

## تغذیه کامل وریدی - یک روش درمانی نو و مؤثر (Intravenous Feeding)

مجله نظام پزشکی  
سال سوم، شماره ۵، صفحه ۴۲۴-۴۲۳، ۱۳۵۲

دکتر سید حسین میر مجلسی\*

بادر تظر گرفتن مراتب فوق و رعایت اصول ذکر شده، داشتمندان مختلفی به بررسی درباره امکان تحقق تغذیه وریدی پرداختند. خوبشخناه نتیجه این تحقیقات ثمر بخش بود. یکی از محققان داشگاه پنسیلوانیای فیلادلفیا بنام استانلی دودریک و همکارانش در سال ۱۹۶۸، مقاله‌ای درباره تغذیه وریدی در چندین توله‌سگ انتشاردادند وهم این گروه بودند که در پسرفت‌تکنیک و قبولاندن نتایج مثبت تغذیه وریدی بیش از همه فعالیت کردند(۵). در این تجربیات تغذیه وریدی بمدت ۲۵۶ روز بوسیله تزریق محلول مفتراسی که شامل گلوکز بعنوان ماده‌تولیدکننده انرژی، اسید-های آمینه حاصل از پروتئین هیدرولیز شده بعنوان مواد ازته بعلوه املاح و ویتامین‌ها بود، تأمین گردید. این تجربیات ثابت کرد که، سنتز پروتئین در غیاب کامل تغذیه از راه دهان، امکان پذیر می‌باشد. رشد و نمو عضلانی و استخوانی این حیوانات و اضافه شدن ذخایر چربی بدن آنها با مقایسه با حیواناتی که بطوط طبیعی تغذیه شدند، کاملاً یکسان بود.

پس از انتشار این مقاله استفاده از این روش درمانی در مرکز علمی دنیا آغاز شد و مقالات فراوانی در مورد اثرات مفید و قابل ملاحظه آن بهجا رسید(۶-۷).

موارد استعمال - (جدول شماره یک) تغذیه وریدی دارای موارد استعمال گستره‌ای است(۱-۳). فهرست این موارد استعمال که در حال حاضر بسیار مفصل است روز بروز توسعه پیدا می‌کند. یکی از موارد استعمال منطقی این روش، بیماری‌های انسدادی دستگاه گوارش است که بدليل مکانیکی، تغذیه از راه دهان را غیرممکن می‌سازد. همچنین اگر سطح جذب پس از اعمال جراحی وسیع بر

تغذیه کامل وریدی روش درمانی جدیدی است که با تأمین تغذیه در بسیاری از بیماریها آفاق تازه‌ای در پژوهشی بازگرده است(۱-۳). مطابق این روش، بیمار برای مدتی طولانی آنچه از نظر غذائی لازم دارد تنها از راه رگ دریافت می‌کند. وصول به این نتیجه تاریخچه دورودرازی دارد که با پیدا شدن محلول استریل گلوکز در دوران جنگ جهانی اول آغاز گردید(۱). در سالیان بعد از این جنگ محلول پروتئین هیدرولیز شده و امولسیون‌های چربی قابل تزریق از راه ورید، بیازار آمد. ولی این محلول‌ها به تنها این دارای شرایط لازم در تأمین تغذیه انسان برای مدتی طولانی نبودند. مطالعات ذیادی نشان داد که مواد ازته برای اینکه بمصرف ساختمان پروتئین‌های بدن بر سند باید همراه با مقدار کافی کالری به انسان داده شود. در غیر این صورت مواد ازته بمصرف تولید انرژی در بدن خواهند رسید(۴). در افراد چاق که برای از دست دادن وزن در رژیم ناشتاگی طویل المدة قرار گرفته بودند مشاهده شد که کم شدن وزن با از دست دادن هم زمان و تدریجی پروتئین بدن همراه بوده است. در حقیقت این نتیجه حاصل شد که تولید و مصرف انرژی و حصول احتیاط مثبت از در بدن کار پیچیده و درهمی است که روابط ظریف متقابل عدد داخلی در تنظیم و انجام آن نقش اصلی را ایفا می‌کنند. پس تغذیه از راهی جز راه دهان موقعی میتواند امکان پذیر باشد که به این روابط توجه شود. در غیر این صورت اختلال در این روابط و برهم خود دن تعادل ناشی از آنها در نتیجه بیماریها و ضایعات مختلف، میتواند سبب حرکت چربیها از ذخایر چربی بدن، آزاد شدن اسیدهای آمینه از عضلات و نوسازی گلوکز شود.

\* تهران - مؤسسه پزشکی ایرانیان.

در بیماران مبتلا به نارسائی‌های کبدی با اختیاب مثبت ازت وبالا رفتن ارزش پروتئین خون همراه بوده است.

یکی از موارد استعمال بسیار مؤثر تغذیه وریدی در نوزادان و اطفال خردسال است که بدلیل اختلالات مادرزادی و غیرمادرزادی مختلف از نظر تغذیه دچار اشکال میباشند و امکان دریافت غذا از راه دهان را ندارند. تغذیه وریدی سبب شده است که برای مدت‌های طولانی حصول رشد و نمو و بهبود اوضاع عمومی این بیماران میسر گردد و به این ترتیب آنها فرستت لازم برای خو گرفتن و اطباق به شرایط جسمی و فونکسیونل جدید را پیدا می‌کنند<sup>(۳)</sup>. تغذیه وریدی در بیماران مبتلا به آنورکسی عصبی- (Anorexia nervosa) و استفراغ‌های شدید حاملگی (Hyperemesis gravidarum) با تابع قابل ملاحظه‌ای همراه بوده است.

چنان‌که قبلاً گفته شد دامنه استعمال این روش درمانی روز بروز درحال گسترش است. امکان استفاده از تغذیه وریدی در آماده کردن پیش از عمل‌های جراحی و مراقبت‌های بعد از عمل نیز بوسیله گروه‌های مختلفی مورد بررسی قرار گرفته است.

**ترکیب مخلوط‌های تغذیه وریدی (جدول شماره ۲)** - واضح است که هدف نهایی، تهیه و استعمال مخلوط‌هایی است که از هر ۳ لر قابل اطباق با غذائی باشد که از راه دهان مصرف می‌شود. گرچه رسیدن بین‌هدف هنوز احتیاج به کسب تجربه و کشف محلول‌های مناسب‌تری دارد ولی واضح است که مخلوط‌های مورد استعمال فعلی در بسیاری از موارد دارای چنین خواصی می‌باشند.

از نظر کاری گرچه محلول‌های هپرتوونیک گلوکز فلا مورد استفاده قرار گرفته است، تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که مواد دیگری از قبیل الکل و چربی بهمان نسبت از طرف بدن بین‌منظور مورد استفاده قرار می‌گیرند. مخصوصاً امکان استعمال محلول‌های امولسیونه چربیها با تحقیقات اخیر روز بروز بیشتر می‌شود<sup>(۷)</sup>. در مورد مواد ازت دار، این مواد معموتانند بصورت اسیدهای امینه، پروتئین‌های هیدرولیز شده، آلبومین، پلاسمای یا خون باشند. در حال حاضر از اسیدهای امینه ساخته شده و با محلول پروتئین‌های هیدرولیز شده استفاده می‌شود. مواد پروتئینی که برای هیدرولیز شده از استفاده شده‌اند عبارتند از کازئین (هیدرولیز آنزیمی) و فیبرین (هیدرولیز اسیدی). در این محلول‌ها دو سوم مواد ازته بصورت اسیدهای امینه و یک سوم بصورت دی‌پیتیدها و تری‌پیتیدها وجود دارد.

املاح معدنی و ویتامین‌ها از طریق افزودن این مواد به محلول‌های فوق الذکر تأمین می‌شود.

برای تهیه مخلوط‌های تغذیه وریدی از اختلاط محلول‌های درصد گلوکز و محلول‌های درصد فیبرین هیدرولیز شده استفاده می‌کنند. این اختلاط باید با تأثیر آسپتیک صورت گیرد و معمولاً

- ۱- سوء تغذیه
- ۲- سوء جذب
- ۳- اسهال‌های مزمون و طولانی
- ۴- استفراغ‌های مزمون و طولانی
- ۵- اختلال درشد و نمو
- ۶- اسدادهای دستگاه گوارش
- ۷- بیماری‌های قرحة‌ای دستگاه گوارش
- ۸- بیماری‌های التهابی روده، کوچک و بزرگ و بیماری‌های مشکل و بیogenic
- ۹- پانکراتیت
- ۱۰- بی‌اشتهای عصبی شدید
- ۱۱- رحم‌های مزمون والنسیام ناپذیر و مستقر اماهی موقتی
- ۱۲- بیماری‌های بدینه (درمان جائز)

روی روده کوچک تقلیل فاحش پیدا کند تغذیه از راه دهان، شکل و بی‌نتیجه خواهد بود. در چنین مواردی که به سندروم روده کوتاه شایسته و مطلوب برای تغذیه از راه دهان می‌باشد. در گروه بیماری‌های التهابی روده بزرگ و روده کوچک از قبیل کولیت اولسروز و بیماری کرون (Crohn's disease) تغذیه وریدی فرستت «استراحت کامل» به روده ملتهب و بیمار میدهد و در بسیاری از اوقات قطع تغذیه از راه دهان و تأمین آن از راه وریدی با آرامشدن عالم و النیام سریع بیماری همراه است. در بسیاری از این بیماران، بسته شدن کامل فیستول‌ها و زخم‌های مزمون مشاهده شده است<sup>(۶)</sup>. در بیماری‌های ناشی از سوء تغذیه و سوء جذب وهم چنین بیماری‌هایی که با اسهال و استفراغ طولانی همراه باشند، تغذیه وریدی تابع قابل ملاحظه‌ای بیار آورده است. گروه دیگری از بیماران که از راه تغذیه وریدی نتایج مؤثر و جالبی بدست آورده‌اند، کسانی هستند که دچار حالات و بیماری‌های هپرکاتابولیک می‌باشند. تأمین تغذیه در این بیماران و رساندن مواد غذائی کافی به آنان از راه وریدی، بمنظور نگه داشتن و اضافه شدن ذخائر پروتئینی بدن، وقت کافی در اختیارشان می‌گذارد که دوران بحرانی بیماری‌شان را به آسانی سپری کنند. از جمله این بیماری‌ها، سوختگی‌ها، امراض عفونی شدید و ضایعات و نکروزهای وسیع بدن را می‌توان نام برد.

