

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

مجله نظام پزشکی

سال سوم، شماره ۵، صفحه ۴۲۴، ۱۳۵۲

دکتر سید حسین میر مجلسی *

با در نظر گرفتن مراتب فوق و رعایت اصول ذکر شده، دانشمندان مختلفی به بررسی درباره امکان تحقق تغذیه وریدی پرداختند. خوشبختانه نتیجه این تحقیقات ثمر بخش بود. یکی از محققان دانشگاه پنسیلوانیای فیلادلفیا بنام استانی دودریک و همکارانش در سال ۱۹۶۸، مقاله‌ای درباره تغذیه وریدی در چندین توله سگ انتشار دادند و هم این گروه بودند که در پیشرفت تکنیک و قبولاندن نتایج مثبت تغذیه وریدی بیش از همه فعالیت کردند (۵). در این تجربیات تغذیه وریدی بمدت ۲۵۶ روز بوسیله تزریق مخلوط متناسبی که شامل گلوکز بعنوان ماده تولید کننده انرژی، اسیدهای آمینه حاصل از پروتئین هیدرولیز شده بعنوان مواد ازته به علاوه املاح و ویتامین‌ها بود، تأمین گردید. این تجربیات ثابت کرد که، سنتر پروتئین در غیاب کامل تغذیه از راه دهان، امکان پذیر می‌باشد. رشد و نمو عضلانی و استخوانی این حیوانات و اضافه شدن ذخائر چربی بدن آنها با مقایسه با حیواناتی که بطور طبیعی تغذیه شدند، کاملاً یکسان بود.

پس از انتشار این مقاله استفاده از این روش درمانی در مراکز علمی دنیا آغاز شد و مقالات فراوانی در مورد اثرات مفید و قابل ملاحظه آن بچاپ رسید (۳-۱).

موارد استعمال - (جدول شماره يك) تغذیه وریدی دارای موارد استعمال گسترده‌ای است (۳-۱). 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 بدلیل مکانیکی، تغذیه از راه دهان را غیر ممکن 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 افق تازه‌ای در پزشکی باز کرده است (۳-۱). مطابق این روش، بیمار برای مدتی طولانی آنچه از نظر غذائی لازم دارد تنها از راه رگ دریافت می‌کند. وصول به این نتیجه تاریخیچه 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، بیابار آمد. ولی این محلول‌ها به تهائی دارای شرایط لازم در تأمین تغذیه انسان برای مدتی طولانی نبودند. مطالعات زیادی نشان داد که مواد ازته برای اینکه بمصرف ساختمان پروتئین‌های بدن برسند باید همراه با مقدار کافی کالری به افسان 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 ناشتای طول المدة قرار گرفته بودند مشاهده شد که کم شدن وزن با از دست دادن همزمان و تدریجی پروتئین بدن همراه بوده است. در حقیقت این نتیجه حاصل شد که تولید و مصرف انرژی و حصول احتیاس مثبت ازت در بدن کار پیچیده و درحقیقت است که روابط ظریف متقابل غدد 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 بهم خوردن تعادل ناشی از آنها در نتیجه بیماریها و ضایعات مختلف، می‌تواند سبب حرکت چربیها از ذخائر چربی بدن، آزاد شدن اسیدهای آمینه از عضلات و نوسازی گلوکز شود.

* تهران - مؤسسه پزشکی ایران

جدول شماره یک - موارد استعمال تغذیه وریدی (۶)

۱- سوء تغذیه	۱۳- فیستول‌های دستگاه گوارش
۲- سوء جذب	۱۴- ناهنجاریهای ساختمانی دستگاه گوارش
۳- امهال‌های مزمن طولانی	۱۵- نارسائی قابل برگشت و موقتی کبدی
۴- استفراغ‌های مزمن طولانی	۱۶- نارسائی‌های حاد مزمن کلیوی
۵- اختلال در رشد و نمو	۱۷- سوختگی‌ها
۶- اسهادهای دستگاه گوارش	۱۸- بیماریهای هیپرکاتابولیک
۷- بیماریهای قرصه‌ای دستگاه گوارش	۱۹- اعمال جراحی و یا زخم‌های مشکل‌زایی
۸- بیماریهای التهابی روده کوچک و بزرگ	۲۰- سندرم روده کوتاه
۹- یا نکرانیت	۲۱- بیماریهای دستگاه گوارش که با از دست دادن پروتئین همراه می‌باشد.
۱۰- بی‌اشتهائی عصبی شدید	۲۲- اغماهای موقتی
۱۱- زخم‌های مزمن و التهابی ناپذیر پوستی	۲۳- بیماریهای بدخیم (درمان‌ناپذیر)
۱۲- دیورتیکولیت	

در بیماران مبتلا به نارسائی‌های کبدی با احتیاط مثبت ازت و بالا 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 فرصت لازم برای خو گرفتن و انطباق به شرایط جسمی و فوونکسیونیل جدید را پیدا می‌کنند (۳).

تغذیه وریدی در بیماران مبتلا به آنورکسی عصبی (Anorexia nervosa) و استفراغ‌های شدید حاملگی (Hyperemesis gravidarum) با نتایج قابل ملاحظه‌ای همراه بوده است.

چنانکه قبلاً گفته شد دامنه استعمال این روش درمانی روز بروز در حال 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 نهائی، تهیه و استعمال مخلوط‌هایی است که از هر نظر قابل انطباق با غذائی باشد که از راه دهان مصرف می‌شود. گرچه رسیدن بدین هدف 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 کالری گرچه محلول‌های هیپر تونیک گلوکز فعلاً مورد استفاده قرار گرفته است، تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که مواد دیگری از قبیل الکل و چربی بهمان نسبت از طرف بدن منظور مورد استفاده قرار می‌گیرند. مخصوصاً امکان استعمال محلول‌های امولسیونه چربیها با تحقیقات اخیر روز بروز بیشتر می‌شود (۷).

در مورد مواد ازت دار، این مواد می‌توانند بصورت اسیدهای آمینه، پروتئین‌های هیدرولیز شده، آلبومین، پلاسما و یا خون باشند. در حال حاضر از اسیدهای آمینه ساخته شده و یا محلول پروتئین‌های هیدرولیز شده استفاده می‌شود. مواد پروتئینی که برای هیدرولیز استفاده شده‌اند عبارتند از کازئین (هیدرولیز آنزیمی) و فیبرین (هیدرولیز اسیدی). در این محلول‌ها دو سوم مواد ازته بصورت اسیدهای آمینه و یک سوم بصورت دی‌پپتیدها و تری‌پپتیدها وجود دارد.

