

A diuretikus kezelés

Radó János

A diuretikumokat az orvosi gyakorlat úgyszólván minden ágában használják a különböző, oedemával járó és oedemamentes állapotok kezelésében. Hatásukat a szervezet folyadék- és ionháztartásának, valamint ozmoregulációjának mélyreható változtatásaival fejtik ki. Elsősorban a vesére hatnak, de másodlagosan számos más szerv, főként a szív és az erek, a tüdő, a máj és az agy működését is befolyásolják. A diuretikumokra vonatkozó ismeretek összefoglalását e gyógyszerek széles körű alkalmazhatósága, eltérő támadáspontja, hatékonysága, alkalmazási módja, adagolása és mellékhatása, valamint a speciális javallatok és az együttes adás lehetőségei is indokolják.

diuretikumok fajtái, diuretikumok támadáspontjai, thiazid vegyületek, kacsdiuretikumok, káliummegtakarító gyógyszerek, diuretikumok együttes adása, diuretikumok hypertóniában, szív-, máj- és vesebetegségek

DIURETIC TREATMENT

Diuretics are used almost in all fields of medical practice for treating patients in various conditions associated with or without oedema. They exert their effects through profound alterations in the fluid volumes, ion content of the body and in the osmoregulation. They act mainly on the kidneys but the functions of several other organs are also influenced including the heart and vessels, the lungs, liver and the brain. Summarising our knowledge on the diuretics is justified by the broadened use of these drugs and the differences regarding their site of action, potency, way of administration, dosing and side effects. The special indications for diuretic therapy and combined usage of different diuretics are also reviewed.

types of diuretics, site of action of diuretics, thiazide compounds, loop diuretics, potassium sparing drugs, combination of diuretics, diuretics in hypertension, heart, liver and renal diseases

dr. Radó János (levelezési cím/correspondence): H-1065 Budapest, Hajós u. 25.

Érkezett: 2002. július 3.

Elfogadva: 2003. január 8.

A diuretikumokat egy véletlen megfigyelés kapcsán, 80 évvel ezelőtt bécsi klinikusok fedezték fel. Ezeket az úgynevezett higanyos diuretikumokat váltották fel később a biztonságosabb szulfonamid származékok és káliummegtakarító vegyületek. A diuretikumok sokszor reménytelennek látszó betegek esetén is életmentőnek bizonyultak. Megfontoltan összeállított kombinációikkal érélyes vízhajtás végezhető, amellyel leküzdhető a korábban sok gyógyszerre sem reagáló refrakter oedema. Tartós alkalmazásuk sok szövődmény és társbetegség kifejlődését hátráltatja el, meghosszabbítva a beteg életét. Munkámban rövid gyakorlati áttekintést adok a diuretikumok klinikai használatáról.

Hatásmechanizmus

A diuretikumoknak renalis támadáspontjuk van. Hatásukat a szervezet folyadék- és ionháztartásának (1), valamint ozmoregulációjának (2) mélyreható változtatá-

saival fejtik ki. Elsősorban a vesére hatnak, de másodlagosan számos más szerv, főként a szív és az erek, a tüdő, a máj és az agy működését is befolyásolják (3). Hatásuk lényege, hogy a bevittnél több só távozik a szervezetből. A diuretikumokat oedemával járó és oedema nélküli kórképekben használjuk. Terápiás eszközként essentialis hypertóniában, cardialis oedemában, májcirrhosis okozta ascitesben, idiopathiás oedemában, valamint akut és krónikus veseelégtelenségben, renalis hypertóniában, nephrosisszindrómában, nephrogen diabetes insipidusban, renalis tubularis acidosisban, hypercalcuriában és nephrolithiasisban jönnek elsősorban számításba (4). A diuretikumokat öt csoportra osztjuk (1. táblázat):

- ozmotikus,
- karboanhidráz-gátló,
- thiazid,
- kacsdiuretikum,
- káliummegtakarító vegyületek.

A spironolacton az aldosteron kompetitív antagonistája; az amilorid és a triamteren aldosteron nél-

1. TÁBLÁZAT

A diuretikumok csoportosítása

Ozmotikus diuretikumok: urea, konyhasó, mannitol, glükóz, glicerin.
 Karboanhidráz-gátló diuretikumok: acetazolamid.
 Thiazid diuretikumok: chlorothiazid, hydrochlorothiazid, bendroflumethiazid, cyclothiazid, chlorthalidon, indapamid.
 Kacsdiuretikumok: furosemid, torasemid, bumetanid, etakrinsav.
 Káliummegtakarító diuretikumok: spironolacton, canrenon, kálium-canrenoat, triamteren, amilorid.

