

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 باتیازید بنام Dytide بی 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 ضد آسید 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. اثر وقفه ای در کلیه حیواناتیکه قبل از سرگ بآن تریامترن خورانده شده و یا دارو بعداً بمحیط اضافه شده خیلی جزئی است اثر کلروتیازید خوراکی متوسط و In vitro بیشتر است آستازولامید 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 رادیو آکتیو توسط پوست قورباغه، دارو موقعی مؤثر است که بمحیط خارج پوست اضافه شود. تریامترن در این حالت بمحیط داخل پوست نفوذ نمیکند

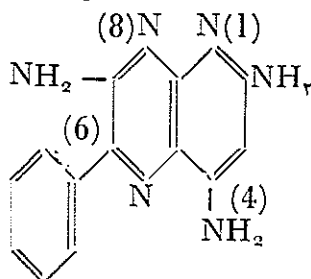


Fig. 1 - 2,4,7 triamino - 6 - phenyl pteridine

اثرش فوری است وباشستن ازبین میرود. این عکس نتیجه‌ای است که درآزمایش‌بامدرهای جیوه‌ای بدست آمده است. ترکیبات جیوه را باید بمحیط داخل پوست اضافه کرد و اثرشان ۱ تا ۱۰ دقیقه بعد ظاهر میشود وباشستن ازبین نمیرود (3).

۲- تجربیات روی حیوانات: بااستفاده ازتریامترن وسایر داروهای مدر دارای ئیدرژن رادیوآکتیو وکشتن حیوان بعداز تجویز دارو و تشریح مخصوص نفرونها مشاهده شده است که تریامترن درآخرساعت دوم بعداز تجویز خوراکی مختصری درلوله پروکسیمال تجمع پیدا مینماید. درآخرساعت سوم بمقدار قابل توجه درلوله دیستال جمع شده ودرساعت چهارم این تجمع ازبین می‌رود هیدروکلروتیازید درقسمت مرکزی لوله پروکسیمال و تمام طول لوله دیستال جمع میشود و مرسایل Hg^{203} در قسمت آخرلوله پروکسیمال تجمع پیدا میکند.

Baba وهمکاران اثر سدري تریامترن را درموش‌های صحرانی با کلروتیازید وآستازو- لامید مقایسه کردند اثر این دارو از لحاظ دفع آب وسدیم کمتر از دو داروی دیگرست از لحاظ دفع بی‌کربنات بین کلروتیازید وآستازو لامید قرار دارد. ولی نکته جالب اینستکه برعکس دوداروی فوق تریامترن دفع پتاسیم را نقصان میدهد. یعنی باوجود دفع ادرار قلیائی پتاسیم دفع نمیشود. Wilde و Ball (4) از مطالعه باتکنیک Stop flow در مگها نتیجه گرفته‌اند که تریامترن درلوله دیستال اثر میکند و مستقیماً از انتقال سدیم جلوگیری مینماید. میدانیم که سدیم در این ناحیه با پتاسیم و یون ئیدرژن سباده میشود و لذا دفع این دوماه در اثر دارو کم شده و دفع سدیم زیادتر میشود (3,9,19).

ابتدا فکری کردند که تریامترن یک متضاد غیراستروئیدی آلدوسترون است ولی حالا معلوم شده که روی کلیه مثل اسپرونولاکتون اثر میکند ولی ضد آلدوسترون نیست. گزارشات درموشهای صحرانی آدرنالکتومی شده که غذای معمولی می‌خورند از نظر دفع سدیم ستغیر است ولی در سگ آدرنالکتومی شده که نمک زیادی خورانده میشود بدون تجویز هورمون دفع سدیم را زیادتر میکند. دفع پتاسیم درموش صحرانی سالم و آدرنالکتومی شده (با یا بدون تجویز هورمون) در اثر تریامترن کم میشود و اثر دارو بطور کلی با حالت تجربی غده 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 و Natriurese شدیدی 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 سه لیتری باشد و آن سدیوم 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 کورمونهای 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 اینست که اثرش خیلی زود شروع می‌شود و دفعتهاً 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 جدا گانه آنها می‌باشد.

در انسان مقادیر متناسب با اندازه تیازیدها اثر ندارد. توأم کردن این دو داروی مدر دفع سدیم و آب را خیلی زیاد کرده و اثر Kaluretic تیازید را بشدت پائین می‌آورد (21) بعلاوه تجویز تریامترن بعد از تجویز توأم هیدروفلومتیازید 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 ۳۰۰ 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 کورونری تغییر نکرد و مصرف اکسیژن قلب ثابت ماند. متابولیسم 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 ۲ ساعت بعد از تجویز اثری از وجود دارو نمی‌ماند (۱۹) بعد از ۲ ساعت اثر مدری آن ظاهر می‌شود (۱) و حداکثر اثر آن ۱-۲ ساعت بعد از تجویز است ۱-۶ ساعت بعد از خوردن دارو مقدار دیورز بسطی قبل از استعمال برسی گردد (۱۹ و ۱۳ و ۱۰ و ۱۱) اگر دارو فقط یکبار در ۲۴ ساعت در شخص سالم تجویز شود مکانیسم جبرانی کلیه می‌باید می‌شود که در ترکیب و مقدار ادرار ۲ ساعت تغییری دیده نشود (۲۰) دفع سدیم و آب بعد از یکبار تجویز دارو دوبار بعد از یکبار سیرسد که همراه با نقصان دفع پتاسیم است و چون این دو نقطه حداکثر با تغییر دیورز طبیعی روزانه وفق نمیده‌د فکر می‌شود که معلول Enterohaptic recirculation باشد این دو نقطه در ساعت های ۴ و ۱۰ بعد از تجویز خوراکی است (۱۹) حداکثر دفع دارو از ادرار در ساعات دوم و سوم است و دفع ۲ ساعت ۱۰ تا ۳۰٪ مقدار استعمال شده می‌باشد و بقیه متابولیزه می‌شود (۱).

