

Клиническая и теоретическая медицина.

Из 2-й факульт. терапевт. клиники (директор проф. А. А. Окс) Одесского медицинского института.

О диуретическом действии хлористого аммония.

З. Л. Эпштейн и М. Л. Оснос.

За последние полтора десятка лет группа диуретических средств обогатилась новыми сильнодействующими препаратами. Однако, борьба с отеками еще не в достаточной степени разработана.

Нередко, давно испытанные и общепризнанные диуретические средства оказываются недостаточно эффективными, а иногда и противопоказанными; применение многих из них ограничивается из-за явлений кумуляции или же привыкания: часто приходится отказываться от данного средства из-за побочных явлений либо индивидуальной нетерпимости. Само собой разумеется, что применение того или иного диуретического мероприятия требует предварительного внимательного изучения особенностей данного случая отека, выяснения его генеза. Чем шире арсенал имеющихся в распоряжении лечащего врача диуретических средств, тем больше шансов в каждом случае водно-солевого расстройства найти соответствующий его генезу наиболее эффективный способ воздействия при наименее выраженных отрицательных влияниях. С этой точки зрения заслуживает внимания еще одна мало известная группа диуретических средств—кислотодействующие соли— CaCl_2 , NH_4Cl , KCl , $(\text{NH}_4)_2\text{PO}_4$.

Данное сообщение касается гидрокинетического влияния хлористого аммония в клинике водно-солевых расстройств. Начав свои наблюдения еще в 1934/35 учебн. году, мы тогда в основных клинических руководствах и монографиях по внутренним болезням упоминания о диуретическом действии хлористого аммония не нашли. Между тем отдельные хотя и немногочисленные физиологические работы по этому вопросу имелись.

Первое сообщение принадлежит Сальковскому (1877); прибавляя к пище кроликов хлористый аммоний автор констатировал явный гидрокинетический, хлоркинетический и мочевино-выделительный эффект. Грефе (1914) подтвердил эти наблюдения. Ундергил и Гольдшмидт (1923), экспериментируя на собаках, отмечают аналогичные данные.

Приведенные экспериментальные наблюдения длительное время не выходили за пределы физиологических лабораторий. В 1920 г. сотрудники клиники бр. Майо предложили, с целью повы-

шения эффективности новазурола, давать предварительно хлористый аммоний. Последующие работы Вайнштейна, Эме, Блюма и Карлье, Саксля и Ерльсбухера, Спенглера с несомненностью доказывали, что, комбинируя хлористый аммоний с новазуролом, саллирганом и аминокоффеином, можно значительно повысить диуретическое действие указанных препаратов. Смысл этой комбинации упомянутые авторы видят в ацидотическом сдвиге, происходящем в организме под влиянием хлористого аммония. Данные, подтвержденные многочисленными последующими наблюдениями, оказались настолько убедительными, что получили общее признание клиницистов, и в настоящее время считается обязательным предварительное назначение хлористого аммония дня за 3—4 до введения упомянутых препаратов.

Что касается применения хлористого аммония как самостоятельного мочегонного, то к началу настоящей работы мы в доступной клинической литературе нашли всего лишь два указания. Ловицкий и Яновский из клиники проф. Стражеско (1929) сообщили о 14 отечных б-ых, подвергшихся лечению хлористым аммонием с хорошими результатами. Второе указание на возможность применения хлористого аммония при задержке солей в организме мы встретили в руководстве Брейтмана и Ловцкого по клинической фармакотерапии.

Позже, когда на основании собственных наблюдений у нас сложилось определенное впечатление, появилась работа Канфора из 1-й терапевт. клиники 2-го ЛМИ (1936); в ней приводится разбор 12 историй болезни, из которого явствует положительный терапевтический эффект от применения чистого хлористого аммония. В недавно вышедшей монографии Тареева упоминается о возможности применения хлористого аммония при острых нефритах.

Приведенные разрозненные указания, во-первых, не охватывали всех случаев водно-солевых расстройств, во-вторых, недостаточны были для суждения о различиях в диуретическом действии в зависимости от того или иного генеза водно-солевого расстройства.

Исходя из этого, мы в дальнейшем расширили состав больных, подвергшихся лечению хлористым аммонием, поставив перед собой задачу охватить по возможности большинство видов водно-солевых расстройств, протекающих с отеками и без них, напр. асцитов на почве портальной гипертензии, плевритов, перитонитов.

