

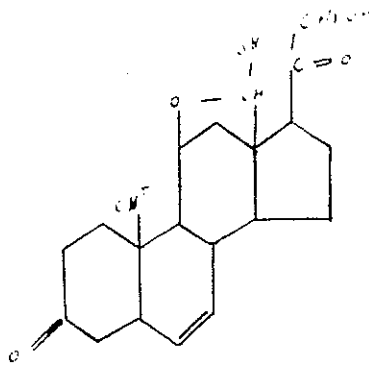
دکتر عبدالحسین کاوندی

ازبخش جهاز هاضمه بیمارستان دانشکده پزشکی

جفرسن - فیلادلفیا

## استعمال داروهای آنتا گونیست آلدوسترون در درمان آسیت بیماران سیروزی

**مقدمه:** آلدوسترون يك مینرالو کورتیکوئید طبیعی است که بوسیله قسمت گلومرولر کورتکس آدرنال ترشح شده و بواسطه وجود يك عامل آلدئیدی در کربن ۱۸ باین اسم نامیده شده است .



شکل ۱ آلدوسترون

در شرایط معمولی روزانه در حدود ۲۰ تا ۴۰ میلی گرم آلدوسترون ترشح شده و وظیفه اصلی آن تنظیم تعادل سدیم و پتاسیم بدن است با افزایش جذب مجدد سدیم در لوله های کلیوی باعث احتباس عمومی سدیم شده و درعین حال ترشح کلیوی پتاسیم را زیاد میکند ترشح آلدوسترون در شخص عادی با مقدار سدیم بدن تغییر میکند باین ترتیب که کمبود سدیم (مانند در محرومیت از نمک یا عرق فراوان) ترشح آلدوسترون را زیاد میکند و بعکس خوردن مقدار زیادی نمک باعث کمبود ترشح آلدوسترون بدن میشود .

تغییرات آب بدن هم اثرات مشابهی دارد استعمال مقدار زیادی آب باعث

کمبود ترشح آلدوسترون و افزایش ترشح ادراری سدیم میشود و بعکس در ژیدراتاسیون شدید تولید افزایش در ترشح آلدوسترون و کمبود در ترشح ادراری سدیم میکند. باین ترتیب حجم مایع خارج سلولی یک عامل بزرگی در تنظیم ترشح آلدوسترون بوده و در دنباله خونریزی های شدید ترشح آلدوسترون بمقدار قابل ملاحظه ای افزایش مییابد. علاوه بر این استعمال املاح پتاسیم معمولا باعث افزایش ترشح آلدوسترون میشود و در نقصان پتاسیم ترشح آلدوسترون ممکنست کم بشود - و چون تغییرات مقدار پتاسیم در روی پتاسیم داخل سلولی بیشتر از پتاسیم خارج سلولی موثر است این احتمال را برای بعضی از مولفین پیش آورده است که محتوی پتاسیم نسج آدرنال را در ترشح هورمن این غده موثر بدانند

تنظیم ترشح آلدوسترون بعکس گلیکوکورتیکوئیدها تحت تاثیر غده هیپوفیز و A.C.T.H نیست و بیشتر تصور میکنند این تنظیم بوسیله دی آانسفال و احتمالا بتوسط یک هورمونی انجام میگردد.

**تغییرات آب و الکترولیت ها در بیماری سیروز:** در بیماران سیروزی بدون آسیت مقدار ترشح روزانه سدیم در ادرار تغییر زیادی نکرده است بعکس در بیماران سیروزی با آسیت مقدار ترشح روزانه سدیم خیلی کم شده است بطوریکه با اخذ طبیعی نمک مقادیری حتی در حدود یک میلی اکی والان در ۲۴ ساعت دیده میشود بعلاوه مقدار سدیم سرم هم مختصری پائین آمده است ولی مقدار پتاسیم ادرار تقریبا طبیعی است.