اخیراً در بیماران مبتلا به نارسائی کلیوی با استعمال تغذیه وریدی بر مبنای تجربیات ژوردانجو وانینی Giordano-Giovannini بهبود عالم اورمی و ایجاد تعادل مثبت ازت گزارش شده است. مخصوصاً در بیماران با نارسائی کلیوی حاد نتایج فوق العاده رضایت بخش بوده است. همچنین تزدیق مخلوط‌های معین تغذیه وریدی،

(Membrane filter) ۲۲ صدم میکرونی استفاده می‌کنند. هر لیتر مخلوط، شامل ۶ گرم ازت، ۱۶۵ گرم گلوکز، ۸ میلی اکی وalan سدیم، ۱۴ میلی اکی وalan پتاسیم و مقدار ناچیزی عناصر دیگر است. املاح و ویتامین‌ها قبل از استعمال مخلوط به آن اضافه می‌شود. عموماً ۴۰-۵۰ میلی اکی وalan سدیم (۳ کلرور دوسدیم و ۱ بیکربنات دوسد) ، ۴۰-۳۰ میلی اکی وalan پتاسیم (کلرور دوبتاسیم) و ۴-۱۰ میلی اکی وalan منیزیم به هر شیشه یک لیتری می‌افزایند و به دیگر ازطبری‌ها ۱۰ میلی لیتر محلول ویتامین‌ها را اضافه می‌کنند. ویتامین B<sub>12</sub>، اسید فولیک و ویتامین K را می‌توان با ازدراهم مخلوط و یا ازطريق عضلانی به بیمار داد. افزودن کالسیم و فسفر به حدود ارزش این مواد در خون بستگی دارد. آهن عموماً جداگانه تزریق می‌شود.

عناصر نادر از قبیل مس، کوبالت، روی، منگنز و بد فقط وقتی باید داده شوند که مدت تغذیه وریدی ازیک ماه بگذرد. در این صورت تزریق متناوب خون و یا پلاسمای این نظر احتیاجات بیمار را تأمین خواهد کرد.

کنترل مخلوط‌ها از نظر آلودگی به میکروب‌ها و قارچها و از نظر تسبیح زائی باید دقیقاً رعایت شود. طریقه دیگر تهیه این مخلوط‌ها اختلاط محلول‌های تجاری معمولی بوسیله پرستارهای وارد است. مطابق این روش ۲۵۰ میلی لیتر از محلول ۱۰۰۰ میلی لیتری مخلوط ۵ درصد فیبرین هیدرولیز شده در گلوکز ۵ درصد تبخیر می‌شود. به این محلول ۳۵ میلی لیتر محلول گلوکز ۵ درصد می‌افزاییم. مراعات مطلق طریقه آسپتیک، با استفاده از سرپوش با جریان هوای لامینار فیلتر شده اگر ممکن باشد، در این مورد نیز غیرقابل اجتناب است.

۱۱۰ میلی لیتر محلول بسته آمده دارای ۵/۲۵ گرم ازت، ۲۱۲ گرم گلوکز، ۷ میلی اکی وalan سدیم، ۱۳ میلی اکی وalan پتاسیم و تقریباً ۱۰۰۰ کالری است. املاح و ویتامین‌ها بطریق قبل اضافه می‌شوند.

برای استفاده در نوزادان و کودکان از فرمول‌های متناسب و معینی استفاده می‌کنند(۳).

مخلوط حاصله هبپرتوئیک بوده، دارای فشار اسمنتیک بین ۱۸۰ تا ۲۲۰ میلی مول در لیتر می‌باشد و باید بطور مداوم در طول ۲۶ ساعت ازراه رگ به بیمارداده شود. بدلیل بالابودن فشار اسمنتیک، سیاه رگهای کوچک پس ازعدت کوتاهی دچارت و مبوز شده، بسته می‌شوند. از این نظر در تغذیه وریدی از سیاهرگهای بزرگ مرکزی مخصوصاً سیاهرگ اجوفوفوکانی، ازراه سیاهرگ تحت ترقه‌ای استفاده می‌کنند. در ابتدای تغذیه وریدی در بیماران بالغ، مقدار مخلوط داده شده

## جدول شماره ۵۵- تهیه محلول‌های تغذیه وریدی برای اشخاص بالغ (۶)

طریق تهیه در داروخانه یا بخش	طریق تهیه درداروخانه
۲۵۰ میلی لیتر محلول ۵ درصد فیبرین هیدرولیز شده در ۵ درصد گلوکز	۱۶۵ گرم گلوکز + ۸۶ میلی ایتر محلول ۵ درصد فیبرین هیدرولیز شده در ۵ درصد گلوکز
۱۰۰۰ کیلو کالری	۱۰۰۰ میلی لیتر
۲۱۲ گرم	۲۰۸ گرم
۴۳ گرم	۴۳ گرم
۶ گرم	۵/۲۵ گرم
۷ میلی اکی وalan	۸ میلی اکی وalan
۱۳ میلی اکی وalan	۱۴ میلی اکی وalan

ترکیباتی که به رواحد محلول تغذیه وریدی اضافه می‌شوند:  
اجباری

سدیم (۲/۳ کلرور- ۱/۳ بیکربنات) ۴۰-۵۰ میلی اکی وalan پتاسیم (کلرور) ۴۰-۳۰ میلی اکی وalan منیزیم (سولفات) ۱۰-۴ میلی اکی وalan اختیاری

کالسیم (گلوکونات) ۴-۵ میلی اکی وalan فسفات (املاح پتاسیم اسید) ۵-۴ میلی اکی وalan

ترکیباتی که فقط بیک و احمد محلول تغذیه در ۲۴ ساعت اضافه می‌شوند:  
اجباری:

محلول ویتامین‌های مختلف ۱۰ میلی لیتر

اختیاری:

ویتامین K ۵-۱۰ میلی گرم

ویتامین B<sub>12</sub> ۱۰-۳۰ میکرو گرم

اسید فولیک ۱/۵-۰ میلی گرم

آهن (دکستری فرون) ۳-۲ میلی گرم

عناصر نسایاب از قبیل روی - مس - منگنز - کربالت و بد معمولاً بصورت های مختلف در پروتئین‌های هیدرولیز شده وجود دارد ممehذا با تزریق پلاسمای هفتاهی یک یا دوبار می‌توان مقدار کافی از این املاح را تأمین کرد.

این کار در داروخانه زیر سرپوشی که در آن هوای لامینار فیلتر شده جریان دارد (Laminar flow filtered - air hood) انجام می‌گیرد. برای استریل کردن محلول از فیلترهای غشائی

ازاینکه جریان مایع برقرار شد سوزن را ازپوست بیرون می‌کشیم و کاتتر را در محل پونکسیون باخن ابریشمی ۰-۳ به پوست میدوزیم. در این موقع بشیه محلول را موقعناً پایین می‌آوریم تا از جریان آزاد مایع در هر دو جهت اطمینان پیدا کنیم. باین ترتیب کاتتر مطمئناً در ورید اجوف فوقانی قرار خواهد داشت. اطراف محل پونکسیون را پماد آنتی بیوتیک می‌مالیم. بكمک تقطیر دورن زوئین و نوارهای چسبی، روی پوست را با گازهای استریل می‌پوشانیم. کمی ازلولهست (Set) را تاکرده و به پوست نزدیک گردن می‌چسبانیم تا در موقع حرکت کاتتر، بشدت بخارج کشیده نشود. میتوان کاتتر را از طریق سیاهه گ رزوگولر داخلی یا خارجی نیز وارد ورید اجوف فوقانی کرد. معهداً بدلیل حرکات سرو گردن و نزدیک بودن محل پونکسیون به نواحی مویدار، این نوع پونکسیون با اشکالات بیشتری همراه بوده کمتر استعمال میشود. در اطفال که کمتر از ۱۰ کیلوگرم وزن دارند استفاده از سیاهه گ تحت ترقه ای امکان پذیر نیست. در این بیماران کاتتر را باید از طریق سیاهه گ رزوگولر داخلی یا خارجی وارد کرد. بدین منظور، انجام یک برش پوست یک سانتی متری (Cut down) بر روی گردن لازم است. بعد از دخول کاتتر و اطمینان از ورود آن به داخل ورید اجوف فوقانی کاتتر به سیاهه گ رزوگولر بسته شده انتهای فوقانی آن را از راه یک زیر جلدی با استفاده از یک زخم که در ناحیه پاریتال سر با چاقو ایجاد شده بخارج آورده میشود. بنابراین محل خروج کاتتر از پوست، از محل ورود آن بداخل سیاهه گ قدری فاصله خواهد داشت و حرکات سرو گردن مراحم نخواهد بود. زخم گردن را بسته و کاتتر را در محل خروجش از پوست با نخ ابریشمی ۴.۰ میدوزیم. پماد آنتی بیوتیک مالیمه و ناحیه پاریتال را همانند محل پونکسیون تحت ترقه ای می‌پوشانیم. در تغذیه وریدی یکی از مسائل بسیار با اهمیت حفاظت و نگهداری کاتتر است. چون این کاتتر برای هندهای یاماها می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد، برای این منظور هر دوسروروز لوله‌ای که از بشیه محلول به کاتتر وصل شده باید تعویض گردد و پوشش ناحیه ورود کاتتر تغییر داده شود. با مراعات کامل روش آسپتیک و دستکش‌های استریل ناحیه مورد نظر را باستون یا اتر از چربی پاک کرده و تقطیر دوید و پماد آنتی بیوتیک می‌مالیم. سپس پوشش استریل دوباره گذارده میشود. تزریق داروها و یا کشیدن خون از طریق کاتتر مجاز نیست چون باعث آسودگی و عنوان آن خواهد شد. احياناً در موقع بسیار فوری، آنتی بیوتیک، هپارین یا کورتیکو استرویدها را میتوان از این راه تزریق کرد. در اضافه کردن محلول‌های مختلف به بشیه نیز باید نهایت دقت مبذول گردد تا از آلووده شدن آن جلو گیری شود.

