

# مقایسه تغییرات الکتروکاردیوگرام و میزان سدیم، پتاسیم، کلسیم و منیزیم سرم و ادرار در تجویز بولوس و انفوزیون مداوم وریدی فوروزماید در سگ

مهرداد نشاط قراملکی<sup>۱\*</sup>، میرهادی خیاط نوری<sup>۲</sup>، غفور موسوی<sup>۳</sup>، رضا خلیج<sup>۴</sup>، سید فرهاد ریاضی<sup>۴</sup>

۱- استادیار گروه علوم درمانگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز-ایران.

۲- استادیار گروه پاتوبیولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز-ایران.

۳- استادیار گروه علوم درمانگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز-ایران.

۴- دانشجوی دکتری دامپزشکی دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز-ایران.

\* نویسنده مسئول: dr.neshat@iaut.ac.ir

دریافت مقاله: ۶ مرداد ۸۸ پذیرش نهایی: ۱۸ دی ۸۸

## Comparison of electrocardiogram changes and Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> and Mg<sup>2+</sup> levels of serum and urine in bolus injection and continous infusion of furosemide in dog

Neshat Gharamaleky, M.<sup>1\*</sup>, Khayat Nouri, M.H.<sup>2</sup>, Mousavi, Gh.<sup>3</sup>, Khalej, R.<sup>4</sup>, Riazi, S.F.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Assistant Professor of Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Islamic Azad University, Tabriz Branch, Tabriz-Iran. <sup>2</sup>Assistant Professor of Department of Pathobiology, Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Islamic Azad University, Tabriz Branch, Tabriz-Iran. <sup>3</sup>Assistant Professor of Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Islamic Azad University, Tabriz Branch, Tabriz-Iran. <sup>4</sup>Faculty of Veterinary Medicine, Islamic Azad University, Tabriz Branch, Tabriz-Iran.

### Abstract

Furosemide is a loop diuretic that with affecting on ascending part of henles tubule, increase urine volume. With attention to direct effect of furosemide on Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> and Mg<sup>2+</sup> levels and cell functions (neuron, heart, muscle), it seems that the route of administration of furosemide, can influence the level of abovementioned cations. When this drug can be effective that has minimum changes on electrolyte levels. In this study we compare the bolus injection versus continues infusion of furosemide on electrocardiogram changes and Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> and Mg<sup>2+</sup> levels of serum and urine. In this study, sixteen domestic male dogs were selected randomly and divided to two groups. In group 1, bolus injection of furosemide (6mg/kg) and in group 2, continous infusion of furosemide with same dose were administrated. Then in both group before (time 0) and 30 minute, one, two, four and eight hour after injection, electrocardiogram were recorded and urine and serum electrolyte levels were collected. In electrocardiogram heart rate (HR), P wave duration (PD), P wave amplitude (PA), PR interval (PR int), QRS duration (QRS D), R amplitude (RA), ST segment (ST seg) and QT interval (QT int) were evaluated. Result showed that the urine level of sodium in bolus injection of furosemide significantly increased ( $p < 0.05$ ) compared with continuous infusion. Also we did not found any significant change in electrocardiogram. However study of cardiac function and electrolyte disturbance needs to more investigation. *Vet. Res. Bull.* 6,1: 11-17,2010.

**Keywords:** Furosemide, Serum and Urine Cationes, Electrocardiogram, Dog.

## چکیده

فوروزماید یک مدر قوسی می باشد که با اثر بر قسمت صعودی قوس هنله باعث افزایش حجم ادرار می شود. با توجه به اثر مستقیم فوروزماید در تغییر میزان یونهای سدیم، پتاسیم، کلسیم و منیزیم و از طرفی نقش این عناصر در عملکرد سلولی (قلب، عصب، عضله) به نظر می رسد که نحوه تجویز دارو می تواند در غلظت سرمی یونهای فوق الذکر موثر باشد. تجویز این دارو در شرایطی مناسب است که کمترین تاثیر را بر روی بالانس الکترولیتی داشته باشد. در تحقیق حاضر سعی شده است تا با تجویز بولوس و انفوزیون مداوم وریدی فوروزماید، تاثیر این دارو بر روی تغییرات الکتروکاردیوگرام و غلظت خونی و ادراری یونهای سدیم، پتاسیم، کلسیم و منیزیم مقایسه گردد. در این مطالعه، دو گروه هشت تایی سگ نر به طور تصادفی انتخاب و در گروه اول فوروزماید با دوز 6 mg/kg به صورت بولوس و در گروه دوم فوروزماید با همین دوز به صورت انفوزیون مداوم داخل وریدی تزریق شد و در زمانهای صفر (قبل از تجویز دارو)، 30 دقیقه، 1 و 2 و 4 و 8 ساعت بعد از تجویز الکتروکاردیوگرام، نمونه خون و ادرار اخذ شد. بعد از تهیه سرم، میزان یونهای سدیم، پتاسیم، کلسیم و منیزیم سرم و ادرار اندازه گیری شدند. همچنین از روی الکتروکاردیوگرام، تعداد ضربان قلب (HR) و تغییرات امواج الکتریکی شامل: پهنای موج (P)P، دامنه موج (P)P، فاصله بین موج P و موج (R)P، پهنای موج (QRS)QRS، دامنه موج (R)R، قطعه (ST seg)ST، فاصله بین موج Q و موج (int)T (QT) مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که غلظت یون سدیم دفع شده از ادرار، در روش بولوس به صورت معنی دار ( $p < 0.05$ ) بیشتر از روش انفوزیون وریدی می باشد. همچنین با وجود تغییرات در تعداد ضربان قلب و الکتروکاردیوگرام، از نظر آماری این تغییرات معنی دار نبود. با این وجود تغییرات غلظت کاتیون های سرم و ادرار و اختلالات ایجاد شده در عملکرد قلب نیاز به مطالعات بیشتری دارد. پژوهشنامه دامپزشکی، ۱۳۸۹، دوره ۶ شماره ۱، ۱۷-۱۱.