Подойдя к вопросу дозировки, мы взяли в основу литературные сообщения о возможности побочных явлений от введения хлористого аммония.

По данным Холлевердена (цит. по Кравкову) у собаки появились рвота и понос лишь после введения per os 40 г хлористого аммония.

Рабль, принимая хлористый аммоний с целью изучения его декальцинирующего влияния, отмечал головокружения и тошноты лишь при дозах 0,5 г на 1 кг веса тела на день. Матросов, вводя внутрь до 17 г хлористого аммония на день в течение двух недель, не ощущал никаких неприятных явлений. Ловицкий и Яновский начинали от 4—6 г и доводили до 10—14 г, а то и 20 г на день в течение двух недель, и как правило не наблю-

дали побочных явлений. Канфор указывает, что при введении больших доз—до 15 г на день, в капсулах, при длительном применении средних доз, а иногда и после первого приема малой дозы (2—4 г) появляются симптомы отравления аммиаком в виде спазмов гортани, удушья, длящегося несколько секунд, тонических и клонических судорог, иногда даже уремических явлений.

Исходя из этих указаний, мы решили остановиться на средних дозах значительно разведенного хлористого аммония в виде 5% раствора его, назначаемого по 1 ст. л. через 2 часа, что за сутки составляло 7—8 г хлористого аммония. Этим мы достигали медленного, постепенного введения в организм достаточных количеств, избегая как местного раздражающего действия на желудочно-кишечный тракт, так и общего интоксикационного влияния. Неприятный вкус, тошнота, а иногда даже рвота, возникавшие у некоторых б-ых, легко коррегировались дачей хлористого аммония на aq. menthae; имевшие место в единичных случаях поносы, во-первых нередко были желательны, как один из путей, усиливавших выведение жидкости из организма, во-вторых, в случае необходимости, быстро устранялись с помощью вяжущих средств. Других побочных явлений мы при упомянутой дозировке ни разу не наблюдали.

Всего под нашим наблюдением находилось 76 б-х, получивших чистый хлористый аммоний в качестве мочегонного средства. Сверх этого количества значительное число больных получало его в комбинации с другими веществами из группы наперстянки и других мочегонных; в этих случаях не всегда можно решить, за счет чего получился диуретический эффект; поэтому в данное сообщение эти б-ые не включены.

Из приведенных примеров явствует характер диуретического действия.

1. Б-ая М., 43 лет. Находилась в клинике с 11/XII 1934 г. по 9/I 1935 г. Диагноз: Sten. et insuff. v. mitralis; insuff. cordis; arrythmia perpetua; hepatico-cirrhoticum; ascites; anasarca. Считает себя больной сердцем 18 лет, со времени перенесенного острого суставного ревматизма; данная декомпенсация по счету пятая. При поступлении был назначен дигиталис, который больная, по ее словам, принимала за неделю до клиники, но безрезультатно; последние дни дома выделяла не более одного стакана мочи за сутки; в клинике на протяжении 4 дней приема дигиталиса диурез оставался почти такой же. С пятого дня отменен дигиталис и приступлено к терапии хлористым аммонием. Первые шесть дней диурез менялся незначительно, но затем стал медленно, но неуклонно нарастать, достигнув к 15 дню 2200 см³. Отеки на нижних конечностях стали исчезать, асцит заметно уменьшился, одышка начала ослабевать, цианоз стал менее выражен, вес тела достиг 40,2 кг против исходного 47,7 кг. К концу третьей шестидневки диурез стал падать, превышая, однако, норму в течение всей четвертой шестидневки; прибавление хлористого кальция не отразилось существенным образом на мочевыделении. На 30-ый день пребывания в клинике б-ая выбывает без асцита и отеков, при значительно уменьшившейся печени и общем удовлетворительном самочувствии.

2. Б-ая П., 33 лет. Находилась в клинике с 11/IV по 30/V 1937 г. Диагноз: Nephroso-nephritis subacuta; insuff. v. mitralis. Больна 3 месяца, заболевание развивалось постепенно; оставила работу дней за 6 до поступления в клинику; последние два дня не мочилась вовсе. Быстро развилась отечность всего тела, появились головные боли и рвота. В день поступления, ночью ввиду нараста-

ния предупредительных явлений дежурным врачом произведена венепункция и выпущено 250 см³ крови. Выделившаяся на другой день моча показала: уд. вес 101, белка 13,2^{1/100}—эритроциты выщелоченные 4—6 в п/з, свежие 3—10 в п/з; цилиндры гиалиновые в каждом п/з, зернистые—1 на 3—5 п/з. Проба Зимницкого обнаружила никтурию и гипостенурию. Ост. азот крови—48 мг^{1/100}. Кровяное давление 160/100. Глазное дно без изменений.