4. TÁBLÁZAT

A tubulusokban reabszorbeált és a diuretikumok hatására ürített nátrium

| A tubulusokban reabszorbeált nátrium mennyisége a filtrált nátrium százalékában | A vizeletben ürített nátrium mennyisége a reabszorbeált nátrium százalékában | |
|---|--|-------|
| Proximalis tubulus | 65% | 4,6% |
| Henle-kacs felszálló szára | 25% | <100% |
| Distalis tubulus | 7% | <43% |
| Gyűjtőtubulus | 3% | 33% |

kül is hat (5). A karboanhidráz-gátlók a proximalis tubulusra hatnak (6), az összes többi vegyület – az ozmotikus, a kacsdiuretikumok, a thiazidok és a káliummegtakarítók – a distalis nephronra (2. táblázat). A diuretikumok által befolyásolt transzportmechanizmusok (3. táblázat):

- a proximalis tubulusban a Na-H antiporter,
- a Henle-kacsban a Na-K-2Cl kotranszporter,
- a distalis tubulusban a Na-Cl kotranszporter,
- a gyűjtőtubulusban a nátriumcsatornák, illetve a Na-K és Na-H ioncserélő mechanizmusok.

Az időegység alatt kiválasztott nátrium mennyisége alapján a kacsdiuretikumok erős, a thiazidok közepes, a káliummegtakarítók gyenge hatásúak. A vegyületek hatására kiürített nátriummennyiségnek a visszaszívódotthoz való viszonyítása alapján (4. táblázat) viszont a distalisabban hatók az erősebb effektusúak. Egészséges egyénnél a kacsdiuretikumok ultrarövid hatástartamúak (két óra), míg a thiazidok hatástartama lehet rövid (8–12 óra), közepesen hosszú (24–48 óra) vagy

hosszú (például chlorthalidon: 72 óra) (7). A diuretikumoknak hypokalaemiát, illetve hyperkalaemiát és eukalaemiát okozó típusai ismeretesek (5, 8). A hatásukra bekövetkező káliumvesztés függ a distalis tubularis nátriumreabszorpciótól, a distalis folyadékáramlástól, az aldosterontól és az alkalosistól. A káliumvesztés elhárításához sómegvonás, acidifikálás és káliumadás, valamint a káliumvesztő és káliummegtakarító diuretikumtípus kombinálása válhat szükségessé (9). A diuretikumok diagnosztikus célra is használhatók. A kacsdiuretikumok hasznosnak bizonyultak a renin és aldosteron stimulációira, de a nukleáris orvostudományban is felhasználják e vegyületeket (10).

2. TÁBLÁZAT

A diuretikumok támadáspontja

Proximalis tubulus: karboanhidráz-gátló szerek.
 Henle-kacs leszálló szára: ozmotikus diuretikumok.
 Henle-kacs felszálló szára: kacsdiuretikumok.
 Distalis tubulus (kezdet): thiazidok.
 Distalis tubulus (vége) és gyűjtőtubulus: káliummegtakarító diuretikumok.

Ozmotikus diuretikumok

Ebbe a csoportba a mannitol, a glicerin és az urea tartozik (3). Ezek a vegyületek átjutnak a glomerulusokon, de a tubulusokban nem szívódnak vissza. Megakadályozzák a Henle-kacs leszálló szárában a víz visszaszívódását, megszüntetik a vese velőállományában az oldott anyagok magas koncentrációját, így megnövelik a vizeletmennyiséget. A sejtekből vizet vonnak el, hyponatraemiát, hyperkalaemiát okoznak. A keringést megterhelik és tüdőödemát idézhetnek elő.

3. TÁBLÁZAT

Transzportmechanizmusok

Na-H antiporter a proximalis tubulusban.
 Na-K-2Cl kotranszporter a Henle-kacs felszálló szárában.
 Káliumcsatornák a Henle-kacsban (a ROMK-ban) a káliumkörforgáshoz.
 Na-Cl kotranszporter a distalis tubulusban.
 Nátriumcsatornák a gyűjtőtubulusban.
 Egyéb Na-K, illetve Na-H cseremechanizmusok.

