

## تریامترن یک داروی مدر با مشخصات تازه

تریامترن یا 2,4,7 triamino - 6 - phenyl pteridine SK & F 8542 بنام تجارتي Dytae و نیز بصورت توأم با تیازید بنام Dytide ب بازار معرفی شده است. این دارو از ترکیبات پتریدین است و لذا با هیچیک از مدرهای دیگر شباهت شیمیائی ندارد (21) از لحاظ وجود پتریدین با آسیدفولیک و متضادهای آن قرابت فرسولی دارد ولی تریامترن و داروهای ضدآسید فولیک اثرات مشابه هم ندارند (9).

اثرات فارما کولوژیک: تریامترن سبب ازدیاد دفع سدیم و بیکربنات و نقصان دفع پتاسیم از کلیه میشود و بدینجهت برای روشن شدن مکانیسم اثر مدری آن تحقیقات زیادی صورت گرفته است.

### ۱- آزمایشات In vitro : Baba و همکاران (3) اثر وقفه دهنده تریامترن را روی

آنیدراز کربنیک کلیه در دستگاه واربورگ با سایر داروهای مدر مقایسه کرده اند. اثروقفه ای در کلیه حیواناتیکه قبل از سرگ بان تریامترن خورانده شده و یا دارو بعداً بمحیط اضافه شده خیلی جزئی است اثر کلروتیازید خوراکی متوسط و In vitro بیشتر است آستانزولامید در هر دو صورت اثر قویتری از خود نشان میدهد.

تریامترن باعث نقصان ورود سدیم از محیط خارج بمحیط داخل پوست قورباغه در آزمایش میشود. در انتقال سدیم رادیوآکتیو توسط پوست قورباغه، دارو موقعی مؤثر است که بمحیط خارج پوست اضافه شود. تریامترن در این حالت بمحیط داخل پوست نفوذ نمیکند

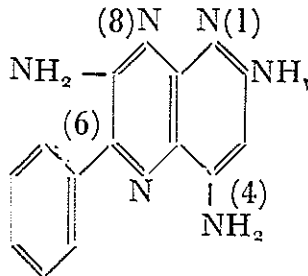


Fig. 1 — 2,4,7 triamino - 6 - phenyl pteridine

اثرش فوری است و باشتن ازین می‌رود. این عکس نتیجه‌ای است که در آزمایش با مدرهای حیوه‌ای بدست آمده است. ترکیبات حیوه را باید بمحیط داخل پوست اضافه کرد و اثرشان ۱. تا ۱۰ دقیقه بعد ظاهر می‌شود و باشتن ازین می‌رود (3).

**۲- تجزیهات روی حیوانات:** با استفاده از تریامترن و سایر داروهای مدر دارای نیدرژن رادیوآکتیو و کشتن حیوان بعد از تجویز دارو و تشریح مخصوص نفرونها مشاهده شده است که تریامترن در آخر ساعت دوم بعد از تجویز خوراکی مختصری در لوله پروکسیمال تجمع پیدا می‌نماید. در آخر ساعت سوم بمقدار قابل توجه در لوله دیستال جمع شده و در ساعت چهارم این تجمع ازین می‌رود هیدروکلروتیازید در قسمت مرکزی لوله پروکسیمال و تمام طول لوله دیستال جمع می‌شود و مسالیل  $Hg^{203}$  در قسمت آخر لوله پروکسیمال تجمع پیدا می‌کند.

Baba و همکاران اثر مدری تریامترن را در سوش‌های صحرائی با کلروتیازید و آستازولامید مقایسه کردند اثر این دارو از لحاظ دفع آب و سدیم کمتر از دو داروی دیگر است از لحاظ دفع بی‌کربنات بین کلروتیازید و آستازولامید قرار دارد. ولی نکته جالب اینست که برعکس دو داروی فوق تریامترن دفع پتاسیم را نقصان می‌دهد. یعنی با وجود دفع ادرار قلیائی پتاسیم دفع نمی‌شود. Wilde و Ball (4) از مطالعه با تکنیک Stop flow در مگها نتیجه گرفته‌اند که تریامترن در لوله دیستال اثر می‌کند و مستقیماً از انتقال سدیم جلوگیری می‌نماید. می‌دانیم که سدیم در این ناحیه با پتاسیم و یون نیدرژن مبادله می‌شود و لذا دفع این دو ماده در اثر دارو کم شده و دفع سدیم زیادتر می‌شود (3,9,19).