در روز بین ۲۰۰۰ تا ۲۵۰۰ میلی لیتر میباشد که بر حسب تحمل و احتیاج بیمار این مقدار کم افزایش می‌باید. عامل محدود کننده تغذیه وریدی، شدت دفع گلوکز از راه ادرار (Glycosuria) می‌باشد. برای این منظور آزمایش ادرار هر ۶ ساعت یکبار از نظر وزن مخصوص و گلوکز در ابتدا لازم میباشد. در ضمن بالاندازه گیری روزانه وزن بیمار و مقدار میانه ایاتداده شده و دفع شده والکترولیت‌های سروم هفتادی سه بار واوره و قند خون و سایر آزمایش‌ها بر حسب احتیاج، میتوان مقدار مخلوط‌ها را تنظیم کرد. اندازه گیری متناسب خون نیز باید انجام گیرد. طرز تزریق در ورید اجوف فوقانی - در اشخاص بالغ و کودکان دارای وزنی بالاتر از ۱۰ کیلوگرم پونکسیون سیاهه گ تحت ترقه ای استفاده می‌کنند. بیمار در وضعیت ترندنلبرگ گ می‌خوابد. سر بیمار ۱۵ درجه بهعقب متمایل است. چند شمد لوله شده ذیر ستون فقرات پشتی بطاطر طولی قرار داده میشود. سر بیمار بطرف مقابل گردانده میشود. در این وضعیت هر یک ازدو سیاهه گ تحت ترقه ای قابل استفاده است. موی پوست ناحیه ترقه، شانه، گردن و قسمت بالای سینه بدقت تراشیده شده و با محلول اتریا استون از چربی پاک میشود. آنگاه بانتنطود دوید این ناحیه را استریل می‌کنیم. با مراعات دقیق تکنیک آسپتیک، همچنانکه در اعمال جراحی مرسوم است، و با استفاده از دستکش و آلات استریل شده، ناحیه مورد نظر با حوله استریل پوشانده میشود. بعد با محلول لیدوکائین یک درصد، پوست زیر جلدی و پری اوست لبه تحتانی قسمت میانی ترقه را بیحس می‌کنیم. یک سوزن دوینچی شماره ۱۴ که به سورنگ ۲ میلی لیتری متصل است و قسمت مورب انتهایی بطرف پائین گرفته شده است از وسط حباب حاصله از تزریق لیدوکائین بر روی پوست درزیز ترقه بطور افقی و بطرف ضلع قدامی تراشه واقع در فرورفتگی فوق استرنال میگذرد. بهمان حال که سوزن بجلو رانده میشود بوسیله سورنگ فشار منفی مختصری وارد می‌کنیم. اگر سوزن داخل سیاهه گ شده باشد خون بداخل کشیده میشود. در این وقت سوزن را چند میلی‌متر بیشتر بداخل میرانم تا از دخول تمام سرسوزن در داخل سیاهه گ مطمئن گردم. گردش خون بداخل سر نگ یا باید آزادانه انجام گیرد، سپس از مریض میخواهیم که یک مانوروال-سالوا انجام دهد و در این لحظه سر نگ را به آرامی بر میداریم و سوزن را در جای خود باقی می‌گذاریم. یک کاتتر (Catheter) ۸/۱۶ شماره را که رادبو اوپاک است از راه سوزن داخل سیاهه گ کرده آنرا بطرف داخل میرانیم. اگر سوزن کاملاً در داخل سیاهه گ باشد، معمولاً کاتتر بدون هیچ اشکالی در داخل سیاهه گ پیشرفت می‌کند. این کاتتر را بلوه یک سنت (Set) تزریق وریدی وصل می‌کنیم. بعد

فشار اسمتیک پلاسما شود. چنین عوارض خصوصاً در بیماران مبتلا به نارسائی قسمت آندوکرین لوژالمعده که انسولین دریافت نمی‌کنند ممکن است پیدا شود. از این نظر کنترل مکرر ادرار از نظر قند و دادن انسولین بر حسب احتیاج باید انجام گیرد. هم چنین در بیماران مبتلا به نفرواسکلروز، دیابت ییمهزه و یا سایر بیماری‌هاییکه بـا دفع اجباری ادرار با وزن مخصوص کم همراه هستند، تغذیه وریدی میتواند سبب افزایش فشار اسمتیک خون و پدیدار شدن سندروم مربوط (Hyperosmolar Non-Ketotic coma) شود. اندازه گیری مکرر قند در ادرار و خون وهم چنین سدیم و فشار اسمتیک پلاسما ازبروز این عارضه جلو-گیری خواهد کرد. عوارض موضعی ناشی از ترموبوز و انسداد سیاهرگ‌های مختلف در بعضی بیماران مشاهده شده است.

کمبود ویتامین‌ها و املاح معدنی نیز، یکی از عوارض ممکن این روش درمانی است. از این نظر این مواد باید به مخلوط‌های تغذیه وریدی اضافه شوند. باید در نظر داشت که در دادن ویتامین‌ها باید رابطه معین و صحیحی بین آنها برقرار باشد. مثلاً دادن یک ویتامین بمقدار زیاد ممکن است سبب فقدان نسبی ویتامین دیگری شود. مثلاً در بعضی بیماران که بمقدار زیاد ویتامین ب-۱۲ تزریقی دریافت کرده‌اند حتی پس از ۴ هفته تغذیه وریدی، علائم کمبود اسید فولیک ظاهر شده‌است (۱). درین شرایط موقتی مو و کم‌خونی بعلت هجهول در بعضی بیماران دیده شده است.

اگر تغذیه وریدی بطور ناگهانی قطع گردد ممکن است علائم اغمای هیپو-گلیسمیک در بعضی بیماران ظاهر شود. از این نظر قطع

تغذیه وریدی باید بتدریج صورت پذیرد (۲). چنانکه می‌بینیم عوارض ممکن ناشی از تغذیه وریدی هرچند متعدد است ولی قابل پیش‌گیری و درمان می‌باشد. در عرض هزاران بیمار با استفاده از این روش از مرگ حتمی فجات پیدا کرده و زندگی راحت و بهتری بازیافته‌اند. اهمیت تغذیه وریدی تابدا نجاست که بنظر بسیاری از همچنان این روش یکی از بزرگترین اکتشافات طبی ده سال اخیر بشمار می‌آید.

#### REFERENCES:

- 1- Moore, F.D., Brennan M.F.: Current concepts: Intravenous feeding. N. Engl. J. Med. 287:862-864, 1973.
- 2- Dudrick, S. J., Long, J. M., Steiger, E. et al: Intravenous hyperalimentation: Med. Clinic. N. America 54: 577-589, 1970.
- 3- Sherman, J O., Egan T. Parenteral hyperalimentation: A useful surgical adjunct: Surgical Clinic North America 51: 37-47, 1971.
- 4- Moore, F. D.: Surgical nutrition. Nut. Rev. 6: 161-164, 1948.
- 5- Dudrick, S. J., Wilmore, D. W., Vars, H. M.: Long - term parenteral nutrition with growth in puppies and positive nitrogen balance in patients: Surg. Forum. 18: 356-357, 1967.
- 6- Dudrick, S.J., Ruberg, R.L. Principles and practice of parenteral nutrition: Gastroenterology 61: 901-910, 1971.
- 7- Zohrab, W.J., McHattie J.D., Jeejeebhoy K.N.: Total parenteral alimentation with lipid. Gastroenterology 64:583-592, 1973.
- 8- Ascherlaff, K. W., Leape. L.L.: Candida Albicans sepsis complicating parenteral feeding. J. A. M. A. 212: 454 - 456, 1970.

عوارض تغذیه وریدی (۱-۳) - تغذیه وریدی بهمان نسبت که یک طریقه موثر و بازرسش در درمان بیماری‌های مختلف است باعوارض مختلف و گاهی کشنده نیز همراه می‌باشد. یکی از این عوارض عقوباتی‌های میکروبی و مخصوصاً قارچی است. از این عوامل عفنی کاندیدا آلبیکانس (C. Albicans) مکرر گزارش شده و حتی منجر به تولید آندوکاردیت قارچی شده است (۸). اهمیت مراجعات مطلق روش آسپتیک در این بیماران که گاه برای ماهها از تغذیه وریدی استفاده می‌کنند واضح است. مخصوصاً باید بخاطر آوریم که اغلب این بیماران بدليل ابتلایات و بیماری‌های اولیه خود بسیار ضعیف بوده و با آنتی‌بیوتیک‌های قوی، کورتیکوسترال ویدها و سایر داروهای پائین آورنده مصوبات بدن درمان می‌شوند. با پدیدار شدن اندک شبیه عفونت باید بلا فاصله کشت‌های لازم از لوله تزدیق بعمل آید. در بسیاری از احوالات کشت مثبت این قسمتها با کشت منفی خون همراه است. در این قبيل موقع یا در صورت ظهور علائم انسداد سیاهرگی و یا علائم عمومی "عفونت باید کاتر را برداشته انتهای آن را کشت دهیم. پائین آمدن سریع و شدید فسفور خون یکی دیگر از عوارض تغذیه وریدی است که گاه پس از ده روز استعمال مخلوط‌های فاقد فسفور میتواند ظاهر شود (۱). بالا رفتن کلیم خون و ظهور علائم هپرپاراتیر و گیدیسم ثانویه در برخی از بیماران مشاهده شده است. این عوارض با اضافه شدن فسفور به مخلوط‌ها، جلو-گیری و درمان می‌شوند.

