

Diuretica

DOOR DR. J. DE GRAEFF, INTERNIST*

Onder normale omstandigheden bestaat het menselijk lichaam voor omstreeks 60 procent uit water. Dit water bevindt zich deels binnen de cellen — het intracellulaire water —, deels buiten de cellen — het extracellulaire water. Het extracellulaire water bevindt zich gedeeltelijk binnen de vaatwand — het plasmawater — en gedeeltelijk buiten de vaatwand — het interstitiële water. Het is dit interstitiële water dat de cellen omspoelt („milieu intérieur”) (figuur 1). Een constante samenstelling, zuurgraad en osmotische druk van dit „milieu intérieur” is essentieel voor het goed functioneren van de lichaamscellen.

De samenstelling van het interstitiële water is nagenoeg gelijk aan die van het plasmawater. Natrium, chloor en bicarbonaat zijn kwantitatief de belangrijkste ionen in de extracellulaire vloeistof. Indien onder ziekelijke omstandigheden de hoeveelheid interstitiële vloeistof is toegenomen, met andere woorden indien er oedeem bestaat, is de samenstelling van dit oedeemvocht meestal gelijk aan die van de normale extracellulaire vloeistof. Oedeem betekent dus een toeneming van water, doch ook van natriumchloride en natriumbicarbonaat in het lichaam.

A priori kan nu reeds worden gezegd, dat ieder geneesmiddel, dat beoogt oedeem te doen verminderen, er op gericht zal moeten zijn om zoveel mogelijk water, natriumchloride en natriumbicarbonaat in equivalente hoeveelheden te verwijderen.

Afgezien van het ontstekingsoedeem zal oedeem meestal ontstaan door een — absoluut of relatief — overwegen van de hydrostatische druk boven de colloid-osmotische druk binnen de vaatwand. In uiterste instantie kan oedeem slechts ontstaan indien door de nieren water, natriumchloride en natriumbicarbonaat worden gereteneerd. In de strikte betekenis van het woord is een diureticum een stof, die tot urineren aanleiding geeft. Middelen, die de hydrostatische druk binnen de vaatwand doen dalen — digitalis preparaten bij onvoldoende hartwerking — middelen, die de colloid-osmotische druk doen stijgen — eiwitoplossingen bij hypoproteïnemie —, zullen op zichzelf eveneens de diurese kunnen vergroten. Wij willen deze middelen hier niet als diuretica bestempelen, doch deze naam beperken tot die geneesmiddelen die de diurese vergroten via een direct aangrijpingspunt in de nier.

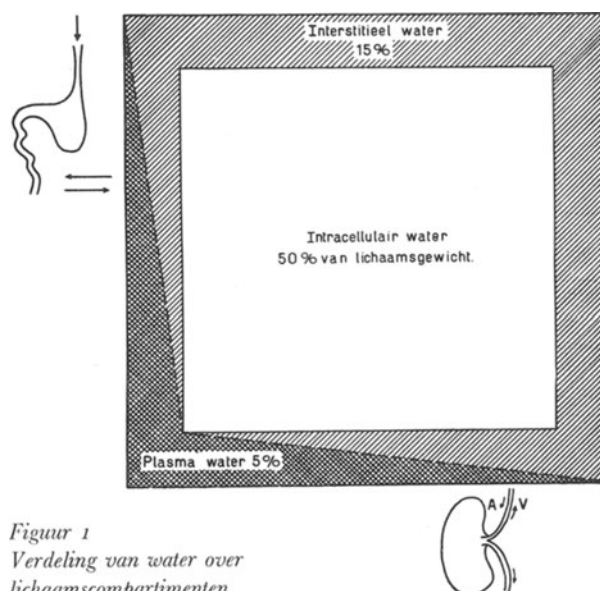
* Hoofd van de afdeling interne geneeskunde van het ziekenhuis aan de Coolingsel te Rotterdam.

Afzonderlijk zullen wij bespreken:

- I. Aangrijpingspunten van diuretica.
- II. Verschillende groepen van diuretica en hun complicaties.

I. Aangrijpingspunten van diuretica.

De handhaving van een normale hoeveelheid en samenstelling van de extracellulaire vloeistof vindt voor een belangrijk deel door de nieren plaats. Per



Figuur 1
Verdeling van water over
lichaamscompartimenten

etmaal wordt ongeveer 180 liter extracellulaire vloeistof door de nierglomeruli gefiltreerd. Dit plasma-ultrafiltraat heeft nagenoeg dezelfde samenstelling als plasma doch bevat vrijwel geen eiwit en lipiden. De hoeveelheid urine bedraagt per etmaal gemiddeld slechts 1-2 liter. Per etmaal passeert omstreeks 1.000 gram natriumchloride de glomeruli, terwijl in de urine, afhankelijk van de voeding, slechts 1—20 gram keuzenzout wordt gevonden. In figuur 2 wordt op vereenvoudigde wijze weergegeven hoe men zich deze omvorming van glomerulusfiltraat tot urine voorstelt.