ابتدا فکری می‌کنند که تریامترن یک متضاد غیر استروئیدی آلدوسترون است ولی حالا معلوم شده که روی کلیه مثل اسپرونولاکتون اثر می‌کند ولی ضد آلدوسترون نیست. گزارشات در سوش‌های صحرائی آدرنالکتومی شده که غذای معمولی می‌خورند از نظر دفع سدیم متغیر است ولی در سگ آدرنالکتومی شده که نمک زیادی خورانده می‌شود بدون تجویز هورمون دفع سدیم را زیادتر می‌کند. دفع پتاسیم در سوش صحرائی سالم و آدرنالکتومی شده (با یا بدون تجویز هورمون) در اثر تریامترن کم می‌شود و اثر دارو بطور کلی با حالت تجربی گده فوق کلیوی رابطه‌ای ندارد. (1, 19)

**۳- مشاهدات تجربی در انسان:** دارو تولید دیورز آب توأم با دفع زیاد سدیم می‌کند. دفع پتاسیم کم می‌شود و یا تغییر نمی‌کند. در صورتیکه از خوردن نمک و آب امساک شود تریامترن دیورز Natriuresc شدید تولید می‌کند ولی نقصان دفع پتاسیم در بیماران بیشتر مشهود است که دسترسی کافی به نمک و آب داشته باشند (19).

Mahabir and Laufer برعکس مشاهده کرده‌اند که اگر ادرار ۴ ساعتی شخص کم‌تر از سهیلی اکی‌والان سدیم داشته باشد تریامترن بنتهائی اثر Natriurese نخواهد داشت ولی توأم کردن آن با هیدروکلروتیازید سبب دفع بیشتر سدیم میشود این شاید بدانجهت است که تیازید سدیم را قسمت دیستال می‌رساند و تریامترن از تبادل آن با پتاسیم جلوگیری میکند (13) از طرف دیگر Morin خاطر نشان میکند که دفع سدیم در اثر تریامترن با نقصان دفع پتاسیم هم‌زمان نیست و لذا نتیجه می‌گیرد که شاید اثر تریامترن از راهی غیر از دخالت در مبادله کاتیونها باشد (14).

تریامترن سرعت دفع ۱۷ - ستوستروئیدها و کروسوزنهاى Porter - Silber را تغییر نمیدهد و از اثر احتباس سدیم هیدروکرتیزون جلوگیری میکند. بدین دلیل تریامترن را در انسان متضاد آلدوسترون در کلیه میدانند هرچند که اثر آن برعکس متضاد های آلدوسترون منوط به موجود بودن آلدوسترون در بدن نیست (19 و 9) فرق تریامترن با اسپیرونولاکتون اینستکه اثرش خیلی زود شروع میشود و در وقتاً خاتمه پیدا میکند (19) نقصان دفع پتاسیم توسط تریامترن بیشتر از اسپیرونولاکتون است (2).

قابل توجه است که اثر دیورتیک تریامترن مانند مدرهای جیوه‌ای کاملاً بوسیله BAL جلوگیری میشود.

توأم کردن دارو با اسپیرونولاکتون اثر مدری را شدیدتر میکند (19 و 2) مثلاً در شخصی که تحت رژیم کم نمک قرار دارد (فعالیت غده فوق کلیوی) اثر Natriuretic مقادیر خیلی کم از دو دارو بیشتر از مقادیر خیلی زیاد جداگانه آنها میباشد.

در انسان مقادیر متناسب با اندازه تیازیدها اثر ندارد. توأم کردن این دو داروی مدر دفع سدیم و آبرو خیلی زیاد کرده و اثر Kaluretic تیازید را بشدت پائین می‌آورد (21) بعلاوه تجویز تریامترن بعد از تجویز توأم هیدروفلوستیازید و اسپیرونولاکتون (بمقادیر حداکثر مؤثر) دیورز را بالاتر میبرد (19 و 20).

Cumming and Walker تریامترن را در بچه‌ها آزمایش کردند و به نتایج مشابه بزرگسالان رسیدند (20).