ROMK: renal outer medullary K (külső vesevelő-állomány K)

Karboanhidráz-gátlók

A karboanhidráz-gátlók voltak az első, per os is adható, szulfonamid típusú diuretikumok (1, 3); közülük legjelentősebb az acetazolamid. Fokozzák a nátrium-, kálium-, bikarbonát- és foszfátürítést, csökkentik a titrábilis aciditást és az ammóniumkiválasztást. Hyperchloraemiás acidosist okoznak. Hatásuk – „self-limiting” (önkorlátozó) tulajdonságuk miatt – három nap alatt leáll. A szemészetben a ciliaris nátrium- és bikarbonáttranszport gátlására használhatók. A szemnyomás csökken, a csarnokvíztermelés 50%-kal mérséklődik, ezért a glaucoma kezelésére alkalmazhatók. Az alkalmazás utáni órákban szinte szabályszerűen jelentkezik hányinger, a kézujjak zsibbadása, gyengeség, ízérvészavar, acidosis.

Thiazid vegyületek

A thiazid vegyületek (3, 6, 7) főként a distalis kanyarulat csatorna elején fejtik ki hatásukat. A chlorthiazid karboanhidráz-gátló is. A metolazon a leg-erősebb, mert a proximalis tubulusra is hat. A thiazid vegyületek gyakran káliumvesztést és hypokalaemiát okoznak. Ez az elektrolitzavar különösen veszélyes lehet szívelégtelenségben, ischaemiás szívbetegségben, arrhythmia esetén és májcirrhosisban. Csökkentik a kalciumkiválasztást, ezért alkalmazzák a nephrolithiasis és a hypercalcuria, valamint az osteoporosis kezelésében is.

A diuretikumok lassítják a hypertonia okozta szervkárosodások, a cardiovascularis események, a vesebetegség létrejöttét.

Hyperurikaemiát okozó mellékhatásuk miatt köszvényes betegeknek alkalmazásuk kontraindikált. Újabb adatok szerint hyperlipidaemiát és hyperglykaemiát okozó hatásuk csak átmeneti.

Kacsdiuretikumok

Nagy hatású vegyületek; akut alkalmazásuk életmentő lehet; szerepük jelentős a súlyos és rezisztens oedema kezelésében (1, 3, 4). A kacsdiuretikumok fő hatásukat a Henle-kacs felszálló szárában fejtik ki, de a proximalis tubulusra is hatnak; kismértékben a thiazid vegyületek hatásának helyén is érvényesül effektusuk. A szabadvíz-reabszorpciót és a szabadvíz-kiválasztást egyaránt csökkentve, gátolják a koncentráció- és a hígítóműködést. Utóbbi tulajdonságaik alapján tudták feltérképezni támadáspontjaikat. Fokozzák a nátrium, a kálium, a klór, a hidrogén, a foszfát, a kalcium és a magnézium ürítését.

Káliummegtakarító vegyületek

A spironolacton, triamteren és amilorid a tubularis transzportokat hasonlóképpen befolyásolja, noha kémiai szerkezetük különböző (5, 9) (a spironolacton az aldosteron kompetitív antagonistája, a többi nem). Hatásuk helye a késői kanyarulat distalis csatorna és a gyűjtőtubulus. A nátriumnak a lumenből a tubulussejtbe való belépését és a kálium, illetve a sav (H^+) kiválasztását akadályozzák. Veseelégtelenségben toxikus hatású az amilorid és a triamteren, ez utóbbi májelégtelenségben is. A spironolacton antiandrogén hatású, amely menstruációs zavar, gynaecomastia képében jelentkezhet.

Terápiás alkalmazás

Hypertonia

A hypertonia kezelésének sarokkövei a diuretikumok (7–9, 11–14). A többi antihypertenzív gyógyszerrel összehasonlítva a diuretikumok költség-haszon vonza-

ta a legkedvezőbb. Az amerikai JNC VI. ajánlása szerint az úgynevezett első vonalbeli szerek – β -receptor-blokkolók, ACE-gátlók, angiotenzinreceptor-antagonisták, kalciumcsatorna-blokkolók, α_1 -adrenerg-receptor-blokkolók – közül bizonyos esetekben az első választandó gyógyszerek. A diuretikumok felülmúlhatatlan előnye, hogy valamennyi egyéb antihypertenzív vegyület, a β -receptor-blokkolók, ACE-gátlók, angiotenzinreceptor-antagonisták, α_1 -adrenerg-receptor-blokkolók, imidazolinreceptor- és α_2 -receptor-stimulálók (kalciumcsatorna-blokkolók?) hatását igazi farmakológiai szinergizmus révén erősítik. A mellékhatások (hyperglykaemia, hypercholesterinaemia, hypokalaemia) átmeneti jellegének felderítése elhárította a korábbi idők aggodalmait. Egymagában alkalmazva – ACE-gátlókkal vagy/és angiotenzinreceptor-antagonistákkal kombinációban még inkább – gátolja a balkamra-hypertrophia kifejlődését. Hasonlóképpen lassítja a magas vérnyomás okozta szervkárosodások, a stroke, a coronariaesemények, a szívelégtelenség, a vesebetegség létrejöttét. A diuretikumok éppen ezért különösen ajánlottak az idős és szívbeteg hypertoniásoknak. Az essentialis hypertoniás, egyéb betegségben nem szenvedő emberek kezelésében a thiazid vegyületek választandók; egyértelműen előnyösebbek a kacsdiuretikumoknál. A thiazidszármazékok közül ma inkább a hosszabb hatásúkat alkalmazzuk. Napi egyszer adott 12,5–25 mg chlorthalidon vagy 1,5 mg indapamid SR ideális adagnak bizonyult. Ha a hatás nem elégséges, más vegyületekkel való kombináció jön számításba.

