

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِيْمِ



راهکارهای درمانی در بیماری مزمن کلیه

CKD Management Guidelines

مؤلفین:

گروه نویسندگان هیأت علمی دانشگاه‌های علوم پزشکی کشور

ویراستار علمی: دکتر پدرام احمدپور

ویراستار فنی: دکتر بهرنگ علیپور عابدی

هودکاره
انتشارات

هندگاره

انتشارات

راهکارهای درمانی در بیماری مزمن کلیه

تألیف: گروه نویسندهای هیأت علمی دانشگاه‌های علوم پزشکی کشور
ویراستار علمی: دکتر پدرام احمدپور
ویراستار فنی: دکتر بهرنگ علیپور عابدی
ناشر: هنر نگاره
صفحه‌پرداز و طراح جلد: مهدی اکبرزاده
چاپ: مشعل آزادی
صحافی: فرانگر
چاپ اول: پاییز ۱۳۹۵
شمارگان: ۱۰۰۰ نسخه
قیمت:
شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۹۳۳۶۹-۷-۵
همراه: ۰۹۱۲۳۱۵۰۷۶۸
تلفن انتشارات هنر نگاره: ۰۲۶-۳۴۴۳۴۹۴۹۸

گروه نویسنده‌گان به ترتیب حروف الفبا

دکتر رزیتا ابوالقاسمی	فوق تخصص نفرولوزی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
دکتر شهناز اتابک	فوق تخصص نفرولوزی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
دکتر حسن ارگانی	فوق تخصص نفرولوزی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
دکتر مصدق جباری	فوق تخصص نفرولوزی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
دکتر مهرداد جعفری فشارکی متخصص قلب و عروق، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی	دکتر آریا جنابی
دکتر منیرالسادات حاکمی	فوق تخصص نفرولوزی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران
دکتر فرحتناز دادرس	فوق تخصص نفرولوزی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر حرمت رحیم زاده	فوق تخصص نفرولوزی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران
دکتر الهام رمضان زاده	فوق تخصص نفرولوزی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر طاهره زروک آهی محله فوق تخصص نفرولوزی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران	دکتر شکوفه ساوج
دکتر شیوا سموات	فوق تخصص نفرولوزی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران
دکتر مریم شفیعی	فوق تخصص نفرولوزی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شیراز
دکتر شهرزاد شهیدی	فوق تخصص نفرولوزی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
دکتر طاهره صباحیان	فوق تخصص نفرولوزی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
دکتر شیوا صیرفیان	فوق تخصص نفرولوزی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
دکتر شاهرخ عزت زادگان	فوق تخصص نفرولوزی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شیراز
دکتر شهرزاد عصاره	فوق تخصص نفرولوزی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران
دکتر حسام علیرضاei	فوق تخصص نفرولوزی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
دکتر مهین قربان صباح	فوق تخصص نفرولوزی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
دکتر محمدجواد مجاهدی	فوق تخصص نفرولوزی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
دکتر مژگان مرتضوی	فوق تخصص نفرولوزی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
دکتر فاطمه سادات موسوی مهدی آبادی	فوق تخصص نفرولوزی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی کرمان
دکتر میترا مهدوی مزده	فوق تخصص نفرولوزی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر امیرحسین میلادی پور	فوق تخصص نفرولوزی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
دکتر فاطمه ناظمیان	فوق تخصص نفرولوزی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

فهرست

ارزیابی عملکرد کلیه، طبقه‌بندی و اپیدمیولوژی بیماری مزمن کلیه (Assessment of Kidney Function, CKD Classification, and Epidemiology)

ارزیابی عملکرد کلیه (Assessment of Kidney Function)

۱۲ دکتر الهام رمضان زاده

طبقه‌بندی بیماری مزمن کلیه (CKD Classification)

۲۵ دکتر حرمت رحیم زاده

اپیدمیولوژی بیماری مزمن کلیه در ایران (Epidemiology of CKD in Iran)

۳۶ دکتر میترا مهدوی مزده

رویکرد و مدیریت آنمی در بیماری مزمن کلیه

(Approach and Management of Anemia in CKD)

کاربرد آهن در درمان آنمی بیماری مزمن کلیه

(Use of Iron to Treat Anemia in CKD)

۴۶ دکتر طاهره صباحیان

کاربرد داروهای محرک اریتروپویز و سایر داروها در درمان آنمی بیماری

مزمن کلیه (Use of ESAs and Other Agents to Treat Anemia in CKD)

۵۶ دکتر حسام علیرضایی

آنمی مقاوم به درمان با داروهای محرک اریتروپویز: تشخیص و رویکرد

(ESAs Hypo-Responsiveness: Diagnosis and Management)

۶۰ دکتر شیوا سموات

رویکرد درمانی به بیماری‌های استخوانی در بیماری مزمن کلیه **(Approach to Mineral Bone Disease in CKD)**

کلسيفيكاسيون عروقی در بیماری مزمن کلیه **(Vascular Classification in CKD-ESRD)**

دکتر شهرزاد عصاره ۷۴

اهداف درمانی اختلالات استخوانی در بیماری مزمن کلیه **(Bone Mineral Targets in CKD-ESRD)**

دکتر آریا جنابی ۹۲

اهداف درمانی اختلالات استخوانی در بیماری مزمن کلیه **(Treatment of Bone Mineral Disorders in CKD-ESRD)**

دکتر مصدق جباری، دکتر طاهره زروک آهی محله ۱۰۱

مدیریت دیابت در بیماری مزمن کلیه **(Management of Diabetes Mellitus in CKD)**

درمان پر فشاری خون در بیماران دیابتی **(Treatment of Hypertension in Diabetic Nephropathy)**

دکتر رزیتا ابوالقاسمی ۱۲۲

کنترل قند خون در دیابتیک نفروپاتی **(Control of Blood Glucose in Diabetic Nephropathy)**

دکتر امیرحسین میلادی پور ۱۳۹

درمانهای غیر دارویی دیابتیک نفروپاتی **(Non Pharmacologic Treatment of Diabetic Nephropathy)**

دکتر حسن ارگانی ۱۵۱

تغذیه در بیماری مزمن کلیه (Nutrition in CKD)

ارزیابی وضعیت تغذیه در بیماری مزمن کلیه
(Evaluation of Nutrition Status in CKD)

۱۵۸ دکتر فرحتناز دادرس

مدیریت تغذیه در بیماری مزمن کلیه
(Management of Nutrition in CKD Patients)

۱۶۹ دکتر شکوفه ساوج

مدیریت پرفشاری خون در بیماری مزمن کلیه (Management of Hypertension in CKD)

مدیریت پرفشاری خون در بیماری مزمن کلیه، دستورالعمل‌ها و ماورای آن
(Management of HTN in CKD, Guidelines and Beyond the Guidelines)

۱۸۲ دکتر فاطمه سادات موسوی مهدی آبادی

مدیریت بیماری‌های قلبی عروقی در بیماری مزمن کلیه (Management of Cardiovascular Disease in CKD)

مدیریت چاقی در بیماری مزمن کلیه (Management of Obesity in CKD)

۱۹۸ دکتر شیوا صیرفیان

مدیریت هایپرگلیسمی در بیماری مزمن کلیه
(Management of Hyperglycemia in CKD)

۲۰۳ دکتر شهرزاد شهیدی

مدیریت هایپرلیپیدمی در بیماری مزمن کلیه
(Management of Hyperlipidemia in CKD)

۲۱۲ دکتر مژگان مرتضوی

پیشگیری از بیماری‌های عفونی در بیماری مزمن کلیه (Prevention of Infectious Disease in CKD)

پیشگیری و درمان سل در بیماری مزمن کلیه (Prevention and Treatment of TB in CKD)

۲۲۰ دکتر محمدجواد مجاهدی

واکسیناسیون علیه بیماری‌های ویروسی در بیماری مزمن کلیه (Vaccination Against Viral Diseases in CKD)

۲۴۱ دکتر فاطمه ناظمیان

واکسیناسیون علیه بیماری‌های باکتریال در بیماری مزمن کلیه (Vaccination Against Bacterial Diseases in CKD)

۲۵۳ دکتر مهین قربان صباغ

آماده سازی جهت درمان جایگزینی کلیه، دستورالعمل‌های زمان شروع و انتخاب بهترین مداخله

Preparation for Replacement Therapy, Guidelines for Time of Starting and Choosing Best Modalities

آماده سازی دستررسی عروقی (Preparation of Vascular Access)

۲۷۲ دکتر منیرالسادات حاکمی

آماده سازی و تعبیه کاتتر صفاقی (Preparation and Insertion of Peritoneal Catheter)

۲۸۱ دکتر شهرناز اتابک

آماده سازی بیمار مبتلا به بیماری مزمن کلیه قبل از پیوند **(Preparation of CKD Patients Before Transplantation)**

ارزیابی بیمار مبتلا به بیماری مزمن کلیه قبل از پیوند **(Pre-Transplant Evaluation of CKD Patients)**

۲۸۶ دکتر شاهرخ عزت زادگان

ارزیابی بیماری های عفونی قبل از پیوند بیمار مبتلا به بیماری مزمن کلیه **(Pre-Transplant Evaluation of Infectious Diseases)**

۳۰۳ دکتر مریم شفیعی

ارزیابی قلبی عروقی قبل پیوند بیمار مبتلا به بیماری مزمن کلیه **(Cardiovascular Pre-Transplant Evaluation of CKD)**

۳۱۰ دکتر مهرداد جعفری فشارکی

به نام یگانه هستی بخش

کتاب حاضر به همت گروهی از اعضای انجمن نفرولوژی ایران به رشتہ تحریر درآمده است. این مجموعه از اقدامات انجمن نفرولوژی، جهت بهروز رسانی مسائل و مشکلات پیرامون بیماری‌های کلیه و ارائه راهکارهای درمانی مناسب است.

با توجه به اینکه بیماری مزمون کلیه روز به روز در حال افزایش است، درمان کامل‌تر و بهتر بر اساس دستورالعمل‌های درمانی مشخص، می‌تواند به درمان این گروه از بیماری‌ها کمک شایانی نماید.

لذا سعی شده است که تازه‌هایی از این مبحث را بصورت کتاب جمع‌آوری کنیم تا بتواند قطراهای از دریای علم باشد و سبب افزایش کیفیت درمان و بهبود بیماران گردد.

درخت تو گر بار دانش بگیرد

به زیر آوری چرخ نیلوفری را

انجمن نفرولوژی ایران

ارزیابی عملکرد کلیه، طبقه‌بندی و
اپیدمیولوژی بیماری مزمن کلیه

Assessment of Kidney Function, CKD
Classification, and Epidemiology

ارزیابی عملکرد کلیه

Assessment of Kidney Function

دکتر الهام رمضان زاده، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

بیماری مزمن کلیه (Chronic Kidney Disease) مشکلی جهانی برای سلامت عمومی است. عدم شناخت CKD در مراحل اولیه و ریسک فاکتورهای آن، تا حدی توجیه کننده شیوع افزایش یابنده آن در سالهای اخیر می‌باشد. در حال حاضر CKD با اندازه‌گیری eGFR و میزان دفع آلبومین ادراری ارزیابی می‌شود. سرعت پیشرفت آن در بیماران مختلف متفاوت است و بستگی به اتیولوژی و پاتولوژی آن دارد.

سطح آلبومین ادرار، کراتینین سرم و بدنبال آن محاسبه GFR، مثالهایی از بیومارکرهای پذیرفته شده عملکرد کلیه است که توسط نفوولوژیستها به صورت گستردگی جهت بررسی بیمار و تصمیم گیری درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرد که به دلیل در دسترس بودن و سهولت استفاده از آن می‌باشد.

eGFR فرمولهای بر پایه کراتینین، جهت شناسایی بیماران در معرض نارسایی کلیه با $\text{eGFR} = \frac{173}{\text{age}} \times \frac{\text{serum creatinine}}{0.721}$ در مراحله ۱ و ۲ حساس (Sensitive) نیستند.

کراتینین سرم فقط زمانی شروع به افزایش می‌کند که قسمت زیادی از عملکرد کلیه بین رفته باشد. اگرچه نقطه شروع به افزایش آن در افراد مختلف متفاوت می‌باشد، در تعدادی از افراد علی‌رغم از بین رفتن بیش از ۵۰٪ از عملکرد کلیه، کراتینین سرم ثابت

می‌ماند.

از طرفی سطح آلبومین ادرار هم، حتی در دوره‌های زمانی کوتاه، به شدت متغیر است و ویژگی فقط در حد متوسط (Moderate Specificity)، برای ارزیابی اختلال عملکرد کلیوی دارد و بیش از ۵۰٪ از بیماران با کاهش GFR، آلبومین ادراری نرمال دارند. در حالیکه وجود آلبومینوری میتواند دال بر علل غیر کلیوی علایم بیمار باشد، عدم وجود آن نیز اختلال در کلیه را رد نمی‌کند. با این وجود آلبومینوری پیشگویی کننده بهتری از کاهش تسریع یافته از عملکرد کلیه، نسبت به کراتینین سرم میباشد. لذا با توجه به محدودیتهايی که برای سطح آلبومین ادرار و کراتینین سرم مطرح شد، بیومارکرهای بیشتری برای عملکرد کلیه مورد نیاز میباشد. با توجه به شروع بی سر و صدا و موزیانه CKD، تحقیق راجع به بیومارکرهای جدید و تکنیکهای تشخیصی، ضروری است.

Glomerular Filtration Rate (GFR)

همه بیماران مبتلا به بیماری کلیوی (چه حاد و چه مزمن) باید عملکرد کلیه آنها با محاسبه GFR بررسی شود. این اندازه‌گیری برای تخمین درجه اختلال عملکرد کلیه، می‌باشد تا سیر بیماری و نیز پاسخ به درمان ارزیابی شود. در بیماران کلیوی کاهش در GFR یا به دلیل پیشرفت بیماری زمینه‌ای و یا به دلیل مشکل جدید اضافه شده روی بیماری قبلی می‌تواند باشد. از طرف دیگر کاهش GFR دربیماران CKD کاربرد پروگنوستیک دارد.

با این وجود ارتباط دقیقی بین از دست دادن توده کلیه یعنی از دست دادن نفرون GFR و کاهش (Nephron Loss) وجود ندارد.

کلیه، میتواند خود را با ازبین رفتن تعدادی از نفرونها، از طریق هیپر فیلتریشن و یا افزایش باز جذب آب و نمک در نفرونهای باقیمانده‌ای که نرمال هستند، تطابق دهد. بنابراین فردی که نیمی از Total Mass کلیه اش را از دست داده است الزاماً نیمی از مقدار

نرمال GFR را ندارد. دانستن این مطلب نتایج مهم زیر را در بر دارد:

الف) عدم تغییر در GFR، به مفهوم بدون تغییر ماندن شدت بیماری نیست و لذا نشانه‌هایی از پیشرفت بیماری، به غیر از تغییر در GFR از جمله تغییرات در سدیمان ادرار، افزایش در دفع پروتئین ادراری، افزایش در فشار خون باید مورد بررسی قرار بگیرد.

ب) افزایش در GFR حتی ممکن است مطرح کننده اختلال عملکرد کلیه بعلت افزایش جبرانی (Counterproductive) در فیلتریشن (هیپر فیلتریشن) ناشی از فاکتورهای همودینامیک باشد.

ج) بیماری زمینه‌ای بعضی بیماران ممکن است به دلیل اینکه GFR نرمال دارند، ناشناخته بمانند.

در آمریکا شایعترین روش مورد استفاده جهت تخمین GFR، محاسبه کلیرانس کراتینین و نیز محاسبه بر اساس کراتینین سرم و بر طبق معادلات Cockcroft Gault، CKD-EPI، MDRD می‌باشد که طی این فصل توضیح داده خواهد شد. در بیماران با عملکرد کلیوی Stable، مثلاً در CKD، افزایش در کراتینین سرم اغلب مطرح کننده کاهش در GFR است، با این وجود داروها میتوانند در ترشح کراتینین و یا با متدهایی که برای اندازه‌گیری کراتینین سرم مورد استفاده قرار میگیرد تداخل داشته باشند و نیز تغییرات غذایی و یا مکملهای تغذیه‌ای می‌توانند تولید کراتینین را تغییر دهند. در این شرایط تغییر در GFR و یا افزایش همزمان در BUN رخ نمی‌دهد.

معادلات محاسبه بر اساس کراتینین

معادله CKD-EPI در GFR نرمال یا نزدیک نرمال (یعنی $> 60 \text{ mL/min/} 1.73 \text{ m}^2$) بر MDRD و CCG ارجح است.

MDRD در بیماران غیر بستری که CKD هستند، صرف نظر از علت تشخیصی، به صورت منطقی قابل قبول است.

بنظر می‌رسد که معادله MDRD مقدار واقعی GFR را در افراد با عملکرد کلیوی نرمال، کمتر تخمین می‌زند در حالیکه معادله CKD EPI تمایل به تخمین بیش از واقع GFR، در افراد با CKD و یا در ریسک بالای CKD دارد.

MDRD و CCG در افراد چاق دقت کمتری دارد. به صورت کلی معادله MDRD در GFRهای پایین‌تر و در افراد با BMI کمتر به تخمین واقعی نزدیک‌تر است.

برای تعیین دوز داروها برای تخمین GFR، اغلب از CCG استفاده می‌شود.

براساس گایدلاین KDIGO 2012 توصیه می‌شود آزمایشگاههای بالینی در همه بالغین با معادله CKD EPI و یا با هر معادله دیگری که در آن جمعیت خاص ارجح است، GFR را محاسبه و گزارش کنند.

اوره

اگرچه سطح سرمی BUN هم با تغییرات GFR تغییر خواهد کرد اما به صورت کلی کمتر از کراتینین سرم مفید است، چونکه BUN می‌تواند مستقل از GFR تغییر کند. دو فاکتور در این پدیده نقش دارند:

(۱) سرعت تولید اوره ثابت نیست، با رژیم غذایی پر پروتئین و با افزایش تخریب بافتی ناشی از خونریزی و تروما یا درمان با کورتون تولید آن زیاد می‌شود و بر عکس رژیم غذایی با پروتئین کم و یا بیماری کبدی منجر به کم شدن BUN، بدون کاهش GFR می‌شود. بنابراین بیماری کبدی ممکن است که علی رغم کاهش زیاد در GFR با مقادیر تقریباً طبیعی BUN (به دلیل کاهش تولید اوره) و یا کراتینین سرم (به دلیل Muscle Wasting) همراه باشد.

(۲) حدود ۴۰ تا ۵۰٪ از اوره فیلتره شده در توبول پروگزیمال به صورت پاسیو بازجذب می‌شود. بنابراین وقتی کاهش حجم وجود داشته باشد، با افزایش بازجذب آب و نمک در پرو گزیمال، افزایش اوره نیز به موازات آن رخ خواهد داد و لذا BUN، نامتناسب با

تغییر در GFR بالا می‌رود. این افزایش در نسبت BUN/Cr، از نشانه‌های مطرح کننده ازوتمی پره رنال می‌باشد.

در بیماران با بیماری کلیوی شدید، مثلاً $\text{Cr} > 2.5 \text{ mg/dL}$ کلیرانس اوره GFR را کمتر از واقع تخمین می‌زند و از آنجایی که کلیرانس کراتینین به صورت به صورت قابل ملاحظه‌ای آنرا بیش از واقع تخمین می‌زند روش منطقی برای محاسبه GFR، در بیماران با بیماری کلیوی پیشرفته (Advanced Renal Disease)، اندازه‌گیری میانگین کلیرانس اوره و کراتینین است.

KDIGO 2012 جهت اندازه‌گیری GFR، استفاده از کراتینین سرم و معادله محاسبه GFR را در اولین ارزیابی توصیه می‌کند و تست‌های اضافی (از قبیل سیستاتین C) را به عنوان تست‌های تاییدی در شرایط خاصی که eGFR بر اساس کراتینین سرم دقت کمتری دارد را پیشنهاد می‌کند.

در عین حال KDIGO 2012 توصیه می‌کند که به جای اعتماد به کراتینین سرم به تنها‌ی، از معادله محاسبه GFR بر اساس کراتینین سرم استفاده شود.

پروتئینوری

گایدلاین فعلی توصیه می‌کند که بیمارانی را که در ریسک CKD هستند، برای آلبومینوری تست شوند. دفع غیرطبیعی پروتئین در ادرار مطرح کننده اختلال عملکرد سد فیلتراسیون گلومرولی است و نیز یک شاخص شدت بیماری است. از طرفی پروتئینوری سبب پیشرفت آسیب کلیوی در CKD می‌شود. "رزبجوال پروتئینوری" (پروتئینوری که علی رغم درمان بهینه با داروهای مهارکننده ACE و ARB باقی می‌ماند)، هم پیشگویی کننده پروگنوز بیماری کلیوی می‌باشد. پروتئینوری، پیشگویی کننده قوی ریسک پیشرفت آسیب کلیه در بیماران با CKD، قبل از درمان و نیز حین درمان می‌باشد و لذا در بیماران CKD، نسبت Alb/Cr یا نسبت Pro/Cr اندازه‌گیری می‌شود و مدارکی وجود دارد که

مجموع اینها، اطلاعات بیشتری در اختیار پژوهش قرار می‌دهد.

برای ارزیابی اولیه پروتئینوری در CKD KDIGO ترتیب زیر را پیشنهاد می‌کند:

۱- اندازه‌گیری نسبت آلبومین به کراتینین

۲- نسبت پروتئین به کراتینین ادرار

۳- روش اتوماتیک اندازه‌گیری پروتئین از روی نوار شاخص آزمایش ادرار

۴- روش دستی اندازه‌گیری پروتئین از روی نوار شاخص آزمایش ادرار

سیستاتین C

یک پروتئین با وزن مولکولی کم و عضوی از سوپرفامیلی سیستاتین می‌باشد که از گلومرول فیلتره می‌شود، باز جذب نمی‌شود ولی در توبول کاتابولیزه می‌شود. میزان تولید آن ثابت است و تحت تاثیر تغییرات رژیم غذایی و توده عضلانی قرار نمی‌گیرد اما در هیپو و هیپر تیروئیدی و نیز بدنبال مصرف کورتیکوستروئید و با افزایش مارکرهای التهابی مثل CRP تغییر می‌کند. در مطالعات متعدد برای محاسبه GFR، سیستاتین C سرم نسبت به سیستاتین سرم ارجح بوده است. افزایش سطح ادراری سیستاتین C، مطرح کننده آسیب توبولی کلیوی بوده است و با افزایش احتمال مرگ و میر کلی و نیز مرگ و میر ناشی از بیماری کاردیو واسکولار و ESRD همراه بوده است و نهایتاً سیستاتین C به عنوان یک بیومارک نفروپاتی دیابتی، در مراحل اولیه شناخته شده است. سیستاتین C حتی در افراد مسن هم تخمین دقیقتری از عملکرد کلیه نسبت به Beta Trace Protein مشتق از سیستاتین C در مقایسه با فرمولهای بر پایه کراتینین، در تخمین اندازه‌گیری GFR بالا نیز خوب عمل می‌کند. تخمینهایی از GFR که از اطلاعات مربوط به سیستاتین C استفاده نکرده‌اند، دقیق نیستند و پژوهشان نیاز دارند که از قدرت و محدودیت چنین روش‌های تشخیصی آگاه باشد. یک رفرنس بین المللی استاندارد برای اندازه‌گیری سیستاتین C بر پایه (ERM_DA47/IFCC) مورد توافق قرار گرفته است اما این روش

سنجهش، به صورت گستردگی در دسترس نیست.

در حال حاضر در بیماران با کاهش خفیف در eGFR (که با استفاده از فرمولهای بر پایه کراتینین اندازه‌گیری شده)، جهت تایید یا رد CKD، استفاده از فرمولهای مشتق از سیستاتین C و نسبت آلبومین به کراتینین کمتر از $3 \text{ mg}/\text{mmol}$ ، توصیه می‌شود.

KDIGO 2012 پیشنهاد می‌کند: در بالغین با $1.73 \text{ m}^2/\text{mL/min}$ eGFR $45-59$ که مارکرهای آسیب کلیوی را ندارند، چنانچه تایید تشخیص CKD ضروری باشد، از اندازه‌گیری سیستاتین C استفاده شود و اگر هر دو زیر 60 بودند، تشخیص CKD مسجل می‌شود و در ضمن پیشنهاد می‌کند که به جای اعتماد به صرفا سطح سرمی سیستاتین C، از معادله محاسبه GFR بر اساس سیستاتین سرم استفاده شود.

غلظت آلبومین سرم

غلظت آلبومین سرم به عنوان یک مارکر وضعیت تغذیه‌ای پذیرفته شده است اما در نتیجه پروتئینوری و التهاب نیز کاهش می‌یابد. غلظت آلبومین سرمی کمتر، یک ریسک فاکتور پیشرفت CKD می‌باشد.

ارزش پیشگویی کنندگی غلظت آلبومین سرم، مستقل از پروتئینوری است.

آنمی

آنمی یک عارضه شایع CKD می‌باشد و در چندین مطالعه نشان داده شده است که یک پیشگویی کننده مستقل CKD می‌باشد. غلظت سرمی کمتر هموگلوبین، یک ریسک فاکتور مستقل برای کاهش سریع در GFR، در بیماران CKD Stage 4 می‌باشد و نیز در Stage 3,4 CKD یک ریسک فاکتور برای پیشرفت به ESRD می‌باشد.

دیس لیپیدمی

اختلال لیپید در بیماران CKD شایع است. دیس لیپیدمی هم یک ریسک فاکتور مستعد کننده CKD و هم یک ریسک فاکتور پیشرفت CKD می‌باشد. هایپر کلسترولمی، پیشگویی کننده از بین رفتن عملکرد کلیوی در بیماران با تایپ ۱ و تایپ ۲ دیابت می‌باشد و نیز در بیماران غیر دیابتی در کسانی که هایپر کلسترولمی و هایپر تری‌گلیسریدمی داشته‌اند، CKD سیر پیشرفت سریعتری دارد.

اسید اوریک سرم

هایپریوریسمی، نتیجه‌ای از بیماری کلیوی مزمن است و در پیشرفت CKD نقش دارد. مکانیسم‌هایی که در نتیجه آنها هایپریوریسمی سبب پیشرفت CKD می‌شود شامل افزایش فشار داخل گلومرول، اختلال عملکرد اندوتیال و نیز اثرات پرواینفلاماتوری هایپریوریسمی است.

کنترل قند

توصیه KDIGO جهت پیشگیری و به تاخیر انداختن عوارض میکرو و سکولار دیابت حدود 7% می‌باشد. البته در افراد با کوموربیدیتی و یا افراد با امید به زندگی کوتاه مدت و افراد در ریسک هیپوگلیسمی، KDIGO هدف HbA1C بالاتری را پیشنهاد می‌کند.

ارزیابی بیماریهای متابولیک استخوانی در CKD

براساس گایدلاین KDIGO اندازه‌گیری سطح سرمی کلسیم و فسفر و هورمون پاراتیروئید و آلکالین فسفاتاز حداقل یک بار در سال در بالغین با GFR کمتر از 45 $\text{cc/min}/1.73\text{m}^2$ توصیه می‌شود.

اندازه‌گیری سطح سرمی ویتامین D

دادن مکمل ویتامین D به بیماران CKD، به صورت معمول توصیه نمی‌شود و فقط در صورت شک به کمبود آن و مسجل شدن آن، تجویز ویتامین D ضرورت می‌یابد. همه انواع CKD با آسیب توبولوانترسیس همراه هستند. مارکرهای آسیب توبولی شامل KIM1 و NGAL و L-FAB پیشگوئی کننده نتیجه در CKD هستند. به علاوه افزایش سطح سیستمیک مولکول‌هایی که ناشی از اختلال کلیرانس کلیوی یا افزایش تولید در CTGF، MCP1 (Mثلاً ADMA، FGF23، TGFB1) و مارکرهای فیبروتیک (مثلاً FGF23، MCP1، CTGF) هستند. نیز کلازن تایپ ۴ (Connective Tissue Growth Factor، TGFB1) و نیز کلازن تایپ ۴ (Connective Tissue Growth Factor، TGFB1) نیز در نفروپاتی دیابتی با کاهش فانکشن کلیوی مرتبط بوده است.

(NEUTROPHILIC GELATINASE ASSOCIATED LIPOCALIN) NGAL

این پروتئین کوچک، در پاسخ به آسیب کلیه، از سلولهای توبولی آزاد می‌شود و به عنوان یک مارکر ابتدائی AKI مطرح شده است. در یک مطالعه سطح سرمی و ادراری آن ارتباط معکوس با GFR داشت و مستقل از مقدار eGFR پیشگویی کننده پیشرفت CKD بود. سطوح سرمی و ادراری NGAL در پاتولوژی‌های مختلف بیماریهای کلیوی از جمله در بیماریهای گلومرولی مزمن، AKI و در ADPKD افزایش یافته است. از طرفی، NGAL نقشی اساسی در پیشرفت CKD در مدل‌های حیوانی و به صورت گسترده‌تری در انسان‌ها داشته است.