In het proximale gedeelte van de niertubuli wordt $\frac{7}{8}$ van de hoeveelheid gefiltreerd natriumchloride en natriumbicarbonaat teruggeresorbeerd. Door het ontstane osmotische drukverschil tussen tubuluslumen en de de tubulus omspoelende extracellulaire

vloeistof zal water passief worden teruggeresorbeerd.

In het distale tubulus gedeelte komt op deze wijze slechts ongeveer 18 ml vloeistof per minuut aan, die dezelfde osmotische druk heeft als het oorspronkelijke glomerulusfiltraat. In dit distale tubulusgedeelte kunnen natrium en water onafhankelijk van elkaar worden teruggeresorbeerd. Het is zeker dat de teruggesortie van water hier onder invloed van het antidiuretisch hormoon uit de hypofyse-achterkwab (pitressine)geschiedt. De factoren, die de teruggesortie van natrium bepalen zijn minder goed bekend. Circulatoire verhoudingen (minutenvolume van het hart) en bijnierschors (aldosteron) zijn hierbij de belangrijkste. Het staat vast, dat althans een gedeelte van de teruggesortie van natrium via een uitwisselingsmechanisme geschiedt. Hiermede wordt bedoeld dat verwijdering van natriumionen uit het tubuluslumen plaatsvindt in ruil voor andere positieve ionen uit de ompoelende vloeistof (kalium- en/of waterstofionen). Dit geldt zeker voor natriumbicarbonaat.

Vele onderzoekers zijn de laatste jaren tot de conclusie gekomen, dat meer distaal in de tubulus nog een water-teruggesortiemechanisme werkzaam is. De capaciteit van dit mechanisme zou uiteindelijk het volume en de samenstelling van de urine bepalen. Deze capaciteit zou beperkt worden door de volgende factoren:

1 De hoeveelheid ionen die zich in het tubulusfiltraat bevindt. Dit laatste wordt direct begrijpelijk indien men bedenkt dat het teruggesorberen van water hier tegen een osmotisch drukverschil geschiedt en dus veel energie vergt.

2 De hoeveelheid water, die is overgebleven. Een toeneming van de hoeveelheid urine, met andere woorden een diuretisch effect, kan theoretisch op twee wijzen worden bereikt:

A Vergroting van de hoeveelheid ionen in het distale tubulusfiltraat door verhinderen van de teruggesortie hiervan. Hierbij komt het uiteindelijk aan op de remming van de teruggesortie van natrium, dat immers kwantitatief het belangrijkste positieve ion in de extracellulaire vloeistof is. Deze remming kan plaatsvinden:

- a in het proximale tubulusgedeelte: geen zekere toepassingen;
- b in het distale tubulusgedeelte:

Hg-diuretica
Diamox
Ammoniumchloride
Chlorothiazide

B Vergroting van het volume van de tubulusvloeistof:

- a door vermindering van de teruggesortie van water in het proximale tubulusgedeelte: **osmotische diuretica**;

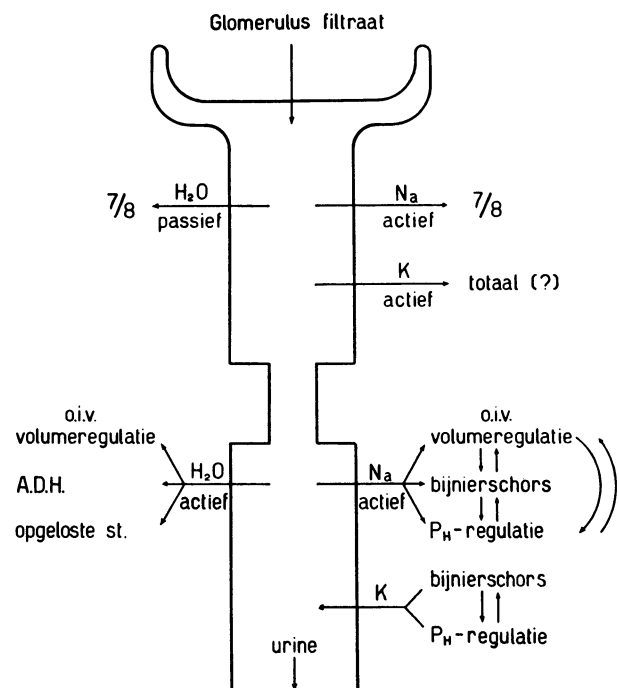
- b door remming van het antidiuretisch hormoon: **alcohol**.

Men kan zich voorstellen, dat het aangrijppingspunt als onder B genoemd niet voldoet aan de eisen, die aan een diureticum worden gesteld. Immers, de bereikte toeneming van de diurese zal voornamelijk een waterdiurese betreffen, terwijl juist de verwijdering van een vloeistof, die ongeveer de samenstelling heeft van extracellulaire vloeistof, wordt beoogd.