A kezelést sómegszorítással érdemes kiegészíteni. A napi nátriumbevitel lehetőség szerint 100 mmol – 3 gramm konyhasó – alá, még szerencsésebb esetben 50 mmol alá – 1,5 gramm konyhasó – csökkentendő. A hazai ételalapanyagok sótartalmát figyelembe véve ez utóbbi annyit jelent, hogy a háztartásból gyakorlatilag ki kell iktatni a konyhasót. Mai felfogás szerint az antihypertenzív kezelés mellett nem kötelező a rutinszerű káliumpótlás; a kis dózisú thiazidkezelés általában nem is okoz hypokalaemiát, már csak a sóbevitel megszorítása miatt sem. Ha mégis hypokalaemiát észlelünk, a beteg részletes laboratóriumi, esetleg kórházi (újbóli) kivizsgálása szükséges (Conn-szindróma stb. kizárására). Szívbetegség, ritmuszavarra való hajlam esetén a hypokalaemia megelőzése céljából azonban már szükséges a preventív káliumadagolás. Napi 3 gramm kálium-klorid (napi három tableta kálium retard) 39 mmol káliumot tartalmaz, ami hozzávetőlegesen megfelel egy napi átlagos (szerény hazai) étrendi káliumbevitelnek. Gyümölcslevek bőséges fogyasztásával a gyógyszeres bevitel egy része kiváltható. Az amerikai ajánlás szerint napi 90 mmol kálium étrendi bevétele előnyös lenne essentialis hypertoniában. A thiazid vegyület helyett – thiazid okozta hypokalaemia esetén azzal kombinációban – káliummegtakarító diuretikum is adható: napi 25–100 mg spironolacton, vagy napi 12,5–25–100 mg triamteren, vagy 2,5–5–10 mg amilorid. A dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkolók gyakori mellékhatása az alszáróedema. Ilyenkor – ha a kalciumcsatorna-blokkoló adagjának

csökkentése egymagában nem oldja meg a problémát – a vízajtóknál hatásosabbak az ACE-gátlók vagy az angiotenzinreceptor-antagonisták.