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

برای تهیه مخلوط‌های تغذیه وریدی از اختلاط محلول‌های ۵۰ درصد گلوکز و محلول‌های ۵ درصد فیبرین هیدرولیز شده استفاده می‌کنند. این اختلاط باید بطور آسپتیک صورت گیرد و معمولاً

روی روده کوچک تقلیل فاحش پیدا کند تغذیه از راه دهان مشکل و بی نتیجه خواهد بود. در چنین مواردی که به سندرم روده کوتاه (Short gut syndrome) معروف است تغذیه وریدی جایگزین شایسته و مطلوبی 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 فرصت 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 آرام شدن علائم و التیام سریع بیماری همراه است. در بسیاری از این بیماران، بسته شدن کامل فیستول‌ها و زخم‌های مزمن مشاهده شده است (۶). در بیماری‌های ناشی از سوء تغذیه و سوء جذب و هم چنین بیماری‌هایی که با اسهال و استفراغ طولانی همراه باشند، تغذیه وریدی نتایج 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 هیپرکاتابولیک می‌باشند. تأمین تغذیه در این بیماران و رساندن مواد غذایی کافی به آنان از راه وریدی، بمنظور نگه داشتن و اضافه شدن ذخائر پروتئینی بدن، وقت کافی در اختیارشان می‌گذارد که دوران بحرانی بیمارانشان 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 ژوردانو جیوانینی (Giordano-Giovannini) بهبود علائم اورمی و ایجاد تعادل مثبت ازت گزارش شده است. مخصوصاً در بیماران با نارسائی کلیوی حاد نتایج فوق‌العاده رضایت بخش بوده است. همچنین تزریق مخلوط‌های معین تغذیه وریدی،

جدول شماره دو- تهیه محلول های تغذیه وریدی برای اشخاص بالغ (۶)

طریق تهیه در داروخانه	طریق تهیه در داروخانه یا بخش
ترکیب	۱۶۵ گرم گلوکز + ۸۶۰ میلی لیتر محلول ۵ درصد فیبرین هیدرولیز شده در ۵ درصد گلوکز
تهیه	استریل کردن بوسیله فیلتر غشائی ۲۲ در صدم میکرونی زیر سرپوش با جریان هوای لامینار فیلتر شده
حجم	۱۰۰۰ میلی لیتر
کالری	۱۰۰۰ کیلو کالری
گلوکز	۲۰۸ گرم
پروتئین	۴۳ گرم
هیدرولیزه شده	۶ گرم
ازت	۸ میلی اکی والان
سدیم	۱۴ میلی اکی والان
ویتامین	۱۳ میلی اکی والان

ترکیباتی که بهر واحد محلول تغذیه وریدی اضافه میشوند:

اجباری

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

کالسیم (گلوکونات) ۴-۵ میلی اکی والان

فسفات (املاح پتاسیم اسید) ۴-۵ میلی اکی والان

ترکیباتی که فقط بیک واحد محلول تغذیه در ۲۴ ساعت اضافه میشوند:

اجباری:

محلول ویتامین های مختلف ۱۰ میلی لیتر
اختیاری:

ویتامین K، ۵-۱۰ میلی گرم

ویتامین B_{۱۲}، ۱۰-۳۰ میکروگرم

اسید فولیک، ۵-۱۰/۵ میلی گرم

آهن (دکستری فرون) ۲-۳ میلی گرم

عناصر نسیاب از قبیل روی - مس - منگنز - کبالت وید معمولاً بصورت های مختلف در پروتئین های هیدرولیز شده وجود دارد معهداً با تزریق پلاسما هفته ای یک بار 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 می گیرد. برای استریل کردن محلول از فیلترهای غشائی

(Membrane filter) ۲۲ صدم میکرونی استفاده می کنند.

هر لیتر مخلوط، شامل ۶ گرم ازت، ۱۶۵ گرم گلوکز، ۸ میلی اکی والان سدیم، ۱۴ میلی اکی والان پتاسیم و مقدار ناچیزی عناصر دیگر است. املاح و ویتامین ها قبل از استعمال مخلوط به آن اضافه میشود. معمولاً ۴۰-۵۰ میلی اکی والان سدیم (۲/۳ کلرور دوسدیم و ۱/۳ بیکربنات دوسود)، ۴۰-۳۰ میلی اکی والان پتاسیم (کلرور دوپتاسیم) و ۱۰-۴ میلی اکی والان منیزیم به هر شیشه یک لیتری میافزایند و به یکی از بطری ها ۱۰ میلی لیتر محلول ویتامین ها را اضافه می کنند. ویتامین B_{۱۲}، اسید فولیک و ویتامین K را میتوان با از راه مخلوط و یا از طریق تزریق عضلانی به بیمار داد. افزودن کالسیم و فسفور به حدود ارزش این مواد در خون بستگی دارد. آهن معمولاً جداگانه تزریق میشود.

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

کنترل مخلوط ها از نظر آلودگی به میکرب ها و قارچ ها و از نظر تب زائی باید دقیقاً رعایت شود. طریقه دیگر تهیه این مخلوط ها اختلاط محلول های تجارته 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 می شود. به این محلول ۳۵۰ میلی لیتر محلول گلوکز ۵۰ درصد می افزائیم. مراعات مطلق طریقه آسپتیک، با استفاده از سرپوش با جریان هوای لامینار فیلتر شده اگر ممکن باشد، در این مورد نیز غیر قابل اجتناب است.

۱۱۰۰ میلی لیتر محلول بدست آمده دارای ۵/۲۵ گرم ازت، ۲۱۲ گرم گلوکز، ۷ میلی اکی والان سدیم، ۱۳ میلی اکی والان پتاسیم و تقریباً ۱۰۰۰ کالری است. املاح و ویتامین ها بطریق قبل اضافه میشوند.

برای استفاده در نوزادان و کودکان از فرمول های متناسب و معینی استفاده می کنند (۳).

مخلوط حاصله هپروتونیک بوده، دارای فشار اسمتیک بین ۱۸۰۰ تا ۲۲۰۰ میلی مول در لیتر می باشد و باید بطور مداوم در طول ۲۴ ساعت از راه رگ به بیمار داده شود. بدلیل بالا بودن فشار اسمتیک، سیاه رگ های کوچک پس از مدت کوتاهی دچار ترومبوز شده، بسته میشوند. از این نظر در تغذیه وریدی از سیاهرگ های بزرگ مرکزی مخصوصاً سیاهرگ اجوف فوقانی، از راه سیاهرگ تحت ترقوای استفاده می کنند.

در ابتدای تغذیه وریدی در بیماران بالغ، مقدار مخلوط داده شده

در روز بین ۲۰۰۰ تا ۲۵۰۰ میلی لیتر می باشد که بر حسب تحمل و احتیاج بیمار این مقدار کم کم افزایش می یابد. عامل محدود کننده تغذیه و ریدی، شدت دفع گلوکز از راه ادرار (Glycosuria) می باشد. برای این منظور آزمایش ادرار هر ۶ ساعت یکبار از نظر وزن مخصوص و گلوکز در ابتدا لازم می باشد. در ضمن با اندازه گیری روزانه وزن بیمار و مقدار مایعات داده شده و دفع شده و الکترولیت های سرم هفته ای سه بار و ورنه و قند خون و سایر آزمایش ها بر حسب احتیاج، میتوان مقدار مخلوط ها را تنظیم کرد. اندازه گیری متناوب کلسیم، فسفور، پروتئین خون، زمان پروترمبین و فرمول شمارش خون نیز باید انجام گیرد.