سومین عارضه‌ای که ممکن است پس از تغذیه وریدی پیدا شود تقریق بیش از اندازه مایعات و درنتیجه نارسائی قلب و احتقان ریوی است. این عارضه بدليل هپرتوپنیک بودن و ادرار زائی مخلوط‌های تغذیه وریدی بندرت اتفاق می‌افتد و بهر حال با اندازه گیری وزن بدن و مقدار جذب ودفع روزانه مایعات از طرف بیمار قابل پیش‌گیری است. چهارمین عارضه ممکن ادرار زائی شدید این مخلوط‌ها است که ممکن است باعث بالارفتن بیش از حد

## مدرهای عصر خود را بشناسیم

مجله نظام پزشکی

سال سوم ، شماره ۵ ، صفحه ۴۲۹-۴۳۵ ، ۱۳۵۲

\*دکتر حسین میرمحمد صادقی\*

از مقدار جذب و در نتیجه دفع مقداری آب و مایع بین سلوالی همراه با آن میباشد.

برای اینکه نحوه عمل این داروها معلوم شود باید به اجمال چگونگی عمل دفع سدیم و آب را مطالعه کنیم.

تراوش الکترولیت هاوآب: پلاسمای خون در حین عبور از گلمرول پالایش میباشد و آب ، املاح و مواد زائد آن وارد کبسول بومن میگردد . ولی بالا قابل در لوله های پیچیده ابتدائی (Proximal Tube) ، سدیم و بدنال آن آب (در بدن هرجا که سدیم میرود آب را بدنال خود میکشد) مجدداً جذب خون میشود، تا حدی که مایع با قیمانده در لوله و در خون اطراف این قسمت لوله، هردو ایزوتونیک شوند . از اینجهت در شرایط عادی در نزد شخص طبیعی در حدود ۷۰٪ مقدار سدیم تراویده شده از گلمرول ، در لوله های پیچیده ابتدائی مجدداً جذب خون میگردد.

در قسمت نزولی قوس هنله نیز مقداری سدیم و مقدار بیشتری آب جذب خون میشود و در نتیجه مایع موجود در این قسمت لوله بصورت هیپر تونیک (جذب آب بیشتر) درمیآید.

در قسمت صعودی قوس هنله ، سدیم قابل جذب ولی آب غیرقابل عبور است . این قسمت برای رقیق کردن ادرار میباشد ، چون سدیم ادرار جذب میشود ولی آب ادرار باقی میماند .

قسمت ابتدائی لوله های پیچیده دور یا انتهای (Distal Tube) نیز از لحاظ عمل مثل قسمت صعودی قوس هنله است یعنی سدیم را جذب میکند ولی غیر قابل نفوذ برای آب میباشد .

قسمت انتهائی لوله های پیچیده انتهائی دارای عمل فوق العاده ای است بدین معنی که در این قسمت تحت اثر و کنترل آل دسترون و انیدراز-

مقدمه : در سال ۱۹۲۱ ، بطور تصادفی خاصیت دیورتیک یک ماده جیوه ای که برای معالجه سینه میلیس بکار میرفت کشف گردید (۱) . از همان تاریخ کوشش برای پیدا کردن داروهای مدر قوی از و بخصوص مؤثر از راه خوراکی شروع شد . قدم بعد با کشف اثر مهار کننده انیدراز کربنیک در سولفونامیدها برداشته شد و دیورتیک خفیف الاثر Acetazolamide عرضه بازار گردید (۲) . در کنکاش برای یافتن داروی خوراکی با اثر قوی تر برای مهار کردن انیدراز کربنیک ، ماده کلر تیازید در سال ۱۹۵۲ کشف و معرفی شد (۳) . بالاخره در چند سال اخیر داروهای ساختگی خوراکی با خاصیت مدرقوی شناخته شدند که حتی اثر آنها از تزریقات جیوه ای هم بیشتر و هم قویتر میباشد . یکی از اینها (Furosemide) که از لحاظ شیمیائی ب شباهت به تیازیدها نیست ولی نوع دیگر داروی کامل اجدید بنام اسیداتاکر بینیک Ethacrynic Acid میباشد . من حیث المجموع امروزه ۸ نوع داروی مدر در اختیار ماست که اهمیت اطلاع از نحوه و کیفیت اثر آنها ، چه مدرهای قدیمی و چه مدرهای جدید برای چگونگی بکار بردن آنها غیرقابل انکار است (۴) .

با بد دانست که خیز ، حاصل عدم تعادل بین جذب و دفع سدیم است . اگر جذب سدیم بر دفع آن فزونی گرفت ، سدیم اضافی احتیاج یافته آب را با خود در بدن نگه میدارد و در نتیجه حجم خون و مایعات بین سلوالی افزایش یافته پس از آنکه حجم مایع اباشته شده در شخص بالغ از چند لیتر تجاوز نمود ، آثار بالینی خیز ظاهر میشود . گاهی تا ۶ لیتر مایع در فضاهای بین سلوالی ممکنست جمع شود تا آثار خیز گوده گذار نمایان گردد (۵) . عمل مدرها فقط زیاد کردن دفع سدیم و درساندن آن بحدی بالاتر

\* مر کر قلب ادتش .

**فارماکولوژی مدرها:** گفتم که کلیه مدرها مجموعاً ۸ نوع میباشدند که هریک بترتیب مجل اثر شرح داده خواهد شد.

**۱- مانیتول:** یک مشتق الکلی است که از یک هکزوز گرفته شده واز نوع دیورتیک اسموتیک است.

طرز اثر این ماده و مواد مشابه آن مثل اوره، گلوکز به مقدار زیاد و Isosorbide از این قرار است که مایع سلولی را بخود جذب کرده حجم خون را بالا میبرند تا جایی که فشار اسمزی خون با مایع سلولی برابر گردد، سپس از راه گلمرول تراوش میشوند و چون جذب مجدد ندارند لذا فشار مایع تراوش شده را حفظ کرده مانع جذب مجدد آب و سدیم از آن میگردند ولی با این وصف در قسمت صعودی قوس هنله مقداری از سدیم مایع دفعی جذب میشود لذا ادرار بارگشته بیشتری از لحاظ سدیم دفع میگردد.

**۲- استازلامید:** (Acetazolamide) ایندسته از داروهای مهار کننده آئیدرازکربنیک میباشدند. عمل این آنزیم تهیه هیدروژن آزاد و تبادل آن بسادیم در لوله‌های پیچیده ابتدائی و قسمت انتهائی لوله‌های پیچیده ثانوی میباشد. با عمل مهار کردن فعالیت این آنزیم افزایشی در تراوش سدیم، پتانسیم و بیکریات دوسود پدیدار میگردد، متنهی این اثر خفیف است و حتی بعنوان یک مدر خفیف هم مصرف آن محدود است چونکه اسیدوزی که در نتیجه نگهداری تیدرورژن و دفع بیکریات دوسود بیمار می‌آورد خود مانع ادامه اثر دارو خواهد شد.

**۳- فورسمید:** (Furosemide) یک مشتق بنزو تیازید است ولی با این وصف نحوه اثر آن کاملاً با تیازیدهایی که می‌شناسیم متفاوت است.

ابتدا فکر میگردد که محل اثر این دارو در لوله‌های ابتدائی است ولی بعداً تجربیات انجام شده نتوانست این نظریه را تأیید کامل کند. امروزه معتقدند که چنین اثری وجود دارد بدین معنی که بعزم مصرف این دارو تراوش بیکریات دار در ادرار ده تا پانزده درصد افزایش می‌یابد و این میرساند که تراوش بیکریات نتیجه عدم جذب مجدد سدیم در لوله‌های ابتدائی است. بعلاوه تراوش فسفات‌ها نیز بعد از مصرف این دارو افزایش می‌یابد.

این نیز مؤید اثیر دارو در لوله‌های اولیه است زیرا افساقها تمام‌آدراین قسمت جذب میگردد، لذا اثر بر روی قسمت لوله‌های پیچیده ابتدائی مسلم است منتها چون فیلتر اسیون گلمرولی رانیز کافش میدهد (۶) اثر دارو در این منطقه حذف میشود. آنچه مجرز است آنکه اثر بر روی لوله‌های خمیده اولیه لائق کار عمده این ماده نیست. اصل اثر این دارو در قسمت صعودی قوس هنله است که مانع جذب مجدد سدیم در آن میگردد. در نتیجه با مصرف این دارو، سدیم، کلر، بیکریات، فسفاتها و بالاخره پتانسیم دفع میشود. علت دفع پتانسیم قبلاً توضیح داده شده است.

کربنیک، سدیم به تهائی جذب میشود بی‌آنکه کلر همراه با آن باشد و در نتیجه بجای سدیم جذب شده پتانسیم دفع میگردد. باید دانست که تقریباً تمامی پتانسیمی که از گلمرول تراوش میشود در لوله‌های پیچیده ابتدائی جذب مجدد خون میشود و ادرار تا رسیدن بقسمت انتهائی لوله‌های پیچیده ثانوی فاقد پتانسیم است. تمام پتانسیمی که با ادرار دفع میشود در این قسمت برای تبادل با سدیم تراوش شده است. مقدار و نسبت جذب سدیم در این قسمت مستقیماً از بوط به مقدار سدیمی است که باین ناحیه می‌رسد و هر چه این مقدار سدیم بیشتر باشد بالا جبار تبادل آن با پتانسیم بیشتر خواهد بود. از اینجا یک نتیجه فوق العاده مهم میگیریم که هر دیورتیکی که تراوش سدیم را قبل از قسمت آخر لوله‌های پیچیده انتهائی زیاد کند بی‌شك موجب دفع بیشتر پتانسیم در این قسمت خواهد شد.