در یک کوهورت از ۹۵ بیمار با CKD با اتیولوژی‌های مختلف، سطوح سرمی و ادراری NGAL، مستقل از دیگر عوامل از جمله eGFR، پیشرفت CKD را پیشگویی می‌کرد. با این وجود، سطح آن در وضعیتهای مختلف به جز بیماری کلیوی، ممکن است افزایش یابد که مطرح کننده Moderate Selectivity آن است و از دقت تشخیصی آن، برای بیماری کلیوی می‌کاهد.

KIM1

KIM1 که همچنین Urinary Hepatitis A Virus Cellular Receptor 1 نامیده میشود، به عنوان بیومارکر آسیب توبول کلیوی مطرح شده است. Bifunctional NAG (N Acetyl Beta D Glucosaminidase) Protein NCOAT نامیده میشود، مارکر دیگری از آسیب توبولی کلیه میباشد. سطح اداری هر دوی این عوامل با تغییر در آلبومینوری در ۶۵۹ بیمار با دیابت تایپ ۱ همراه بوده است.

غلظت پلاسمایی ADMA

ADMA (آسیمتریک دی متیل ارژنین) حاصل شکسته شدن پروتئینهای آرژنین متیل هستند و به عنوان مهار کننده اندوژن NOS عمل میکنند تا تولید نیتریک اکساید را کم کنند. افزایش غلظت ADMA با کاهش GFR دیده میشود و به عنوان یک مکانیسم اختلال عملکرد اندوتلیوم در بیماران CKD است و با بیماری قلبی عروقی و مورتالیتی ناشی از آن در بیماران CKD مرتبط است.

FGF23

هیپرفسفاتمی سبب تشدید آسیب کلیوی در بیماران CKD میشود. به علاوه سطوح بالاتر FGF23 به عنوان یک پیشگویی کننده مستقل پیشرفت CKD محسوب میشود. از طرفی سطوح بالاتر فسفر سرم هم یک ریسک فاکتور مستقل پیشرفت CKD میباشد.

B2M & BTP

$\beta 2$ Microglobulin & Beta Trace Protein، نسبت به کراتینین سرم است و دقیقی به اندازه سیستاتین C، در مردم نرمال و

در CKD دارند. با این وجود، چندین فاکتور استفاده از آن را به عنوان مارکر فیلتریشن محدود میکنند. مثلا سطح سرمی آن در بدخیمی و التهاب بالا می‌رود و در تجویز استروئید کاهش می‌یابد.

TGF β 1

چندین مطالعه نشان داده است که سطح ادراری آن با پیشرفت CKD ارتباط داشته است. افزایش سطح ادراری آن در نفروپاتی دیابتی و گلومرولونفریت و گیرندگان پیوند کلیه دیده شده است.

(Connective Tissue Growth Factor) CTGF

یک پیشگوئی کننده مستقل ESRD است و با سرعت کاهش GFR مرتبط می‌باشد و سطح سرمی و سطح ادراری آن در نفروپاتی دیابتی، بالاتر از افراد نرمال بوده است. پیشرفت‌های اخیر در آنالیز مولکولی و پروتئومیکس، منجر به تشخیص طیف گستردگی کردن از بیومارکرهای سرمی و ادراری برای ارزیابی عملکرد کلیه، آسیب آن و پیشگویی کردن پیشرفت بیماری کلیه و Outcome می‌شود که خیلی از این بیومارکرها نه فقط حساس (Sensitive) هستند بلکه تعدادی از آنها Specific نیز می‌باشند. با این وجود، تلاش بسیار لازم است تا این بیومارکرها به صورت موفقیت آمیزی به عرصه بالینی تشخیص بیماری‌های کلیه آورده شوند.

افزایش در سطح سرمی گاما گلوتامیل ترانسفراز در بیماران با $eGFR < 60 \text{ cc/min}/1.73\text{m}^2$ گزارش شد. همچنین سطوح سرمی هم ناتریورتیک پپتید و هم آدرنومدولین پیشگوئی کننده ESRD می‌باشند.

در ۴۰۶ بیمار با CKD، سطح پلاسمایی نیکوتینامید فسفوریبوژیل ترانسفراز (که با عنوان Visfatin هم شناخته می‌شود) و آدیپونکتین، با $eGFR$ ارتباط معکوس داشتند. این

گزارش، تحقیقات قبلی را که مطرح میکردن سطح سرمی نیکوتینامید فسفوریبوزیل ترانسفراز در بیماران با CKD افزایش یافته است و پیشگوئی کننده مورتایتی میباشد، را تایید کرد.

در ۶۸۸ بیمار در مراحل مختلف CKD، eGFR (که با سطح پلاسمایی سیستاتین Polyclonal Free Light ارتباط معکوس و قوی با سطح ادراری و سرمی CKD) داشت. این یافته‌ها منجر به این فرضیه شد که PFLC در پیشرفت Chain (PFLC) نقش دارد.

در یک مطالعه از ۸۰ بیمار با CKD که RAAS Blocker دریافت نمی‌کردند افزایش سطوح ادراری آنژیوتانسینوژن پیشگویی کننده کاهش در eGFR بود. ارتباط بین سطح AGE (Advanced Glycation End Products) خون و پیشرفت CKD در ۱۰۳ بیمار مبتلا به دیابت تایپ ۱ مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که Methylglyoxal-derived AGEs، پیشرفت سریعتر نفropاتی دیابتی با سطوح Methylglyoxalhydroimidazolones and Carboxyethyl Lysine دیده می‌شود.

References

1. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation & management of CKD. Kidney int. 2013; 3:5.
2. Up to date. Assessment of kidney function. 2016.
3. Olivier J. Wouter, donal J, et al. Early chronic kidney disease ; diagnosis , management and models of care. Nature reviews/nephrology. 2015; 11:491-502.
4. Mischac H, et al. Proteomic biomarkers in kidney disease : issues in development and implementation. Nature review /nephrology. 2015; 11:221-232.
5. Section 4, chapter 29. Brenner. 2016; P:1032&

6. Stevens LA, Coresh J, Greene T, levey AS. Assesing kidney function – measured & estimated GFR. N Engl J med. 2006; 354:2473.
7. Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. Kidney Int. 2014; 85(1):49-61.
8. Comprehensive clinical nephrology. (assessment of renal function). 2015; P 33, chapter 3.

طبقه‌بندی بیماری مزمن کلیه

CKD Classification

دکتر حرمت رحیم زاده، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

مقدمه

نارسایی مزمن کلیه (CKD) گروه هتروژنی از اختلالاتی است که با تغییر در عملکرد و ساختار کلیه مشخص شده و بسته به اتیولوژی زمینه‌ای و شدت بیماری به شیوه‌های متفاوتی ظاهر می‌کند. ریسک فاکتورهای آن شامل استعداد ژنتیکی یا Socio-Demographic و اختلالاتی که سبب شروع و یا پیشرفت بیماری کلیه شده، می‌باشد. اصطلاح ESRD عموماً به نارسایی مزمن کلیه‌ای اشاره می‌کند که به دیالیز یا پیوند نیاز دارد. علاوه بر عوارض متابولیک و هورمونی شناخته شده از قبیل آنمی و هیپرپاراتیروئیدی، عوارض CKD شامل افزایش خطر سمیت دارویی، بیماریهای کاردیوسکولار، عفونت، اختلالات شناختی و عملکرد فیزیکی می‌باشد. پیامدهای بیماری مزمن کلیه اغلب با تشخیص و درمان اولیه، قابل پیشگیری و یا به تاخیر انداختن می‌باشد. عوارض می‌تواند قبل از پیشرفت CKD به سمت نارسایی کلیه، منجر به مرگ شود.

در سال 2002، NKF KDOQI یک مدل برای تعریف و تقسیم بندی CKD پیشنهاد داد. بیماری مزمن کلیه بر اساس وجود آسیب کلیه یا $\text{GFR} < 60 \text{ mL/min/}1.73\text{m}^2$ به مدت سه ماه، بدون توجه به علت آن براساس GFR به ۵ گروه تقسیم بندی شد. سپس در سال 2004، KDIGO این تقسیم بندی را با ایجاد تغییرات مختصراً تایید نمود. این

دستورالعمل‌ها سبب انتقال مفهوم بیماری کلیوی از یک اختلال ناشایع تهدید کننده به یک وضعیت شایع با طیفی از شدت بیماری شده که به جای نیاز به مراقبت نفوذگریست، ابتدا توجه متخصصین داخلی را طلبیده و نیاز به راهبردهایی برای پیشگیری، تشخیص و درمان اولیه دارد. در کمتر از یک دهه این تقسیم بندی، اثرات متعددی بر عملکرد بالینی، پژوهش و سیاست‌های سلامت عمومی داشته است.

محدودیت‌های در مورد تعریف و تقسیم بندی قبلی و بحث‌های در این رابطه نیاز به بازبینی مجدد را مطرح نمود.

محدودیت‌های تعریف و طبقه بندی KDOQI شامل موارد زیر بودند:

- ۱- شیوع بالای مراحل ابتدایی CKD در مقایسه با مراحل انتهایی، می‌تواند سبب تشخیص بیش از حد بیماری در افراد مسن شود.
- ۲- استفاده از اصطلاح بیماری به جای اصطلاح Pre-disease و at Risk می‌تواند سبب نگرانی‌های غیر ضروری گردد.
- ۳- مشکلات متدولوژیک در ارزیابی GFR و آلبومینوری، استفاده آنها را در غربالگری و گزارشات آزمایشگاهی – بالینی دچار اشکال نموده است.
- ۴- در این طبقه بندی ممکن است مرحله بیماری بطور قابل اعتمادی پروگنوز بیماری را پیش‌بینی نکند و بعضی از بیماران در مراحل ابتدایی‌تر عوارض بدتری نسبت به بیماران در مراحل پیشرفته داشته باشند.
- ۵- مقادیر آستانه برای eGFR و Urine ACR بدون سایر شواهد بیماری، ممکن است برای تعريف بیماری مناسب نباشد، بویژه زمانی که بدون در نظر گرفتن سن، جنس و نژاد به کار بrede شود.

لذا در سال 2009، KDIGO کنفرانسی در لندن با حضور 98 نفر جهت بررسی کنتراورسی‌ها و مرور اطلاعات 45 مطالعه کوھورت (جمعیت ۱.۵ میلیون نفر) برگزار کرد و موارد زیر مورد بحث قرار گرفت:

- ۱- آیا آستانه آلبومینوری برای تعریف CKD باید همچنان 30 mg/day باشد؟
- ۲- آیا آستانه GFR برای تعریف CKD باید همچنان $1.73\text{m}^2 / 60 \text{ mL/min}$ باشد؟
- ۳- آیا آستانه GFR برای تعریف CKD باید به سن وابسته باشد؟
- ۴- آیا بیماران با تشخیص CKD باید علاوه بر GFR بر اساس آلبومینوری هم طبقه‌بندی شوند؟

اکثریت شرکت کنندگان در کنفرانس سال 2009، رای بر ابقاء تعاریف قبلی KDOQI و KDIGO نمودند اما توافق شد که طبقه‌بندی CKD باید شامل اتیولوژی بیماری و میزان آلبومینوری نیز باشد.

تعریف CKD

CKD عبارتست از وجود آسیب کلیوی یا GFR کاهش یافته که بدون در نظر گرفتن علت آن به مدت سه ماه یا بیشتر تداوم داشته باشد. آسیب کلیه اشاره به اختلالات ساختاری یا عملکردی دارد که یا بواسیله بیوپسی کلیه یا بررسی‌های تصویربرداری به اثبات می‌رسد و یا با شاخص‌هایی از قبیل اختلالات شیمیایی خون، سدیمان ادراری و یا آلبومینوری نشان داده می‌شود. کاهش عملکرد کلیه نیز به کاهش GFR اشاره دارد که معمولاً با استفاده از کراتینین سرم و یکی از معادلات در دسترس محاسبه می‌گردد.

همه افراد با $\text{GFR} < 60 \text{ mL/min} / 1.73\text{m}^2$ به مدت سه ماه یا بیشتر بدون توجه به وجود یا عدم وجود آسیب کلیوی به عنوان CKD تعریف می‌شوند. استدلال وارد شدن این افراد در گروه CKD به این دلیل است که این گروه از بیماران حداقل نیمی از عملکرد نرمال کلیه را از دست داده‌اند.

از طرفی همه افراد با آسیب کلیوی، مستقل از سطح GFR مبتلا به CKD هستند. علت نسبت دادن CKD به این افراد حتی در صورت $\text{GFR} \geq 60 \text{ mL/min} / 1.73\text{m}^2$ به این دلیل است که آسیب کلیوی عامل خطر برای کاهش عملکرد کلیه و بیماری قلبی عروقی می‌باشد.

آسیب کلیه

آسیب کلیوی به صورت اختلالات ساختاری یا عملکردی تعریف می‌شود که ابتدا بدون کاهش GFR بوده ولی در طول زمان منجر به کاهش GFR می‌شود و در اغلب موارد با وجود یکی از عوامل زیر مشخص می‌شود:

(۱) آلبومینوری شایع‌ترین مارکر آسیب کلیوی است که مورد بررسی قرار گرفته است و منعکس کننده افزایش پرمابلیتی به ماکرومولکول‌ها می‌باشد. آلبومینوری می‌تواند نشانه بیماری اولیه کلیه یا درگیری کلیوی ثانویه به بیماری سیستمیک باشد.

همچنین آلبومینوری می‌تواند نماینده اختلال گسترده اندوتیالی در بیماریهایی مثل فشارخون بالا، دیابت، هیپرکلسترولمی، مصرف سیگار، چاقی و ... باشد. آلبومین با وزن مولکولی ۶۸۰۰۰ دالتون، فراوان ترین پروتئین ادراری در اغلب موارد CKD می‌باشد. اگرچه در بعضی از انواع CKD گلوبولین‌های با وزن مولکولی پایین بیشترین پروتئین ادراری را تشکیل می‌دهند.

مقدار نرمال دفع آلبومین ادراری در افراد بالغ تقریباً 10 mg/day می‌باشد که با متغیرهای فیزیولوژیک مانند وضعیت ایستاده، ورزش، بارداری و تب افزایش می‌یابد. مقدار نرمال برای دفع پروتئین ادرار نیز حدود 50 mg/day می‌باشد که عمدۀ آن را آلبومین، پروتئین‌های با وزن مولکولی پایین و پروتئین‌های مشتق از مجاری ادراری تشکیل می‌دهد. مقادیر آستانه (Cut-point) برای تعریف آلبومین و پروتئین غیر طبیعی در ادرار جهت افزایش اختصاصیت (اجتناب از مثبت کاذب) تنظیم شده است، بنابراین معمولاً Upper Limit of Normal، بیشتر از مقایر متوسط و معمول نرمال بوده و منجر به کاهش حساسیت و منفی کاذب می‌شود. اگر چه شیوه‌های متفاوتی جهت ارزیابی و تعریف آلبومینوری استفاده شده است، نسبت آلبومین به کراتینین (ACR) در نمونه ادرار تصادفی نسبت به جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته آسانتر بوده و آستانه ACR پاتولوژیک 30 mg/g در نظر گرفته می‌شود. افراد با $\text{ACR} > 30 \text{ mg/g}$ در معرض افزایش خطر برای مورتالیتی کلی، مورتالیتی قلبی

عروقی و ESRD و پیشرفت CKD حتی در صورت GFR طبیعی هستند. به عنوان مثال افراد با mg/g ACR 30-299 و eGFR (90-105) افزایش خطر نسبی 11 برابری نسبت به گروه کنترل با $\text{ACR} < 30 \text{ mg/g}$ دارا هستند.

براساس دستورالعمل‌های KDIGO و KDOQI، آستانه غیرطبیعی برای ACR در بالغین با همه گروه‌های سنی، جنسی و نژادی علیرغم تفاوت در دفع کراتینین در آنها، یکسان می‌باشد. ولی با توجه به این نکته که دفع کراتینین بیشتر در مردان نسبت به زنان، سبب تخمین بیشتر شیوع آلبومینوری در زنان می‌شود، آستانه‌های اختصاصی برای هر جنس (25 mg/g برای زنان و $\leq 17 \text{ mg/g}$ برای مردان) که به صورت بهتری پیش‌بینی کننده دفع آلبومین هستند در تعدادی از مطالعات متفاوت استفاده شده‌اند. با این وجود، جهت سهولت از یک آستانه آلبومینوری مشترک برای همه بالغین استفاده می‌شود. دفع آلبومین ادرای در محدوده $30-300 \text{ mg/d}$ و $< 300 \text{ mg/d}$ به ترتیب تحت عنوان آلبومینوری متوسط افزایش یافته (قبل ماقروآلبومینوری نامیده می‌شد) و آلبومینوری شدیداً افزایش یافته (قبل ماقروآلبومینوری نامیده می‌شد)، طبقه‌بندی می‌شود.

(۲) اختلالات سدیمان ادراری: کاست‌های گلbul قرمز یا سفید می‌تواند نشانه وجود آسیب گلومرولی یا التهاب توبولی باشد.

(۳) اختلالات تصویربرداری: آسیب کلیه می‌تواند به صورت اختلالاتی مثل کلیه پلی کیستیک، هیدرونفروز، کلیه‌های اکوژن و کوچک شناسایی شود.

(۴) پیوند کلیه: بیماران پیوند کلیه به عنوان CKD تلقی می‌شوند. حتی اگر اختلالی در بیوپسی کلیه یا مارکرهای آسیب کلیه را دارا نباشند.

GFR کاهش

معمولاً بهترین شاخص عملکرد کلی کلیه بوده و GFR کاهش یابنده، نشانه بیماری کلیوی پیشرونده است. GFR اندازه‌گیری شده در افراد نرمال تحت تاثیر سن، جنس، مصرف

پروتئین روزانه و احتمالاً نژاد متغیر است اگرچه شدت تغییرات نژادی به خوبی شناسایی نشده است. در بالین معمولاً eGFR از غلظت سرمی کراتینین محاسبه و تخمین زده می‌شود. کارگروه KDOQI کاهش GFR را بصورت کمتر از $1.73\text{m}^2/\text{min}$ ۹۰ تعریف نمود ولی براساس بررسی‌های انجام شده در افراد سالم و بیماران کلیوی، آستانه پذیرفته شده GFR کاهش یافته برای تعریف CKD، $1.73\text{m}^2/\text{min}$ ۶۰ و برای نارسایی مزمن کلیه پیشرفت کمتر از $1.73\text{m}^2/\text{min}$ ۱۵ تعریف می‌شود. در حالیکه افراد با GFR بین ۶۰-۸۹ تنها زمانی CKD در نظر گرفته می‌شوند که شاخصی از آسیب کلیه داشته باشند، در غیر این صورت تحت عنوان GFR کاهش یافته تعریف می‌شوند. در عملکرد بالینی، افراد با < 60 ، در معرض خطر افزایش مرگ و میر عمومی و قلبی عروقی، ESRD و پیشرفت CKD حتی در صورت ACR نرمال هستند.

کاهش GFR می‌تواند به صورت حاد یا مزمن باشد، کاهش GFR ضرورتاً نشان دهنده آسیب کلیه نمی‌باشد. به عنوان مثال شناخته شده است یک دوره کوتاه از کاهش جریان خون به کلیه‌ها یا انسداد نسبی موقتی در مجاری ادراری می‌تواند سبب کاهش GFR بدون آسیب کلیه شود. با این وجود، کاهش پایدار در جریان خون یا انسداد طول کشیده اغلب با آسیب کلیه همراه می‌باشد. به این دلیل کارگروه KDOQI بطور قراردادی مدت زمان بیشتر از ۳ ماه را برای تعریف CKD در نظر گرفته‌اند.

در همه سنین محدوده نرمال GFR گستردگ است. میزان طبیعی آن براساس سن، جنس و سایز بدن متغیر است. در افراد بالغ سالم، ضریب تغییرات بین فردی GFR (انحراف معیار تقسیم بر میانگین) تقریباً ۱۵-۲۰٪ می‌باشد. میانگین نرمال GFR در بالغین جوان ۱۳۰-۱۲۰ mL/min/ 1.73m^2 می‌باشد. GFR کودکان نیز در سن ۲ سالگی به مقادیر نرمال بالغین می‌رسد.

طبقه‌بندی CKD

هدف از تقسیم بندی CKD، هدایت درمان از جمله طبقه بندی خطر پیشرفت و عوارض می‌باشد. طبقه بندی خطر به عنوان ابزاری برای درمان مناسب، میزان پیگیری و آموزش بیمار استفاده می‌شود. طبقه بندی بیماران با تشخیص CKD براساس موارد زیر انجام می‌شود:

(۱) علت بیماری (۲) تقسیم بندی ۶ گانه میزان GFR (۳) تقسیم بندی ۳ گانه آلبومینوری

(۱) علت بیماری: شناسایی علت بیماری کلیه مانند دیابت، سمتی دارویی، بیماری اتوایمیون، انسداد مجرای ادراری، پیوند کلیه و ... امکان درمان اختصاصی در جهت پیشگیری آسیب بیشتر را می‌دهد. بعلاوه علت بیماری کلیوی دارای کاربردهای مناسبی برای بررسی سرعت پیشرفت و خطر عوارض می‌باشد. اگر چه در بسیاری از موارد، CKD بصورت GFR کاهش یافته در طی ارزیابی و درمان سایر اختلالات م迪کال کشف می‌شود.

(۲) CKD براساس میزان GFR به شش گروه قابل تقسیم می‌باشد:

Table 1: Revised chronic kidney disease classification based upon glomerular filtration rate

GFR stages	GFR (mL/min/ 1.73m ²)	Terms
G1	>90	Normal or high
G2	60 to 89	Mildly decreased
G3a	45 to 59	Mildly to moderately decreased
G3b	30 to 44	Moderately to severely decreased
G4	15 to 29	Severely decreased
G5	<15	Kidney failure (add D if treated by dialysis)

پس از انتشار طبقه بندی اولیه KDOQI، در کنفرانس سال 2009 مرحله سوم CKD (GFR : 30-59 mL/min/ 1.73m²) به دو زیرگروه 3a و 3b تقسیم بندی شد تا بطور دقیق تری منعکس کننده ارتباط بین GFR پایین تر و خطر مورتالیته و پیامدهای مغایر کلیوی باشد. همچنین بیمارانی که دیالیز می‌شوند به صورت 5D بیان می‌شوند که نشانه نیاز به

مراقبت اختصاصی آنها می‌باشد.

(۳) آلبومینوری به سه گروه Sever Increased ,Moderately Increased ,Normal تقسیم بندی می‌باشد.

A1 : ACR <30 mg/g (<3.4 mg/mmol)

A2 : ACR 30 to 299 mg/g (3.4 to 34.0 mg/mmol)

A3 : ACR ≥300 mg/g (>34.0 mg/mmol)

Table 2: Categories for albuminuria and proteinuria

	Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
AER (mg/day)	<30	30 to 300	>300
PER (mg/day)	<150	150 to 500	>500
ACR (mg/g)	<30	30 to 300	>300
PCR (mg/g)	<150	150 to 500	>500
Protein dipstick	Negative to trace	Trace to 1+	>1+

اضافه شدن آلبومینوری در طبقه‌بندی CKD، در سال 2009 نیز به این دلیل صورت گرفت که خطر مورتالیتی، پیشرفت CKD و ESRD در سطوح بالاتر آلبومینوری مستقل از GFR > 60 mL/min/1.73m² باز می‌باشد که مطابق با آستانه در نظر گرفته شده به عنوان مارکر آسیب کلیوی است. این افزایش خطر در ACR : 10-29 mg/g (High Normal Albuminuria) نیز آشکار می‌باشد که مطرح می‌کند سطوح کمتر از 30 mg/g نیازمند توجه ویژه می‌باشد.

هدف و کاربرد طبقه‌بندی CKD

طبقه‌بندی CKD در جهت کمک به پزشکان برای شناسایی افراد با بیماری شدیدتر، تعیین خطر پیشرفت، بررسی عوارض و درمان آنها می‌باشد. طبقه‌بندی براساس علت، GFR

و آلبومینوری اجازه تفسیر کامل تری از خطر پیامدهای مغایر CKD را می‌دهد. طبقه بندی CKD به این معنی نیست که بیماران در محدوده مشابه GFR و آلبومینوری، پروگنوز مشابهی هم دارند. به عنوان مثال یک بیمار با $GFR = 15$ نسبت به بیمار دیگر با $GFR = 29$ ، احتمالاً بیماری کلیوی شدیدتری داشته و می‌تواند در معرض خطر عوارض بیشتر باشد، اگرچه هر دو در یک طیف (Stage G4) قرار دارند.

بیماران با تشخیص CKD، می‌توانند براساس علت بیماری کلیه به ۱۸ گروه جداگانه با درجات متفاوتی از خطر پیشرفت برای مورتالیتی کلی، مورتالیتی قلبی عروقی، ESRD، پیشرفت CKD تقسیم بندی شوند. براساس مجموعه‌ای از یافته‌ها کلیه بیماران CKD در یکی از سه طبقه بندی زیر قرار می‌گیرند:

- (۱) خطر متوسط (۷۳٪ بیماران مبتلا به CKD)
- (۲) خطر بالا (۱۸٪ بیماران مبتلا به CKD)
- (۳) خطر بسیار بالا (۹٪ بیماران مبتلا به CKD)

این سه طیف خطر برای تصمیم گیری پزشکان جهت ارجاع بیماران در موقع مناسب به نفروЛОژیست یا متخصص مراقبت بیماران CKD کمک کننده است.

سیستم جدید CKD به پزشکان کمک خواهد کرد که چگونه و با چه تناوبی، بیماران مبتلا به CKD را پیگیری و درمان کنند. پیش‌بینی دقیق‌تر خطر برای یک بیمار می‌تواند با پیدایش ابزارهای Risk-prediction همراه باشد. علاوه بر eGFR و آلبومینوری، علت بیماری کلیه و سایر فاکتورها (سن، جنس، نژاد، سطح کلسیرون، وضعیت سیگار‌کشیدن و ...) نیز باید در تعیین پروگنوز مدنظر قرار بگیرند.

توصیه شده است که علاوه بر $GFR < 30 \text{ mL/min}/1.73\text{m}^2$ ، وجود هریک از موارد زیر در بیماران CKD نیازمند ارجاع به نفروЛОژیست می‌باشد:

- (۱) ACR $\geq 300 \text{ mg/g}$ یا هماچوری که ثانویه به علل اورولوژیک نباشد.
- (۲) ناتوانی در تشخیص علت CKD و یا کاهش GFR بیشتر از ۳۰٪ در کمتر از ۴ ماه بدون

توجیه آشکار

- (۳) اختلال در درمان عوارضی از قبیل آنمی و اختلالات مواد معدنی استخوانی، هیپرتانسیون مقاوم یا کنترل عوارض دارویی
- (۴) بیماران کمتر از ۱۸ سال
- (۵) نفرولیتیازیس راجعه یا پیشرفتی یا بیماری کلیوی ارثی پیشنهادات برای درمان و مونیتورینگ بیماران CKD براساس مرحله بیماری، اتیولوژی، و آلبومینوری متفاوت است.

References

1. levin A,Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behindthe scenes, need for guidance, and a frameworkfor moving forward.Kidney International (2013) 85, 49–61.
2. Levey AS, De Jong PE, Coresh J, et al.The definition, classification, and prognosis ofchronic kidney disease: a KDIGO ControversiesConference report.Kidney International (2011) 80, 17–28.
3. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39:S1.
4. Levey AS, Stevens LA, Coresh J. Conceptual model of CKD: applications and implications. Am J Kidney Dis 2009; 53:S4.
5. Eckardt KU, Berns JS, Rocco MV, Kasiske BL. Definition and classification of CKD: the debate should be about patient prognosis--a position statement from KDOQI and KDIGO. Am J Kidney Dis 2009; 53:915.
6. Hsu CY, Ordoñez JD, Chertow GM, et al. The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. Kidney Int 2008; 74:101.
7. James MT, Hemmelgarn BR, Wiebe N, et al. Glomerular filtration rate, proteinuria, and the incidence and consequences of acute kidney injury: a cohort

- study. Lancet 2010; 376:2096.
8. Fink JC, Brown J, Hsu VD, et al. CKD as an underrecognized threat to patient safety. Am J Kidney Dis 2009; 53:681.8.
 9. Hailpern SM, Melamed ML, Cohen HW, Hostetter TH. Moderate chronic kidney disease and cognitive function in adults 20 to 59 years of age: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Am Soc Nephrol 2007; 18:2205.
 10. Wilhelm-Leen ER, Hall YN, K Tamura M, Chertow GM. Frailty and chronic kidney disease: the Third National Health and Nutrition Evaluation Survey. Am J Med 2009; 122:664.
 11. Eknayan G, Hostetter T, Bakris GL, et al. Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the national kidney foundation (NKF) and the national institute of diabetes and digestive and kidney diseases (NIDDK). Am J Kidney Dis 2003; 42:617.
 12. Miller WG, Bruns DE, Hortin GL, et al. Current issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion. Clin Chem 2009; 55:24.
 13. Mattix HJ, Hsu CY, Shaykevich S, Curhan G. Use of the albumin/creatinine ratio to detect microalbuminuria: implications of sex and race. J Am Soc Nephrol 2002; 13:1034.3.
 14. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. Lancet 2012; 379:165.
 15. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39:S1. http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd/toc.htm (Accessed on August 29, 2014).
 16. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2004; 43:S1.