Szívelégtelenség

Szívelégtelenség enyhe eseteiben, normális vesefunkció esetén, a thiazid vegyületek a választandó diuretikumok (6). A gyógyszeres kezelés mellett nélkülözhetetlen a fizikai kímélet, az életmódrendezés, a kellő pihenés (ágynyugalom) és a sómegtartás is. Mindazonáltal az essentialis hypertonia kezelésekor alkalmazottnál magasabb adagokban célszerű adnunk a diuretikumokat, hogy a distalis tubulusban gátolni tudják a só és a víz normálisnál kissé fokozottabb reabszorpcióját (1, 3, 13). Tehát naponta két ízben 25–50 mg hydrochlorothiazid, vagy egy ízben (kivételes esetekben esetleg kétszer) 25–50 mg chlorthalidon adandó. A betegek egy részénél az oedema enyhe foka miatt intermittáló adás is szóba jön, másnaponként vagy hetenként kétszer stb. Ezzel szemben a New York Heart Association osztályozása szerinti III. és IV. stádiumban, tehát a súlyosabb esetekben a thiazid vegyületek gyakran már a nagyobb adagokban sem kellően hatásosak, ezért kacsdiuretikumok használandók. A gyógyszercsoportból csak a furosemidet használják szélesebb körben. A bumetanid, a torasemid és az etakrinsav kevésbé népszerű; az utóbbi azért, mert ototoxikus hatása kifejezettebb, mint a furosemidé, és az adagja sem emelhető annyira. Mégis nélkülözhetetlen, mivel szulfonamidallergiásoknak is adható. A kacsdiuretikumokat a legalacsonyabb hatásos adagban alkalmazzuk. A furosemid dózis-hatás görbéje *meredek*, azaz az adag viszonylag kicsi emelésére jelentősen fokozódó diuretikus választ kapunk. Minden egyes betegnél titrálható a cél eléréséhez szükséges legkisebb adag, például 1×20 mg per os. Ez eltér a thiazid vegyületektől, ahol a „*lapos*” dózis-hatás görbe következtében az adag jelentékeny emelésére csupán kismértékben növekszik a diuresis. Egészséges önkénteseknél a furosemid diuresist kiváltó adagja 10–20 mg intravénásan, illetve 20–40 mg per os. A súlyos szívelégtelenségben a diuretikumok hatékonysága körülbelül egygyedére csökkent, ezért kell 80 mg furosemidet intravénásan, illetve 160 mg-ot per os adni. Furosemidből a maximális hatásúnak gondolt egyszeri adag szívelégtelenségben intravénásan 80 mg, per os 160 mg, azaz négy ampulla, illetve négy tableta. Szívelégtelenségben ezért nem érdemes egy ízben többet adni, mert az – eltérően a veseelégtelenségtől – már nem növeli a hatást. Hangsúlyozandó, hogy a legtöbb beteg a furosemid fenti mennyiségéből napi 2-3 adagot igényel. A kacsdiuretikumok intravénás infúzióban hatásosabbak, mint intravénás bolusban. Sómegtartással (például 20 mmol nátriumtartalmú étrend mellett) a posztdiuretikus nátriumretenció nem következik be, így a diuretikus eredmény – az oedema csökkenése – megmarad. A rendszeres furosemidadás magának a furosemidnek a hatását csökkenti, viszont fokozza a

thiazid vegyületek iránti érzékenységet. Ez növeli a diuretikus hatékonyságot a két vegyület együttes adása esetén. Ha a kacsdiuretikum hatására az oedema nem ürül ki, a hatás drámai fokozódása várható a thiazid vegyülettel való kombinációtól. A vesefunkció beszűkülésének mértékét alapul véve enyhe esetben (kreatininclearance 100–50 ml/min között) napi 25–50 mg, középsúlyos esetben (kreatininclearance 50–30 ml/min között) napi 50–100 mg, súlyos esetben (kreatininclearance <30 ml/min) napi 100–200 mg chlorthalidon adandó kacsdiuretikummal kombinálva. A diuretikumok kombinálásának élettani alapja az, hogy a nátriumreabszorpciót kivitelező és az oedemáért felelős egymás után következő nephronszakaszok (Henle-kacs, distalis és gyűjtőtubulusok) egyidejű blokkolása összeadódó megnövelt eredményt hoz; ez az eljárás egyben megakadályozza, hogy egy magasabb nephronrész (Henle-kacsban) elért eredményt egy alacsonyabb szakasz (distalis tubulus) „lenyeljen” (9, 11–13). Ugyanez az elve a káliummegtakarító szerek (spironolacton, triamteren, amilorid) bekapcsolásának is a kombinációba, mert még tovább kiterjeszti a diuretikumok hatása alatt álló nephronszakaszt. Ezekre a terápiás lépésekre leginkább akkor kerülhet sor, ha a vizeletben a nátrium/kálium arány rendkívül alacsony, tehát a vizeletben alig van nátrium, viszont kálium bőségesen ürül. A nátriumkiválasztás túlzott bénítása súlyos volumendepletiót, sőt cardiovascularis összeomlást idézhet elő. A diuretikumok kombinált alkalmazásakor azt is tudnunk kell, hogy a káliumreabszorpcióban szerepet játszó vesetubulusokban a nátriumreabszorpció kiterjedt bénítása nagyfokú káliumvesztést okozhat. A kezelés folyamán nélkülözhetetlen a szérumkáliumszint megfelelő monitorozása és a kellő mennyiségű kálium időben való pótlása. Hypokalaemia keletkezését gátolják a szívbeteg kezelésében oly nagy szerepet játszó angiotenzin-konvertáló enzimet gátló és angiotenzinreceptor-blokkoló, valamint a β -blokkoló készítmények is.

A szívelégtelenség kezelését thiazid vegyületekkel kell kezdeni, majd a súlyosabb esetekben a kacsdiuretikumok naponta többször ismételt adására kerül sor. A legsúlyosabb esetek megoldása céljából a két diuretikumcsoportba tartozó szerek együttesét káliumspóroló szerrel kombináljuk.