چون داروهای مدر واقعی تماماً قبل از این قسمت، و بخصوص در قسمت صعودی قوس هنله و قسمت ابتدائی لوله‌های پیچیده انتهائی، جایی که غیر قابل عبور برای آب ولی قابل نفوذ برای سدیم میباشد، اثر میکند و مانع جذب سدیم آن میشود، لذا بی‌شك تماماً دفع پتانسیم را همراه می‌آورند.

در مقابل داروهایی که در قسمت دوم لوله‌های پیچیده انتهائی اثر کنند چون مانع جذب سدیم و تبادل آن با پتانسیم میگردد، لذا ضمن از دیادسیدیم ادرار از دفع پتانسیم نیز جلوگیری خواهد کرد. لوله‌های جمع آوری ادرار در حالت عادی خاصیت جذب و دفع ندارند و فقط مجاری ادرار بیکریات دوسود با این وصف تحدث اثر هورمن آنتی دیورتیک این لوله‌ها نیز خاصیت عبور برای آب و سدیم را پیدا میکنند و ادرار در نتیجه خیلی غلیظ میشود.

**چگونگی اثر مدرها:** مدرها میتوانند از سه راه اثر کنند:

۱- افزایش جریان خون گلمرول و در نتیجه افزایش نسبت فیلتر اسیون. هیچیک از دیورتیک‌ها از این راه اثر نمی‌کنند و در واقع احتیاجی به این راه نیست چون خود بخود دفع در این قسمت فوق العاده است.

۲- جلوگیری از جذب مجدد آب مثلاً مانیتول.

۳- جلوگیری از جذب مجدد سدیم ولذا دفع آب با این سدیم غالباً دیورتیک‌ها از این راه عمل میکنند. اگر ممانعت از جذب سدیم در قسمت صعودی لوله‌های اولیه و با ابتدائی لوله‌های پیچیده انتهائی باشد، چون آب هم در این قسمتها جذب نمیشود لذا مقدار آب ثابت و آن مقدار سدیمی که باید جذب میشود، جذب نمیشود و در نتیجه نه تنها سدیم ادرار زیادتر میشود بلکه ادرار غلیظتر هم خواهد شد.

لولهای پیچیده ثانویه کمتر جذب گردد و بمقدار بیشتر بقسمت انتهائی لولهای ثانویه بر سد، در نتیجه پتانسیم بیشتر برای تبادل با این سدیم دفع خواهد شد و این یک عمل اجتناب ناپذیر است. علاوه چون در اثر تراوش مقدار زیادی سدیم و همراه با آن آب، از حجم خون داخل در مویر گهای اطراف لولهای کاسته میشود (Volume Contraction) و این امر بطور رفلکس موجب افزایش تراوش آلدسترون میگردد که از خواص آن تسریع در افزایش تبادل جذب سدیم و دفع پتانسیم است و در نتیجه کمک بدفع پتانسیم خواهد کرد. بنابراین هرچه دارو مدررت باشد و سدیم بیشتری دفع کند پتانسیم بیشتری نیز دفع خواهد کرد. در حقیقت از حیث نسبت دفع سدیم به پتانسیم اختلاف مهمی بین این دسته از داروهای نمیتوان یافت و هر آنچه گفته شود جنبه تبلیغی دارد. فقط وقتی پتانسیم را این دسته از داروهای کمتر دفع میکنند که سدیم کمتری نیز دفع نمایند و اثر دیورتیک آنها ضعیفتر باشد.

۶- Chlortalidone اثر مشابه کلر تیازیددارد و از لحاظ شیمیائی نیز شباهت معینی با آنها دارد، منتهی اثر آن طولانی ۷۲-۴۸ ساعت است. مقدار درمانی ۱۰۰-۲۰۰ میلی گرم از راه دهان داده میشود که ابتداء سه مرتبه در هفته و بعداً بدو مرتبه در هفته تقلیل می یابد. بعضی از بیماران به این دارو بهتر از کلر تیازیدها جواب میدهند.

۷- ترکیبات جیوه‌ای (Organic Mercurial): با آنکه بررسیهای وسیعی درباره نحوه اثر این مواد انجام شده با این وصف محل اثر آنها نامعلوم است و بالا قل مورد موافقت همکان نیست. ترکیبات جیوه‌ای مدرهای بسیار قوی هستند و تا ۲۰٪ سدیم فیلتره شده از گلمرول را دفع میکنند و این در حدود دو برابر تیازیدهاست. از جذب سدیم و کلر در لولهای پیچیده ابتدائی جلوگیری میکنند ولذا دفع آنها را زیاد مینمایند و چون کلر را بمقدار زیاد دفع میکنند موجب بروز آلالالوز میگردند و در این حالت اثر مدری آنها ازین میروند مگر آنکه هپتوکلرمنی با ترکیبات کلر دار مرتفع گردد. مرسوم است که جاشینی کلر با کلرور آمونیم که خود نیز اثر دیورتیک ناچیزی دارد، جبران گردد. ولی چون علاوه بر سدیم و کلر مقدار قابل ملاحظه پتانسیم (۹) نیز دفع میکنند بهتر است برای جبران کلر از کلرور پتانسیم بمقدار ۳ گرم در روز استفاده کرد.

بعضی‌ها ترکیبات جیوه‌ای را با تئوفیلین توأم میکنند که هم از اثر سمومیت آن بر قلب کاسته شود و هم قابلیت انحلال و سرعت جذب آن را زیاد کند. این مواد را بصورت تزریق داخل عضلانی بکار میبرند زیرا تزریق داخل وریدی آنها هیچگونه امتحانی در بر ندارد ولی در عوض ممکن است خطر ناک باشد چون در بیمار

۴- اسید اتاکرینیک: مشتق اسید فنوکسی استیک است و قادر به ایجاد دیورز شدید حتی تا ۴۵٪ سدیم فیلتره شده از گلمرول میباشد. اثرات آن عیناً شبیه به فورسمید است. این نیز فیلتر اسیون گلمرولی را کاوش میدهد و اثرات آن بر لولهای پیچیده ابتدائی عمده اثرش نیست (۷).

دوداروی فورسمید و اتاکرینیک اسید هر دو در قسمت صعودی قوس هنله اثر میکنند، هر دو نسبتاً جدید و بسیار مدر قوی هستند. از از نظر شیمیائی باهم ارتباطی ندارند ولی از لحاظ اثر فارماکو-لوریکی کاملاً شبیه به هم میباشند و چه بصورت خود را کی و چه از از راه تزریق بر سرعت اثر میکنند، با اینوصفت اختلافاتی با هم دارند.

اسید اتاکرینیک «طلقاً» موجب افزایش بی کربنات در ادرار نمیشود و علاوه تراوش اسید و آموناک با آن زیاد و در نتیجه ایجاد آلالالوز میکند (۸).

این ماده موجب دفع سدیم، کلر و با نسبت کمتری پتانسیم میگردد.

اختلاف دیگر دو دارو در منحنی اثر مدر آنها است. فورسمید یک منحنی باشیب تند هماهنگ با مقدار دارو میدهد در حالیکه اسید اتاکرینیک اینطور نیست. فاصله بین حد اکثر و حداقل مقدار (Dose) فورسمید خیلی زیاد ولی برای اسید اتاکرینیک کم است.

۵- دسته منعد تیازیدها: اثر اصلی خود را در قسمت ابتدائی لولهای ثانویه وارد مینماید و گفته که این قسمت از لولهای ثانویه نیز مثل قسمت صعودی قوس هنله غیر قابل نفوذ برای آب است ولی قادر به جذب سدیم میباشد، بنابراین جلوگیری از عمل این قسمت موجب میشود که مقدار بیشتری سدیم با ادرار پیش رود و به قسمت انتهائی لولهای پیچیده ثانویه بر سد و در نتیجه در این قسمت، با عمل تبادل پتانسیم با سدیم، مقدار بیشتری پتانسیم نیز با آن همراه میگردد.

این داروها اثر مهار کننده بر این دراز کرنیک نیز دارند. این اثر میتواند مقداری از دفع پتانسیم بعداز مصرف دارو را توجیه کند ولی از آن جاییکه دفع پتانسیم بمقدار زیاد در تمام انواع این دسته و بخصوص آنها یکه اثر مهار کننده این دراز کرنیک خوبی ضعیف هم دارند، دیده میشود این اثر بنهایی نمیتواند جوابگو باشد و باید علت همان تبادل پتانسیم با سدیم باشد که ذکر شد.

نکته: هر روز آگهی و یا تبلیغ جدیدی میشود که فلان تیازید اثر قوی‌تر در دفع سدیم و در مقابل دفع کمتر پتانسیم دارد. همانطور که در متین بیان گشت، دفع پتانسیم نمیتواند جنبه اختصاصی داشته باشد بلکه یک پیشامد فیزیولوژیک است. هرچه سدیم ادرار در لولهای ابتدائی بیشتر باقی بماند و در لوله هنله نمیتواند و قسمت ابتدائی

تریامترن اثرات مشابهی با آنداکتون دارد منتهی در ترید بیمارانیکه غده فوق کلیوی فعال هم نداشته باشند مؤثر واقع میشود لذا اثر آن باید یک اثر مستقیم بر روی قسمت انتهائی لوله های پیچیده ثانوی باشد (۱۰) . بهمین دلیل اثرات آن بالا فاصله بعد از مصرف بروز مینماید و احتیاج بچند روز فرصت ندارد . مقدار تجویز روزانه آن ۵۰-۱۰۰ میلیکرم است .