طرز تزریق در ورید اجوف فوقانی - در اشخاص بالغ و کودکان دارای وزنی بالاتر از ۱۰ پوند از پونکسیون سیاهرگ تحت ترقوای استفاده می کنند. بیمار در وضعیت ترندلنبرگ می خوابد. سر بیمار ۱۵ درجه به عقب متمایل است. چند شمد لوله شده زیر ستون فقرات پشتی بطور طولی قرار داده میشود. سر بیمار بطرف مقابل گردانده میشود. در این وضعیت هر یک از دو سیاهرگ تحت ترقوای قابل استفاده است. موی پوست ناحیه ترقوه، شانه، گردن و قسمت بالای سینه بدقت تراشیده شده و با محلول اتر یا استون از چربی پاک میشود. آنگاه با نیتور دوید این ناحیه را استریل می کنیم. 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 تحناتی قسمت میانی ترقوه را بی حس می کنیم. یک سوزن دو اینچی شماره ۱۴ که به سوزنگ ۲ میلی لیتری متصل است و قسمت مورب انتهایش بطرف پائین گرفته شده است از وسط حباب حاصله از تزریق لیدوکائین بر روی پوست در زیر ترقوه بطور افقی و بطرف ضلع قدامی تراشه واقع در فرو رفتگی فوق استرنال میگذرد. بهمان حال که سوزن بجلو رانده میشود بوسیله سوزنگ فشار منفی مختصری وارد می کنیم. اگر سوزن داخل سیاهرگ شده باشد خون بداخل کشیده میشود. در این وقت سوزن را چند میلی متر بیشتر بداخل میرانیم تا از دخول تمام سر سوزن در داخل سیاهرگ مطمئن گردیم. گردش خون بداخل سرنگ باید آزادانه انجام گیرد، سپس از مریض میخواهیم که یک مانور ووال-سالوا انجام دهد و در این لحظه سرنگ را به آرامی بر میداریم و سوزن را در جای خود باقی می گذاریم. یک کاتتر (Catheter) ۸ اینچی شماره ۱۶ را که رادیو اوپاک است از راه سوزن داخل سیاهرگ کرده آنرا بطرف داخل میرانیم. اگر سوزن کاملاً در داخل سیاهرگ باشد، معمولاً کاتتر بدون هیچ اشکالی در داخل سیاهرگ پیشرفت می کند. این کاتتر را بلوله یک ست (Set) تزریق و ریدی وصل می کنیم. بعد

از این که جریان مایع برقرار شد سوزن را از پوست بیرون می کشیم و کاتتر را در محل پونکسیون بانخ ابریشمی ۰۳-۰۵ به پوست میدوزیم. در این موقع شیشه محلول را موقتاً پایین می آوریم 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 می مالیم. یکمک تنظور دوین زوئین و نوارهای چسبی، روی پوست را با گازهای استریل می پوشانیم. کمی از بلوله ست (Set) را تا کرده و به پوست نزدیک کردن می چسبانیم تا در موقع حرکت کاتتر، بشدت بخارج کشیده نشود. میتوان کاتتر را از طریق سیاهرگ ژوگولر داخلی یا خارجی نیز وارد ورید اجوف فوقانی کرد. مع هذا بدلیل حرکات سروگردن و نزدیک بودن محل پونکسیون به نواحی موی دار، این نوع پونکسیون با اشکالات بیشتری همراه بوده کمتر استعمال میشود. در اطفال که کمتر از ۱۰ پوند وزن دارند استفاده از سیاهرگ تحت ترقوای امکان پذیر نیست. در این بیماران کاتتر را باید از طریق سیاهرگ ژوگولر 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 سیاهرگ ژوگولر بسته شده انتهای فوقانی آن را از راه یک دالان 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 سیاهرگ قدری فاصله خواهد داشت و حرکات سروگردن مزاحم نخواهد بود. زخم گردن را بسته و کاتتر را در محل خروجش از پوست با نخ ابریشمی ۴/۰ میدوزیم. پماد آنتی بیوتیک مالیده و ناحیه پاریتال را همانند محل پونکسیون تحت ترقوای می پوشانیم.

در تغذیه و ریدی یکی از مسائل بسیار با اهمیت حفاظت و نگهداری کاتتر است. چون این کاتتر برای هفته ها یا ماه ها می تواند مورد استفاده قرار گیرد. برای این منظور هر دوسه روز لوله ای که از شیشه محلول به کاتتر وصل شده باید تعویض گردد و پوشش ناحیه ورود کاتتر تغییر داده شود. با مراعات کامل روش آسپتیک و دستکش های استریل ناحیه مورد نظر را با استون یا اتر از چربی پاک کرده و تنظور دویید و پماد آنتی بیوتیک می مالیم. سپس پوشش استریل دوباره گذارده میشود. تزریق داروها و یا کشیدن خون از طریق کاتتر مجاز نیست چون باعث آلودگی و عفونت آن خواهد شد. احياناً در مواقع بسیار فوری، آنتی بیوتیک، هپارین یا کور-تیکواستروئیدها را میتوان از این راه تزریق کرد. در اضافه کردن محلول های مختلف به شیشه نیز باید نهایت دقت مبذول گردد تا از آلوده شدن آن جلوگیری شود.

عوارض تغذیه وریدی (۳-۱) - تغذیه وریدی بهمان نسبت که یک طریقه موثر و بارز در درمان بیماریهای مختلف است با عوارض مختلف و گاهی کشنده نیز همراه میباشد. یکی از این عوارض عفونت‌های میکروبی و مخصوصاً قارچی است. از این عوامل عفونی کاندیدا آلبیکانس (C. Albicans) مکرر گزارش شده و حتی منجر به تولید آندوکاردیت قارچی شده است (۸). اهمیت مراعات مطلق روش آسپتیک در این بیماران که گاه برای ماهها از تغذیه وریدی استفاده می‌کنند واضح است. مخصوصاً باید بخطر آوریم که اغلب این بیماران بدلیل ابتلائیات و بیماریهای اولیه خود بسیار ضعیف بوده و با آنتی‌بیوتیک‌های قوی، کورتیکواستروئیدها و سایر داروهای پائین آورنده مصونیت بدن درمان می‌شوند. با پدیدار شدن اندک شبهه عفونت باید بلافاصله کشت‌های لازم از لوله تزریق بعمل آید. در بسیاری از اوقات کشت مثبت این قسمتها با کشت منفی خون همراه است. در این قبیل مواقع یا در صورت ظهور علائم انسداد سیاهرگی و یا علائم عمومی عفونت باید کاتتر 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 دوز استعمال مخلوط‌های فاقد فسفور می‌تواند ظاهر شود (۱). بالا رفتن کلسیم خون و ظهور علائم هیپرپاراتیر وئیدسم ثانویه در برخی از بیماران مشاهده شده است. این عوارض با اضافه شدن فسفور به مخلوطها، جلوگیری و درمان می‌شوند.

سومین عارضه‌ای که ممکن است پس از تغذیه وریدی پیدا شود تزریق بیش از اندازه مایعات و در نتیجه نارسائی قلب و احتقان ریوی است. این عارضه بدلیل هیپرتونیک بودن و ادرار زائی مخلوط‌های تغذیه وریدی بندرت اتفاق می‌افتد و بهرحال با اندازه گیری وزن بدن و مقدار جذب و دفع روزانه مایعات از طرف بیمار قابل پیش‌گیری است. چهارمین عارضه ممکن ادرار زائی شدید این مخلوطها است که ممکن است باعث بالا رفتن بیش از حد

فشار اسمتیک پلاسما شود. چنین عوارض خصوصاً در بیماران مبتلا به نارسائی قسمت آنسوکرین لوزالمعده 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 بیمزه و یا سایر بیماریهاییکه با دفع اجباری ادرار با وزن مخصوص کم همراه هستند، تغذیه وریدی می‌تواند سبب افزایش فشار اسمتیک خون و پدیدار شدن سندرم مربوط (Hyperosmolar Non-Ketotic coma) شود. اندازه‌گیری مکرر قند در ادرار و خون و هم چنین سدیم و فشار اسمتیک پلاسما از بروز این عارضه جلوگیری خواهد کرد. عوارض موضعی ناشی از ترومبوز 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 به مقدار زیاد ممکن است سبب فقدان نسبی ویتامین دیگری شود. مثلاً در بعضی بیماران که به مقدار زیاد ویتامین ب-۱۲ تزریقی دریافت کردند حتی پس از ۴ هفته تغذیه وریدی، علائم کمبود اسید فولیک ظاهر شده است (۱). ریزش موقتی مو و کمخونی بعلت مجهول در بعضی بیماران دیده شده است.

