

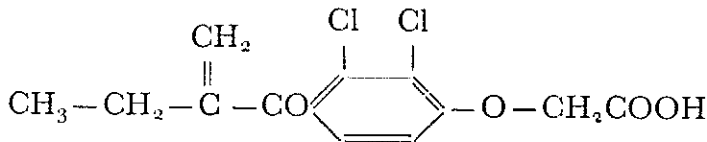
## درباره اثر مدر اسید اتاگرینیک\*\*

### ETHACRYNIC ACID.

**مقدمه:** یکی از وظایف افرادی که در کادر فارماکولوژی کار میکنند مطالعه و بررسی و سپس معرفی داروهای جدید میباشد. در تعقیب این نظر ساینکی از داروهای مدر جدید را که مکانیسم اثر آن با تیازیدها فرق اساسی دارد معرفی مینمائیم.

**شیمی:** اسید اتاگرینیک یا MK - 595 یکی از کم عارضه ترین و مؤثر ترین مشتقات داروهای  $\alpha, \beta$ -unsaturated ketone derivatives of aryloxyacetic acids میباشد و فرمول آن بقرار زیر است:

2,3-Dichloro-4-(2-methylenebutyryl)-1-phenoxyacetic acid



چنانکه پیدا است فرمول آن نه شبیه ترکیبات حیوه‌ای و نه سولفاسیدهای مدر میباشد.

### فارماکولوژی:

۱- اثرات: تجربیات متعددی روی حیوانات مختلف و انسان انجام داده‌اند. دارو در سگ دارای اثر قوی - در خرگوش اثر متوسط و در موش صحرایی بی اثر است.

تجربیات روی سگ:

با اندازه گیری فیلتراسیون گلومرولی مقدار دفع کلروسدیم و آب در سگهای ماده‌ای که با پرفوزیون مانیتول دیورز نسبتاً شدیدی پیدا کرده بودند نشان داده شده که دارو به مقدار ۱ میلی گرم/کیلو از راه خوراکی یا وریدی اثری فوری و شدید دارد. مقدار دفع کلروسدیم

ه استادپاران بخش طب تجربی و فارماکولوژی دانشکده پزشکی تهران

ه این موضوع در جلسه ۱۳۴۴/۱۰/۱ کنفرانس‌های هفتگی بخش طب تجربی و فارماکولوژی

مطرح شده و مورد بحث قرار گرفته است.

و آب افزایش پیدا میکند. اثر دارو بسرعت کم میشود ولی بعد از یکساعت نیز دیورز موجود شدید تر از حداکثر اثر تیازیدها میباشد. دفع پتاسیم نیز زیاد میشود ولی در مقابل ازدیاد دفع کلروسدیم ناچیز است. نسبت سدیم به کلر ادرار که در اثر تیازیدها برابر  $1/5$  میباشد در دیورز اسید اتا کرینیک کمتر از یک است. دفع بیکربنات حتی در موقع خوراندن بیکربنات سدیم نیر کم میگردد.

در خرگوش بیهوش: اثر دارو بمقدار ۵ میلی گرم/کیلو از راه دوازدهه بعد از ۱ دقیقه شروع شده در ۲ دقیقه بعدا کثر رسیده و بعد از  $1/5$  ساعت از بین می رود. در ۳ دقیقه اول مقدار دفع سدیم ۱۰ برابر و کلر ۲۶ برابر زیاد میشود. مقدار دفع پتاسیم فقط  $1/5$  افزایش پیدا میکند. بعد از ۳ دقیقه اول دفع سدیم ۳ برابر و کلر ۳ تا ۶ برابر مقدار قبل از استعمال دارو میشود. دفع پتاسیم بتدریج کمتر میگردد.