اپیدمیولوژی بیماری مزمن کلیه در ایران

Epidemiology of CKD in Iran

دکتر میترا مهدوی مزده، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

نارسایی پیشرفته کلیه در مرحله آخر (ESRD) End Stage Renal Disease عمومی در حیطه پزشکی و همچنین اقتصادی در سراسر دنیا می‌باشد. طی ۱۵ سال گذشته در جوامع علمی، نارسایی مزمن کلیه توجه زیادی را به عنوان یک مشکل جدی سلامت عمومی به خود اختصاص داده است. چراکه اگرچه بروز آن نسبت به بسیاری از بیماریهای مزمن دیگر کمتر است ولی با پیشرفت به سوی نارسایی پیشرفته مرحله آخر یا با افزایش میزان ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی در زمینه آن، هزینه درمان به ازای بیمار بالایی را بردوش سیستم سلامت کشورها می‌گذارد. این مسئله خصوصاً در کشورهای در حال توسعه اهمیت بیشتری دارد چراکه هزینه زیاد درمان ممکن است پرداختن به درمان سایر مشکلات سلامت را به علت محدودیت بیشتر بودجه با تهدید جدی رویرو کند. لزوم برخورد با این مسئله و یافتن راهکارهای جدید بیش از پیش الزامی می‌نماید. غربالگری که منجر به تشخیص زودرس بیماران می‌شود توسط بسیاری از محققین کشورهای پیشرفته پیشنهاد شده است. زیرا با تشخیص زودتر می‌توان سرعت پیشرفت بیماری را آهسته نمود یا حتی از رسیدن به مرحله پیشرفته بیماری که نیاز به درمان جایگزینی دارد، جلوگیری نمود. به این ترتیب هم بیمار سود می‌برد و هم می‌توان بودجه مربوطه را برای بیماران بیشتر یا سایر الوبیت‌های سلامت جامعه هزینه کرد. بر مبنای آمار موجود تخمین زده می‌شود تا سال ۲۰۳۰، هفتاد

درصد بیماران با نارسایی پیشرفته کلیه در مرحله آخر در کشورهای در حال توسعه با درآمد کمتر از ۱۵٪ دنیا زندگی خواهند کرد.

شیوع / بروز نارسائی پیشرفته کلیوی در ایران که تحت درمانهای دیالیز یا پیوند قرار گرفته‌اند، از ۴۹,۹/۲۳۸ در ۱۳۷۹ به ۶۳,۸/۳۵۷ در انتهای سال ۱۳۸۵ رسید. این آمار در مقایسه با کشورهایی مثل ژاپن با میزان شیوع pmp ۱۷۹۷، تایوان (pmp 1631) و ایالات متحده آمریکا (pmp 1509) از میزان شیوع کمتر و در مقایسه با بنگلادش (pmp 73) و روسیه (pmp 91) شیوع بیشتری را دارا می‌باشد. البته واضح است که شیوع و بروز یک بیماری علاوه بر خصوصیات مربوط به بیماری از توانایی ارائه خدمات بهداشتی به بیماران که بیشتر به عوامل اجتماعی-اقتصادی آن کشور مربوط می‌شود نیز تاثیر جدی می‌پذیرد. هم‌چنین برنامه ریزی حمایتی دولت در این زمینه بسیار حائز اهمیت است. در آفریقا میزان دسترسی به درمانهای جایگزینی از ۱۰۰٪ در افریقای شمالی تا کمتر از ۱۰٪ در بعضی کشورهای sub-Saharan می‌باشد. تاکید بر شناسایی زوردرس و عوامل خطر و درمانهای ارزان قیمت روش‌های موثری برای کنترل و درمان بیماری می‌باشد.

متاسفانه به دلیل اینکه نارسایی کلیوی در مراحل ابتدایی بدون علامت است، بسیاری از افراد به موقع تحت کنترل و مداخله قرار نمی‌گیرند. تشخیص زوردرس بیماران در معرض خطر، عامل مهمی در کاهش بروز بیماری است.

معمولًاً بیمارانی که در مرحله آغاز نارسایی تحت مراقبت و درمان قرار می‌گیرند، مرگ و میر کمتری دارند و پیشرفت بیماری آنها به مراحل نهایی نارسایی کلیه کند می‌شود و درمانهای مختلفی که بکار گرفته می‌شود، عوارض کمتر و طول عمر بیشتر بیماران را فراهم خواهد نمود. شروع درمانهای حمایتی هرچه زودتر باعث بهره‌وری بیشتر بیماران از درمان و تعویق یا حذف نیاز به دیالیز یا پیوند کلیه می‌شود.

به طور کلی سرعت از دست رفتن عملکرد کلیه بستگی به زمان شروع درمان و تعهد بیمار در پیگیری برنامه مراقبتی خود دارد که اگر اعمال شود، زمان شروع دیالیز به تعویق می‌افتد.

در مطالعات اخیر نشان داده شده است که خطر مرگ بیماران با نارسایی کلیه چنانکه به طور زودرس تشخیص داده و ارجاع گرددن، ۴۸ درصد کمتر از مواردی خواهد بود که در موقع نارسایی پیشرفته و به طور تاخیری ارجاع شده باشند. اهمیت بیماریهای مزمن کلیوی حتی برای بسیاری از پزشکان روش نیست و کمتر از میزان واقعی آن تشخیص داده می‌شود و به اندازه‌ای که لازم است تحت درمان و مراقبت قرار نمی‌گیرند. به همین جهت برخی از این بیماری به عنوان اپیدمی بی سر و صدا یاد کرده‌اند. لازم است به بیماری‌های اصلی که منجر به نارسایی کلیه می‌شوند نیز دقت شود.

اپیدمیولوژی نارسایی مزمن کلیه در ایران

اگرچه توسط مطالعات مختلف جهانی ثابت شده که دیابت، هیپرتانسیون و بیماریهای قلبی عروقی و سن بالا شرایط تسهیل کننده بیماری نارسایی مزمن کلیه می‌باشند ولی هر کشور لازم است به علت تفاوت‌های نژادی، عوامل محیطی و عادات مختلف غذایی – فرهنگی اطلاعات بومی خود را بدست آورد تا بتواند اهمیت هریک از فاكتورهای خطر را شناسایی کند. در صورتی می‌توان بروز بیماری نارسایی کلیه پیشرفته در کشور را کم کرد که بتوان بیماران در معرض خطر را شناسایی نمود و تحت درمان قرار داد. با توجه به محدودیت منابع توصیه می‌شود غربالگری برای بیماران پر خطر انجام شود. از آنجا که هدف از درمان گروه بیماران با نارسایی کلیه خفیف کنترل بیماری زمینه‌ای می‌باشد، مطالعات جمعیتی پیش شرط هرگونه برنامه‌ریزی و تعیین گروه هدف برای برخورد درمانی یا پیشگیرانه می‌باشد.

نکته مهم در مطالعات مختلف اپیدمیولوژیک مربوط به CKD توجه به اشکالات موجود در طراحی و امکان سنجی مطالعه می‌باشد. چراکه با توجه به هزینه، همیشه امکان انجام نمونه گیری تصادفی نمی‌باشد. در عین نشان دادن ازمان بالا بودن کراتینین برای بیش از ۳ ماه یا تایید پروتئینوری به صورت دو بار از سه بار نیاز به درخواست دوباره از بیمار برای انجام آزمایش مجدد و قانع کردن او علاوه بر مسائل لجستیکی و داخل کردن تعداد زیاد

شرکت‌کننده برای کاهش قدرت مطالعه دارد. در عین حال از اشکالات مربوط به روش‌های اندازه‌گیری کراتینین خون و کالیبراسیون در آزمایشگاهها نیز نباید چشم پوشید. در نتیجه در تفسیر نتایج توجه به این نکات ضروری می‌باشد و اختلاف نتایج مطالعات به این صورت قابل توجیه می‌باشد.

در مطالعه در مراکش تایید پروتئینوری در بیماران تحت مطالعه ۱۱.۹٪ بود. همچنین نتیجه مثبت کاذب در ۶۷.۵٪ شرکت کنندگان با پروتئینوری خفیف و ۲۸.۷٪ افراد با پروتئینوری نشان داده شد، پروتئینوری overt یافت شد.

مطالعه مهدوی و همکاران در سال ۲۰۰۷ بر روی ۳۱۹۹۹ نفر در تهران (جمعیت ۱۳.۵ میلیون نفر) با متوسط سن، ۱۱.۳۲ ± ۱۱.۳۲ سال که ۹۸.۴٪ آنها مرد بودند انجام شد و با استفاده از فرمول MDRD نشان داده شد که ۶.۴٪ مردان (۱۹۸۲/۳۰۹۴۹) در مقایسه با ۱۳.۷٪ زنان (۶۹/۵۰۳) میزان GFR کمتر از $1.73\text{m}^2/\text{mL/min}$ داشتند. متوسط فشارخون سیستولی و دیاستولی به ترتیب عبارت از 12.5 ± 12.5 mmHg و 8.3 ± 8.3 بود. متوسط BMI به ترتیب در مردان عبارت از 25.90 ± 3.91 و در زنان $26.48 \pm 4.50 \text{ kg/m}^2$ بود. شیوع کلی پروتئینوری در افراد بدون کاهش قدرت تصفیه‌ای کلیه (بیش از یک مثبت) ۱۱.۸٪ در مردان و ۱۰.۸٪ در زنان بود. هیپرکلسترولمی، دیابت، هیپرتانسیون سیستولی و دیاستولی و سن بالا ارتباط قابل ملاحظه با کاهش GFR نشان داد. یافته‌های این مطالعه بر این نکته تاکید می‌کند که شیوع کارکرد کم کلیه بیشتر از میزانی است که بر مبنای شیوع و بروز نارسایی کلیه پیشرفته نیازمند به درمان جایگزینی تخمین زده می‌شود که عمدهاً در بیماران با سن بالاتر، دیابتی‌ها، زنان، افراد با چربی خون بالا و هیپرتانسیوها شیوع بیشتری دارد. البته در این مطالعه آزمایشات کراتینین سرم و کامل ادرار در یک نوبت انجام گرفته بود.

مطالعه حسینی پناه و همکاران نیز روی ۱۰۰۶۳ نفر فرد بالغ بالای ۲۰ سال در تهران با متوسط سنی ۱۴.۹ ± ۱۴.۹ سال انجام شد و میزان شیوع GFR کمتر از $1.73\text{m}^2/\text{mL/min}$ را با استفاده از فرمول MDRD، ۱۸.۹٪ بدست آورد. همچنین ۳۳.۳٪ از شرکت

کنندگان دور کمر غیر طبیعی داشتند که یکی از فاکتورهای خطر مرتبط با افزایش ریسک ابتلا به نارسایی کلیه مزمن بود (Odds Ratio, 1.2; 95% CI: 1.1 to 1.4).

نوری و همکاران نیز در کوهورت دیگری بر روی ۳۱۰۷ شرکت کننده بیش از ۲۰ ساله و بدون نارسایی کلیه در ابتداء نشان دادند که طی ۷ سال پی گیری ۱۳.۵٪ دچار نارسایی مزمن کلیه (کمتر از $1.73\text{m}^2/\text{min}$) شدند. ویژگی جالب این مطالعه در آن بود که ارتباط مستقیم ریسک خطر ابتلا به نارسایی مزمن کلیه در نتیجه افزایش دور کمر، حتی وقتی که برای سایر متغیرها مانند سن، دیابت، جنسیت، سیگار، میزان فعالیت فیزیکی و فشارخون Adjustment صورت گرفت، باقی می‌ماند ($P < 0.02$). این مسئله باز تاکید براین نکته داشت که چربی شکمی که با اندازه محیط کمر مشخص می‌شود بدون توجه به چربی جنرال، تعیین کننده مهمی برای ریسک نارسایی مزمن کلیه در مقایسه با BMI می‌باشد.

صفری نژاد در مطالعه خود روى ۱۷۰۰۰ نفر در ایران طی ۲۰۰۵-۲۰۰۲ نشان داد که شیوع نارسایی مزمن کلیه (کمتر از $1.73\text{m}^2/\text{min}$) را ۸.۳٪ بدست آورد که در استانهای مختلف بین ۱۷٪ تا ۱۶٪ متفاوت بود که در مردان اندکی بیش از زنان (۱۲/۱) دیده شد. در این مطالعه نیز ارتباط مستقیم بین احتمال ابتلا به CKD و هیپرتانسیون و چاقی یافت شد.

همچنین در مطالعه دکتر براهیمی و همکاران در روستاهای حومه شهرضای اصفهان در سال ۲۰۰۹ بر روی ۱۴۰۰ نفر بالاتر از سی سال با نمونه‌گیری تصادفی سیستمیک، شیوع GFR کمتر از $1.73\text{m}^2/\text{min}$ براساس فرمول MDRD ۴.۷٪ و در مطالعه دکتر نجفی روی ۱۵۵۷ نفر ۸.۹٪ گزارش شد. میکرو و ماکرو آلبومینوری در مطالعه براهیمی ۱۶.۲٪ و در مطالعه دکتر نجفی ۱۴.۵٪ نشان داده شد.

نتیجه گیری

همانطور که نشان داده شد در همگی مطالعات بر این نکته تاکید می‌شود که شیوع

نارسایی کلیه بیشتر از مقداری است که ما بر مبنای بروز و شیوع بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه پیشرفتہ محاسبه می‌کنیم و عدتاً در بیماران با سن بالاتر، دیابتی‌ها، افراد با نسبت بالای دورکمر به هیپ و هیپرتانسیوها شیوع بیشتری دارد.

در صورتی می‌توان بروز بیماری نارسایی کلیه پیشرفتہ در کشور را کم کرد که بتوان این بیماران را زودتر پیدا کرد و تحت درمان قرار داد. با توجه به محدودیت منابع در کشور توصیه می‌شود غربالگری نه برای همه بلکه فقط برای بیماران دارای فاکتور خطرانجام شود. از آنجا که هدف از درمان گروه بیماران با نارسایی کلیه خفیف کنترل بیماری زمینه‌ای می‌باشد و برای رسیدن به این هدف همکاری و آگاهی بیمار مهم ترین پیش نیازمی باشد، توصیه می‌شود به جای پرداختن به یافتن بیماران در مرحله ۱ و ۲، تلاش برای آموزش عمومی از طریق رسانه‌ها انجام یابد تا درمان بیماران ضمانت اجرایی یابد. توجه کلی باید برای کنترل چاقی با افزایش فعالیت فیزیکی و رژیم غذایی مناسب می‌باشد. کمبود فعالیت فیزیکی از عوامل خطر برای چاقی و دیابت و همچنین پرفشاری خون می‌باشد. در مطالعه کشوری سال ۲۰۰۷ نشان داده شد، ۴۰٪ ایرانیان (۳۲٪ مردان و ۴۹٪ زنان) فعالیت فیزیکی اندکی داشتند. بر مبنای آمار کشوری در ایران شیوع دیابت قندی از ۷.۹٪ در ۲۰۰۵ به ۹.۲٪ در ۲۰۰۷ و ۱۰.۶٪ در ۲۰۱۱ رسیده است. همچنین چاقی و چاقی مرکزی در کشور در سال ۲۰۰۷ به ترتیب ۲۲.۳٪ و ۵۳.۶٪ بوده است. برای بهره مندی از تغییرات مثبت و سودمند در جهت سلامتی هیچ وقت دیر نیست اما هرچه این تغییرات زودتر اتفاق بیفتد، تاثیر مثبت آن قویتر و طولانیتر خواهد بود.

محل تجمع چربی در بدن مهم است و در صورتیکه دور شکم در مردان بیش از ۱۰۲ سانتی‌متر و در زنان بیش از ۸۸ سانتی‌متر باشد، میتواند ریسک بسیاری از بیماری‌ها را افزایش داده و از طول عمر بکاهد.

اندام گلابی شکل با کمر باریک و باسن بزرگ خطر کمتری از اندام سیبی شکل با شکم بزرگ و باسن کوچک دارد و بطور یقین BMI و داشتن وزن ایده آل در بهبود و حفظ سلامت

بیماران کلیوی تاثیر بسزایی دارد. در صورت اضافه وزن در جهت کاهش آن تلاش کرد. افزایش آگاهی عمومی در شناخت فاکتورهای خطر ابتلاء به مردم کمک می‌کند تا با تصمیم گیری برای سلامتی خود در گروه خطر برای این بیماری قرار نگیرند و یا در صورتی که در آن گروه هستند با اقدامات ساده افزایش فعالیت فیزیکی، رعایت رژیم غذایی مناسب ولی مداوم از گروه خطر بیرون آمده و سلامتی خود را در معرض خطر قرار ندهند.

از نظر اقتصادی متوسط هزینه به ازای هر فرد کشور برای دیابت تیپ دو در سال ۲۰۰۹ معادل ۸۴۳ دلار (۸.۷٪ هزینه کلی سلامت) بوده است. بیشترین سهم این هزینه (۴۹٪) مربوط به عوارض عمدتاً قلبی عروقی (۴۲٪) و نفروپاتی (۲۳٪) بوده است. قطعه دیگر نگران کننده این پازل افزایش دو برابری بروز نارسایی پیشرفته کلیوی مزمن به علت دیابت از سال ۱۹۹۷ تا ۲۰۰۶ از ۱۶٪ به ۳۱٪ می‌باشد.

به نظر می‌رسد اگر توجه جدی به اهمیت درمان دیابت و فشارخون بالا از منظر عمومی و پزشکی و نیز اقدامات پیشگیرانه برای این دو بیماری یعنی کنترل وزن و افزایش فعالیت فیزیکی بشود، بتوان در کاهش شیوع نارسایی مزمن کلیه پیشرفته نقش مهمی ایفا کرد.

References

1. Mahdavi-Mazdeh M. Why Do We Need Chronic Kidney Disease Screening and Which Way to Go? Iranian journal of kidney diseases. 2010; 4(4): 275-81.
2. Obrador GT, Mahdavi-Mazdeh M, Collins AJ. Establishing the Global Kidney Disease Prevention Network (KDPN): a Position Statement from the National Kidney Foundation. American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation. 2011; 57(3): 361-70.
3. Benghanem Gharbi M, Elseviers M, Zamd M, et al. Chronic Kidney Disease, Hypertension, Diabetes, and Obesity in the Adult Population of Morocco: How to Avoid "Over"- and "Under"-Diagnosis of CKD. Kidney international. 2016; 89(6):1363-71.
4. Mahdavi-Mazdeh M, Saeed Hashemi Nazri S, Hajghasemi E, Nozari B, Zinat

- Nadia H, Mahdavi A. Screening for Decreased Renal Function in Taxi Drivers in Tehran, Iran. *Renal failure*. 2010; 32(1):62-8.
5. Hosseinpanah F, Kasraei F, Nassiri AA, Azizi F. High Prevalence of Chronic Kidney Disease in Iran: a Large Population-based Study. *BMC public health*. 2009; 44:9.
 6. Noori N, Hosseinpanah F, Nasiri AA, Azizi F. Comparison of Overall Obesity and Abdominal Adiposity in Predicting Chronic Kidney Disease Incidence Among Adults. *Journal of renal nutrition: the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2009; 19(3):228-37.
 7. Safarinejad MR. The Epidemiology of Adult Chronic Kidney Disease in a Population-based Study in Iran: Prevalence and Associated Risk Factors. *Journal of nephrology*. 2009; 22(1):99-108.
 8. Barahimi H, Najafi I, Esmailian R, Rajaei F, Amini M, Ganji MR. Distribution of Albuminuria and Low Glomerular Filtration Rate in a Rural Area, Shahreza, Iran. *Iranian journal of kidney diseases*. 2011; 5(6):374-9.
 9. Najafi I, Shakeri R, Islami F, et al. Prevalence of Chronic Kidney Disease and Its Associated Risk Factors: the First Report from Iran Using Both Microalbuminuria and Urine Sediment. *Archives of Iranian medicine*. 2012; 15(2):70-5.
 10. Gatmiri SM, Mahdavi-Mazdeh M. Technology Contribution to Prevention of Noncommunicable Diseases. *Iranian journal of kidney diseases*. 2015; 9(1):72-3.

**رویکرد و مدیریت آنمی در بیماری
مزمن کلیه**

**Approach and Management of
Anemia in CKD**

کاربرد آهن در درمان آنمی بیماری مزمن کلیه

Use of Iron to Treat Anemia in CKD

دکتر طاهره صباغیان، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

آنمی تظاهر شایع در بیماران نارسائی مزمن کلیه (CKD) است. بیماران جهت حفظ ذخایر آهن معمولاً نیاز به مصرف دارویی آهن داشته و در بیماران تحت درمان ESA کمبود آهن یا کاهش دسترسی به آهن یک علت مقاومت به ESA است.

تشخیص آنمی در بیماران CKD

طبق معیارهای WHO میزان $Hb < 12 \text{ g/dL}$ در خانمهای پرمونوپوز و $< 13 \text{ g/dL}$ در آقایان و خانمهای پست منوپوز آنمی تلقی می‌شود. گایدلاین‌های متعدد جهت توصیف آنمی در بیماران CKD مطرح است (جدول ۱).

جدول ۱: مقایسه گایدلاین‌های CKD جهت تشخیص آنمی در Adult

NICE 2015 (National Institute for the Clinical Excellent)	$Hb \leq 11$
KDIGO 2012	Female: $Hb < 12 \text{ g/dL}$ Male: $Hb < 13 \text{ g/dL}$
CSN (Canadian Society of Nephrology)	Female: $Hb < 12 \text{ g/dL}$ Male: $Hb < 13.5 \text{ g/dL}$
ERBP (European Renal Best Practice)	Female: $Hb < 12 \text{ g/dL}$ Male: $\leq 70 \text{ y}, Hb < 13.5$ $70\text{y}, Hb < 13.2 \text{ g/dL}$

هموگلوبین هدف: درمان آهن و ESA با هدف رسیدن به هموگلوبین هدف ۱۰-۱۱.۵ g/dL شروع می‌شود.

ارزیابی آنمی در بیماران CKD

طبق گایدلاین KDIGO 2012 در بیماران CKD آنمیک، بررسیهای زیر توصیه شده است:

CBC, Absolute Retic Count, Fe Serum, TIBC, TSAT ($\frac{Fe \times 100}{TIBC}$), S/E,

Serum B₁₂ and Foliate (در صورت امکان در بیماران IDA)

نکته: در مطالعات اخیر استفاده از Hb رتیکولوسیت و درصد RBC هیپوکرومیک جهت تشخیص IDA مطرح شده است.

Definition and Subtype IDA in CKD Patients

Absolute IDA (A): در CKD Ferritin < 100 ng/mL و TSAT < 20% : غیر دیالیزی در بیماران دیالیزی Ferritin < 200 ng/mL (ND-CKD)

Functional IDA (B): در بیماران CKD کاهش دسترسی به ذخایر آهن و TSAT با وجود ذخایر کافی در مغز استخوان دیده می‌شود. در این نوع IDA در Ferritin > 100 ng/mL و < 20% ND-CKD است.

Inflammatory IDA (C): کرایتریا ای تشخیص مشابه فانکشنال IDA است (Ferritin > 100 ng/ml, TSAT < %20)

افتراء Inflammatory IDA و Functional IDA

باتوجه به عدم پاسخ Inflammatory Anemia به آهن و لزوم درمان بیماریهای التهابی جهت بهبود آنمی افتراق ایندو فرم ضروری است. جهت افتراق موارد زیر کمک کننده است (جدول ۲).

جدول ۲: افتراق Inflammatory IDA و Functional IDA

Inflammatory IDA	Functional IDA	
عدم افزایش Hb و کاهش فریتین	Hb↑ و ↓فریتین	پاسخ به افزایش دوز ESA
عدم افزایش Hb	Hb↑	پاسخ به آهن IV 50-125 mg (8-10 Dose)

میزان Hb رتیکولوسیت جهت افتراق کمک کننده نیست هم چنین مصرف آهن خوراکی جهت افتراق توصیه نمی شود.

درمان IDA

جدول ۳: گایدلاین جهت شروع درمان IDA

NICE 2015	Anemic-CKD patients (Not on ESA) TSAT < %20 AND Ferritin < 100 ng/ml Anemic CKD-Patients (on ESA) TSAT < %20, Ferritin < 800 ng/ml	در صورت Ferritin > 500 دوز آهن بررسی و در صورت >800 ng/ml توصیه به قطع آهن
KDIGO 2012	TSAT ≤ %30 even if Ferritin > 500 ng/ml TSAT ≤ %30 and Ferritin ≤ 500 ng/ml	مصرف آهن در صورت Ferritin > 500 µg/L یا TSAT > %30 توصیه نمی شود.
CSN 2008	Target: TAST > %20 and Ferritin > 100 µg/L (ND-CKD) Ferritin > 200 µg/L (HD)	
ERBP	There should for Iron overload: Ferritin > 500 ng/ml and TSAT > %30	

ND-CKD: No Dialysis-CKD

HD: Hemodialysis-CKD

در Functional IDA (Ferritin < 500 ng/ml, TSAT < %30) KDIGO درمان توصیه شده است و در صورت Ferritin > 500 ng/ml یا TSAT ≥ %30 درمان توصیه نشده است. البته در هر بیمار بصورت Individualize باید ارزیابی و درمان در این شرایط

صورت گیرد. در تعدادی مطالعات مصرف آهن در صورت $\text{Ferritin} < 500 \text{ ng/ml}$ و $\text{TSAT} \geq 30\%$ با توکسیتی همراه بوده است.

نوع درمان (وریدی یا خوراکی)

طبق گایدلاین‌های KDIGO مصرف آهن بصورت خوراکی یا وریدی در ND-CKD در صورت لزوم توصیه شده است. در بعضی مطالعات مصرف خوراکی آهن و در پاره‌ای از مطالعات مصرف وریدی ارجح دانسته شده است. در متاناالیز اخیر افزایش اثر هموگلوبین بدون افزایش عوارض با مصرف IV آهن مطرح شده است ولی اشکال مطرح شده طول مدت Follow-up های مطالعات (حدود ۳ ماه) بوده است.

بنابراین با توجه به نتایج متناقض مطالعات، مصرف خوراکی آهن ابتدا شروع شده و پس از ۱-۲ ماه بعد، مجدد اندکس‌های آهن چک می‌شود. در صورتی که با مصرف خوراکی آهن $\text{TSAT} < 30\%$ و $\text{Ferritin} < 500 \text{ ng/mL}$ یا هموگلوبین افزایش نیابد، تغییر فرم آهن خوراکی به وریدی توصیه می‌شود.

دوز توصیه شده برای مصرف خوراکی روزانه آهن جهت درمان، 200 میلیگرم آهن المتنال است که بهتر است بین وعده‌های غذایی مصرف شود. دوز قبل از خواب بصورت Single هم مؤثر بوده است. قرصهای فروس سولفات 325 mg (65 آهن المتنال) بصورت سه بار در روز توصیه می‌شود. اخیراً مصرف فولیک سیترات 210 mg (1 آهن المتنال) که جهت درمان هیپرفسفاتمی در CKD مورد مصرف قرار می‌گیرد در درمان IDA در CKD نیز در حال بررسی است.

درمان وریدی در ND-CKD

اندیکاسیون درمان وریدی:

۱) عدم پاسخ به درمان خوراکی با وجود مصرف EPO با دوز متوسط جهت رسیدن به

هموگلوبین هدف، و $\text{TSAT} < 30\%$ و $\text{Ferritin} < 500 \text{ ng/mL}$

(۲) عدم تحمل درمان خوراکی

انواع درمان وریدی:

- داروهای وریدی شامل:
 - Iron Dextran •
 - Sodium Ferric Gluconate Complex in Sucrose •
 - (Ferrinemia, Fermed, Venofer Iron Sucrose • با اسمی تجاری
 - Faraheme) Ferumoxytol • ۵۱۰ میلیگرم
 - (Ferrinject 100 mg / 2cc), (500 mg / 10 cc) Ferric Carboxymaltose •

به علت عوارض بیشتر در آهن دکستران (از جمله آنافیلاکسی) این فرم کمتر از سایر انواع توصیه می‌شود. البته در تمام انواع آهن وریدی ریسک واکنش‌های حاد شامل تنگی نفس، کاهش فشار، واکنش‌های پوستی، تهوع و استفراغ و واکنش آنافیلاکسی وجود دارد. مطالعه RCT جهت مقایسه اثر و عوارض فریک گلوکونات با آهن سوکروز در دسترس نیست. نیاز به تست دوز جهت واکنش‌های آلرژیک فقط در آهن دکستران توصیه شده و در صورت حساسیت به آهن دکستران تست دوز جهت سایر انواع لازم نیست و سایر اشکال داروئی قابل استفاده هستند. تعدادی از مطالعات در صورت حساسیت به آهن دکستران تست دوز جهت سایر انواع را نیز پیشنهاد کرده‌اند. در صورت حساسیت به آهن دکستران سایر انواع از نظر تحمل و Safety مشابه هستند.

