



گزیده‌های منتهای بیست

گزیده مطالب رازی، بیست سال پیش از این در همین ماه

گردآوری و تدوین: دکتر مجتبی سرکندی

مقدمه

زیرعنوان بالا مطالبی از رازی ۲۰ سال پیش در همین ماه ارایه می‌شود. گذشت ۲۴ سال و خرده‌های از انتشار اولین شماره رازی، نامه اعمالمان را آن قدر قطور و سنگین کرده است که بشود گاه که دلمان تنگ آن روزها می‌شود، به شماره سنگین و وزین صحافی شده هر سال نگاهی بیاندازیم، تورقی بکنیم صفحاتی چند از آن‌ها را بخوانیم و... حالمان خوب شود. آن قدر انرژی بگیریم که هم‌چون مدیرمسئول محترم و سردبیر نازنین پا بر زمین محکم کنیم که: «به هر حال ما ادامه خواهیم داد». این سر زدن‌ها به شماره‌های پیشین ایده‌های را در ذهن نشانند که گزیده‌هایی از همان شماره و صفحات مشابه ماه انتشاراتی فعلی مان گزین کنیم و شما را نیز در این «دل‌شدگی» با خودمان شریک نماییم. خواننده‌های قدیمی آن روزها برایشان زنده می‌شود و تازه خواننده‌های رازی هم پی می‌برند که بیست سال پیش رازی در مورد عرصه دارو در ایران و جهان چه نوشت. به هر حال، به جستجوی زمان از دست رفته برآمدیم که با قدری اغراق و اغماض و با استعارهای ادبی «بهشت گمشده» دست به قلم‌های رازی بوده است، بهشت گمشده‌ای که گفته‌اند: «بهشت گمشده» همان گذشت‌های است که برای همیشه از دست داده‌ایم، ولی ما قطعاتی از آن گذشته را درجلدهای صحافی شده از تعرض زمانه مصون داشته‌ایم.

مطالب این شماره گزیده‌ها به شرح زیر است:

- ۱ - فهرست مطالب در شماره بهمن ماه ۱۳۷۵ / به کوشش دکتر مجتبی سرکندی
- ۲ - کینتیک دارو در بیماری کلیوی (بازآموزی) / دکتر محمدحسین پورغلامی
- ۳ - دارو درمانی عفونت‌های غیراختصاصی مجاری ادراری / دکتر مرتضی ثمینی
- ۴ - آثار محافظت‌کنندگی مهارت‌های آنزیم مبدل (ACEIS) در کلیه / دکتر فرشاد روشن‌ضمیر
- ۵ - شب ادراری کودکان / دکتر مریم باباخانی، دکتر مجتبی سرکندی



فهرست مقالات بهمن ماه ۱۳۷۵

تهیه و تنظیم: دکتر مجتبی سرکندی

| عنوان | |
|-------------------------|--|
| سر مقاله | انقلاب اسلامی ایران یک انقلاب واقعی / دکتر سیدمحمد صدر |
| مقاله | داروهای مدر (بازآموزی) / دکتر عباس پوستی |
| | کینتیک دارو در بیماری کلیوی (بازآموزی) / دکتر محمدحسین پورغلامی |
| | بیماری‌های منتقله از آمیزش جنسی (بازآموزی) / دکتر مجتبی سرکندی |
| | تنظیم کلیوی آب و الکترولیت‌ها / دکتر فرخ شادان |
| | دارودرمانی عفونت‌های غیراختصاصی مجاری ادراری / دکتر مرتضی ثمینی |
| | آثار محافظت‌کنندگی مهارت‌های آنزیم مبدل (ACEIS) در کلیه / دکتر فرشاد روشن ضمیر |
| | سیکلوسپورین / دکتر سیدمحمد صدر |
| | فوریت‌های اورولوژی / دکتر ثریا منتظری |
| | شب ادراری کودکان / دکتر مریم باباخانی، دکتر مجتبی سرکندی |
| | درمان دارویی سنگ‌های ادراری و پیشگیری از آنها / دکتر مهرداد فیضی |
| | تأثیر بیماری‌های کلیوی بر فارماکوکینتیک داروها / دکتر بیژن شفق |
| | جدول علمی شماره ۹ |
| | سوالات مربوط به بازآموزی |
| | فرصت‌های شغلی و ... |
| گردهمایی‌های علوم پزشکی | |



کینتیک دارو در بیماری کلیوی

دکتر محمد حسین پور غلامی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

■ مقدمه

اثرات دارو در بدن رابطه مستقیم با مقدار داروی موجود در بدن دارد.

غلظت دارو در بدن علاوه بر مقدار مصرفی به جذب، توزیع و به‌خصوص به سرعت دفع آن از بدن هم وابسته می‌باشد. دو راه عمده دفع دارو از بدن، دفع کبدی (متابولیزم و تغییر ساختمان) و یا کلیوی (بدون تغییر ساختمان) می‌باشد.

البته، متابولیت‌های حاصل از متابولیزم کبدی نیز عمدتاً از طریق کلیوی دفع خواهند گشت. به‌طور کلی، معمولاً داروهای محلول در آب دفع کلیوی دارند. به عنوان مثال، داروهای بسیار زیادی داریم که از میان آن‌ها می‌توان به آنتی‌بیوتیک‌هایی چون آمینوگلیکوزیدها، پنی‌سیلین‌ها، سفالوسپورین‌ها، داروهای ضد اسید نظیر H_2 - بلوکرها، داروهای قلبی نظیر آتنولول و ... اشاره نمود. بسیاری از این داروها برای دفع از بدن وابسته به عملکرد طبیعی کلیه‌ها می‌باشند. بر این اساس، کاهش عملکرد

کلیوی منجر به کاهش سرعت دفع، افزایش غلظت پلاسمایی و به دنبال آن مسمومیت دارویی می‌شود. میزان تغییرات حاصل در کینتیک دارو بستگی به نوع داروی مصرفی، نوع بیماری کلیوی و شدت بیماری خواهد داشت.

در نوشتار زیر به بعضی از داروهایی که در بیماران کلیوی «کینتیکی تغییر یافته» پیدا می‌کند، پرداخته شده است.

■ جذب و زیست دستیابی

زیست دستیابی نشان دهنده میزان ورود دارو به جریان عمومی خون می‌باشد. در ارتباط با زیست دستیابی داروها در بیماران کلیوی مطالعه کمی صورت گرفته است.

●● یکی از عوامل مهم تعیین‌کننده غلظت دارو در بدن، چگونگی توزیع آن در بدن است. ●●



●● به نظر می‌رسد که نارسایی کلیوی تاثیری بر متابولیسم اکثر داروهایی که از طریق کونژوگاسیون یا اکسیداسیون دفع می‌شوند، نداشته باشد. ●●

■ توزیع

یکی از عوامل مهم تعیین‌کننده غلظت دارو در بدن، چگونگی توزیع آن در بدن می‌باشد. حجم ظاهری توزیع دارو به عوامل متعددی از جمله اتصال دارو به پروتئین‌های پلاسمایی، اتصال به و تجمع در بافت‌ها و حجم کل آب بدن بستگی دارد. این عوامل ممکن است که در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی تغییر یابند. تغییر در میزان اتصال دارو با پروتئین‌های پلاسمایی می‌تواند مهم باشد، زیرا درجه اتصال دارو بر حجم ظاهری توزیع دارو، میزان داروی آزاد برای اعمال اثرات فارماکولوژیک و میزان و سرعت دفع دارو از بدن تاثیر گذار است. در بیماران اورمیک سطح سرمی α_1 اسید گلیکوپروتئین تا ۳ برابر افزایش می‌یابد. این افزایش منجر به اتصال بیشتر دارو و در نتیجه کاهش درصد داروی آزاد در جریان خون خواهد شد. نکته قابل ذکر آن که داروی آزاد است که می‌تواند در بدن اثرات فارماکولوژیک خود را اعمال کند و همین‌طور از طریق اعضای دفعی

بعضی از مطالعه‌ها نشان داده‌اند که در بیماران اورمیک تخلیه معده کند می‌شود. از آن‌جا که اکثر داروها عمدتاً از روده کوچک جذب می‌شوند، بنابراین کاهش سرعت تخلیه معده منجر به تاخیر در رسیدن دارو به جریان عمومی خون و تاخیر در بروز اثرات درمانی خواهد گشت.

از طرف دیگر، نارسایی کلیوی ممکن است توان روده در جذب داروها را نیز کاهش دهد. اختلال‌های گوارشی نظیر تهوع و استفراغ و اسهال نیز در بیماران اورمیک شایع بوده که این مساله هم به نوبه خود ممکن است جذب داروها را تحت تاثیر قرار دهد. به علاوه در این بیماران، pH معده بالا می‌رود که دلیل این امر تبدیل اوره به آمونیاک توسط آنزیم اوره‌آز و همین‌طور مصرف داروهای قلیایی‌کننده نظیر بی‌کربنات سدیم و سیترات می‌باشد. بر این اساس، زیست‌دستیابی داروهایی که جذب وابسته به pH دارند، ممکن است تغییر یابد. مصرف داروهای آنتی‌اسید در بیماران کلیوی رایج بوده و مصرف همزمان این داروها با بعضی آنتی‌بیوتیک‌ها منجر به کاهش جذب و زیست‌دستیابی آنتی‌بیوتیک مربوطه خواهد گشت. در این رابطه کاهش زیست‌دستیابی داروهایی چون آمپی‌سیلین، ایزونیازید، سولفونامیدها و فلوروکینولون‌ها تاکنون گزارش شده است.



متابولیت و یا به صورت اولیه (تغییر شکل نیافته) در نارسایی کلیوی وجود دارد.

●● در ارزیابی فیلتراسیون گلوبولین، بهترین نشانگر، استفاده از اینولین داخل وریدی است. ●●

به نظر می‌رسد که نارسایی کلیوی تاثیری بر متابولیسم اکثر داروهایی که از طریق کونژوگاسیون یا اکسیداسیون دفع می‌شوند نداشته باشد.

البته، در بعضی موارد تسریع در واکنش‌های اکسیداسیون دیده شده است. از طرف دیگر، در نارسایی کلیوی امکان کاهش متابولیسم از طریق احیا و هیدرولیز داروهای استری وجود دارد. مکانیسم‌های مطرح شده برای این کاهش در متابولیسم را تجمع فاکتورهای مهار کننده ناشی از اورمی و رقابت این فاکتورها با اتصال پروتئینی و انتقال داروهای آنیونی به درون کبد ذکر کرده‌اند.

از طرف دیگر، تجمع فاکتورهای ناشی از اورمی ممکن است اثری مهارتی بر متابولیسم داروها داشته باشد. در قسمت قشری کلیه بسیاری از آنزیم‌هایی که در متابولیسم داروها شرکت دارند یافت می‌شوند، گرچه تاکنون اثرات بیماری کلیوی بر این آنزیم‌ها به خوبی روشن نشده است اما گزارش‌هایی مبنی بر کاهش

از بدن خارج گردد. در این زمینه می‌توان با کاهش اتصال کلیندامایسین اشاره نمود.