در خرگوش بیدار: با در نظر گرفتن دیورز ۲ ساعت اثر دارو بمقدار ۲۵ میلی گرم/کیلو در روز محسوس نیست ولی بمقدار ۱۰ میلی گرم/کیلو دفع سدیم ۶ برابر و کلر ۸ برابر زیادتر میشود. دفع پتاسیم فقط ۴٪ افزایش پیدا میکند. در انسان سالم: نزد افراد داوطلب در دو حالت دیورز آب و هیدروپنی آزمایشاتی کرده اند:

الف - در حالت دیورز آب - تجویز اسید اتا کرینیک بمقدار ۱۰ میلی گرم از راه دهان در اشخاصیکه ۲ سانی مترمکعب/کیلو آب خورده بودند نتایج زیر را داده است:

۳ تا ۴ دقیقه بعد از تجویز دارو کلیرنس اسموتیک (Cosm) و دفع کلروسدیم زیاد شده و ۶ تا ۹ دقیقه بعد از تجویز دارو بعدا کثر خود رسیده است. مقدار دفع سدیم ۱۴ تا ۲۱ برابر و مقدار دفع کلر ۶ تا ۲۲ برابر شده است. دفع آب آزاد ( $CH_2O$ ) نقصان پیدا کرده است. ازدیاد دفع پتاسیم خیلی مختصر بوده است.

ب - در هیدروپنی - بعد از قطع غذا و آب بمدت ۱۵ تا ۱۷ ساعت وازوپرسین (ADH) بمقدار ۳ ساعت  $3/5$  واحد تزریق شده است. داوطلبان در دو وضع هیدروپنی ساده و هیدروپنی توأم با دیورز اسموتیک (با تزریق مانیتول ۱٪ یا کلرور سدیم ۳٪) امتحان شده اند. در هیدروپنی ساده مقدار غلظت اسموتیک ادرار پائین می آید (نقصان  $T^cH_2O$ ) ولی مقدار دفع سدیم و کلر و کلیرنس اسموتیک و حجم ادرار افزایش پیدا میکند. دفع پتاسیم بمقدار جزئی بالابیرود و فیلتراسیون گلرولی مختصری نقصان پیدا میکند. در هیدروپنی توأم با دیورز اسموتیک اگر ابتدا مانیتول تجویز کنیم این کار به تنهایی سبب نقصان غلظت اسموتیک ادرار و افزایش  $T^cH_2O$  میگردد. تجویز بعدی اسید

اتا کرینیک غلظت اسموتیک ادرار را پائین تر آورده و تقریباً مساوی پلاسما مینماید ولی کلیرنس اسموتیک و دفع سدیم و کلر خیلی زیاد میشود.

در صورتیکه ابتدا اسید اتا کرینیک تجویز شود و سپس دیورز مانیتول برقرار گردد  $T^cH_2O$  حتی نسبت به اسید اتا کرینیک تنها نقصان بیشتری پیدا میکند.

در تمام آزمایشات فوق جذب آب آزاد از ادرار بخون ( $T^cH_2O$ ) کم شده و غلظت ادرار پائین میآید ولی هیچوقت کمتر از خون نميگردد. مقدار آمونیاک و اسیدیته ادرار نیز زیاد میشود و دفع کلر همیشه بیشتر از سدیم میباشد.

در بیماران - اثر مدری دارو قابل مقایسه با مدرهای جیوه‌ای تزریقی است و در مواقعی که کلیه‌های بیمار سایر داروها مقاوم شده باشد نیز این دارو اثر میکند. افزودن بمقدار دارو برعکس تیازیدها اثر آنرا شدیدتر و قوی‌تر میکند.

۲- مکانیسم: قبل از اسید اتا کرینیک دارویی که دفع آب آزاد را کم کرده و غلظت ادرار شخص هیدروپنیک و  $T^cH_2O$  را نقصان دهد پیدا نکرده بودند.

چون دفع آب آزاد نقصان پیدا میکند محل اثر دارو در یکی از دو نقطه رقیق کننده کلیه باید باشد. میدانیم که این دو نقطه قسمت بالارو لوله هنله و لوله پیچیده دیستال هستند. اگر دارو در لوله دیستال اثر کند از دیاد دفع اسلاح بدون ازدیاد قابل ملاحظه حجم ادرار خواهد بود و در این صورت برای ازدیاد حجم ادرار باید اثری هم در لوله پروکسیمال داشته باشد. هر دارویی که روی جذب مواد در لوله پروکسیمال اثر کند (مثل مانیتول) کلیرنس آب آزاد را زیاد میکند. در صورتیکه اسید اتا کرینیک  $C. H_2O$  را نقصان میدهد. پس دارو نمی‌تواند اثری در لوله پروکسیمال داشته باشد.