این کیفیت شبیه به تغییرات الکترولیت ها در هیپرآلدوسترونیسم ابتدائی است و از اینجهت احتمال دخالت آلدوسترون در تولید و دوام آسیت بیماران سیروزی مورد توجه قرار گرفت و تجربیات بعدی (۱) نشان داد که مقدار آلدوسترون مترشحه در ادرار این بیماران خیلی بیشتر از مقادیر طبیعی است و تصور میکنند این افزایش مقدار آلدوسترون مترشحه در ادرار نتیجه یکی از دو کیفیت زیر است:

۱ - آلدوسترون مانند سایر استروئیدها در کبد دزاکتیوه میشود و کبد بیماران سیروزی در این عمل خود مانند بسیاری دیگر از اعمال خود نارسا بوده و در نتیجه بعکس حالت طبیعی که نسبت آلدوسترون ازاد ادرار در حدود ۲۰ درصد آلدوسترون کلی ادرار است در بیماران سیروزی این نسبت به ۳۲ تا ۸۱ درصد بالا رفته است.

۲ - وجود یک هیپرتانسیون پورتال توام با کمبود فشار اسمزی پلاسما باعث عبور مایع به صفاق میشود در نتیجه حجم مایع خارج سلولی کم شده و ایجاد استیمولوس در آدرنال و ترشح آلدوسترون میشود.

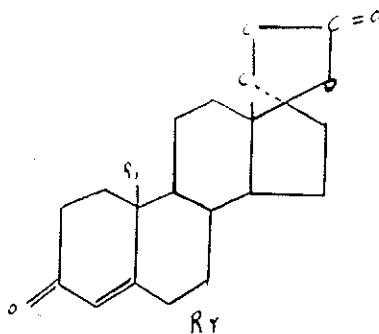
از مجموعه مطالب بالا چنین نتیجه گرفته میشود که اگر آلدوسترون عامل اصلی در شروع آسیت بیماران سیروزی نباشد بطور حتم دخالت واضحی در دوام آسیت دارد .

برای مقابله با افزایش مقدار آلدوسترون طرق مختلفی مورد مطالعه قرار گرفته است . اولین اقدام آدرنالکتومی دوطرفه بود (۲) که در دو مورد بعمل آمد و نتایج نسبتاً خوبی در درمان آسیت مقاوم به درمانهای طبی گرفته شد . ولی بعلت اشکالات متعدد اجرای چنین عملی در بیماران سیروزی این طرز درمان دیگر ادامه پیدا نکرد .

بعدها آمفنون (۳) که باعث تخفیف تشکیل آلدوسترون در ناحیه کورتکس میشود مورد تجربه قرار گرفت و با وجود نتایج خوب در روی آسیت بواسطه سمیت شدید این دوا هم بزودی متروک شد

جدیداً شیمیست های استروئید ترکیبات جدیدی درست کردند که اثر آلدوسترون را در ناحیه کلیوی از بین میبرد و فاقد اثرات سمی آمفنون است این ترکیبات استروئیدهای اسپیرولاکتون (۴) هستند که تاکنون سه ماده باسامی

$e-5233$  و  $Sc-9420$  و  $Sc-8'09$



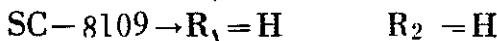
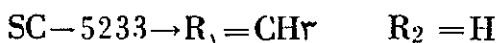
شکل ۴ اسپیرولاکتون

کشف شده است شکل کلی آنها در شکل (۲) دیده میشود و تفاوت آنها در عوامل  $R_1$  و  $R_2$  است باین ترتیب که در :

2 - Marson 1954. and Giuseç 1957.

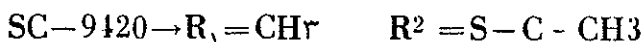
3 - Amphenone. B

4 - Spirolactone



0

"



این مواد آنتاگونیست های آلدوسترون هستند زیرا اولاً اثر آنها مخالف اثر آلدوسترون است ثانیاً فقط در حضور آلدوسترون (و یا استروئیدهایی که از نظر بیولوژیکی شبیه آن هستند) اثر میکنند.