برعکس، در این بیماران میزان اتصال به دیگر پروتئین پلاسمایی یعنی آلبومین کاهش می‌یابد. علت این کاهش را کاهش سطح آلبومین، جا به جا شدن دارو از آلبومین توسط متابولیت‌های تجمع یافته دارو، تغییر در ساختمان آلبومین و تولید سموم ناشی از اورمی ذکر کرده‌اند. پیش بینی میزان تغییر در اتصال دارو به آلبومین در بیماران با درجات مختلف نارسایی کلیوی امری دشوار است.

بنابراین، لازم است که بیماران به صورت انفرادی و خصوصیات فردی مورد بررسی قرار گرفته و دوز مورد نیاز بیمار محاسبه و تجویز گردد. این مساله به خصوص در مورد داروهایی که اتصال پروتئینی بالایی داشته و در بیماران اورمیک میزان اتصالشان به آلبومین تغییر یافته و همین طور دفع آن‌ها از بدن از طریق کلیه‌ها می‌باشد، اهمیت بیشتری دارد.

■ متابولیسم

بعضی از داروها ابتدا در کبد متابولیزه شده و سپس متابولیت‌های حاصل از آن از طریق کلیه‌ها دفع می‌شوند و بعضی دیگر بدون متابولیسم یا تغییر شکل از طریق کلیه‌ها دفع می‌گردند. گزارش‌هایی در مورد تغییر میزان دفع کلیوی داروها به صورت



بنابراین، بسته به نوع بیماری، میزان تغییرات در دفع کلیوی داروها نیز تغییر خواهد یافت. به طور سنتی، بدون در نظر گرفتن ترشح توبولی، فقط میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR) اندازه گیری و در محاسبات تغییر دوز دارو منظور می گردد.

در ارزیابی فیلتراسیون گلومرولی، بهترین نشانگر، استفاده از اینولین داخل وریدی می باشد. در کلینیک از کلیرانس کراتینین به عنوان یک نشانگر داخلی جهت ارزیابی GFR استفاده می کنند اما از آن جا که کراتینین علاوه بر دفع از طریق فیلتراسیون گلومرولی از طریق ترشح توبولی و حتی راه های غیر کلیوی نیز دفع می شود. بنابراین، نشانگر دقیقی برای ارزیابی GFR نخواهد بود. با استفاده از جمع آوری ادرار و اندازه گیری غلظت کراتینین، کلیرانس کراتینین محاسبه می شود.

میزان حذف دارو از جریان خون توسط فیلتراسیون گلومرولی به وزن مولکولی دارو، درجه اتصال به پروتئین های پلاسما، یونیزاسیون دارو، تعداد نفرون های سالم و سلامت غشای زیرین گلومرولی بستگی دارد. در بیمارانی که تعداد قابل توجهی از نفرون های خود را از دست داده اند، سرعت دفع کلیوی داروهایی نظیر آنتی بیوتیک های آمینوگلیکوزیدی کاهش می یابد. این داروها عمدتاً از طریق فیلتراسیون گلومرولی به همراه ادرار از بدن خارج می شوند. به

عملکرد این آنزیم ها در هیدرونفروز وجود دارد. از آن جا که بعضی از متابولیت های دارویی خود نیز دارای اثرات فارماکولوژیک می باشند. بنابراین، در تجویز این قبیل داروها به بیماران کلیوی باید دقت نمود. به عنوان مثال، بعضی متابولیت های کونژوگه (گلوکورونیده) مرفین دارای اثرات فارماکولوژیک هستند یا متابولیت های استیل سولفونامیدها اثرات فارماکولوژیک داروی اصلی را نداشته، در حالی که اثرات سمی آن را دارا می باشند.

■ دفع کلیوی

بسیاری از داروها، به خصوص آن هایی که ساختمان شیمیایی نسبتاً آب دوست دارند، بدون تغییر شکل از طریق کلیه ها دفع می شوند. بنابراین، غلظت این داروها در جریان خون بستگی مستقیم به عملکرد کلیوی دارد. دفع کلیوی داروها به سه فرآیند فیلتراسیون گلومرولی، ترشح توبولی و جذب مجدد بستگی دارد. بر حسب بیماری، یک یا همه این فرآیندها در بیماران کلیوی می توانند تحت تأثیر قرار بگیرند.

●● **عمده ترین رخداد در تغییر فارماکوکینتیک داروها در بیماران اورمیک، در زمینه دفع کلیوی به وقوع می پیوندد.** ●●



باریکی هستند. تجمع این داروها در بدن رابطه مستقیم با بروز عوارضی چون سمیت شنوایی و سمیت کلیوی دارد. نارسایی کلیوی موجب افزایش احتمال بروز عارضه سمیت کلیوی می‌شود. به منظور استفاده صحیح از این داروها در بیماران کلیوی و تعیین مقدار مصرف مناسب دارو بر حسب شرایط بیمار، نوموگرام‌هایی تهیه شده است. همچون سایر آمینوگلیکوزیدها، مقدار مصرف درمانی استریتومایسین در بیماران کلیوی را باید بر حسب شرایط تغییر داد، که در غیر این صورت بیمار ممکن است دچار صدمات غیر برگشت‌پذیر وستیبولار گردد. غلظت این دارو در بدن را باید به دقت تحت نظر داشت، زیرا حتی مقدار مصرف درمانی یک گرم در روز آن که اکنون جهت درمان سل به کار گرفته می‌شود، می‌تواند در بیماران کلیوی به حد غلظت‌های سمی برسد. مصرف خوراکی، داخل صفاقی و یا حتی جلدی نئومایسین برای مدت طولانی در بیماران کلیوی، همراه با بروز عوارض سمی این دارو بوده است.

● آمینوگلیکوزیدها عمدتاً بدون تغییر شکل از طریق ادرار دفع شده و دارای محدوده درمانی باریکی هستند. ●

همین لحاظ درمان عفونت‌های مجاری ادراری بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی با آمینوگلیکوزیدها ممکن است دچار اشکال گردد، زیرا به علت کندی GFR غلظت دارو در سلول‌های پارانشیم کلیوی و در ادرار به حد درمانی مناسب نخواهد رسید. از طرف دیگر، مصرف همزمان داروهایی چون سالیسیلات‌ها، داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی و مدرها باعث رقابت در دفع از طریق ترشح توبولی خواهد شد. ترشح توبولی فرآیندی اشباع‌پذیر است. بنابراین، مصرف این آنتی‌بیوتیک‌ها به همراه داروهای ذکر شده در این دسته از بیماران باعث تأخیر هرچه بیشتر ورود آن به ادرار خواهد گشت.

عمده‌ترین رخداد در تغییر فارماکولوژیک داروها در بیماران اورمیک، در زمینه دفع کلیوی به وقوع می‌پیوندد. به‌طور کلی، می‌توان گفت که تمامی داروهایی که دفع کلیوی بیش از ۵۰ درصد دارند، به نحوی تحت تأثیر قرار خواهند گرفت. در قسمت بعد در مورد بعضی از داروهایی که در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی با تغییر کینتیک همراه هستند توضیح مختصری داده خواهد شد.

■ آمینوگلیکوزیدها

آمینوگلیکوزیدها عموماً بدون تغییر شکل از طریق ادرار دفع شده و دارای محدوده درمانی



کاربندی سیلین، کاهش یافته، نیمه عمر این داروها طولانی می‌شود.
از طرف دیگر، اورمی موجب افزایش نفوذپذیری پنی سیلین‌ها از سدخونی مغزی کشته و موجب می‌شود تا غلظت این داروها در سیستم اعصاب مرکزی بالا رود. این امر ممکن است به بروز عوارضی چون تحریک پذیری، تشنج و کما منجر گردد.

■ تتراسیکلین‌ها

از آن جا که تتراسیکلین، دمکلوسیکلین و اکسی‌تتراسیکلین دفع کلیوی دارند، بنابراین، نیمه عمر این داروها در بیماران با نارسایی کلیوی طولانی می‌شود.

■ کوتریموکسازول

کاهش اتصال پروتئینی سولفامتوکسازول و تری متوپریم باعث بزرگ شدن حجم ظاهری توزیع می‌گردد. تری متوپریم، سولفامتوکسازول و متابولیت‌های حاصل از متابولیسم آن‌ها از طریق فیلتراسیون گلوبولی و ترشح توبولی در ادرار دفع می‌شوند. به همین دلیل کلیرانس این داروها در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی کاهش می‌یابد. استفاده از کوتریموکسازول ممکن است منجر به

■ سفالوسپورین‌ها

به طور کلی سفالوسپورین‌ها را به عنوان داروهای امن با محدوده درمانی بزرگ در نظر می‌گیرند و تاکنون رابطه مشخصی بین مقدار مصرفی و بروز مسمومیت پیدا نشده است. اکثر سفالوسپورین‌ها از طریق فیلتراسیون گلوبولی و ترشح توبولی وارد ادرار می‌شوند. موارد استثناء داروهای سفتریاکسون، سفنازیدیم، سفوپرازون و موکسالاکتام می‌باشند.

به طور کلی، در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی، کلیرانس سفالوسپورین‌ها کاهش می‌یابد. در بیماران با ESRD که دیالیز می‌شوند، سفالوسپورین‌ها را می‌توان به صورت هر ۲۴ ساعت تا ۴۸ ساعت یک بار استفاده نمود.

■ پنی‌سیلین‌ها

اکثر پنی‌سیلین‌ها دفع کلیوی قابل توجهی دارند. این دفع از طریق فیلتراسیون گلوبولی و ترشح توبولی صورت می‌گیرد. بنابراین، کاهش عملکرد کلیه موجب تغییر در فارماکوکینتیک پنی‌سیلین‌ها خواهد گشت. درجه اتصال به پروتئین‌های پلاسما، پنی‌سیلین G و کلوزاسیلین در بیماران اورمیک کم می‌شود. در نارسایی کلیوی کلیرانس پنی‌سیلین، آمپی‌سیلین، آموکسی‌سیلین و



کریستال اوری، ساخته شدن سنگ‌های کلیوی و انسداد گردد.

●● اکثر پنی‌سیلین‌ها دفع کلیوی قابل توجهی دارند. این نوع دفع از طریق فیلتراسیون گلومرولی و ترشح توبولی صورت می‌گیرد. ●●

■ مسددهای گیرنده H_2 هیستامینی

سایمتیدین، رانیتیدین و فاموتیدین هر سه دفع کلیوی بیش از ۷۰ درصد دارند. به همین لحاظ در بیماران اورمیک، دفع این داروها کندتر شده و منجر به افزایش قابل توجه نیمه عمر می‌شود. بنابراین، تغییر دوز مصرفی این داروها در این گروه از بیماران ضروری می‌باشد.

