nadmiarem sodu i wody zwiększali znacznie wydalanie sodu i chlorków, mniej wody, jeszcze mniej pozostałych elektrolitów. Następowła u nich dość znaczna poprawa przesączania kłębkowego, prawie w takim samym stopniu zwiększenie wydalania mocznika, kwasu moczowego, kreatyniny, azotu aminowego. Po odstawieniu leku wydalanie elektrolitów nagle zmniejszało się, utrzymywało się jednak jeszcze nieco większe przesączanie kłębkowe, nieco większa dobowy diureza, większe wydalanie mocznika i pozostałych badanych ciał. W czasie I, II i III badania nie stwierdziliśmy w tej grupie chorych wyraźniejszych odchyień w składzie surowicy krwi. Tak więc zastosowanie „uderzeniowych” dawek benzotiazylu u osób z niewydolnością krążenia należy ocenić jako korzystne.

Inaczej zareagowali na podobne leczenie chorzy z nadciśnieniem, których krążenie było wydolne. Chorzy ci zwiększyli przede wszystkim wydalanie chlorków, potasu, wapnia, mniej natomiast sodu i wody. Prawdopodobnie nie rozporządzali oni zbyt dużym nadmiarem sodu, toteż w obronie przed nagłą, nadmierną jego utratą zareagowali zwiększonym wydalaniem pozostałych elektrolitów. Przemawia za tym



stwierdzone u tych chorych w czasie 11 badań dość znaczne obniżenie w surowicy krwi poziomu sodu, potasu, wapnia, a szczególnie chloru, którego poziom nie wykazywał skłonności do wzrostu nawet w 3 dni po odstawieniu leku (ryc. 3). Przedstawione wyniki zgodne są z doświadczeniami Kellera a także innych autorów (2,22,40). Wykazali oni, że



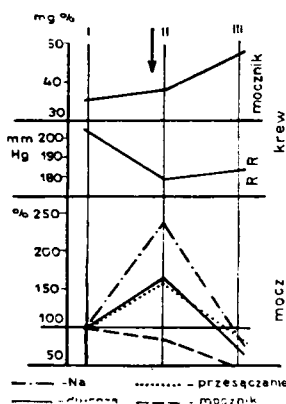
Ryc. 3. Średnie wartości w surowicy krwi (w mEq/L) sodu, chloru, wapnia, potasu i fosforu u chorych z niewydolnością krążenia (linia ciągła) i nadciśnieniem samoistnym (linia przerywana) w czasie I, II i III badania

Mean values (in mEq/L) of sodium, chlorine, calcium, potassium and phosphorus in blood serum in patients with circulatory insufficiency (continuous line) and with essential hypertension (interrupted line) during I, II and III examinations

w przypadkach, gdy ustrój nie rozporządza nadmiarem sodu stosowanie hydrochlorotiazylu a szczególnie chlorotiazylu może doprowadzić do nadmiernej utraty chloru i potasu. Duże wydalenie chloru i potasu z równoczesnym zmniejszeniem wydalenia sodu zaobserwowaliśmy w czasie długotrwałego podawania benzotiazylu i opisaliśmy w pracy poświęconej działaniu tego leku w przewlekłej niewydolności krążenia (43).

Równoległe do zwiększonego wydalenia sodu i wody następował spadek ciśnienia tętniczego krwi, zwiększenie się przesączania kłębkowego, wydalenia mocznika, kwasu moczowego, kreatyniny, azotu aminowego. Z odstawieniem benzotiazylu zmniejszała się dobową ilość moczu i wydalanych w nim elektrolitów, utrzymywało się jednak jeszcze obniżone ciśnienie krwi spowodowane zmniejszeniem się ilości płynów pozakomórkowych w następstwie poprzedniego odwodnienia. Utrzymujące się obniżenie ciśnienia krwi pogarszało warunki filtracji kłębkowej, co łącznie ze zmniejszeniem wydalenia sodu powodowało zmniejszenie wydalenia moczu a w nim mocznika, kwasu moczowego, kreatyniny i zwiększenie ich poziomów w surowicy krwi (ryc. 4). O ile bowiem zwiększone wydalenie elektrolitów, zwłaszcza sodu i chloru, jest następstwem bezpośredniego, specyficznego działania benzotiazylu na nabłonek kanalików nerkowych, a nasilenie efektu „sodopędnego” zależne jest przede wszystkim

kim od nagromadzenia tego elektrolitu w ustroju, to zwiększone wydalanie mocznika, kwasu moczowego, kreatyniny wywołane jest prawdopodobnie poprawą przesączania kłębkowego, które uzależnione jest częściowo od ciśnienia krwi. Przemawia za tym równoległość wzrostu lub obniżania wydalania tych ciał ze wzrostem lub spadkiem kreatyniny (ryc. 4).