اگر تغذیه وریدی بطور ناگهانی قطع گردد ممکن است علائم اغمای هیپوگلیسمیک در بعضی بیماران ظاهر شود. از این نظر قطع تغذیه وریدی باید بتدریج صورت پذیرد (۲).

چنانکه می‌بینیم عوارض ممکن ناشی از تغذیه وریدی هر چند متعدد است ولی قابل پیش‌گیری و درمان می‌باشد. در عوض هزاران بیمار با استفاده از این روش از مرگ حتمی نجات پیدا کرده و زندگی راحت و بهتری باز یافته‌اند. اهمیت تغذیه وریدی تا بدانجاست که بنظر بسیاری از محققان 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- Aschcraft, K. W., Leape. L.L.: Candida Albicans sepsis complicating parenteral feeding. J. A. M. A. 212: 454 - 456, 1970.

مدره‌های عصر خود را بشناسیم

مجله نظام پزشکی

سال سوم ، شماره ۵ ، صفحه ۴۲۹ ، ۱۳۵۲

دکتر حسین میر محمد صادقی *

از مقدار جذب و در نتیجه دفع مقداری آب و مایع بین سلولی 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 الکترولیت‌ها و آب: پلاسمای خون در حین عبور از گلرول پالایش می‌یابد و آب ، املاح و مواد زائد آن وارد کبسل بومن می‌گردد . ولی بلافاصله در لوله‌های پیچیده ابتدائی (Proximal Tube) ، سدیم و بدنال آن آب (در بدن هر جا که سدیم میرود آب را بدنال خود میکشد) مجدداً جذب خون میشود ، تا حدیکه مایع باقیمانده در لوله و در خون اطراف این قسمت لوله ، هر دو ایزوتونیک شوند . از اینجهت در شرایط عادی در نزد شخص طبیعی در حدود ۷۰٪ مقدار سدیم تراویده شده از گلرول ، در لوله‌های 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 هیپرتونیک (جذب آب بیشتر) درمی‌آید .

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

قسمت ابتدائی لوله‌های پیچیده دور یا انتهائی (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 لوله‌های پیچیده انتهائی دارای عمل فوق‌العاده‌ای است بدین معنی که در این قسمت تحت اثر و کنترل آلدسترون و انپدراز-

مقدمه : در سال ۱۹۲۱ ، بطور تصادفی خاصیت دیورتیک يك ماده جيوه‌ای که برای معالجه سیفیلیس بکار میرفت کشف گردید (۱) . از همان تاریخ کوشش برای پیدا کردن داروهای مدر قوی‌تر و بخصوص مؤثر از راه خوراکی شروع شد . قدم بعد با کشف اثر مهار کننده انیدراز کربنیک در سولفونامیدها برداشته شد و دیورتیک خفیف‌الاثرا Acetazolamide عرضه بازار گردید (۲) . در کنگاش برای یافتن داروی خوراکی با اثر قوی‌تر برای مهار کردن انیدراز کربنیک ، ماده کلر تیازید در سال ۱۹۵۷ کشف و معرفی شد (۳) . بالاخره در چند سال اخیر داروهای ساخنگی خوراکی با خاصیت مدر قوی شناخته شدند که حتی اثر آنها از تزریقات جيوه‌ای هم بیشتر و هم قویتر می‌باشد . یکی از اینها (Furosemide) که از لحاظ شیمیائی بی‌شاعت به تیازیدها نیست ولی نوع دیگر داروی کاه‌الاجدید بنام اسید تاکربنیک (Ethacrynic Acid) می‌باشد ، من حیث المجموع امروزه ۸ نوع داروی مدر در اختیار ماست که اهمیت اطلاع از نحوه و کیفیت اثر آنها ، چه مدره‌های قدیمی و چه مدره‌های جدید برای چگونگی بکار بردن آنها غیر قابل انکار است (۴) .

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

* مرکز قلب ارتش .

فارماکولوژی مدرها: گفتیم که کلیه مدرها مجموعاً ۸ نوع میباشند که هر یک بترتیب محل اثر شرح داده خواهند شد.

۱- مانیتول: یک مشتق الکلی است که از یک هکزر گرفته شده و از نوع دیورتیک اسموتیک است.

طرز اثر این ماده و مواد مشابه آن مثل اوره، گلوکز بمقدار زیاد و Isosorbide از این قرار است که مایع سلولی را بخود جذب کرده حجم خون را بالا میبرند تا جاییکه فشار اسمزی خون بامایع 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 با رقت بیشتری از لحاظ سدیم دفع میگردد.

۲- استازلامید: (Acetazolamide) ایندسته از داروها مهار کننده انیدراز کربنیک میباشد. عمل این آنزیم تهیه هیدروژن آزاد و تبادل آن بسدیم در لوله های پیچیده ابتدائی و قسمت انتهائی لوله های پیچیده ثانوی میباشد. باعمل مهار کردن فعالیت این آنزیم افزایشی در تراوش سدیم، پتاسیم و بی کربنات دوسود پدیدار میگردد، منتهی این اثر خفیف است و حتی بعنوان یک مدر خفیف هم مصرف آن محدود است چونکه اسیدوزی که در نتیجه نگهداری هیدروژن و دفع بی کربنات دوسود بسیار میآورد خود مانع ادامه اثر دارو خواهد شد.

۳- فورسمید: (Furosemide) یک مشتق بنزوتیازید است ولی با این وصف نحوه اثر آن کاملاً با تیازیدها یک می شناسیم متفاوت است.

ابتدا فکر میکردند که محل اثر این دارو در لوله های ابتدائی است ولی بعداً تجربیات انجام شده نتوانست این نظریه را تأیید کامل کند. امروزه معتقدند که چنین اثری وجود دارد بدین معنی که بعد از مصرف این دارو تراوش بی کربنات در ادرار ده تا پانزده درصد افزایش می یابد و این میرساند که تراوش بی کربنات نتیجه عدم جذب مجدد سدیم در لوله های ابتدائی است. بعلاوه تراوش فسفات ها نیز بعد از مصرف این دارو افزایش می یابد. این نیز مؤید اثر دارو در لوله های اولیه است زیرا فسفات ها تماماً در این قسمت جذب میگردند، لذا اثر بر روی قسمت لوله های پیچیده ابتدائی مسلم است منتها چون فیلتراسیون گلمرولی را نیز کاهش میدهد (۶) اثر دارو در این منطقه حذف میشود. آنچه محرز است آنکه اثر بر روی لوله های خمیده اولیه لااقل 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، بیکربنات، فسفات ها و بالاخره پتاسیم دفع میشود. علت دفع پتاسیم قبلاً توضیح داده شده است.

کربنیک، سدیم به تنهایی جذب میشود بی آنکه کلر همراه با آن باشد و در نتیجه بجای سدیم جذب شده پتاسیم دفع میگردد. باید دانست که تقریباً تمامی پتاسیمی که از گلمرول تراوش میشود در لوله های پیچیده ابتدائی جذب مجدد خون میشود و ادرار تا رسیدن بقسمت انتهائی لوله های پیچیده ثانوی فاقد پتاسیم است. تمام پتاسیمی که با ادرار دفع میشود در این قسمت برای تبادل با سدیم تراوش شده است. مقدار و نسبت جذب سدیم در این قسمت مستقیماً مربوط بمقدار سدیمی است که به این ناحیه میرسد و هر چه این مقدار سدیم بیشتر باشد بالا جبار تبادل آن با پتاسیم بیشتر خواهد بود. از اینجا یک نتیجه فوق العاده مهم میگیریم که هر دیورتیکی که تراوش سدیم را قبل از قسمت آخر لوله های پیچیده انتهائی زیاده کند بی شک موجب دفع بیشتر پتاسیم در این قسمت خواهد شد.