■ متفرقه

مدره‌های لوپ با دوز بالا داروهای ترجیحی در درمان نارسایی حاد یا مزمن کلیوی می‌باشند. خصوصیات کینتیکی و دینامیکی این داروها باعث بروز اثر بخشی بسیار بالا در این گروه از بیماران می‌شود. نیمه عمر و مدت اثر اکثر مدره‌های لوپ وابسته به سرعت فیلتراسیون گلومرولی بوده و به همین دلیل در مبتلایان به نارسایی کلیوی،

طولانی می‌شود.

در بیمارانی که مشکلات همودینامیکی کلیوی دارند، نظیر مبتلایان به نارسایی کلیوی، بیماری‌های عروقی، هیپرتانسیون، دیابت، نارسایی احتقانی قلب، بیماری کرونر، هیپراورسمی یا هیپرلیپیدمی، سرعت دفع ایبوپروفن کاهش یافته و در نتیجه، سطح سرمی آن بالا می‌رود. به همین دلیل عوارض کلیوی ایبوپروفن در این قبیل بیماران ممکن است شدیدتر از سایر بیماران باشد.

علاوه بر موارد فوق الذکر، دهه داروی دیگر در فهرست دارویی وجود دارند که دفع کلیوی داشته و در نتیجه، در مبتلایان با نارسایی کلیوی دفعشان کاهش یافته و در صورت عدم اصلاح مقدار مصرفی، بیمار دچار مسمومیت با آن دارو خواهد گشت. در این زمینه یادآوری دوباره دیگوکسین و لیتیم بی‌اهمیت نخواهد بود.

دیگوکسین عمدتاً بدون تغییر شکل از طریق کلیه‌ها دفع می‌شود. به همین دلیل کاهش عملکرد کلیه‌ها منجر به افزایش غلظت پلاسمایی و بروز عوارض سمی - کشنده این دارو می‌شود. از آن جا که کلیرانس تام آن از بدن رابطه‌ای نزدیک با کلیرانس کراتینین دارد، بنابراین با استفاده از این نشانگر و نمودگرام‌های موجود می‌توان در جهت تنظیم مقدار مصرف



■ نتیجه گیری

در مبتلایان به نارسایی کلیوی بر حسب درجه نارسایی، دفع کلیوی داروها به خصوص داروهای محلول در آب کاهش می‌یابد. عدم توجه به این مهم، موجب مسمومیت و حتی مرگ بیمار خواهد شد. میزان تغییر در دفع کلیوی از دارویی به داروی دیگر و از بیماری به بیمار دیگر متفاوت خواهد بود. در نتیجه، به هنگام استفاده از دارو در این بیماران نظارت و ارزیابی دقیق روند درمان و اصلاح مقدار مصرفی امری اجتناب ناپذیر می‌باشد.

منابع

1. Chen CY, Chen CS. Stereoselective disposition of ibuprofen in patients with compromised renal haemodynamics. *Br.J. Clin. Pharmacol.* 1995; 40(1): 67-72.
2. Fillentre JP, Singlas E. & Pharmacokinetics of newer drugs in patients with renal impairment. *Clin. Pharmacokinet.* 1991; 20(4): 293-310.
3. St Peter WJ, Redic. Kill KA, Halstesson CE. Clinical Pharmacokinetics of antibiotics in patients with impaired renal function. *Clin Pharmacokinet.* 1992; 22(3): 169-210.
4. Rinler T, Kramer B, Muller GA. The efficacy of diuretics in acute and chronic renal failure. *Durgs.* 1991; 41(35): 69-79.

دارو بهره جست. لیتیم یک کاتیون تک ظرفیتی کوچک است که جهت دفع از بدن، اصلاً نیاز به متابولیسم نداشته و تماماً از طریق کلیه‌ها به همراه ادرار از بدن خارج می‌شود. کلیرانس لیتیم حدوداً ۲۰ درصد کلیرانس کراتینین است. لیتیم از جمله داروهایی است که رابطه‌ای نسبتاً خوب بین غلظت پلاسمایی و اثرات درمانی - سمی آن وجود دارد. به همین دلیل اندازه‌گیری سطح پلاسمایی لیتیم کمک مؤثری در تنظیم مقدار مصرف درمانی مناسب بیمار خواهد بود. از طرف دیگر، لیتیم خود دارای اثرات ناخواسته بر کلیه‌ها می‌باشد، افزایش دفع ادرار (دیابت بی‌مزه، نفروژنیک) که مقاوم به وازوپرسین می‌باشد، نفريت مزمن سلول‌های بینابینی، گلوومرولوپاتی و سندروم نفروتیک از جمله عوارض کلیوی این دارو می‌باشند. علاوه بر این، مدرها (به خصوص تیازیدها) دفع کلیوی لیتیم را نیز کاهش می‌دهند. بنابراین، در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی در صورت نیاز به استفاده از لیتیم استفاده از این دارو باید با دقت هر چه بیشتر و نظارت مستمر صورت پذیرد.



دارو درمانی عفونت‌های غیراختصاصی مجاری ادراری

دکتر مرتضی ثمینی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

■ مقدمه

عفونت‌های مجاری ادراری را می‌توان به دو گروه تقسیم نمود:

۱ - عفونت‌های اختصاصی یا عفونت‌های منتقل‌شونده از طریق جنسی (STD) که شامل التهاب پیشابراه یا میزراه (Urethritis)، التهاب دهانه رحم (Cervicitis)، التهاب مهبل (Vaginitis)، عفونت‌های همراه با زخم‌های تناسلی مثل سیفلیس، هرپس و شانگرنرم (Chancroid) و بیماری‌های التهابی لگنی یا PID (pelvic inflammatory disease) می‌باشند.

۲ - عفونت‌های غیراختصاصی مجاری ادراری که شامل پیلونفریت یا عفونت قسمت فوقانی مجاری ادراری، سیستیت یا عفونت قسمت‌های تحتانی مجاری ادراری، باکتریوری بدون علامت،

عفونت مربوط به سوند، عفونت راجعه قسمت تحتانی مجاری ادراری و التهاب باکتریایی پروستات می‌باشند. سل دستگاه ادراری، تناسلی و سندروم نقص ایمنی (AIDS) نیز در مبحث عفونت‌های مجاری ادراری قابل بحث هستند. در این مقاله فقط به شرح دارو درمانی بیماری‌های عفونی غیراختصاصی مجاری ادراری می‌پردازیم.

●● اهداف درمان عفونت‌های غیراختصاصی مجاری ادراری شامل برطرف کردن علایم عفونت در قسمت تحتانی یا فوقانی مجاری ادراری، جلوگیری از عفونت و مرگ، جلوگیری از عفونت مجدد و محافظت عملکرد کلیه هستند. ●●



■ اهداف درمان

اهداف درمان عفونت‌های غیراختصاصی مجاری ادراری شامل برطرف کردن علائم عفونت در قسمت تحتانی یا فوقانی مجاری ادراری، جلوگیری از عفونت و مرگ، جلوگیری از عفونت مجدد و محافظت عملکرد کلیه می‌باشند. علائم عفونت حاد قسمت تحتانی مجاری ادراری (تکرر ادرار، ادرار کردن دردناک یا dysuria، تب) و قسمت فوقانی مجاری ادراری (درد پهلو، تب، ادرار کردن دردناک، تکرر ادرار) با آنتی‌بیوتیک درمانی مناسب فروکش می‌کنند.

گاهی عفونت گرم منفی و مرگ، عفونت دستگاه ادراری را پراهمیت تر می‌کنند و با آنتی‌بیوتیک درمانی می‌توان از وقوع حوادث بد جلوگیری نمود. آنتی‌بیوتیک‌ها میزان عود را کاهش می‌دهند و بالاخره در افراد خاصی مثل خانم‌های حامله و بچه‌های در سن قبل از مدرسه مبتلا به باکتریوری، آنتی‌بیوتیک‌ها پیدایش پیلونفریت را کاهش می‌دهند.

■ موارد مصرف عوامل شیمی درمانی در عفونت‌های مجاری ادراری

موارد مصرف شامل پیلونفریت، سیستیت، باکتریوری بدون علامت، عفونت ناشی از سوندگذاری، عفونت‌های راجعه قسمت تحتانی مجاری ادراری و پروستاتیت باکتریایی حاد یا مزمن می‌باشند که در هر مورد به داروی انتخابی برای شروع درمان، مقدار مصرف دارو، مدت درمان اولیه، درمان جایگزین در مواردی که درمان اولیه

با شکست مواجه می‌شود، و مدت درمان اشاره خواهد شد.

۱ - دارو درمانی پیلونفریت (Upper urinary tract infection)

پیلونفریت التهاب چرکی لگنچه و کلیه است که منشا، آن ممکن است از حالب یا خون باشد. وقتی علائم بالینی وجود داشته باشند و آزمایش‌های باکتریولوژی وجود عفونت را تأیید کند، بیمار باید درمان شود. بیماران مبتلا به پیلونفریت را می‌توان به دو گروه تقسیم نمود:

الف - بیمارانی که بیماری آن‌ها بسیار سخت است.

ب - بیمارانی که بیماری آن‌ها با شدت خفیف تا متوسط می‌باشد.

در درمان پیلونفریت بسیار سخت، درمان انتخابی آمپی‌سیلین همراه جنتامایسین است که فعالیت علیه ارگانسیم‌هایی دارد که معمولاً ایجاد عفونت در مجاری ادراری می‌کنند. این ارگانسیم‌ها شامل اشریشیاکلی، انواع پروتئوس، کلبسیلا، پseudomonas آئرروژینوزا و آنتروکوکوس‌ها مثل استرپتوکوک ویریدانس و فکالیس می‌باشند. بیماران مبتلا به تب و لرز، تهوع و استفراغ و هیپوتانسیون در معرض خطر هستند و نیاز به درمان با آنتی‌بیوتیک تزریقی دارند. در صورتی که مصرف جنتامایسین در بیماری ممنوع باشد می‌توان برای درمان پیلونفریت حاد از سفتریاکسون یا سفوتاکسیم استفاده نمود. در بیمارانی که عفونت آن‌ها از نوع کسب شده از بیمارستان باشد معمولاً پseudomonas یا سایر ارگانسیم‌های مقاوم



از کوتریموکسازول استفاده نمود. مقدار مصرف آمپی‌سیلین از راه داخل وریدی ۱ گرم هر ۴ ساعت است که داخل ۱۰۰ میلی لیتر نرمال سالین یا ۵% DW ریخته شده و در عرض ۳۰ دقیقه انفوزیون می‌شود. مقدار مصرف جنتامایسین ۲ میلی گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن بیمار هر ۸ ساعت است که از راه داخل وریدی تزریق می‌شود. مقدار مصرف کوتریموکسازول ۲ قرص مهر ۱۲ ساعت است. دوره درمان مجموعاً ۱۴ روز می‌باشد. اگر بیمار آلرژیک به کوتریموکسازول باشد. آموکسی‌سیلین ۵۰۰ میلی گرم سه بار در مقدار مصرف می‌شود. به جای آموکسی‌سیلین، آمپی‌سیلین خوراکی مناسب نیست، زیرا اولاً مقدار مصرف آن چهار بار در شبانه روز است، ثانیاً با غذا جذب آن کم می‌شود و ثالثاً اثر جانبی گوارشی آن بیشتر است. مقدار مصرف سفتریاکسون ۱ گرم هر ۲۴ ساعت از راه داخل وریدی و مقدار مصرف سفوتاکسیم ۱ گرم هر ۸ ساعت از راه داخل وریدی است. مقدار مصرف سفنازیدیم ۱ گرم هر ساعت داخل وریدی و مقدار مصرف توبرامایسین ۲ میلی گرم برای هر کیلوگرم وزن بیمار هر ۸ ساعت از راه داخل وریدی است.

