

بررسی ترکیب آلبومین با فورزماید در مقایسه با تجویز فورزماید به تنهایی در میزان حجم ادرار در بیماران سندرم نفروتیک

دکتر علی غفاری مقدم^۱، دکتر خدیجه مخدومی^۲، دکتر علیرضا مهدی زاده خلیفانی^۳

تاریخ دریافت 84/10/4 - تاریخ پذیرش 85/9/22

چکیده

پیش زمینه و هدف: سندرم نفروتیک حالتی است که به صورت ادم، پروتئین اوری، هایپوآلبومینمی و هیپرتری گلیسیریدی مشخص می شود. علت آن بیماری های گلوبومرولی است که باعث دفع پروتئین ادراری بیشتر از ۳/۵ گرم در روز می شوند. یکی از مشکلات مهم در این بیماران ادم ژنرالیزه می باشد، جهت کاهش ادم استفاده از دیورتیک به خصوص فورزماید درمان انتخابی است. هایپوآلبومینمی باعث کاهش اثر فورزماید می گردد، لذا درمان با فورزماید به همراه تزریق آلبومین صورت می گیرد تا اثر فورزماید را تشدید کند و از طرفی با افزایش سطح آلبومین سرم اختلالات ناشی از کاهش فشار انکوتیک اصلاح گردد. هدف از اجرای این طرح مقایسه میزان دفع سدیم و حجم ادرار ۲۴ ساعته بعد از مصرف فورزماید به تنهایی و فورزماید به همراه آلبومین در بیماران سندرم نفروتیک بود.

مواد و روش کار: در یک کارآزمایی بالینی که بر روی ۱۰ نفر از بیماران دارای سندرم نفروتیک که به روش نمونه گیری تصادفی ساده انتخاب شده بودند، بیماران به طور تصادفی در ۴ گروه قرار گرفتند. سه پروتکل درمانی نیز به طور تصادفی برای آنها انتخاب گردید. هر گروه از بیماران در نهایت ۳ پروتکل را دریافت نمودند و ترتیب تجویز به طور تصادفی بود. اطلاعات جمع آوری و با استفاده از تست های غیرپارامتریک در نرم افزار آماری SPSS آنالیز گردید.

یافته ها: در این مطالعه متوسط حجم ادرار بعد از دریافت پروتکل های آلبومین، فورزماید و آلبومین همراه با فورزماید به ترتیب 742 ml ($SD=528$)؛ 1707 ml ($SD=971$) و 2175 ml ($SD=971$) بود که با آنالیز آماری این اختلاف میانگین ها معنی دار بودند ($P=0/015$). در مورد کسر دفعی سدیم اختلاف میانگین ها بعد از دریافت پروتکل های مذکور معنی دار بودند ($P=0/000$) به طوری که با همان ترتیب بالا کسر دفعی سدیم عبارت از $0/251$ ($SD=0/251$)؛ $0/196$ ($SD=0/250$) و $0/177$ ($SD=0/21$) بود به طوری که حداقل کسر دفعی سدیم بعد از دریافت پروتکل ترکیبی $0/14$ بود ولی این میزان بعد از دو پروتکل دیگر به ترتیب $0/16$ و $0/19$ بودند. میزان سدیم ادراری ۲۴ ساعته نیز بعد از پروتکل های مذکور به ترتیب $10/3$ ؛ $10/27$ ($SD=0/27$)؛ $20/4$ و $20/6$ ($SD=7/45$) بود. در مورد میزان فیلتراسیون گلوبومرولی بیماران نیز باید اظهار کرد که مقادیر به ترتیب $10/4/5$ ، $9/6/6$ و $10/6/6$ بودند که بعد از دریافت پروتکل های مذکور با ($P=0/021$) ارتباط معنی داری را نشان داد.

بحث و نتیجه گیری: نتایج این مطالعه نشان می دهد که تجویز آلبومین به تنهایی و آلبومین همراه فورزماید به بیماران دچار سندرم نفروتیک که عملکرد کلیوی طبیعی داشته اند، باعث دفع سدیم ادراری و حجم ادراری متفاوتی می شود. افزودن آلبومین به فورزماید در بیماران سندرم نفروتیک می تواند باعث افزایش دفع سدیم و حجم نسبت به فورزماید به تنهایی شود که این اثر به واسطه افزایش GFR و نیز افزایش اثرات دیورتیکی فورزماید می باشد.