Ofschoon er omstandigheden bestaan, waarbij een dergelijke waterdiurese gewenst kan zijn, is de praktische toepassing van dit principe klein; wij zullen deze niet verder bespreken. Evenmin zal de werking van de purinederivaten (bijvoorbeeld theofylline) ter sprake komen. Deze diuretica berusten waarschijnlijk op een vergroting van de glomerulusfiltratie en hebben door hun zeer geringe werkzaamheid weinig praktische betekenis.

Ad A: Remming van de teruggesortie van natriumionen.

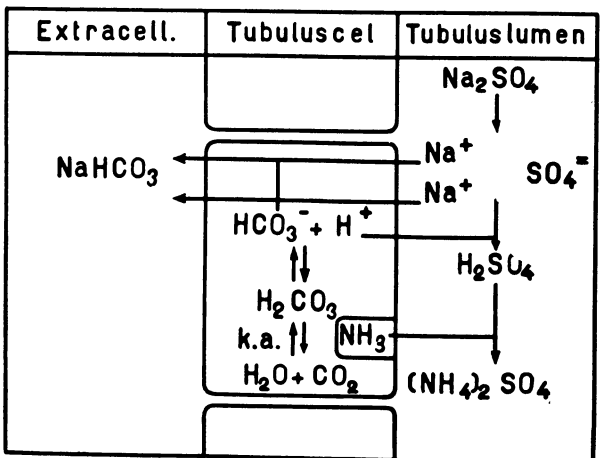
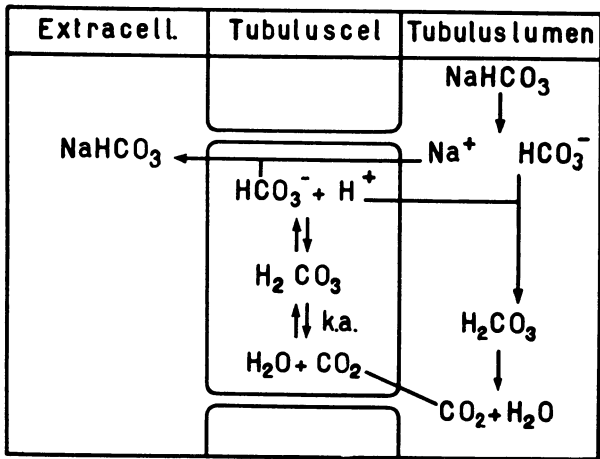
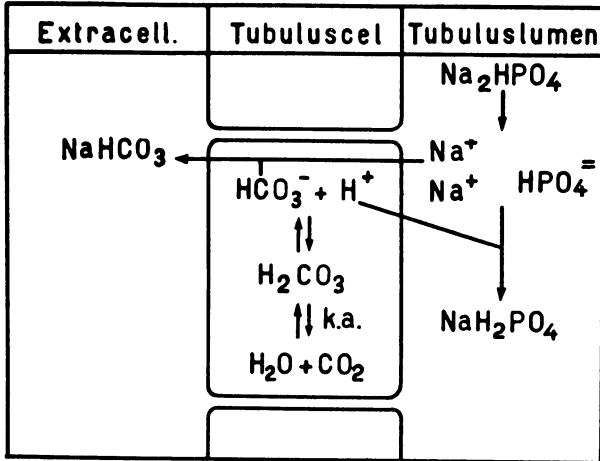
Zoals reeds werd gezegd is natrium kwantitatief het belangrijkste positieve ion, chloor en bicarbonaat zijn de belangrijkste negatieve ionen van de extracellulaire vloeistof. Waar over natriumchloride en natriumbicarbonaat wordt gesproken, wordt slechts bedoeld dat tegenover natrium als positieve ion chloor respectievelijk bicarbonaat als negatieve ionen wordt uitgescheiden, c.q. gereabsorbeerd. Schematisch kan het beste een onderscheid worden gemaakt tussen de remming van de teruggesortie van natrium als natriumchloride (keukenzout) en als natriumbicarbonaat. Men



Figuur 2 Schema regulatie H₂O, Na en K huishouding

neemt meestal aan dat deze blokkade van de terugresorptie in het distale tubulusgedeelte plaatsvindt, ofschoon hierover geen eensgezindheid bestaat. Indien door deze blokkade meer ionen in de tubulusvloeistof achterblijven, zal ook de terugresorptie van water worden belemmerd zodat een vergrote uitscheiding van water en electrolyten zal optreden.

Figuur 3
Regulatie door de nieren bij aanbod van anionoverschot



a Terugresorptie van natrium als natriumchloride.