سیپروفلوکساسین اگر از راه داخل وریدی تزریق شود، مقدار مصرفش ۲۰۰ میلی گرم هر ۱۲ ساعت است ولی از راه خوراکی ۲۵۰ میلی گرم دوبار در روز مصرف می‌شود. در مواردی که بیمار تحت درمان با تتوفیلین باشد، مصرف سیپروفلوکساسین باعث می‌شود که غلظت تتوفیلین در عرض ۳ تا ۵ روز ۱۰۰ درصد افزایش یابد. این تداخل با مهار

وجود دارد و توام درمانی انتخابی در آن‌ها استفاده از سفنازیدیم و توبرامایسین است. اگر این بیماران بدکاری کلیوی داشته باشند، سفنازیدیم تنها می‌تواند مصرف شود. اگر بیمار به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام آلرژی داشت می‌توان از سیپروفلوکساسین تزریقی استفاده نمود. سیپروفلوکساسین خوراکی هم‌چنین به عنوان Step-down therapy به جای آمینوگلیکوزیدها و سفالوسپورین‌ها، پس از آن که بهبودی نسبی در بیمار ایجاد شود، مصرف می‌شود.

در درمان پیلونفریت با شدت خفیف تا متوسط داروی انتخابی کوتریموکسازول (تری متوپریم + سولفامتوکسازول) است که اگر ارگانسیم به آن حساس باشد بهتر از آموکسی‌سیلین است. این دارو دو حسن ارزان بودن قیمت آن و دو بار در روز بودن دوز آن را دارد. در بیمارانی که به تری متوپریم یا سولفامتوکسازول حساسیت داشته باشند، از سیپروفلوکساسین استفاده می‌شود.

●● پیلونفریت التهاب چرکی لگنچه و کلیه است که منشأ آن ممکن است از حالب یا خون باشد، گلو مری و لونیفریت التهاب غیر چرکی کلیه می‌باشد. ●●

در پیلونفریت حاد، وقتی لرز و تهوع و استفراغ با درمان اولیه فروکش کرد و فشار خون به حد طبیعی رسید و بیمار حداقل به مدت ۴۸ ساعت بدون تب بود، می‌توان به جای آمپی‌سیلین + جنتامایسین



درمان سه روز است. اگر درمان اولیه موفق نباشد، درمان مجدد باید بر اساس نتایج آزمون حساسیت باکتری‌های مسبب عفونت به آنتی‌بیوتیک‌ها باشد و دوره درمان مجدد نیز سه روز است ولی در شرایطی به ۷ تا ۱۰ روز می‌رسد.

۳- دارو درمانی عفونت ناشی از سوند

فقط در صورتی که بیمار دارای علامت باشد باید باکتری‌وری درمان شود. برای ریشه کنی کامل عفونت باید سوند برداشته شود. درمان انتخابی با کوتریموکسازول است و در مراحل بعدی از آموکسی‌سیلین یا سیپروفلوکساسین استفاده می‌شود. دوره درمان اولیه و ثانویه پنج روز است.

۴- دارو درمانی عفونت راجعه قسمت تحتانی مجاری ادراری

در خانم‌هایی که بیش از ۳ بار در سال عود با علامت (3 symptomatic recurrences a year) داشته باشند، پروفیلاکسی با مقدار مصرف کم دارو و به مدت طولانی باید انجام شود. استفاده از تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول یک روش پیشگیری مؤثر و ارزان قیمت است. اگر بیمار به این داروها آلرژی داشته باشد از نیتروفوران‌توبین استفاده می‌شود.

●● داروهای مثل مدرها، آمفوتریسین B، وانکومایسین و سیس پلاتین، سمیت جنتامایسین را افزایش می‌دهند. ●●

آنزیم‌های میکروزومی کبدی ایجاد می‌شود. به این جهت در این بیماران به جای سیپروفلوکساسین، باید از نورفلوکساسین خوراکی (۴۰۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت) استفاده شود. تداخل مشابهی بین سیپروفلوکساسین و وارفارین نیز وجود دارد. در موارد دیگر سیپروفلوکساسین ارجحیت دارد. داروهای مثل مدرها، آمفوتریسین B، وانکومایسین و سیس پلاتین، سمیت جنتامایسین را افزایش می‌دهند. پنی‌سیلین‌های ضد پseudomonas اگر در خارج از بدن با جنتامایسین مخلوط شوند، اثر جنتامایسین را کاهش خواهند داد.

اگر درمان اولیه، پیلونفریت حاد با شکست مواجه شود و در عرض ۴۸ تا ۷۲ ساعت علائم بیماری فروکش نکند باید درمان بر اساس آزمون حساسیت آنتی‌بیوتیک، عوض شود و درمان مجموعاً ۱۴ روز ادامه یابد و در صورت عودهای مکرر عفونت، درمان بیمار باید ۲ هفته، ۶ هفته و ۶ ماه، ادامه پیدا کند.

۲- دارو درمانی سیستیت و باکتری‌وری بدون علامت

با عدم وجود علامت ولی با مثبت بودن کشت از یک ارگانیزم در دو آزمون متوالی (10^5 CFU/ml)، در موارد مختلف باید درمان انجام شود. داروی انتخاب اول کوتریموکسازول است. اگر شخصی نسبت به این دارو آلرژی داشته باشد، آموکسی‌سیلین مصرف می‌شود و اگر بیماری به کوتریموکسازول و بتالاکتام‌ها آلرژی داشته باشد از سیپروفلوکساسین استفاده می‌شود. مدت



تب دارویی و آنافیلاکسی)، ریوی (پنومونیت حاد و تحت حاد و مزمن) و عصبی (نوروپاتی محیطی) اشاره کرد. در افراد با کمبود G6PD همولیز و آنمی همولیتیک ایجاد می‌کند. این دارو در عفونت‌های غیر از عفونت‌های مجاری ادراری غلظت مناسب ایجاد نمی‌کند و نباید به عنوان عامل شیمی درمانی مصرف شود. در پیلونفریت و در عفونت‌های مجاری ادراری مردها نیز داروی خوبی نیست، زیرا در مردها عفونت مجاری ادراری معمولاً با آلودگی پروستات هم همراه است که به آسانی با نیتروفوران‌تویین پاسخ نمی‌دهد. مقدار مصرف نیتروفوران‌تویین در درمان سیستیت، ۱۰۰ میلی‌گرم ۴ بار در روز به مدت ۳ روز می‌باشد.

●● نیتروفوران‌تویین بر ارگان‌های گرم مثبت و گرم منفی (غیر از پسودوموناس‌ها) مؤثر است. البته، درجه تاثیر آن در ادرار اسیدی بیشتر و در ادرار قلیایی کمتر است. ●●

۵- دارو درمانی پروستاتیت باکتریایی حاد یا مزمن در بیماران مبتلا با التهاب باکتریایی پروستات که به شدت بیمار باشند (Severely ill) داروی انتخابی آمپی سیلین + جنتامایسین است که فعالیت علیه ارگان‌های دارند که معمولاً ایجاد پروستاتیت می‌کنند. در بیمارانی که آلرژی به بتالاکتام‌ها داشت باشند، سیپروفلوکساسین از راه

مقدار مصرف کوتریموکسازول در خانم‌هایی که عفونت‌های آن‌ها در ارتباط با فعالیت جنسی اتفاق می‌افتد، نصف قرص موقع خوابیدن یا پس از اینترکورس است. نیتروفوران‌تویین با مقدار مصرف ۵۰ میلی‌گرم موقع خواب یا پس از اینترکورس مصرف می‌نمود. طول مدت درمان شش ماه بوده و سپس مصرف دارو قطع و ارزیابی مجدد انجام می‌شود. اگر درمان اولیه با شکست مواجه شود، درمان بعدی با توجه به نتایج حساسیت ارگان‌های به آنتی‌بیوتیک تعیین می‌شود و درمان ثانویه نیز شش ماه ادامه یافته و سپس متوقف شده و ارزیابی مجدد انجام می‌شود.

نیتروفوران‌تویین بر ارگان‌های گرم مثبت و گرم منفی (غیر از پسودوموناس‌ها) مؤثر است. درجه تاثیر آن در ادرار اسیدی بیشتر و در ادرار قلیایی کمتر است. پیدایش مقاومت به این دارو در ارگان‌های حساس نادر است و با داروهای دیگر مقاومت متقاطع ندارد. این دارو احتمالاً با مهار تعدادی از آنزیم‌های باکتریایی و به احتمال زیاد DNA - جیراز عمل می‌کند. در نارسایی کلیوی، غلظت سمی آن در خون ایجاد می‌شود. ضمن این که اگر بیماری کلیرانس کراتینین کمتر از ۴۰ میلی‌لیتر در دقیقه داشته باشد در ادرار غلظت کافی برای تاثیر روی باکتری‌ها ایجاد نمی‌کند. این دارو در صورت مصرف توام با کینولون‌ها، در اثر درمانی کینولون‌ها مداخله می‌کند. از عوارض جانبی این دارو می‌توان به عوارض گوارشی (تهوع، استفراغ، بی‌اشتهایی)، آلرژیک (بثورات،



و آزمون حساسیت عوض شود و مدت درمان در ابتدا ۶ هفته است که اگر عود وجود داشته باشد درمان سه ماهه برقرار می‌شود و اگر مجدداً عود دیده شود، درمان ۶ ماهه برقرار می‌شود و در صورت وجود عود، درمان سرکوبگر طولانی با سیپروفلوکساسین (۲۵۰ میلی‌گرم در روز) برقرار می‌گردد. ماساژ پروستات در بیماران مبتلا به پروستاتیت حاد باکتریایی ممنوع است، زیرا خطر ایجاد باکتری می‌وجود دارد. تشخیص افتراقی بین پروستاتیت باکتریایی مزمن و پروستاتیت غیرباکتریایی با استفاده از جمع کردن یک سری نمونه ادرار قبل و بعد از ماساژ پروستات لازم است.