کل واژگان: آلبومین، فورزماید، سندرم نفروتیک

مجله پزشکی ارومیه، سال هجدهم، شماره اول، ص ۴۲۶-۴۲۲، بهار ۱۳۸۶

آدرس مکاتبه: ارومیه دانشگاه علوم پزشکی - بیمارستان امام خمینی - بخش نفرولوژی - علی غفاری مقدم

E-mail: ghafari@umsu.ac.ir

^۱ استادیار گروه نفرولوژی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه (نویسنده مسئول)

^۲ استادیار گروه نفرولوژی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

^۳ دستیار گروه نفرولوژی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

مقدمه

شود که ارتباطی با اثر دیورتیکی فورزماید ندارد (۱۰ و ۱۳).

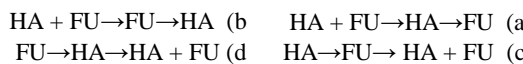
سوم اینکه رسیدن آلبومین به منطقه توبولی قوس هنله باعث می شود که فورزماید ترشح شده به داخل توبول مجدداً به آلبومین متصل شده و مانع اثر فورزماید برگیرنده هایش شود (۳-۵).

موارد فوق و گران قیمت بودن آلبومین و نیز اثرات جانبی آن باعث شد تا مطالعه ای جهت مقایسه دفع سدیم و حجم ادرار ۲۴ ساعته بعد از مصرف فورزماید به تنهایی و فورزماید به همراه آلبومین در بیماران سندرم نفروپیک انجام گیرد.

مواد و روش کار

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی بوده که بر روی ۱۰ نفر از بیماران با سندرم نفروپیک (با سدیم intake استاندارد شده) که بیماری آنها براساس کراتریاهای سندرم نفروپیک شامل: پرتینوری بیش از ۳/۵ گرم در ۲۴ ساعت، هیپوآلبومینمی (سطح Alb پلاسما کمتر از ۳/۵ گرم در دسی لیتر)، ادم و هیپرلیپیدمی به اثبات رسیده است از تاریخ اول بهمن ماه سال ۱۳۸۲ تا آخر دی ماه سال ۱۳۸۳ در بیمارستان امام خمینی ارومیه پذیرش شده اند به روش تصادفی ساده انتخاب و مورد ارزیابی قرار گرفتند. بیماران به طور تصادفی در ۴ گروه قرار گرفتند. سه پروتکل درمانی نیز به طور تصادفی برای آنها انتخاب گردید. هرگروه از بیماران در نهایت ۳ پروتکل را دریافت نمودند و ترتیب تجویز به طور تصادفی بود. پروتکل ها به شرح زیر بودند:

- ۱- ۲mg/Kg/TDS فورزماید (FU) + محلول ham (۰۰۱ سی سی نرمال سالین)
- ۲- ۰/۵ g/Kg/TDS آلبومین (HA) + محلول sham (نرمال سالین یا رینگر لاکتات)
- ۳- ۲mg/Kg/TDS + FU ۰/۵ g/Kg/TDS HA که قبلاً مخلوط شده است (همگی به مدت ۶۰ دقیقه و داخل وریدی) ترتیب دریافت پروتکل ها نیز به شرح زیر بود:



این ترتیب ها به طور تصادفی برای ۴ گروه که آنها نیز به طور تصادفی انتخاب شده بودند، تجویز گردید. فواصل هر مرحله از تجویز ۴۸ ساعت بود. قبل از شروع تزریقات دارویی و نیز بعد از ۱۲، ۲۴، و ۴۸ ساعت بعد از هر تزریق کراتینین سرم، حجم ادرار، کراتینین ادرار و سدیم ادرار اندازه گیری شدند.

معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از:

سندرم نفروپیک حالتی است که با ادم، پروتین اوری، هایپوآلبومینمی و هیپرتری گلیسیریدمی مشخص می شود. علت آن بیماری های گلوبولری است که باعث دفع پروتین ادراری بیشتر از ۳/۵ گرم در روز می شوند. از علل بروز سندرم نفروپیک می توان به دسته زیادی از بیماری های اولیه از قبیل بیماری های عفونی، بیماری های کلاژن واسکولر، بدخیمی ها و داروها اشاره کرد. در برخی موارد که برای سندرم نفروپیک علت خاصی پیدا نشود، آن را ایدیوپاتیک می نامند.