چون داروهای مدر واقعی تماماً قبل از این قسمت، و بخصوص در قسمت صعودی قوس هنله و قسمت ابتدائی لوله های پیچیده انتهائی، جاییکه غیر قابل عبور برای آب ولی قابل نفوذ برای سدیم میباشد، اثر میکنند و مانع جذب سدیم آن میشود، لذا بی شک تماماً دفع پتاسیم را همراه میآورند.

در مقابل داروهائی که در قسمت دوم لوله های پیچیده انتهائی اثر کنند چون مانع جذب سدیم و تبادل آن با پتاسیم میگردند، لذا ضمن ازدیاد سدیم ادرار از دفع پتاسیم نیز جلوگیری خواهند کرد. لوله های جمع آوری ادرار در حالت عادی خاصیت جذب و دفع ندارند و فقط مجاری ادرار بر میباشند با این وصف تحت اثر هورمن آنتی دیورتیک این لوله ها 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 فیلتراسیون. هیچیک از دیورتیک ها از این راه اثر نمی کنند و در واقع احتیاجی به این راه نیست چون خود بخود دفع در این قسمت فوق العاده است.

۲- جلوگیری از جذب مجدد آب مثل مانیتول.

۳- جلوگیری از جذب مجدد سدیم و لذا دفع آب با این سدیم. غالباً دیورتیک ها از این راه عمل میکنند. اگر ممانعت از جذب سدیم در قسمت صعودی لوله هنله و یا ابتدای لوله های پیچیده انتهائی باشد، چون آب هم در این قسمت جذب نمیشود لذا مقدار آب ثابت و آن مقدار سدیمی که باید جذب میشد، جذب نمیشود و در نتیجه نه تنها سدیم ادرار زیاده تر میشود بلکه ادرار غلیظ تر هم خواهد شد.

۴- اسید اتاکرینیک: مشتق اسید فنوکسی است و قادر به ایجاد دیورز شدید حتی تا ۴۵٪ سدیم فیلتره شده از گلرول می باشد. اثرات آن عیناً شبیه به فورسمید است. این نیز فیلتراسیون گلرولی را کاهش می دهد و اثرات آن بر لوله های 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 نظر شیمیائی باهم ارتباطی ندارند ولی از لحاظ اثر فارماکولوژیکی کاملاً شبیه به هم می باشند و به صورت خوراکی و چه از راه تزریق سرعت اثر میکنند، با اینوصف اختلافاتی با هم دارند.

اسید اتاکرینیک «طالماً» موجب افزایش بی کربنات در ادرار نمی شود و بعلاوه تراوش اسید و آمونیاک با آن زیاد و در نتیجه ایجاد آلکالوز میکنند (۸).

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

اختلاف دیگر دو دارو در منحنی اثر و مدر آنها است. فورسمید یک منحنی با شیب تند هماهنگ با مقدار دارو می دهد 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 متعدد تیازیدها: اثر اصلی خود را در قسمت ابتدائی لوله های ثانویه وارد مینماید و گفتیم که این قسمت از لوله های ثانویه نیز مثل قسمت صعودی قوس هنله غیر قابل نفوذ برای آب است ولی قادر بجذب سدیم می باشد، بنابراین جلوگیری از عمل این قسمت موجب میشود که مقدار بیشتری سدیم با ادرار پیش رود و به قسمت انتهائی لوله های پیچیده ثانوی برسد و در نتیجه در این قسمت، با عمل تبادل پتاسیم با سدیم، مقدار بیشتری پتاسیم نیز با آن همراه میگردد.

این داروها اثر مهارکننده بر انیدراز کر بنیک نیز دارند. این اثر میتواند مقداری از دفع پتاسیم بعد از مصرف دارو را توجیه کند ولی از آنجائیکه دفع پتاسیم بمقدار زیاد در تمام انواع این دسته و بخصوص آنهاییکه اثر مهارکننده انیدراز کر بنیک خیلی ضعیف هم دارند، دیده میشود این اثر بتهائی نمیتواند جوابگو باشد و باید علت همان تبادل پتاسیم با سدیم باشد که ذکر شد.

نکته: هر روز آگهی و یا تبلیغ جدیدی میشود که فلان تیازید اثر قوی تر در دفع سدیم و در مقابل دفع کمتر پتاسیم دارد. همانطور که در متن بیان گشت، دفع پتاسیم نمیتواند جنبه اختصاصی داشته باشد بلکه یک پیشآمد فیزیولوژیک است. هر چه سدیم ادرار در لوله های ابتدائی بیشتر باقی بماند و در لوله هنله و قسمت ابتدائی

لوله های پیچیده ثانویه کمتر جذب گردد و بمقدار بیشتر بقسمت انتهائی لوله های ثانویه برسد، در نتیجه پتاسیم بیشتر برای تبادل با این سدیم دفع خواهد شد و این عمل اجتناب ناپذیر است. بعلاوه چون در اثر تراوش مقدار زیادی سدیم و همراه با آن آب، از حجم خون داخل در مویرگهای اطراف لوله ها 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 پتاسیم است و در نتیجه کمک بدفع پتاسیم خواهد کرد. بنابراین هر چه دارو مدرتر باشد و سدیم بیشتری دفع کند پتاسیم بیشتری نیز دفع خواهد کرد. در حقیقت از حیث نسبت دفع سدیم به پتاسیم اختلاف مهمی بین این دسته از داروها نمیتوان یافت و هر آنچه گفته میشود جنبه تبلیغی دارد. فقط وقتی پتاسیم را این دسته از داروها کمتر دفع میکنند که سدیم کمتری نیز دفع نمایند و اثر دیورتیک آنها ضعیف تر باشد.

۶- Chlortalidone اثر مشابه کلر تیازید دارد و از لحاظ شیمیائی نیز شباهت معینی با آنها دارد، منتهی اثر آن طولانی ۴۸-۷۲ ساعت است. مقدار درمانی ۱۰۰-۲۰۰ میلی گرم از راه دهان داده میشود که ابتدا 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 جیوه ای (Organic Mercurial): با آنکه بررسیهای وسیعی درباره نحوه اثر این مواد انجام شده با این وصف محل اثر آنها نامعلوم است و یا لااقل مورد موافقت همگان نیست. ترکیبات جیوه ای مدرهای بسیار قوی هستند و تا ۲۰٪ سدیم فیلتره شده از گلرول را دفع میکنند و این در حدود دو برابر تیازیدهاست. از جذب سدیم و کلر در لوله های پیچیده ابتدائی جلوگیری میکنند و لذا دفع آنها را زیاد مینمایند و چون کلر را بمقدار زیاد دفع میکنند موجب بروز آلکالوز میگردد و در این حالت اثر مدری آنها از بین میرود مگر آنکه هیپوکلرمی با ترکیبات کلر دار مرتفع گردد. مرسوم است که جانشینی کلر با کلرور آمونیم که خود نیز اثر دیورتیک ناچیزی دارد، جبران گردد. ولی چون علاوه بر سدیم و کلر مقدار قابل ملاحظه پتاسیم (۹) نیز دفع میکنند بهتر است برای جبران کلر از کلرور پتاسیم بمقدار ۳ گرم در روز استفاده کرد.