### اثرات اسپیرولاکتون در الکترولیت های ادراری : استعمال آلدوسترون باعث

سقوط سریع در ترشح ادراری سدیم ( $Na^+$ ) و کمبود ترشح کلر ( $Cl^-$ ) و نقصان حجم ادرار میشود. و قتیکه  $Na^+$  در ادرار کم شد بعضی کاتیون های ادراری ( $K^+$  و  $H^+$  و  $NH_4^+$ ) مقدارشان در ادرار زیادتیر میگردد. بعکس با قطع آلدوسترون ایجاد افزایش در  $Cl^-$  و  $Na^+$  و حجم ادرار و کمبود در  $K^+$  و  $H^+$  و  $NH_4^+$  میشود

استعمال اسپیرولاکتون اثراتی شبیه به قطع آلدوسترون داشته و باعث افزایش

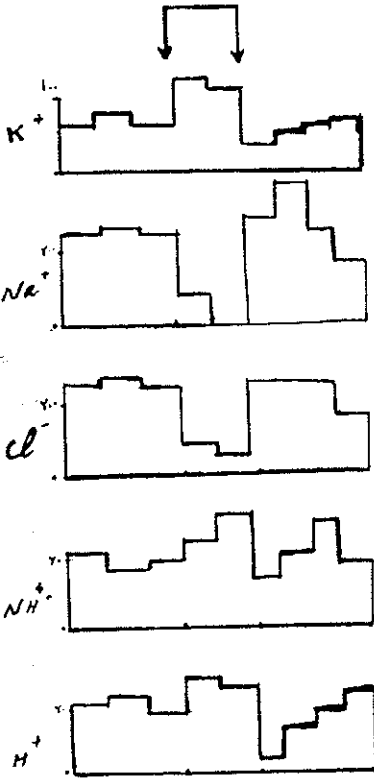
$Na^+$  و  $Cl^-$  و حجم ادرار و کمبود مختصر در  $K^+$  و  $NH_4^+$  و کمبود واضح در  $H^+$  میشود.

تفاوت اثر اسپیرولاکتون با سایر مدرات در اینست که این دوا با اثر دفع پتاسیم آلدوسترون مقابله میکند. در صورتیکه تمام مدرات دیگر باعث افزایش ترشح پتاسیم میشوند. مطالعه در اثر دو دسته از دواهای مدر یعنی ترکیبات جیوه ای و تخفیف دهنده های (۵) کاربونیکیانیدر از مسئله راروشن میکند.

درباره اثر ترکیبات جیوه ای عقیده بر اینست که این ترکیبات مانع جذب مجدد کلر در لوله های کلیوی میشوند و از آنجا که  $Cl^-$  یک آنیون قوی است برای ترشح خود کاتیون هایی مانند  $Na^+$  و  $K^+$  و  $NH_4^+$  را لازم دارد و در نتیجه باعث دفع این مواد میشود.

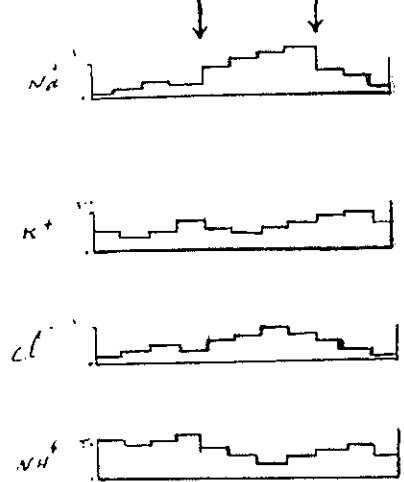
در شکل ۵ اثر این دواها با اسپیرولاکتون مقایسه شده است. اگرچه مقدار متناسبی سدیم در هر دو دفع شده است ترکیبات جیوه ای باعث افزایش واضح در ترشح  $K^+$  و  $Cl^-$  توام با تغییر مختصری در  $H^+$  و  $NH_4^+$  میشود در صورتیکه اسپیرولاکتون باعث افزایش مختصر در ترشح  $Cl^-$  و کمبود در ترشح  $K^+$  و  $H^+$  و  $NH_4^+$  میشود تخفیف دهنده های کاربونیکیانیدر از باین ترتیب اثر میکنند که با تخفیف عمل آنزیم کاربونیکیانیدر از  $H^+$  لازم برای جذب مجدد  $Na^+$  و  $K^+$  از لوله های کلیوی کم

