



دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران

□
□
□

درسنامه فارماکولوژی دامپزشکی

فارماکولوژی کلیه

مؤلف:

Dr. Cynthia R.L. Webster

دانشیار فارماکولوژی بالینی دامپزشکی در دانشگاه Tufts

مترجمین:

دکتر گودرز صادقی

دانشیار فارماکولوژی دامپزشکی

دکتر سعید کلاهیان دکتر حسین جمشیدیان

دانشجویان دکترای تخصصی فارماکولوژی دامپزشکی

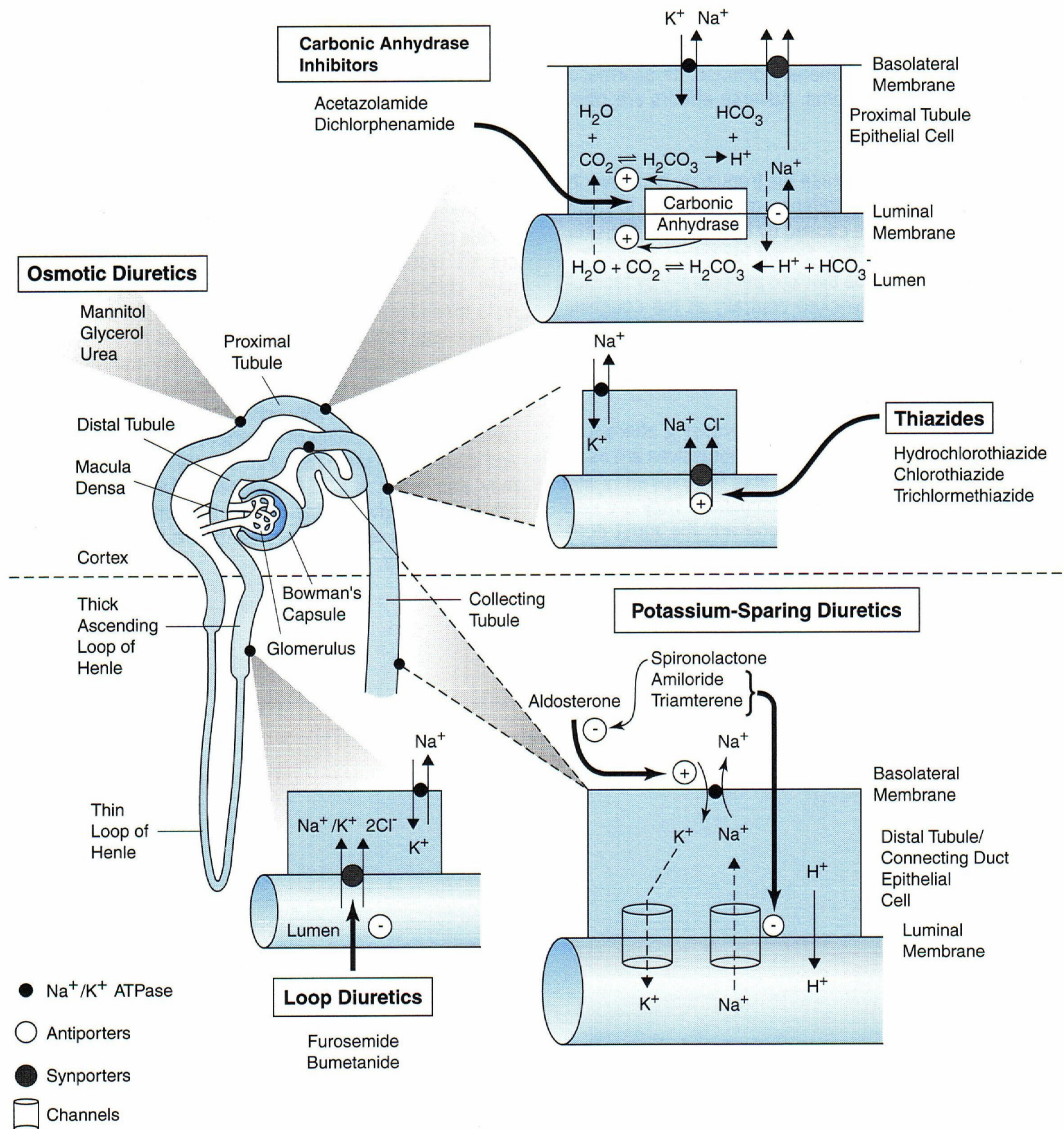
زمستان ۱۳۸۴

داروهای مدر (دیورتیک)

II

II

II



دیورتیک‌ها دفع سدیم و آب را با تغییر در میزان جذب آب و الکترولیت‌ها در اپیتلیوم لوله‌های کلیه افزایش می‌دهند. نتیجه اصلی این عمل کاهش حجم مایع خارج سلولی می‌باشد. دیورتیک‌ها برای درمان اختلالات همراه با پرحجمی (افزایش حجم) خون استفاده می‌شوند.

