

## دیازوکسید و موارد استعمال درمانی آن

دکتر پرویز فرخی - دکتر فروغ ابطحی\*

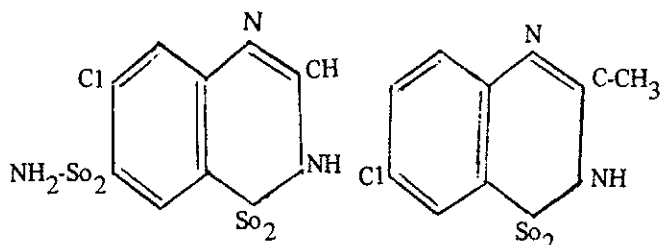
### مقدمه

در ضمن بکار بردن تیازیدها مشاهده شد که این داروها باعث کاهش فشارخون میشوند و این اثر رابطه‌ای با خاصیت دیورتیک آنها ندارد بلکه ناشی از خاصیت شل‌کننده داروروی عضلات صاف عروق می‌باشد. (۸) بابدست آوردن این یافته‌ها - ماکولوگها در صدد برآمدند تا مولکولی از این دسته داروها بدست آورند که خاصیت دیورتیک نداشته باشد ولی اثر شل‌کننده شدیدتر و خالص‌تر روی عضلات داشته باشد و بالاخره موفق شدند که دیازوکسید را تهیه و ترکیب کنند. دیازوکسید تیازید نیست بدون خاصیت دیورتیک که باعث کاهش فشار خون، افزایش بازده قلب و افزایش قندخون میشود. در این مقاله درباره خواص فارما کولوژیک و نتایج بررسی درمانی دیازوکسید بحث میشود.

ساختمان شیمیائی دارو عبارتست از

7 Chloro-3Methyl-2H- 1.2.4. Benzothiazidine

که کاملاً "شبه کلروتیازید است"



Chlorothiazide

Diazoxide

### خواص فارماکولوژیک

دارو از راه تزریقی و خوراکی مصرف میشود و غلظت آن در خون چندین ساعت باقی میماند. دارو بیشتر از راه کلیه و کمی هم از راه کبد دفع میشود.

### اثرات قلبی و عروقی

آزمایشات اولیه نشان داد که دیازوکسید باعث شل شدن عضله عروق کرونر و آئورت مجزا میشود. گشاد شدن عروق کرونر همراه با افزایش مصرف اکسیژن نیست (۱۷). در اشخاص سالم و در مبتلایان به افزایش فشار خون این دارو عروق را گشاد، بازده قلب را افزایش، مقاومت محیطی را کاهش و موجب کاهش فشار خون نیز می‌شود. این کاهش فشار خون منجر به بروز علائم کم‌خونی مغز نمیشود (۸ و ۲۲).

Hamby (۱) در درمان ۳۳ بیمار مبتلا به افزایش فشار خون از دیازوکسید استفاده کرده و نشان داده است که ۳۰-۱۵ دقیقه پس از تزریق وریدی آن اندکس قلبی (L/Min/M2) ۳۷٪ افزایش مییابد درحالی‌که مقاومت عروقی ۵۵٪، فشار آئورت ۲۵٪ و فشار انتهای دیاستولیک ۴۶٪ کاهش مییابد (۳) جالب توجه اینست که در مصرف دیازوکسید هیچگونه افزایش با ارزش فشار ورید مرکزی مشاهده نشده است (۹). باید بخاطر داشت که ترکیبات کلروتیازید برعکس دیازوکسید باعث کاهش برون‌ده قلب میشوند.

### اثرات کلیوی

دیازوکسید علاوه بر اینکه اثر دیورتیک ندارد سبب جذب

\* موسسه طب تجربی و فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه تهران

بنظر میرسد که دارو اثر درمانی مفید در هیپوگلیسمی های ایدیوپاتیک داشته باشد.

#### اثر روی انقباضات رحم

اثرات دیازوکسید بر روی رحم آستان و غیرآستان در انسان و حیوانات آزمایشگاهی بطریقه *In vivo* و *In vitro* مطالعه شده است. دیازوکسید با مقادیر کم باعث شل شدن رحم آستان و غیر آستان میشود که شدت اثر با مقدار دارو و سیکل قاعدگی بستگی دارد (۱۳ و ۱۴).

اولین بار Finnerty (۸) دیازوکسید را در توکسمی آستانی برای کنترل افزایش فشارخون بکار برد و مشاهده نمود که دارو علاوه بر کاهش فشارخون باعث وقفه انقباضات رحم و به تاخیر افتادن زایمان هم میشود و این اثر در تمام مدت تجویز دارو ادامه دارد و با قطع دارو یا مصرف اکسی توسین انقباضات رحم شروع میشود.