دوز آهن وریدی:

1000 mg Loading Dose آهن المنتال جهت توصیه می‌شود.

- آهن سوکروز: 300-400 mg هفتگی برای ۲-۵ دوز
- فریک گلوکونات: 250 mg هفتگی تا ۴ دوز
- Ferrinject: برمبنای وزن بصورت زیر (جدول ۴) توصیه شده است.

جدول ۴: دوز Ferrinject برمبنای وزن

Dose	وزن				
	< 40 kg	40-44 kg	45-44 kg	50-70 kg	70 kg
دوز اول	500 mg	800 mg	900 mg	1000 mg	1000 mg
دوز دوم	Not required	700 mg	600 mg	500 mg	1000 mg

بیشتر از ۱ گرم در هفته توصیه نمی‌شود. پس از ۴ هفته از دوز اول، پروفایل آهن چک می‌شود و در صورتی که Ferritin > 200 و TSAT < 20% یا Ferritin < 200 باشد، دوز دوم توصیه می‌شود.

در صورت نیاز به درمان نگهدارنده Ferrinject 200 mg هر ۳ تا ۱۲ ماه وریدی قابل استفاده است.

اندیکاسیون درمان آهن در ND-CKD Maintenance

پس از درمان IDA براساس گایدلاین KDIGO 2012 در ۲ مورد نیاز به درمان نگهدارنده وجود دارد:

- 1 Ferritin < 500 و TSAT < %30
- 2 افزایش هموگلوبین یا کاهش دوز ESA مدنظر باشد.

فواید و عوارض آهن

- رسوب آهن در بافتها از جمله کبد

- ریسک بیماریهای قلبی عروقی: افزایش ریسک بیماریهای قلبی عروقی با مصرف آهن و رسوب آن

در بعضی مطالعات مطرح شده است ولی در مطالعه اخیر CONFIRM-HF در بیماران CHF کاهش ریسک بستری به علت CHF بدون افزایش مرگ و میر یا عوارض دیگر گزارش شده است و فواید آهن در CHF دارند، با و بدون آنمی مطرح شده است.

- ریسک عفونت: افزایش ریسک عفونت در بعضی مطالعات مطرح ولی نتایج متناقض است.

توکسیتی رنال: در بیشتر مطالعات توکسیتی رنال مطرح نشده است و حتی بهبود GFR در مطالعه FAIR-HF مطرح شده است.

- در پایان با توجه به مشخص نشدن آهن در مصرف طولانی مدت و دوزهای بالا، توصیه می‌شود دوزهای بالای آهن مصرف نشود و TSAT و Ferritin در سطوح پایین مدنظر باشد.

References

1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2015: Chronic kidney disease: managing anaemia. 2015.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group: KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Inter Suppl.* 2012; 2:279–335.
3. Madore F, White CT, Foley RN, et al. Canadian Society of Nephrology: Clinical practice guidelines for assessment and management of iron deficiency. *Kidney Int Suppl.* 2008; 110:S7–S11.
4. Tsubakihara Y, Nishi S, Akiba T, et al. 2008; Japanese society for dialysis therapy: guidelines for renal anemia in chronic kidney disease. *TherApher Dial.* 2010; 14:240–275.

5. Macdougall IC. What is the most appropriate strategy to monitor functional iron deficiency in the dialysed patient on rhEPO therapy? Merits of percentage hypochromic red cells as a marker of functional iron deficiency.
6. Fishbane S, Shapiro W, Dutka P, et al. A randomized trial of iron deficiency testing strategies in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2001; 60:2406. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13:847.
7. Fernández-Rodríguez AM, Guindeo-Casasús MC, Molero-Labarta T, et al. Diagnosis of iron deficiency in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1999; 34:508.
8. Singh AK, Coyne DW, Shapiro W, et al. Predictors of the response to treatment in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation. *Kidney Int.* 2007; 71:1163.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group: KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Inter Suppl.* 2012; 2:279-335.
10. Drüeke TB, Bárány P, Cazzola M, et al. Management of iron deficiency in renal anemia: guidelines for the optimal therapeutic approach in erythropoietin-treated patients. *ClinNephrol.* 1997; 48:1.
11. NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Anemia of Chronic Renal Failure. III. Iron support. *Am J Kidney Dis.* 2001; 37(Suppl 1):S194.
12. Besarab A, Amin N, Ahsan M, et al. Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients. *J Am SocNephrol.* 2000; 11:530.
13. Chapter 1: Diagnosis and evaluation of anemia in CKD. *Kidney IntSuppl* (2011) 2012; 2:288.
14. Macdougall IC, Roger SD. New data on the safety of IV iron-but why the discrepancy with FIND-CKD? *Kidney Int.* 2015; 88:1445.
15. Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, et al. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29:2075.

16. Shepshelovich D, Rozen-Zvi B, Avni T, Gafter U, Gafter-Gvili A. Intravenous Versus Oral Iron Supplementation for the Treatment of Anemia in CKD: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. 2016; 774-85.
17. Bailie GR, Johnson CA, Mason NA. Parenteral iron use in the management of anemia in end-stage renal disease patients. Am J Kidney Dis. 2000; 35:1.
18. Canavese C, Bergamo D, Ciccone G, et al. Validation of serum ferritin values by magnetic susceptometry in predicting iron overload in dialysis patients. Kidney Int. 2004; 65:1091-1098.
19. Ferrari P, Kulkarni H, Dheda S, et al. Serum iron markers are inadequate for guiding iron repletion in chronic kidney disease. Clin J Am SocNephrol. 2011; 6:77-83.
20. Rostoker G, Grunelli M, Lordin C, et al. Hemodialysis-associated hemosiderosis in the era of erythropoiesis-stimulating agents: a MRI study. Am J Med. 2012; 125:991-999.e1.
21. Kuo KL, Hung SC, Lin YP, et al. Intravenous ferric chloride hexahydrate supplementation induced endothelial dysfunction and increased cardiovascular risk among hemodialysis patients. PLoS One. 2012; 7:e50295.
22. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. CONFIRM-HF Investigators: Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. Eur Heart J. 2015; 36:657-668.
23. Litton E, Xiao J, Ho KM: Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. BMJ. 2013; 347:f4822.
24. Tangri N, Miskulin DC, Zhou J, et al. DEcIDE Network Patient Outcomes in End-Stage Renal Disease Study Investigators: Effect of intravenous iron use on hospitalizations in patients undergoing hemodialysis: a comparative effectiveness analysis from the DEcIDE-ESRD study. Nephrol Dial Transplant. 2015; 30:667-675.
25. Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, et al. FIND-CKD Study Investigators:

- FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29:2075-2084.
26. Ponikowski P, Filippatos G, Colet JC, et al. FAIR-HF Trial Investigators: The impact of intravenous ferric carboxymaltose on renal function: an analysis of the FAIR-HF study. *Eur J Heart Fail.* 2015; 17:329-339.

کاربرد داروهای محرک اریتروپویز و سایر داروها در درمان آنمی بیماری مزمن کلیه

Use of ESAs and Other Agents to Treat Anemia in CKD

دکتر حسام علیرضایی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

گایدلاین ۱: عوامل تحریک کننده اریتروپویز

- توصیه آن است که درمان با عوامل تحریک کننده اریتروپویزیس به آن دسته از بیماران پیشنهاد شود که از نظر کیفیت زندگی و کارکرد فیزیکی برایشان احتمالاً سودمند است و نیز جهت اجتناب از تزریق خون در افراد کاندید پیوند کلیه توصیه میگردد.
- درمان با عوامل تحریک کننده اریتروپویزیس نباید در صورت وجود فقر آهن و قبل از درمان آن شروع گردد.
- در آن دسته از بیماران که بدخیمی فعال دارند بخصوص زمانی که علاج بدخیمی متصور است و نیز بیماران با سابقه سکته مغزی و بیماران با سابقه بدخیمی، شروع عوامل تحریک کننده اریتروپویزیس با احتیاط کامل باشد و یا اصلاً تجویز نشود.
- در بیماران نارسایی مزمن کلیه که هنوز دیالیز در آنها شروع نشده و هموگلوبین بیشتر یا مساوی ۱۰ دارند، پیشنهاد میشود که عوامل تحریک کننده اریتروپویزیس شروع نشود.
- در بیماران نارسایی مزمن کلیه که هنوز دیالیز در آنها شروع نشده و هموگلوبین کمتر

- از ۱۰ دارند، تصمیم جهت شروع عوامل تحریک کننده اریتروپویزیس در مورد هر بیمار جداگانه و بر اساس سرعت افت هموگلوبین، پاسخ قبلی به درمان با آهن، خطر نیاز به تزریق خون، خطرات ناشی از درمان با عوامل تحریک کننده اریتروپویزیس و وجود علائم قابل انتساب به کم خونی لحاظ شود.
- در بیماران دیالیزی توصیه میشود جهت اجتناب از مقادیر هموگلوبین کمتر از ۹،۹ عوامل تحریک کننده اریتروپویزیس در هنگام هموگلوبین بین ۹ - ۱۰ شروع شود.
 - بطور کلی توصیه میشود که در بیماران نارسایی مزمن کلیه جهت حفظ هموگلوبین بیشتر از ۱۱,۵ از عوامل تحریک کننده اریتروپویزیس استفاده نشود.

گایدلاین ۲: انتخاب عوامل تحریک کننده اریتروپویزیس

تصمیم جهت شروع نوع عوامل تحریک کننده اریتروپویزیس بر اساس موجود بودن یا در دسترس بودن صورت گیرد.

گایدلاین ۳: هموگلوبین هدف

توصیه میشود بیماران نارسایی مزمن کلیه تحت درمان با عوامل تحریک کننده اریتروپویزیس، هموگلوبین بین ۱۰ - ۱۲ داشته باشند.

گایدلاین ۴: دوز ابتدایی عوامل تحریک کننده اریتروپویزیس

دوز ابتدایی این عوامل باید بر اساس سطح هموگلوبین بیمار، سطح هموگلوبین هدف، سرعت افزایش هموگلوبین بعد از درمان و شرایط بالینی تعیین شود.

گایدلاین ۵: روش تجویز

در بیماران غیردیالیزی روش زیرجلدی ارجح است اما در بیماران دیالیزی بعلت سهولت

روش وریدی توصیه میشود.

گایدلاین ۶: دفعات تجویز

دفعات تجویز بر اساس مرحله نارسایی مزمن کلیه، شرایط درمان و نوع عوامل تحریک کننده اریتروپویزیس باید تعیین شود.

گایدلاین ۷: تنظیم دوز عوامل تحریک کننده اریتروپویزیس

- تنظیم دوز عوامل تحریک کننده اریتروپویزیس در هنگام هموگلوبین کمتر از ۱۰,۵ یا بیشتر از ۱۱,۵ در جهت متعادل کردن سود و سلامت بیماران باید انجام شود.
- توصیه میشود که در زمان نیاز به کاهش مقدار هموگلوبین، کاهش دوز عوامل تحریک کننده اریتروپویزیس بجای قطع آنها انجام شود.
- توصیه میشود که درمان با عوامل تحریک کننده اریتروپویزیس در طی بیماری حاد، اقدامات جراحی یا سایر علل نیازمند بستری در بیمارستان ادامه یابد.

گایدلاین ۸: مکمل‌های تغذیه‌ای و آندروژن

- مکمل ویتامین ث، اسید فولیک یا کاربینیتین نباید عنوان ادجوانت بخصوص برای درمان آنمی تجویز شود.
- آندروژن نباید برای درمان آنمی بکار برده شود.

گایدلاین ۹: هایپرپاراتیروثیدیسم

در آنمی ناشی از بیماری مزمن کلیوی، جهت بهبود درمان آنمی هایپرپاراتیروثیدیسم باید درمان شود.

مانیتورینگ درمان

چک هموگلوبین در طی درمان

- در طی فاز شروع درمان با عوامل تحریک کننده اریتروپویزیس، حداقل بصورت ماهانه می‌بایست مقدار هموگلوبین چک شود.
- در بیماران نارسایی مزمن کلیه که هنوز دیالیز در آنها شروع نشده، در طی مراحل بعدی درمان با عوامل تحریک کننده اریتروپویزیس می‌بایست حداقل هر سه ماه یکبار مقدار هموگلوبین چک شود.
- در بیماران دیالیزی در طی مراحل بعدی درمان با عوامل تحریک کننده اریتروپویزیس، می‌بایست حداقل ماهانه یکبار مقدار هموگلوبین چک شود.

مقاومت به عوامل تحریک کننده اریتروپویزیس

- تعریف پاسخ ناکافی یا مقاومت به عوامل تحریک کننده اریتروپویزیس بر اساس عدم توانایی در رسیدن به هموگلوبین هدف علیرغم تجویز اریتروپویتین زیرجلدی به مقدار بیش از 1.5 mcg/kg 300 unit/kg در هفته و یا داربوبویتین به مقدار بیش از در هفته می‌باشد.

در این بیماران در صورتیکه کمبود آهن وجود نداشته باشد، باید از نظر بالینی و آزمایشگاهی از نظر سایر علل آنمی ارزیابی شوند.

آنمی مقاوم به درمان با داروهای محرک اریتروپویز: تشخیص و رویکرد درمانی

ESAs Hypo-Responsiveness: Diagnosis and Management

دکتر شیوا سموات، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

مقدمه

آنمی در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه ($eGFR < 60 \text{ cc/min}/1.73\text{m}^2$) به علت کاهش ترشح کلیوی اریتروپویتین ایجاد می‌شود و شیوع آن با پیشرفت نارسایی کلیه افزایش می‌یابد، بطوری که حدود ۴۴٪ از بیماران در مرحله ۴ نارسایی و ۷۰٪ بیماران مرحله ۵ نارسایی کلیه دچار آنمی هستند. با در دسترس قرار گرفتن اریتروپویتین نوترکیب درمان آنمی در این بیماران پیشرفت قابل ملاحظه‌ای نمود، با اینحال حدود ۵ تا ۱۰٪ بیماران به درمان با اریتروپویتین پاسخ مناسب نمی‌دهند.

در مورد تعریف پاسخ ناکافی به اریتروپویتین یا مقاومت به آن (Erythropoietin Hyporesponsiveness or Resistance) اتفاق نظر وجود ندارد. تعاریف بیشتر مورد توافق در منابع به این شرح می‌باشند:

۱. نیاز به افزایش دوز اریتروپویتین بیشتر از ۲۵٪ و یا کمتر از 1 g/dL افزایش هموگلوبین با وجود درمان با اریتروپویتین برای ۲ تا ۴ هفته، ضرورت بررسی از نظر پاسخ ناکافی به اریتروپویتین را دارد.

۲. عدم دستیابی به هموگلوبین هدف بالاتر از 11 g/dL یا عدم امکان حفظ هموگلوبین با وجود درمان با اریتروپویتین (EPO) با دوز 450 IU/kg/week به صورت وریدی یا $\text{Darbepoietine} > 1.5 \text{ mcg/kg}$ به صورت زیرجلدی یا 300 IU/kg/week برای مدت ۶ تا ۶ ماه.

۳. نیاز به دوز بالای اریتروپویتین ($\text{EPO} > 300000 \text{ IU/week}$) برای حفظ هموگلوبین بالای 11 g/dL .

۴. برخی منابع از شاخص Erythropoietin Resistance Index (ERI) بالاتر از 1 IU/kg/week per gr/dL of Hemoglobin از آنجایی که مقاومت به اریتروپویتین منجر به مصرف دوزهای بالای اریتروپویتین می‌شود و براساس مطالعات دوز بالای اریتروپویتین و مقاومت به اریتروپویتین هر دو با افزایش مرگ و میر همراه هستند، شناسایی علل ایجاد مقاومت و درمان آنها باعث بهبود کیفیت زندگی و بقای بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه می‌شود.

علل مقاومت به اریتروپویتین

در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه، بررسی پاسخ به اریتروپویتین در فاز شروع درمان به صورت ماهانه و در فاز حفظ درمان به صورت هر سه ماه در بیماران غیر دیالیزی و ماهانه در بیماران دیالیزی صورت می‌گیرد تا بروز مقاومت به موقع تشخیص داده شود. با توجه به اثرات سوء دوز بالای اریتروپویتین بررسی دقیق انتیلوژیک ضرورت دارد. در کنار عدم مصرف (Noncompliance) سایر علل مقاومت به اریتروپویتین در جدول ۱ آورده شده است.

جدول ۱. علل عدم پاسخ مناسب به اریتروپویتین

التهاب مزمن	عدم مصرف اریتروپویتین (Noncompliance)
(CLL, MM) نئوپلازی و میلودیسپلازی	کمبود آهن
هیپرپاراتیروئیدی ثانویه شدید	B12 کمبود ویتامین
سوء تغذیه	کمبود فولیک اسید
مسومیت با آلمینیوم	خونریزی
PRCA	درمان با ACEi / ARBs
هموگلوبینوپاتی ها	هیپوتیروئیدی
صرف داروهای سرکوب کننده مغراستخوان	دیالیز ناکافی

ACEi, Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor; ARB, Angiotensin-receptor Blocker; CLL, Chronic Lymphocytic Leukemia; MM, Multiple Myeloma; PRCA, Pure Red Cell Aplasia

کمبود آهن

کمبود آهن شایعترین علت عدم پاسخ به اریتروپویتین می‌باشد. کمبود آهن می‌تواند به صورت مطلق (Absolute) یا عملکردی (Functional) باشد. در کمبود آهن مطلق، Serum Ferritin $< 100 \text{ ng/mL}$ کمتر از ۲۰% Transferrin Saturation می‌باشد، در حالیکه در کمبود آهن عملکردی با وجود سطوح سرمی بالای Ferritin (معمولًا بالاتر از ۵۰۰ ng/mL)، میزان Transferrin Saturation کمتر از ۲۰٪ می‌باشد که از علتهای مهم آن التهاب می‌باشد.

توصیه می‌شود که قبل از شروع درمان با اریتروپویتین سطوح سرمی آهن، TIBC و فریتین اندازه‌گیری شود. در صورت Ferritin $< 500 \text{ ng/mL}$ و TSAT $< 30\%$ درمان با مکملهای آهن (تزریقی یا خوارکی) شروع شود.

علاوه بر دو شاخص فوق، درصد گلبولهای قرمز هیپوکروم (% of hypochromic RBC) و محتوای هموگلوبین رتیکولوسیت‌ها ($\text{Reticulocyte Hemoglobin Content} < 29\%$) مطرح کننده کمبود آهن می‌باشند.

توصیه می‌شود بررسی وضعیت آهن هر سه ماه یکبار با فاصله یک هفته از آخرین دوز آهن تزریقی انجام شود. در صورت $\text{Ferritin} > 500 - 800 \text{ ng/mL}$ درمان با آهن تزریقی باید قطع شود.

بیماران مبتلا به فقر آهن باید از نظر از دست دادن مخفی خون بررسی شوند.

كمبود ویتامین B12 و فولات

در بیماران با آنمی و $\text{MCV} < 96 \text{ fL}$ بررسی از نظر کمبود ویتامین B12 و فولات توصیه می‌شود. وجود نوتروفیل هیپرسگمانته در خون محیطی به نفع کمبود ویتامین B12 می‌باشد. اندازه گیری سطح سرمی B12 و سطح فولات داخل گلبولهای قرمز، براساس پاسخ به در صورت عدم امکان اندازه گیری سطح فولات داخل گلبولهای قرمز، براساس پاسخ به درمان با فولیک اسید تشخیص مطرح می‌شود. به نظر می‌رسد درمان Empiric با فولیک اسید از نظر اقتصادی به صرفه تر باشد.

التهاب مزمن

التهاب از علل آنمی و عدم پاسخ به اریتروپویتین می‌شود. در بررسی بیماران با پاسخ نامناسب اندازه گیری CRP توصیه می‌شود. CRP $> 20 \text{ mg/L}$ احتمال وجود التهاب و ضرورت بررسی علت آن را مطرح می‌کند. نارسایی مزمن کلیه بطور کلی باعث ایجاد شرایط التهابی می‌شود. بعلاوه، وجود آلوجرافت فاقد عملکرد، استفاده از کاتتر برای دیالیز، وجود بیماری روماتولوژیک فعال، وجود کانون عفونت مخفی و التهاب در محل دستری عروقی (Vascular Access Inflammation) باید بررسی و درمان شوند.

هیپرپاراتیروئیدی شدید

هیپرپاراتیروئیدی شدید با ایجاد فیبروز در مغزاستخوان و هیپرفسفاتمی با-

regulation گیرنده‌های اریتروپویتین و آلکالین فسفاتاز بالا باعث آنمی مقاوم به تجویز اریتروپویتین می‌شود. بنابراین در این بیماران بررسی و درمان هیپرپاراتیروئیدی ثانویه و هیپرفسفاتمی براساس مرحله نارسایی کلیه توصیه می‌شود. در بیماران در مرحله ۵ نارسایی کلیه $\text{Phosphate} > 5.5 \text{ mg/dL}$ و $\text{PTH} > 300 \text{ pg/mL}$ با کاهش پاسخ به اریتروپویتین همراه است.

سوء تغذیه

سوء تغذیه بیشتر در بیماران همودیالیزی و به میزان کمتری در بیماران با نارسایی کلیه باعث مقاومت به اریتروپویتین می‌شود. برای بررسی سوء تغذیه علاوه بر شاخصهای آنتروپومتریک، شاخص توده بدنی (BMI) پایین، آلبومین سرم و ترانسفرین پایین و CRP افزایش یافته کمک کننده است. مشاوره برای بهبود وضعیت تغذیه بیماران می‌تواند منجر به اصلاح این شرایط شود.

صرف داروهای مهارکننده ACE و یا بلوك کنندهای گیرنده آنژیوتانسین II

داروهای ACE Inhibitors و ARBs با افزایش مهارکننده‌های اریتروپویزیس و کاهش ترشح اریتروپویتین اندوژن و مهار پرولیفراسیون سلولهای پروژنیتور باعث ایجاد آنمی می‌شوند. این اثر برگشت پذیر است و بنابراین در موارد شدید پس از رد سایر علل با کاهش دوز دارو و یا قطع آن می‌توان به اصلاح آنمی کمک کرد.

بیماریهای هماتولوژیک

از علل مقاومت انواع هموگلوبینوپاتی‌ها نظیر تالاسمی و بیماری سیکل سل می‌تواند باشد که با بررسی هموگلوبین الکتروفورز تشخیص داده می‌شود. علاوه، وجود همولیز که با

رتیکولوسیت و LDH و بیلی روبین افزایش یافته و کاهش هاپتوگلوبولین مشخص می‌شود، باید بررسی شود.

انواع نئوپلازی و میلودیسپلازی در بیماران مقاوم باید مد نظر باشد. پس از رد علل فوق، بررسی از نظر میلوم مولتیپل (Serum Protein Electrophoresis) و بیماری‌های میلوپرولیفراتیو نظیر Chronic Lymphoblastic Leukemia با بررسی مغزاستخوان و مشاوره هماتولوژی ضرورت دارد.

مسومیت با آلومینیوم

اگر چه با پیشرفت در سیستم‌های تصفیه آب دیالیز و داروهای باند شونده به فسفر غیرآلومینیومی، شیوع مسمومیت با آلومینیوم کاهش یافته، مواردی از آنمی میکروسیتی و هیپوکرومی مقاوم به اریتروپویتین همراه با سطوح بالاتر از 2 micmol/L همچنان دیده می‌شود. بنابراین در آنمی میکروسیتی و هیپوکرومی مقاوم به اریتروپویتین پس از رد فقر آهن، بررسی سطوح سرمی آلومینیوم توصیه می‌شود. در صورت سطح بالاتر از 2 micmol/L بررسی با تست Desferrioxamine Infusion توصیه می‌شود.

دیالیز ناکافی

در بین بیماران دیالیز مزن، دیالیز ناکافی ($Kt/V < 1.2$) با نیاز به دوزهای بالای اریتروپویتین همراهی دارد.

Pure Red Cell Aplasia (PRCA)

در بیماران پس از حداقل ۴ تا ۸ هفته درمان با اریتروپویتین به علت ایجاد اتوآنتم بادی علیه اریتروپویتین رخ می‌دهد. در شرایط زیر بیمار باید از نظر وقوع PRCA بررسی گردد:

۱. کاهش هموگلوبین بیش از 0.5 g/dL در هفته

۲. نیاز به تزریق حداقل یک واحد خون (Packed Cell) در هفته برای حفظ هموگلوبین
 ۳. شمارش پلاکت و گلبول سفید طبیعی باشد.
 ۴. تعداد مطلق رتیکولوسیت کمتر از ۱۰۰۰۰/ μL
- تشخیص PRCA براساس وجود آنتی بادی علیه اریتروپویتین در خون بیماران و عدم وجود پیش سازهای اریتروئیدی در نمونه بیوپسی مغزاستخوان می‌باشد.

برای درمان PRCA اقدامات زیر توصیه می‌شود:

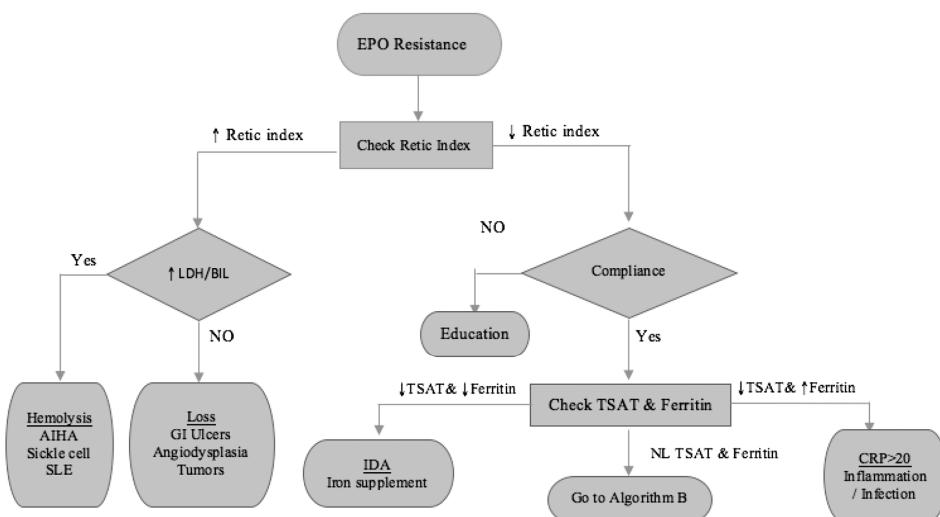
- ۱) قطع اریتروپویتین؛ ۲) در صورت ضرورت تزریق خون؛ ۳) درمان با Erythropoietin
 - ۴) در برخی موارد استفاده از نظیر Mimetic Peptides Hemataide or Peginestide
- داروهای سرکوب کننده ایمنی نظیر استروئید، سیکلوسپورین

سایر علل

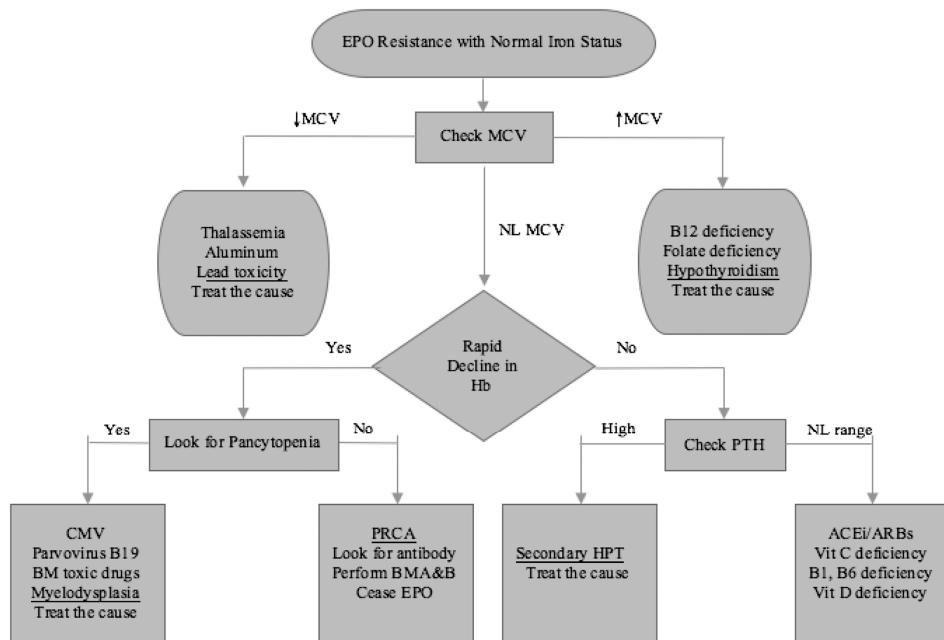
سایر علل عدم پاسخ مناسب به اریتروپویتین شامل مصرف داروهای سرکوب کننده مغزاستخوان نظیر آنتی بیوتیکها، ضد ویروسها، آزاتیوپرین، متوتروکسات، Mycophenolate Mofetil؛ عفونتهای ویروسی مانند CMV، B19، Parvovirus؛ بیماریهایی مانند لوپوس، آنمی‌های همولیتیک، هیپوتیروئیدی؛ مسمومیت با سایر فلزات سنگین مثل سرب؛ کمبود ویتامینهای گروه C و D می‌باشد.