توانایی لوله‌های کلیوی جهت دفع ادرار غلیظ نیاز به عمل انتقالی نرمال لوله‌ها، حضور هورمون ضدادراری (آنتی دیورتیک)، همچنین غلظت میان بافت مدولاری کلیه دارد. اولین مرحله در تشکیل ادرار فیلتراسیون گلومرولی است که مایع آبی و رقیق لوله‌ها را تولید می‌کند. در لوله‌های پیچیده پروکسیمال، ۸۰٪ از سدیم به صورت غیرفعال بازجذب می‌شود که توسط دو مکانیسم صورت می‌گیرد:

۱) انتقال تسهیل شده توامان با نمک‌های ارگانیک

۲) انتقال در جهت مخالف با H^+

انتقال فعال سدیم درغشای اطراف گلومرولی توسط $Na^+/K^+ ATPase$ غلظت سدیم داخل سلولی را در حد کم نگه می‌دارد و نیروی رانشی را برای انتقال سدیم از عرض غشاء لومن ابقاء می‌کند. حرکت وراغشائی سدیم موجب ایجاد گرادیان اسموتیک برای جذب آب میشود. همچنین، انتقال سدیم در لوله‌های پروکسیمال وابسته به جذب یون بیکربنات (HCO_3^-) می‌باشد. اولین مرحله در بازجذب بیکربنات، پروتونه شدن آن به شکل H_2CO_3 می‌باشد. آنزیم انیداز کربنیک در مرزهای مسوای (Brush borders) سپس تشکیل آب و CO_2 را از H_2CO_3 کاتالیز می‌کند. CO_2 آزادانه به داخل سلول لوله‌ها نفوذ می‌کند که در آنجا سریعاً با آب برای تشکیل مجدد H_2CO_3 ترکیب می‌شود. سپس H_2CO_3 یونیزه می‌شود و ایجاد H^+ برای مبادله با سدیم می‌کند. HCO_3^- از سلولهای توبولی توسط مویرگهای اطراف توبولی در یک پروسه که آن همراه با سدیم به حامل متصل می‌شود برداشته می‌شود. نتیجه اصلی این است که سدیم همراه با HCO_3^- باز جذب شده و موجب اسیدی شدن ادرار می‌شود. علاوه بر این، جذب سدیم در قوس نازک هنله نیز روی می‌دهد. به خاطر اینکه این قسمتها قابل نفوذ به آب هستند، آب بدون نمک به طرف میان بافتی تغلیظ شده خارج می‌شود و مایع داخل توبولی غلیظ می‌شود. بخش ضخیم قوس صعودی هنله قسمت رقیق کننده نفرون است. این قسمت به آب غیر قابل نفوذ است اما به صورت فعال سدیم و کلر را به خارج از لومن و داخل سلولهای توبولی منتقل می‌کند. سدیم داخل سلولی به داخل میان بافتی توسط پمپ سدیم-پتاسیم وابسته به ATP پایه‌ای جانبی حرکت می‌کند. از آنجایی که این قسمت از نفرون غیرقابل نفوذ به آب است، هیچ حرکت اسموتیک آب به همراه انتقال یونها وجود ندارد و مایع توبولی که لوپ هنله را ترک می‌کند رقیق است. در حضور هورمون ضد ادراری، کانالهای آبی در لوله‌های جمع کننده باز می‌شوند و مایع رقیق توبولی از طریق این کانالها حرکت می‌کند. این امر باعث موازنه و تعادل اسموتیکی با مایع میان بافتی غلیظ شده، و

در نتیجه موجب تشکیل ادرار غلیظ میشود. در عدم حضور آنتی دیورتیک لوله‌ای ادراری غیر قابل نفوذ به آب هستند و ادرار رقیق خارج می‌شود.