یکی از مشکلات مهم این بیماران ادم ژنرالیزه است که گاهی موارد باعث ایجاد علائم بالینی وخیم مانند ادم ریه، نارسایی قلبی و فشارخون بالا می شود. علت ایجاد ادم در این بیماران شامل کاهش احتمال GFR، عدم دفع سدیم در توبول های دیستال به طور اولیه و هایپوآلبومینمی می باشد (۱).

هایپوآلبومینمی با کاهش فشار انکوتیک باعث خروج آب از فضاهای عروقی شده که این نیز منجر به کاهش حجم موثر در گردش می شود و پدیده های باز جذب سدیم را در قسمت های مختلف توبولی تشدید می کند، کاهش حجم موثر در گردش خون باعث کاهش جریان خون کلیه و کاهش GFR و کاهش دفع سدیم می شود (۲).

یکی از راه های درمان ادم در این بیماران استفاده از دیورتیک به خصوص دیورتیک های موثر بر قوس هنله است که در این میان فورزماید به عنوان درمان انتخابی شناخته شده است (۲).

مکانیسم اثر فورزماید مهار باز جذب سدیم، پتاسیم و کلر در قوس هنله است که برای اعمال اثر بایستی از طریق فضای توبولی به قوس هنله برسد. در حالت معمول فورزماید بعد از جذب گوارشی یا تزریق وریدی به آلبومین متصل شده و توسط آلبومین به مویرگ های پری توبولی در توبول پروگزیمال رسیده و با ترشح توبولی وارد فضای توبولی شده و به محل اصلی در قوس هنله می رسد (۳-۵).

در افراد با هایپوآلبومینمی، فورزماید در فضاهای خارج سلولی منتشر شده و مقدار کمتری به محل ترشح می رسد که این باعث کاهش اثر فورزماید می گردد (۴). این موضوع باعث شده است که در افراد دچار سندرم نفروپیک درمان با فورزماید به همراه تزریق آلبومین صورت گیرد تا اثر فورزماید را تشدید کند و از طرفی با افزایش سطح آلبومین سرم تا حدی اختلالات ناشی از کاهش فشار انکوتیک اصلاح گردد (۶) و (۹). اثر بخشی آلبومین به همراه فورزماید از چند نظر قابل تجزیه نظر است. اول اینکه آلبومین تزریق شده در مدت کوتاهی از طریق گلوبول ها دفع می شود (۱۰ و ۱۱). دوم اینکه تزریق آلبومین با افزایش حجم موثر در گردش باعث افزایش GFR می شود که آن نیز باعث افزایش دفع سدیم می

ارزیابی) جمع آوری و با استفاده از تست های غیرپارامتریک در نرم افزار آماری SPSS آنالیز گردید.

یافته ها

در این مطالعه متوسط حجم ادرار بعد از دریافت پروتکل های آلومین، فورزماید و آلومین همراه با فورزماید به ترتیب (SD=۹۷) و ۱۷۰۷ ml (SD= ۷۴۵); ۷۴۲ ml (SD= ۵۲۸) بود که با آنالیز آماری این اختلاف میانگین ها معنی دار بودند (P= ۰/۰۱۵) (جدول شماره ۱). در مورد کسر دفعی سدیم اختلاف میانگین ها بعد از دریافت پروتکل های مذکور معنی دار بودند (P= ۰/۰۰۰) به طوری که با همان ترتیب بالا کسر دفعی سدیم عبارت از (SD= ۰/۲۵۱) ۱۱/۹۶%; (SD= ۰/۲۱) ۳/۱۸% و (D= ۰/۲۱) ۴/۷۷% بود به طوری که حداقل کسر دفعی سدیم بعد از دریافت پروتکل ترکیبی ۴/۴ بود ولی این میزان بعد از دو پروتکل دیگر به ترتیب ۱/۶ و ۲/۹ بودند (جدول شماره ۲). میزان سدیم ادراری ۲۴ ساعته نیز بعد از پروتکل های مذکور به (SD= ۶/۸۶) ۱۱/۸۳%; (SD= ۵/۲۷) ۲۰/۸۴% و (SD= ۸/۴۵) ۲۶% بود (جدول شماره ۳). در مورد میزان فیلتراسیون گلومرولی بیماران نیز باید اظهار کرد که مقادیر به ترتیب ۱۰۴/۵، ۹۶/۶ و ۱۰۶/۶ بودند که بعد از دریافت پروتکل های مذکور با (P= ۰/۰۲۱) ارتباط معنی داری را نشان داد (جدول شماره ۴).