علاوه بر این دسته دیورتیک شناخته شده که ذکر آن رفت ترکیبات آمینوفیلین یا تئوفیلین دیامین دی‌ایلن دیامین هم هست (تئوفیلین خود دیمتیل گزانه این است) که دیورتیک ضعیف است و اثر آن از طریق تأثیر بر قلب و ریه و کلیه ها میباشد . تزریق داخل عضلانی آن در دنده کوتاه و تزریق آهسته داخل وریدی آن بهترین راه است . شیاف آن نافع ولی بصورت قرص جذب ش ضعیف میباشد و بعلاوه گاهی تهوع و استفراغ می آورد . شاید بهترین نوع این دسته کلین تئوفیلین (Choledy) باشد . مصرف روزانه آن ۱/۲-۰/۲ میلیکرم گرم چهار بار در روز است .

کاربرد بالینی: عارضه بیمار از یکطرف و علم کافی به نحوه اثر دیورتیک ها از طرف دیگر راهنمای انتخاب نوع دیورتیک میباشد .

نارسائی احتقانی قلب (Congestive heart failure) برای اولین مرتبه خود به استراحت ، دیزیتال و امساك شدید از نمک جواب عالی میدهد و شک نیست بکار بردن هر گونه مدد در این مرحله استفاده شایسانی میرساند . اگر در چنین موقعی از دیورتیک های قوی استفاده شود و بیمار هم در رژیم بی نمک کامل قرار گیرد ، دفع سریع مقدار زیادی آب و نمک و سایر الکترولیت ها ممکنست و جب بر هم خوردن اعندال الکترولینی شود رناراحتی های متعددی را بیار آورد . اما هر چه نارسائی قلبی شدیدتر میشود و دوران آن طولانی تر میگردد احتیاج به مدره های قویتر و مقادیر بیشتر روز بروز زیادتر خواهد شد و در این موارد است که اطلاع کافی از پیشامدهای ناخواسته هر یک از دیورتیک ها برای پیش بینی و جلوگیری از بروز آنها لازم میگردد . بعضی از پیش آمده های ناخواسته مربوط به یک دسته بخصوص مدره ها است و تعدادی جنبه عام داشته و اختصاصی نمیباشد .

عوارض عمومی مدره ها : دفع سدیم و آب از بدن تقریباً هدف اصلی معالجه هر گونه خیز توانم با احتیاط نمک است منتهی از آنجائیکه سدیم خون معرف سدیم کلی بدن نیست لذا مقدار آن در خون نمیتواند به تهائی راهنمای مصرف وادامه دیورتیک باشد . غالباً با آنکه سدیم خون مقداری کمتر از معمول را نشان میدهد خیز موجود است و سدیم کلی بدن افزایش دارد . این کمی سدیم خون همراه با خیز را (Dilutional Hyponatremia) گویند و نتیجه اثر مستقیم دیورتیک ها نیست بلکه میتواند حاصل مصرف غیر لازم

دچار نارسائی شدید قلب ، قلب بزرگ و یا سرمه آلبومین پائین ممکنست موجب فیبر یا لاسیون بطنی و مرگ آنی گردد . ترکیبات جیوه ای به پروتئین خون می چسبند (Bound) و بخصوص اگر مقدار پروتئین خون پائین باشد غلظت ماده در خون بالا میماند . تزریق عضلانی از این لحظه بی خطر است فقط ممکن است جای تزریق کمی در دنده باشد . تکرار تزریق اگر با خاصیت دیورز شدید توأم نباشد موجب تجمع جیوه و مسمومیت خواهد شد که از علامت آن کرامپ عضلانی (بللت کمبود سدیم) و اسهال واستفراغ خواهد بود . دفع مقدار زیاد پیاسیم با آن ممکنست موجب بروز مسمومیت از دیزیتال گردد . تمام این ترکیبات در حدود ۴۰ میلیکرم جیوه در هر ساعت خود دارند وحدا کثر اثر آنها با ۸۰ میلیکرم (۲ سی سی) حاصل میشود ۵۰٪ از ماده تزریق شده در عرض ۳ ساعت و ۷۵-۹۵٪ آن در عرض ۲۴ ساعت دفع میشود . لذا اگر تزریق آن همه روزه انجام گیرد حتماً منتهی به تجمع و احتباس جیوه در بدن خواهد شد . حدا کثر اثر دارو ۶-۹ ساعت بعد از تزریق رخ میدهد و شروع اثر از یک تا دو ساعت بعد از تزریق است . جذب ماده جیوه ای از ناحیه خیزدار نامعلوم ولذا در محله ای خیز دار نباید تزریق شود . من حیث المجموع چنین بنظر میرسد که مهمترین محل اثر ترکیبات جیوه ای در لوله های پیچیده ثانوی ، درست در حوالی محل تلاقی قسمت ابتدائی و انتهائی آن ، باشد . بدین وسیله هم از جذب مجدد سدیم در قسمت ابتدائی وهم از تبادل پیاسیم برای سدیم جلوگیری میکند . تحقیقات اخیر داشمندان را بر آن داشته که یک اثر سرتاسری بر روی نفرون برای ترکیبات جیوه ای قائل شوند (۹) .

چقدر جای تعجب است که بعد از تزریق به یک قرن مصرف این مواد ، هنوز نحوه اثر کامل آنها بر روی نفرون کاملاً شناخته نشده است .

#### ۸- اسپیرو و نولاکتون (آنداکتون) و تریامترن .

Triamterene , Spironolactone

این دو دارو در قسمت انتهائی لوله های پیچیده ثانوی واوائل لوله های جمع کننده ادرار اثر میکنند و همانطور که میدانیم این محل برای تبادل پیاسیم بسادیم میباشد . این دو دارو هردو ، دیورتیک ضعیف هستند و بیش از هر چیز بعنوان کمک بدیورتیک های دیگر بکار میروند . در نتیجه مصرف این داروها دفع پیاسیم تقلیل و در عوض دفع سدیم و کلر یک نسبت افزایش می باید .

اسپیرو و نولاکتون اثر الدسترون را خنثی می کند لذا برای ظهور اثر آن چند روز (حداقل سه روز) فرصت لازم است بعلاوه باید غده فوق کلیوی بیمار کاملاً قعال و طبیعی باشد و بعبارت دیگر در خون آلدسترون کافی وجود داشته باشد تا اسپیرو و نولاکتون باختی کردن آن بتواند اظهار وجود کند .

دفع پتاسیم و همچنین آلکالوز حاصل ازه صرف دیورتیک ها ممکن است موجب وخیم شدن بیماری کبدی و حتی بروز اغمای کبدی گردد (۱۱).

باید داشت که قرصهای معمولی حاوی پتاسیم ممکنست خیلی خوب در دستگاه گوارش حل نشوند و بصورت قرص برای مدت مديدة در تیک قسمت از دستگاه باقی بمانند و مخاطر روده را زخم کنند و منتهی به انسدادهای روده ای گردند. لذا در حال حاضر بجز قرص کلرور پتاسیم طویل الاثر Kalcium Durules بقیه انواع قرصهای حاوی پتاسیم باید قبل از کوبیده شوند و بصورت گرد با غذا و یا داخل دوغ و یا بصورت شرب تجویز گردند تا از عوارض زخم و انسداد روده ای جلو گیری بعمل آید. آمیلورید (Amiloride) نیز یک ماه حفظ کننده پتاسیم در بدن است که اخیراً کشف شده و مصرف ۲۰-۴۰ میلیگرم آن حتی بادیورتیکهای قوی الاثر مؤثر واقع میشود و از کمبود پتاسیم جلو گیری می کند (۲۴).

بالا رفتن اوره خون تقریباً با کلیه دیورتیک ها ممکنست دیده شود. دو عامل در ایجاد آن مهم است یکی آنکه در اثر کم شدن حجم مؤثر پلاسما فیلتر اسیون گلمرولی تقلیل میباشد که حاصل آن بالا رفتن اوره و کرآتبین خون است. دیگری افزایش جذب مجدد است که برای اوره رخ میدهد ولی شامل کرآتبین نمیشود و در اینصورت اوره بالا میرود در صورتیکه کرآتبین از سطح معمول هم پائین تر است چون جذب مجدد پیدا نمیکند.

واکنش های ایدیو سنکر ازی با هر مدر ممکنست بروز نماید. بشورات جلدی چه ساده و چه ماکولوپاپولو، پتشی، اریتم مولتی فرم، اریتم وزیکولو، لیکن پلان، کهیز و انواع دیگر تماماً گزارش گردیده اند.

#### عوارض اختصاصی هریک از دیورتیک ها:

۱- دیورتیک های موثر از طریق اسمز: مثل اوره و مانیتول خیلی زود مؤثر واقع میشوند. از آنجاییکه مقادیری آب و سدیم دفع میشود اگر آب به اندازه کافی در اختیار نباشد فزونی سدیم (Hypernatremia) بوجود می آید و اگر آب کافی داده شود و سدیم به اندازه کافی نباشد کمبود سدیم (هیپوناترمی) پدیدارد میشود. اگر مقدار ذیاد داده شود و دفع نگردد کشش اسمزی خون بالا رفته مایع سلولی جذب خون شده و کمبود سریع آب (دھیدراتاسیون) فراهم می آید.

جذب سریع مایع میان بافقی میتواند در صورت مساعد بودن زمینه باعث خیز حاد ریه گردد. استفاده ازیک محلول سرم نمکی طبیعی برای جایگزینی دیورز حاصل از مانیتول عالی بوده از هر گونه عدم تعادل الکترولیتی ممانعت خواهد کرد (۱۲).

دیورتیک و یاخوردن آب زیاد باشد و بطور کلی حاصل عدم قدرت کلیه در دفع مقدار کافی آب باشد میباشد. این عدم کفایت در خیزهای مزمن امروز است عادی. علت خوردن آب زیاد احساس عطش بیماران بعداز استعمال دیورتیک است.