با در نظر گرفتن نتایج بدست آمده در اشخاص هیدروپنیک اگر قبول کنیم که دارو در لوله دیستال اثر میکند  $T^cH_2O$  ادرار نباید تغییر کند. در صورتیکه محل اثر دارو را لوله هنله فرض کنیم (با در نظر گرفتن نظریات جدید مبنی بر تغییر غلظت و حجم ادرار در این محل) غلظت اسموتیک نسج قسمت مرکزی کلیه کم شده و در نتیجه ادرار در حین عبور از لوله‌های جمع آوری کننده آب خود را از دست نمیدهد و لهذا غلظت آن در حدود غلظت پلاسما باقی میماند. در حالت دیورز آب نیز اثر دارو در لوله هنله سبب ازدیاد دفع کلر و سدیم و نقصان دفع آب آزاد و ازدیاد اسلاح و حجم ادرار میگردد ولی دفع آب آزاد هیچوقت به صفر نمیرسد چون لوله دیستال برای این منظور به کار خود ادامه میدهد. ازدیاد دفع پتاسیم و آمونیاک و اسیدیته ادرار نیز نشان میدهند که جذب سدیم در لوله دیستال ادامه دارد. مسئله اثر متضاد دارو با ADH نیز مطرح نیست زیرا در این صورت نقصان جذب

کلر و سدیم در لوله‌های دیستال و پروکسیمال نیز لازم است بعلاوه در هیچ یک از اشخاص هیدروپتیک غلظت ادرار کمتر از خون نشده و در حالت دیورز آب نیز دارو باعث نقصان دفع آب آزاد شده است. اثر دارو در لوله‌های جمع‌آوری کننده نمی‌تواند در دفع کلر و سدیم و تغییر غلظت ادرار محسوس باشد.

مشاهده شده است که اسید اتا کرینیک باعث نقصان سوادسولفیدریل متصل به پروتئین‌ها در سلول‌های کلیه سگ می‌گردد.

مقایسه با سایر دیورتیک‌ها :

استازولامید باعث از زیاد دفع آب آزاد و نمک می‌گردد ولی pH ادرار را قلیائی کرده و مقدار زیادی پتاسیم دفع میکند.

کلروتیازید ها باعث نقصان  $C H_2O$  ( بمتداری کمتر از اسید اتا کرینیک) می‌گردند ولی غلظت اسموتیک ادرار را در شخص مبتلی به هیدروپنی پائین نمی‌آورند و در سگ حتی آنرا بالا می‌برند و بدین جهت تصور میشود که محل اثر تیازیدها در لوله دیستال باشد.

محل اثر مدرهای جیوه‌ای کاملاً معلوم نشده است و آزمایشات مختلف نتایج متفاوت نشان داده‌اند ولی مسلم است که مدرهای اخیر مانند اسید اتا کرینیک با گروه‌های سولفیدریل ترکیب میشوند.

خلاصه و نتیجه: اسید اتا کرینیک یک مدر جدید غیر جیوه‌ای است که اثر آن قابل مقایسه با مدرهای جیوه‌ای تزریقی میباشد. لطف آن اینست که زیادتر از تیازیدها سدیم و کلر دفع می‌نماید ولی دفع پتاسیم خیلی جزئی بالا می‌رود و بعلاوه باعث دفع ادرار اسید شده و برعکس تیازید ها و استازولامید اسیدوز ایجاد نمی‌نماید.

## References

- 1- Baer, J. E. et al. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 100: 442, 1959.
- 2- Baer, J. E. et al. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 115: 87, 1964.
- 3- Bluemle, L. W. et al. J. Clin. Invest. 43: 201, 1964
- 4- Komorn, R. M. et al. Science. 143: 133, 1964.
- 5- Lamarch, M. et al. Therapie. 20: 1233, 1965.