واژه های کلیدی: فوروزماید، کاتیون های سرم و ادرار، الکتروکاردیوگرام، سگ.



مسمومیت شدید شود (۳ و ۱۴ و ۱۵ و ۱۶). اثرات جانبی فوروزماید شامل عدم تعادل الکترولیتی، آلكالوز متابولیک، هیپوکالمی، هیپوناترمی، هیپومنیزیمی، هیپوکلرمی، هیپوکلسمی و دهیدراتاسیون می باشد که در ترکیب با دیگوکسین این اثرات جانبی افزایش می یابد (۱ و ۸ و ۲۳ و ۲۴). در انسان روابط معنی داری بین استفاده از مدرهای موثر بر قوس و ریسک آریتمی های قلبی گزارش شده است که به علت القاء هیپومنیزیمی و هیپوکالمی می باشد (۳ و ۱۵ و ۱۸). با توجه به شیوع بیماری کرم قلب در سگ که در نهایت منجر به نارسایی احتقانی قلب و آسیت محوطه بطنی می گردد، تجویز فوروزماید در درمان این بیماری غیرقابل اجتناب بوده و به نظر می رسد که با بررسی نحوه تجویز این دارو در سگ بتوان راهکار مناسبی را پیشنهاد کرد. تجویز انفوزیون فوروزماید به نظر می رسد که نسبت به تجویز بولوس یک روش ارجح و بدون خطر باشد. بنابراین در تحقیق حاضر سعی شده است تا با مقایسه تجویز داخل وریدی بولوس و انفوزیون مداوم وریدی فوروزماید، تاثیر این دارو بر روی غلظت خونی و ادراری یونهای سدیم، پتاسیم، کلسیم و منیزیم مشخص گردد. از طرف دیگر چون تمام تحقیقات انجام شده قبلی در انسانهای بیمار صورت گرفته و هیچگونه تحقیقی در داخل و خارج از کشور مبنی بر اثر این دارو بر تغییرات الکتروکاردیوگرام در سگ وجود ندارد و به دلیل وجود تفاوت های گونه ای بین انسان و حیوانات، تحقیق در این مورد امری ضروری به نظر می رسد.

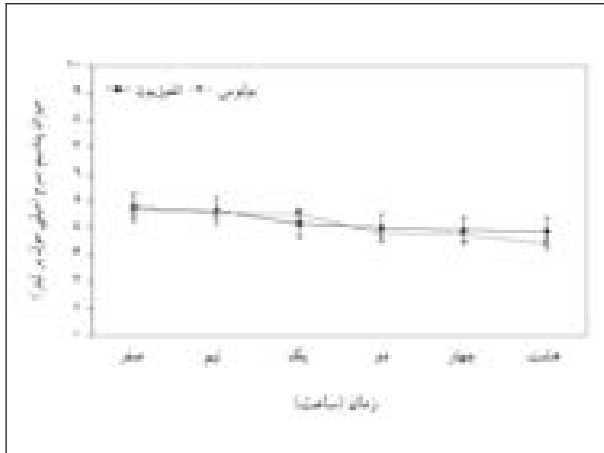
### مواد و روش کار

در این مطالعه (تجربی - مداخله ای)، شانزده قلاده سگ نژاد بومی مخلوط جنس نر با سن متوسط ۱۲ الی ۳ سال به طور تصادفی انتخاب و مورد آزمایش قرار گرفت. قبل از انجام آزمایشات، معاینه بالینی از نظر سلامتی حیوانات صورت گرفته و برای دفع آلودگی انگلی احتمالی از دو داروی مبندازول  $20\text{mg/kg}$  و پرازی کوانتل  $5\text{mg/kg}$  استفاده شد. سپس حیوانات به دو گروه (در هر گروه هشت قلاده) تقسیم شدند به طوری که در گروه اول سگ ها فوروزماید (شرکت داروپخش) با دوز  $6\text{mg/kg}$  به صورت بولوس داخل وریدی یکجا دریافت کرده و در زمانهای صفر (قبل از تجویز دارو)، ۳۰ دقیقه، ۱ و ۲، ۴ و ۸ ساعت بعد از تجویز الکتروکاردیوگرام، نمونه خون و ادرار اخذ شد. در گروه دوم سگ ها فوروزماید را با همین دوز به صورت انفوزیون مداوم داخل وریدی در سرم فیزیولوژی با سرعت ثابت با استفاده از پمپ انفوزیون، در عرض ۳۰