اگر بیماری خیز دارد نتیجه آن است که سدیم در بدن او ذخیره شده مگر آنکه علت خیز کمبود چربی و یا کمبود پروتئین خون باشد که در اینصورت مقدار سدیم خون و بدن ممکنست طبیعی باشد. در دفع طولانی سدیم و کمبود واقعی سدیم بدن، خیز نماید وجود داشته باشد، سطح سدیم در خون طبیعی و یا پائین است، خواب آلودگی و کمی فشار خون وضعیتی (Postural Hypotension) وجود دارد و ممکنست کرامپ عضلانی وضعف عمومی در بیمار عارض گردد. کمبود سدیم میتواند بعلت مصرف طولانی دیورتیک ها توأم با ماساک شدید از نمک و یا حاصل نوعی از بیماری کلیده و سوم بهدر دهنده نمک (Salt wasting Nephritis) باشد.

در این موارد حذف دیورتیک و امساك از آب و یا رساندن نمک هدر رفته و سیله درمانست. همانطور که گفته شد تمام مدرها غیر از اسپیرولاکتون و تریا مترن میتوانند موجب دفع پتاسیم گردند. کمبود پتاسیم خون موجب ضعف شدید و حتی پارالیزی و میوپاتی میگردد و بعلاوه باعث افزایش حساسیت بدیگر بیتل و بروز مسمومیت با آن و ظهور اختلالات ریتمی خواهد شد. سطح پتاسیم خون نیز متأسفانه نمیتواند عامل هدایتی باشد زیرا اصل، مقدار کلی پتاسیم بدن است.

آلکالوز حاصل از دفع کلر باعث پائین رفتن مقدار پتاسیم خون میگردد و اسیدوز مقدار پتاسیم را بالا میبرد. در حالیکه در هر دو حالت فوق مقدار پتاسیم اصلی بدن تغییری نمیکند.

تجویز پتاسیم به تنهائی برای رفع کمبود آن در خون فایده ای ندارد و همیشه باید با یون کلر توازن باشد که آلکالوز را هم مرتفع گرداشد و بهمین جهت همیشه برای جبران پتاسیم از دست رفته از کلرور پتاسیم استفاده میشود منتهی اگر همراه با غذا، کلر بصورتهای دیگر وجود داشته باشد میتوان از املاح دیگر پتاسیم بجای کلرور آن نیز استفاده کرد.

بندرت ممکن است انفاق افتاده باشد دادن یک دیورتیک، بیمار بجای دفع سدیم فقط پتاسیم دفع کند و این فقط موقتی رخ میدهد که فیلتر اسیون گلمرولی شدیداً کم شده و حجم مؤثر پلاسما نیز کم شده و در نتیجه بیمار یک هیپر آلدوسترونیسم داشته باشد. در نتیجه وقتی ادرار با سدیم زیاد بقسمت انتهائی لوله های پیچیده ثانوی میرسد تقریباً کلیه سدیم موجود با پتاسیم تبال خواهد یافت و بیمار Kaluresis شدید پیدا خواهد کرد.

(۱۹). اسهال و ناراحتیهای هاضمای با اسید اتاکرینیک گزارش شده است.

مهمترین موضوعی را که برای این دو دارو باید همیشه در نظر داشت امکان بروز دیورز فوق العاده شدید و مزاحم و عواقب بژم خوردگی الکترولیتما و مسمومیت از دیئوتال حاصل از دفع زیاد پتقسیم است.

نکته: بکرات مشاهده میشود که بعضی از اطباء (اخیراً نسخه یک طبیب سوئیسی را هم دیدم) برای لاغر شدن اشخاص دیورتیک‌ها بخصوص دسته فورسید را تجویز میکنند. این از بی‌معنی ترین کاری است که ممکن است انجام گیرد و مناسفانه نشانه آنستکه اینگونه اطباء حتی کلمات اولیه طب و Basic Science را هم نمیدانند زیرا نسبت درصد آب بدن شخص چاق حتی کمتر از لاغر است و بعارات دیگر شخص چاق احتباس آب و نمک اضافی ندارد، (مگر آنکه در نارسائی قاب یا کلبه باشد) که با دیورتیک بر طرف شود. اگر این اشخاص چاق هستند بعلت ذخیره چربی بیش از حد در بدن میباشد و تنها راه لاغر کردن آنها کم کردن انرژی وارد و زیاد کردن انرژی مصرفی میباشد. باید کم بخورند و زیاد کار کنند و کالری دریافتنی کمتر از کالری مصرفی شان باشد تا بهمان نسبت شروع به لاغر شدن نمایند. بکاربردن دیورتیک در این اشخاص مقداری ادرار را دفع ولی بالا فاصله با آب و میوه جبران خواهد شد و این عیناً مثل نشستن در حمام گرم و تعریق زیاد است، نتیجه آنکه این عمل بیهوده و بلا فایده است و مناسفانه کار باینجا ختم می‌شود. دفع الکترولیتمای حاصل از استعمال مدرها ممکن است منجر به اختلالات الکترولیتمی گردد و یا در شخص چاقی که رژیم سخت غذائی نیز گرفته است منجر به بروز اختلالات متابولیکی شود که گاهی جبران ناپذیر خواهد بود.

۳- تیازیدهای مصرف مداوم آنها به عیوب کالی می‌انجامد. مصرف یک روز در میان آن به بدن فرصت میدهد که پتقسیم ازدست رفته را جبران کند. بالا رفتن اسیداوریک از ناخواستهای دیگر این دسته هم هست با این وصف ایجاد نقرس کلینیکی نمیکنند مگر آنکه در نزد اشخاص با سابقه نقرس بکار روند. بروز هیپر گلیسمی خفیف بخصوص در اشخاص مستعد به دیابت کاملاً معمول است ولی این عارضه مزاحمت فوق العاده ندارد (۲۰). فقط شاید لازم شود در مقدار داروی ضد دیابت بیماره مختصر حک و اصلاحی بعمل شود.

در درمان طولانی به تیازیدهای نیز امکان بروز Dilutional Hyponatremia وجود دارد. پانکراتیت، یرقان هپاتوسولور، واسکولیت عمومی، ترمبوسیتوپنی و نوتروپنی با تیازیدهای گزارش گردیده است. این پیش‌آمددها نادر هستند و آنها را باید از پیش‌آمدهای ایدیو سنکرازی نسبت به دارو به حساب آورد.

۴- فورسید و اتاکرینیک اسید. از راه تزریق وریدی و بصورت خوراکی مصرف میشوند. این دو دارو که خاصیت دیورتیک فوق العاده شدید دارند بخوبی جای تر کیبات جیوه‌ای را گرفته‌اند و چون مزاحمهای مواتجیوه‌ای را ندارند و در ضمن اثر دیورتیک آنها قویتر از ترکیبات جیوه‌ای است باعث شده‌اند که مصرف ترکیبات جیوه‌ای بد صفر نزدیک شود. وقتی که داخل ورید تزریق میشوند اثر خودرا در عرض چند دقیقه آغاز میکنند و بعد از ۴ ساعت بحداکثر میرسانند.

فورسید و اتاکرینیک اسید در موقع حداکثر اثر خود موجب دفع بیش از ۳۲% سدیم، ۴۶ کلرول و ۴۶ آب فیلتر شده از گلمرول میگردد. هر دو ماده مقدار زیادی پتقسیم با خود دفع میکنند (۱۳). ولی دفع بیکر بنات با آنها خیلی زیاد نیست و در واقع با وجود بروز یک آکالالوز عمومی، بعلت دفع زیاد کلر و دفع ناچیز بیکر بنات، دفع بون هیدرژن نیز کماکان ادامه میباشد.

باید دانست که برخلاف ترکیبات جیوه‌ای اثر این دو دارو با بروز آکالالوز در خون متوقف نمیگردد. بعداز مصرف این دودارو نیز نه تنها پتقسیم مورد نیاز است بلکه کلرهم لازم است چون هر دو دارو اکالالوز شدید ایجاد میکنند. Davidov و همکارانش (۱۴)، معالجه نارسائی قلب را ابتدا با ۴۰ میلی گرم فورسید شروع میکنند و ۸۰ میلی گرم را برای بیمارانی که به دیورتیک های دیگر خوب پاسخ نمیدهند باقی میگذارند. پاسخ به دارو را پس از ۲ ساعت بررسی میکنند اگر پاسخ رضایت‌بخش باشد همان مقدار را دوبار در روز میدهند ولی اگر نتیجه در حد انتظار نبود ابتدا داروراد و برابر و در صورت لزوم دوبار در روز مصرف میکنند.