۱. معیارهای سندرم نفروتیک شامل پروتئین اوری بیش از ۳/۵ gr/۲۴h، هایپوآلبومینمی (سطح آلبومین پلاسما کمتر از ۳/۵ g/dl)، آدم، هایپرلیپیدمی
۲. بیمارانی که برای نخستین بار با تشخیص سندرم نفروتیک بستری شده و دارای ادم هستند.
- معیارهای خروج از مطالعه نیز عبارت بودند از:
 ۱. بیمارانی که در حین شروع مطالعه آنوریک شوند.
 ۲. بیمارانی که قبل از اتمام پروتکل ها ادم آنها برطرف شود.
 ۳. بیمارانی که قادر به اجرای دستورات نبوده و یا از همکاری $\geq ۸/۵$ یا نیاز به انسولین روزانه بیش از ۰۰۱ واحد.
 ۴. بیمارانی که دارای سندرم نفروتیک شناخته شده قبل از پذیرش اخیر در بیمارستان باشند و برحسب پاتولوژی آن داروهای استروئیدی و یا سایتوتوکسیک یا سیکلوسپورین دریافت کنند.
 ۵. بیمارانی که به هر نحو نتوان اقدامات مداخله ای را در مورد آنها انجام داد.
 ۶. بیمارانی که قبل از شروع مطالعه دیورتیک مصرف کرده اند.

در نهایت پس از اتمام تمام پروتکل های درمانی اطلاعات براساس گزارش های آزمایشگاهی (برحسب متغیرهای مورد

جدول شماره ۱: مقایسه حجم ادرار ۲۴ ساعته در گروه های مختلف درمانی

	N	Mean	Std.Dev	Min	Max
VOL(ALB)	1	742.00	825.599	380.00	1900.00
VOL(FUR)	1	1707.00	745.207	300.00	2500.00
VOL(ALB+FUR)	1	2175.00	971.885	900.00	4700.00

جدول شماره ۲: کسر دفعی سدیم در گروه های مختلف درمانی

	N	Mean	Std.Dev	Min	Max
FENa(ALB)	10	1.9600	.24585	1.60	2.40
FENa(FUR)	10	3.1800	.22010	2.90	3.60
FENa(ALB+FUR)	10	4.7700	.20575	4.40	5.10

جدول شماره ۳: میزان سدیم دفعی ادرار ۲۴ ساعته در گروه های مختلف درمانی

	N	Mean	Std.Dev	Min	Max
Na(ALB)	10	118.300	6.86456	111.00	130.00
Na(FUR)	10	208.400	5.27468	202.00	218.00
Na(ALB+FUR)	10	260.400	8.44854	250.00	280.00

جدول شماره ۴: میزان فیلتراسیون گلومرولی در گروه های مختلف درمانی

	N	Mean	Std.Dev	Min	Max
GFR(ALB)	10	104.500	5.03874	96.00	112.00
GFR (FUR)	10	96.6000	6.68664	90.00	110.00
GFR (ALB+FUR)	10	106.600	4.94862	99.00	115.00

(کسر دفعی سدیم) در گروه های مورد مطالعه معنا دار می باشد، افزایش اثرات دیورتیکی فورزماید در گروه دریافت کننده آلبومین فورزماید با فورزماید به تنهایی نمی تواند فقط با افزایش GFR به واسطه آلبومین توجیه شده و بیانگر افزایش اثرات دیورتیکی فورزماید در این گروه می باشد. نتیجه آنکه، افزودن آلبومین به فورزماید در بیماران سندرم نفروتیک می تواند باعث افزایش دفع سدیم و حجم ادرار نسبت به فورزماید به تنهایی شود که این اثر به واسطه افزایش GFR و نیز افزایش اثرات دیورتیکی فورزماید می باشد. با توجه به اینکه نتایج برخی مطالعات قبلی مشابه و برخی متفاوت با نتایج این مطالعه هستند (۱۷-۱۴)، انجام مطالعات وسیع تر توصیه می شود.