Ryc. 4. Średnie wartości poziomu mocznika w surowicy krwi, ciśnienia tętniczego, oraz zmienność (wyrażona w odsetkach) przesączania kłębkowego, dobowej diurezy, wydalania w moczu sodu i mocznika przed leczeniem (I), po 2 dniach leczenia benzotiazidem ( $4 \times dz. 25 \text{ mg.}$ ) (II) i w 3 dni po jego odstawieniu (III) u chorych z nadciśnieniem samoistnym. Za 100% przyjęto wartości wyjściowe stwierdzone podczas I badania

Mean values of urea level in blood serum and of arterial pressure. Variability of glomerular filtration (in percentage), of 24 hours diuresis and of elimination with urine of sodium and urea before treatment (I), after 2 days of benzothiazide treatment (4 times daily 25 mg.) (II), and on the 3rd day after its discontinuation (III), in patients with essential hypertension. Initial values, found during I examination, were accepted as 100%

Nie wiemy w jaki sposób benzotiazyd wpływa na zwiększenie przesączania kłębkowego, wydaje się jednak, że działanie jego jest pośrednie. Zachowanie proporcji pomiędzy wzrostem wydalania sodu a wzrostem przesączania wskazuje na to, że pewną rolę odgrywa w tym procesie odprowadzenie z ustroju większej ilości sodu. Być może, że na obserwowaną przez nas poprawę przesączania po zastosowaniu benzotiazidu wpływa między innymi zmniejszenie się obrzęku tkanki śródmiąższowej nerek a szczególnie ścian naczyń, co poprawia w nich krążenie krwi.

Zagranicą ogłoszono wiele prac na temat stosowania chlorotiazidu i hydrochlorotiazidu, leków wspomagających działanie nowoczesnych środków hipotensyjnych w leczeniu choroby nadciśnieniowej (8, 11, 12, 13, 20, 26, 36). Z polskich badaczy zajmowali się tym zagadnieniem

Aleksandrow i wsp., oraz Biernacki (1, 4). Nasze doświadczenia, chociaż oparte na nielicznym materiale, wskazują, że również benzotiazyl poza bardzo skutecznym działaniem w niewydolności krążenia, wpływał korzystnie w chorobie nadciśnieniowej. W przypadkach nadciśnienia samoistnego z wydolnym krążeniem nie należy go jednak stosować w dawkach „uderzeniowych”. Spowodować to bowiem może zwiększone „zastępcze” wydalanie chloru, potasu, wapnia, fosforu, a nawet obniżenie tych elektrolitów w surowicy krwi. W przerwach „międzyuderzeniowych” może też nastąpić znaczne zmniejszenie wydalania z moczem mocznika, kwasu moczowego, azotu aminowego i kreatyniny ze zwiększeniem się poziomu tych ciał w surowicy. Z takimi możliwościami należy liczyć się zwłaszcza w późniejszych okresach choroby nadciśnieniowej, w których sprawność nerek pozostaje na granicy wydolności.

Przeprowadzone przez nas obserwacje kliniczne, uzupełnione wykonanymi badaniami elektrolitów w surowicy krwi, badaniami moczu, badaniami elektrokardiograficznymi, próbami czynnościowymi wątroby nie wykazały, by benzotiazyl w zastosowanych przez nas dawkach powodował u chorych z niewydolnością krążenia poważniejsze objawy toksyczne. Zaledwie u jednej chorej pojawiły się nudności, które ustąpiły po zmniejszeniu dawki. U chorych z nadciśnieniem samoistnym najczęściej obserwowaliśmy skłonność do hipokaliemii i hipochloremii, zwiększania się poziomu mocznika i kwasu moczowego w surowicy, jednak poziom tych ciał pozostawały jeszcze w granicach normy. Mimo to uważamy, że stosowanie „uderzeniowych” dawek benzotiazylu w nadciśnieniu samoistnym w okresie wydolności krążenia nie jest właściwe, a w niektórych przypadkach może być nawet szkodliwe.