برخورد با مقاومت به اریتروپویتین

روش برخورد با بیمار مبتلا به آنمی مقاوم به اریتروپویتین به صورت خلاصه در دو الگوریتم (A، B) آورده شده است.



Algorithm A. Clinical Evaluation of Resistance to Erythropoietin Stimulating Agent.
 AIHA: Autoimmune Hemolytic Anemia; BIL: Bilirubin; CRP: C-reactive Protein; GI: Gastrointestinal; IDA: Iron Deficiency Anemia; Retic: Reticulocyte; TSAT: Transferrin Saturation.



Algorithm B. Evaluation of Erythropoietin Resistance in Patients Without Iron Deficiency. ACEi: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors; ARB: Angiotensin Receptor Blocker; BM: Bone Marrow; BMA & B: Bone Marrow Aspiration & Biopsy; CMV: Cytomegalovirus; Hb: Hemoglobin; HPT: Hyperparathyroidism; MCV: Mean Corpuscular Volume; PRCA: Pure Red Cell Aplasia.

علاوه بر تشخیص و درمان علت‌های ایجاد مقاومت به اریتروپویتین که در قسمتهای قبلی توضیح داده شد، درمانهای کمکی مختلفی با هدف بهبود پاسخ بررسی و پیشنهاد شده‌اند. این درمانهای کمکی اغلب در مطالعات با تعداد نمونه کم و با کیفیت پایین مورد بررسی قرار گرفته‌اند. در زیر به تعدادی از این درمانها به طور خلاصه اشاره می‌شود.

ال-کارنیتین (L-Carnitine)

اثر ال-کارنیتین در مطالعات با کیفیت پایین و در بیماران همودیالیزی بررسی شده است. شواهد در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه مزمن غیردیالیزی ناکافی است. در تعدادی از

کارآزمایی‌های بالینی ال-کارنیتین باعث افزایش هموگلوبین و هماتوکریت و کاهش دوز اریتروپویتین شده است. در این مطالعات از ال-کارنیتین وریدی با دوز ۱۰-۲۰ mg/kg بعد از هر جلسه دیالیز برای ۴ تا ۶ ماه استفاده شده است. در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۴ بر روی ۲۰ بیمار همودیالیزی مصرف ال-کارنیتین باعث بهبود آنمی در بیماران با پاسخ مناسب نشد ولی در ۴۰٪ بیماران مقاوم باعث بهبود در EPO Resistance Index (ERI) شد. در سالهای ۲۰۰۳ و ۲۰۰۷، NKF-KDOQI Clinical Practice Guidelines، پیشنهاد داد که در بیماران با ذخایر آهن مناسب و نرسیدن به هموگلوبین هدف با وجود دوز مناسب اریتروپویتین یک دوره درمانی ال-کارنیتین وریدی با دوز ۱۰-۲۰ mg/kg بعد از هر جلسه دیالیز برای ۴ تا ۶ ماه استفاده شود. هر چند در سال ۲۰۱۲، KDIGO و سپس در سال ۲۰۱۴ NKF-KDOQI Insufficient Guideline به علت نداشتن شواهد کافی این درمان را توصیه نکردند (Evidence to Recommend, Suggest NOT Use).

Ascorbic Acid

در مورد اثر اسید اسکوربیک بر آنمی مطالعه‌ای بر روی بیماران نارسایی مزمن کلیه وجود ندارد. در یک کارآزمایی بالینی در بیماران دیالیزی، اسکوربیک اسید با دوز ۳۰۰ mg وریدی بعد از هر جلسه دیالیز منجر به افزایش محتوای هموگلوبین رتیکولوسیتها، TSAT و کاهش CRP و دوز اریتروپویتین شد. برخی منابع مصرف اسکوربیک اسید را برای بیماران همودیالیزی مقاوم به اریتروپویتین با Ferritin بالا و TSAT پایین برای مدت محدود ۴ تا ۶ ماه توصیه می‌کنند. با اینحال با توجه به نبودن شواهد کافی، KDIGO و NKF/KDOQI این درمان را توصیه نکردند (Insufficient Evidence to Recommend, Suggest NOT Use).

Pentoxifylline

با توجه به اثر ضد التهابی پنتوکسی فیلین می‌توان انتظار داشت که این دارو باعث بهبود

آنمی در بیماران با آنمی مقاوم به اریتروپویتین شود. با اینحال Pooled Analysis هفت کارآزمایی بالینی نتوانست اثر این دارو را بر هموگلوبین، هماتوکربت، دوز اریتروپویتین و ERI نشان دهد. در مطالعه (2015) HERO، پنتوکسی فیلین با دوز mg 400 روزانه تنها توانست میزان هموگلوبین را افزایش دهد ولی اثری بر ERI، Ferritin و کیفیت زندگی بیماران نداشت .(Insufficient Evidence to Recommend, Suggest NOT Use)

Androgens

در مورد مصرف آندروژن‌ها در درمان آنمی بیماران نارسایی مزمن کلیه شواهد محدود و کارآزمایی‌های بالینی با کیفیت پایین و بسیار پایین وجود دارد. در مطالعات عوارض این داروها نظیر افزایش آنزیمهای کبدی و کاهش HDL گزارش شده است. در تعداد معدودی از این مطالعات اثر Nandrlone Decanoate (100-200 mg IM, weekly) و یا Oxymetholone (50 mg PO, twice daily) بر هموگلوبین و هماتوکربت گزارش شده است. با اینحال در Cochrane Database Systematic Review و متأنالیز انجام شده بر روی این مطالعات تفاوت معنی داری مشاهده نشد.

(2007) NKF/KDOQI قویا توصیه می‌کند که آندروژنها نباید به منظور درمان آنمی مصرف شوند (Strong Recommendation NOT Use).

Statins

با توجه به اثرات آنتی اکسیدانی و ضد التهابی این دارو، مطالعات کوچک و مداخله‌ای کمی بر روی اثر آنها بر آنمی مقاوم به درمان در بیماران دیالیزی انجام شده است، که در آنها اثر مختصری بر هموگلوبین با دوز mg 10 Atorvastatin روزانه در بیماران با کلسسترول بالاتر از mg/dL 220 دیده شده است. هیچ کارآزمایی بالینی تاکنون برای بررسی اثرات آنها در بیماران نارسایی مزمن کلیه انجام نشده است. با اینحال با توجه به توصیه KDIGO بر مصرف

استاتاتینها در بیماران نارسایی مزمن کلیه، این دارو در بیشتر بیماران اندیکاسیون مصرف برای پروفیلاکسی ثانویه دارد.

References

1. Alves MT, Vilaca SS, Carvalho MG, et al. Resistance of dialyzed patients to erythropoietin. *Rev bras hematol hemoter*. 2015; 37(3):190–197.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter*. 2012; Suppl 2:279-335.
3. Johnson DW, Pollock CA, Macdougall IC. Erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness. *NEPHROLOGY*. 2007; 12:321–330.
4. Bamgbola O. Resistance to erythropoietin-stimulating agents: etiology, evaluation, and therapeutic considerations. *Pediatr Nephrol*. 2012; 27:195–205.
5. Priyadarshi A, Shapiro JI. Erythropoietin Resistance in the Treatment of the Anemia of Chronic Renal Failure. *Seminars in Dialysis*. 2006; 19(4):273–278.
6. Bamgbola O. Pattern of resistance to erythropoietin-stimulating agents in chronic kidney disease. *Kidney International*. 2011;80:464–474.
7. Klarenbach SW, Moist LM, Foley RN, et al. Clinical Practice Guidelines for supplemental therapies and issues. *Kidney International*. 2008; 74 (Suppl 110):S19–S24.
8. Gillespie IA, Macdougall IC, Richards S, et al. Factors precipitating erythropoiesis-stimulating agent responsiveness in a European haemodialysis cohort: case-crossover study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2015; 24:414–425.
9. Kudoh Y, Aoyama S, Torii T, et al. Long-Term Effects of Oral L-Carnitine Supplementation on Anemia in Chronic Hemodialysis. *Cardiorenal Med*. 2014; 4:53–59.
10. Eknoyean G, Latos DL, Lindberg J. Practice Recommendations for the Use of L-

- Carnitine in Dialysis-Related Carnitine Disorder National Kidney Foundation Carnitine Consensus Conference. American Journal of Kidney Diseases. 2003; 41(4):868-876.
11. Golper TA, Goral S, Becker BN, Langman CB. L-Carnitine Treatment of Anemia. American Journal of Kidney Diseases. 2003; 41(4), Suppl 4:S27-S34.
 12. Badve SV, Beller EM, Cass A, Francis DP, Hawley C, Macdougall IC, Perkovic V, Johnson DW. Interventions for erythropoietin- resistant anaemia in dialysis patients. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013; Issue 8.
 13. Bolignano D, D'Arrigo G, Pisano A, Coppolino G. Pentoxyfylline for Anemia in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta- Analysis. PLoS ONE. 2015; 10(8): e0134104.
 14. Mohammadpour AH, Nazemian F, Hassanzade Khaiat M, et al. Evaluation of the effect of pentoxyfylline on erythropoietin-resistant anemia in hemodialysis patients. Saudi J kidney Dis Transpolar. 2014; 25(1):73-78.
 15. Johnson DW, Pascoe EM, Badve SV, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pentoxyfylline on Erythropoiesis-Stimulating Agent Hyporesponsiveness in Anemic Patients With CKD: The Handling Erythropoietin Resistance With Oxpentifylline (HERO) Trial. Am J Kidney Dis. 2015; 65(1):49-57.
 16. Yang Q, Abudou M, Xie XS, Wu T. Androgens for the anaemia of chronic kidney disease in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014; Issue 10.
 17. Adamu B, Ma'aji Sm, Erwin PJ, Tleyjeh IM. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on Androgens versus Erythropoietin for Anaemia of Chronic Kidney Disease: Implications for Developing Countries. International Journal of Nephrology Volume. 2012 ; Article ID 580437, 6 pages.
 18. Chiang CK, Yang SY, Peng YS, et al. Atorvastatin Increases Erythropoietin- Stimulating Agent Hyporesponsiveness in Maintenance Hemodialysis Patients: Role of Anti-Inflammation Effects. Am J Nephrol. 2009; 29:392–397.

رویکرد درمانی به بیماری‌های
استخوانی در بیماری مزمن کلیه

Approach to Mineral Bone
Disease in CKD

کلسیفیکاسیون عروقی در بیماری مزمن کلیه

Vascular Classification in CKD-ESRD

دکتر شهرزاد عصاره، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

بیماری کاردیواسکولر از عوامل مهم پیش بینی کننده مرگ و میر قلبی- عروقی در بیماران مبتلا به نارسایی پیشرفته کلیوی است و ۵۰٪ علل مرگ را در این بیماران تشکیل می‌دهد. در حدود ۲۰٪ این موارد ناشی از بیماری عروق کرونر هستند که خود تا حد زیادی تابع کلسیفیکاسیون شریانی و بخصوص کلسیفیکاسیون در شریانهای کرونر هستند. کلسیفیکاسیون عروقی، به خصوص در عروق کرونر یکی از مهمترین عوامل تعیین کننده مرگ و میر قلبی عروقی در بیماران نارسایی مزمن کلیه و یک علت مستقل در تعیین مرگ قلبی- عروقی و مرگ به همه علل می‌باشد.

کلسیفیکاسیون در مدیای شریان مرگ عامل مهم پیش بینی کننده مرگ در نارسایی مزمن کلیه و مستقل از ریسک فاکتورهای کلاسیک آتروزئیک است. در یک مطالعه کلسیفیکاسیون عروق کرونر در بیماران دیالیزی ۲,۵ تا ۵ برابر بیماران غیر دیالیزی بود و پیشرفت خیلی سریعتری داشت. همچنین کلسیفیکاسیون دریچه‌های قلبی در بیش از ۵۰٪ بیماران دیالیز گزارش شده است. به نظر میرسد اثر عمدۀ کلسیفیکاسیون مدیای عروق شریانی بر افزایش سختی شریان (Arterial Stiffness) باشد.

اما سوال اصلی آن است که چه عواملی منجر به این کلسیفیکاسیون زودرس عروقی در بیماران نارسایی مزمن کلیه می‌شود و استراتژی‌های اصلی برای پیشگیری و درمان کدام است؟

اپیدمیولوژی

کلسفیکاسیون منتشر بافتی در بیش از ۶۰٪ کودکان مبتلا به نارسایی مزمن و پیشرفته کلیوی و کلسینوز سیستمیک و کلسفیکاسیون عروقی در ۳۶٪ آنها دیده می‌شود. در بالغین جوان مبتلا به نارسایی پیشرفته کلیوی، کلسفیکاسیون عروق کرونر در ۹۲٪ موارد از طریق Sequential Computed Tomography with Electrocardiographic Gating دیده شده است. حتی در رادیولوژی‌های معمولی نیز کلسفیکاسیون عروقی در ۶۰٪ بیماران مبتلا به نارسایی پیشرفته کلیوی دیده می‌شود و در طی زمان تا ۵۷٪ پیشرفت می‌کند. این یافته در دوره‌های زمانی قبل از دیالیز و پیش از استفاده گسترده از فسفات-بایندرهای حاوی کلسیم و آنالوگهای ویتامین D نیز گزارش شده بود.

تعريف

کلسفیکاسیون عروقی ممکن است در لایه انتیما یا مدیا یا رگ رخ دهد. کلسفیکاسیون انتیما در ضایعات آترواسکلروتیک شریانهای عضله‌ای مانند کرونر و آورت بروز می‌کند و معمولاً در نوزادی و به شکل ماکروفازهای پراز چربی آغاز می‌شود. این ماکروفازها بعدها ضایعات پیش آترومی و نهایتاً آترومی را تشکیل می‌دهند. این ضایعات با ریسک فاکتورهای کلاسیک آترواسکلروز مانند فشارخون بالا و دیابت و دیس لیپیدمی و سیگار در ارتباطند. کلسفیکاسیون مدیا در لایه الاستیک عروق متوسط و بزرگ مانند فمورال و تیبیال و رحمی رخ میدهد و با Vascular Smooth Muscle Cells (VSMCs) در ارتباطند. این ضایعات نمای Pipe-like دارند و بیشتر در افراد جوان و میانسال و بدون ارتباط با ریسک فاکتورهای کلاسیک آترواسکلروز دیده می‌شوند و ارتباط نزدیکی با طول مدت دیالیز و اختلالات کلسیم-فسفر و مصرف ترکیبات کلسیمی دارند. در بیماران مبتلا به نارسایی پیشرفته کلیوی معمولاً ترکیبی از این دو یافته مشاهده می‌گردد.

پاتوژن

پاتوژن کلسیفیکاسیون عروقی شامل مجموعه‌ای از عوامل ژنتیک، اختلالات وابسته به متابولیسم مواد معدنی و اختلالات غیر وابسته به این عوامل است که به طور خلاصه در جدول دیده می‌شود.

Mechanism	Description
Genetic Susceptibility	
Murine Models	<ul style="list-style-type: none"> Dyscalc gene Apolipoprotein E null Low-density lipoprotein-receptor null Matrix Gla protein null Klotho null Carbonic anhydrase inhibitor null Fetuin-A null
Human examples	<ul style="list-style-type: none"> Single nucleotide polymorphism on chromosome 9p21.3 Human lipoxygenase gene pathway variations Parathyroid gene AA variant Single nucleotide polymorphism of bone morphogenic protein Polymorphism in glucose transporter-1 XbaI gene
Mineral metabolism related	<ul style="list-style-type: none"> Increased calcium level Increased phosphate level Decreased parathyroid hormone level Active vitamin D supplement (high dose?)
Mineral metabolism unrelated	
Activators	<ul style="list-style-type: none"> Bone morphogenetic protein 2 Receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand
Inhibitors	<ul style="list-style-type: none"> Matrix Gla protein Bone morphogenetic protein 7 Osteopontin Osteoprotegerin Fetuin-A Smad6 Pyrophosphate
From Ossareh S. Iran J Kid Dis 2011, 5:285-99 ... with permission	

اختلالات ژنتيک

پلي مورفيسم يك ژن ترانسپورت گلوکز (GLUT-1 Xb1) در بيماران غير ديايتي اورميكي که دچار کلسيفيكاسيون عروقی داشتند بيش از گروه بدون کلسيفيكاسيون عروقی بود (% ۳۰,۷ در مقاييسه با % ۴,۵، $P < 0.05$). در کلونهایي از سلولهای انساني که ترانسپورترهای GLUT-1 را بيش از حد اكسپرس می‌کنند با غلظت گلوکز داخل سلولی مانند محيط ديايتي افزایش می‌يابد. ممکن است که اين محيط داخل سلولی پر گلوکز همراه با عوامل اورميک در کلسيفيكاسيون عروقی و تبديل VCMCs به سلولهای شبه اوستئوبلاست نقش داشته باشد.

اختلالات وابسته به متابوليسم مواد معدنی افزایش سطح کلسیم و فسفر

افزایش سطح فسفات به علت کاهش دفع آن در بيماران نارسايی مزمن یا پيشرفته کليوي، و نيز افزایش سطح کلسیم همراه با افزایش حاصل ضرب غلظت کلسیم در فسفر سرم در بروز کلسيفيكاسيون عروقی در اين بيماران نقش دارد. در برخی مطالعات نيز افزایش مصرف کلسیم با افزایش ميزان کلسيفيكاسيون عروقی مرتبط شناخته شده است. دو مکانيسم مختلف در بروز کلسيفيكاسيون عروقی در اختلالات کلسیم-فسفر نقش دارد:

- الف- رسوب غير فعال کلسیم-فسفر در عروق
- ب- تحريک فعال اكسپريشن ژنهای وابسته به تشکيل استخوان در VSMCs

هايپرفسفاتمي و افزایش طولاني مدت سطح کلسیم می‌توانند کو-ترانسپورتر فسفاتِ وابسته به سديم تيپ ۳ (Pit-1) را فعال (Up-regulate) کنند و يك مهار کننده اين سيستم به نام اسيد فسفونوفوريک کاملاً ميتراليزاسيون ناشي از کلسیم يا فسفر در سلولهای عضلانی صاف را مهار می‌کند.

هورمون پاراتیروئید (PTH)

نقش PTH در کلسیفیکاسیون عروقی هنوز کاملاً مشخص نیست. Chretow و همکارانش نشان دادند که هر چه سطح PTH پائین تر باشد، کلسیفیکاسیون وسیع در بیماران تحت درمان با کلسیم بیشتر است و بر عکس در بیمارانی که تحت درمان با Sevelamer هستند، PTH بالاتر با کلسیفیکاسیون عروقی بیشتر همراه است. این گروه نتیجه گرفتند که تجویز کلسیم زیاد همراه با ساپرشن بیش از حد PTH ممکن است به بیماری عروقی کلسیفیک پیشرونده در بیماران دیالیزی منجر گردد. از طرفی مطالعات Adargo ارتباط مشخصی را بین سطح PTH کلسیفیکاسیون عروقی نشان نداد. همچنین در مطالعات گروه ما و نیز Oh و همکاران، ضخامت انتیما- مدیا کاروتید با سطح PTH ارتباط نداشت. البته در مطالعه Oh نمره کلسیفیکاسیون کرونر ارتباطی قوی با Time-averaged Mean Serum PTH و سطح CRP، آنتی بادی کلامیدیا نومونیه و هوموسیستئین پلاسمای داشت.

در مجموع عمدتاً PTH و پروتئین وابسته به PTH به عنوان عامل دمنیرالیزه کردن استخوانی از یک طرف و مهار کلسیفیکاسیون عروقی، همراه با مهار کننده‌های دیگر نظیر Matrix GLA Protein، FETuin-A و ویتامین K از طرف دیگر شناخته می‌شوند. اکثر محققین بر این باورند که PTH ممکن است نقش حمایت کننده در برابر کلسیفیکاسیون عروقی داشته باشد و در شرایط کاهش PTH سرم و بیماری آدینامیک استخوانی کلسیفیکاسیون عروقی تشديد می‌گردد.

ویتامین D

نقش ویتامین D بر روی کلسیفیکاسیون عروقی به درستی مشخص نیست. Watson و همکاران ارتباط منفی معنی داری را بین سطح ۱-۲۵-D₃ و هیدروکسی ویتامین D₃ و کلسیفیکاسیون عروق کرونر در ۱۷۳ بیمار پر ریسک برای بیماری عروق کرونر با عملکرد طبیعی کلیه‌ها نشان دادند. از طرفی بسیاری از محققین افزایش کلسیفیکاسیون عروقی به

علت درمان با ویتامین D فعال در بیماران اورمیک و مدلهای موشی نشان داده‌اند. در یک مرور سیستماتیک بر روی ۳۰ مطالعه در طی ۲۰ سال، ۳ مطالعه درمان با آنالوگهای ویتامین D را با کلسیفیکاسیون عروقی مرتبط دانستند. تجربیاتی بر روی موشهای فاقد ویتامین D بروز کلسیفیکاسیون عروقی و نسج نرم گستردۀ Fibroblast Growth Factor 23 Kloxo به علت تولید مهار نشده ویتامین D فعال را نشان می‌دهد. Shroff و همکارانش نشان دادند که هم سطح بالا و هم سطح پایین ویتامین D فعال با کلسیفیکاسیون عروقی غیر عادی همراه است و این امر احتمالاً به علت یک اثر دوگانه بر روی هموستاز کلسیم-فسفر و التهاب رخ می‌دهد. در مطالعه آنان هم ضخامت انتیما-مديای کاروتید و هم نمرات کلسیفیکاسیون با سطوح مختلف ویتامین D فعال توزیع U شکلی را نشان میدادند. در مجموع به نظر میرسد که بین نقش حمایتی ویتامین D بر سیستم قلبی-عروقی و اثر آن بر کلسیفیکاسیون عروقی تعادل ظرفی وجود دارد، که ممکن است با دوز پایین یا بالای ویتامین D به هم بربزد.

اختلالات غیر وابسته به متابولیسم مواد معدنی

مکانسیمهای مولکولی: کلسیفیکاسیون عروقی که پیش از این به عنوان یک پروسه دژنراتیو شناخته می‌شد، در واقع نوعی استخوانی شدن تنظیم شده سلولی است که در انسانها عمدها اوستئوژنیک و در موشهای کوندروژنیک است. پروتئینهای مختلفی که در اوستئوژن نقش دارند، مانند اوستئوپونتین، BMP2 و Matrix GLA Protein، در VSMCs و در ضایعات آتروواسکلروتیک وجود دارند. کلسیفیکاسیون عروقی حاصل بازی پیچیده‌ای بین پروتئینهای Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa B و BMP2، BMP7، Matrix Gla Protein (RANK) Ligand و پروتئینهای مهار کننده مانند Osteopontin و Fetuin-A، Osteoprotegerin پروسه ایجاد کلسیفیکاسیون با تبدیل فنوتیپ VSMCs در مدیا از حالت انقباضی

(Contractile) به حالت سنتتیک (Synthetic) و مهاجرت این سلولها به انتیما آغاز می‌شود که در واقع نوعی واکنش به آسیب است. تشکیل کلاهک فیبروز پر از VSMC VCMCs (Rich Fibrous Cap) به عنوان سدی بین پلاک پروتروموبوتیک پر از چربی و جریان خون عمل می‌کند. عامل مهم دیگر در آغاز کلسیفیکاسیون عروقی آپوپتوz VSMCs است. این سلول‌ها در رگهای طبیعی پرولیفراسیون یا آپوپتوz بسیار کمی در بافت پلاک نشان می‌دهند ولی سلولهای التهابی، سایتوکینها، کلسترول LDL تغییر یافته و تغییرات فشار و جریان خون ممکن است رابطه ظریف بین پرولیفراسیون و مرگ سلولی را به هم بزنند و حساسیت این سلولها را به آپوپتوz بیشتر کنند. اجسام آپوپتوتیک حاصل از VSMCs می‌توانند کلسیم را تغليظ و کریستالیزه کنند.

کلسیفیکاسیون عروقی با آزاد شدن وزیکلهای متصل به غشاء از VSMCs و آزاد شدن اجسام آپوپتوتیک از سلولهای در حال مرگ آغاز می‌شود که در حضور مهار کننده‌های میترالیزاسیون مانند A Protein Fetuin و Matrix Gla Protein ممکن نیست. از طرف دیگر وزیکلهای آزاد شده از VSMCs پس از تماس طولانی این سلولها با کلسیم و فسفر حاوی کلسیم فسفات از قبیل تشکیل شده‌ای است که منجر به کلسیفیکاسیون وسیع می‌شود.

کاربرد بالینی

مطالعات متعدد نشان می‌دهند که کلسیفیکاسیون آئورت در جمعیت عادی کلی و کاردیوواسکولر را افزایش می‌دهد. در بیماران همودیالیزی سختی آئورت که با افزایش Pulse Wave Velocity در آئورت و اتساع پذیری کاروتید ارزیابی شد، پیش‌بینی کننده قوی مورتالیتی کلی و کاردیوواسکولر در این بیماران بود.

اولین بار Safar و همکارانش نشان دادند که فشار پالس کاروتید، به عنوان نشانه‌ای از فشار پالس مرکزی و به خصوص ناپدید شدن Pulse Pressure Amplification پیش‌بینی کننده قوی مورتالیتی کلی و کاردیوواسکولر هستند. همچنین در یک مطالعه درمانی Guerin

و همکارانش نشان دادند که فقدان کاهش Aortic Pulse Pressure در پاسخ به کاهش فشار خون با تجویز دارو پیش بینی کننده قوی مرگ در بیماران مبتلا به نارسایی پیشرفتہ کلیوی است. در بررسی بر روی ۲۰۲ بیمار همودیالیزی، در بیمارانی که کلسفیکاسیون در مدیا داشتند در مقایسه با بیمارانی که کلسفیکاسیون انتیما داشتند طول عمر بیشتر، ولی کماکان کمتر از بیماران بدون کلسفیکاسیون بود. در این مطالعه نشان دادند که کلسفیکاسیون در مدیای شریان، مستقل از سایر ریسک فاکتورهای آتروزیک، پیش بینی کننده قوی مورتالیتی کلی و کاردیو اسکولر در بیماران همودیالیزی است.

تشخیص

استاندارد طلایی برای تشخیص کلسفیکاسیون عروقی مطالعه بافتی نمونه های شریانی است که در عمل ممکن نیست. روش دقیق دیگر Electron Beam Computed Tomography است که تحقیقاتی است و در بسیاری از مراکز دنیا موجود نیست. روش های Pulse Wave Velocity یا ضخامت انتیما- مدیای کاروتید و رادیوگرافی مرسوم اندازه گیری Kidney Disease Improving Global Outcomes 2009 ساده آئورت شکمی است. گایدلاینهای یک رادیوگرافی لترال شکم یا اکوکاردیوگرافی را برای تشخیص وجود یا فقدان توصیه می کنند. با این وجود بسیاری از صاحب نظران به علت عدم قطعیت در حساسیت و اختصاصی بودن روش های غربالگری و مساله هزینه در مقابل منفعت و فقدان روش های درمانی موثر غربالگری را برای همه بیماران توصیه نمی کنند.

استراتژی های درمانی

تداخل زیادی بین دوز فسفات بایندرهای حاوی کلسیم و فعالیت استخوانی دیده شده و نشان داده شده است که دوز بالای کلسیم می تواند تاثیر قابل توجهی بر کلسفیکاسیون و سخت شدن (Stiffening) آئورت داشته باشد. حجم پائین تر استخوان ترابکولر با بروز

کلسیفیکاسیون شریان کرونر همراهی داشته است و بهبود در Bone Turnover با کاهش سرعت پیشرفت کلسیفیکاسیون کرونر همراه بوده است. به این علت بسیاری از مطالعات در حال حاضر بر استفاده از فسفات بایندرهای غیر کلسیمی به عنوان یک استراتژی برای جلوگیری یا حتی برگشت پیش بینی کننده قوی مرگ و میر کلی و کاردیوسکولر و کلسیفیکاسیون عروقی تأکید میکنند.

مطالعات Chertew و Asmus اثر افزایش رسوب کلسیم در مدیای عروق با فسفات بایندرهای حاوی کلسیم و اثر حمایت کننده Sevelamer نشان داده اند. با این وجود مطالعه Suki و همکاران بر روی بیش از ۱۰۰۰ بیمار همودیالیزی در ۴۵ ماه پیگیری، تفاوتی را بین مرگ و میر بیمارانی که فسفات بایندرهای کلسیمی می گرفتند و آنان که Sevelamer دریافت می نمودند، نشان نداد مگر در بیماران بالای ۶۵ سال که ریسک نسبی کاهش یافت (Adjusted Relative Risk = 0.77, 95% CI, 0.62 to 0.97; log-rank P > 0.05) مرور سیستماتیک نیز شواهدی از کاهش مرگ و میر کلی و قلبی - عروقی، شیوع بیماری استخوانی علامت دار و کیفیت زندگی در رابطه با سلامتی (Health Related Quality of life) در مصرف Sevelamer یافت نشد. لیکن در مرور سیستماتیک و متآنالیز Jamal و همکاران بر روی ۱۸ مطالعه که مصرف فسفات بایندرهای کلسیمی و غیر کلسیمی در بیماران نارسایی مزمن کلیه را مقایسه کرده بودند، در ۱۱ مطالعه مرگ و میر کلی در گروه فسفات بایندرهای غیر کلسیمی نسبت به کلسیمی کمتر بود (Risk Ratio = 0.78). همچنین متآنالیز اخیری که Patel و همکاران بر روی ۲۵ مطالعه، که در ۴۷۷۰ بیمار Sevelamer را با فسفات بایندرهای کلسیمی مقایسه کرده بود، مرگ و میر کلی در بیمارانی که Sevelamer را مصرف می کردند نسبت به گروه دیگر کمتر بود (Risk Ratio = 0.54; 95% CI, 0.32-0.93).