Rowe و همکارانش (16) اثرات همودینامیک حاصله از تجویز ۳۰ میلی گرم دارو را نزد ۷ نفر مطالعه کردند نقصان باز ده قلب، نقصان فشار وریدی مرکزی، ازدیاد مقاومت عروقی محیطی مشاهده گردید. جریان خون کورونر تغییر نکرد و مصرف اکسیژن قلب ثابت ماند. متابولیسزم دارو و زمان اثر در بدن: ۱۰-۶۰ دقیقه بعد از تجویز تریامترن در ادرار پیدا میشود و به ادرار فلورسانس آبی رنگ میدهد (19 و 13) مقدار حداکثر در خون

۶-۸ ساعت بعد از تجویز برقرار می‌شود و ۴ ساعت بعد از تجویز اثری از وجود دارو نمی‌ماند (19) بعد از ۲ ساعت اثر مدری آن ظاهر می‌شود (I) و حداکثر اثر آن ۴-۱۰ ساعت بعد از تجویز است ۶-۱۰ ساعت بعد از خوردن دارو مقدار دیورز بسطح قبل از استعمال برمیگردد (19 و 13 و 20) اگر دارو فقط یکبار در ۴ ساعت در شخص سالم تجویز شود مکانیسم چیرانی کلیه مسبب می‌شود که در ترکیب و مقدار ادرار ۴ ساعت تغییری دیده نشود (20) دفع سدیم و آب بعد از یکبار تجویز دارو دوبار بعد از ۴ ساعت سیرسد که همراه بانقصان دفع پتاسیم است و چون این دو نقطه حداکثر با تغییر دیورز طبیعی روزانه وفق نمیدهند فکر می‌شود که معلول Enterohepatic recirculation باشد این دو نقطه در ساعت های ۴ و ۱۰ بعد از تجویز خوراکی است (19) حداکثر دفع دارو از ادرار در ساعات دوم و سوم است و دفع ۴ ساعت ۱۰ تا ۳۰٪ مقدار استعمال شده بپاشد و بقیه متابولیزه می‌شود (I).

**موارد استعمال دارو:** تریامترن در تمام انواع احتباس پاتولوژیک آب و نمک بکار رفته است تنها یا توأم با سایر مدرها مؤثر است (8). بهترین نتیجه در ادسهای مقاوم بسایر دیورتیکها بدست می‌آید (بعلت اختلاف مکانیسم اثر) بخصوص سواقیمیکه ترشح زیاد آلدوسترون در بدن در کار است (19) تریامترن وهیدروکلروتیازید هر دو بتدریج اثرشان روی بیماران فشارخونی بدون ادم از لحاظ دیورز سدیم کم می‌شود ولی اثر متضادشان روی دفع پتاسیم مثل اول برقرار می‌ماند (14). Wener و همکارانش دارو را در نارسائیهای قلبی بکار بردند و Tolerance مشاهده نکردند (21).

در بیماران سیروزی که آلدوسترون زیادی در بدن وجود دارد و به تیازیدها و مدرهای جیوه مقاوم هستند و پتاسیم زیاد دفع می‌کنند و عوارض وخیم هیپوکالمی بعد از تجویز دیورتیک نشان میدهند که علایم کوپای دیابتیک جزو آنهاست تریامترن بتنهائی چندان اثر نمی‌کند ولی توأم با کلروتیازید مؤثر واقع می‌شود (17 و 9) و همراه از دیاد دفع سدیم دفع پتاسیم را کم کرده وهیپوکالمی و آلکالوز را تخفیف میدهد. تجویز کلروتیازید همراه تیازیدها در مبتلایان به سیروز کبد همیشه از یزدایش هیپوکالمی جلوگیری نمی‌کند و کمبود پتاسیم باعث از دیاد آمونیاک در جریان خون می‌شود چون مقداری از آمونیاکی که در کلیه برای دفع تولید می‌شود وارد جریان خون می‌گردد.