De terugresorptie van natrium als natriumchloride is een energie verbruikend proces. Men vermoedt dat de benodigde energie voor het grootste gedeelte geleverd wordt door de omzetting van energierijke organische fosfaatverbindingen. Voor deze omzetting zijn enzymsystemen noodzakelijk, die door kwik kunnen worden geremd. Er zal dan minder energie beschikbaar zijn om natriumchloride terug te resorberen en er zal meer natriumchloride in de tubulaire vloeistof overblijven. Men neemt vrij algemeen aan dat primair de Cl-terugresorptie geblokkeerd wordt en dat de natrium terugresorptie eerst secundair wordt verhinderd door de eis van elektroneutraliteit. De argumenten hiervoor zijn de volgende:

- 1 De Cl-uitscheiding is vaak groter dan de Na-uitscheiding.
- 2 De grootte van het diuretisch effect is te correleren met de Cl-spiegel in het bloed.
- 3 Toediening van NH_4Cl heeft een potentiërend effect; toediening van NaHCO_3 heeft dit niet.

b Terugresorptie van natrium als natriumbicarbonaat.

Een gedeelte van de terugresorptie van natriumionen in het distale tubulusgedeelte geschiedt via een uitwisselingsmechanisme (figuur 3). Hierbij worden Na^+ -ionen uit het glomerulusfiltraat uitgewisseld voor H^+ -ionen (en K^+ -ionen) uit de tubuluscellen. Deze uitwisseling staat ten dienste van het behoud van een constante zuurgraad van de extracellulaire vloeistof, waarop niet verder zal worden ingegaan. De beschikbaarheid van deze H^+ -ionen voor uitwisseling wordt bepaald door een enzym, het koolzuuranhydrase. De activiteit van dit koolzuur-anhydrase wordt geremd door bepaalde derivaten van het sulfonamide, waaronder het acetazolamide (diamox) de meeste bekendheid heeft gekregen. Bij verminderde activiteit van het koolzuuranhydrase zullen er minder H^+ -ionen voor uitwisseling beschikbaar komen, en er zal een overmaat Na^+ -ionen in het glomerulusfiltraat achterblijven. Deze Na^+ -ionen zullen voornamelijk met bicarbonaat-ionen in de urine verschijnen. De urine zal dan ook meestal alkalisch zijn. Tevens bestaat het gevaar dat K^+ -ionen door de tubuluscellen worden uitgescheiden in plaats van H^+ -ionen.

Een kleine uitweiding over het diuretische effect van ammoniumchloride (diuramon) is hier op zijn plaats. Het ammoniumchloride zal in het lichaam worden gesplitst in NH_4^+ -ionen en Cl^- -ionen. De NH_4^+ -ionen worden omgezet in ureum en in het glomerulusfiltraat zal een extra hoeveelheid Cl^- -ionen samen met Na^+ -ionen verschijnen. Dit effect is echter maar tijdelijk omdat de nier in staat is om via een uitwisselingsmechanisme natriumionen terug te resorberen.

Dit vindt ten dele plaats voor H^+ -ionen als zodanig (kwantitatief weinig belangrijk) doch ook voor

NH_4^+ -ionen ($\text{NH}_3 + \text{H}^+$). Deze produktie van NH_4^+ -ionen is kwantitatief belangrijker doch komt slechts langzaam op gang.

Zolang deze nog niet voldoende is zal een overmaat Na^+ -ionen aan de extracellulaire vloeistof worden onttrokken. Na enige tijd zal dit effect teniet worden gedaan door bovengenoemd uitwisselingsmechanisme. Het is derhalve duidelijk dat NH_4Cl slechts een tijdelijk diuretisch effect heeft en dus intermitterend moet worden gegeven.

c Combinatie van a en b?

Het chlorothiazide, de laatste aanwinst in het arsenaal der diuretica, lijkt in uitwerking op de combinatie van beide bovengenoemde principes. Natrium zal zowel als natriumchloride en als natriumbicarbonaat verloren gaan. Men kan zich op grond van dit empirische gegeven met recht afvragen of bovengenoemd onderscheid tussen de terugresorptie van natriumchloride en natriumbicarbonaat een realiteit is of dat beide mechanismen nauw met elkaar verweven zijn. Ook bij chlorothiazide bestaat het gevaar van een overmatig verlies van K^+ -ionen.

II Verschillende groepen van diuretica en hun complicaties.

Toxiciteit in het algemeen en voor bepaalde individuen in het bijzonder (overgevoeligheid) is bij ieder medicament, en dus ook bij diuretica, te vrezen.

Diuretica, die via vergiftiging van enzymstelsels ingrijpend de homeostase van het menselijk lichaam kunnen verstoren, herbergen daarnaast hun eigen gevaren. Ook hier geldt de algemene wet, dat een medicament slechts op juiste indicatie mag worden gegeven.