سیناکلست نیز از جهت تاثیر بر کلسیفیکاسیون عروقی بررسی شده است. در مطالعه Cunningham و همکاران بر روی ۱۱۸۴ بیمار مبتلا به نارسایی پیشرفتہ کلیوی و هایپرفسفاتیمی و هایپرپاراتیروئیدی ثانویه (۶۹۷ بیمار بر روی سیناکلست و ۴۸۷ بیمار بر

روی پلاسبو)، سیناکلست بستری شدن به علل قلبی-عروقی را به میزان قابل ملاحظه‌ای کاهش داد. همچنین در کارآزمایی بالینی Raggi و همکارانش (ADVANCE) مصرف سیناکلست همراه با ویتامین D با دوز پایین در ۳۶۰ بیمار همودیالیزی توانست کلسفیکاسیون عروقی و دریچه‌ای قلب را کاهش دهد.

داروهای دیگری که برای کاهش ریسک کلسفیکاسیون کاردیوواسکولر مطرح شده‌اند عبارتند از: Anti- RANK Ligand، Bisphosphonates، BMP7 و درمان با

References

- United States Renal Data System. Excerpts from USRDS 2009 Annual Data Report. U.S. Department of Health and Human Services. The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Am J Kidney Dis. 2010; 55:S1.
- London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial Media Calcification in End-stage Renal Disease: Impact on All-Cause and Cardiovascular Mortality. Nephrol Dial Transplant. 2003; 18:1731-40.
- Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial Calcifications, Arterial Stiffness, and Cardiovascular Risk in End-stage Renal Disease. Hypertension. 2001; 38:938-42.
- Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC. Electron Beam Computed Tomography in the Evaluation of Cardiac Calcification in Chronic Dialysis Patients. Am J Kidney Dis. 1996; 27:394-401.
- Parfitt AM. Soft-tissue Calcification in Uremia. Arch Intern Med. 1969; 124:544.
- Pollack VE, Schneider AF, Freund G, Kark RM. Chronic Renal Disease with Secondary Hyperparathyroidism. Arch Intern Med. 1959; 103:200.
- Ossareh S. Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease: Mechanisms and Clinical Implications. Iran J Kidney Dis. 2011; 5:285-99.
- Oh J, Wunsch R, Turzer M, et al. Advanced Coronary and Carotid Arteriopathy

- in Young Adults with Childhood-Onset Chronic Renal Failure. *Circulation*. 2002; 106:100-5.
9. Meema HE, Oreopoulos DG. Morphology, Progression, and Regression of Arterial and Periarterial Calcifications in Patients with End-stage Renal Disease. *Radiology*. 1986; 158:671-7.
 10. Levey, AS, Beto, JA, Coronado, BE, et al. Controlling the Epidemic of Cardiovascular Disease in Chronic Renal Disease: What Do We Know? What Do We Need to Learn? Where Do We Go From Here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis*. 1998; 32:853.
 11. Stary HC. Lipid and Macrophage Accumulations in Arteries of Children and the Development of Atherosclerosis. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72:1297S-1306S.
 12. Shroff RC, Shanahan CM. The Vascular Biology of Calcification. *Semin Dial*. 2007; 20:103-9.
 13. Shanahan CM, Cary NR, Salisbury JR, Proudfoot D, Weissberg PL, Edmonds ME. Medial Localization of Mineralization-Regulating Proteins in Association with Mönckeberg's Sclerosis: Evidence for Smooth Muscle Cell-mediated Vascular Calcification. *Circulation*. 1999; 100:2168-76.
 14. Proudfoot D, Davies JD, Skepper JN, Weissberg PL, Shanahan CM. Acetylated Low-density Lipoprotein Stimulates Human Vascular Smooth Muscle Cell Calcification by Promoting Osteoblastic Differentiation and Inhibiting Phagocytosis. *Circulation*. 2002; 106:3044-50.
 15. Rufino M, Hernández D, Barrios Y, Salido E. The GLUT-1 XbaI Gene Polymorphism Is Associated with Vascular Calcifications in Nondiabetic Uremic Patients. *Nephron Clin Pract*. 2008; 108:c182-7.
 16. Giachelli CM. Mechanisms of Vascular Calcification in Uremia. *Semin Nephrol*. 2004; 24:401-2.
 17. El-Abbad MM, Pai AS, Leaf EM, et al. Phosphate Feeding Induces Arterial Medial Calcification in Uremic Mice: Role of Serum Phosphorus, Fibroblast Growth Factor-23, and Osteopontin. *Kidney Int*. 2009; 75:1297-307.
 18. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary Artery Calcification in

- Young Adults with End-stage Renal Disease Who Are Undergoing Dialysis. *N Engl J Med.* 2000; 342:1478-83.
19. Chertow GM, Raggi P, Chasan-Taber S, Bommer J, Holzer H, Burke SK. Determinants of Progressive Vascular Calcification in Haemodialysis Patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19:1489-96.
 20. Phan O, Ivanovski O, Nikolov IG, et al. Effect of Oral Calcium Carbonate on Aortic Calcification in Apolipoprotein E-deficient (ApoE^{-/-}) Mice with Chronic Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23:82-90.
 21. Covic A, Kanbay M, Voroneanu L, et al. Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *Clin Sci (Lond).* 2010; 119:111-21.
 22. Yang H, Curinga G, Giachelli CM. Elevated Extracellular Calcium Levels Induce Smooth Muscle Cell Matrix Mineralization in Vitro. *Kidney Int.* 2004; 66:2293-9.
 23. Shioi A, Nishizawa Y. [Roles of Hyperphosphatemia in Vascular Calcification]. *Clin Calcium.* 2009; 19:180-5. Japanese.
 24. Adragao T, Pires A, Lucas C, et al. A Simple Vascular Calcification Score Predicts Cardiovascular Risk in Haemodialysis Patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19:1480-8.
 25. Ossareh S, Alaei A, Saedi D. Carotid Intima-media Thickness in Maintenance Hemodialysis Patients: Role of Cardiovascular Risk Factor. *Iran J Kidney Dis.* 2011; 5:169-74.
 26. Shanahan CM. Mechanisms of Vascular Calcification in Renal Disease. *Clin Nephrol.* 2005; 63:146-57.
 27. Martola L, Barany P, Stenvinkel P. Why Do Dialysis Patients Develop a Heart of Stone and Bone of China? *Blood Purif.* 2005; 23:203-10.
 28. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, et al. Active Serum Vitamin D Levels Are Inversely Correlated with Coronary Calcification. *Circulation.* 1997; 96:1755-60.
 29. Briese S, Wiesner S, Will JC, et al. Arterial and Cardiac Disease in Young Adults with Childhood-onset End-stage Renal Disease-impact of Calcium and Vitamin D Therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21:1906-14.

30. McCullough PA, Sandberg KR, Dumler F, Yanez JE. Determinants of Coronary Vascular Calcification in Patients with Chronic Kidney Disease and End-stage Renal Disease: a Systematic Review. *Nephrol.* 2004; 17:205-15.
31. Henley C, Colloton M, Cattley RC, et al. 1,25-Dihydroxy Vitamin D₃ but not Cinacalcet HCl (Sensipar/Mimpara) Treatment Mediates Aortic Calcification in a Rat Model of Secondary Hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20:1370-7.
32. Haffner D, Hocher B, Müller D, et al. Systemic Cardiovascular Disease in Uremic Rats Induced by 1,25(OH)₂D₃. *J Hypertens.* 2005; 23:1067-75.
33. Memon F, El-Abbad M, Nakatani T, Taguchi T, Lanske B, Razzaque MS. Does FGF23-Klotho Activity Influence Vascular and Soft Tissue Calcification Through Regulating Mineral Ion Metabolism? *Kidney Int.* 2008; 74:566-70.
34. Razzaque MS, Lanske B. Hypervitaminosis D and Premature Aging: Lessons Learned from FGF23 and Klotho Mutant Mice. *Trends Mol Med.* 2006; 12:298-305.
35. Shroff R, Egerton M, Bridel M, et al. A Bimodal Association of Vitamin D Levels and Vascular Disease in Children on Dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19:1239-46.
36. Abedin M, Tintut Y, Demer LL. Vascular Calcification: Mechanisms and Clinical Ramifications. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24:1161-70.
37. Giachelli C, Bae N, Lombardi D, Majesky M, Schwartz S. Molecular Cloning and Characterization of 2B7, a Rat mRNA Which Distinguishes Smooth Muscle Cell Phenotypes In Vitro and Is Identical to Osteopontin (Secreted Phosphoprotein I, 2aR). *Biochem Biophys Res Commun.* 1991; 177:867-73.
38. Boström K, Watson KE, Horn S, Wortham C, Herman IM, Demer LL. Bone Morphogenetic Protein Expression in Human Atherosclerotic Lesions. *J Clin Invest.* 1993; 91:1800-9.
39. Shanahan CM, Cary NR, Metcalfe JC, Weissberg PL. High Expression of Genes for Calcification-regulating Proteins in Human Atherosclerotic Plaques. *J Clin Invest.* 1994; 93:2393-402.

40. Rennenberg RJ, Schurgers LJ, Kroon AA, Stehouwer CD. Arterial Calcifications. *J Cell Mol Med.* 2010; 14:2203-10.
41. Chamley-Campbell J, Campbell GR, Ross R. The Smooth Muscle Cell in Culture. *Physiol Rev.* 1979; 59:1-61.
42. Chamley-Campbell JH, Campbell GR, Ross R. Phenotype-dependent Response of Cultured Aortic Smooth Muscle to Serum Mitogens. *J Cell Biol.* 1981; 89:379-83.
43. Weissberg PL, Clesham GJ, Bennett MR. Is Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation Beneficial? *Lancet.* 1996; 347(8997):305-7.
44. Isner JM, Kearney M, Bortman S, Passeri J. Apoptosis in Human Atherosclerosis and Restenosis. *Circulation.* 1995; 91:2703-11.
45. Kockx MM, De Meyer GR, Muhring J, Jacob W, Bult H, Herman AG. Apoptosis and Related Proteins in Different Stages of Human Atherosclerotic Plaques. *Circulation.* 1998; 97:2307-15.
46. Geng YJ, Libby P. Evidence for Apoptosis in Advanced Human Atheroma. Colocalization with Interleukin-1 Betaconverting Enzyme. *Am J Pathol.* 1995; 147:251-66.
47. Proudfoot D, Skepper JN, Hegyi L, Bennett MR, Shanahan CM, Weissberg PL. Apoptosis Regulates Human Vascular Calcification In Vitro: Evidence for Initiation of Vascular Calcification by Apoptotic Bodies. *Circ Res.* 2000; 87:1055-62.
48. Littlewood TD, Bennett MR. Apoptotic Cell Death in Atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 2003; 14:469-75.
49. Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN, et al. Human Vascular Smooth Muscle Cells Undergo Vesicle-mediated Calcification in Response to Changes in Extracellular Calcium and Phosphate Concentrations: a Potential Mechanism for Accelerated Vascular Calcification in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15:2857-67.
50. Witteman JC, Kok FJ, van Saase JL, Valkenburg HA. Aortic Calcification as a Predictor of Cardiovascular Mortality. *Lancet.* 1986; 2:1120-2.

51. Rodondi N, Taylor BC, Bauer DC, et al. Association Between Aortic Calcification and Total and Cardiovascular Mortality in Older Women. *J Intern Med.* 2007; 261:238-44.
52. Rennenberg RJ, Kessels AG, Schurgers LJ, van Engelshoven JM, de Leeuw PW, Kroon AA. Vascular Calcifications as a Marker of Increased Cardiovascular Risk: a Meta-Analysis. *Vasc Health Risk Manag.* 2009; 5:185-97.
53. Blacher J, Safar ME, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, London GM. Prognostic Significance of Arterial Stiffness Measurements in End-stage Renal Disease Patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2002; 11:629-34.
54. Guérin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Cardiovascular Disease in the Dialysis Population: Prognostic Significance of Arterial Disorders. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2006; 15:105-10.
55. London GM. Cardiovascular Calcifications in Uremic Patients: Clinical Impact on Cardiovascular Function. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14:S305-9.
56. London GM, Marchais SJ, Guerin AP. Arterial Stiffness and Function in End-stage Renal Disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2004; 11:202-9.
57. Safar ME, Blacher J, Pannier B, et al. Central Pulse Pressure and Mortality in End-stage Renal Disease. *Hypertension.* 2002; 39:735-8.
58. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of Aortic STiffness Attenuation on Survival of Patients in End-stage Renal Failure. *Circulation.* 2001; 103:987-92.
59. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC. Electron Beam Computed Tomography in the Evaluation of Cardiac Calcification in Chronic Dialysis Patients. *Am J Kidney Dis.* 1996; 27:394-401.
60. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic Pulse Wave Velocity as a Marker of Cardiovascular Risk in Hypertensive Patients. *Hypertension.* 1999; 33: 1111-7.
61. Persson J, Formgren J, Israelsson B, Berglund G. Ultrasound-determined Intima-media Thickness and Atherosclerosis. Direct and Indirect Validation. *Arterioscler Thromb.* 1994; 14:261-4.

62. Kauppila LI, Polak JF, Cupples LA, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PW. New Indices to Classify Location, Severity and Progression of Calcific Lesions in the Abdominal Aorta: a 25-year Follow-up Study. *Atherosclerosis*. 1997; 132: 245-50.
63. Bellasi A, Ferramosca E, Muntner P, et al. Correlation of Simple Imaging Tests and Coronary Artery Calcium Measured by Computed Tomography in Hemodialysis Patients. *Kidney Int*. 2006; 70:1623-8.
64. Wang AY, Wang M, Woo J, et al. Cardiac Valve Calcification as an Important Predictor for All-cause Mortality and Cardiovascular Mortality in Long-term Peritoneal Dialysis Patients: a Prospective Study. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14:159-68.
65. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2009; S1-130.
66. Goldsmith D. The Case Against Routine Screening for Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *Semin Dial*. 2010; 23:280-2.
67. Uhlig K. There is no Practical Utility in Routinely Screening Dialysis Patients for Vascular Calcification. *Semin Dial*. 2010; 23:277-9.
68. London GM, Marchais SJ, Guérin AP, Boutouyrie P, Métivier F, de Verneuil MC. Association of Bone Activity, Calcium Load, Aortic Stiffness, and Calcifications in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19:1827-35.
69. Barreto DV, Barreto Fde C, Carvalho AB, et al. Association of Changes in Bone Remodeling and Coronary Calcification in Hemodialysis Patients: a Prospective Study. *Am J Kidney Dis*. 2008; 52:1139-50.
70. Chertow GM, Burke SK, Raggi P; Treat to Goal Working Group. Sevelamer Attenuates the Progression of Coronary and Aortic Calcification in Hemodialysis Patients. *Kidney Int*. 2002; 62:245-52.
71. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, et al. Effects of Sevelamer and Calcium on Coronary Artery Calcification in Patients New to Hemodialysis. *Kidney Int*.

- 2005; 68:1815-24.
72. Asmus HG, Braun J, Krause R, et al. Two Year Comparison of Sevelamer and Calcium Carbonate Effects on Cardiovascular Calcification and Bone Density. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20:1653-61.
 73. Suki WN. Dialysis Clinical Outcomes Revisited Investigators. Effects of Sevelamer and Calcium-based Phosphate Binders on Mortality in Hemodialysis Patients: Results of a Randomized Clinical Trial. *J Ren Nutr*. 2008; 18:91-8.
 74. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, et al; Alberta Kidney Disease Network. Systematic Review of the Clinical Efficacy and Safety of Sevelamer in Dialysis Patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22:2856-66.
 75. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, et al. Effect of Calcium-based Versus Non-calcium-based Phosphate Binders on Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease: an Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Lancet*. 2013; 382:1268-77.
 76. Patel L, Bernard LM, Elder GJ. Sevelamer Versus Calcium-Based Binders for Treatment of Hyperphosphatemia in CKD: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016; 11:232-44.
 77. Cunningham J, Danese M, Olson K, Klassen P, Chertow GM. Effects of the Calcimimetic Cinacalcet HCl on Cardiovascular Disease, Fracture, and Health-related Quality of Life in Secondary Hyperparathyroidism. *Kidney Int*. 2005; 68:1793-800.
 78. Raggi P, Chertow GM, Torres PU, et al. On Behalf of the ADVANCE Study Group. The ADVANCE Study: a Randomized Study to Evaluate the Effects of Cinacalcet Plus Low-dose Vitamin D on Vascular Calcification in Patients on Hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26:1327-1339.
 79. Price PA, Faus SA, Williamson MK. Bisphosphonates Alendronate and Ibandronate Inhibit Artery Calcification at Doses Comparable to Those that Inhibit Bone Resorption. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21:817-24.
 80. Davies MR, Lund RJ, Hruska KA. BMP-7 Is an Efficacious Treatment of Vascular Calcification in a Murine Model of Atherosclerosis and Chronic Renal

-
- Failure. J Am Soc Nephrol. 2003; 14:1559-67.
81. Westenfeld R, Ketteler M, Brandenburg VM. Anti-RANKL Therapy- Implications for the Bone-Vascular-axis in CKD? Denosumab in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density. Nephrol Dial Transplant. 2006; 21:2075-7.

اهداف درمانی اختلالات استخوانی در بیماری مزمن کلیه Bone Mineral Targets in CKD-ESRD

دکتر آریا جنابی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

اهمیت اختلالات مربوط به بیماری‌های استخوانی تاثیر مستقیم آن بر میزان مرگ و میر قلب و عروق بویژه شانس بالای کلسیفیکاسیون عروق بالاخص عروق کرونر می‌باشد که می‌تواند بطور مستقیم احتمال بیماری‌های ایسکمیک قلبی را در این بیماران افزایش دهد و هدف از رسیدن به یک میزان ایده‌آل در مورد غلظت یونهای کلسیم و فسفر و هورمون پاراتیروئید کاهش شانس کلسیفیکاسیون وسیع عروقی در این شرایط اختلال عملکرد کلیه می‌باشد و درمان هیپرپاراتیروئیدی ثانویه در این بیماران بر اساس شناخت بهتر از پاتوژن و یافته‌های بالینی این بیماری می‌باشد و استفاده از یک حربه فارماکولوژیک جهت حفظ هموستاز کلسیم و فسفر در این شرایط کفایت نمی‌کند.

اهداف درمان در بیماران مبتلا به فارسایی پیشرفته کلیه

هدف از درمان در بیماران کنترل فسفر و پاراتورمون بدون ایجاد هیپرکلسیمی می‌باشد. هیپرفسفاتمی، هیپرپاراتیروئیدی و هیپرکلسیمی همگی نقش عمده در پاتوژن کلسیفیکاسیون عروقی دارد گرچه این مقادیر به اثبات نرسیده ولی کنترل آنها تا حدی به میزان هدف برسد می‌تواند در کاهش شدت کلسیفیکاسیون و کاهش میزان مرگ و میر مؤثر باشد. الف) میزان پاراتورمون ای (پاراتورمون نسل دوم) می‌بایست بین ۱۵۰ - ۳۰۰ پیکوگرم در دسی

لیتر باشد و میزان پاراتورمون نسل سوم (۱۶۰-۸۰) بین ۱۶۰-۸۴ پیکوگرم در دسی لیتر ب) میزان فسفر خون بین ۳,۵-۵,۵ میلی گرم در دسی لیتر
ج) میزان کلسیم اصلاح شده بین ۸,۵-۹,۵ میلیگرم بر دسی لیتر

توصیه میشود مقادیر غیرطبیعی بالای کلسیم و فسفر هدف اصلی درمان باشد و هر کدام بطور مجزا به میزان هدف هدایت شوند و در مورد افزایش پاراتورمون درمان بویژه در ابتدای شروع دیالیز ضرورت ندارد و کنترل فسفر و کلسیم در ابتدامی بایست کنترل شود و علی‌رغم این اهداف میزان ایده‌آل پاراتورمون در بیماری پیشرفت کلیه شناخته شده نمی‌باشد. به جهت ارتباط هورمون پاراتیروئید با هیستولوژی استخوان در مطالعات بالینی میزان هورمون مذکور جهت بررسی میزان گردش استخوانی بویژه در صورت عدم امکان بیوپسی استخوان مورد استفاده قرار می‌گیرد گرچه این قطعی نمی‌باشد. در موارد بیمار استخوانی با گردش بالا مانند اوسمیت فیبروزان میزان پاراتورمون ای بالاتر از ۴۰۰ است و مقادیر کمتر از ۱۵۰ نیز مناسب نبوده و همراه با شیوع بالای استخوان آدینامیک می‌باشد. در نزد آفریقایی آمریکایی توجه ویژه نیاز می‌باشد زیرا میزان پاراتورمون بین ۱۵۰ تا ۳۰۰ نیز می‌تواند همراه با استخوان آدینامیک باشد و مقادیر بالاتر از این هورمون جهت حفظ دینامیک استخوانی مناسب می‌باشد لذا مقادیر پاراتورمون نه خیلی بالا و نه خیلی پائین برای جلوگیری از ایجاد اوسمیت فیبروزان و استخوان آدینامیک به ترتیب مناسب می‌باشد.

آنچه توصیه می‌شود بر اساس راهنمای KDOQI می‌باشد.

KDOQI

راهنمای فوق در سال ۲۰۰۳ جهت کنترل ایده‌آل اختلالات متابولیک و پرکاری ثانویه پاراتیروئید در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیه توصیه میشود.

جهت کنترل هیپرپاراتیروئیدی ثانویه این راهنما توصیه میکند میزان پاراتورمون نسل دوم در بیماران دیالیزی و در بیماران مرحله ۵ بیماری مزمن کلیه میبایست بین ۱۵۰-۳۰۰

پیکوگرم در میلی لیتر باشد.

در مورد نسل سوم بررسی هورمون پاراتورمون یا PTH bi، در حقیقت قسمتی از پاراتورمون که از جهت بیولوژیک فعال میباشد اندازه‌گیری میشود ولی بیشتر شرایط غیر طبیعی همراه با پاراتورمون بالا مانند استئودیستروفی کلیوی بر اساس پاراتورمون نسل دوم بررسی شده است لذا در مورد این راهنمای و سایر راهنمایها استفاده از نسل سوم پاراتورمون هنوز زود میباشد و فعلاً از نسل قبلی استفاده میشود.

علاوه بر مقادیر پاراتورمون، راهنمای KDOQI در مورد مقادیر کلسیم و فسفر نیز مطابق ذیل در جهت به حداقل رسانیدن کلسیفیکاسیون عروق توصیه میشود:

- میزان فسفر سرم بین ۳,۵ تا ۵,۵ میلیگرم بر دسی لیتر
- میزان کلسیم سرم بین ۸,۴ تا ۹,۵ میلیگرم بر دسی لیتر
- میزان حاصل کلسیم در فسفر کمتر از ۵۵

راهنمای KDIGO

در سال ۲۰۰۹ این راهنمای جهت بررسی و کنترل بیماری متابولیک استخوانی در زمینه بیماری مزمن کلیه طراحی شد و ازه MBD-CKD جهت اختلالات کلسیفیکاسیون عروقی بويژه عروق کرونر ناشی از اختلال متابولیک استخوانی بکار گرفته شد و در این راهنمای مقادیر پاراتورمون نسل دوم استفاده شد. علت آن نیز وجود اکثر اطلاعات در منابع بر اساس پاراتورمون نسل دوم PTH میباشد و علاوه بر آن نتایج بسیار متفاوت در مورد پاراتورمون در روش‌های اندازه‌گیری مختلف و همچنین چگونگی نمونه گیری و نگهداری آن نیز موثر است لذا در این راهنمای پیشنهاد میشود میزان پاراتورمون نسل دوم بین ۲ تا ۹ برابر میزان بالای طبیعی بیماران تحت دیالیز مزمن مناسب میباشد که نیاز به اطلاع و آگاهی پزشک از روش‌های اندازه‌گیری بکار گرفته شده دارد.

لذا راهنمای KDIGO موارد زیر را توصیه میکند:

• حفظ کلسیم در حد نرمال

• کاهش مقادیر سرمی فسفر به سمت نرمال

بررسی و کنترل مقادیر کلسیم و فسفر بطور مجزا که نسبت به حاصل کلسیم در فسفر از اهمیت بیشتری برخوردار می‌باشد بعلاوه در این راهنمای تصمیمات در مورد درمان بر اساس تمایل نتایج آزمایش به جای ارزش منحصر آزمایشگاهی می‌باشد و این روش میتواند بسیار گوناگون با تمایلات بیولوژیک متفاوت باشد و بر اساس زمان دیالیز و مصرف مواد غذا نیز متفاوت ارائه گردد.

این راهنمای اجازه می‌دهد مقادیر پاراتورمون تا حد ۹ برابر بالای نرمال افزایش یابد که خود میتواند شرایط را جهت پرکاری پیشرونده پاراتیروئید در این بیماران فراهم آورد و با افزایش شدت پرکاری کنترل و درمان آن نیز با دشواری همراه خواهد بود. لذا تا زمان رفع این تناقض توصیه میشود مقادیر پاراتورمون هدف بر اساس راهنمای KDOQI باشد.

در مورد فسفر نیز در این راهنمای توصیه میشود مقادیر آن در حد نرمال کنترل گردد ولی میزان هدف به دقت مشخص نشده است و لذا با توجه به مرگ و میر بالا با مقادیر بالاتر از ۵,۵ میلی گرم بر دسی لیتر در مورد آن مقدار کمتر از ۵,۵ میلی گرم در دسی لیتر مناسب می‌باشد و در مجموع مقادیر بین ۳,۵ تا ۵,۵ برای فسفر سرم مناسب است.

راهنمای مقادیر هدف در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیه قبل از شروع دیالیز

در درمان بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیه در مراحل ۳، ۴ و ۵ قبل از شروع دیالیز برخورد مناسب درجهت جلوگیری و درمان پر کاری پاراتیروئید ثانویه و رفع اختلالات متابولیک و مینرال به جهت کمبود شواهد لازم در دسترس در منابع موجود به درستی مشخص نمی‌باشد و لذا عدم اتفاق نظر در مورد تجمع اولیه فسفر و اینکه کاهش ویتامین دی فعال به جهت کاهش هورمون مربوطه یا به جهت تطابق است و آیا نیاز به جایگزینی دارد یا

یک مکانیسم تطابق جهت حذف اثر ویتامین دی در باز جذب فسفر از روده می‌باشد هنوز به درستی مشخص نمی‌باشد. لذا در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیه قبل از دیالیز اهداف مورد نظر در مورد پاراتورمون و کلسیم و فسفر جهت کنترل ایده‌آل و نیز جلوگیری از پرکاری پاراتیروئید به صورت ذیل توصیه می‌شود:

در مورد بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیه در مرحله ۳ تا ۵ که هنوز دیالیز نشدن استفاده از راهنمای KDIGO بر KDOQI ارجحیت دارد. این به آن معناست که مقادیر پاراتورمون و کلسیم و فسفر در حد مقادیر طبیعی حفظ شود و می‌بایست از مصرف ویتامین دی اگر مقادیر کلسیم و فسفر بالاتر از مقادیر طبیعی می‌باشد، نباید استفاده شود. مطالعات موردی نشان میدهد مقادیر بالاتر از حد طبیعی براساس مطالعت اپیدمیولوژی و مشاهده‌ای بر روی پیش آگهی این بیماران خاص تاثیر منفی دارد.

در مورد مقادیر فسفر مطالعات اپیدمیولوژیک خطر ابتلا به بیماریهای قلبی عروقی را در زمان افزایش میزان فسفر به حد بالاتر از طبیعی باشد بطور پیشرونده افزایش میدهد و این حالت در بیماران با عملکرد کلیه طبیعی نیز مانند بیماران مزمن کلیه در مرحله ۳ تا ۵ نیز مشاهده می‌شود.

در مورد بیماران دیالیزی افزایش کلسیم و کاهش کلسیم هر دو همراه با افزایش میزان مرگ و میر این بیماران می‌باشد در حالی که بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیه در مرحله قبل از دیالیز این ارتباط با مقادیر غیر طبیعی کلسیم هنوز به اثبات نرسیده است ولی هیپر کلسیمی و هیپوکلسیمی در این بیماران میتواند همراه علائم بالینی باشد که در پیش آگهی آن نیز مؤثر است.

در مورد افزایش پاراتورمون و پیش آگهی در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیه در مرحله ۳ تا ۵ هنوز رابطه واضحی دیده نمی‌شود ولی منطقی به نظر میرسد از افزایش بیش از حد پاراتورمون در این بیماران جلوگیری شود و در صورت افزایش بیش از حد به جهت هیپرپلازی غدد پاراتیروئید دشوار مینماید.