Назначен хлористый аммоний: диурез первые 5 дней колебался в пределах 200—500 см³, затем стал медленно нарастать, достигнув на 14-ые сутки 1900 см³; отеки стали исчезать, головные боли прекратились, рвота не повторялась; к концу третьей шестидневки со дня поступления диурез был 1,3 литра при выпиваемых 800 см³, белка в моче—0,3^{3/100}, цилиндров нет, эритроциты выщелоченные, единичные. Ост. азот крови 0 мг^{1/100}; кровяное давление 116/70. Вес тела с 62,4 кг уменьшился до 59,2 кг. Общее самочувствие настолько улучшилось, что б-ая сочла возможным выписаться для продолжения лечения на дому.

3. Б-ой К., 59 л. Находился в клинике с 25/IV по 31/VII-35 г. Диагноз: Aorto-cardiosclerosis, nephroso-nephritis chron., insuff. cordis, hepar cyanoiticum, anasarca. Считает себя б-ым с 1931 г.—когда перенесенный грипп осложнился поражением почек; тогда пролежал в постели 6 месяцев; однако, по выздоровлении стал замечать одышку, сердцебиение, иногда припухание ног. За последние полгода явления со стороны сердца значительно ухудшились и принудили его лечь в постель. Вес тела при поступлении 75,0 кг; значительный цианоз и одышка. Моча: уд. вес—0,2; белок—3,3^{3/100}; эритроциты выщелоченные 10—15 в п/з, свежие и малоизмененные 3—5 в п/з; цилиндры гиалиновые 2—3 в п/з; зернистые 0—1 в п/з; эпителий почечный единичные клетки в препарате. Проба Зимницкого показала никтурию и умеренную гипостенурию. Кровяное давление 140/110; пульс 84 в 1' ритмичный; остаточный азот крови—47 мг^{1/100}; глазное дно—извилистость сосудов.

Назначенная в начале диеты Кареля-Певзнера подняла диурез с 200—300 до 1600 см³; однако спустя три дня появились ночью приступы удушья типа сердечной астмы. В связи с этим было назначено t-rae strophanti по 8 кап. 3 раза в день; диурез держится в пределах 40—60 см³, общее состояние тяжелое. Назначен дигиталис в виде супозиторий; диурез на высоте 6,0—80 см³, в дальнейшем отеки начинают нарастать диурез падает до 2,0—30 см³, пульс замедляется до 54 в 1'; из-за симптомов кумуляции дигиталис отменяется; начинается адонис с кофеином: диурез поднялся до 80 см³, приступы сердечной астмы чаще; недели через полторы диурез вновь снижается до 4,0 см³; со стороны мочи явления мало меняются.

После 2^{1/2} месяцев пребывания б-ого в клинике приступлено к терапии хлористым аммонием: диурез медленно начинает нарастать, достигнув на четвертые сутки 800 см³, на седьмые сутки 1200 см³, на десятые сутки 2100 см³, на шатнадцатые сутки диурез вновь стал снижаться, отеки исчезли, приступы сердечной астмы прекратились, цианоз значительно слабее, вес тела упал до +3,5 кг, а к концу пребывания поднялся до 65 кг, что, по словам б-го, было обычным его весом до настоящего заболевания; печень едва пальпируется из-под реберного края, застойные хрипы в легких исчезли. Больной стал подыматься и самостоятельно ходить в столовую клиники. В моче: белок—0,3^{3/100}; эритроциты выщелоченные 2—3 в п/з; цилиндры гиалиновые 0—1 в п/з, зернистые 3—5 в препарате. 31/VIII в виду закрытия клиники на летний перерыв, б-ой выписан со значительным улучшением.

Из общего числа испытуемых отсутствие эффекта наблюдалось у 13 б-ых, нарастание диуреза лишь на половину против обычно—у 16 испытуемых, увеличение вдвое—у 13 человек; возрастание количества выделенной жидкости в три раза имело место у 23 лиц, в четыре раза—у 9 и в пять раз—у 2 лиц.