●● در بیماران مبتلا به التهاب باکتریایی پروستات که به شدت بیمار باشند، داروی انتخابی آمپی‌سیلین + جنتامایسین است که فعالیت علیه ارگانیس‌م‌هایی دارند که معمولاً ایجاد پروستاتیت می‌کنند. ●●

اگر از داروهایی که در درمان عفونت‌های غیراختصاصی مجاری ادراری از آن‌ها نام بردیم، بخواهیم در بیماری که بدکاری کلیوی (renal dysfunction) دارد، استفاده کنیم، شاید نیاز به تعدیل مقدار مصرف باشد که در جدول شماره (۱) به‌طور خلاصه به تعدیل‌های لازم اشاره شده است.

تزریق داخل وریدی مصرف می‌شود. در بیماران که شدت بیماری آن‌ها خفیف تا متوسط است (mildly to moderately ill)، کوتریموکسازول داروی انتخابی است که داروهای سازنده آن به خوبی به بافت پروستات نفوذ می‌کنند و ضمناً روزانه ۲ بار مصرف شده و ارزان قیمت است. اگر بیمار به کوتریموکسازول حساسیت داشته باشد، سیپروفلوکساسین خوراکی مصرف می‌شود که به بافت پروستات خوب نفوذ کرده و علیه باکتری‌هایی که معمولاً ایجاد پروستاتیت می‌کنند، مؤثر است. مقدار مصرف آمپی‌سیلین یک گرم هر ۶ ساعت، مقدار مصرف جنتامایسین ۲mg/kg هر ۸ ساعت از راه داخل وریدی است. مقدار مصرف سیپروفلوکساسین داخل وریدی ۲۰۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت است. کوتریموکسازول، ۲ قرص صبح و شب از راه خوراکی و سیپروفلوکساسین ۵۰۰ میلی‌گرم صبح و شب مصرف می‌شود. طول درمان اولیه برای پروستاتیت حاد ۳۰ روز و برای پروستاتیت مزمن ۶ هفته است. علایم معمولاً ۷ روز پس از درمان فروکش می‌کنند ولی درمان طولانی برای ریشه‌کن کردن عفونت ضروری است. اگر علایم بیماری پروستاتیت حاد پس از ۷ روز فروکش نکند درمان باید براساس نتایج آزمون حساسیت به آنتی‌بیوتیک‌ها (آنتی‌بیوگرام) عوض شود و مدت درمان مجدداً ۳۰ روز است. اگر علایم بیماری پروستاتیت مزمن، پس از ۱۴ روز فروکش نکند، درمان باید براساس کشت



| جدول ۱ - فاصله مقادیر مصرف با توجه به کلیرنس کره آتی نین | | | | دارو |
|--|------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|----------------|
| $Cl_{cr} < 30\text{ml/min}$ | $Cl_{cr} 30-60\text{ml/min}$ | $Cl_{cr} > 60\text{ml/min}$ | فاصله مقدار مصرف نرمال | |
| q12h | q8h | نیازی به تعدیل دوز نیست | q6h | آمپی‌سیلین |
| q24h | q12h | نیازی به تعدیل دوز نیست | q8h | جتتامایسین |
| q24h | q12h | نیازی به تعدیل دوز نیست | q8h | آموکسی‌سیلین |
| از مصرف دارو اجتناب شود | q24h | نیازی به تعدیل دوز نیست | q12h | کو‌تریموکسازول |
| q24h | q12h | نیازی به تعدیل دوز نیست | q8h | سفتازیدیم |
| q24h | نیازی به تعدیل دوز نیست | نیازی به تعدیل دوز نیست | q8h | سفتواکسیم |
| نیازی به تعدیل دوز نیست | نیازی به تعدیل دوز نیست | نیازی به تعدیل دوز نیست | q24h | سفتری‌آکسون |
| q12h | نیازی به تعدیل دوز نیست | نیازی به تعدیل دوز نیست | q8h (۵۰۰ میلی‌گرم خوراکی) q12h | سیپروفلوکساسین |
| q24h | نیازی به تعدیل دوز نیست | نیازی به تعدیل دوز نیست | (۲۰۰ میلی‌گرم داخلی وریدی) | |
| نباید مصرف شود زیرا بی‌تأثیر است | نیازی به تعدیل دوز نیست | نیازی به تعدیل دوز نیست | q6h | نیتروفورانتوین |

منابع

- Allaire C. and Mc Cormack. Drug therapy for sexually transmitted. diseases, in: Drug therapy decision making guide Mc Cormack J et al, eds, 1996; pp: 85-90.
- Zhanel G.G. Drug therapy for urinary tract infection. In: Drug therapy decision making guide, McCormack, J. et al, eds; 1996; pp: 69-74.
- Zhanel G. Nitrofurantion, in: Drug therapy decision making guide, mc Cormack J. et al, eds, 1996; pp: 426-427.



آثار محافظت‌کنندگی مهارکننده‌های آنزیم مبدل (ACEIs) در کلیه

ترجمه و تلخیص: دکتر فرشاد روشن‌ضمیر

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

■ خلاصه

در اکثر موارد نارسایی پیشرونده کلیه از طریق مکانیسم‌های غیراختصاصی رخ می‌دهد که می‌توان آن را از علت اصلی صدمه کلیوی افتراق داد. پیشرفت بیماری با بروز اسکروز در گلوبول‌ها و فیبروز توبولواینترستیشیل همراه است. فقدان خودتنظیمی و اتساع عروق آوران کلیه زمینه را برای پرفشاری سیستمیک خون آماده می‌نماید. رشد گلوبومرول یک عامل حاشیه‌ای برای گسترش اسکروز گلوبولولی به‌شمار می‌آید.

بررسی‌های بالینی و تجربی نشان می‌دهد که مهارکننده‌های ACE ممکن است باعث جلوگیری از آسیب فزاینده کلیه شوند، علاوه بر این، به نظر می‌رسد که این اثر می‌تواند تا حدودی مستقل از آثار همودینامیک داروهای بازدارنده ACE باشد. آثار این داروها بر کاهش تولید آنژیوتانسین II یا تجمع کینین‌ها در دست بررسی است. کارآزمایی‌های بالینی نشان داده که مصرف ACEIs موجب کاهش پروتئینوری شده، پیشرفت بیماری کلیوی را (در حدی گسترده‌تر از کاهش فشارخون) کند می‌نماید.

۱ - پرفشاری خون در بیماری کلیه

چنانچه بیماران اورمیک هیپرتانسیو با اسکروز کلیوی به نحو موفقیت‌آمیزی یک کلیه پیوندی را از دهنده‌ای با فشارخون طبیعی دریافت نمایند، فشارخون بعضی از این بیماران طبیعی خواهد شد.

بنابراین، شگفت‌آور نخواهد بود که پرفشاری خون در بیماران گرفتار نارسایی کلیه را امری معمول و عادی در نظر بگیریم. فشارخون به ناهنجاری‌های جزیی عملکرد کلیه حساس است به گونه‌ای که فشارخون در مراحل



● چنانچه بیماران اورمیک هیپرتانسیو با اسکروز کلیوی به نحو موفقیت آمیزی، یک کلیه پیوندی را از دهنده‌ای با فشارخون طبیعی دریافت نمایند، فشارخون بعضی از این بیماران طبیعی خواهد شد. ۶۶

۲ - صدمه کلیوی ناشی از فشارخون

هنگامی که درمان (کنترل) مؤثری برای پرفشاری خون در دسترس نباشد، ۵ درصد بیماران گرفتار فشارخون اولیه دچار نارسایی کلیه به عنوان پی آمد فشارخون بدخیم می‌شوند.

در صورت آغاز کنترل مؤثر پرفشاری خون احتمال وقوع فشارخون وخیم به نحو قابل ملاحظه‌ای کاهش پیدا می‌کند. به هر حال نفرواسکلروزیس خوش خیم را به عنوان یک علت مهم برای نارسایی کلیه در نظر می‌گیرند. تصور می‌شود که نفرواسکلروزیس خوش خیم از مراحل واپسین فشارخون اولیه باشد.

قبلا چنین تصور می‌شد که هیپرتانسیون بر عملکرد کلیه اثر می‌گذارد، این کار از طریق ایجاد صدمات عروقی و ایسکمی گلوبول‌ها انجام می‌گیرد. به هر حال، اخیرا پیشنهاد شده که صدمه گلوبول از طریق مکانیسم‌های دیگری مثل پرفیوژن بالای گلوبول‌ها به علت اتساع عروق آوران کلیه یا از دست رفتن خود تنظیمی آن صورت می‌گیرد. این توالی وقایع در بسیاری از مدل‌های آسیب کلیوی از قبیل

از سندروم نفروتیک (در کودکان با حداقل تغییرات آسیب گلوبولولی) علی‌رغم میزان عادی فیلتراسیون گلوبولولی به نحوی قابل بازگشت بالا می‌رود.

هنگامی که بیماران به مراحل واپسین نارسایی کلیه می‌رسند حدود ۹۰ درصد آن‌ها گرفتار پرفشاری خون می‌شوند. مکانیسمی که از طریق آن اختلال عملکرد کلیه منجر به افزایش فشارخون می‌شود به قرار زیر است:

* رابطه میان پرفشاری خون و دفع سدیم از ادرار مختل می‌شود.

* سیستم رنین - آنژیوتانسین (RAS) به نحو نامتناسبی فعال می‌گردد.

* فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک در نتیجه فعال شدن گیرنده‌های شیمیایی درون کلیه و بی‌کفایتی نیتريت اندوژن افزایش می‌یابد.

* توانایی عوامل مدولار بخش مرکزی کلیه (Renomedullary) در کاهش فشارخون تقلیل پیدا می‌کند.

* مهار کننده‌های رقابتی آنزیم سنتزکننده نیتريك اکساید (NOS) تجمع می‌یابند.

بنابراین، یک یا چند تا از مکانیسم‌های بالا کلیه را مستعد بروز صدمات ایجاد شده به وسیله یک فشارخون سیستمیک بالا رفته می‌نماید.

اتساع عروق پیش گلوبولولی و از دست رفتن خود - تنظیمی کلیه احتمالا واجد اهمیت است چرا که این عوامل موجبات گسترش هیپرتانسیون گلوبولولی را هنگامی که فشارخون سیستمیک بالا می‌رود فراهم می‌نمایند.



شواهد تجربی نشان می‌دهد که عوامل همودینامیکی و نیز غیرهمودینامیکی نقش مهمی در توسعه گلومرولواسکلروزیس قطعه‌ای ایفا می‌کنند. این توسعه هنگامی رخ می‌دهد که گلومرولی بزرگ شده باشد.