بعضی ها ترکیبات جیوه ای را با نفوفیلین توأم میکنند که هم از اثر مسمومیت 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 امتیازی در بر ندارد ولی در عوض ممکن است خطر ناک باشد چون در بیمار

تريامترن اثرات مشابهی با آلداکتون دارد منتهی در نزد بیمارانیکه غده فوق کلیوی فعال هم نداشته باشند مؤثر واقع میشود لذا اثر آن باید يك اثر مستقیم بر روی قسمت انتهائی لوله های پیچیده ثانوی باشد (۱۰). بهمین دلیل اثرات آن بلافاصله بعد از مصرف بروز مینماید و احتیاج به چند روز فرصت ندارد. مقدار تجویز روزانه آن ۵۰-۱۰۰ میلیگرم است.

علاوه بر ۸ دسته دیورتیک شناخته شده که ذکر آن رفت ترکیبات آمینوفیلین یا تئوفیلین اتیلن دیامین هم هست (تئوفیلین خود دیمیل گرانیتین است) که دیورتیک ضعیف است و اثر آن از طریق تأثیر بر قلب و ریه و کلیه ها میباشد. تزریق داخل عضلانی آن دردناک و تزریق آهسته داخل وریدی آن بهترین راه است. شایف آن نافع ولی بصورت قرص جذبش ضعیف میباشد و بعلاوه گاهی تهوع و استفراغ می آورد. شاید بهترین نوع این دسته کلین تئوفیلین (Choledyl) باشد. مصرف روزانه آن ۱/۲-۰/۲ 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.

نازاسای احتقانی قلب (Congestive heart failure) برای اولین مرتبه خود به استراحت، دیورتال و امساک شدید از نمک جواب عالی میدهد و شک نیست بکار بردن هر گونه مدر در این مرحله استفاده شایانی میرساند. اگر در چنین مواقعی 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 موجب برهم خوردن اعتدال الکترولینی شود در نادر احتی های متعددی را بیمار آورد. اما هر چه نازاسای قلبی شدیدتر میشود و دوران آن طولانی تر میگردد احتیاج به مدرهای قویتر و مقادیر بیشتر روز بروز زیادتر خواهد شد و در این موارد است که اطلاع کافی از پشامدهای ناخواسته هر يك از دیورتیک ها برای پیش بینی و جلوگیری از بروز آنها لازم میگردد. بعضی از پیشآمدهای ناخواسته مربوط به يك دسته بخصوص مدرها است و تعدادی جنبه عام داشته و اختصاصی نمیشد.

عوارض عمومی مدرها: دفع سدیم و آب از بدن تقریباً هدف اصلی معالجه هر گونه خیز توأم با احتباس نمک است منتهی از آنجائیکه سدیم خون معرف سدیم کلی بدن نیست لذا مقدار آن در خون نمیتواند به تنهایی راهنمای مصرف و ادامه 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 باخیز را (Dilutional Hyponatremia) گویند و نتیجه اثر مستقیم دیورتیکها نیست بلکه میتواند حاصل مصرف غیر لازم

دچار نارسائی شدید قلب، قاب بزرگ و یا سرم آلبومین پائین ممکنست موجب فیبریلاسیون 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 مینماید. تزریق عضلانی از این لحاظ بی خطر است فقط ممکن است جای تزریق کمی دردناک باشد. تکرار تزریق اگر با خاصیت دیورزشدید توأم نباشد موجب تجمع جیوه و مسمومیت خواهد شد که از علائم آن کرامپ عضلانی (بعلت کمبود سدیم) و اسهال و استفراغ خواهد بود. دفع مقدار زیاد پتاسیم با آن ممکنست موجب بروز مسمومیت از دیورتال گردد. تمام این ترکیبات در حدود ۴۰ میلیگرم جیوه در هر سانتیمتر خود دارند و حداکثر اثر آنها با ۸۰ میلیگرم (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. حداکثر اثر دارو ۶-۹ ساعت بعد از تزریق رخ میدهد و شروع اثر از يك تا دو ساعت بعد از تزریق است. جذب ماده جیوه ای از ناحیه خیزدار نامعلوم و لذا در محل های خیزدار 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 و هم از تبادل پتاسیم برای سدیم جلوگیری میکند. تحقیقات اخیر دانشمندان را بر آن داشته که يك اثر سرتاسری بر روی نفرون برای ترکیبات جیوه ای قائل شوند (۹).

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

۸- اسپیرونولاکتون (آلداکتون) و تری آمترن.

Triamterene, Spironolactone

این دو دارو در قسمت انتهائی لوله های پیچیده ثانوی و اوائل لوله های جمع کننده ادرار اثر میکنند و همانطور که میدانیم این محل برای تبادل پتاسیم با سدیم میباشد. این دو دارو هر دو، دیورتیک ضعیف هستند و بیش از هر چیز بعنوان کمک به دیورتیک های دیگر بکار میروند. در نتیجه مصرف این داروها دفع پتاسیم تقلیل و در عوض دفع سدیم و کلر يك نسبت افزایش می یابد.

اسپیرونولاکتون اثر الדרسترون را خنثی می کند لذا برای ظهور اثر آن چند روز (حد اقل سه روز) فرصت لازم است بعلاوه باید غده فوق کلیوی بیمار کاملاً فعال و طبیعی باشد و عبارت دیگر در خون آلدسترون کافی وجود داشته باشد تا اسپیرونولاکتون با خنثی کردن آن بتواند اظهار وجود کند.

دیورتیک و یا خوردن آب زیاد باشد و بطور کلی حاصل عدم قدرت کلیه در دفع مقدار کافی آب با سدیم دفع شده میباشد. این عدم کفایت در خیزهای مزمن امریست عادی. علت خوردن آب زیاد احساس عطش بیماران بعد از 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 این صورت مقدار سدیم خون و بدن ممکنست طبیعی باشد. در دفع طولانی سدیم و کمبود واقعی سدیم بدن، خیز نباید 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 وضع عمومی در بیمار عارض گردد. کمبود سدیم میتواند باعث مصرف طولانی دیورتیکها توأم با امساک شدید از نمک و یا حاصل نوعی از بیماری کلیه موسوم به هدر دهنده نمک (Salt wasting Nephritis) باشد.

در این موارد حذف دیورتیک و امساک از آب و یا رساندن نمک هدر رفته وسیله درمانست. همانطور که گفته شد تمام مدرها غیر از اسپیرولاکتون و تریامترن میتوانند موجب دفع پتاسیم گردند. کمبود پتاسیم خون موجب ضعف شدید و حتی پارالیزی و میوپاتی میگردد و علاوه باعث افزایش حساسیت به دیژیتال 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 تنهایی برای رفع کمبود آن در خون فایده ای ندارد و همیشه باید با یون کلر توأم باشد که آلکالوز را هم مرتفع گرداند و بهمین جهت همیشه برای جبران پتاسیم از دست رفته از کلرور پتاسیم استفاده میشود منتهی اگر همراه با غذا، کلر بصورت های دیگر وجود داشته باشد میتواند از املاح دیگر پتاسیم بجای کلرور آن نیز استفاده کرد.