موارد استعمال دارو : تریامترن در تمام انواع احتباس پاتولوژیک آب و نمک

بکار رفته است تنها یا توأم با سایر مدرها مؤثر است (۸). بهترین نتیجه در ادمهای مقاوم به سایر دیورتیکها بدست می‌آید (بعلت اختلاف مکانیسم اثر) بخصوص مواقعی که ترشح زیاد آلدوسترون در بدن در کار است (۱۹) تریامترن و هیدروکلروتیازید هر دو به تدریج اثرشان روی بیماران فشارخونی بدون ادم از لحاظ دیورز سدیم کم می‌شود ولی اثر متضادشان روی دفع پتاسیم مثل اول برقرار می‌ماند (۱۴). Wener و همکارانش دارو را در نارسائیهای قلبی بکار بردند و Tolerance مشاهده نکردند (۲۱).

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 به تنهایی چندان اثر نمی‌کند ولی توأم با کلروتیازید مؤثر واقع می‌شود (۱۷ و ۹) و همراه از دیاد دفع سدیم دفع پتاسیم را کم کرده و هیپوکالمی و آلکالوز را تخفیف می‌دهد. تجویز کلروتیازید همراه تیازیدها در مبتلایان به سیروز کبد همیشه از پیدایش 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 دیژیتالایسم و آریتمی توأم با هیپوکالمی مفید است (۱۳). در تعداد کمی از مبتلایان به دیابت بیمزه بکار برده شده ولی برعکس تیازیدها مؤثر نبوده است (۱۹ و ۳) اثر نقصان فشارخونی در بعضی بیماران مبتلا به از دیاد به فشار خون مشاهده شده است (۱۱) ولی در مقایسه با نقصان فشارخون حاصله از تجویز تیازیدها ناچیز است (۱۴ و ۶).

مقدار پتاسیم سرم با مقادیر زیاد دارو در ۱٪ بیماران کمی بالا می‌رود. مطالعه تعادل

پتاسیم بدن نشان میدهد که اقلاً 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 ۳۰ روز نشان داده که در ۵ روز اول پتاسیم پلاسما بالا می‌رود 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 ۲۰ میلی گرم/مترمربع سطح بدن در ۴ 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 یکمده بیماران از ۵ الی ۳۰۰ 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 می‌رود و با قطع دارو بحد اولیه بر میگردد (13 و 12 و 6).

دو شکل استعمال تریامترن 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 می‌رود (18 و 19 و 13 و 10 و 3) ولی در بیماران دیابتی مشاهده شده است که قند خون را بالا نمی‌برد و در تقریباً 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 تریامترن با اختلال متابولیسم اسید اوریک و قند مربوط میدانستند تریامترن هیچوقت پتاسیم خون را پائین نمی‌آورد و گاهی نیز بالا می‌برد ولی نمیتوان با اطمینان 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؛ به‌شوراء جلدی توأم با ائوزینوفیلی، تهوع و اسهال دیده شده‌اند ولی خیلی نادرند. گزارشات اولیه دربارهٔ و فقه همتوپوئیز بعداً تأیید نشدند نسبت شکایات در بیماران تحت درمان با تریامترن کمتر از این نسبت در درمان با تریامترن میباشد. تنها عارضه‌ای که مورد تأیید بیشتر مصنفین قرار گرفته اسهال میباشد (14 و 12).

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

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

عقیده دارند که استعمال توأم آن با تیازیدها بهتر از هرداروی دیگر مؤثر واقع میشود فقط در دویمار بعثت 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 تریاسترن + تیازیدها تجویز نگردد.

خلاصه و نتیجه: تریاسترن یک داروی دیورتیک متوسط ال اثر 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 مهمترین اثر تریاسترن 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 مواردیکه سایر مدرها اثر نکنند تریاسترن با اضافه یکی از تیازیدها خیلی خوب اثر می کند.
- ۵- استعمال تیازید با اضافه تریاسترن ما را از تجویز کلرور پتاسیم بی نیاز و از خطرات آن در امان میدارد.
- ۶- عوارض تریاسترن در مقابل عوارض سایر مدارها و از آنجمله 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.