آلدرستون ۱۰ میلی گرم روزی یک بار



شکل ۳ آلدرستون

۵۰ میلی گرم روزی یک بار SE-۵۲۲۲



شکل ۴ ایزابیرولون

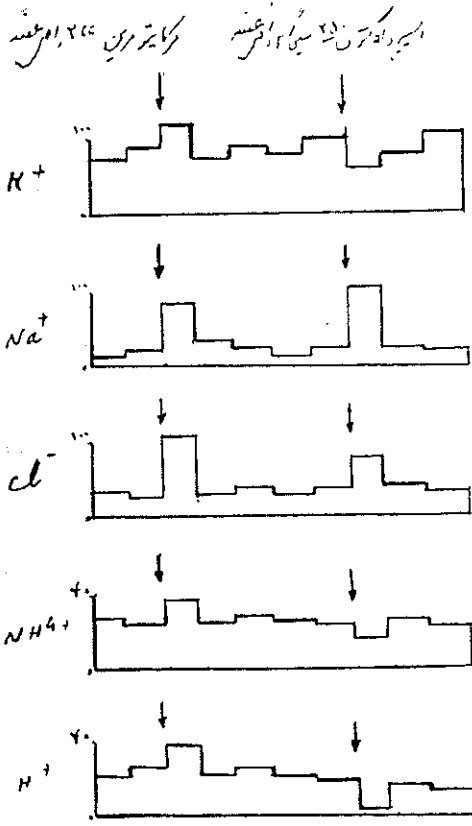
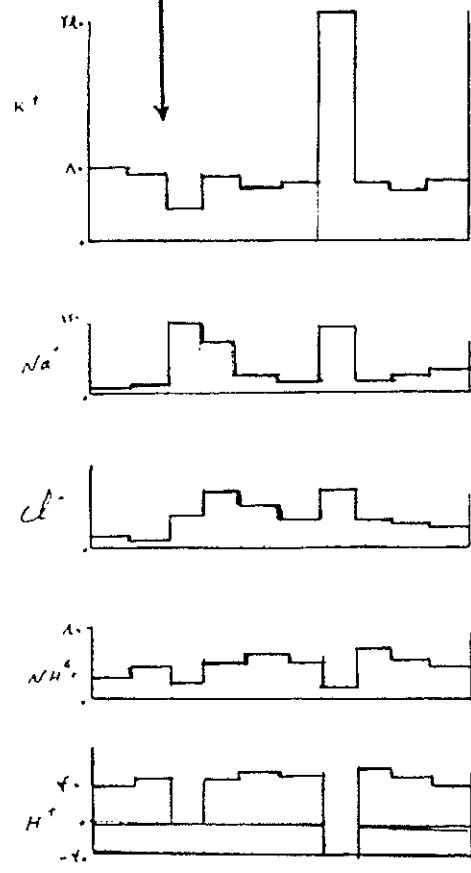
شده و در نتیجه مقداری سدیم و پتاسیم از ادرار دفع میشود.

اثر این دواها در شکل ۶ با اثر اسپیرولاکتون مقایسه شده است و دیده میشود که با وجود دفع مقدار زیادی سدیم بعلت دفع مقادیر معتنابهی از پتاسیم در استعمال این دواها به عنوان درمان آسیت بیماران سیروزی احتمال خطرانی بزرگ و حتی بروز کما وجود دارد.

ترکیب مدرنسبتاً جدیدتری یعنی کلروتیازید (۶) هم با وجودیکه با ملاحظه فرمول

6.- Chlorothiazide

ایسپرولکتون (۲۰۰)      ایسپرولکتون (۲۰۰)



شکل ۵: مقایسه اثر ایسپرولکتون و ترکیبات همجود ای

شکل ۶: مقایسه اثر ایسپرولکتون و دیانوکس

شیمیائی اش يك تخفیف دهنده کاربونیك آیدراز است اثر آن حدمتوسطی بین دیاموکس و ترکیبات جیوه ای است و باعث افزایش دافع ترشح سدیم و کلر و افزایش کمتر ترشح پتاسیم میشود .