در مجموع مقادیر ایده آل در مورد میزان فسفر، کلسیم و پاراتورمون در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیه در مرحله قبل از دیالیز به درستی مشخص نیست ولی کنترل این مقادیر در حد هدف ممکن است در جهت کاهش کلسیفیکاسیون عروق و میزان مرگ و میر کمک کننده باشد بویژه هیپرفسفاتمی، هیپرکلسیمی و هیپرپاراتیروئیدی همگی در پاتوزنر کلسیفیکاسیون عروق نقش دارند و هدف از درمان، کنترل فسفر و پاراتورمون بدون ایجاد هیپرکلسیمی و هیپرفسفاتمی شدید کنترل و درمان شوند ولی در مورد پاراتورمون درمان سریع بویژه در مرحله شروع دیالیز مورد نیاز نیست و ابتدا می‌بایست مقادیر غیر طبیعی فسفر و کلسیم کنترل شود و سپس در مورد پاراتورمون اقدام شود.

راهنمای KDOQI

در سال ۲۰۰۳ راهنمای عملی ایده آل در جهت کنترل هیپرپاراتیروئیدی ثانویه و اختلال متابولیک میزان طراحی شده که در جهت کنترل بهتر و جلوگیری از کلسیفیکاسیون عروق بویژه عروق کرونر با شناخت بهتر پاتوزنر کلسیفیکاسیون عروق مرکز می‌باشد.

لذا در جهت کاهش خطر کلسیفیکاسیون عروق مقادیر هدف ذیل توصیه می‌شود:

- میزان هورمون پاراتیروئید در این راهنمابرا اساس مراحل مختلف بیماری مزمن کلیه

جهت کنترل هیپرپاراتیروئیدی ثانویه توصیه می‌شود

- پاراتورمون بین ۷۰-۳۵ پیکوگرم بر میلی لیتر در کلیرانس کراتینین بین ۳۰ تا

۳۹ میلی لیتر در دقیقه، مرحله ۳

- پاراتورمون بین ۱۱۰-۷۰ پیکوگرم بر میلی لیتر در کلیرانس کراتینین بین ۱۵

- ۲۹، مرحله ۴

- پاراتورمون بین ۱۵۰-۳۰۰ پیکوگرم در میلی لیتر در کلیرانس کراتینین کمتر

از ۱۵ میلی لیتر در دقیقه، مرحله ۵ و بیماران دیالیزی

- میزان کلسیم و فسفر در جهت کنترل بهتر هیپرپاراتیروئیدی ثانویه و کاهش شанс کلسیفیکاسیون عروقی توصیه میشود.
- جهت بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیه مرحله ۳ (کلیرانس کراتینین ۳۰-۵۹) و نیز بیماری مزمن کلیه مرحله ۴ (کلیرانس کراتینین ۱۵-۲۹) اهداف ذیل توصیه میشود:
 - ❖ میزان فسفر بین ۴,۶ تا ۲,۷ میلی گرم بر دسی لیتر
 - ❖ میزان کلسیم توتال اصلاح شده در حد طبیعی
 - ❖ میزان محصول کلسیم در فسفر کمتر از ۵۵
- جهت بیماران مبتلا به مرحله ۵ (کلیرانس کراتینین کمتر از ۱۵)
 - میزان فسفر بین ۳,۵ تا ۵,۵ میلیگرم در دسی لیتر
 - میزان کلسیم توتال اصلاح شده بین ۸,۴ تا ۹,۵ میلی گرم در دسی لیتر
 - میزان حاصل ضرب کلسیم در فسفر کمتر از ۵۵

راهنمای KDIGO

براساس راهنمای ۲۰۰۹ در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیه در مرحله ۳ تا ۵ قبل از دیالیز شروع درمان در بیماران با پاراتورمون افزایش یابنده یا بطور دائم بالا توصیه میشود ولی این حالت نیاز به اطلاع و آشنائی پزشک از روش‌های خاص اندازه‌گیری پاراتورمون دارد.

- در مورد کلسیم و فسفر نیز در این مرحله در این راهنمای مطابق ذیل توصیه میشود:
- حفظ کلسیم و فسفر سرم در حد طبیعی
 - بررسی و کنترل کلسیم و فسفر بطور مجزا نسبت به حاصل ضرب کلسیم در فسفر توصیه میشود

چکونگی بررسی و مونیتورینگ

جهت رسیدن به میزان هدف میبایست بطور مرتب مقادیر کلسیم، فسفر و پاراتورمون کنترل شود و بر اساس راهنمای فوق هر ۱ تا ۳ ماه میزان کلسیم و فسفر و هر ۳ تا ۶ ماه مقدار پاراتورمون میبایست اندازه‌گیری شود.

میزان ویتامین دی نیز کنترل میشود و با شروع درمان این مقادیر میبایست تا میزان هدف مرتب‌با اندازه‌گیری شود.

Table 1: Target Levels for Calcium, Phosphorus, and Parathyroid Hormone

	KDOQI	KDIGO	JSDT
Calcium			
CKD stage 3-5	Normal range	Normal range	N/A
CKD stage 5D	Normal range	Normal range: 8.4-10 mg/dL	Preferably 8.4-9.5 mg/dL
Phosphorus			
CKD stage 3-4	2.7-4.6 mg/dL	Normal range	N/A
CKD stage 5	3.5-5.5 mg/dL	Normal range	N/A
CKD stage 5D	3.5-5.5 mg/dL	Toward normal range	3.5-6 mg/dL
Intact PTH			
CKD stage 3	35-70 pg/mL	Optimal level is unknown	N/A
CKD stage 4	70-110 pg/mL	Optimal level is unknown	N/A
CKD stage 5	200-300 pg/mL	Optimal level is unknown	N/A
CKD stage 5D	200-300 pg/mL	2-9 times above upper limit of normal	60-180 pg/mL
KDOQI, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes; JSDT, Japanese Society of Dialysis Therapy; PTH, parathyroid hormone; CKD stage 3: glomerular filtration rate (GFR) 30-59 mL/min/m ² ; CKD stage 4, GFR 15-29 mLmin/m ² ; CKD stage 5, GFR ≤15 mL/min/m ² but not on dialysis; CKD stage 5D, GFR ≤15 mL/min/m ² on dialysis.			

References

1. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis. 2003; 42(4 Suppl 3):S1-201.
2. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl. 2009; (113):S1-130.

درمان اختلالات استخوانی در بیماری مزمن کلیه Treatment of Bone Mineral Disorders in CKD-ESRD

دکتر مصدق جباری، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

دکتر طاهره زروک آهی محله، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

در سال ۲۰۰۶، اصطلاح Chronic Kidney Disease – Mineral and (CKD – MBD) جهت توصیف یکسری اینورمالیتی هایی در اندازه گیری های بیوکمیکال، اسکلتال و کلسیفیکاسیون اکسترال اسکلتال ایجاد شد، که با یک یا ترکیبی از یافته های زیر همراه است:

- اختلالات Ca, P، Vit D یا متابولیسم
- اختلالات در تن آور استخوان، میزرا لیزاسیون، حجم، رشد طولی یا استحکام
- کلسیفیکاسیون واسکولار یا سایر بافت نرم

استئو دیستروفی رنال، ترم اختصاصی استفاده شده جهت توصیف پاتولوژی استخوان است که یک مؤلفه ای از CKD - MBD می باشد و به وسیله هیستومورفومتری استخوان شناسایی و قابل کمیت سنجی می باشد و شامل اوستئیت فیبروزا (هیپر پاراتیروئیدیسم)، بیماری آدینامیک استخوان و استئومالاسی می باشد.

CKD – MBD یک عارضه شایعی در بیماران CKD می باشد. علاوه بر هایپر کلسی و هایپر فسفاتمی، CKD - MBD می تواند موجب کلسیفیکاسیون واسکولار و بیماری کاردیو واسکولار شود، که با میزان افزایش یافته موربیدیتی و مورتالیتی همراهی دارد. اخیرا این

ارتباطات حتی در مراحل اولیه بیماران CKD نشان داده شده است. از این رو Management - MBD منجر به کاهش موربیدیتی و مورتالیتی کار迪وواسکولار در این دسته از بیماران می‌شود. علاوه بر آن پیشنهاد شده که درمان CKD-MBD اثرات مطلوب روی پروگرشن CKD نیز دارد.

اهداف اختصاصی مدیریت CKD - MBD، حفظ سطوح خونی کلسیم و فسفر سرمی در حد امکان نزدیک به رنج نرمال و در نتیجه آن حفظ PTH سرم در سطوح مناسب با مرحله CKD، پیشگیری از هایپرپلازی غدد پاراتیروئید، اجتناب از پیشرفت کلسیفیکاسیون استخوانی و پیشگیری یا معکوس کردن تجمع مواد توکسیک مثل آلومینیوم و β -میکروگلوبین می‌باشد.

محدودیت فسفر رژیم غذایی

در بیماران نارسایی کلیه که هنوز تحت دیالیز قرار نگرفته‌اند، دو روش برای کاهش فسفات داریم که شامل محدودیت در فسفات دریافتی رژیم غذایی و تجویز فسفات بایندرا جهت بلوك جذب فسفات خورده شده از روده می‌باشند. یک رژیم غربی تیپیک، حاوی ۱۰۰۰ تا ۲۰۰۰ میلی گرم فسفات در روز است و حدود ۸۰۰ میلی گرم آن جذب می‌شود. فرآورده‌های افزودنی نیز منابع مهم فسفات در رژیم غذایی هستند و حدود ۵۰۰ میلی گرم در روز به رژیم غذایی فسفات اضافه می‌کنند. در بیماران نارسایی کلیه میزان دریافت فسفات قبل قبول ۹۰۰ میلی گرم روزانه می‌باشد (و در بیماران دیالیزی لازم است که این میزان به حدود ۸۰۰ میلی گرم روزانه محدود شود).

در گزارش یک مطالعه مشاهده‌ای مشخص شد که دریافت بالاتر فسفر رژیم غذایی و یک نسبت فسفر-پروتئین (P-P) بالاتر با میزان مرگ و میر افزایش یافته همراهی دارد. در نتیجه محدودیت دریافت فسفر رژیم غذایی باید برای بیماران دیالیزی با غلظت فسفر $< 4.5 \text{ mg/dL}$

اعمال شود.

فسفر ارگانیک که از راه غذا وارد بدن می‌شود، می‌تواند به فسفر حیوانی و گیاهی تقسیم بندی شود، درحالی که فسفر غیر ارگانیک به صورت یک ماده افزودنی در غذاهای فرآوری شده وجود دارد. محتوی فسفر در غذاهای گیاهی مثل آجیل، میزان جذب GI پایینی دارند (Bioavailability = 20-40%)، در حالیکه فسفر موجود در غذاهای حیوانی مثل ماست، میزان جذب GI بالایی دارند (۴۰-۶۰٪). به خصوص فراهمی زیستی فسفر غیر ارگانیک که به صورت افزودنی و نگهدارنده در نوشابه‌های کربناتی وجود دارد (به حدود ۸۰-۱۰۰٪ می‌رسد).

بنابراین برای کنترل غلظت فسفر سرمی، ضروری است که دریافت فسفر غیر ارگانیک و فسفر طبیعی موجود در غذاهای سرشار از پروتئین حیوانی را محدود کنیم. معهداً از آنجایی که دریافت پروتئین همچنین با بقای عمر بیمار در ارتباط است، باید توجه کنیم که دریافت پروتئین روزانه لازم است که حداقل g/kg 1.1 باشد. به طور کلی محتوی فسفر رژیم غذایی مناسب با دریافت پروتئین می‌باشد همان طوری که در معادله زیر نشان داده شده است:

$$(g) \text{ دریافت پروتئین} = 78 + 11.8 * (\text{mg}) \text{ فسفر رژیم غذایی}$$

در بیماران دیالیزی علاوه بر دو روش بالا از افزایش دیالیز نیز برای کاهش هیپر فسفاتمی می‌توان استفاده کرد. میزان برداشت فسفر توسط همودیالیز معمول (۳ بار در هفته، ۴ ساعت به ازای هر جلسه) تقریباً 2.6-2.3 g در هفته می‌باشد و میزان برداشت توسط PD (۴ بار در روز، 2 لیتر تعویض) حدود 2-2.2 g در هفته می‌باشد.

اگر طول جلسه دیالیز به حدود ۵ ساعت یا بیشتر برسد، برداشت فسفر به g 3-3.6 در هفته افزایش می‌یابد. اگر همودیالیز شبانه (۸ ساعت در روز) انجام شود این میزان برداشت به حدود g 4.9-4.5 می‌رسد. قابل ذکر است که میزان برداشت فسفر توسط همودیالیز فیلتریشن Post Dilution حدود g 3-3.3 است که مختصراً بالاتر از همودیالیز معمول می‌باشد.

بنابراین اگر دریافت فسفر رژیم غذایی روزانه فرض شود که حدود ۸۰۰ میلی گرم باشد، مقادیر برداشت فسفر از طریق دیالیز هفتگی معمول فقط نیمی از دریافت رژیم غذایی است. از اینرو استفاده از فسفات بایندرها برای کنترل فسفر سرم در بیماران دیالیزی غیر قابل اجتناب است.

استفاده از فسفات بایندرها

فسفات بایندرها به دو گروه عمدۀ حاوی کلسیم و بدون کلسیم تقسیم می‌شوند. فسفات بایندرهای حاوی کلسیم شامل کلسیم کربنات و کلسیم استات هستند. فسفات بایندرهای غیر کلسیمی شامل سولامر، لانتانوم، نمک‌های آهن، نمک‌های منیزیم، آلومینیوم و نیکوتینامید هستند.

فسفات بایندرهای کلسیمی

این عوامل اغلب به عنوان درمان اولیه هایپر فسفاتمی بر اساس یک پروفایل باند شدن مؤثر فسفر و هزینه پایین استفاده می‌شوند. نمک‌های حاوی کلسیم به صورت جهانی نه فقط برای کنترل هایپر فسفاتمی استفاده می‌شوند، بلکه به عنوان یک منبع کلسیم مکمل نیز هستند. چندین نمک کلسیم به صورت تجاری موجود هستند که شامل کلسیم کربنات، کلسیم استات و کلسیم سیترات می‌باشد. کلسیم کربنات شایع‌ترین ترکیب مورد استفاده می‌باشد. اگر چه آنها در کاهش فسفر بسیار موثر هستند، امروزه تمایل بسمت فسفات بایندرهای غیر کلسیمی افزایش یافته است که بخاطر افزایش دریافت کلسیم بیش از میزان روزانه توصیه شده می‌باشد که می‌تواند خطر اورلود کلسیم، هایپر کلسیمی، کاهش iPTH، بیماریهای استخوانی با ترن آور پایین و کلسیفیکاسیون عروقی را بیشتر کند، بخصوص اگر همزمان آنالوگهای فعال ویتامین D هم دریافت کنند. کمترین عوارض در بین کل فسفات بایندرها مربوط به کلسیم کربنات است. اگرچه علائم گوارشی ممکن است گاهی اتفاق بیفتد.

فسفات بایندراهای کلسیمی اگر بعنوان یک فسفات بایندرا داده شود باید با وعده‌های غذایی مصرف گردد و زمانیکه هدف فراهم کردن کلسیم اضافه برای جذب است باید با معده خالی ۱.۲۵ (Bedtime) مصرف گردد. البته میزان جذب کلسیم آنها به سطح پلاسمایی $(\text{OH})_{2\text{D}}$ نیز بستگی دارد. در یک متانالیز اخیر مشخص شد که کلسیم استات و کلسیم کربنات از نظر کنترل فسفات و ایجاد هایپرکلسیمی یا سطح PTH یا میزان عوارض گوارشی تفاوت قابل ملاحظه‌ای ندارند. علی‌رغم این که محتوای کلسیمی در قرص‌های کلسیم استات کمتر است ۲۵۰ mg/g (کلسیم المنتال در مقایسه با ۴۰۰ mg/g در کلسیم کربنات).

دوز متوسط روزانه برای کنترل فسفات در بیماران CKD مرحله ۳ تا ۵، ۸۰۰ تا ۱۲۰۰ میلی‌گرم کلسیم المنتال در روز است ولی در بیماران دیالیزی با استفاده از کلسیم استات یا کربنات به صورت مونوتروپی بین ۱.۲ تا ۲.۳ گرم کلسیم المنتال است. که این دوزها بیشتر از میزان مجاز دریافت کلسیم روزانه است و می‌تواند منجر به بالانس مثبت کلسیم شود. بنابراین توصیه می‌شود که دریافت کلسیم از راه فسفات بایندراها بیش از ۱ گرم کلسیم المنتال در روز نباشد و لذا در این موارد بهتر است از ترکیب کلسیم با فسفات بایندرا غیرکلسیمی استفاده شود.

کلسیم سیترات

از مصرف کلسیم سیترات در بیماران CKD باید پرهیز شود چون سیترات جذب آلومینیوم روده‌ای را از طریق ایجاد آلومینیوم سیترات در لومن روده (که فرم محلول آلومینیوم است) و ایجاد کمپلکس با کلسیم لومینال زیاد می‌کند. کاهش کلسیم آزاد باعث افزایش نفوذپذیری Tight Junction بین سلولی می‌شود و لذا جذب آلومینیوم زیاد می‌شود.

سولامر

یک فسفات بایندرا پلیمری بدون کلسیم و آلومینیوم می‌باشد که فسفر را در روده از طریق

تعویض یون و باند به هیدروژن به دام می‌اندازد. سولامر با دو ملح هیدروکلراید (Renagel) و کربنات (Renvela) در بازار دارویی جهان موجود است. دوز پیشنهادی سولامر هیدروکلراید، یک قرص ۸۰۰ میلی گرمی سه بار در روز برای فسفر سرمی زیر 7.5 mg/dL ، دو قرص ۸۰۰ میلی گرمی سه بار در روز برای سطح فسفر سرمی $7.5\text{-}9 \text{ mg/dL}$ و سه قرص ۸۰۰ میلی گرمی سه بار در روز برای سطح فسفر سرمی بالای 9 mg/dL می‌باشد. فقدان یک کاتیون گرمی سه بار در روز برای افرادی که مستعد هایپرکلسیمی هستند و آنها یی که در محدودیت قابل جذب این دارو را برای افرادی که مستعد هایپرکلسیمی هستند و آنها یی که در محدودیت مکمل کلسیم هستند، فوق العاده مفید می‌سازد. تعدادی از مطالعات اثرات پلیوتروپیک سولامر را بصورت کاهش LDL-کلسترول، افزایش HDL کلسترول، کاهش تولید گونه‌های اکسیژن آزاد، کاهش اسید اوریک، کاهش مارکرهای التهابی در گردش و کاهش اندوتوكسین‌های سرمی، کاهش HbA1c، کاهش P کرزول و افزایش فتوئین A نشان داده‌اند. عوارض جانبی این دارو شامل جذب مختل ویتامین‌های D، K، فولیک اسید و همچنین داروهایی مثل لووتیروکسین و کلسیتریول می‌باشد و از آنجایی که سولامر از دستگاه گوارش جذب نمی‌شود، دارای عوارض گوارشی بالاتر شامل تهوع، استفراغ، اسهال، دیس پیسی و یبوست می‌باشد. لذا پیشنهاد می‌شود داروهای دیگر را یک ساعت قبل و سه ساعت بعد از تجویز سولامر بدھیم.

Bixalomer

بیکسالومر مشابه سولامر یک پلیمر فسفات بایندر است که در ژاپن استفاده می‌شود. عوارض گوارشی کمتری نسبت به سولامر دارد. جذب آب کمتری دارد و کلراید نیز ندارد.

Colestilan

یک کمپوند پلیمریک سوم می‌باشد که ظرفیت فسفات بایندری مشابه با سولامر دارد و باعث کاهش LDL، اوریک اسید و هموگلوبین گلیکوزیله می‌شود. مشابه سولامر تعداد قرص

صرفی در روز بالا است (حدود ۶ تا ۱۵ قرص یک گرمی در روز) و شایعترین عوارض آن گوارشی است. متأسفانه بعد از بدست آوردن تائیدیه جهت بازارهای اروپا، کمپانی تصمیم گرفت که Colestilan را از بازار جمع آوری کند.

لانتانوم کربنات

لانتانوم یک فسفات بایندر غیر کلسیمی است که به صورت قرص‌های جویدنی ۲۵۰، ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میلی گرم وجود دارد که قابل خرد کردن نیز می‌باشد و در کاهش فسفات هم در بیماران نارسایی کلیه مرحله ۳ و ۴ و هم در بیماران دیالیزی مؤثر است. دوز شروع منطقی آن ۵۰۰ میلی گرم سه بار در روز با Upward Titration در صورت نیاز می‌باشد. نباید دوز آن بالغ بر ۱۲۵۰ میلی گرم خوراکی سه بار در روز داده شود. لانتانوم خیلی کم جذب می‌شود و تاکنون شواهدی از تجمع توکسیک یا عوارض جانبی روی متابولیسم استخوان گزارش نشده است. مشابه سایر فسفات بایندرها، عوارض جانبی اصلی آن مربوط به ناراحتی همانند سولامر، لانتانوم کربنات هم خصوصاً در بیماران در خطر هایپرکلسیمی گوارشی است. اثرات بیوکمیکال لانتانوم مشابه گادولینیوم است که می‌تواند فیروز سیستمیک نفوژنیک ایجاد کند. گرچه لانتانوم جذب کمی دارد و از راه صفرا دفع می‌شود مصرف لانتانوم بعد از یک سال باعث افزایش سطح پلاسمایی آن در بیماران دیالیزی می‌شود و باقیتی دو سال از قطع مصرف بگذرد تا سطح پلاسمایی آن بسیار کم شود.

Table 4. Equivalent dosage for dialysis patients switching from calcium acetate to sevelamer or lanthanum

Calcium acetate 667 mg	Sevelamer hydrochloride 400 mg	Sevelamer hydrochloride 800 mg	Lanthanum carbonate 500 mg
1 tablet	2 tablets	1 tablet	0.5 tablets
2 tablets	3 tablets	2 tablets	1 tablet
3 tablets	5 tablets	3 tablets	1.5 tablets

Adapted with permission from: Daugirdas JT, Finn WF, Emmett M, Chertow GM; Frequent Hemodialysis Network Trial Group: The phosphate binder equivalent dose. *Semin Dial* 24: 41–49, 2011.

جدول فوق اطلاعات دوزاژ معادل برای مواردی که یک فسفات بایندر کلسیمی به فسفات بایندر غیر کلسیمی تبدیل می‌شود را نشان می‌دهد.

فسفات بایندرهای حاوی منیزیم

این فرم از فسفات بایندرها در پایین آوردن فسفات سرم مؤثر هستند اما تجویز دوزهای بالا (۳-۲ گرم در روز) با عوارض جانبی مثل اسهال و هایپرکالمی همراه می‌باشد که استفاده گسترده از این دارو به عنوان فسفات بایندر را محدود کرده است. در بعضی از مطالعات، ترکیبی از منیزیم هیدروکساید و کلسیم کربنات یا کلسیم استات همزمان با کاهش منیزیوم محلول دیالیز استفاده شد و نتایج مثبتی برای کاهش فسفات دیده شد.

آلومینیوم هیدروکساید

به عنوان یک قانون کلی، این داروها نباید به طور مزمن و طولانی استفاده شوند مگر برای یک دوره درمانی کوتاه ۴ هفته‌ای ذر بیمارانی که هایپرفسفاتمی شدید دارند یا امید به زندگی کمی دارند.

(Velphoro یا PA21) Sucroferricoxyhydroxide

سوکروفیریک اکسی هیدروکساید یک فسفات بایندر محتوی آهن است که برای بیماران همودیالیز در سال ۲۰۱۳ تأیید شده است و یک قرص جویدنی ۵۰۰ میلی گرمی است که دوز شروع کننده آن ۱.۵ گرم در روز با غذا است و ماکزیمم دوز آن ۳g در روز می‌باشد. برخلاف فریک سیترات، سوکروفیریک با میزان جذب آهن خوارکی مینیمال همراه است. شایع ترین عوارض آن مشکلات گوارشی مثل اسهال، تهوع، طعم نامطلوب، یبوست و استفراغ می‌باشد.

فریک سیترات

یک فسفات بایندر حاوی آهن است که برای کاهش فسفات هم در بیماران CKD و هم ESRD تأیید شده است (در ژاپن و آمریکا). فریک سیترات به صورت قرص‌های محتوی ۲۱۰ میلی گرم فریک آهن به صورت یک گرم فریک سیترات می‌باشد و تا ماکزیمم دوز ۱۲ قرص در روز تیتر می‌شود (۲.۵ گرم فریک آیرون در روز). فریک سیترات ممکن است با تاثیر زیادی به عنوان درمان دوجانبه در بیماران هیپرفسفاتی که نیاز به دریافت آهن دارند، اثبات شود. با وجود بر این در بیمارانی که لود آهن یک نگرانی می‌باشد فریک سیترات یک انتخاب اپتیمال نمی‌باشد.

نیکوتینامید

یک متابولیت نیکوتینیک اسید (نیاسین، ویتامین B3) است که ممکن است با کاهش جذب گوارش فسفات، باعث کاهش فسفات شود. نشان داده شده است این دارو سطح فسفات سرمی را در مدل حیوانی به وسیله مهار کوترانسپورترهای موجود در توبول کلیه و روده کوچک Ratها پایین می‌آورد.(Na Dependent Phosphate Co Transporter)

Chitosan Chewing Gum

بzac غنی از فسفات است و متوسط غلظت فسفات آن ۶,۵ میلی مول در لیتر مستقل از مرحله CKD می‌باشد. سطح فسفات بzac ممکن است ۵ برابر بیشتر از سطح پلاسمایی آن باشد و در بالغین بین ۳۵۰ تا ۴۰۰ میلی گرم از فسفات در دسترس برای باند شدن را تشکیل می‌دهد. کایتوزان یک پلیمر گلوکوزامین طبیعی است و یک رویکرد (Approach) جدید جالب، استفاده از آدامس کایتوزان برای برداشت فسفات بzac در بین وعده‌های غذایی و همچنین استفاده از فسفات بایندرها همراه با غذا می‌باشد.

فسفات بایندرهای در حال ظهور

TRK-390 یک پلیمر ساختگی (Allylamine) است که در محیط آزمایشگاهی فسفات سلکتیویتی (Selectivity) آن حتی در حضور چربی هم بالا است که تا اندازه‌ای آن را از سولامر متمازیز کرده است

Genz-644470 یک فسفات بایندر پلیمریک دیگر است که در محیط آزمایشگاهی بیش از سولامر ظرفیت فسفات باندینگ دارد. ولی در یک RCT اخیر اثربخشی بیشتری نسبت به سولامر نداشت.

SBR759 که همچنین به عنوان Seboren شناخته می‌شود یک پلی نوکلئار آهن اکسید - هیدروکساید استارچ سوکروز کربنات کمپلکس است. در یک مطالعه استفاده از ۱۱ تا ۱۵ گرم در روز از این ترکیب موجب کاهش فسفات سرم در حد ۲ میلی گرم در دسی لیتر شد و عوارض جدی یا تغییر در اندکس‌های آهن ایجاد نکرد.

ترکیبات مشابه تیتانیوم اکساید

یک فسفات بایندر دیگر در مراحل پیش بالینی است و در موشهای Adenin-induced CKD موجب کاهش فسفات به اندازه سولامر و کلسیم کربنات شده است.

درمان PTH بالا

ویتامین D نوتريشنال: در مورد اينکه در چه مرحله از CKD درمان با Vit D شروع میشود، اختلاف نظر وجود دارد. KDIGO پيشنهاد داده است در افراد CKD مرحله ۳ تا ۵، سطح سرمی 25OHD و PTH به طور سريال و منظم اندازه‌گيري شود. درمان با آنالوگ‌های ویتامین D جهت رسيدن سطح PTH به مقدار دلخواه در هر مرحله‌اي از CKD صورت می‌گيرد.

گايدلайн‌های زيادي جهت درمان کمبود 25OHD 25OHD آمده است. جدول زير آخرین پيشنهاد توسط KDOQI می‌باشد.

Table 26. Recommended Supplementation for Vitamin D Deficiency/Insufficiency in Patients with CKD Stages 3 and 4

Serum 25(OH)D (ng/mL) [nmol/L]	Definition	Ergocalciferol Dose (Vitamin D ₂)	Duration (months)	Comment
<5 [12]	Severe vitamin D deficiency	50,000 IU/wk orally x 12 wks; then monthly	6 months	Measure 25(OH)D levels after 6 months
		500,000 IU as single I.M. dose		Assure patient adherence; measure 25(OH)D at 6 months
5-15 [12-37]	Mild vitamin D deficiency	50,000 IU/wk x 4 weeks, then 50,000 IU/month orally	6 months	Measure 25(OH)D levels after 6 months
16-30 [40-75]	Vitamin D insufficiency	50,000 IU/month orally	6 months	

آنالوگ‌های Vit D، سنتز و ترشح PTH را در بیماران با هايپر پاراتيروئيدي ثانويه ساپرس می‌کنند. درمان با اين داروها در بسیاری از موارد به دليل هايپركلسمى و هايپرفسفاتمى بخصوص وقتی همراه با فسفات بايندرهاي كلسىمي مصرف مى‌شوند، محدود مى‌شود. سطوح كلسى ديوں (25OHD) به خوبی به ذخایر کل بدن ارتباط دارد، سطوح كلسى تريول ممکن است علی رغم کاهش شدید Vit D در رنج نرمال باشد. به دليل اينکه سطوح 25OHD₁، $\frac{1}{1000}$ می‌باشد.