در بخش انتهایی لوله‌های پیچیده دیستال و لوله‌های جمع کننده آخرین تغییرات کیفی در دفع ادرار ایجاد می‌شود. این قسمت‌ها پاسخگوی هورمون آلدوسترون هستند که از غدهٔ آدرنال ترشح می‌شود. آلدوسترون موجب تقویت باز جذب سدیم و دفع پتاسیم و هیدروژن می‌شود.

توانائی یک داروی مدر در اثر بر غلظت ادرار با ۲ فاکتور عمده مشخص می‌شود:

(۱) مقدار سدیم و آبی که آن ماده باعث مهار باز جذبشان می‌شود.

(۲) توانائی قسمت‌های دورتر نفرون نسبت به محل عمل آن ماده برای جذب سدیم و آب

مدرهای اسموتیک

مانیتول معمول‌ترین مدر اسموتیک می‌باشد که استفاده می‌شود. مانیتول آزادانه از طریق گلومرول‌ها فیلتره می‌شود و به میزانی جزئی بازجذب می‌شود (به تصویر نگاه کنید). حضور نمک‌های باز جذب نشده در مایع توبولی پروکسیمال باعث کاهش باز جذب آب میشود. از آنجا که مانیتول همچنین باعث افزایش جریان خون مدولاری کلیه و کاهش فشار داخل جمجمه‌ای و داخل چشمی می‌شود، از آن برای درمان نارسائی کلیوی الیگوریک، گلوکوم حاد و ادم مغزی استفاده می‌شود. مانیتول به صورت داخل وریدی به صورت آهسته در مدت چند دقیقه تجویز می‌شود. دیورز ادرار بعد از ۳۰-۱۵ دقیقه شروع شده، بعد از ۳-۴ ساعت پایان می‌یابد. به خاطر اینکه مانیتول هیپراسمولار است باعث می‌شود تا آب از داخل سلول خارج شده و به طرف فضای رگی حرکت کند که این ممکن است باعث افزایش بار سیستم گردش خون شود. مانیتول به همین خاطر نباید در بیماران مبتلا به نارسائی قلبی استفاده شود. گلیسرول و اوره نیز به عنوان مدر اسموتیک قابل مصرف می‌باشند.

مهارکننده های انیدراز کربنیک

مهار کننده‌های انیدراز کربنیک، استازولامید و دی کلروفیل آمید، مشتقات سولفانامیدی هستند. مهار انیداز کربنیک باعث مهار جذب سدیم و بیکربنات از توبولهای پروکسیمال میشود (به تصویر نگاه کنید). اثر تام (نهایی) مهارکننده‌های انیداز کربنیک کاهش مقدار هیدروژن مورد دسترس برای مبادله با سدیم می‌باشد. بنابراین، مانع تشکیل H_2CO_3 از یون بی‌کربنات می‌شوند. اثر ادرارآوری مهار کننده‌های انیداز کربنیک خود محدوده کننده است. از آنجا که اسیدوز متابولیک که در نتیجه کمبود HCO_3^- در ادرار و

تجمع هیدروژن به وجود آمده اجازه می‌دهد تا پروسه مبادله از سر گرفته شود. اثرات جانبی این داروها عبارتند از: استفراغ، کاهش پتاسیم (ناشی از افزایش ادراری که به لوله‌های دیستال جریان می‌یابد)، اثرات در CNS (تسکین، دپرسیون، هیجان)، اثرات پوستی و سرکوب فعالیت مغز استخوان. مورد استفاده اولیه از این دارو در دامپزشکی در کاهش فشار داخل چشمی در حیوانات مبتلا به گلوکوم است. این اثر توسط مهار انیداز کربنیک در جسم مژگانی می‌باشد که آنزیم در تولید مایع آبکی مشارکت دارد. این داروها، به صورت خوراکی در دسترس هستند و اثر آنها بعد از ۳۰ دقیقه بروز می‌کند. ماکزیمم اثر آنها ۲-۳ ساعت بعد است. این داروها به طور عمده به صورت تغییر نیافته در ادرار توسط فیلتراسیون گلومرولی و ترشح توبولی دفع می‌شوند. مصرف این داروها در بیماران کبدی توصیه نمی‌شود چرا که قلیایی شدن ادرار ممکن است باعث انحراف آمونیاک از ادرار به طرف سیستم گردش خون شود.