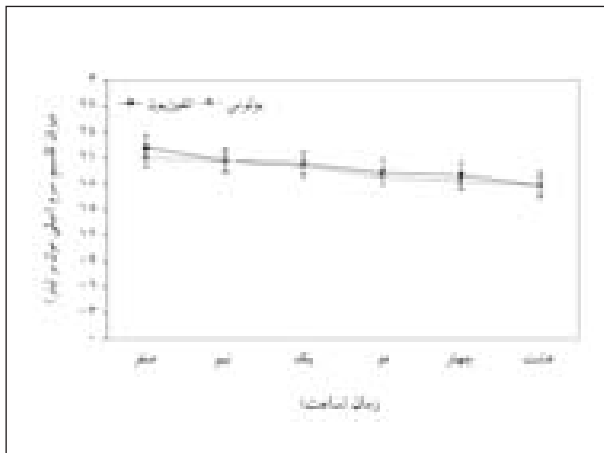
### مقدمه

فوروزماید یک مدر قوسی می باشد که با اثر بر قسمت صعودی قوس هنله باعث افزایش حجم ادرار می شود. ترشح فوروزماید در توبولهای پروگزیمال یک فرآیند سریع می باشد. این دارو بعد از ترشح فعال، از طریق مهار پمپ  $\text{Na/K/2cl-cotransporter}$  باعث مهار باز جذب سدیم، پتاسیم و کلر شده و با افزایش فشار اسمزی در داخل نفرونها، حجم مایعات رسیده به قسمت انتهایی نفرونها افزایش یافته و حجم ادرار افزایش می یابد. فوروزماید همچنین باعث مهار باز جذب منیزیم و کلسیم می شود (۱۹ و ۲۰). در غشا لومینال سلولهای مجاری جمع کننده ادرار پمپ پتاسیمی وجود دارد که باعث انتقال پتاسیم باز جذب شده به داخل مجرای لومن می شود. کاهش باز جذب سدیم و کلر باعث کاهش اختلاف پتانسیل ما بین لومن و فضای بینابینی شده که مسئول برداشت کلسیم و منیزیم می باشد. بنابراین درمان با فوروزماید باعث افزایش غلظت سدیم، کلر، منیزیم و کلسیم در مجرای ادرار می شود. در بخش های دیستال توبولی، سدیم در مبادله با پتاسیم باز جذب می شود (۱). فوروزماید علاوه بر انسان در تمام حیوانات به عنوان یک داروی افزایش دهنده ادرار استفاده می شود (۱۷ و ۲۶). دوز فوروزماید در سگ  $2-6\text{mg/kg}$  هر ۸ الی ۱۲ ساعت می باشد (۱۹). نشان داده شده که در گونه های مختلف به طور متوسط اثر مدری فوروزماید به دنبال تجویز داخل وریدی، بعد از ده دقیقه شروع و در عرض کمتر از یک ساعت به اوج خود می رسد (۹ و ۲۳). با توجه به اثر مستقیم فوروزماید در تغییر میزان یونهای سدیم، پتاسیم، کلسیم و منیزیم و از طرفی نقش این عناصر در عملکرد سلولی (قلب، عصب، عضله) به نظر می رسد که نحوه تجویز دارو می تواند در غلظت سرمی یونهای فوق الذکر موثر باشد. کلسیم و منیزیم نقش مهمی در پاتوژنز بیماریهای قلبی، نارسایی احتقانی قلب، مرگ ناگهانی، آریتمی های قلبی و هیپرتانسیون دارد (۲۲). با توجه به اینکه فوروزماید عمدتاً به عنوان یک داروی اورژانسی در شرایطی همانند نارسایی احتقانی قلب، ادم ریوی، نارسایی کلیوی، افزایش فشار داخل جمجمه ای، هیپرکلسمی، هیپرمنیزیمی و هیپرتانسیون مصرف می شود (۳ و ۱۱ و ۱۹ و ۲۴)، تجویز این دارو در شرایطی مناسب خواهد بود که کمترین تاثیر را بر روی بالانس الکترولیتی داشته باشد. علی الخصوص در بیماران قلبی که از داروهایی همچون دیگوکسین استفاده می کنند، تغییر جزئی در غلظت خونی پتاسیم، کلسیم و منیزیم می تواند باعث

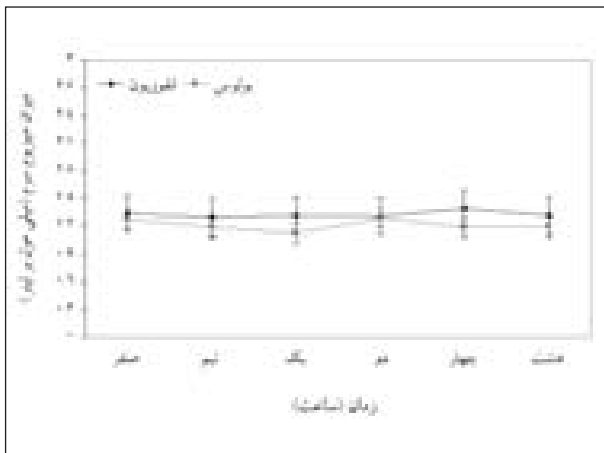




نمودار ۲- تغییرات میزان پتاسیم سرم بعد از تزریق بولوس و انفوزیون فوروزماید در زمانهای مختلف در سگ.



نمودار ۳- تغییرات میزان کلسیم سرم بعد از تزریق بولوس و انفوزیون فوروزماید در زمانهای مختلف در سگ.



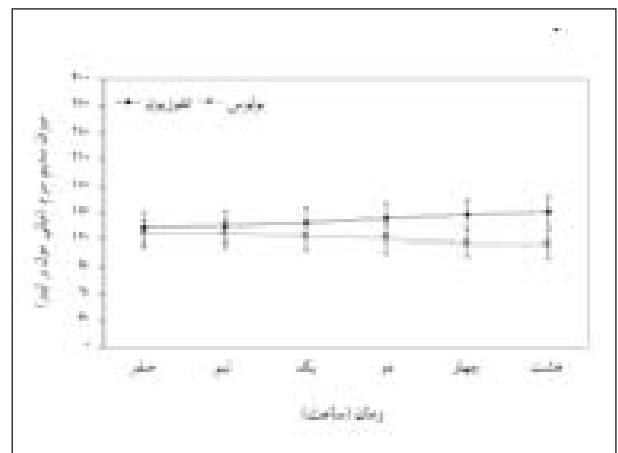
نمودار ۴- تغییرات میزان منیزیم سرم بعد از تزریق بولوس و انفوزیون فوروزماید در زمانهای مختلف در سگ.