Afzonderlijk zullen worden besproken de kwikdiuretica, het acetazolamide (diamox) en het chlotride. Bij de kwikdiuretica zal ook het ammoniumchloride (diuramon) ter sprake komen.

Kwikdiuretica.

Het calomel werd in de 16de eeuw reeds door Paracelsus als diureticum gebruikt. De anorganische verbindingen van kwik zoals calomel hebben echter een te sterke werking op de darmwand, zodat sedert 1920 organische kwikverbindingen als diureticum worden toegepast. Deze organische kwikverbindingen hebben een geringe dissociëerbaarheid ter plaatse van de injectie en worden snel door de nier uitgescheiden. Vrijwel al deze kwikverbindingen zijn aan theofylline, een purinederivaat, gekoppeld. Dit theofylline bespoedigt de resorptie van de Hg-verbinding uit het injectiedepot en heeft reeds een gering diuretisch effect. Het mercaptomerine of thiomerine bestaat uit een combinatie van een organische kwikverbinding met zwavel.

Toedieningsweg: De kwikdiuretica worden meestal intramusculair toegediend. Subcutane toediening is slechts mogelijk bij preparaten, die ter plaatse

zeer weinig kwik als zodanig afsplitsen, aangezien anders weefselversterf te vrezen is. De laatste jaren heeft men de beschikking gekregen over kwikdiuretica die per os kunnen worden gegeven. Orale toediening kan tot irritatie van de darmwand aanleiding geven en diarree verwekken. In het algemeen is dit bezwaar, zij het dan ook in veel geringere mate, bij de moderne kwikdiuretica blijven bestaan. Andere bezwaren van de orale toediening van kwikdiuretica zijn, dat relatief grote hoeveelheden kwik per keer worden gegeven en dat orale kwikdiuretica bij spoedgevallen onvoldoende werkzaam zijn.

Hun voornaamste toepassing wordt gevonden als onderhoudsdosis bij patiënten met een lichte graad van insufficiëntia cordis, waarbij een intermitterende toediening aan te bevelen is.

Intraveneuze injectie van kwikdiuretica is zelden nodig en brengt grote gevaren met zich mee.

Verschillende soorten kwikdiuretica:

In tabel I worden enkele kwikdiuretica vermeld. Men doet er goed aan, evenals bij digitalispreparaten, steeds hetzelfde diureticum te hanteren.

Complicaties:

a **Algemene toxische bijwerkingen:** De toediening van kwik brengt als zodanig een aantal gevaren met zich mee, die gelukkig bij de organische verbindingen gering zijn.

- 1 Hart aritmieën: Bij intraveneuze toediening van kwikdiuretica kan de hoge concentratie van kwik in het bloed tot aritmieën en zelfs tot ventrikelfibrillatie en hartstilstand leiden. Dit is een vrijwel direct na injectie optredende complicatie, die meestal fataal eindigt.
- 2 Chronische kwikvergiftiging: Het te frequent geven van kwikdiuretica en vooral het geven van kwikdiuretica aan patiënten met een slechte nierfunctie, kan tengevolge van een onvolledige en vertraagde uitscheiding van kwik tot een chronische kwikintoxicatie met alle verschijnselen van dien leiden: Vieze metaalsmaak, diarree, krampen, necrotiserende stomatitis, colitis, nierbeschadiging enz. Men dient dus eigenlijk, alvorens een kwikdiureticum te geven, een oordeel over de nierfunctie te verkrijgen (s.g. van urine!) en geen kwikdiuretica te geven bij nierziekten. Is er een kwikintoxicatie opgetreden dan kan men overwegen om de patiënt met B.A.L. te behandelen.
- 3 Nierbeschadiging: Als onderdeel van de chronische kwikvergiftiging, doch ook als geïsoleerd verschijnsel, kan een nefrotisch syndroom met sterke albuminurie ontstaan. Noch over de pathogenese, noch over de therapie valt veel verhelderends te zeggen.
- 4 Zeldzame complicaties: Lokale necrose op de plaats van injectie is bij gebruik van de moderne kwikdiuretica en bij voldoende diepe intramus-

culaire injectie zeldzaam. Een enkele maal wordt bij het optreden van een grote diurese een plotselinge blaasatonie gezien.

b Overgevoelighedsreacties: Overgevoeligheid kan optreden zowel voor het kwik als zodanig als voor de organische groep en voor het theofylline. Het is vaak moeilijk uit te maken welke groep voor de overgevoeligheid aansprakelijk is. Een test-dosis van het te gebruiken kwikdiureticum (0.5 ml intramusculair) is steeds aan te bevelen.

De verschijnselen zijn als die van elke overgevoeligheid: exantheem, urticaria, dermatitis exfoliativa, koorts enz. Zeer zeldzaam zijn de leukopenie en agranulocytose. Weglaten van het medicament is meestal voldoende. Bij ernstige gevallen kunnen B.A.L. en cortison worden overwogen. Bij lichte gevallen kan men een ander kwikdiureticum proberen.

c Stoornissen in de water- en elektrolytenhuishouding.