Májcirrhosis

Az asciteses betegek vizeletéből néha teljesen eltűnik a nátriumion. A kezeléskor az étrendi nátriummennyiségének megszorítása akkor is nélkülözhetetlen, ha a legerélyesebb diuretikus beavatkozásokat vetjük be. Súlyos esetben nem nélkülözhetjük a kiadós paracetesist sem, a diuretikumok ilyenkor csak a terápia

A furosemid dózis-hatás görbéje meredek, azaz az adag viszonylag kicsi emelésére jelentősen fokozódó diuretikus választ kapunk.

kiegészítésére szolgálnak. A diuretikumokkal kezelhetlen betegeket nemes orvosi feladat megszabadítani az ascitestől, a pattanásig feszülő hatalmas has okozta panaszoktól. Májcirrhosisban a diuretikumok maximális hatása körülbelül egytizedére csökkent (1, 3, 13). A kezelés fő stratégiája nem annyira a gyógyszer adagjának emelése, hanem az adagok sűrűbb alkalmazása a nap folyamán. Ugyanezt érhetjük el más diuretikumokkal való kombinálás segítségével is (6, 8, 9). Májcirrhosisban a kombináció létrehozásának sorrendje: 1. káliummegtakarító diuretikum, 2. thiazid vegyület, 3. kacsdiuretikum.

A káliummegtakarító vegyületek közül májcirrhosisban a legtöbbet a spironolactont alkalmazzák, de az állapot kezelhető a másik két szerrel is (5, 9). A spironolacton teljes hatásának kifejlődése három-négy napot vesz igénybe. Adagolása jelentős tapasztalatot igényel, mert a betegek egy része még a nagyon kicsi adagokat (napi három tableta, 75 mg) sem tolerálja, más betegek viszonylagos refrakter állapota viszont igen jól kezelhető nagy adagokkal (napi 400 mg) is, mellékhatások nélkül. Az adagolást legcélszerűbb napi két tablettával (50 mg) kezdeni, és azután fokozatosan emelni. Gyakorlati tanács: a monitorozásnak csupán átlagos lehetőségeivel rendelkező orvos lehetőség szerint ne lépje át a spironolacton adagolásánál a napi 200

mg-os dózist (napi 200 mg triamteren vagy napi 15 mg amilorid). A követendő paraméter elsősorban a diuresis változása, de a vizelet nátrium/kálium hányados viselkedése is igen fontos. Ha a beteg klinikailag túri, a spironolacton adagjának megfelelő növelésével a vizelet nátrium/kálium hányados értékét 1 fölé kell emelni (ez ascitessel járó májcirrhosisban igen alacsony lehet, akár 0,10). Ha az egymagában alkalmazott spironolacton nem fokozza a

diuresist a fent említett módon, más vegyületek hozzáadása jön szóba. A spironolactont napi egy adagban is adhatjuk; a thiazidot vagy a kacsdiuretikumokat feltétlenül adjuk naponta többször. Alapszabály azonban, hogy a diuretikumok alkalmazása során nem szabad az ascites leggyorsabb lecsapolására törekednünk (volumendepletio jöhet létre az extracelluláris térből). Ha a betegnek jelentős vétagoedemája is van, napi 2 kg-nyi testsúlycsökkenéssel járó diuretikus eredményt érhetünk el; ha a vétagok oedemamentesek, meg kell elégednünk az ascites (testsúlyban mérve) átlagosan napi 700 grammos csökkentésével. Az asciteses májcirrhosisban akut diuretikus szövödményként leggyakrabban hypo- vagy hyperkalaemia, hyponatraemia, veseelégtelenség, zavartság (portalis encephalopathia) léphet fel. A legveszélyesebb mellékhatás, amit a káliummegtakarítók idéznek elő, a hypoaldosteronismus, amely hyperkalaemiát, 4. típusú renalis tubularis acidosis, flaccid quadriplegiát, respiratoros paralyist, fatális arrhythmiát okozhat. A hyperkalaemia legelső tünete az álomosság, amit gyengeség, intermittáló benuulás követhet, majd minden vétagra kiterjedő izombé-

ulás lép fel, ez után végzetes légzésbenuulás vagy szívmegállás is bekövetkezhet. Ha gondolunk rá, hyperkalaemia elleni kezeléssel és dialízisháttérrel a beteg ma már többnyire megmenthető.