تجویز تریامترن در درژیتهالیسم و آریتمی توأم با هیپوکالمی مفید است (13). در تعداد کمی از مبتلایان به دیابت بیمزه بکار برده شده ولی برعکس تیازیدها مؤثر نبوده است (19 و 3) اثر نقصان فشارخون در بعضی بیماران مبتلا به از دیاد به فشار خون مشاهده شده است (11) ولی در سقیسه بانقصان فشارخون حاصله از تجویز تیازیدها ناچیز است (14 و 6). مقدار پتاسیم سرم با مقادیر زیاد دارو در ۱٪ بیماران کمی بالا می‌رود. مطالعه تعادل

پتاسیم بدن نشان میدهد که اقلًا قسمتی از این ازدیاد غلظت در پلاسما معلول ورود پتاسیم سلولی بمایع خارج سلولی است و از اینجهت بنظر میرسد که در معالجه بیماران مبتلا به فلج پروردیک فامیلی مفید باشد چون در این اختلال پتاسیم از مایع خارج سلولی بداخل سلولها انتقال پیدا میکند (21 و 19 و 5 و 2) ازدیاد پتاسیم خون موقتی است تجویز ۲۰۰ میلی گرم در روز به ۸ نفر بمدت ۱۳ روز نشان داده که در ۵ روز اول پتاسیم پلاسما بالا می رود ولی در روزهای بعد بحد طبیعی برگشته و در حدود طبیعی باقی میماند (14).

**مقدار استعمال دارو :** تعیین دقیق منحنی مقدار- اثر مقدار تریامترن را ۰.۴ میلی گرم/مترمربع سطح بدن در ۲ ساعت معین کرده است که مساوی ۱۰۰ میلی گرم در روز برای یک فرد معمولی میباشد ولی در بعضی حالات ادم با ازدیاد مقدار دارو تا ۴۰۰ میلی گرم در روز دیورز بیشتری مشاهده کرده اند (19).

Baba و همکاران (1) در یکعده بیماران از ۰.۵ الی ۳.۰ میلی گرم بکار برده اند و حداکثر اثر را با ۳۰۰ میلی گرم مشاهده کرده اند.

**عوارض :** مانند اغلب دیورتیکهای مؤثر دیگر در استعمال تریامترن مقدار اوره خون کمی بالا می رود و با قطع دارو بحد اولیه بر میگردد (13 و 12 و 6).

دو شکل استعمال تیاژیدها عبارت از ازدیاد اسید اوریک در ۴٪ موارد و ازدیاد قند خون در ۳٪ موارد است. در استعمال تریامترن فقط در ۱۷٪ بیماران اسید اوریک و در ۵٪ قند خون بالا می رود (18 و 19 و 13 و 10 و 3) ولی در بیماران دیابتی مشاهده شده است که قند خون را بالا نمی برد و در تقریبا نیز با وجود تجویز دارو مقدار اسید اوریک خون ثابت میماند (14). ازدیاد اسید اوریک خون باعث ظهور علائم نقرس نمیشود (21).

در گذشته دفع پتاسیم توسط تیاژیدها را با اختلال متابولیسم اسید اوریک و قند مربوط میدانستند تریامترن هیچوقت پتاسیم خون را پائین نمی آورد و گاهی نیز بالا میبرد ولی نمیتوان باطمینان اظهار نظر کرد که نقصان دفع پتاسیم دلیل عدم اختلال متابولیسم اسید اوریک و قند خون میباشد (19). در استعمال تریامترن عوارض ثانوی مهمی مشاهده نشده است: بشورات جلدی توأم با آنوزینوفیلی، تهوع و اسهال دیده شده اند ولی خیلی نادرند. گزارشات اولیه درباره وقفه همتوپوئیز بعداً تأیید نشدند نسبت شکایات در بیماران تحت درمان با تریامترن کمتر از این نسبت در درمان با تیاژیدها میباشد. تنها عارضه ای که مورد تأیید بیشتر مصنفین قرار گرفته اسهال میباشد (14 و 12).

در مطالعات دقیقی هیچگونه اثر سمی روی کلیه نشان نداده است (17).

Wener و همکاران که این دارو را در ۳ بیمار مبتلا به نارسائی قلب بکار برده اند و

عقیده دارند که استعمال توأم آن با تیازیدها بهتر از هر داروی دیگر مؤثر واقع میشود فقط در دویمار بعلت بالا رفتن کلرور خون دارو را قطع کرده اند (21).

Ginsberg و همکاران مصرف دارو را در حالات نارسائی کلیوی با احتیاط تلقی میکنند و کنترل پتاسیم خون را لازم میدانند (9).