۳- آثار حفاظتی داروهای ACEis از کلیه مکانیسم‌های همودینامیکی و غیرهمودینامیکی

در سال ۱۹۸۶، آندرسون و همکارانش پیشنهاد کردند که داروهای بازدارنده آنزیم مبدل (ACEis) بیش از سایر گروه‌های دارویی ضد فشارخون، توانایی کند کردن پیشرفت نارسایی کلیه را دارند، از این رو، آثار نفروپروتکتیو این داروها مطرح شد. به کارگیری انالاپریل در موش‌هایی که رنین بالایی دارند، موجب کاهش فشارخون و نیز کاهش پروتئینوری و جلوگیری از گسترش گلومرولواسکلروزیس گردید، این یافته‌ها نشان دادند که آثار مثبت حاصل از انالاپریل بیشتر از زمانی بود که حیوانات تحت تجربه با استفاده همزمان از سه دارو (رزپین + هیدرالازین + هیدروکلروتیازید) تحت درمان قرار گرفتند (جدول ۱)، به علت آنکه انالاپریل - و نه ۳ داروی تلفیقی - موجب کاهش فشار داخل گلومرولی می‌شود، پیشنهاد شده که احتمال دارد آثار نفروپروتکتیو انالاپریل به علت کاهش فشارخون گلومرولی دارو باشد. از آنجا که نتایج فوق به وسیله همه پژوهشگران تکرار نشد، اعلام گردید که علت عدم تکرار یافته‌ها می‌تواند به تفاوت مدل‌های تجربی و نیز وضعیت سدیم سرم حیوانات مربوط باشد، به عنوان مثال، در یک مطالعه،

حذف کلیه، صدمات ایمنی کلیه و دیابت قندی خاطر نشان شده است. مواجه جریان خون جزئی (میکروسیرکولیشن) با فشارخون بالا رفته موجب بروز سلسله‌ای از وقایع می‌شود که در نهایت، منجر به گلومرولواسکلروزیس قطعه‌ای خواهد شد. این رابطه میان اورپرفیوژن گلومرولی و یاهیبیرتانسیون گلومرولی از مفهوم بدیل «گلومرولونفریت» حمایت می‌کند، در واقع کار بیش از حد برای گلومرول صدمه زنده به شمار می‌آید.

هرچند شاهد مستقیمی مبنی بر اینکه «فشار کاپیلری گلومرول در بیماران کلیوی بالا می‌رود» وجود ندارد اما شواهد غیرمستقیم (براساس مدل‌های ریاضی دفع دکستران) نشان می‌دهد که فشار کاپیلری گلومرول‌ها در بیماران دیابتی دچار آلبومینوری بالا است.

جریان خون جزئی کاپیلرهای گلومرولی ممکن است مستعد دریافت آسیب‌های ناشی از فشارخون باشند. گلومرولواسکلروزیس قطعه‌ای که تصور می‌شود از جهت همودینامیکی سنگ بنای غیراختصاصی صدمات گلومرولی باشد در بسیاری از انواع بیماری‌های گلومرولی و از آن جمله در بیماری‌های التهابی (گلومرولونفریت) و غیرالتهابی (نفروپاتی دیابتی) رخ می‌دهد.

●● معمولاً در مبتلایان به نارسایی کلیه، فعالیت رنین پلاسما طبیعی و داروهای مهارکننده ACE در این بیماران مؤثر است. ●●



جدول ۱

| گروه بیماران | فشار شریانی | فشار کاپیلرهای گومرولی | پروتئینوری (mg ظرف ۲۴ ساعت) | کلومرولواسکلروزیس (درصد) |
|-----------------------------|-------------|---------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| گروه درمان نشده‌ها | ۱۵۴ ± ۸ | ۶۸ ± ۲ | ۹۵ ± ۸ | ۲۲/۵ ± ۴/۴ |
| گروه تحت سه درمانی | ۱۰۷ ± ۲ | ۶۵ ± ۱ | ۱۰۸ ± ۸ | ۲۴/۵ ± ۱/۵ |
| گروه دریافت‌کننده انالاپریل | ۱۰۷ ± ۳ | ۵۳ ± ۱ | ۲۰ ± ۲ | ۱/۴ ± ۰/۲۰ |

Ray و همکارانش در ۱۹۹۰ پی بردند که آنژیوتانسین II به گونه‌ای وابسته به مقدار مصرف موجب تحریک پرولیفراسیون در سلول‌های مزانشیال جنین انسانی از طریق گیرنده‌های خاص خود می‌شود، هم‌چنین یک اثر مشابه میتوژنیک در سلول‌های مزانشیال بالغین دیده شده است. به هر حال، مهار ACE نه فقط موجب کندی توسعه گومرولواسکلروزیس شد بلکه مانع افزایش مورد انتظار در تعداد سلول‌های مزانشیال و اندوتلیال گردید. این مشاهدات نشانگر آن بود که مهارکننده‌های ACE ممکن است به گونه‌ای انتخابی بر سلول‌های مزانشیال اثر بگذارند که نقشی کلیدی در گسترش گومرولواسکلروز دارند.

۴ - بازدارنده‌های ACE و پروتئینوری

آلبومینوری یک مولفه نسبی از صدمه گومرولی به دست می‌دهد، البته سال‌ها طول می‌کشد تا پیشرفت نارسایی کلیه را در انسان مشاهده کنیم. در یکی از بررسی‌های انجام شده، بازدارنده‌های ACE موجب کاهش دفع پروتئین در بیماران دیابتی و

Ramipril موجب کاهش آلبومینوری در موش‌های دیابتی شد که از رژیم کم نمک استفاده می‌کردند اما در حیواناتی که رژیم پرنمک داشتند، این کاهش دیده نشد.

معمولاً در مبتلایان به نارسایی کلیه فعالیت رنین پلاسما طبیعی است و داروهای مهارکننده ACE در این بیماران مؤثر است. در مدل‌های تجربی صدمه کلیوی، اندازه‌گیری سطح mRNA رنین تأیید نمود که حتی در شرایطی که فعالیت رنین پلاسما پایین بوده، میزان رنین گومرولی بالا رفته است. آقای Fogo و همکارانش اعلام نمودند که احتمال دارد بخشی از اثر مهارکننده‌های ACE در مهار گسترش گومرولواسکلروز، مستقل از آثار همودینامیک آن‌ها روی فشارمویرگی گومرول است.

●● آلبومینوری یک مؤلفه نسبی از صدمه گومرولی به دست می‌دهد، البته، سال‌ها طول می‌کشد تا پیشرفت نارسایی کلیه را در انسان مشاهده کنیم. ●●



دو هفته تجویز دارند تا اثر آن‌ها روی پروتئینوری به حداکثر برسد، این مشاهدات ممکن است شواهد غیرمستقیمی مبنی بر مشارکت آثار غیرهمودینامیک ACEIs روی پروتئینوری فراهم کند.

●● اثر مهارکننده‌های ACE روی پروتئینوری به نحو چشمگیری با نوع دارو ارتباط دارد. ●●

نتایج حاصل از بررسی‌های تجربی نشان داده که اثر ضدپروتئینوری مهارکننده‌های ACE منحصر از طریق توانایی آن‌ها در جلوگیری از آثار AG-II رخ نمی‌دهد. در یکی از بررسی‌ها مشخص شد که اثر ضد پروتئینوری انالاپریل نسبت به لوسارتان (مسدد ویژه گیرنده آنژیوتانسین II ساب تایپ - I) برتری دارد. این که اثر کاهش پروتئینوری مهارکننده‌های ACE به علت کاهش صدمات گلومرولی باشد، هنوز قطعی نیست و از آن جا که در صورت قطع مصرف ACEIs حداقل در کوتاه مدت، پروتئینوری به سطوح ما قبل درمان باز نمی‌گردد، این امکان وجود دارد که آثار عملکردی و یا همودینامیک رخ داده باشد.

۵- مهارکننده‌های ACE و پیشرفت نارسایی کلیه

در بعضی از مطالعه‌های اولیه پیشنهاد شده بود که برای کاهش فشارخون، داروهای مهارکننده ACE موثرتر از سایر عوامل ضدفشارخون، مانع

غیردیابتی با بیماری گلومرولی و پروتئینوری گردید، علاوه بر این هنگامی که سیستم رنینی تحریک شده بود، اثر ضد پروتئینوری قابل توجه‌تر بود. ضمناً اثر ممانعت از دفع پروتئین ادرار داروهای ACEIs هنگامی که مصرف بالای نمک موجب تضعیف فعالیت سیستم رنین گردید، بزرگتر بود.

این موضوع هنوز روشن نشده که آیا اثر مهارکننده‌های ACE بر پروتئینوری به وسیله آثار آن‌ها روی فشارخون سیستمیک وساطت می‌شود یا خیر. در یک مطالعه آینده نگر دارای گروه کنترل در بیمارانی با نفروپاتی دیابتی، انالاپریل موثرتر از متاپرولول (یک مسدد بتا کاردیوسلکتیو) موجب کاهش پروتئینوری گردید. یک کاهش مشابه در پروتئینوری مستقل از فشارخون در بیماران دیابتی گرفتار میکروآلبومینوری که تحت درمان با «رامیپریل» بودند گزارش شد.

بسیاری از نتایج تجربی گزارش شده با توجهات همودینامیکی ساده آثار بازدارنده‌های ACE بر آلبومینوری تقابل دارد. با به کار بردن «لیزینوپریل» توانستند فشارخون را برای چندین هفته در بیماران گرفتار پروتئینوری پایین نگه دارند. هنگامی که فشارخون را با انفوزیون مقادیر پیش‌ساز آنژیوتانسین II (AGII) به سطح پیش از درمان برگردانیدند، دفع ادراری پروتئین همچنان پایین باقی ماند.

اثر مهارکننده‌های ACE روی پروتئینوری به نحو چشمگیری با نوع دارو ارتباط دارد. از نکات قابل ذکر این که مشاهده شده که ACEIs نیاز به



جدول ۲ - میانگین سطوح کراتینین سرم در بیماران گرفتار نارسایی کلیه که تحت درمان با داروهای مهارکننده ACE هستند (n = ۳۹) یا با داروهای دیگری فشارخون آن‌ها کنترل شده است. (n = ۴۱)

| کراتینین سرم (mg/l) | مهارکننده‌های ACE | سایر داروهای ضدفشارخون |
|-----------------------|-------------------|------------------------|
| ۱ - قبل از درمان | ۲۲/۳ | ۲۳/۹ |
| ۲ - ماه اول درمان | ۲۷/۰ | ۲۵/۵ |
| ۳ - ماه سوم درمان | ۲۶/۱ | ۲۶/۹ |
| ۴ - ماه ششم درمان | ۲۵/۸ | ۲۹/۶ |
| ۵ - ماه دوازدهم درمان | ۲۶/۵ | ۳۴/۵ |

بود، به صورت تصادفی (راندام) دو دسته شدند. گروهی انالاپریل و گروه دوم متاپرولول (از داروهای بتا بلاکر) دریافت نمودند. نتایج این تحقیق نشان داد که کاهش CFR در گروه اول (انالاپریل) کمتر از گروه دوم بود، هرچند کاهش فشارخون هر دو دارو در هر دو گروه یکسان بود.