#### WNIOSKI

1. Działanie benzotiazylu polega na zwiększaniu wydalania w moczu sodu i chloru, mniej wody, jeszcze mniej fosforu, potasu i wapnia.
2. Zauważyliśmy również zwiększenie przesączania kłębkowego, oraz prawie w takim samym stopniu zwiększenie wydalania w moczu kwasu moczowego, azotu aminowego, mocznika, kreatyniny.
3. Wskaźniki oczyszczania elektrolitów, kwasu moczowego, azotu aminowego, kreatyniny wzrastały lub obniżały się, wykazując równoległość do zwiększania lub zmniejszania wydalania tych ciał w moczu w zależności od podania lub odstawienia benzotiazylu.
4. U chorych z nadciśnieniem samoistnym benzotiazyl powodował równolegle do zwiększenia diurezy obniżenie ciśnienia tętniczego krwi średnio o 25 mm Hg.

5. Benzotiazzyd nie wykazywał działania u tych chorych, u których nie działały uprzednio stosowane związki rtęciowe, chlorotiazzyd i hydrochlorotiazzyd.

6. Podczas stosowania benzotiazzydu w dawkach uderzeniowych (4 × dz. 25 mg. przez 2 dni) nie obserwowaliśmy u chorych z niewydolnością krążenia ani wyraźniejszych zmian w składzie elektrolitów surowicy krwi, ani poważniejszych objawów ubocznych.

7. Po uderzeniowych dawkach benzotiazzydu obserwowaliśmy u chorych z nadciśnieniem samoistnym skłonność do hipokaliemii i hipochloremii, zwiększenie się poziomu mocznika i kwasu moczowego w surowicy krwi, jednak poziomy tych ciał pozostawały jeszcze w granicach normy.

8. Jesteśmy zdania, że stosowanie benzotiazzydu w dawkach uderzeniowych u chorych z nadciśnieniem samoistnym w okresie wydolności krążenia jest niewłaściwe, a w niektórych przypadkach może być nawet szkodliwe.

---

#### P I Ś M I E N N I C T W O

1. Aleksandrow D., Wyszynacka W., Gajewski J.: Badania nad mechanizmem hipotensyjnego działania diurylu. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, **28**, 1543—1553, 1958 i **29**, 1177—1184, 1959.
2. Assali N., Judd L., Mondz N.: Clinical and Metabolic Study of Chlorothiazide (diuril). *J. A. M. A.*, **169**, 26—29, 1959.
3. Bedell W.: Treatment of Edematous Extremity with Diuretics. *J. A. M. A.*, **173**, 1811—1813, 1960.
4. Biernacki A.: Leczenie choroby nadciśnieniowej. *Pol. Tyg. Lek.*, **16**, 329—336, 1961.
5. Chojnowski J., Adamska-Marcinkowska H., Markiewicz K.: Kliniczne spostrzeżenia nad stosowaniem chlorotiazzydu w przewlekłej niewydolności krążenia. *Wiad. Lek.*, **13**, 659—663, 1960.
6. Cornisch A. L.: A Clinical Study of Hydrochlorothiazide. *Antibiotic Med. Cl. Ther.*, **6**, 443—445, 1959.
7. Dollery C., Duncan H., Schumer B.: Hyperuricaemia Related to Treatment of Hypertension. *Brit. Med. J.*, nr 5202, 832—835, 1960.
8. Evanson J. M., Sears H.: Comparison of Bretylium Tosylate with Guanethidine in the Treatment of Severe Hypertension. *Lancet*, nr 7147, 367—369, 1960.
9. Farrelly R., Howie R., North J.: Use of Spironolactone and Hydrochlorothiazide in Treatment of Oedema. *Brit. Med. J.*, nr 5195, 339—343, 1960.
10. Finnerty F. i wsp.: Evaluation of Chlorothiazide (diuril) in the Toxemias of Pregnancy. *J. A. M. A.*, **166**, 141—144, 1958.
11. Ford R. V. i wsp.: The Differing Mechanisms of Action of Mercurials, Carbonic Anhydrase Inhibitors and Chlorothiazide as Diuretic Agents. *J. Lab. Clin. Med.*, **53**, 53—55, 1959.
12. Freis E. D.: Treatment of Hypertension with Chlorothiazide. *J. A. M. A.*, **169**, 105—108, 1959.