В приведенной таблице представлены результаты наших наблюдений.

Диуретическое действие хлористого аммония.

Характер заболеваний	Число случаев	Отсутствие эффекта	Нарастание диуреза:				
			умеренное		значительное		
			150%	70%	300%	400%	500%
I. Заболевания сердечно-сосудистые.	33	5	4	6	12	4	2
II. Заболевания почек.	23	2	3	3	10	4	1
III. Скопление жидкости в полостях.	15	5	6	3	1	—	—
IV. Здоровые испытуемые.	6	1	3	2	—	—	—
ИТОГО:	77	13	16	14	23	8	3

Количество разрешаемой жидкости, как правило, составляло стакана 4; за основу для сравнения был взят нормальный в таких условиях диурез в объеме $\frac{3}{4}$ выпитого, т. е. 600 см³ мочи. Наиболее часто диурез под влиянием хлористого аммония достигал 1,8—2 л мочи. Действие его начинало выявляться чаще всего с 3—4-го дня приема, достигая максимума на 8—10-е сутки; к концу второй недели диурез вновь начинал снижаться, в силу чего приходилось либо отменять хлористый аммоний, либо комбинировать его с другими ингредиентами. Повторное применение хлористого аммония после некоторого перерыва выявляло его эффективность в зависимости от длительности перерыва и от степени уже достигнутого обезвоживания. Конечно, изгнание находящейся в тканях или полостях жидкости не означает еще выздоровления от основного страдания. Нередко, несмотря на достигаемую обезвоживаемость, сердечный или почечный больной погибает от нарастающих протоплазмодинамических расстройств, связанных с основным процессом.

Действие хлористого аммония проявляется не одинаково на разных больных. Наиболее часто значительный мочегонный эффект наблюдался при почечных заболеваниях,—в $\frac{2}{3}$ всех случаев этой группы; при поражениях сердечно-сосудистой системы такой эффект встречался не столь часто, все же у половины всех б-ых из числа асцитов, плевритов и перитонитов значительного нарастания диуреза почти не наблюдалось, причем в $\frac{1}{3}$ случаев гидрокинетического эффекта вовсе не было отмечено. Если учесть, что аналогичные данные констатированы и в группе испытуемых без нарушений водно-солевого баланса, то такой эффект должен быть признан недостаточным. Интересно отметить, что и в первых двух группах наиболее часто и наиболее значительно диурез нарастал в случаях с явно выраженным тканевым компонентом в отличие от случаев с превалированием полостных скоплений жидкости (гидроторакс, асцит).

Относительно сущности диуретического действия хлористого аммония необходимо указать, что сводить его только к ацидотическим сдвигам в организме, как это делают некоторые авторы,

применявшие его в комбинации с новазуролом и аслирганом, навряд ли будет верно. Из данных Канфора видно, что не всегда в этих случаях ацидотический сдвиг ведет к усилению диуреза; с указанной точки зрения непонятно было бы диуретическое действие, отмечаемое Тареевым при острых нефритах; наши наблюдения над влиянием хлористого аммония при острых и подострых гломерулонефритах также не могут быть объяснены с подобной точки зрения.

При уяснении сущности диуретического действия хлористого аммония необходимо исходить из изменений его в организме.

По Вернеру и Кравкову хлористый аммоний частично расщепляется на NH_3 и HCl , частично, — как электролит — диссоциирует на катион NH_4 и анион Cl .

Аммиак при скоплении его в крови в значительном количестве оказывает резкое возбуждающее действие на нервную систему вплоть до появления судорог. Возможно, этим и объясняются отмечаемые некоторыми авторами (Канфор, Рабль) побочные явления при введении больших доз неразведенного хлористого аммония. Выбранное же нами 5% разведение его обеспечивало медленное, постепенное всасывание достаточных для воздействия количеств (до 3 г на день), избегая в то же время накопления в крови количеств, превышающих обезвреживающую способность печени, превращающей его в мочевины. Что касается соляной кислоты, то, по данным Висса, Вельмана и Эмэ, последняя обладает определенным диуретическим действием, что, повидимому, имеет значение и в данном случае.