1 Metabolische alkalose en kaliumdepletie.

Vrij algemeen wordt aangenomen, dat de kwikdiuretica primair de terugresorptie van Cl^- -ionen verhinderen. Indien meer Cl^- -ionen dan Na^+ -ionen verloren gaan zal een metabolische alkalose ontstaan, waarbij de zuurgraad van het bloed dus in alkalische richting verschuift. Dit geeft meestal geen klinische verschijnselen, doch kan soms aanleiding geven tot klachten over algemene malaise, apathie, adynamie en (zelden) tetanie. Deze klachten zullen meestal slechts optreden indien er tevens een overmatig kaliumverlies is geweest. Een resistentie tegen hernieuwde behandeling met een kwikdiureticum kan door dit overmatig verlies van Cl^- -ionen ontstaan.

Het geven van NH_4Cl in een dosering van 8—12 gram per dag per os kan deze hypochloremische alkalose voorkomen. Dit heeft vele voordelen:

a NH_4Cl heeft zelf enig diuretisch effect.

b Het ontstaan van een metabolische alkalose en resistentie tegen kwikdiuretica wordt voorkomen.

c Het aantal Cl^- -ionen dat aan de distale tubulus wordt aangeboden is groter, waardoor het diuretisch effect van een kwikdiureticum wordt gepotentieerd.

NH_4Cl mag niet bij leveraandoeningen worden gegeven (gevaar voor coma hepaticum).

Het is zelden noodzakelijk, het kaliumverlies aan te vullen.

2 „Low salt syndrome”.

Bij excessieve ontwateringstherapie kan een uitdrogingstoestand ontstaan die ernstige klinische gevolgen heeft. Het klinische beeld is direct te herkennen: slechte huidturgor, droge tong, inge-

zonken ogen, lage bloeddruk met kleine polsdruk, misselijkheid en braken, somnolentie tot bewustzijnsverlies toe.

Deze complicatie is bij een juist doseringsschema zeldzaam en wordt vooral gevonden bij oude patiënten met arteriosclerotische hartafwijkingen, waarbij de nierfunctie van tevoren reeds niet normaal was.

In het bloed wordt vaak een lage natrium- en chloorconcentratie gevonden. Dit is streng te onderscheiden van het sub 3 te noemen syndroom, waarbij ook een hyponatriemie en hypochloremie worden gezien.

Toediening van natriumchloride en water op geleide van veneuze druk en klinische toestand zijn gewenst.

3 Niet meer reageren op kwikdiuretica.

Indien de hoeveelheid Cl^- -ionen die per tijdseenheid het distale tubulusgedeelte bereiken klein is, zal ook de toeneming van de chloordiurese gering of afwezig kunnen zijn. Men kent twee oorzaken waardoor het chlooraanbod aan de tubuli klein kan zijn:

a Lage Cl^- -concentratie in het bloed: Deze complicatie werd reeds eerder genoemd. Het geven van NH_4Cl doet de gevoeligheid voor kwikdiuretica meestal weer terugkeren.

b Lage glomerulusfiltratie. Bij ernstige insufficiëntia cordis kan de hoeveelheid die per tijdseenheid de glomerulus passeert sterk verminderd zijn. In deze gevallen ontstaat een „glomerulotubular imbalance”, een verstoring dus van het evenwicht tussen glomerulus en tubulus. Het aanbod van Cl^- -ionen aan het distale tubulusgedeelte daalt en resistentie tegen kwikdiuretica treedt op.

Bij deze toestand van ernstige „forward failure” ziet men nogal eens een hyponatriemie optreden. Deze hyponatriemie is niet het gevolg van een tekort aan natriumchloride, doch wordt veeleer veroorzaakt door overmatige retentie van water, waardoor verdunning optreedt. Het geven van keukenzout is onjuist en kan een ernstige bedreiging van de circulatie betekenen. Klinisch zijn deze patiënten niet uitgedroogd in tegenstelling tot het „low salt syndrome”. De therapeutische mogelijkheden zijn klein; men kan trachten met digitalis preparaten de hartfunctie zoveel mogelijk te verbeteren. Soms kan het geven van theofylline voorafgaande aan de injectie van het kwikdiureticum een vergroting van de glomerulusfiltratie en een doorbreken van de resistentie bewerkstelligen. Tenslotte kan men proberen met een osmotisch diureticum (ureum, mannitol) een water diurese te forceren (zie pagina 21).

Acetazolamide (diamox).