هر دو دارو در نارسائی کلیه مؤثرند (۱۵). حتی بیمارانیکه دچار بالیگوری غیرقابل درمان با مانیتور بعلت نارسائی کلیه بوده‌اند بهردو دارو با مقادیر خیلی زیاد پاسخ داده‌اند (۱۶). در نزد بیماران مبتلا به اورمی با تجویز اتاکرینیک اسید حجم ادرار تا ۱۵٪ از مقدار فیلتره شده از گلمرول رسیده است (۱۷). در این موارد مقدار دارو را تا ۸ میلی گرم برای هر کیلو از وزن بیمار در روز بالابرده‌اند. Muth (۱۵)، از مصرف ۲ گرم فورسید در یک دفعه و ۴ گرم در ۲۴ ساعت در نزد بیمار دچار به نارسائی کلیه نتیجه گرفته است و معتقد است که  $\frac{2}{3}$  مقدار روزانه را صبح

و  $\frac{1}{3}$ - دیگر را بعد از ظهر از راه دهان بدهند چون نتیجه بهتر از آنست که تمام دارود را صبح یکجا و یا بدفعات مساوی تقسیم کنند. این دو دارو نیز مثل تیازیدهای بالا رفتن اسیداوریک خون میشوند و بندرت یرقان بیار می‌آورند. هیپر گلیسمی با فورسید دیگر شده (۱۸)، ولی با اسید اتاکرینیک دیگر نشده است

سیروز کبد، مایع زیاد در پلور و یا پریکارد، آمبولی های مکرر و متعدد رده، آند کار دیت تحت حاد، بیماری های عضوی کلیه، پر کار دیت الناصی و از همه اینها بالاتر و در درجه اول اهمیت بر رسمی رفیم غذائی بیمار که آیا حقیقتاً بی نمک هست یا خیر وبالاخره اطمینان حاصل کردن از حذف سدیم و رودی بین از طرق مختلف میباشدند. یکی از علل عدم موفقیت، عوامل داخلی بدن برای حفظ حجم مایعات میباشد که تعادل نسبت مایعات خارج سلولی و کل مایع بدن را برقرار نگه میدارد. لذا بعداز هر دیورتیک قسوی این حالت که بنام عکس العمل شخص طبیعی بدیورتیک - (Diuretic Reaction) خوانده میشود رخ میدهد منتهی در شخص دچار خیز، مایعات بین سلولی که بصورت خیز وجود دارد مرتب وارد خون شده حجم خون را ثابت نگه میدارد و مانع بروز این عکس العمل میگردد ولی برهم خوردن تعادل الکترولیتی و هورمونی (آلدسترون و وازوپرسین Vasopressin) گاهی مانع اثر دیورتیک شده و با وجود خیز دیورتیک نمیتواند اثر کند. در بیماران دچار باورم حاد ریه یا خیز مقاوم حاصل از نارسائی قلبی یا نارسائی مزم من کلیوی توأم بالیگوری میتوان دوداروی دیورتیک قوی الاثر فور سمید و اتاکر نیک اسید را توأم بکار دارد. در حالات اول جان بیمار را ممکن است نجات داد و در حالات دوم دیورز برقرار و اقدام مثلا به دیالیز را بتا خیر انداخت. در بیماران دچار نارسائی مزم من کلیه پرهیز از نمک نیازی خیلی سخت باشد و در ضمن داروی کمکی بتایم نیز نباید ضمیمه گردد. مخلوط کردن دیورتیک ها با آلدکتون یا تری آمترن (Dyrenium) ممکنست نیاز بمصرف پتابسیم اضافی را بحداقل برساند.

#### نتیجه:

وقتی که فقط یک نوع دیورتیک وجود داشت کار طبیب آسان و منحصر به اطلاع از موادر مصرف، پیشگیری عوارض و پیش بینی لازم برای نتیجه بهتر گرفتن بود. امروزه ۸ نوع مختلف دیورتیک وجود دارد که هر یک خواص فارماکولوژیکی، خطرات، عوارض و منافع خاص خود را دارد. دیگر فقط لزوم مصرف دیورتیک کافی نیست بلکه باید بیماری فرد و فارماکولوژی این داروها باهم منطبق و بر حسب لزوم نوع طلوب آنها انتخاب و مصرف گردد. علاوه بر انتخاب دارو، پاسخ بدارو، شروع اثر، تغییرات آب والکترولیت، اثرات ناخواسته و عکس العمل های ایدیوسنکرازی باید مدقنطر باشند و در موادر لزوم از اختلاط دیورتیک ها نیز استفاده کرد.

۴- ترکیبات جیوه ای: این مواد دافع کلر هستند. اگر سطح کلر از ۱۰۲ میلی اکبوالانت پائین تر باشد باید ۳-۴ روز کلر و آمونیم تجویز نمود تا آلکالاوز موجود در ترکیبات جیوه ای مجدداً مؤثر واقع شوند. دیورز کافی وقتی ایجاد میشود که جریان کافی خون در کلیه وجود داشته باشد. بهمین جهت بکار بردن آمینوفیلین ۱-۲ ساعت بعد از تزریق ترکیبات جیوه ای اثر آنها را تشدید میکند. از آنجاکه سرما بودن جریان خون کلیه را کم میکند برای اینکه اثر ترکیبات جیوه ای بیشتر شود بهتر است بیمار بعداز تزریق بحال خوابیده باقی بماند. از اثرات ناخواسته ترکیبات جیوه ای بروز نفریت بصورت گلمر. ولو نفریت مامبرانو و یا سفردم نفرتیک میباشد. نارسائی کلیه با این ترکیبات برای همیشه بدتر میشود (۲۱). لذا قبل از اینکه از وضع کلیه ها مستحضر باشیم مصرف آن جایز نیست. بررسی الکترولیتها و وجود تعادل در آنها شرط اول بکار بردن این ترکیبات میباشد. اگر بعداز اولین تزریق پاسخ مؤثر و حساسی بدست نیامد این بررسی الزامی است.

از آنجا که دفع پتابسیم با ترکیبات جیوه ای بشدت تیازیدها و بخصوص فور سمید و اسید اتساکر نیک نیست در مواقعي که بیمار دفع شدید پتابسیم دارد بهتر است از این مواد استفاده کرد.

۵- اسپیرونولاکتون و تریا مترن: اسپیرونولاکتون اگر بعدت طولانی بکار رود کلیه آنار هیپر آلدosteronیسم چه اولیه و چه ثانویه را مرتفع میکند. این هردو ماده از دفع پتابسیم جلوگیری میکنند ولذا اگر پتابسیم داده شوند ممکنست موجب هیپر کالمی گردد. این داروها هم مثل تیازیدها اثر ضد فشارخون دارند و از آنجا که ایجاد هیپر اوریسمی و هیپر گلیسمی هم نمیکنند در بیمارانی که دچار قند و یا نقرس هستند مصرف آنها بجای تیازیدها مناسبتر میباشد. تری آمترن علاوه بر نگهداری پتابسیم گاهی موجب کم شدن دفع اوره و بالارفتن آن در خون میشود و لذا با مصرف آن باید همیشه موازن مقدار اوره خون بود. حالات های تهوع، استفراغ، اسهال، سردرد وضع عمومی با مصرف تری آمترن مشاهده شده است. موارد عدم تجویز آن نایعات شدید کلیوی و کبدی است.

اختلاط دیورتیک ها در معالجه خیز (۲۳). در معالجه خیز های بلا جواب به درمان (Refractory) قبل از افزودن پی در پی مقدار دیورتیک و یا تغییر بی دلیل آن پزشک کارдан باید دیگر علل عدم موفقیت را بررسی کند. اینها هیپو یا «پیر تیر و ئیدی،

## REFERENCES:

- 1- Vogl, A: The discovery of the organic mercurial diuretics, A.H.J. 39: 881, 1950.
- 2- Gilman, A: The mechanism of diuretic action of the carbonic anhydrase inhibitors. Ann. N.Y. Acad. Socci. 71:355, 1958.
- 3- Bayer, K.H.: The mechanism of action of chlorthiazide, Ann. N.Y. Acad. Socci. 71, 363, 1958.
- 4- Stuart, A Kleit and al.: Diuretic Therapy current Status. A.H.J. 79, 700, May, 1970.
- 5- Paul Wood: Diseases of the heart and circulation, 3rd Edition, Page 319, 1968. Pub. Eyre and Spottis Woode, London
- 6- Keimovity, R, and al.; The effect of furosemide on proximal Na reabsorption in the rat. Abst. Amer. Soc. Nephrol. 2, 30 1968.
- 7- Clapp, J.R. and al, Proximal site of action for ethacrynic acid in the dog. Clin. Res. 17, 52, 1969.
- 8- Cannon, P.J., and al; «Contraction» alkalosis after diuresis of edematous patients with ethacrynic acid, Ann. Intern. Med. 62, 979, 1965.
- 9- Cafruny, E.J: The site and mechanism of action of mercurial diuretics, Pharmacol. Rev. 20,89,1968.
- 10- Baba, W.I., and al. Triamterene a new diuretic drug. B.M.J. 2: 75, 1962.
- 11- Sherlock, S. and Co.; Complication of diuretic therapy in hepatic cirrhosis. Ann. N.Y. Acad. Socci. 139, 497, 1966.
- 12- Gann, D.S. and Co. Prevention of Sodium depletion during osmotic diuresis. Surg. Gynec. Obst. 119, 265, 1964.
- 13- Lewis, J.A., and Co.; A study of furosemide and ethacrynic acid. Med. Serve. J. Canada, 23, 96,1967.
- 14- Davidov, M., and al., Intravenous administration of furosemide in heart failure. J.A.M.A 200, 842, 1967.
- 15- Muth, R.G.; Diuretic properties of furosemide in renal disease. Ann. Inten. Med. 69, 249, 1968.
- 16- Auger, R.G.; and al.: use of ethacrynic acid in mannitol resistant oliguric renal failure. J.A.M.A. 206, 891, 1968.
- 17- Mather, J.F. and Co; Studies on ethacrynic acid in patients with refractory edema. Ann. Intern. Med. 62, 15. 1965.
- 18- Wellen, J.M., and al.; Effect of furosemide on glucose metabolism. Metabolisme, 16, 533, 1967.
- 19- Ozen, M. A. and al.; Ethacrynic acid and carbohydrate metabolism. A. J. M. Sci. 252, 558, 1966.
- 20- Lyon, A.E; and al.: Diuretic therapy: Part VI. Metabolic complication of thiazide therapy and their correction. A.H.J 68.
- 21- Friedberg, C.K.: Diseases of the heart, ed. 3, Philadelphia and London By W.B. Sounders Comp. P. 394, 1966.
- 22- Hurst and Logue; The heart, Arteries and Veins. Pub. Megraw-Hill Book Company, London Page 1149-1160, 1966.
- 23- Louis Teiter. Combinations of diuretics in the treatment of edema. A.H.J. 422, 1970.
- 24- C. Davidson and I M. Gillebrand, Use of Amiloride as a potassium conserving agent in severe cardiac disease. British Heart Journal, 457, 35, 1973.