زمانهای مختلف بعد از تجویز داخل وریدی بولوس و انفوزیون فوروزماید نشان می‌دهد. مقایسه تعداد ضربان قلب و تغییرات امواج الکتریکی در روزهای مختلف پس از تزریق داخل وریدی

دقیقه دریافت کردند و همانند گروه قبلی در زمانهای یاد شده الکتروکاردیوگرام، نمونه خون و ادرار اخذ شد. در ادامه بعد از تهیه سرم از نمونه‌های خون، میزان یونهای سدیم، پتاسیم، کلسیم و منیزیم سرم و ادرار به صورت مجزا توسط روشهای فلیم فومتومتری و کلریمتری اندازه‌گیری شدند. همچنین از روی الکتروکاردیوگرام، تعداد ضربان قلب (HR) و تغییرات امواج الکتریکی شامل: پهنای موج P (P)، دامنه موج P (PA)، فاصله بین موج P و موج R (PR int)، پهنای موج QRS (QRS D)، دامنه موج R (RA)، قطعه ST (ST seg)، فاصله بین موج Q و موج T (QT int) مورد بررسی قرار گرفت. داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار از میانگین بیان شده و برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از روش آماری آنالیز واریانس یکطرفه و به دنبال آن از تست‌های مقایسه چندگانه توکی برای مقایسه وجود اختلاف بین گروه‌ها استفاده شد. مقدار  $p < 0.05$  برای تعیین سطح معنی دار بودن بین گروه‌ها در نظر گرفته شد.

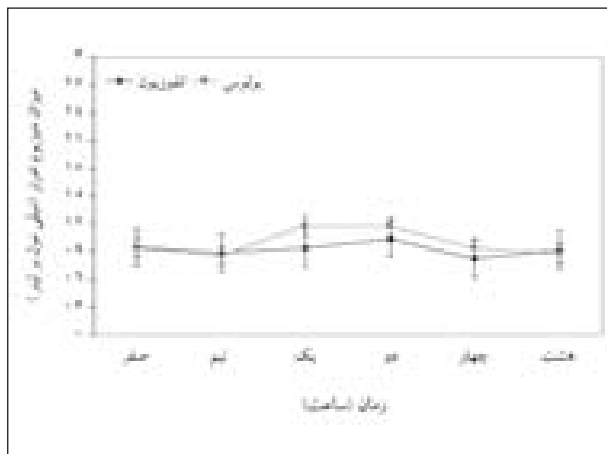
### نتایج

مقایسه غلظت سدیم، پتاسیم، کلسیم و منیزیم سرم و ادرار بعد از تجویز بولوس و انفوزیون داخل وریدی فوروزماید در روزهای مختلف پس از تجویز، نشان داد که فقط غلظت یون سدیم دفع شده از ادرار، در روش تزریق بولوس به صورت معنی دار ( $p < 0.05$ ) بیشتر از روش انفوزیون داخل وریدی می‌باشد. با وجود اینکه غلظت یونهای دیگر ذکر شده در روش بولوس و انفوزیون تغییر می‌کند ولی هیچ‌یک از این تغییرات به غیر از غلظت یون سدیم ادرار، همانطور که گفته شد، معنی دار نمی‌باشد. نمودارهای ۱ تا ۸ تغییرات غلظت یونهای سدیم، پتاسیم، کلسیم و منیزیم را در

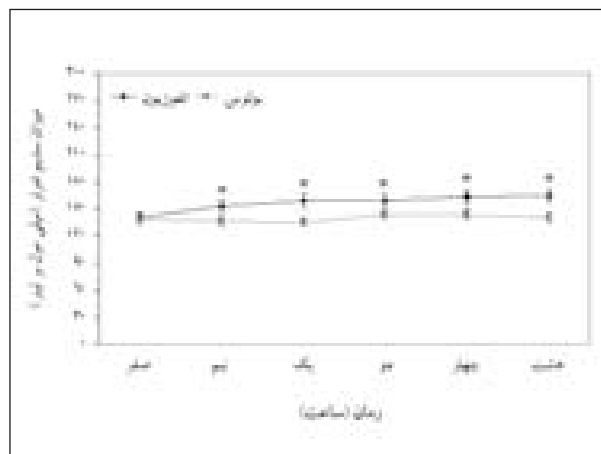


نمودار ۱- تغییرات میزان سدیم سرم بعد از تزریق بولوس و انفوزیون فوروزماید در زمانهای مختلف در سگ.





نمودار ۸- تغییرات میزان منیزیم ادرار بعد از تزریق بولوس و انفوزیون فوروزماید در زمانهای مختلف در سگ.