Diamox vindt voornamelijk toepassing bij het handhaven van een oedeemvrije toestand en veel minder

Tabel: enkele kwikdiuretica met toedieningsweg

Chloormerodrine	(neohydrine)	: oraal	} met theofylline
Meralluride	(mercuhydrine)	intramusculair	
Mercumatiline	(cumertiline)	: oraal intramusculair	
Merculophylline	(mercuzanthine)	: oraal intramusculair	
Merculofylline	(salyrgan)	: oraal intramusculair	
Mercaptomerine	(thiomerine)	: Subcutaan intramusculair	} met zwavel (mercaptan)

bij de eerste behandeling van een ernstig gedecompenseerde patiënt. Het diuretisch effect is redelijk, doch veel kleiner dan dat van de kwikdiuretica. Het diamox wordt uitsluitend per os gegeven. Het beste diuretisch effect wordt verkregen indien het diamox enkele dagen achtereenvolgend wordt gegeven, waarna een rustpauze van enkele dagen wordt ingelast.

Complicaties:

a Algemeen: De structuurformule toont slechts in de verte een gelijkenis met het sulfonamide. Met name ontbreekt de typische paraminobenzolsulfogroep. Het antibacteriële effect is dan ook zeer gering, evenals het aantal bijwerkingen. In hoge doseringen kan het tot slaperigheid leiden, mogelijk door remming van koolzuuranhydrase uit het centraal zenuwstelsel. Bij patiënten met levercirrhose wordt soms een, nog onbegrepen, geestelijke verwardheid gezien.

b Overgevoelighedsreacties: Deze blijven in principe mogelijk, doch schijnen zeldzaam te zijn. Agranulocytose is beschreven, doch hoogst zeldzaam.

c Stoornissen in water- en elektrolyten-huishouding: Het verlies van natrium als natriumbicarbonaat kan leiden tot een acidose. Tevens kunnen door het niet meer beschikbaar zijn van H^+ -ionen voor uitwisseling met natriumionen nu kaliumionen worden afgestaan, met als gevolg een overmatig verlies van kalium dat tot kaliumdepletie aanleiding kan geven. Deze beide complicaties zijn te verwaarlozen zolang geen overmaat diamox (meer dan 500 mg dd) of te vaak (meer dan 1 x per dag) wordt gegeven.

Indien de nierfunctie slecht is en regulatiemechanismen niet mogelijk zijn, mag geen diamox worden gegeven.

Zoals men ziet kunnen de kwikdiuretica aanleiding geven tot een alkalose, terwijl diamox veeleer een acidose kan veroorzaken. Men kan zich afvragen of de combinatie van beide preparaten nuttig is. Inderdaad wordt deze combinatie toegepast. Het lijkt mij toe dat een dergelijke combinatie uitsluitend tijdens een klinische observatie met de mogelijkheden van uitgebreide laboratoriumcontrole gewenst is.

Chlorothiazide

Het chlorothiazide is een heterocyclische verbinding die ook enige verwantschap met de sulfonamiden toont. Remming van het koolzuuranhydrase treedt op evenals bij acetazolamide. De uitscheiding van natriumbicarbonaat neemt toe. Nieuw is echter dat hiernaast ook toeneming van de uitscheiding van natriumchloride bestaat. Het verenigt dus de eigenschappen van de kwikdiuretica en van het acetazolamide. In tegenstelling tot de kwikdiuretica is chlorothiazide ook werkzaam bij hypochloremische alkalose en in tegenstelling tot het acetazolamide wordt de werking van chlorothiazide door acidose niet belemmerd.

Het chlorothiazide heeft ongetwijfeld een sterk kaliuretisch effect, zodat kaliumdepletie bij te energieke toepassing te vrezen is. Tot op heden zijn er geen andere complicaties beschreven. Men doet er goed aan te bedenken, dat het nog pas betrekkelijk korte tijd wordt gebruikt, zodat een definitief oordeel over de gevaren nog niet mogelijk is. Naar mijn eigen ervaring zijn anorexie en misselijkheid niet zeldzaam.

Het chlorothiazide wordt gegeven in een dosering van 1-2 gram per dag.

Het kan per os worden gegeven.

Algemene slotbeschouwing

Uit het bovenstaande zal het duidelijk zijn geworden, dat diuretica zorgvuldig dienen te worden gehanteerd. Indien men zich aan de volgende richtlijnen houdt, zal het optreden van complicaties worden beperkt:

- 1 Men vrage zich allereerst af of onttrekking van water en zout werkelijk gewenst is. Indien deze vraag bevestigend wordt beantwoord probeer men allereerst in hoeverre een streng zoutloos dieet reeds tot het gewenste resultaat kan leiden. Het heeft hoe dan ook weinig zin om diuretica voor te schrijven indien niet tegelijkertijd een zoutloos dieet wordt gegeven. Het dieet dient zoutloos, en niet zoutarm te zijn.
- 2 Indien het zoutloze dieet onvoldoende resultaat heeft probeer men dit dieet te combineren met intermitterende toediening van ammoniumchloride. Eerst indien deze combinatie geen succes heeft, of indien spoed gewenst is wegens ernstige decompensatio cordis, grijpe men naar een ander diureticum.