بندرت ممکن است اتفاق افتد که با دادن یک دیورتیک، بیمار بجای دفع سدیم فقط پتاسیم دفع کند و این فقط موقتی رخ میدهد که فیلتراسیون گلرولی شدیداً کم شده و حجم مؤثر پلاسما نیز کم شده و در نتیجه بیمار یک هیپرآلدوسترونیسم داشته باشد. در نتیجه وقتی ادرار با سدیم زیاد به قسمت انتهائی لوله های پیچیده ثانوی میرسد تقریباً کلیه سدیم موجود با پتاسیم تبال خواهد یافت و بیمار Kaluresis شدید پیدا خواهد کرد.

دفع پتاسیم و همچنین آلکالوز حاصل از صرف دیورتیکها ممکنست موجب وخیم شدن بیماری کبدی و حتی بروز اغمای کبدی گردد (۱۱).

باید دانست که قرص های معمولی حاوی پتاسیم ممکنست خیلی خوب در دستگاه گوارش حل نشوند و بصورت قرص برای مدت مدیدی در یک قسمت از دستگاه باقی بمانند و مخاط روده را زخم کنند و منتهی به انسداد های روده ای گردند. لذا در حال حاضر بجز قرص کلرور پتاسیم طولانی اثر Calcium Durules بقیه انواع قرص های حاوی پتاسیم باید قبلاً کوبیده شوند و بصورت گرد با غذا و یا داخل دوغ و یا بصورت شربت تجویز گردند تا از عوارض زخم و انسداد روده ای جلوگیری بعمل آید. آمیلورید (Amiloride) نیز یک ماه حفظ کننده پتاسیم در بدن است که اخیراً کشف شده و مصرف ۲۰-۴۰ میلیگرم آن حتی با دیورتیکهای قوی الاثر مؤثر واقع میشود و از کمبود پتاسیم جلوگیری می کند (۲۴). بالا رفتن اوره خون تقریباً با کلیه دیورتیکها ممکنست دیده شود. دو عامل در ایجاد آن مهم است یکی آنکه در اثر کم شدن حجم مؤثر پلاسما فیلتراسیون گلرولی تقلیل مییابد که حاصل آن بالا رفتن اوره و کراتینین خون است. دیگری افزایش جذب مجدد است که برای اوره رخ میدهد ولی شامل کراتینین نمیشود و در این صورت اوره بالا میرود در صورتیکه کراتینین از سطح معمول هم پائین تر است چون جذب مجدد پیدا نمیکند.

واکنش های ایسیدوسنکرازی با هر مدر ممکنست بروز نماید. بشورات جلدی چه ساده و چه ماکولوپاپولو، پتشی، اریتم مولتی فرم، اریتم و زیکولو، لیکن پلان، کهیر و انواع دیگر تماماً گزارش گردیده اند.

عوارض اختصاصی هر یک از دیورتیکها:

۱- دیورتیک های مؤثر از طریق اسمز: مثل اوره و مانیتول خیلی زود مؤثر واقع میشوند. از آنجائیکه 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) پدیدار میشود. اگر مقدار زیاد داده شود و دفع نگردد کشش اسمزی خون بالا رفته مایع سلولی جذب خون شده و کمبود سریع آب (دهیدراتاسیون) فراهم می آید.

جذب سریع مایع میان بافتی میتواند در صورت مساعد بودن زمینه باعث خیز حاد ریه گردد. استفاده از یک محلول سرم نمکی $\frac{1}{4}$ طبیعی برای جایگزینی دیورت حاصل از مانیتول عالی بوده از هر گونه عدم تعادل الکترولیتی معانت خواهد کرد (۱۲).

(۱۹). اسهال و ناراحتیهای هاضمهای 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 برهم خوردگی الکترولیتها و مسمومیت از دیتریتال حاصل از دفع زیاد پتاسیم است.

نکته: بکرات مشاهده میشود که بعضی از اطباء (اخیراً نسخه یک طبیب سوئسی را هم دیدم) برای لاغر شدن اشخاص دیورتیکها بخصوص دسته فورسمید را تجویز میکنند. این از بی معنی ترین کاری است که ممکن است انجام گیرد و متأسفانه نشانه آنتسکه 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 بعبارت دیگر شخص چاق احتباس آب و نمک اضافی ندارد، (مگر آنکه در نارسائی قلب یا کلیه باشد) که با دیورتیک برطرف شود. اگر این اشخاص چاق هستند بعلت ذخیره چربی بیش از حد در بدن میباشد و تنها راه لاغر کردن آنها کم کردن انرژی وارده و زیاد کردن انرژی مصرفی میباشد. باید کم بخورند و زیاد کار کنند و کالری دریافتی کمتر از کالری مصرفی شان باشد تا بهمان نسبت شروع به لاغر شدن نمایند. بکار بردن دیورتیک در این اشخاص مقداری ادرار را دفع ولی بلافاصله 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 بلافایده است و متأسفانه کار باینجا ختم نمیشود. دفع الکترولیتهای حاصل از استعمال مدرها ممکن است منجر به اختلالات الکترولیتی گردد و یا در شخص چاقی که رژیم سخت غذایی نیز گرفته است منجر به بروز اختلالات متابولیکی شود که گاهی جبران ناپذیر خواهد بود.

۳- تیازیدها: مصرف مداوم آنها به عیبهو کالمی می انجامد. مصرف یک روز در میان آن به بدن فرصت میدهد که پتاسیم ازدست رفته را جبران کند. بالا رفتن اسید اوریک از ناخواسته های دیگر این دسته هم هست با اینوصف ایجاد نقرس کلینیکی نمیکند 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 خنصر حكا و اصلاحی بعمل شود.

در درمان طولانی به تیازیدها نیز امکان بروز Dilutional Hyponatremia وجود دارد. پانکراتیت، یرقان هپاتوسلولر، واسکولیت عمومی، ترمبوسیتوپنی و نوتروپنی با تیازیدها گزارش گردیده است. این پیش آمدها نادر هستند و آنها را باید از پیش آمدهای ایدیوسنکرازی نسبت به دارو به حساب آورد.

۲- فورسمید و اتاکرینیک اسید- از راه تزریق وریدی و بصورت خوراکی مصرف میشوند. این دو دارو که خاصیت دیورتیک فوق العاده شدید دارند بخوبی جای ترکیبات جیوه ای را گرفته اند و چون مزاحمتهای مواد جیوه ای را ندارند و در ضمن اثر دیورتیک آنها قویتر از ترکیبات جیوه ای است باعث شده اند که مصرف ترکیبات جیوه ای به صفر نزدیک شود. وقتی که داخل ورید تزریق میشوند اثر خود را در عرض چند دقیقه آغاز میکنند و بعد از ۴ ساعت بجدا کثر میرسانند.

فورسمید و اتاکرینیک اسید در موقع حدا کثر اثر خود موجب دفع بیش از ۳۲٪ سدیم، ۴۷ کلو و ۴۶٪ آب فیلتره شده از گلرول میگردد. هر دو ماده مقدار زیادی پتاسیم با خود دفع میکنند (۱۳). ولی دفع بیکربنات با آنها خیلی زیاد نیست و در واقع با وجود بروز یک آلکالوز عمومی، بعلت دفع زیاد کلو و دفع ناچیز بیکربنات، دفع یون هیدروژن نیز کماکان ادامه مییابد.