Vesebetegségek

Az oedemával és hypertóniával járó krónikus veseelégtelenséget és a nephrosisszindrómát – valamint néhány nem túl gyakran előforduló vesebetegséget – kezeljük diuretikumokkal (11–14). Az akut veseelégtelenség terápiájában ma is számításba jön egy vagy két diuretikumadag (kacsdiuretikum) adása, „áttörés” megkísérlésére, de már semmiképpen sem kezelünk heteken át diuretikumokkal. Az oedema nélküli krónikus veseelégtelenség és a dializált betegek terápiájából azonban ma már lassan kiszorulnak a diuretikumok. A „forszírozott diuresis” a krónikus veseelégtelenség enyhítése céljából szintén kiszorulóban van, mert sok bajt okozott anélkül, hogy bármit is megoldott volna.

Veseelégtelenségben a diuretikumok hatékonysága, kiválasztása, anyagcseréje, felhalmozódása, nemkívánatos hatásai és sok minden más megváltozik, ami miatt a kezelés egész stratégiája módosul a többi oedémás betegséghez képest. Az intravénásan adott furosemid ép veséjű beteg esetén öt percen belül hat. Szájon át adva hatása fél órán belül kezdődik. Vesebetegségben előfordul, hogy fél napot is kell várni a hatás megjelenéséig (6, 11). A diuretikumok a vesecsatornácskák üregét körülvevő falban bénítják a nátriumreabszorpció transzportmechanizmusait. A vesebetegség csökkenti a diuretikumok tubuluslumenbe jutását – ezért gyengül a nephronban a hatás –, emellett a bélből való felszívódásuk is meglassul. A gyógyszer felhalmozódik a testnedvekben; ezt a rosszabb gyógyszerkiválasztáson kívül még az okozza, hogy a diuretikummolekulák vesék általi méregtelenítése elégtelen; ehhez hozzájárul az is, hogy vesebetegségben a diuretikumok hatékonyságának eléréséhez igen nagy adagok alkalmazása szükséges. A szervezetben felhalmozott óriási diuretikummennyiség szerepet játszik a nemkívánatos következmények, így a csontbetegség fokozódása, az ototoxicitás stb. kialakulásában. Ismert tény, hogy a furosemid per os adagjának csupán fele szívódik fel a bélből, de statisztikailag ez abból adódik, hogy egyes betegeknél a beadott mennyiség 90%-a szívódik fel, másoknál azonban csak 10%-a. Érthető, hogy az utóbbi betegek esetén a vesebetegségben amúgy is szükséges nagy furosemidadagoknak a többszörösét kell alkalmazni. A furosemidhez hasonlóan az amilorid maga és a triamteren egy metabolitja is felhalmozódik a szervezetben, ez is egyik oka annak, hogy az antikaliureticus gyógyszerek adása veseelégtelenségben hyperkalaemia veszélyével jár.

A veseelégtelenséggel járó oedema kezelése ugyan főként a furosemid (pontosabban a kacsdiuretikumok) alkalmazásán nyugszik, de azt is tudjuk, hogy veseelégtelenségben a thiazid vegyületek nem mindig hatástala-

Májcirrhosisban a kezelés fő stratégiája az adagok sűrűbb alkalmazása a nap folyamán.

nok. Sok, előrehaladott veseelégtelenségben szenvedő betegnél érhetünk el hatást thiazid vegyületekkel, igaz, a szokásosnál kissé magasabb (50–200 mg) adaggal. *Ma már elméletileg is alátámasztott az a korábbi tapasztalat, hogy a furosemid elégtelen hatékonyságát az egyidejűleg alkalmazott thiazid vegyületek akkor is javítják, ha önmagukban nem lennének hatásosak (1, 3, 13).* Ezért a kezelést a furosemid nagy adagjaival kezdjük, napi 2×400 mg per os (2×10 tableta) az esetek jelentős részében elégséges, ritkán szükséges az adag duplázása. Ha a kívánt hatást mégsem tudtuk elérni, a furosemid thiazid vegyülettel kombinálható. Tapasztalatunk szerint mérsékelt veseelégtelenségben 400 mg (10 tableta) furosemidhez 50–100 mg chlorthalidont, súlyos esetben 100–200 mg chlorthalidont adunk. Ha a furosemidet naponta 2–3 ízben alkalmazzuk, a thiazidot csak egy alkalommal, lehetőleg reggel adjuk. A furosemid hatástalansága esetén az áttörés másik útja az intravénás infúziós kezelés; ezt természetesen szintén kombinálhatjuk thiazid adásával. Ilyenkor két ampulla (40 mg) furosemid beadását követően 5–6 órán át infúzióban adagoljuk óránként ugyanezt a dózist, összmennyiségben tehát 240–280 mg-ot. Ma már hazánkban is kapható a krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek kezeléséhez szükséges nagy adag (250 mg) furosemidet tartalmazó, 25 ml-es ampullában kiszerelt koncentrátum az infúzióhoz. Előállítottak 500 mg furosemidet tartalmazó tablettát is. A compliance-t segíti, ha a betegnek a 10–20 furosemidtableta helyett csak egyet vagy kettőt kell bevennie.