Thurston و Pohl (۱۹) در چهار مورد توکسمی آستانی که یک مورد آن همراه با ضایعات عروقی شبکه چشم بوده نتایج درمانی مفید دارو را مشاهده کرده است. مکانیسم اثر دارو

مکانیسم واقعی اثر دیازوکسید شناخته نشده و بنظر میرسد توجه تمام اثرات با یک مکانیسم واحد ممکن نباشد. اثرات آورنده فشار خون حاصل از تiazید ممکنست بعلت کم شدن سدیم خارج سلولی، شل کردن جدار عروق که منجر به کم شدن حجم خون میشود و یا تغییر محل سدیم با آب باشد ولی نکته جالب اینست که دیازوکسید موجب احتباس آب و سدیم میشود. این احتباس آب و سدیم باعث کم شدن اثر و ایجاد مقاومت در مقابل دارو میشود که مقاومت در مقابل دارو بعلت تاکی فیلاکسی نیست بلکه افزایش مایع خارج سلولی سبب کم شدن اثر دارو میشود که با افزایش میزان دارو در خون حتی به مقدار توکسیک هم بدون اثر است و در صورت بکار بردن دیورتیکها و در نتیجه کم کردن حجم مایع خارج سلولی اثر ضد فشار خون دیازوکسید مجدداً ظاهر میشود. اثرات بالا برنده قند خون و همچنین اثر شل کنندگی رحم مشابه اثرات تحریک گیرنده های بتای سمپاتیک میباشد که طبق یافته زیر قابل تفسیر است.

Senft و همکاران نشان داده است که دیازوکسید

مجدد آب و سدیم از لوله های ادراری هم میشود (۱۸) که این اثری نامطلوب در درمان مبتلایان به افزایش فشار خون با این داروست بطور کلی اثرات کلیوی دارو در تجربیات مختلف متفاوتست.

Thurston و Pohl اثر درمان طولانی با دیازوکسید را در فشار خون کلیوی علیرغم کاهش فشارخون بصورت بهبودی عمل کلیه و افزایش کلیرانس اوره و کراتینی نین گزارش کرده اند.

Hamby (۱۱) اثر دیازوکسید را ۲۰ دقیقه بعد از تزریق بصورت کاهش فیلتراسیون گلومرولی  $Glomerular\ Filtration\ Rate = GFR$  تا ۷٪ جریان پلاسمائی موثر کلیه  $(Effective\ Renal\ Plasma\ Flow = ER-PF)$  ۱۷٪ و برگشت این تغییرات را بعد از ۲ ساعت بحد طبیعی گزارش کرده است.

Dvidou و Mroczek (۱۶) با بکار بردن دیازوکسید در درمان ۲۶ بیمار با افزایش شدید اولیه فشارخون، افزایش مقدار ازت اوره خون  $(Blood\ Urea\ Nitrogen = BUN)$  به مقدار ۱۹٪ و افزایش کراتینی نین در حدود ۱۷٪ در شروع درمان و کاهش BUN به مقدار ۲۴٪ و کراتینی نین ۲/۸٪ بعد از سه ماه مشاهده کرده اند. مصرف طولانی دیازوکسید همراه با دیورتیک در درمان بیماران مبتلا به فشار خون کلیوی اثرات بسیار خوبی داشته در صورتیکه مصرف دیازوکسید بینهائی بعلت احتباس آب و سدیم نتایج درمانی جالبی نداشته است. (۳)

#### اثرات روی قند خون

یکی از اثرات بسیار جالب و مفید دیازوکسید بالا بردن قند خون است (۱۱ و ۲۰).

اولین بار Drash (۶) و همکارانش بکار بردن این دارو را برای درمان هیپوگلیسمی اطفال پیشنهاد کردند.

Baker (۱) در ۸ مورد هیپوگلیسمی ایدیوپاتیک دارو را با موفقیت بکار برده است.

با وجود آنکه دیازوکسید بعنوان یک داروی بالا برنده قند خون شناخته شده و در کلینیک مصرف میشود، گزارشهای وجود دارده نشان میدهد در چند مورد هیپوگلیسمی محلول انسولینوم و آدنوم پانکراس دیازوکسید بی اثر بوده است (۱۰ و ۴) و

کلیوی فشارخون بسرعت کنترل شده و با مصرف طولانی دارو بهبودی کلیرانس کلیوی نیز ملاحظه گردیده است. معمولاً در این موارد دیازوکسید همراه با دیورتیک و تولبوتامید مصرف شده است. در مواردی که فشارخون بعلت نارسائی مزمن کلیوی افزایش یافته دیازوکسید خوراکی را نباید مصرف کرد (۵).