Zie vervolg op pag. 26 onderaan

Het neurologisch onderzoek van de bewusteloze patiënt

DOOR W. LUYENDIJK, NEUROCHIRURG TE LEIDEN

Wanneer de medicus bij een patiënt wordt geroepen, die in een toestand van verlaagd bewustzijn respectievelijk van bewusteloosheid verkeert, wordt hij geconfronteerd met een diagnostisch veelal moeilijk probleem. In vergelijking met de patiënt met normale bewustzijnsgraad stuit hij op de moeilijkheid, dat het afnemen van de autoanamnese onmogelijk is geworden, zodat hoogstens inlichtingen kunnen worden ingewonnen van de omstanders respectievelijk van de huisgenoten. Voorts vallen vrijwel alle gegevens weg welke betrekking hebben op gewaarwordingen van de patiënt tijdens het onderzoek. Uiteraard bemoeilijkt deze laatste beperking vooral het neurologische onderzoek van de perceptische verrichtingen.

In te gaan op de zo vele oorzaken, die een bewustzijnsdaling respectievelijk bewusteloosheid bewerkstelligen, valt buiten het kader van dit artikel.

Een uitzondering hierop moge worden gemaakt ten aanzien van de neurologische aandoeningen, die tot bewusteloosheid kunnen voeren. En zelfs met deze beperking kan slechts een oriënterend en verre van volledig overzicht worden gegeven. De oorzaken kunnen als volgt worden ingedeeld:

1e. **trauma capitis**, dat een commotio of een contusio cerebri, een epiduraal, subduraal of een intracerebraal hematoom, een ventriculaire bloeding, respectievelijk een combinatie hiervan tot gevolg kan hebben;

2e. **vasculaire processen**, welke tot een haemorrhagia of een haematoma cerebri, alsmede tot vaatspasmen, een thrombosis cerebri, een subarachnoidale of een ventriculaire bloeding kunnen leiden. Hiertoe moet tevens embolia cerebri worden gerekend;

3e. **ontstekingsprocessen**, zoals encefalitis en meningitis;

4e. **intracranieel ruimte innemende processen**, waaronder tumor, abces en hematomen vallen;

5e. tenslotte moet de **epilepsie** worden genoemd, waarbij de postconvulsieve fase gewoonlijk door een bewustzijnsdaling wordt gekenmerkt.

Het behoeft nauwelijks te worden betoogd, dat het neurologische onderzoek bij deze aandoeningen

vervolg van pag. 25

3 Het verdient aanbeveling om de patiënten regelmatig te wegen, en indien mogelijk de diuresis te laten meten. Hierdoor heeft men enige controle op de werkzaamheid van de behandeling.

4 Men geve liever geen diuretica bij nierfunctiestoornissen. Dit geldt speciaal voor kwikdiuretica.

5 Kwikdiuretica worden niet vaker dan maximaal 2 maal per week per intramusculaire injectie toegediend. Meestal zal één injectie in de 1 of 2 weken voldoende zijn.

6 Men geve kwikdiuretica nooit intraveneus.

7 Orale kwikdiuretica moeten voorzichtig worden gehanteerd en voornamelijk intermitterend als onderhoudstherapie worden gebruikt.

8 Diamox wordt eveneens intermitterend toegediend. Het verdient als onderhoudstherapie de voorkeur boven de orale kwikdiuretica.

9 Bij overgevoeligheidsreacties doet men er goed aan specialistisch advies te vragen of eventueel een geheel ander type diureticum te gebruiken.

10 Bij onwerkzaamheid van een diureticum vragen men eveneens specialistisch advies.

LITERATUUR

In bovenstaand artikel over diuretica werd de werkelijkheid vaak vereenvoudigd en schematisch weergegeven. Voor diegenen, die dieper op deze materie wensen in te gaan wordt lezing van onderstaande artikelen aanbevolen.

Pitts, R. F. en O. W. Sartorius (1950), *Pharm. Rev.*, **2**, 161.
Duggan, J. J. en R. F. Pitts (1950), *J. Clin. Invest.*, **3**, 365
Schroeder, H. A. (1951), *J. Am. Med. Ass.*, **147**, 1109.

Capps, J. N., Wiggins, W. S., Axelrod, D. R. en R. F. Pitts (1952), *Circulation*, **6**, 82.

Weston, R. E., Escher, D. J., Grossman, J. en L. Leiter (1952), *J. Clin. Invest.*, **31**, 901.

Axelrod, D. R. en R. F. Pitts (1952), *J. Clin. Invest.*, **31**, 171.

Dale, R. A. en P. H. Sanderson (1954), *J. Clin. Invest.*, **33**, 1008.

Symposium on Chlorothiazide and other diuretic agents (1958), *Ann. New York Acad. of Sciences*, **71**, 321.