تیازیدها

دیورتیک‌های تیازیدی (شامل هیدروکروتیازید، کلروتیازید، تری کلرومتیازید) جملگی مشتقات سولفانامیدی هستند که توسط مهار باز جذب سدیم در لوله‌های دیستال عمل می‌کنند (تصویر را نگاه کنید). آنها به عنوان دیورتیک‌های ضعیف در نظر گرفته می‌شوند، از آنجائیکه قسمت اصلی سدیم فیلتر شده قبل از زمانیکه به لوله دیستال برسد باز جذب شده است. دیورتیک‌های تیازیدی باعث افزایش باز جذب کلسیم و کاهش جذب پتاسیم و منیزیم در لوله‌های دیستال می‌شوند آنها بیشتر برای کنترل ادم همراه با CHF (نارسائی احتقانی قلب) به صورت ملایم یا متوسط، یا برای کنترل افزایش فشار خون سسیستمیک، درمان ادم غده پستانی در گاوها در بعد از زایمان استفاده می‌شود آنها همچنین می‌توانند در کنترل بیمارانی که سنگها اگزالات کلسیم در کلیه‌شان دارند و همچنین دچار افزایش دفع کلسیم از ادرار هستند استفاده شوند داروهای این دسته به شکل خوراکی در دسترسند. باندشدنشان با پروتئین‌های پلاسما به میزان زیادی می‌باشد و قسمت اعظم آنها به شکل تغییر نیافته توسط ترشح توبولی در ادرار دفع می‌شوند. اثرات جانبی آنها شامل کاهش پتاسیم خون، آکالوز متابولیک هیپوکلرمیک، کاهش سدیم خون، کاهش منیزیم خون، افزایش گلوکز خون (همراه با کاهش ترشح ثانویه انسولین به علت کاهش پتاسیم خون و همچنین افزایش گلیکوزنولیز کبدی) می‌باشد. از این اثر آنها روی هموستاز گلوکز برای درمان تومورهای مترشح انسولین استفاده می‌شود.

دیورتیک‌های قوسی

دیورتیک‌های لوپ باعث مهار باز جذب سدیم و کلر در قوس هنله صعودی می‌شوند (به تصویر نگاه کنید). از آنجائیکه باز جذب این نمک‌ها در لوپ هنله برای توانائی تغلیظ ادرار لازم است دیورتیک‌های لوپ در بین دیگر دیورتیک‌ها بسیار قویتر می‌باشند این عوامل شامل مشتقات سولفانامیدها مثل فوروزوماید، بومتاناید و مشتقات فنوکسی استیک اسید مثل اتاکرینیک اسید می‌باشند. این دیورتیک‌ها همچنین موجب افزایش دفع کلسیم، پتاسیم و منیزیم از ادرار می‌شوند فوروزوماید معمول‌ترین دیورتیک لوپ است که در دامپزشکی استفاده می‌شود آن تکیه گاه اصلی در درمان ادم ریوی همراه با CHF است. فوروزوماید همچنین یک متسع کننده ورید نیز می‌باشد که موجب تغییر جریان حجم خون از ریه، به گردش خون عمومی می‌شود، عملی که موجب تقویت اثر بخشی فوروزوماید در درمان ادم ریوی می‌شود. فوروزوماید همچنین برای تحرک بخشیدن به آسیب در بیماران کبدی و همچنین برای نگهداری جریان ادرار در بیماران مبتلا به نارسائی کلیوی الیگوریک استفاده می‌شود (اگرچه آن نمی‌تواند موجب افزایش میزان فیلتراسیون گلومرولی شود). از آنجائیکه آنیون‌های ارگانیک در طی نارسائی کلیوی می‌توانند، ترشح توبولی فوروزوماید مداخله کنند دز زیادی از فوروزوماید شاید برای تقویت دیورز در این موقعیت لازم باشد. فوروزوماید در اسبها برای درمان هموراژ ریوی ایجاد شده به واسطه تمرین استفاده می‌شود. اگرچه کارائی آن قابل بحث است با کاهش فشار مویرگی ریه فوروزوماید شاید از آسیب به دیواره رگهای ریوی و هموراژی که در طی تمرین و ورزش شدید روی می‌دهد جلوگیری می‌کند. فوروزوماید همچنین برای درمان افزایش کلسیم خون استفاده می‌شود.