Катион NH_4 уже в системе воротной вены переходит в углекислый аммоний, который печенью переводится также в мочевины. Анион Cl , вступая в соединение с Na , выделяется в виде поваренной соли в увеличивающемся количестве мочи. Между тем, по данным Пфейффера, Блюма, Грабара и Вейля, Магнуса-Леви, Ойстраха, в происхождении отеков повинен больше Na , чем Cl . Таким образом извлечение из тканей Na также может способствовать уменьшению гидрофильности их. Подтверждением этому может служить отмеченное Фрейденбергом и Гиорги понижение гидрофильности тканей у молодых животных под влиянием прибавления к пище хлористого аммония.

Конечный продукт превращения хлористого аммония — мочевины — давно уже отнесена к категории мочегонных средств.

Таким образом, как промежуточные продукты переработки в организме хлористого аммония, так и конечный продукт его обуславливают, повидимому, присущее этому веществу диуретическое действие.

Выводы: 1. Хлористый аммоний обладает явным умеренным диуретическим действием, которое может быть широко использовано в клинике водно-солевых расстройств.

2. С наибольшим постоянством влияние его проявляется в случаях острых и подострых нефрозов и нефритов.

3. При сердечных отеках гидрокинетическое действие хлористого аммония оказывается наиболее эффективным в случаях превалирования тканевого компонента.

4. При накоплении жидкости в полостях на почве портальной гипертензии или при накоплении экссудата в плевральной и брюшной полостях нарастание диуреза сравнительно невелико, а в ряде случаев и отсутствует вовсе.

5. При введении хлористого аммония в 5% растворе никаких побочных явлений, кроме легко устранимых поносов, не констатируется.

Литература—1. Канфор, Сов. врач. ж. 4, 1936.—2. Кравков, Основы фармакологии. ГИЗ, 1931.—3. Ловицкий и Яновский, Клин. мед. 16, 1931.—4. Ловицкий и Брейтман, Клиническая фармакотерапия. ГИЗ, 1930.—5. Ойстрах, Роль хлора и натрия в патогенезе отеков, Астрахань, 1935.—6. Матросов, Жур. совр. хир. 2, 5, 1927.—7. Розенберг, Б. М. Э, том 1.—8. Тареев, Болезни почек. Биомедгиз, 1936.—9. Blum et Carlier Rresse méd, 23, 1928.—10. Blum, Graber et Weill, C. r. Soc. Biol. 98 1928.—11. Grefe, Ztschr. physiol. Chem. Bd. 20, 1914.—12. Magnus-Lewy, Ztschr. klin. Med. 107, 1928.—13. Normann, Keith, Charles, Barrier and Mary Welan, The Journ. of Amer. Med. Assoc. 85, 11, 1925.—14. Oehme, Klin. Woch, 49 1927.—15. Pfeiffer, Verhdl. Kongr. f. inn. Med. 28, 1911.—16. Salkowsky, Ztschr. physiol. Chem. Bd. 1, 1877.—17. Saxl u. Erlsbacher, Wien. klin. Woch. 44, 1928.—18. Spengler, Ibidem, 8, 1931.—19. Underhill u. Goldschmidt, Handbuch der exper. Pharmakol. A. Heffter, Bd. 1, 1923.—20. Weinschtein, Klin. Woch. 39, 1927.

Поступила в ред. 3.11.1938.

Из пропедевтической терапевтической клиники (зав. проф. Т. Т. Глухенький)
Ижевского мединститута.

Клинические наблюдения над диуретическим действием меркузала.

В. Ф. Глазырин.

Мочегонные средства, какими располагает в настоящее время медицина, крайне разнообразны и многочисленны. Но большинство их отдельно или в комбинации друг с другом являются мало действительными или обладают побочным действием (раздражение почек, желудочно-кишечного тракта).

В качестве мочегонных издавна применялись и препараты ртути. Так, в восьмидесятых годах профессор Захарьин изучил и широко применял каломель с хорошим диуретическим эффектом. Однако, лечение каломелем не получило широкого распространения в связи с сопутствующими ему явлениями ртутной интоксикации.

В 1920 году предложено было могучее диуретическое средство—новазурол, но этот синтетический препарат, обладая хорошим диуретическим действием, не был лишен побочных токсических влияний (стоматиты, геморрагические колиты). Эти отрицательные стороны новазуrolа побудили к синтезу нового комплексного соединения ртути с салицил-аллил-амидоуксуснокислым натрием, получившего название салиргана, обладающего более мягким диуретическим действием (3—5 литров мочи) и не вызывающего побочных явлений.

Означенный препарат, выпущенный немецкой фирмой в 1924