بحث

نتایج این مطالعه نشان می دهد که تجویز آلبومین به تنهایی و آلبومین همراه فورزماید به بیماران دچار سندرم نفروتیک که عملکرد کلیوی طبیعی داشته اند، باعث دفع سدیم ادراری و حجم ادراری متفاوتی می شود. از آنجایی که میزان سدیم دریافتی در طی درمان در بیماران مورد مطالعه ثابت در نظر گرفته شده است. افزایش سدیم دفعی می تواند ناشی از افزایش GFR به علت تجویز آلبومین که باعث افزایش حجم موثر در گردش می شود، باشد. و یا اینکه با افزایش اثر دیورتیکی فورزماید ایجاد شده باشد. از آنجا که GFR در گروه های مورد مطالعه تفاوت معنا دار داشته است، افزایش دفع سدیم و حجم می تواند تا حدی ناشی از افزایش GFR در گروه های دریافت کننده آلبومین باشد. اما چون تفاوت در FENa

References:

1. Barter DC. Resistance to diuresis: emphasis on a pharmacological Perspective. *Drugs* 1981; 22: 477-94.
2. Inoue M, Okajima K, Itoh K, Ando Y, Watanabe N, Yasaka T, et al. Mechanism of furosemide resistance in analbuminemic rats and hypoalbuminemic patients. *Kidney Int* 1987; 32: 198 - 203.
3. Sjostrom PA, Odling BG, Beermann BA, Karlberg BE. Pharmacokinetics and effects of frusemide in patients with the nephrotic syndrome. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 37: 173-80.
4. Kirchner KA, Voelker JR, Brater DC. Intratubular albumin blunts the response to furosemide- a mechanism for diuretic resistance in the nephrotic syndrome. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 252: 1097-101.
5. Burg MB. Tubule chloride transport and the mode of action of some diuretics. *Kidney Int* 1976; 9: 189-97.
6. Seely JF, Dirks JH. Diuretic site of action. *Kidney Int* 1977; 11: 1-8.
7. Green TP, Mir Kin BL. Furosemide disposition in normal and protein uric rats: Urinary drug-protein binding as a determinant of drug excretion. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 218: 122-7.
8. Ellison DH. The physiologic basis of diuretic synergism: Its role in treating diuretic resistance. *Ann Intern Med* 1991; 114: 886-94.
9. Akcicek F, Yalniz T, Basci A, Ok E, Mees EJ. Diuretic effect of frusemide in patients with nephrotic syndrome: Is it potentiated by intravenous albumin? *Br Med J* 1995; 310: 162-3.
10. Fliser D, Zurbruggen I, Mutschler E, Bischoff I, Nussberger J, Franek E, et al. Coadministration of albumin and furosemide

- in patients with the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1999; 55: 629-34.
11. Kim D-H, Earm JH, Han JS, Kim HY, Oh TG, Huh W, et al. Does albumin infusion enhance the diuretic action of furosemide in nephrotic syndrome? *Korean J Nephrol* 1998; 17: 567-73.
 12. Farthing D, Karnes T, Gehr TWB, March C, Fakhry I, Sica DA. External-standard high-performance liquid chromatographic method for quantitative determination of furosemide in plasma by using solid-phase extraction and on-line elution. *J Pharm Sci* 1992; 81: 569-71.
 13. Davison AM, Lambie AT, Verth AH, Cash JD. Salt-poor human albumin in management of nephrotic syndrome. *Br Med J* 1974; 16: 481-4.
 14. Mattana J, Patel, Ilunga C, Singhal PC. Furosemide-albumin complexes in refractory nephrotic syndrome and chronic renal failure. *Nephron* 1996; 73: 122-3.
 15. Rane A, Villeneuve JP, Stone WJ, Nies AS, Wilkinson GR, Branch RA. Plasma binding and disposition of furosemide in the nephrotic syndrome and in uremia. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 24: 199-207.
 16. Agarwal R, Gorski JC, Sundblad K, Brater DC. Urinary protein binding does not affect response to furosemide in patients with nephrotic syndrome. *J Am Sci Nephrol* 2000; 11: 1100-5.
 17. Okusa MD, Ellison DH. Physiology and pathophysiology of diuretic action. In: Seldin DW, Giebisch G, (Editors). *The Kidney*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. P. 2878-922.