#### ۴- هیپوگلیسمی

دیازوکسید در هیپوگلیسمی ایدیوپاتیک اطفال موثر بوده (۱) و در مواقعی که تومور ترشح کننده انسولین وجود داشته باشد موفقیتی بدست نیامده است و فقط در یک مورد انسولینوم اطفال این دارو موثر بوده است (۲).

#### دیابت بیمزه

J. E.F. Pohl و همکارانش دیازوکسید را در سه بیمار مبتلابه دیابت بیمزه تجویز کردند و اثر مفید دارو را بصورت کاهش حجم ادرار، کلیرانس آب آزاد و ترشح سدیم گزارش کرده اند. بنظر میرسد دیازوکسید جذب مجدد سدیم و آب را در لوله های کلیوی افزایش داده و در نتیجه حجم ادرار کم میشود اثر آن با نیازیدها در درمان دیابت انسیدیپد کاملاً متفاوت است (۱۸).

#### عوارض

احتباس آب و نمکیکی از عوارض مهم دارو است که باعث کم شدن اثر دارو میگردد و لازم است که دارو همراه با دیورتیک مصرف شود (۱۲). کنترل افزایش قند خون حاصل از دارو (۲۵) گاهی اوقات با داروهای کم کننده قند خون باید صورت گیرد که معمولاً از سولفامیدهای خوراکی استفاده میشود افزایش اسیداوریک خون یکی دیگر از عوارض دارو است.

عوارض جزئی عبارتند از استفراغ، تهوع، بی اشتها، درد سطحی، سردرد، گر گرفتگی، طپش قلب، کاهش فشار خون در حال ایستاده (۱۱) و با درمان طولانی افزایش پروتئین مو (هیپرتریکوز) گزارش شده است. در صورتیکه دارو زیر پوست برود باعث سوزش شدید میگردد ولی نکرور نسجی یا فلبیت نمیدهد.

در بیمارانیکه دارو با فورسمید بکار میرود گاهی کاهش فشار خون وضعیتی ایجاد میشود که این پدیده در نتیجه کاهش حجم خون در اثر دیورتیک میباشد (۷)

Milnet در ۴ نفر نوزادی که مادران آنها در طی ۲۹

باعث مهار فسفودی استراز میشود بنابراین اثرات قلبی عروقی و بالا بردن قند خون حاصل از دارو با این مکانیسم میباشد (۲۱). بعضی از محققین اثر بالا بردن قند خون را بعلت آزاد شدن اپی نفرین از قسمت میانی فوق کلیه و اثر مهارکنندگی روی ترشح انسولین میدانند (۱۵) و مشاهده شده که در حیوانی که سورنال و پانکراس آنرا برداشته باشند در صورت وجود ذخیره گلیکوژن کافی در کبد گلوکز و اسید چربی خون بالا میرود.

#### موارد استعمال دارو

##### ۱- افزایش فشارخون

داروهای مختلفی برای درمان حمله فشار خون وجود دارد که هیچکدام بدون عارضه نیستند.

رزپین بلافاصله اثر نکرده و مصرف آن بمدت طولانی باعث خواب آلودگی، گرفتگی بینی، گر گرفتگی و پارکینسونیسم میگردد و ممکنست در اعمال جراحی، پائین افتادن فشارخون و شوک پیش بیاید.

مصرف هگزامتونیوم در درمان اورزانس افزایش فشارخون مشکل است چون متفاوت بودن پاسخ درمانی در مقابل مقادیر یکسان دارو در هر فرد و کم شدن بازده قلب بخصوص برای کسانی که دچار کم خونی عضله قلب هستند استعمال دارو را محدود کرده است و دارو در اکلامپسی بدون اثر است.

در مصرف وراتروم (Veratrum) تاکی فیلا - کسی سریع ایجاد میشود و تهوع و استفراغ از اثرات جانبی بد دارو است. بنابراین بنظر میرسد که دیازوکسید یکی از موثرترین داروها در درمان حمله فشار خون باشد. زیرا اولاً بسرعت فشار خون را کاهش میدهد. ثانياً "نه تنها بازده قلب را کم نمیکند بلکه باعث افزایش بازده قلب هم میشود و علائم کم خونی مغزی نیز مشاهده نمیشود و اختلالی هم در عمل کلیه بوجود نمیآورد و اثر تسکینی ندارد (۷)

##### ۲- اکلامپسی

در توکسمی آبستنی دیازوکسید علاوه بر کنترل فشارخون سبب کاهش پروتئین اوری هم میشود و انقباضات رحم را کم کرده و از زایمان زودرس جلوگیری میکند.

##### ۳- نارسائی کلیوی

در درمان افزایش فشار خون شریانی همراه با نارسائی حاد

در موارد اورژانس درمان فشارخون شریانی و توکسمی آبستنی اثرات دیگر دارو مزاحمتی نخواهد داشت ولی در استعمال طولانی اثر آنتی دیورتیک آنرا میتوان با تجویز یک دیورتیک تیازیدی جلوگیری کرد .