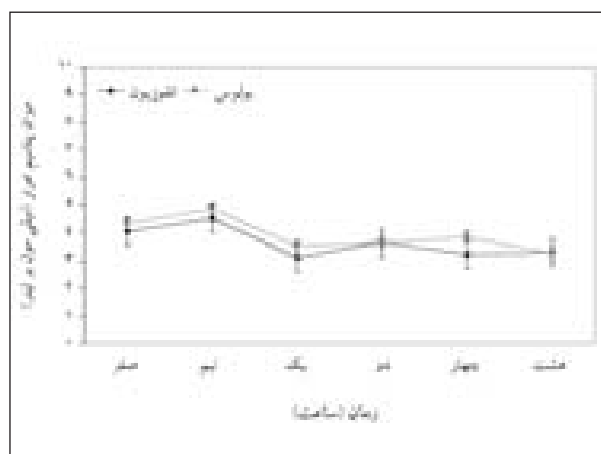


نمودار ۵- تغییرات میزان سدیم ادرار بعد از تزریق بولوس و انفوزیون فوروزماید در زمانهای مختلف در سگ.  $p < 0.05$  در مقایسه با زمان مشابه در تزریق بولوس می باشد.

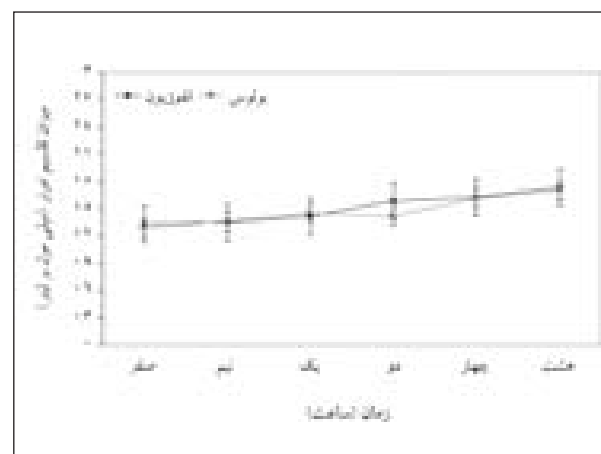
پهنای موج QRS (QRS D)، قطعه ST (ST seg) و فاصله PR، پهنای موج Q و موج T (QT int) ولی از نظر آماری این تغییرات معنی دار نبودند (جدول ۱).

### بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه اثر تزریق بولوس و انفوزیون داخل وریدی فوروزماید بر روی غلظت سدیم، پتاسیم، کلسیم و منیزیم سرم و ادرار ارزیابی شده و نتایج نشان داد که فقط غلظت یون سدیم دفع شده از ادرار، در روش تزریق بولوس بیشتر از روش انفوزیون داخل وریدی می باشد. همچنین با وجود تغییرات در تعداد ضربان قلب و الکتروکاردیوگرام این تغییرات معنی دار نبود. محققین مختلف نشان داده اند که بعد از تزریق فوروزماید ترشح ادراری یونهای سدیم و کلسیم افزایش یافته و دفع ادراری پتاسیم ممکن است بدون تغییر باقی بماند. همچنین فوروزماید می تواند باعث ایجاد هیپوکالمی، هیپومنیزیمی و دهیدراتاسیون شود و غلظت یون سدیم و کلر بعد از تجویز فوروزماید در ادرار افزایش می یابد (۱۱، ۱۲، ۱۹، ۲۴ و ۲۶). محققین مختلف نشان داده اند که غلظت سدیم سرم در هر دو روش بولوس و انفوزیون کاهش می یابد، ولی در روش بولوس نسبت به روش انفوزیون اختلاف معنی دار وجود دارد و این اختلاف در زمان ۳۰ دقیقه محسوس تر است. همچنین غلظت کلسیم سرم در هر دو روش بولوس و انفوزیون کاهش می یابد. در حیواناتی که فوروزماید را به صورت بولوس دریافت می کنند، اثر دارو ۴ الی ۵ ساعت بیشتر از روش انفوزیون باقی می ماند. در مورد PR int و QT int و RR int تغییر معنی داری گزارش نکرده اند (۱۰). مشخص شده است که مقادیر یونهای



نمودار ۶- تغییرات میزان پتاسیم ادرار بعد از تزریق بولوس و انفوزیون فوروزماید در زمانهای مختلف در سگ.



نمودار ۷- تغییرات میزان کلسیم ادرار بعد از تزریق بولوس و انفوزیون فوروزماید در زمانهای مختلف در سگ.

بولوس و انفوزیون فوروزماید نشان داد که با وجود تغییرات در تعداد ضربان قلب (HR)، دامنه موج R (RA)، پهنای موج (PD)P، دامنه موج P (PA)، فاصله بین موج P و موج R (int)R



جدول ۱- اثر تجویز داخل وریدی انفوزیون و بولوس فوروزماید بر تغییرات الکتروکاردیوگرام در سگ در روزهای مختلف.