13. Freis E. D. i wsp.: Treatment of Essential Hypertension with Chlorothiazide (diuril). *J. A. M. A.*, **166**, 137—140, 1958.
14. Frischaut H., Geyer G.: Oedemtherapie mit Chlorothiazid. *Wien. Klin. Wschr.*, **70**, 984—989, 1958.
15. Havard C. W., Fenton J.: Clinical Evaluation of Hydrochlorothiazide. *Brit. Med. J.*, nr 5137, 1560—1565, 1959.
16. Havard C. W., Wood P.: Clinical Evaluation of Benzothiazide, an Oral Diuretic. *Brit. Med. J.*, nr 5188, 1773—1776, 1960.
17. Heinemann H., Demartini F., Laragh J.: The Effect of Chlorothiazide on Renal Excretion Electrolytes and Free Water. *Amer. J. Med.* **26**, 853—855, 1959.
18. Homolka J.: Diagnostyka biochemiczna. PZWL, Warszawa 1958.
19. Jasiński K., Kolendowski J., Adamiak S., Wojska E.: Wpływ hydrochlorotiazylu na gospodarkę wodno-mineralną i kwasowozasadową w niektórych stanach obrzękowych. *Pol. Tyg. Lek.*, **16**, 626—630, 1961.
20. Jouve A., Avril P.: Traitement ambulatoire par l'hydrochlorothiazide de l'hypertension arterielle. *Presse Med.*, **68**, 105—106, 1960.
21. Jungck E., Barfield W., Greenblatt R.: Chlorothiazide and Premenstrual Tension. *J. A. M. A.*, **169**, 112—114, 1959.
22. Keller C. H.: Hydrochlorothiazid in der Behandlung chronischer Herzkrankheiten und anderer hydrophiler Zustände. *Dtsch. med. Wschr.*, **84**, 1232—1236, 1959.
23. Kennedy A., Buchanan K., Cunningham C.: The Diuretic Activity of Bendrofluazide. *Lancet*, nr 7137, 1267—1270, 1960.
24. Keyes J., Berlacher F.: Chlorothiazide (diuril) — a New Non-Mercurial, Orally Given Diuretic. *J. A. M. A.*, **169**, 109—112, 1959.
25. Laragh J. H. i wsp.: Effect of Chlorothiazide on Electrolyte Transport in Man. *J. A. M. A.*, **166**, 145—152, 1958.
26. Mc Queben E., Morrison R.: The Hypotensive Action of Diuretic Agents. *Lancet*, nr 7136, 1209—1212, 1960.
27. Misra S., Teotia S.: Hepatic Coma Precipitated by Chlorothiazide in Hepatic Cirrhosis with Ascites. *Lancet*, nr 7122, 464—467, 1960.
28. Moyer J., Human Pharmacology of Thiazide Derivatives. *J. A. M. A.*, **170**, 2048—2054, 1959.
29. Napiórkowska W., Gąsiorowski W.: Skojarzone podawanie prednisonu — chlorotiazylu w zespole nerczycowym. *Pol. Tyg. Lek.*, **15**, 864—867, 1960.
30. Ofstad J.: The Effect of Hydrochlorothiazide on Patients with Oedema. *Acta Med. Scand.*, **166**, 445—453, 1960.
31. Penson J., Budny A., Leonowicz K.: Nowe środki moczopędne (chlorotiazyl i hydrochlorotiazyl). *Wiadom. Lek.*, **16**, 271—277, 1961.
32. Penson J. i wsp.: Działanie moczopędne preparatu P 1393 (Fovane). *Przegl. Lek.*, **16**, 253—256, 1960.
33. Platts M.: Hydrochlorothiazide, a New Oral Diuretic. *Brit. Med. J.*, Nr 5137, 1565—1568, 1959.
34. Predteczenskiy E. W., Borovskaja W. M., Margolina Ł. T.: Metody badań laboratoryjnych. PZWL, Warszawa 1953.
35. Read A. E. i wsp.: Chlorothiazide in Control of Ascites in Hepatic Cirrhosis. *Brit. Med. J.*, nr 5077, 963—966, 1958.
36. Schwartz G. i wsp.: Clinical Therapeutic Evaluation of Hydrochlorothiazide (Hydrodiuril). *J. A. M. A.*, **170**, 2057—2060, 1959.