در یک مطالعه دیگر، طی یک پیگیری دو ساله تفاوت معنی داری در میزان کاهش CFR میان گروه بیماران تحت درمان با انالاپریل و گروه دیگری که از سایر داروهای پایین آورنده فشارخون استفاده می‌کردند، مشاهده و گزارش شد.

در فرانسه نتایج مقدماتی یک تحقیق در دست انجام در مورد مقایسه انالاپریل با بتا - بلاکرها در ۹۹ بیمار گرفتار نارسایی کلیه نشان داد که سرانجام بیمارانی که کارشان به دیالیز کشیده شد، در گروه انالاپریل کمتر از گروه دیگر بود (۱۹ درصد در

پیشرفت نارسایی کلیه می‌شوند. Ruitope و همکارانش (در سال ۱۹۸۸) کاهش تصفیه گلوبولینی (GFR) را در بیماران دچار نارسایی کلیه که فشارخون آن‌ها با داروهای ضدفشارخونی غیر گروه مهارکننده‌های ACE، کنترل شده بود، مقایسه نمودند. هنگامی که این بیماران داروی ضدفشارخونشان را به مدت ۲۴ ساعت با کاپتوپریل عوض کردند، کاهش GFR از آنچه قبلاً مشاهده شده بود، کمتر گردید، هر چند نمی‌توان تأثیرات زمینه‌ای داروهای ضدفشارخون قبلی را نادیده گرفت.

در یک تحلیل گذشته نگر، پیشرفت بیماری کلیوی در ۳۹ بیمار دچار پرفشاری خون که ضمناً نارسایی کلیه هم داشتند و داروهای ACEIs مصرف می‌کردند با وضعیت ۴۱ بیمار مشابه که داروهای ضدفشارخون دیگری دریافت می‌نمودند، مقایسه گردید. حاصل کار نشان داد که سطح سرمی کراتینین به نحو معنی داری در بیماران دریافت‌کننده ACEIs کمتر از گروه مشابه بود (جدول ۲).

محققان دیگری نیز به این نتیجه رسیدند که استفاده از کاپتوپریل موجب کاهش تخریب (آسیب‌دیدگی) عملکرد کلیه در بیماران فشارخونی می‌شود که ضمناً دیابت وابسته به انسولین و پروتئینوری داشتند.

در بررسی دیگری که در سال ۱۹۹۲ انجام شد، ۴۰ بیمار گرفتار پرفشاری خون که ضمناً دیابت هم داشتند و عملکرد کلیوی آن‌ها دچار صدمه شده



در خاتمه، با توجه به این که مهارکننده‌های آنزیم مبدل به‌طور معمول نیاز به زمینه‌های بالینی دارند تردیدی نیست که گسترش این داروها موجب غنی‌سازی ابزارهای درمانی نفرولوژیست‌ها می‌شود، هرچند مکانیسم دقیق عمل آن‌ها در کلیه صدمه دیده تاکنون ناشناخته باقی مانده است.

منبع

Orth S. Nowicki M. Wiecek A. Nephroprotective Effect of ACE Inhibitors Drugs: 1993; 46(suppl.2): 189-196.

مقابل ۳۵ درصد).

باید توجه داشت که صرف نظر از این خاصیت که داروهای مهارکننده ACE در مقایسه با سایر داروهای ضد فشارخون به نحو موثرتری مانع پیشرفت نارسایی کلیه می‌شوند، این داروها از عوامل مؤثر کنترل فشارخون به شمار آمده و به نحو مطلوبی هم تحمل می‌شوند. به علاوه، از آنجا که بیش از ۸۰ درصد بیماران با نارسایی پیشرفته کلیه نیاز به درمان با چند دارو دارند، واقعا امکان کنترل فشارخون بدون گنجانیدن داروهای ACEIs در این مجموعه تلفیقی، وجود ندارد.



شب ادراری کودکان

دکتر مریم باباخانی، دکتر مجتبی سرکندی

پس از پنج سالگی بسترشان خیس می‌گردد. ۱ تا ۲ درصد اطفال مبتلا در این گروه قرار می‌گیرند.

■ شب ادراری ثانویه (اکتسابی)

این نوع شب ادراری معمولاً پس از ۵ سالگی زیادتر می‌شود و بیمار مبتلا حداقل ۱۲ ماه بستر خشک داشته است. تقریباً ۱۵ درصد بچه‌هایی که به مدرسه می‌روند و برای شب ادراری به دکتر مراجعه می‌کنند، از این دست هستند.

شب ادراری در پسرها، بچه‌های اول خانواده، طبقات پایین اجتماع و اطفالی که در مراحل اولیه زندگی خود استرس‌های شدید را تحمل کرده‌اند، شایعتر می‌باشد (۱، ۲).

■ علل این بیماری را می‌توان چنین طبقه

بندی کرد

* عوامل ژنتیک - که بسیار مهم هستند، در ۷۵ درصد پسر بچه‌های مبتلا به شب ادراری یکی

اولین مورد ثبت شده دفع ادرار شبانه به ۱۵۵۰ سال قبل از میلاد مسیح برمی‌گردد که برای آن لغت enuresis استعمال گردید. این لغت از واژه یونانی به معنی غرق شدن در ادرار یا ناتوانی کنترل ادرار مشتق شده است. شب ادراری دفع نامناسب ادرار در کودکی است که باید قادر به کنترل رضایت بخش دفع ادرار خود باشد، از آنجایی که عده زیادی از کودکان بستر خود را خیس می‌کنند، استفاده از واژه شب ادراری حداقل ۴ تا ۵ سال پس از تولد مناسب نیست. بیش از ۱۰ درصد کودکان مبتلا به شب ادراری برای مدت طولانی بستر خشک نداشته‌اند، اما تقریباً همه آن‌ها گاهی بستر خشک را تجربه کرده‌اند. بنابراین، شکل رایج این بیماری «شب ادراری متناوب» (Intermittent enuresis) است (۱).

■ شب ادراری اولیه

معمولاً کودکان مبتلا به شب ادراری اولیه پس از تولد هیچ‌گاه بستر خشک نداشته و به ندرت



خانواده‌ای غم و استرس وجود دارد و این عوامل ممکن است باعث شود تا کودک در معرض خطر مبتلا به شب ادراری قرار گیرد. این عوامل عبارتند از: اختلاف و دعوی پدر و مادر، جدایی کودک از مادر، جدایی والدین، مرگ یکی از والدین، مسافرت طولانی یکی از اعضای خانواده، فراموشی فیزیکی یا عاطفی کودک، جنگ، آوارگی و ... (۱، ۲).

* فعالیت آنتی‌دیورتیک - نشان داده اند که در بعضی از این بچه‌ها سطح وازوپرسین شبانه کمتر از آن‌های است که بستر خود را خیس نمی‌کنند (۲).
 * عوامل عضوی - در شب ادراری باید علل عضوی به خصوص عفونت و آنومالی‌های کلیوی را رد کرد. دختران مبتلا به شب ادراری بیشتر از پسرها مستعد ابتلا به عفونت هستند. در یک مطالعه روی ۸۹ دختر مبتلا به عفونت ادراری راجعه که ۵۶ مورد آن با شب ادراری همراه بود، با درمان عفونت، شب ادراری هم برطرف گشت. در سیستم‌سکوپی پسران مبتلا به شب ادراری، التهاب تریکون و پیشابراه بدون علل میکروبی دیده شده است. استنوز مجرای ادرار، دیابت بی مزه، نارسایی مزمن کلیه و سنگ کلیه از دلایل دیگر شب ادراری هستند (۱، ۲).

* الگوی خواب - والدین اعتقاد دارند که خیس کردن بستر به هنگام خواب سنگین اتفاق می‌افتد. با این حال، در بررسی الگوی خواب بین کودکان سالم و مبتلا به شب ادراری تفاوتی به چشم نمی‌خورد و خیس کردن بستر به صورت تصادفی در مراحل مختلف خواب روی می‌دهد (۱، ۲).

از وابستگان درجه اول این بیماری را داشت است (۱، ۲).

* بیماری - عده کمی از افراد مبتلا به شب ادراری در این دسته قرار می‌گیرند. به علاوه، این بیماری‌ها به ندرت خود را با خیس کردن بستر نشان می‌دهند، زیرا اغلب با ویژگی‌های بالینی خاص خودشان تظاهر پیدا می‌کنند. بنابراین، اطفال مبتلا به دیابت ملیتوس یا نارسایی کلیوی ممکن است بستر خود را خیس کنند (۱، ۲).

* ظرفیت مثانه - در شب ادراری اولیه اکثر اوقات تاخیر تکامل کنترل مثانه به چشم می‌خورد که شامل تاخیر رشد عمل سیستم عصب مرکزی است (۱). در شب ادراری، کاهش ظرفیت عمل مثانه قابل توجه می‌باشد و مثانه افراد مبتلا قابل تحریک است که با مقادیر کمی ادرار، نسبت به مثانه‌های طبیعی، فشار بیشتری بر آن‌ها وارد می‌آید (۲).

تعالیم نامناسبی که منجر به شب ادراری هستند عبارتند از: لوس بار آوردن کودکان، عدم پذیرش شب ادراری فیزیولوژیک از سوی والدین و تنبیهات بدنی برای دفع به موقع ادرار قبل از سن معین.

* حالت‌های روانی - اگر چه بیماری‌های خاص روانی باعث شب ادراری می‌گردند، اغلب بچه‌های مبتلا به شب ادراری، بیمار روانی نیستند. در هر



کند. ملاقات‌های مرتب برای پی‌گیری وضعیت بیمار و اطمینان از اجرای دستورات دارویی توسط وی ضروری می‌باشد (۱، ۲).

* دفتر یادداشت روزانه - از کودک می‌خواهیم دفتر یادداشتی درست کند که وقتی صبح‌ها از خواب بیدار می‌شود، تعداد بسترهای خشک خود را یادداشت کند و هر سه هفته یک بار کودک را عیادت نموده و برای هفته‌های تمیز تشویق گردد. برای اطفال کوچکتر، می‌توان از جدولی که مهره‌های رنگی روی آن می‌چسبد، استفاده کرد.

* تنبیه - عکس العمل شدید والدین با فرزندان و احیاناً تنبیهات سخت بدنی آن‌ها منجر به ادامه شب ادراری می‌گردد. با این وجود، مهم است به کودکان خاطر نشان ساخت که والدینشان و دیگران توقع دارند، بستر آن‌ها خشک باشد و از این بابت نگران هستند اما بسیار غیرعقلانه است که فشار زیادی بر کودکان وارد آورد. پدر و مادر باید از خجالت دادن، توهین و تنبیه کردن پرهیز نمایند (۱، ۲).