فوروزوماید می‌تواند خوراکی یا تزریقی استفاده شود زمانیکه داخل وریدی استفاده شود اثر آن ۵-۲ دقیقه بعد از تزریق شروع می‌شود و اثر آن تا ۳-۲ ساعت باقی می‌ماند. شروع اثر آن در تجویز خوراکی بسیار آهسته‌تر است (۱ ساعت) اما طول مدت اثر آن طولانی‌تر است (۸-۶ ساعت). قسمت اعظم فوروزوماید به صورت تغییر نیافته در ادرار توسط حامل‌های آنیون‌های ارگانیک به لوله‌های پروکسیمال ترشح می‌شود. قسمت کمی هم توسط کبد گلوکورینده می‌شود. اثرات جانبی شامل کاهش حجم خون، کاهش پتاسیم خون و پیشرفت آلکالوز متابولیک می‌باشد. آلکالوز متابولیک شایعترین اثر جانبی درمان با فوروزوماید می‌باشد (و دیگر دیورتیک‌هایی که موجب تقویت دفع سدیم و کلر می‌شوند). آلکالوز ناشی از ۱) کاهش حجم با نقصان حجم مایع خارج سلولی در اطراف مقدار ثابتی از بیکربنات خارج سلول ۲) افزایش دفع کلیوی هیدروژن، به واسطه مقدار زیاد سدیم که در لوله‌های دیستال موجود است و با هیدروژن و پتاسیم مبادله می‌شود. فوروزوماید موجب تقویت سمیت حاصل از آمینوگلیکوزیدها و عدم تحمل گلوکز می‌شود. گربه‌ها به نظر می‌رسد به میزان زیادی به اثرات جانبی

فوروزومايد حساس باشند. بومتاناید و اتاکرینیک اسید به مقدار کم و نادر در دامپزشکی استفاده می‌شوند. ضد التهاب آبهای غیرواستروئیدی موجب مهار اثر دیورزی (دفع ادراری) و دفع سدیمی دیورتیک‌های لوپ می‌شوند.

دیورتیک‌های نگهدارنده پتاسیم

دیورتیک‌های نگهدارنده پتاسیم شامل اسپرونولاکتون، آمیلوریدو تریامترن می‌باشند. اسپرونولاکتون آنتاگونیست آلدوسترون می‌باشد که مانع باز جذب سدیم و دفع پتاسیم و هیدروژن توسط آلدوسترون در لوله‌های دیستال و جمع‌کننده می‌شوند (به تصویر نگاه کنید). آستانه شروع اثر اسپرونولاکتون کم است همچنین حداکثر اثر آن هم ۳-۵ ساعت به تاخیر می‌افتد. اسپرونولاکتون عمل دیورزی متوسطی دارد و بیشتر همراه با دیورتیک‌های دیگر استفاده می‌شود آن بیشتر در موارد پاتولوژیک همراه با هیپرالڈوسترونسیم مثل CHF و نارسائی کبدی و سندرم نفروتیک مؤثر می‌باشد. اسپرونولاکتون در کبد متابولیزه می‌شود به موادفعال بنام کار نرنون. اثرات جانبی اسپرونولاکتون شامل هیپرکالمی (افزایش پتاسیم خون) و اختلالات گوارشی، ژینگوماستی در مردان ناشی از مهار سنتز آندوژن‌ها توسط اسپرونولاکتون گزارش شده است. افراد مبتلا به CHF که توسط دز پائین آن مورد درمان قرار می‌گیرند فرصت زنده ماندن بیشتری دارند.

تریامترن و آمیلورید باز جذب فعال سدیم در لوله‌های پیچیده دور و جمع‌کننده را مستقیماً مهار می‌کند. آنها موجب افزایش دفع سدیم و کلر بدون افزایش دفع پتاسیم می‌شوند. آنها خوراکی مصرف می‌شوند و به داخل لوله‌های پروکسیمال ترشح شده و در ادرار دفع می‌شوند. تریامترن متابولیزم کبدی گسترده‌ای را متحمل می‌شود در حالیکه آمیلورید اینطور نیست. اثرات جانبی شامل هیپرکالمی، اختلالات گوارشی می‌باشد.

متیل گزانتین‌ها

متیل گزانتین‌ها شامل آمینوفیلین، تئوفیلین، کافئین و تئوبرومید (موجود در شکلات) می‌باشند. آنها دیورتیک‌های ضعیفی هستند که موجب مهار باز جذب سدیم در لوهای پروکسیمال و افزایش جریان خون کلیوی می‌شوند. این داروها به صورت خاصی برای اثر دیورتیک‌شان در کلینیک استفاده نمی‌شوند. از آمینوفیلین و تئوفیلین عمدتاً به عنوان گشاد کننده برونش استفاده می‌گردد.