37. Shaldon S., Mc Laren J., Sherlock S.: Resistant Ascites Treated by Combined Diuretic Therapy (Spirolactone, Mannitol, and Chlorothiazide). *Lancet*, nr 7125, 609—613, 1960.
38. Slater J., Nabarro-J.: Clinical Experience with Chlorothiazide. *Lancet*, nr 7012, 124—127, 1958.
39. Sunderman W., Boerner F.: Normal Values in Clinical Medicine. Philadelphia, London 1950.
40. Tapia E i wsp.: Enhanced Effectiveness of Ganglionblocking Agents in Hypertensive Patients during Administration of a Saluretic Agent (Chlorothiazide). *Lancet*, nr 7000, 831—833, 1957.
41. Warshaw L.: Acute Attacks of Gout Precipitated by Chlorothiazide-Induced Diuresis. *J. A. M. A.*, 172, 802—806, 1960.
42. Watson W., Thomson T.: Clinical and Laboratory Studies with Chlorothiazide: an Oral Diuretic. *Lancet*, nr 7032, 1199—1201, 1958.
43. Wojdyło L., Kujawa R., Wojdyło J.: Badania kliniczne i laboratoryjne nad działaniem nowego leku moczopędnego benzotiazidu w przewlekłej niewydolności krążenia. *Pol. Tyg. Lek.*, 16, 875—881, 1961.

### РЕЗЮМЕ

Больным, находящимся на излечении в клинике (22 больных хронической недостаточностью кровообращения и 9 больных самостоятельной гипертонией крови) подавалось новое, пероральное безртутное мочегонное лекарство — бензотиазид, которое больные получали в ударных дозах (4 раза в день 25 мг в течение 2 дней). Установлено, что бензотиазид усиливает выделение с мочей натрия и хлора, меньше воды, фосфора, калия и кальция. Установлено также усиление клубочковой фильтрации, а равно почти в такой же степени увеличение содержания в моче мочевой кислоты, аминного азота, мочевины, креатинина. У больных гипертонией крови наступало параллельно с усилением диуреза снижение артериального давления крови в среднем на 25 мм Hg. Бензотиазид не проявлял никакого действия у тех больных, у которых не действовали уже предварительно применяемые ртутные соединения — хлортиазид и гидрохлортиазид. Во время лечения бензотиазидом в вышеуказанных дозах не наблюдалось у больных недостаточностью кровообращения более заметных изменений в составе электролитов сыворотки крови, а также более серьезных побочных симптомов. У больных гипертонией крови обнаружена тенденция к гипокалиемии и гипохлоремии, повышение уровня мочевины и мочевой кислоты в сыворотке крови, но следует отметить, что уровень этих веществ оставался еще в пределах нормы.

Рис. 1. Средние величины суточного диуреза, а также удаляемых за сутки в моче электролитов у больных самостоятельной гипертонией крови (А) и недоста-

точностью кровообращения (B), установленные перед началом лечения (1), спустя 2 дня от применения бензотиазидом (2) и на третий день после прекращения его подачи.

Рис. 2. Средние величины в сыворотке крови в мг<sup>0</sup>/% мочевины (а), мочевой кислоты (b), аминного азота (с), креатинина (d) у больных недостаточностью кровообращения (сплошная линия) и самостоятельной гипертонией крови (пунктированная линия) во время I, II и III испытаний.

Рис. 3. Средние величины в сыворотке крови (мг-экв/л) натрия, хлора, кальция, калия и фосфора у больных недостаточностью кровообращения (сплошная линия) и самостоятельной гипертонией (пунктированная линия) во время I, II и III испытаний.

Рис. 4. Средние величины уровня мочевины в сыворотке крови и артериального давления, а также изменчивость (выраженная в процентах) клубочковой фильтрации, суточного диуреза, количество в моче натрия и мочевины перед лечением (I), спустя 2 дня при лечении бензотиазидом (4 раза в день 25 мг) (II) и на третий день после прекращения его подачи (III) у больных самостоятельной гипертонией. За 100% приняты исходные величины, установленные во время первого испытания.

## S U M M A R Y

In 31 patients (22 with chronic circulatory insufficiency, and 9 with essential hypertension) a new peroral, mercury free diuretic drug, benzothiazide, was applied. It was administered in attack doses (25 mg. 4 times daily, for 2 days). It was found that benzothiazide increases the elimination with urine of sodium and chlorine, and to a smaller degree of water, phosphorus, potassium and calcium. There was also observed an increased glomerular filtration and an almost equally increased elimination with urine of uric acid, amino nitrogen, urea and creatinine. In patients with hypertension, increased diuresis was accompanied by a fall of arterial blood pressure by 25 mm. Hg on the average. Benzothiazide was ineffective in those patients in whom mercury compounds, chlorothiazide and hydrochlorothiazide had had no effect. During the administration of benzothiazide in doses mentioned before, no pronounced changes in the composition of blood serum electrolytes or more serious side effects were observed in patients with circulatory insufficiency. In patients with hypertension, the authors found a tendency to hypokalaemia and hypochloraemia, and an increase of urea and uric acid in blood serum, though their levels still remained within normal.