باید دانست که برخلاف ترکیبات جیوه ای اثر این دو دارو با بروز آلکالوز در خون متوقف نمیکردد. بعد از مصرف این دو دارو نیز نه تنها پتاسیم مورد نیاز است بلکه کلو هم لازم است چون هر دو دارو اکالوز شدید ایجاد میکنند. Davidov و همکارانش (۱۴)، معالجه نارسائی قلب را ابتدا با ۴۰ میلی گرم فورسمید شروع میکنند و ۸۰ میلی گرم را برای بیمارانی که به دیورتیکهای 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 دارو را دو برابر و بر او در صورت لزوم دوبار در روز مصرف میکنند. هر دو دارو در نارسائی کلیه مؤثرند (۱۵). حتی بیمارانی که دچار بالیگوری غیر قابل درمان با مانیتول بعلت نارسائی کلیه بوده اند بهر دو دارو با مقادیر خیلی زیاد پاسخ داده اند (۱۶). در نزد بیماران مبتلا به اورمی با تجویز اتاکرینیک اسید حجم ادرار تا ۱۵٪ از مقدار فیلتره شده از گلرول رسیده است (۱۷). در این موارد مقدار دارو را تا ۸ میلی گرم برای هر کیلو از وزن بیمار در روز بالا برده اند. Muth (۱۵)، از مصرف ۲ گرم فورسمید 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 دارو را صبح یکجا و یا بدفعات مساوی تقسیم کنند. این دو دارو نیز مثل تیازیدها باعث بالا رفتن اسید اوریک خون میشوند و بندرت یرقان بیار میآورند. هیپر گلیسمی با فورسمید دیده شده (۱۸)، ولی با اسید اتاکرینیک دیده نشده است.

سیروز کبد، مایع زیاد در پلور و یا پریکارد، آمبولی‌های مکرر و متعدد ریه، آندکاردیت تحت حاد، بیماری‌های عضوی کلیه، پرکاردیت التهابی و از همه اینها بالاتر و در درجه اول اهمیت بررسی رژیم غذایی بیمار که آیا حقیقتاً بی نمک هست یا خیر و بالاخره اطمینان حاصل کردن از حذف سدیم و رودی بدن از طرق مختلف میباشند. 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 و ننگه میدارد. لذا بعد از هر دیورتیک قوی این حالت که بنام عکس العمل شخص طبیعی به دیورتیک (Diuretic - Antidiuretic 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 نارسایی قلبی یا نارسایی مزمن کلیوی توأم با الیگوری میتوان دوداری دیورتیک قوی الاثر فورسمید و اتاکرنیک اسید را توأم با بکاربرد. در حالت اول جان بیمار را ممکن است نجات داد و در حالت دوم دیورز برقرار و اقدام مثلاً به دیالیز را بتأخیر انداخت. در بیماران دچار به نارسایی مزمن کلیه پرهیز از نمک نبایستی خیلی سخت باشد و در ضمن داری کمکی پتاسیم نیز نباید ضمیمه گردد. مخلوط کردن دیورتیک‌ها با آلداکتون یا تری آمترون (Dyrenium) ممکنست نیاز بمصرف پتاسیم اضافی را بحداقل برساند.

نتیجه :

وقتی که فقط یک نوع دیورتیک وجود داشت کار طبیب آسان و منحصر به اطلاع از موارد 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 دارند. دیگر فقط لزوم مصرف دیورتیک کافی نیست بلکه باید بیماری فرد و فارماکولوژی این داروها با هم منطبق و بر حسب لزوم نوع مطلوب آنها انتخاب و مصرف گردد. علاوه بر انتخاب دارو، پاسخ به دارو، شروع اثر، تغییرات آب و الکترولیت، اثرات ناخواسته و عکس العمل‌های ایدیوسنکرازی باید مدنظر باشند و در موارد لزوم از اختلاط دیورتیک‌ها نیز استفاده کرد.

۴- ترکیبات جیوه‌ای: این مواد دافع کالر هستند. اگر سطح کالر از ۱۰۲ میلی اکیوالانت پائین تر باشد باید ۳-۴ روز کالرور آمونیم تجویز نمود تا آلكالوز موجود مرتفع و ترکیبات جیوه‌ای مجدداً مؤثر واقع شوند. دیورز کافی وقتی ایجاد میشود که جریان کافی خون در کلیه وجود داشته باشد. به همین جهت بکار بردن آمینوفیلین ۱-۲ ساعت بعد از تزریق ترکیبات جیوه‌ای اثر آنها را تشدید میکند. از آنجا که سر پا بودن جریان خون کلیه را کم میکند برای اینکه اثر ترکیبات جیوه‌ای بیشتر شود بهتر است بیمار بعد از تزریق بحال خوابیده باقی بماند.

از اثرات ناخواسته ترکیبات جیوه‌ای بروز نفريت بصورت کالر-ولونفريت ممبرانو و یا سندرم نفريتک میباشد. نارسایی کلیه با این ترکیبات برای همیشه بدتر میشود (۲۱). لذا قبل از اینکه از وضع کلیه‌ها مستحضر باشیم مصرف آن جایز نیست. بررسی الکترولیتها و وجود تعادل در آنها شرط اول بکار بردن این ترکیبات میباشد. اگر بعد از اولین تزریق پاسخ مؤثر و حسابی بدست نیامد این بررسی الزامی است.

از آنجا که دفع پتاسیم با ترکیبات جیوه‌ای بشدت تیازیدها و بخصوص فورسمید و اسید اتاکرنیک نیست در مواقعی که بیمار دفع شدید پتاسیم دارد بهتر است از این مواد استفاده کرد.

۵- اسپرونولاکتون و تریامترن: اسپرونولاکتون اگر بمدت طولانی بکار رود کلیه آثار هیپرآلدوسترونسم چه اولیه و چه ثانویه را مرتفع میکند. این هر دو ماده از دفع پتاسیم جلوگیری میکنند و لذا اگر با پتاسیم داده شوند ممکنست موجب هیپرکالمی گردند. این داروها هم مثل تیازیدها اثر ضد فشارخون دارند و از آنجا که ایجاد هیپراوریسمی و هیپرگلیسمی هم نمیکند در بیمارانیکه دچار قند و یا نقرس هستند مصرف آنها بجای تیازیدها (۲۲). مناسبتر میباشد. تری آمترون علاوه بر نگهداری پتاسیم گاهی موجب کم شدن دفع اوره و بالا رفتن آن در خون میشود و لذا با مصرف آن باید همیشه مواظب مقدار اوره خون بود. حالت‌های تهوع، استفراغ، اسهال، سردرد و ضعف عمومی با مصرف تری-آمترون مشاهده شده است. موارد عدم تجویز آن ضایعات شدید کلیوی و کبدی است.

اختلاط دیورتیک‌ها در معالجه خیز (۲۳). در معالجه خیزهای بلا جواب به درمان (Refractory) قبل از افزودن پی در پی مقدار دیورتیک و با تغییر بی دلیل آن پزشک کاردان باید دیگر علل عدم موفقیت را بررسی کند. اینها هیپو یا هیپرتیروئیدی،

REFERENCES:

- 1- Vogl, A: The discovery of the organic mercurial diuretics, A.H.J. 39: 881, 1950.
- 2- Gilman, A: The mechanisme of diuretic action of the carbonic anhydrase inhibitors. Ann. N.Y. Acad. Sosci. 71:355, 1958.
- 3- Bayer, K.H.: The mechanisme of action of chlorthiazide, Ann. N.Y. Acad. Sosci. 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 reabsorbsion 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 wih ethacrynic acid, Ann. Intern. Med. 62, 979, 1965.
- 9- Cafruny, E.J: The site and mechanisme 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. Sosc. 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 metabolisme. 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. Saunders 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 diurectics 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.