Baba و همکاران توصیه کرده اند که کلرور پتاسیم همراه با تریامترن + تیازیدها تجویز نگردد.

**خلاصه و نتیجه:** تریامترن یک داروی دیورتیک متوسط الاثر است که دارای مشخصات و مزایای زیر است:

- ۱- باعث دفع سدیم و کلروپی کربنات و ازدیاد حجم ادرار میگردد.
- ۲- از دفع پتاسیم توسط کلیه در موقع استعمال سایر مدرها بخصوص تیازیدها جلوگیری میکند و این سهمترین اثر تریامترن میباشد. در تجویز طولانی تیازیدها، در سیروز کبد، در دیژیتالسم و آریتمی توأم با هیپوکالمی باید از آن برای جلوگیری از اثرات سوء سایر مدرها استفاده شود.
- ۳- مکانیسم اثر آن عبارتست از جلوگیری از تبادل پتاسیم با سدیم در لوله دیستال نفرون.
- ۴- در سوار دیکه سایر مدرها اثر نکنند تریامترن با اضافه یکی از تیازیدها خیلی خوب اثر می کند.
- ۵- استعمال تیازید با اضافه تریامترن ما را از تجویز کلرور پتاسیم بی نیاز و از خطرات آن در امان میدارد.
- ۶- عوارض تریامترن در مقابل عوارض سایر مدارها و از آن جمله تیازیدها بسیار ناچیز است.

## References

- 1- Baba, W. J., Tudhope, G.R., and Wilson, G.M.: Brit. Med. J. (ii) : 756 - 60, 1962.
- 2- Baba, W.I., Tudhope, G. R., and Wilson, G.M.: Brit. Med. J. (ii) : 760 - 64, 1962.
- 3- Baba, W.I., Tudhope, G.G., and Wilson, G. M.: Clin. Sci. 27 : 181 - 93, 1964.
- 4- Ball, G. M., and Wilde, W. S.: Fed. Proc. 22:599, 1963.
- 5- Cattell. W. R., and Havard, C.W.H.: Brit. Med. J.(ii) : 1362 - 66, 1962

- 6- Cranston, W.I., Semmence, A.M., Richardson, D.M., and Barnett, C. F.: Am. Heart J. 70:455 - 60, 1965.
- 7- Crosley, A.P., Jr., Ronquillo, L., Tannenbaum, P. J., and Alexander, F.: Fed. Proc. 22:598, 1963.
- 8- Donnelly, R. J., Turner, P., and Sowry, G.S.C.: Lancet (i) : 245 - 7, 1962 .
- 9- Ginsberg, D. J., Saad, A., and Gabuzda, G. J: New Eng. J. Med. 271: 1229 - 35, 1964.
- 10- Heath, W. C., and Freis, E. D.: JAMA 186 : 119 - 122, 1963.
- 11 - Heath, W. C., and Freis, E.D.: Fed. Proc. 22:599, 1963.
- 12 - Heller, H.: Practitioner 194:56 - 61, 1965.
- 13 - Laufer, S. T., and Mahabir, R.N.: Canad. Med. Ass. J. ; 91:315 - 8, 1964 .
- 14 - Morin, Y.: Am. Heart J. 69:195 - 9, 1965.
- 15 - Pitts, R. F.: Am. J. Med. 24:745 - 63, 1958.
- 16 - Rowe, G. G., Alfonso, S., Castillo, C. A., Lowe, W. C., and Crumpton, C.M.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 110:27 - 9, 1962.
- 17 - Shaldon, S., and Ryder, J. A.: Brit. M. J. (ii): 764 - 67, 1962 .
- 18 - Sperber, R. J.: Am. J. Med. Sci 249:269 - 72, 1965.
- 19 - Sperber, R. J.: Am. Heart J. 69:134 - 6, 1965.
- 20 - Walker, R.D., and Cumming, G.R.: Canad. Med. Ass. J. 91:1149-53, 1964 .
- 21 - Wener, J., Schucher, R., and Friedman, R.: Canad. Med. Ass. J. 92:452 - 60, 1965 .
- 22 - Wilson, G. M.: Brit. Med. J. (i) : 285 - 92, 1963.
- 23 - Editorial : Lancet (ii) : 1327 - 8, 1964.
- 25 - Editorial : JAMA 192:853 - 4, 1965.