* تخلیه ادرار و بیدار کردن - بعضی از والدین دریافته‌اند که تخلیه ادرار قبل از استراحت و خواب روش مفیدی برای خشک بودن رختخواب در صبح روز بعد می‌باشد. از سوی دیگر، بیدار کردن کودک برای تخلیه مثانه، ۴ ساعت بعد از خواب یک مانور منطقی برای کاهش خیس شدن بستر است (۲).

* پرهیز از نوشیدن مایعات - بسیاری از والدین فکر می‌کنند وادار نمودن کودک به پرهیز از نوشیدن مایعات بعد از غذای شب (۳ تا ۵ ساعت قبل از خواب) می‌تواند مفید باشد. با این حال،

* آموزش نامناسب - تعالیم نامناسبی که منجر به شب ادراری می‌شوند، عبارتند از: لوس بار آوردن کودکان، عدم پذیرش شب ادراری فیزیولوژیک از سوی والدین و تنبیهات بدنی برای دفع به موقع ادرار قبل از سن معین.

* قبل از اقدام به درمان باید توجه داشت که هیچ علت عضوی موجب شب ادراری نیست. لمس شکم از نظر توده‌های شکمی و بررسی دستگاه تناسلی خارجی به خاطر ناهنجاری‌های مادرزادی و انجام آزمایش‌های پاراکلینیک، آزمایش ادرار از نظر قند، پروتئین، خون، وجود عفونت و اولتراسوند یا هر روش دیگر رادیولوژیک برای تعیین عفونت‌های معین دستگاه ادراری یا آنومالی دستگاه ادراری باید صورت پذیرد (۱، ۲).

■ درمان

* رفتار دکتر- پزشک باید مهربان و دقیق باشد. ممکن است هم کودک و هم والدین به خاطر این مساله غمگین و ناراحت باشند. باید آن‌ها را مطمئن ساخت که شب ادراری مساله رایجی است که به راحتی می‌تواند معالجه گردد و هر سال ۱۲ تا ۱۴ درصد بیماران به خودی خود بهبود می‌یابند.

بسیار مفید خواهد بود که پزشک، تاریخی را برای خشک کردن بستر بیمار ذکر کند تا این واقعیت را القا نماید که شب ادراری بالاخره قطع خواهد شد؛ برای مثال، اگر معالجه در اردیبهشت ماه شروع گردد، دکتر ممکن است تعطیلات تابستانی را به عنوان تاریخ بهبود بیمار و خشک بودن بستر اعلام



کودک، بیدار می‌کند. باید به والدین آموزش داد که به محض شنیدن صدای زنگ به اتاق کودک رفته و وی را برای تخلیه بقیه ادرار از خواب بیدار نمایند، احتمالاً آن‌ها مجبور هستند تا ۱۰ شب این کار را ادامه دهند و پس از این مدت به خاطر شرطی شدن، ممکن است خود کودک از خواب بیدار گردد. گاهی اوقات نیز صدای زنگ کاذب می‌باشد که به دلیل اتصال سیم‌های زنگ به یکدیگر است (۱، ۲).

●● در طول مدت درمان دارویی، روان درمانی کودک از اهمیت خاص و زیادی برخوردار است. ●●

در بعضی از کودکان این روش اثر فوری دارد اما معمولاً بهبود به تدریج خواهد بود و قبل از خشک شدن کامل، حدود ۲ شب بسترشان خیس می‌باشد. در عده‌ای بعد از ۲ ماه بستر کاملاً خشک خواهد بود و بهبود حاصل می‌گردد اما اکثراً احتیاج به ۴ ماه استفاده، پس از خشک شدن بستر دارند (۲).

* روش تمرین کنترل - در روز به کودک مایعات فراوان می‌دهیم و او را وادار می‌کنیم ادرار خود را تا آنجا که می‌تواند نگه دارد. ابتدا این زمان ۲ تا ۳ دقیقه و به تدریج ۳۰ تا ۴۰ دقیقه می‌باشد. این تمرین برای مثانه‌های کوچک مفید خواهد بود. روش دیگر برای تقویت اسفنکتر خارجی و عضلات داخلی شکمی وجود دارد که بدین نحو است: کودک را وادار می‌کنیم در حین ادرار نمودن

نوشیدن بیش از حد می‌تواند منجر به شب ادراری گردد اما نوشیدن به میزان طبیعی باعث آن نخواهد گشت (۱، ۲).

●● بعضی از والدین دریافته اند که تخلیه ادرار قبل از استراحت و خواب، روش مفیدی برای خشک بودن رختخواب در صبح روز بعد است. ●●

* استفاده از وسایل الکتریکی - وسایل الکتریکی متعددی مثل پد، پتو، شورت و ... وجود دارند که با داشتن حساسه‌های (Sensor) الکتریکی حساس به ادرار باعث بیدار شدن کودک می‌شوند و در ۷۰ تا ۸۰ درصد کودکان بهبودی ایجاد می‌کند. تکرار دوره درمان، می‌تواند باعث خشک شدن بستر در ۱۰ تا ۱۵ درصد بقیه گردد. باید اذعان داشت که این وسایل ارجحیتی بر یکدیگر ندارند اما هر کودکی، یک نوع را ترجیح می‌دهد. چنانچه با این وسایل آشنایی کافی وجود نداشته باشد یا افراد ناشی از آن استفاده کنند، نتایج خوبی به دست نمی‌آید و باید دفترچه راهنما یا برگه‌های آموزشی این وسایل را به والدین داد و نکات مهم آن را به‌طور شفاهی برایشان ذکر کرد. کودک باید هر شب زنگ این وسایل را بررسی کند تا مطمئن شود که آشکارساز یا حساسه در جای خود قرار دارد و زنگ روشن است. یکی از مسائلی که با استفاده از این وسایل اتفاق می‌افتد و بسیار رایج می‌باشد، آن است که صدای زنگ آن در خانه، همه را، به غیر از خود



ناگهان ادرار خود را نگه داشته و دیگر به تخلیه آن ادامه ندهد (۲).

■ دارو درمانی

اگر ظرفیت مثانه طبیعی باشد، در این صورت استفاده از اسپری دسموپرسین و داخل بینی داروی انتخابی است. دسموپرسین یک آنالوگ صناعی ADH می‌باشد و موجب افزایش جذب مجدد آب از توپول‌های کلیوی می‌گردد. این دارو در درمان دیابت بی مزه به کار می‌رود. مصرف آن برای درمان شب ادراری ۱۰۰ تا ۴۰۰ میکروگرم در روز است که شب‌ها قبل از خواب استفاده می‌شود. برای تعیین مقدار مصرف مناسب دسموپرسین خوراکی، محققان سوئدی مطالعه‌ای روی ۲۵ نوجوان مبتلا به شب ادراری انجام دادند، در ۳ مورد عکس العمل بالینی قابل توجه نسبت به ۲۰۰ میکروگرم دارو وجود داشت. در ۱۰ مورد تجویز ۴۰۰ میکروگرم و در ۹ مورد عکس العمل نسبت به هر دو دوز، مناسب بود و تعداد متوسط شب‌های خیس شدن از نزدیک به ۵ بار در هفته به ۲/۵ بار در هفته کاهش یافت. در طول مرحله دوم مطالعه، از یک تجربه متقاطع دوسویه کور در ۱۰ نوجوان استفاده گشت و تجویز دسموپرسین به‌طور قابل توجه موجب کاهش متوسط تعداد شب‌های خیس شدن در مقایسه با دارونما شد (۱/۸ در برابر ۴/۱ در هفته). در مرحله نهایی، ۲۳ نوجوان برای ۱۲ هفته دیگر تحت درمان با دسموپرسین قرار گرفتند، در ۱۱ نفر به‌طور کامل این حالت دیده نشد، در ۵ مورد عکس العمل درمانی

متوسط بود و در ۷ مورد عکس العملی مشاهده نگشت. دو هفته پس از پایان مطالعه، ۶ نوجوان به‌طور کامل درمان شده بودند. بروز سردرد موقتی و درد شکم ضمن مصرف این دارو شایع است اما به نظر می‌آید استفاده از این دارو مطمئن باشد (۳، ۴). مؤثرترین داروی انتخابی برای شب ادراری، ایمی پرامین (Imipramin) است که مکانیسم اثر آن در شب ادراری ناشناخته می‌باشد ممکن است مکانیسم آن تاثیر در خواب و یا احتمالاً به علت خواص کولینرژیک بودن و افزایش ظرفیت مثانه در جمع‌آوری ادرار بیشتر باشد. اثر بهبودی در هفته اول ظاهر و با ادامه درمان به مدت یک ماه کامل می‌شود. گاهی در اثر قطع دارو شب ادراری عود می‌کند، در این صورت به مدت سه ماه دیگر باید به درمان ادامه داد. ایمی پرامین در کودکان زیر ۴ تا ۵ سال نباید مصرف شود. ممکن است یک دوز ۲۵ تا ۵۰ میلی‌گرمی هر شب مؤثر واقع گردد. عوارض جانبی که با این دارو مشاهده می‌گردد، عبارتند از: تاکیکاردی، هیپوتانسیون، بی‌قراری، کابوس شبانه، خشکی دهان و اختلالات خونی (۱، ۲، ۳). در کودکانی که دارای مثانه کوچک و کم ظرفیت هستند می‌توان از داروهای آنتی‌کلینرژیک مثل اکسی بوتینین کلراید (دیتروپان) ۵ میلی‌گرم دو بار در روز استفاده کرد. این دارو اثرات ضداسپاسمودیک روی عضلات صاف داشته و موجب شل شدن عضلات مثانه و در نهایت، افزایش گنجایش و ظرفیت مثانه می‌گردد. برای تخمین محاسبه ظرفیت مثانه معمولاً از فرمول زیر استفاده می‌شود:



۲ + سن بر حسب سال = ظرفیت مثانه بر حسب اونس

در طول مدت درمان دارویی، روان درمانی کودک از اهمیت خاص و زیادی برخوردار است (۱، ۲). بنابراین اصول درمان بر سه نکته استوار است:

- ۱ - کاهش ADH سرم
- ۲ - افزایش ظرفیت مثانه
- ۳ - ایجاد شرایط خاص برای درمان

مثل استفاده از پتوهای دارای زنگ اخبار، شورت زنگ‌دار و ...

منابع

1. Coe FL. Alterations in urinary function. in: Wilson JD. et al (eds). Harrison's principle of internal Medicine. 12th ed. vol I. New york: McGraw - Hill; 1991: 271-278.
2. Meadow R. Childhood Enuresis. Medicine International 1995; 23: 211-214.
3. Cove - Smith R. Drugs and the kidney. Medicine International. 1995; 3: 165-173.
4. Meadow R. Oral desmopressin for childhood enuresis. Pediatrics. 1994; 94: 841-846.