فاکتور گروه	ST seg	RA	QRS D	PR int	PA	PD	HR	QT int
انفوزیون صفر	۱۲۵±۵	۰/۰۳۵±۰/۰۰۵	۰/۲۲±۰/۰۲۵	۰/۰۷±۰/۰۱۵	۰/۰۵±۰/۰۰۴	۱/۲۵±۰/۱۴۴	۰/۱±۰	۰/۱۶±۰/۰۲۶
انفوزیون نیم ساعت	۱۱۷±۵/۴۷	۰/۰۴±۰	۰/۲±۰	۰/۱۳±۰/۰۲۶	۰/۰۵±۰/۰۰۴	۱/۲۵±۰/۱۸۴	۰/۱۶±۰/۰۲۳	۰/۲±۰/۰۲۲
انفوزیون یک ساعت	۱۰۰±۵/۷۷	۰/۰۴۲±۰/۰۰۶	۰/۲۵±۰/۰۲۸	۰/۱۴±۰/۰۰۸	۰/۰۵±۰/۰۰۴	۱/۳۷±۰/۱۹۳	۰/۱±۰	۰/۲±۰/۰۰۴
انفوزیون دو ساعت	۱۰۵±۶/۵۸	۰/۰۴۲±۰/۰۰۲	۰/۲۵±۰/۰۰۵	۰/۱۵±۰/۰۱۲	۰/۰۴±۰/۰۰۲	۱/۴۷±۰/۲۳۲	۰/۱±۰	۰/۲۲±۰/۰۱۵
انفوزیون چهار ساعت	۱۱۰±۷/۱۴	۰/۰۴۵±۰/۰۰۵	۰/۲۲±۰/۰۴۷	۰/۱۵±۰/۰۰۵	۰/۰۵±۰/۰۰۴	۱/۵۲±۰/۱۷	۰/۱±۰	۰/۲۱±۰/۰۰۸
انفوزیون هشت ساعت	۱۱۵±۵	۰/۰۴±۰	۰/۲۵±۰/۰۲۸	۰/۱۲±۰/۰۱۲	۰/۰۵±۰/۰۰۴	۱/۴±۰/۰۷	۰/۱۵±۰/۰۵	۰/۲±۰/۰۰۵
بولوس صفر	۱۱۵±۷/۵۸	۰/۰۴±۰	۰/۱۷±۰/۰۴۷	۰/۱۱±۰/۰۰۵	۰/۰۴±۰/۰۰۲	۱/۲۵±۰/۱۵۵	۰/۱±۰	۰/۲۱±۰/۰۱۲
بولوس نیم ساعت	۱۱۸±۵/۷۷	۰/۰۳۵±۰/۰۰۵	۰/۱۷±۰/۰۲۵	۰/۱۳±۰/۰۱۷	۰/۰۴±۰/۰۰۲	۱/۳۷±۰/۱۷۹	۰/۱±۰	۰/۲۱±۰/۰۱
بولوس یک ساعت	۱۲۰±۸/۱۶	۰/۰۴±۰/۰۰۸	۰/۱۷±۰/۰۴۷	۰/۱۵±۰/۰۱۲	۰/۰۴±۰/۰۰۴	۱/۱۵±۰/۱۹۳	۰/۱±۰	۰/۲۱±۰/۰۰۵
بولوس دو ساعت	۱۱۹±۵/۳۲	۰/۰۳±۰/۰۰۵	۰/۱۷±۰/۰۴۷	۰/۱±۰/۰۱۷	۰/۰۴±۰/۰۰۶	۱/۳±۰/۰۹۱	۰/۱±۰	۰/۱۷±۰/۰۲۶
بولوس چهار ساعت	۱۲۱±۵/۲۵	۰/۰۳۵±۰/۰۰۵	۰/۲۲±۰/۰۴۷	۰/۱۲±۰/۰۲۱	۰/۰۴±۰/۰۰۶	۱/۴±۰/۱۳۵	۰/۱±۰	۰/۱۶±۰/۰۲۵
بولوس هشت ساعت	۱۲۵±۷/۵۳	۰/۰۴±۰	۰/۲۷±۰/۰۲۵	۰/۱۳±۰/۰۳۱	۰/۰۵±۰/۰۱	۱/۵±۰/۱۷۷	۰/۱۵±۰/۰۵	۰/۱۶±۰/۰۳۲

اختلاف معنی دار در مقایسه بین گروه‌ها مشاهده نشد.

انفوزیون داخل وریدی فوروزماید دارای کمترین اثرات جانبی با بیشترین اثرات درمانی است (۲۱). مطالعه Gulbis و همکاران (۲۰۰۶) نیز مشخص کرد که به دنبال جراحی قلب، تجویز داخل وریدی فوروزماید به صورت انفوزیون نسبت به تجویز بولوس، موثرتر و سالمتر می‌باشد (۷). مشخص شده است که تجویز انفوزیون فوروزماید بسیار موثری خطر نسبت به تجویز بولوس در بیماران قلبی، کلیوی و افراد سالم می‌باشد و در انسان انفوزیون روش ارجح تزریق فوروزماید است (۱۱ و ۱۶ و ۲۴ و ۲۶). van Meyel و همکارانش (۱۹۹۲) و Lahav و همکارانش (۱۹۹۲) این اثرات را در افراد سالم و بیماران مبتلا به نارسایی احتقانی قلب در ۸ ساعت و ۴۸ ساعت بعد از تزریق فوروزماید نشان دادند (۱۱ و ۲۴). فوروزماید در روش تزریق بولوس نیمه عمر حدود ۳۰ دقیقه دارد و اثرات دیورتیک آن تقریباً برای دو ساعت بعد از تجویز دوام می‌آورد (۲۳). این روش تزریق بولوس باعث تغییر در غلظت پلاسمایی فوروزماید شده و اثرات منفی در تعادل الکترولیت‌ها خواهد داشت (۸ و ۱۱ و ۲۴). در صورتیکه بر اساس یک مطالعه انجام شده انفوزیون مداوم وریدی فوروزماید باعث افزایش دیورز و ناتریورز با اثر کمتر بر تعادل الکترولیتی می‌شود (۱۱ و ۱۶ و ۲۶). انفوزیون آهسته و مداوم وریدی فوروزماید در انسان باعث کاهش نوسان غلظت پلاسمادر مقایسه با بولوس می‌شود و انفوزیون اثرات یکنواختی بر ترشح ادرار و ترشح الکترولیت‌های ادرار می‌گذارد که نتیجه آن کاهش اثرات جانبی دارو است (۱۱ و ۲۶). برای اثرات قلبی - عروقی فوروزماید مکانیسم‌های مختلفی پیشنهاد شده است. محققین نشان داده‌اند که فوروزماید باعث ایجاد اختلال در عملکرد قلبی