Nephrosisszindrómában gyakran rendkívül nagy diuretikumrezisztenciával kell szembenéznünk. Ennek

oka nemcsak a proximális és distalis nephron excesszív mértékű nátriumreabszorpciójában keresendő. Az extracelluláris térbe a hypalbuminaemia miatt megnövekedett folyadékkiáramlás diuretikumot visz magával és von el a vesétől. Az albuminuria pedig növeli a fehérjéhez kötött furosemid mennyiségét, a hatékony (fehérjéhez nem kötött, szabad) furosemidből szinte semmi sem jut el a támadáspontra (4). A nehézségek halmozódnak, ha a nephrosisszindrómához veseelégtelenség is társul (1, 9, 11). A veseelégtelenségnél leírt nagy furosemidadagok – naponta 3–4 alkalommal per os 400 mg (10 tableta) – adása jön szóba, és csak ezután a thiazid vegyülettel való kombináció. Megkísérélhető a már szintén részletezett infúziós kezelés, valamint annak kombinálása thiaziddal. A gyakorlott szakember kellő monitorozás mellett, s a kockázat-előny mérlegelése után esetleg kálium megtakarító diuretikumot is bevonhat a kombinációba. Vesebetegségben azonban a kálium megtakarító vegyületekkel nagyon óvatosan kell eljárni, különösen, ha a beteg cukorbetegségben is szenved, valamint ha bizonyos más gyógyszereket is – ACE-gátlók, β -receptor-blokkolók, indometacin, heparin, lítium, cyclosporin – kap. Végül a kézikönyvekben azt javasolják, hogy szélsőségesen alacsony (<2 g/dl) szérumalbuminszint esetén a furosemidet és az albumininfúziót együttesen adjuk.

A rendszeres furosemidadás magának a furosemidnek a hatását csökkenti, viszont fokozza a thiazid vegyületek iránti érzékenységet.

IRODALOM

1. Brater CG. Diuretic therapy. *New Engl J M* 1998;339:387-95.
2. Boda D. Az ozmoreguláció vizsgálatának helye a modern orvosi gyakorlatban. *LAM* 2002;12:295-8.
3. Wilcox ChS. Diuretics. Chapter 53. In: Brenner&Rectors: The Kidney, Editor. Brenner BM, Sixth Edition. Philadelphia: WB Saunders Co.; 2000.
4. Brater CD. Drug-induced electrolyte disorders and use of diuretics. In: Kokko JP, Tannen RL (eds). Fluids and electrolytes. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co.; 1996. p. 693-728.
5. Haris A, Radó J. Kálium megtakarító diuretikumok (spironolacton, triamteren, amilorid). *Orv Hetil* 1996;137:1907-14.
6. Radó J. A diuretikus kezelés indikációi és gyakorlati kivitelezése. *Hippocrates* 2002;4:14-7.
7. Farsang Cs. Egy új típusú diuretikum, az indapamid helye az antihipertenzív terápiaiban. *Hypertonia Nephrologia* 2000;4:71-4.
8. Radó J. Diuretikumok antihipertenzív hatásmechanizmusa. *Hypertonia-Nephrologia* 1998;2:3-7.
9. Radó J, Haris Á. Káliumkiválasztási minták diuretikumok lépcsőzetes kombinációi hatására oedémás vesebetegségben. *Hypertonia-Nephrologia* 1999;3:184-93.
10. Radó J. A furosemid-veseszintigráfia helye a húgyúti obstrukciók kivizsgálási algoritmusában. *Magyar Radiológia* 2001;75:154-61.
11. Radó J. Diuretikumok vesebetegségekben. *Hypertonia-Nephrologia* 1998;2:118-26.
12. Neuberger GW, Miller AB, O'Connor CM, Belkin RN, Carson PE, Cropp AB, Frid DJ, Nye RG, Pressler MR, Wertheimer JH, Packer M, PRAISE (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation) Investigators: Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. *Amer Heart J* 2002;144:31-8.
13. Ellison DH, Wilcox ChS. Diuretic resistance. In: Brady HR, Wilcox ChS (eds). *Therapy in Nephrology and Hypertension*. Philadelphia: WB Saunders; 1999.
14. Oates JA. Antihypertensive agents and the drug therapy of hypertension. In: Goodman, Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. Ninth Ed. New York: McGraw-Hill; 1996. p. 781-809.