استعمال کلینیکی اسپیرولاکتون در بیماران سیروزی : استعمال اسپیرولاکتون در درمان آسیت بیماران سیروزی با تجربیات محدودی که تاکنون بعمل آمده است

اثرات امیدبخشی دارد. و بیمارانی که آسیت آنها در مقابل تمام مدرات دیگر به تنهایی یا توام مقاومت میکرده از استعمال آنها نتیجه مفیدی گرفته‌اند مثلا در ۴ مورد در دو بیمار که بتوسط دهوداناند (۷) و همکارانش در بیمارستان نیویورک بعد از یاس از سایر درمانها روزانه ۵۰۰ - ۱۰۰۰ میلی‌گرم SC-8109 بطور خوراکی برای ۴ - ۱۶ روز بآنها داده شده‌علاوه بردیورز رشد مقدار دفع سدیم در یکی از ۳ به ۶۸۲ و در دیگری از ۲۰ به ۱۹۰ میلی‌اکی‌والان در ۲۴ ساعت بالا رفت. باید متذکر شد که اگرچه دیورز ماسیویک روزی در استعمال اسپیرولاکتون دیده نمیشود و اغلب اثرات مدر قدری دیررس و حتی در حدود یک هفته ویا بیشتر است معهدا نتایج حاصله از درمان چند روزه قانع کننده است.

**مقدار استعمال:** SC-8109 بطور خوراکی و تزریقی چندین مرتبه موثرتر از SC-523 است ولی اثرات SC-9420 بطور خوراکی در حدود ۱۵ مرتبه بیشتر از SC-8109 است. مقدار استعمال خوراکی SC-8109 روزی ۱۰۰۰ میلی‌گرم و بطور تزریقی ۴۰۰ میلی‌گرم است در صورتیکه SC-9420 بطور خوراکی فقط در حدود روزانه ۴۰۰ میلی‌گرم مصرف میشود.

**استعمال اسپیرولاکتون توام با سایر مدرات:** در یک شخص عادی وبا اخذ طبیعی سدیم استعمال مدرات معمولی ایجاد یک افزایش واضح در ترشح ادراری سدیم و افزایش مختصر در ترشح ادراری پتاسیم میکند. متأسفانه در بیماران یا ترشح زیاد آلدوسترون استعمال دیورتیک‌های معمولی بطور اصلی باعث دفع پتاسیم میشود نه سدیم. استعمال اسپیرولاکتون توام با سایر دیورتیک‌ها شکل جواب را به شکل در اشخاص طبیعی برمیگرداند. از این قبیل است استعمال توام آن بادایموکس و کلرونیازید که اثر دفع سدیم آنها را زیاد و اثر دفع پتاسیم آنها را کم میکند.

#### Bibliography:

- 1 - Bartter F.C: The role of Aldosterone in normal hemostasis in certain disease states: *Metabolism* 5: 369 1959.
- 2 - Barnes A.C: Electrolyte balance studies with the antihormon Am. *jabst Gyn* 76: 955 1958.
- 3 - Bolte. E: Studies on new diuretic compounds: *canad. M.A.J.* 79: 881 1958
- 4 - Cella Kagawa: Steroidal lactoses *J. Am. chem. soc* 79: 4808 1957
- 5 - Das gupta: Effect of an Aldosterone antagonist on the fluid retention of aminonucleoside nephrosis: *Endocrinology* 65: 500 1969.

- 6 - Liddle G.W: Sodium diuresis induced by Steroidal antagonists of Aldosterone: Science 126: 1016 1957
- 7 - Liddle. G.W: Aldosterone antagonists: Arch. int. med 102: 998 1958.
- 8 -Karl. H. Beyer: Non meruirial organie diuretics: Archi. int. mad 102: 1005 1958
- 9 - Morrison Chalmers: The effects of an aldosterone antagonist in decompansated liver disease: Clin, Res 6: 300 1958
- 10-Sherlock. Sheila: The use of a stroidal spiro lactone in the treatment of ascites in hepatic cirrosis: Lancet. 2: 1084 1958