سدیم و پتاسیم در ادرار در روش‌های مختلف تزریق فوروزماید در هشت ساعت بعد از تجویز تفاوت معنی داری با هم نداشتند و مقدار دفعی سدیم، پتاسیم در ادرار بعد از روش انفوزیون بیشتر بود (۹). در یک مطالعه دیگر مشخص شده است که فوروزماید تا یک دوز مشخص می‌تواند باعث افزایش دفع پتاسیم گردد و با افزایش دوز فوروزماید، افزایش دفع پتاسیم رخ نمی‌دهد (۲۳). عدم تغییر دفع ادراری پتاسیم در این مطالعه به نظر می‌رسد که به علت توزیع مجدد پتاسیم از فضای خارج سلولی به فضای داخل سلولی باشد. همچنین به نظر می‌رسد که بروز آلکالوز خفیف بعد از تجویز فوروزماید در این عمل نقش دارد (۱۹ و ۲۴). کاهش غلظت کلسیم در هر دو روش تزریقی فوروزماید یکسان بوده و مشابه با سایر مطالعات دیگر می‌باشد (۶ و ۲۳). محققین مختلف نیز اثرات موافق و مخالف نتایج این مطالعه بر روی حیوانات و انسان گزارش کرده‌اند. به طوریکه Ad و همکاران (۲۰۰۲) در انسان نشان دادند که در بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی، انفوزیون داخل وریدی نسبت به بولوس داخل وریدی فوروزماید اثرات جانبی کمتری دارد (۲). در مطالعه Licata و همکاران (۲۰۰۳) در انسان نشان دادند که در بیماران مبتلا به نارسایی احتقانی قلب، انفوزیون داخل وریدی طولانی مدت فوروزماید، کمترین تغییرات را در میزان الکترولیت‌های خون و تغییرات الکتروکاردیوگرام دارد (۱۳). در مطالعه مجتهدزاده و همکاران (۲۰۰۴) در انسان نشان دادند که در بخش مراقبت‌های ویژه هر دو روش تزریق بولوس و انفوزیون اثرات یکسانی در میزان الکترولیت‌های خون اعمال می‌کند (۱۴). Sanjay (۲۰۰۸) در انسان نشان داد که در نارسایی مزمن کلیه،



## References

- 1- Acara, M.A. (1992) Renal pharmacology-diuresis. In: Smith CM, Reynard AM, eds. Textbook of pharmacology. Philadelphia: WB Saunders Company, pp:554-588.
  - 2- Ad, N., Suyderhoud, J.P., Kim, Y.D., Makary, M.A., DeGroot, K.W., Lue, H.C., Pirovic, E.A., Duvall, W.Z., Cox, J.L. (2002) Benefits of prophylactic continuous infusion of furosemide after the maze procedure for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **123**(2):232-6.
  - 3- Baggot, J.D. (1995) The pharmacological basis of cardiac drug selection for use in horses. *Equine Vet J Suppl*, **19**:97-100.
  - 4- Cooper, H.A., Dries, D.L., Davis, C.E. (1999) Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation*, **100**(12):1311-5.
  - 5- De Mello, W.C., Danser, A.H. (2000) Angiotensin II and the heart: on the intracrine reninangiotensin system. *Hypertension*, **35**(6):1183-8.
  - 6- Freestone, J.F., Carlson, G.P., Harrold, D.R. (1988) Influence of furosemide treatment on fluid and electrolyte balance in horses. *Am J Vet Res*, **49**(11):1899-902.
  - 7- Gulbis, B.E., Spencer, A.P. (2006) Efficacy and safety of a furosemide continuous infusion following cardiac surgery. *Ann Pharmacother*, **40**(10):1797-803.
  - 8- Hinchcliff, K.W., McKeever, K.H., Muir, W.W. (1991) Furosemide-induced changes in plasma and blood volume of horses. *J Vet Pharmacol Ther*, **14**(4):411-7.
  - 9- Jackson, E.K. (1995) Diuretics. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, et al., eds. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York: The McGraw-Hills Companies, pp:685-715.
  - 10- Johansson, A., Gardner, S., Levine, J. (2003) Furosemide continuous rate infusion in the horse: evaluation of enhanced efficacy and reduced side effects and hypomagnesemia in the horse - a retrospective study of 401 cases. A thesis submitted
- می‌شود. فوروزماید باعث افزایش فعالیت سیستم رنین- آنژیوتانسین (RAS) می‌شود که دلیل آن کاهش حجم خون می‌باشد. زمانی که فشارخون در مجاورت سلولهای دستگاه ژوکستاگلو مریول کاهش پیدا می‌کند، بارورسپتورها تحریک شده و با کاهش سطح کلسیم داخل سلولی ترشح رنین آغاز می‌شود. رنین باعث تبدیل آنژیوتانسینوژن به آنژیوتانسین I و در نهایت تولید آنژیوتانسین II می‌شود. عملکرد فیزیولوژیک آنژیوتانسین II حفظ فشارخون در یک حد مطلوب می‌باشد که این وظیفه را با انقباض عروق و ابقاء سدیم و آب در توبولهای پروگزیمال انجام می‌دهد. همچنین آنژیوتانسین II باعث افزایش تولید آلدوسترون خواهد شد. به نظر می‌رسد که تحریک زیاد از حد RAS باعث بروز اثرات منفی می‌شود. یکی از اثرات آن افزایش فیبروز عضلات قلبی می‌باشد. تجمع چنین ترکیبات فیبروزی در قلب مهمترین عامل سفتی و تخریب در عملکرد پمپاژی قلب می‌باشد. در سطح شریانچه‌ها هم سفتی دیواره عروق از کشیده شدن آنها که برای بروز پاسخ فیدبک منفی در جلوگیری از تحریک سیستم سمپاتیک ضروری هستند، جلوگیری می‌کند. علاوه بر این آنژیوتانسین II با تغییر نفوذپذیری سارکولما، اثرات بسیار شدید سمی بر روی کار دیوسیت‌ها می‌گذارد. همچنین AgII با تحریک گیرنده‌های تیپ یک آنژیوتانسین باعث القاء آپوپتوز در میوسیت‌ها می‌شود. تجویز AgII به مایع خارج سلولی باعث کاهش هدایت جریان مابین اتصالات محکم می‌شود. همین امر باعث کاهش هدایت جریان الکتریکی و پدیده چرخش مجدد (Reentry) خواهد شد که دو فاکتور مهم در بروز آریتمی قلبی و پیشرفت بیماری قلبی هستند. با توجه به اینکه با افزایش غلظت فوروزماید این اثرات سمی بیشتر دیده می‌شود، می‌توان چنین استنباط کرد که به دلیل ثابت بودن غلظت فوروزماید در روش تزریق انفوزیون نسبت به بولوس داخل وریدی، اختلالات ایجاد شده در روش انفوزیون کمتر می‌باشد (۵ و ۸ و ۲۵). بنابراین تغییرات غلظت کاتیون‌های سرم و ادرار و اختلالات ایجاد شده در عملکرد قلب و مکانیسم‌های دخیل در آن نیاز به مطالعات بیشتری دارد.