در تومورهای پانکراس (انسولینوم) ۲۰۰ میلی گرم هر ۶ ساعت بکار میرود و گاهی نتایج درمانی نسبتاً خوبی دارد .  
خلاصه

دیازوکسید (Hyperstat) یکی از داروهای گروه تیازیدی است که خاصیت دیورتیک نداشته و باعث شل شدن عضلات صاف ، بالا رفتن قند خون و احتباس آب و سدیم میشود . در درمان افزایش فشارخون ، هیپوگلیسمی ، توکسمی حاملگی نتایج جالب توجهی داشته است .  
اثر مفید دارو در درمان دیابت بیمزه در چند بیمار گزارش شده است

تا ۶۹ روز آخر حاملگی دیازوکسید مصرف کرده بودند ۳ نوزاد را با آلپوسی و یک نوزاد را با هیپرتریگوز جنین همراه با آلپوسی و یک نوزاد آلپوسی همراه با عقب ماندگی رشد در استخوانهای مچ دست نشان داده است (۱۵)

#### مقدار و راه استعمال دارو

مقدار استعمال مناسب دارو ۶۰-۹۰ میلیگرم و تا ۳۰۰ میلیگرم ذکر شده است . معمولاً ابتدا ۶۰ میلیگرم دارو را به داخل ورید تزریق میکنند اگر فشار خون شریانی بیش از ۲۰ میلیمتر جیوه با این مقدار سقوط نکرد میتوان مقادیر بیشتر تا ۹۰ میلیگرم تزریق کرد و سپس قطره قطره پرفوزیون شود زیرا حساسیت فردی در برابر اثرات دارو متفاوت است . از ترکیباتی که خاصیت قلیائی کمتری دارند میتوان مقدار ۳۰۰ میلیگرم را در یک مرتبه تجویز کرد و مدت اثر متوسط دارو ۱۸ ساعت است . ( ۸ )

#### REFERENCES

1. Baker, L. Kay, R. Root, A.W. and Prosd, A.L., N. J. Ped. 71: 494, 1967
2. Balasm, M.J. Baker, L. Bishop, H.C. Hammeler, K. Yakavac, W.C. and Kaye, R.J. Ped. 80: 788, 1972
3. Beamer, V.L. and McDonland, R.H. Amer. Heart, J. 79: 742, 1970
4. Buist, N.R.M. Compell, J.R. Casto, A. Brant, B. Ped. 47: 605, 1971
5. Debore, M. Mussche, M. and Ringoir, S. Lancet, 1; 1397, 1972
6. Drash, A.L. and Walf, F. W. Metabolism, 13: 487, 1964.
7. Editional J.A.M. 224: 1422, 1973
8. Finnetry, F.A. Kakaviates, N. Tackman, J. and Magill, J. Circulation, 28: 203, 1963
9. Finnetry, F.A. Amer, Heart, J. 81: 563, 1971
10. Garces, L.Y. Drash, A. and Kenny, F.M. Ped. 41: 789, 1968
11. Hamby, W.M. Jankowski, G.J. Pouget, J.M. Dumea, G. and Gantt, L.C. Circulation, 37: 169, 1968
12. Johnson, B.F. Clin. Pharmacol. Ther. 12: 815, 1971
13. Landesman, R. Souya, F.J.A. Wilson, K.H. Souya, M.B. and Coutinho, E. Amer, J. Obst & Gynec 103: 430, 1969
14. Landesman, R. Coutinho, E.M. Wilson, K.H. and Lopes, A. C. V. Amer, J. Obst & Gynee 102: 1080, 1968

15. Milner, R.D.G. and Chouksey, S.K. Arch, Dis. Child 47: 537, 1972
16. Mroczek, W.J. Davidou, M. Gavrilovich, L. and Finnerty, F.A. Circulation, 40: 893, 1969
17. Nayler, W.G. McInnes, I. Swann, J.B. Race, D. Carson, V. and Lowe, T.E. Amer. Heart, J. 75: 223, 1968
18. Pohl, J.E.F. Thurston, H. and Swales, S.D. Clin, Sci. 42: 145, 1972
19. Pohl, J.E.F. Thurston, H. Davis, D. and Morgan, M.Y. Brit. Med J. 2: 568, 1972
20. Pohl, J.E.F. and Thurston, H. Brit. Med. J. 4: 142, 1971
21. Senft, S. Munshes K. Schultze G. and Huffman M. Arch. Pharmakol. Exp Path, 259: 344, 1968
22. Thirlwell, M.P. and Zroter, T.T. Amer. Heart, J. 83: 512, 1972