- to the Graduate Faculty of North Carolina State University in partial fulfillment of the requirements for the Degree of Master of Science.
- 11- Lahav, M., Regev, A., Ra'anani, P., Theodor, E. (1992) Intermittent administration of furosemide vs continuous infusion preceded by a loading dose for congestive heart failure. *Chest*, **102(3)**:725-31.
  - 12- Lee, M.G., Li, T., Chiou, W.L. (1986) Effect of intravenous infusion time on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the same total dose of furosemide. *Biopharm Drug Dispos*, **7(6)**:537-47.
  - 13- Licata, G., Di Pasquale, P., Parrinello, G., Cardinale, A., Scandurra, A., Follone, G., Argano, C., Tuttolomondo, A., Paterna, S. (2003) Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as bolus in refractory congestive heart failure: long-term effects. *Am Heart J*, **145(3)**:459-66.
  - 14- Mojtahedzadeh, M., Salehifar, E., Vazin, A., Mahidiani, H., Najafi, A., Tavakoli, M., Nayeypour, M., Abdollahi, M. (2004) Comparison of hemodynamic and biochemical effects of furosemide by continuous infusion and intermittent bolus in critically ill patients. *J Infus Nurs*, **27(4)**:255-61.
  - 15- Muir, W.W., McGuirk, S.M. (1985) Pharmacology and pharmacokinetics of drugs used to treat cardiac disease in horses. *Vet Clin North Am Equine Pract*, **1(2)**:335-52.
  - 16- Pivac, N., Rumboldt, Z., Sardelic, S. (1998) Diuretic effects of furosemide infusion versus bolus injection in congestive heart failure. *Int J Clin Pharmacol Res*, **18(3)**:121-8.
  - 17- Ponto, L.L., Schoenwald, R.D. (1990) Furosemide (frusemide). A pharmacokinetic/ pharmacodynamic review (Part II). *Clin Pharmacokinet*, **18(6)**:460-71.
  - 18- Reid, I.A. (1992) Interactions between ANG II, sympathetic nervous system, and baroreceptor reflexes in regulation of blood pressure. *Am J Physiol*, **262(6Pt1)**:763-78.
  - 19- Rose, B.D. (1991) Diuretics. *Kidney Int*, **39(2)**:336-52.
  - 20- Russell, J.M. (2000) Sodium-potassium-chloride cotransport. *Physiol Rev*, **80(1)**:211-76.
  - 21- Sanjay, S., Annigeri, R.A., Seshadri, R., Rao, B.S., Prakash, K.C., Mani, M.K. (2008) The comparison of the diuretic and natriuretic efficacy of continuous and bolus intravenous furosemide in patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)*, **13(3)**:247-50.
  - 22- Saris, N.E., Mervaala, E., Karppanen, H., Khawaja, J.A., Lewenstam, A. (2000) Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clin Chim Acta*, **294(1-2)**:1-26.
  - 23- Tobin, T., Roberts, B.L., Swerczek, T.W., Crisman, M. (1978) The pharmacology of furosemide in the horse. III. Dose and time response relationships, effects of repeated dosing, and performance effects. *J Eq Med Surg*, **2**:216-26.
  - 24- van Meyel, J.J., Smits, P., Russel, F.G., Gerlag, P.G., Tan, Y., Gribnau, F.W. (1992) Diuretic efficiency of furosemide during continuous administration versus bolus injection in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*, **51(4)**:440-4.
  - 25- Weber, K.T., Brilla, C.G. (1991) Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin- angiotensin-aldosterone system. *Circulation*, **83(6)**:1849-65.
  - 26- Yelton, S.L., Gaylor, M.A., Murray, K.M. (1995) The role of continuous infusion loop diuretics. *Ann Pharmacother*, **29(10)**:1010-4.