مطالعات متعددی نشان داده که اکثریت بیماران در همه مراحل CKD سطوح كلسى

دیول پایین دارند. یعنی حتی اگر کلسیتریول دریافت کنند، ممکن است دچار کمبود Vit D باشند.

در جمعیت عمومی، نرمال کردن سطوح کلسی دیول، با تجویز استروول‌های Vit D غیرفعال مثل ارگوکلسیفرول یا کوله کلسیفرول می‌تواند PTH را پایین بیاورد. بر این اساس، گایدلاین KDOQI بدست آوردن سطوح کلسی دیول را در آن دسته از بیماران با مرحله ۳ و ۴ CKD و یک افزایش سطوح PTH پیشنهاد می‌کند. شواهدی مبنی بر تبدیل اکسترارنال ۱.25 OHD وجود دارد، بنابراین فایده مکمل‌های ارگوکلسیفرول و کوله کلسیفرول در بیماران CKD و هایپرپاراتیروئیدی ثانویه محتمل است.

استروول‌های فعال Vit D

استفاده از استروول‌های فعال Vit D کلید درمان هایپرپاراتیروئیدیسم، نزدیک به 30y می‌باشد. با وجود این، عارضه شایع آن هیپرکلسی می‌باشد. دو تا آنالوگ در ایالات متحده موجود می‌باشد: 25(OH)D2، 25(OH)D3 و 1,25(OH)2D3. یا دوکس کلسیفرول.

هردوی این آنالوگ‌ها به نظر می‌رسد که در ساپرشن هایپر پاراتیروئیدیسم در بیماران دیالیزی مؤثر می‌باشد. پاری کلسیتول از لحاظ اثرات هایپر کلسیمیک و هایپر فسفاتیمیک بر کلسی تریول ارجحیت دارد، از آنجایی که منجر به هایپرکلسی می‌کمتر پایدار می‌شود.

کلسی تریول

Calcijex (Rocaltrol) یا 1,25(OH)2D3 یک شکل سنتتیک از ترکیب طبیعی است و معمولاً با دوز ۱-۲ میکروگرم به صورت IV پس از هر ۷-۱۰ روز یا به صورت خواراکی ۲ تا ۳ بار در هفته در بیماران PD استفاده می‌شود. این دارو معمولاً حداقل قیمت را در بین ترکیبات فعال Vit D دارا می‌باشد.

(Zemplar) پاری کلسیتول

آنالوگ Vit D است که کمترین عمل هایپرکلسیمیک و هایپرفسفاتمیک را در مطالعات حیوانی دارد و در انسان‌ها این شواهد ارجحیت نسبت به کلسیتیریول محدود است. یک مطالعه کوهورت، بقای بهبود یافته را در بیماران دیالیزی دریافت کننده پاری کلسیتول در مقایسه با کلسی تریول نشان داد. یک دوز شروع کننده ۱ میکرو گرم روزانه یا ۲ میکرو گرم ۳ بار در هفته می‌تواند برای بیماران با $iPTH \geq 500 \text{ pg/mL}$ تجویز شود و یک دوز ابتدایی ۲ میکرو گرم روزانه یا ۴ میکرو گرم ۳ بار در هفته برای بیماران با $iPTH < 500 \text{ pg/mL}$ استفاده می‌شود.

(Hectorol) Doxercalciferol

یک پروهورمون Vit D است که توسط کبد به $1,25(\text{OH})_2\text{D}_2$ اکتیو متابولیزه می‌شود. دوز ابتدایی، ۲.۵ تا ۵ میکرو گرم به صورت IV یا خوارکی با هر جلسه دیالیز می‌باشد. تعديل دوز محصولات Vit D فعال برای کنترل PTH بر اساس تعیین سطح PTH می‌باشد که در ابتدا ماهیانه انجام می‌شود تا اینکه PTH کنترل شود و بعد از آن هر ۳ ماه توصیه می‌شود. اگر هایپرکلسیمی ($> 10.2 \text{ mg/dL}$) ایجاد شود، دوز باید حدود ۳۰-۵۰٪ کم یا متوقف شود تا هایپرکلسی بطرف شود و سپس با یک دوز پایین‌تر شروع می‌شود.

کلسیمیمتیک‌ها

داروهایی هستند که باعث افزایش حساسیت رسپتور حساس به کلسیم (CaSR) در پاراتیروئید به کلسیم می‌شوند. این داروها در بیماران با هایپرپاراتیروئیدی ثانویه همراه با سطوح افزایش یافته کلسیم و فسفر مفید هستند. سیناکلست (Sensipar، Mimpara) تنها کلسیمیمتیک در دسترس می‌باشد. فراهمی زیستی سیناکلست پایین است (۲۰-۲۵٪) و آن در کبد زیاد می‌باشد. بنابراین توصیه می‌شود که این دارو با غذا خورده First-pass Effect

شود. ۶-۲ ساعت بعد از مصرف سیناکلست غلظت خونی آن به پیک می‌رسد. دوز توصیه شده این دارو ۲۵ mg می‌باشد و می‌تواند ۲۵ هر ۳-۴ هفته افزایش یابد تا به ۱۰۰ mg برسد. عوارض جانبی تیپیک آن شامل هایپوکلسミ و علایم GI (تهوع، استفراغ، اسهال) می‌باشد. مطالعات نشان می‌دهد که با افزودن سیناکلست به رژیم درمانی رایج، درصد بیمارانی که به سطح PTH، کلسیم و فسفات مطلوب سرمی براساس گایدلاین‌های KDOQI می‌رسند، بیشتر می‌شود. یکسری مطالعات نشان داد که سیناکلست باعث کاهش میزان پاراتیروئیدکتومی، شکستگی استخوان و بستری به علت حوادث کاردیوواسکولار می‌شود.

پاراتیروئیدکتومی

علیرغم تلاش‌های زیاد برای کنترل سطح PTH، در بیماران با هایپرپاراتیروئیدیسم شدید، پاراتیروئیدکتومی (Surgical) لازم می‌باشد. شکست درمان High Dose ویتامین D فعال داخل وریدی و کلسیمیمتیک تراپی برای بهبودی یافته‌های هایپرپاراتیروئیدیسم، وجود غده‌های بزرگ و Poorly Suppressible را مطرح می‌کند که به برداشتن آن نیاز می‌باشد. زمانی که پاراتیروئیدکتومی برای درمان اوستئیت فیبروزای رفرکتوری یا هایپرکلسی مرتکتوری در نظر گرفته می‌شود، سطوح بالای PTH مورد انتظار است و مهم است که یک سطح بالای PTH سرمی را اثبات کنیم (به عنوان مثال: معمولاً $i\text{PTH} < 1000 \text{ pg/mL}$) قبل از اینکه بخواهیم به جراحی فکر کنیم. یک سطح پایین‌تر PTH سرم باید با کلسیمیمتیک‌ها یا کلسیتیریول قابل سرکوب کردن باشد. همچنین سطوح پایین‌تر PTH سرمی یا ALK P اختصاصی استخوان نرمال باید در تشخیص سوال ایجاد کند. بیوپسی استخوان باید اوستئیت فیبروزای برجسته را با استئوکلاست‌های فراوان، افزایش Minimal Aluminium Staining و Tetracycling Labeling را نشان دهد.

اندیکاسیون پاراتیروئیدکتومی

- اوتئیت فیبروزای سمتوماتیک شدید پروگرسیو (درد اسکلتال و یا شکستگی)
- علی رغم درمان مدیکال کافی شامل کنترل فسفر سرم و کلسی تریول تراپی
- سطوح بسیار بالای PTH به علاوه هر یک از موارد زیر:
- هایپر کلسی پایدار وقتی که سایر علل رد شده است.
- خارش شدید سرکش
- کلسیفیکاسیون شدید پایدار بافت نرم علی رغم مبادرت به کنترل سطح فسفر سرم
- نکروز پوستی منتشر ایدیوپاتیک (کلسیفیلاکسی)
- آرتربیت، پری آرتربیت ناتوان کننده و پارگی خودبخود تاندون

گایدلاین‌ها

توصیه‌های کلی

توصیه می‌شود تصمیمات درمانی بر اساس سیر تغییرات آزمایشگاهی باشد تا اینکه بر اساس نتایج منفرد آزمایشگاهی باشد و باید همه اطلاعات موجود در مورد تغییرات متابولیسم استخوان و مینرال مرتبط با CKD همراه با هم در نظر گرفته شود.

در بیماران CKD مرحله ۳-۵ توصیه می‌شود جهت درمان هایپر فسفاتمی از فسفات بایندرها استفاده کنیم که این توصیه با تاکید بیشتر در مورد بیماران CKD مرحله ۵ می‌باشد. منطقی است که انتخاب فسفات بایندرها براساس مرحله CKD، حضور سایر مولفه‌های CKD-MBD، درمان‌های همزمان و پروفایل عوارض جانبی باشد.

در بیماران CKD مرحله ۳-۵ و هیپرفسفاتمی توصیه می‌شود در حضور هیپر کلسی مداوم یا Recurrent، دوز فسفات بایندرهای کلسیمی، کلسیتربیول یا آنالوگ‌های Vit D را محدود کنیم.

در بیماران CKD مرحله ۳-۵ و هیپرفسفاتمی پیشنهاد می‌شود دوز فسفات بایندرهای کلسیمی در حضور آرتربیال کلسیفیکاسیون و یا بیماری آدینامیک استخوان و یا سطح سرمی پایین پایدار iPTH، محدود شود.

در بیماران CKD مرحله ۵ پیشنهاد می‌شود از افزایش برداشت فسفر از راه دیالیز در درمان هیپرفسفاتمی مداوم استفاده کنیم.

فسفات بایندرهای کلسیمی در پایین آوردن غلظت فسفر سرمی موثر هستند، مع هذا استفاده از آنها ممکن است با هیپرکلسیمی و شیوع افزایش یافته واسکولار کلسیفیکاسیون همراهی داشته باشد. برای همین توصیه می‌شود که دوز فسفات بایندرهای کلسیمی را تا یک ماکرژیم دوز ۱۵۰۰ میلی گرم از کلسیم المنتال در روز محدود کنیم. توصیه می‌شود از فسفات بایندرهای حاوی آلومینیوم استفاده نشود.

در بیماران CKD مرحله ۳-۵ که سطوح سرمی فسفر نرمال یا بالا دارند، توصیه می‌شود دریافت فسفر رژیم غذایی بیشتر از ۸۰۰-۱۰۰۰ میلی گرم در روز نباشد.

در بیماران با سطوح iPTH بالای نرمال پیشنهاد می‌شود وجود هایپر فسفاتمی، هایپوکلسیمی و میزان پایین 25OH Vit D ارزیابی شود و در صورت وجود هر یک از این ابنورمالیتی‌ها، منطقی است که ابنورمالیتی‌ها را با یک رژیم فسفات پایین، فسفات بایندرها و مکمل ویتامین D یا کلسیم تصحیح کنیم.

در بیماران CKD مرحله ۳-۵ با افزایش مداوم و پروگرسیو سطوح iPTH علیرغم تصحیح موارد ذکر شده فوق، شروع درمان با آنالوگ‌های ویتامین D یا کلسی تریبول پیشنهاد می‌شود. در بیماران CKD مرحله ۵ که یک افزایش پیشرونده در iPTH سرمی دارند شروع استفاده از کلسی تریبول، آنالوگ‌های ویتامین D و کلسیمیمتیک‌ها یا ترکیبی از این عوامل با هدف کاهش سطوح iPTH توصیه می‌شود. منطقی است که انتخاب داروی اولیه برای کنترل iPTH بالا بر اساس غلظت سرمی فسفر و همچنین سایر جنبه‌های CKD-MBD باشد. همچنین توصیه می‌شود که دوزهای فسفات بایندرهای کلسیمی طوری تنظیم شود که

غلظت سرمی نرمال کلسیم و فسفر حفظ شود.

توصیه می‌شود در بیماران با هیپرکلسیمی یا هیپر فسفاتمی، استفاده از کلسی تربول یا آنالوگ‌های ویتامین D کاهش داده شود و یا اینکه قطع شود.

پیشنهاد می‌شود در بیماران با هایپوکلسیمی، استفاده از کلسیمیمتیک‌ها بر اساس شدت هایپو کلسیمی، دارو درمانی همزمان و حضور علائم و نشانه‌های همراه کاهش داده شود و یا قطع شود.

پیشنهاد می‌شود اگر سطوح iPTH به زیر ۲ برابر محدوده فوقانی نرمال کاهش یابد، استفاده از کلسی تربول، آنالوگ‌های ویتامین D و یا کلسیمیمتیک کاهش یا قطع شود. پیشنهاد می‌شود در بیماران با CKD مرحله ۳-۵ و هایپر پاراتیروئیدی شدید غیر قابل پاسخ به درمان فارماکولوژیکی و دارویی، پاراتیروئیدکتومی انجام شود.

References

1. Katherine Wesseling-Perry, Isidro B. Salusky. Phosphate binders, vitamin D and calcimimetics in the management of chronic kidney disease- mineral bone disorders(CKD-MBD) in children. *PediatrNephrol*. 2013; 28:617-625.
2. Hiroaki Ogata, FumihikoKoiwa, Eriko Kinugasa. CKD-MBD: impact on management of kidney disease. *ClinExpNephrol*. 2007; 11:261-268.
3. Eunah Hwang, Bum Soon Choi, Kook-Hwan Oh, Young Joo Kwon, Gheun-Ho Kim. Management of chronic kidney disease-mineral and bone disorder: Korean working group recommendations. *Kidney Res ClinPract*. 2015; 34:4-12.
4. Stephen Z. Fadem and Sharon M. Moe. Management of Chronic Kidney Disease Mineral-Bone Disorder. *Advance in Chronic Kidney Disease*. 2007; 14(1):44-53.
5. Lesley Rees, Rukshana C. Shroff. Phosphate binders in CKD: chalking out the differences. *PediatrNephrol*. 2010; 25(3):385-94.
6. Savica V, Calò LA, Monardo P, et al. Salivary phosphate-binding chewing gum reduces hyperphosphatemia in dialysis patients. *J Am SocNephrol*. 2009;

- 20:639–644.
7. Floege J. Phosphate binders in chronic kidney disease: a systematic review. *J Nephrol*. 2016 [Epub ahead of print].
 8. Van Camp YP, Vrijens B, Abraham I, Van Rompaey B, Else-viers MM. Adherence to phosphate binders in hemodialysis patients: prevalence and determinants. *J Nephrol*. 2014; 27(6):673–679.
 9. Tzanakis IP, Oreopoulos DG. Beneficial effects of magnesium in chronic renal failure: a foe no longer. *Int Urol Nephrol*. 2009; 41:363–371.
 10. Frazao JM, Adragão T. Non-calcium-containing phosphate binders: comparing efficacy, safety, and other clinical effects. *Nephron Clin Pract*. 2012; 120(2):c108–19.
 11. Fabio Malberti. Hyperphosphataemia: Treatment Options. REVIEW ARTICL. *Drugs*. 2013; 73:673–688.
 12. Tonelli M, Pannu N, Manns B. Oral phosphatebinders in patients with kidney failure. *N Engl J Med*. 2010; 362(14):1312–24.
 13. Holick MF. Vitamin D for health and in chronic kidney disease. *Semin Dial*. 2005; 18:266–275.
 14. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D and blood pressure in the Third National Health and Nutritional Examination Survey. Proceedings of the 13th Workshop on Vitamin D. 2006.
 15. Ganesh SK, StackAG, LevinNW, Hulbert-ShearonT, PortFK. Association of elevated serum PO₄, Ca, PO₄ product, and parathyroidhormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12:2131–2138.
 16. KestenbaumB, SampsonFN, RudserKD, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16:520–528.
 17. Fukagawa M, YokoyamaK, KoiwaF, et al. CKD- MBD Guideline Working Group; Japanese Society for Dialysis Therapy. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease-mineral and bone disorder.

- TherApherDial. 2013; 17:247–288.
18. Cupisti A, Kalantar-Zadeh K. Management of natural and added dietary phosphorus burden in kidney disease. SeminNephrol. 2013; 33:180–190.
 19. Block GA, SpiegelDM, EhrlichJ, MehtaR, LindberghJ. Hemodialysis. KidneyInt. 2005; 68:1815–1824.
 20. Verheyen N, Pilz S, Eller K, et al. Cinacalcet hydrochloride for the treatment of hyperparathyroidism. Expert OpinPharmacother. 2013; 14:793–806.
 21. Dumasius V, Angelos P. Parathyroid surgery in renal failure patients. x–xi. OtolaryngolClinNorthAm. 2010; 43:433–440.
 22. Tominaga Y, Matsuoka S, Uno N. Surgical and medical treatment of secondary hyperparathyroidism in patients on continuous dialysis. WorldJSurg. 2009; 33:2335–2342.
 23. Coyne D, Acharya M, Qiu P, et al. Paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 CKD. Am J Kidney Dis. 2006; 47:263–276.
 24. Greenbaum LA, Benador N, Goldstein SL, et al. Intravenous paricalcitol for treatment of secondary hyperparathyroidism in children on hemodialysis. Am J Kidney Dis. 2007; 49:814–823.
 25. John T. Daugirdas. Handbook of Dialysis. Fifth Edition. 2015.
 26. Dr. EzequielBellorin-Font. Clinical Practice Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Evaluation and Treatment of Mineral and Bone Disorders in Chronic Kidney Disease(CKD-MBD) in Adults. RevistaNefrología. Official Publication of the Spanish Nephrology Society. 2013.

مدیریت دیابت در بیماری مزمن کلیه

**Management of Diabetes
Mellitus in CKD**

درمان پرفشاری خون در بیماران دیابتی

Treatment of Hypertension in Diabetic Nephropathy

دکتر رزیتا ابوالقاسمی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

مقدمه

پرفشاری خون یکی از مشکلات شایع در بیماران دیابتیک (چه تیپ ۱ چه تیپ ۲) می‌باشد. پر فشاری خون در دیابتیک‌ها باعث افزایش خطر بیماری‌های قلبی، بیماری‌های عروق محیطی، سکته مغزی و نوروپاتی می‌شود. در بیماران با تیپ ۱ دیابت، شیوع پر فشاری خون در ۱۰ سال به ۵% در ۲۰ سال به ۳۳% و در ۴۰ سال به ۷۰% می‌رسد.

یک ارتباط مستقیم بین شیوع پر فشاری خون و افزایش آلبومینوری وجود دارد. میزان فشار خون در طی چند سال بعد از شروع میکروآلبومینوری در محدوده نرمال فشارخون، شروع به افزایش می‌کند و به طور پیشرونده‌ای با ایجاد بیماری کلیوی، افزایش پیدا می‌یابد.

بروز در بیماران با نفروپاتی دیابتی پیشرفته به ۷۵-۸۵% میرسد. خطر پر فشاری خون در سیاهپستان بیشتر است و آنها بیشتر در خطر نارسایی کلیه در زمینه دیابت هستند.

پاتولوژیس

دو فاکتور دیگر در ایجاد پر فشاری خون در دیابت علاوه بر وجود نفروپاتی دیابتی نقش دارد:

- ۱- افزایش حجم سلولی
- ۲- افزایش تون عروقی

فواید درمان

درمان زودرس پر فشاری خون در بیماران دیابتیک هم از نظر جلوگیری از بیماران قلبی عروقی و هم کاهش پیشرفت بیماری کلیوی و رتینوپاتی دیابتی نقش دارد.

اقدامات برای جلوگیری از پر فشاری خون شامل متدهای غیرفارماکولوژیک (کاهش وزن، افزایش مصرف میوه‌های تازه و سبزیجات و مصرف لبنتیات کم چرب، ورزش، محدودیت نمک و عدم استعمال سیگار و جلوگیری از مصرف زیاد الکل می‌باشد).

درمان‌های غیر دارویی (منطبق بر گایدلاین 2015 انجمن دیابت امریکا) در بیماران با فشارخون سیستولی 139-120 mmHg و فشار خون دیاستولیک 80-89 mmHg باید برای کاهش فشار خون بکار برده شود.

درمان‌های دارویی نیز علاوه بر درمان‌های غیر دارویی باید در بیماران با $BP > 140/90$ mmHg شروع شود.

همه بیماران دیابتیک با فشار خون دائم بالای 140/90 mmHg بعلت خطر بالای بیماری‌های قلبی عروقی باید تحت درمان دارویی قرار بگیرند. درمان‌های غیر دارویی ممکن است منجر به کاهش دوز یا تعداد داروهای ضد فشار خون شود.

متاآنالیز

در متاآنالیز 40 مطالعه که اثرات داده‌های ضد فشار خون در مقایسه با placebo یا با داروهای دیگر آنتی هایپرتنسیو در $100/354$ بیمار دیابتی بررسی شد، یک گروه از این بیماران فشار خون سیستول کمتر یا مساوی 140mmHg در ابتدا داشتند.

در مقایسه با دارونما، درمان آنتی هایپرتنسیو در افرادی که $SBP > 140$ mmHg داشتند،

بطور واضحی باعث کاهش مورتالیتی، بیماری‌های قلبی عروقی، انفارکتوس میوکارد و سکته مغزی شدند.

در بیماران با $\text{SBP} \leq 140$ درمان آنتی هایپرتنسیو فقط با کاهش خطر سکته مغزی همراه بوده است.

در آنالیز بیماران نشان داده شد، که 10 mmHg کاهش در فشار خون سیستولیک با درمان Hazard Ratio برای مرگ (95%CI: 78%-96%) و 87% دارویی همراه با Hazard Ratio برای بیماران قلبی عروقی (95%CI: 83%-95%) می‌باشد.

کاهش 10 mmHg در کسانی که $\text{SBP} \leq 140$ در پایه داشته‌اند باعث تغییر واضحی در Endpoints نبوده است.

در بعضی مطالعات مقایسه یک دارو با داروی دیگر نیز بررسی شده است. برای اغلب موارد، هیچ کلاس دارویی به بقیه ارجحیت نداشته است.

اگر چه بلوک کننده‌های کانال کلسیم در مقایسه با سایر داروهای همراه با کاهش سکته مغزی همراه بوده است و بلوک کننده‌های بتا با افزایش سکته مغزی همراه بوده است. به طور کلی در بیماران دیابتیک تیپ 2 پایین آوردن فشار خون، همراه با کاهش مورتالیتی و کاهش سایر عوارض ناشی از فشار خون، در بیماران با $\text{SBP} \geq 140$ mmHg می‌باشد.

مطالعه UKPDS

در مطالعه UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) 1148 بیمار با تیپ 2 دیابت به گره درمانی (کاپتوپریل یا آتنولول) تقسیم شدند. فشار خون در دو گروه به ترتیب 144/82 mmHg و 154/87 mmHg بود. در ۸-۹ سال، بیماران با فشار خون پایین تر با کاهش 24% عوارض شامل: بیماری‌های میکروواسکولار (37% در برابر 49%)، مرگ‌های ناشی از دیابت (24% در برابر 35%)، کاهش 44% سکته‌های مغزی و کاهش 34 و 47 درصدی در تشدید رتینوپاتی و حدت بینایی شدند.

این منافع نیازمند ادامه درمان برای پایین نگه داشتن فشار خون می‌باشد. از مطالعه‌ی UKPDS مشخص شد که عوارض وابسته به فشار خون سیستولیک می‌باشد و رابطه معکوسی بین متوسط فشارخون و هر گونه عارضه وابسته به دیابت (MI، مرگ ناگهانی، آژین صدری، سکته مغزی، نارسایی کلیه، آمپوتاسیون اندام تحتانی و مرگ بعلت بیماری عروقی، مرگ بعلت هایپر و یا هایپوگلیسمی، نارسایی قلب، خونریزی شبکیه) وجود دارد. در بیماران دیابت تیپ ۲، ریسک عوارض دیابت بطور قوی با افزایش فشار خون ارتباط دارد. هر گونه کاهش در فشارخون با کاهش عوارض همراه است و بیشترین کاهش با فشارخون سیستولیک زیر 120 mmHg می‌باشد. هر 10 mmHg کاهش در فشار خون سیستولیک با 12% کاهش عوارض دیابت همراه می‌باشد.

Hot Trial

در این مطالعه 19000 بیمار با متوسط فشارخون 170/105 mmHg را به سه گروه هدف (با فشار دیاستولیک $80 \leq$ و $85 \leq$ و $90 \leq$) تقسیم بندی کردند. در بیماران با دیابت (نه سایر گروه‌ها) خطر بیماری‌های قلبی و عروقی بطور واضحی در گروه $80 \leq$ نسبت به گروه $90 \leq$ کاهش پیدا کرد.

Advance Trail

در این مطالعه به بررسی کنترل شدید فشارخون و کنترل شدید بر روی بیماری‌های قلبی و عروقی در بیماران تیپ 2 دیابت با خطر بالای بیماری‌های عروقی پرداختند. در این مطالعه به مقایسه اثر داروی ترکیبی Perindopril-Indapamide و دارونما پرداختند.

نتایج حاصل از این مطالعه در مورد اثر این داروی ترکیبی به دارونما شامل موارد زیر است:

۱. کاهش فشارخون $5.6/2.2 \text{ mmHg}$
۲. کاهش عوارض ماکروواسکولار و میکروواسکولار
۳. کاهش مورتالیتی قلبی عروقی و کل مورتالیتی

بنابراین کاهش فشار خون همراه با بهبود عملکرد قلبی عروقی و کاهش پیشرفت نفروپاتی دیابتی میباشد.

فشار خون هدف

اکثر گایدلاینها فشار خون هدف را در بیماران با دیابت، کمتر از $140/90 \text{ mmHg}$ پیشنهاد می‌کنند.

اگرچه گایدلاین‌های قدیمی تر، فشار خون کمتر از $130/80 \text{ mmHg}$ را پیشنهاد میکردند. متأخر این آنالیز مطالعات، نشان میدهد که پایین آوردن بیشتر فشارخون در بیماران دیابتی به طور واضحی بروز سکته مغزی را کاهش می‌دهد ولی بطور واضحی در میزان مورتالیتی و MI تغییری ایجاد نمی‌دهد.

مطالعه ABCD Normotensive

در این مطالعه که در بیماران دیابتی تیپ 2 انجام شد، بیماران به دو گروه دارونما (کنترل متوسط) و گروه دارویی (انالاپریل یا نیزولدیپین) تقسیم شدند. در گروه دارویی هدف فشارخون دیاستولیک 10 mmHg زیر فشار خون پایه بوده است (درمان شدید).

در پیگیری ۵ ساله، هیچ تفاوتی در کلیرانس کراتینین در دو گروه مشاهده نشد ولی در گروه درمان شدید کاهش بیشتر پیشرفت رتینوپاتی و نفروپاتی نسبت به گروه دارونما دیده شد. در گروه درمان شدید در مرگ و میر عروقی تفاوتی ایجاد نشد ولی در کاهش سکته مغزی بطور مشخصی کاهش دیده شد.

بطور کلی درمان شدید (با متوسط فشار خون $128/75 \text{ mmHg}$) در بیماران دیابتیک تیپ

2 با کاهش پیشرفت نفروپاتی و رتینوپاتی و انسیدانس سکته مغزی همراه بوده است.

مطالعه ACCORD BP

در این مطالعه در بیماران تیپ 2 دیابت با خطر بالای حوادث قلبی عروقی، نشان داده شد که کنترل شدید فشار سیستولی کمتر از 120 mmHg در مقایسه با کنترل فشار خون کمتر از 140 mmHg اثر متفاوتی در کاهش عوارض قلبی عروقی کشنده و غیر کشنده ندارد.

در گروه با درمان شدید، کاهش سکته‌های مغزی کشنده و غیر کشنده مشخص شد.

در گروه با درمان شدید، عوارض جانبی شدید مربوط به داروهای ضد فشار خون (هیپوتشن، سنکوپ، برادی کاردی یا آریتمی، هایپرکالمی، آنزیوادم و نارسایی کلیه) بیشتر دیده شد.

مطالعه SARDS

در این مطالعه به بررسی کاهش فشارخون و کلسترول LDL در بیماران با تیپ 2 دیابت پرداختند. کاهش فشار خون سیستولی و کلسترول LDL با کاهش پیشرفت آترواسکلروز و توده بطن چپ در بیماران دیابتیک همراه بوده است. اگر چه در حوادث قلبی عروقی تفاوتی پیدا نشد و عوارض جانبی در گروه با درمان شدید بیشتر دیده شد.

مطالعات مهار آنزیو تانسین

بعضی از مطالعات در مورد اثر مهار سیستم آنزیو تانسین (ACE/ARB) نشان دهنده اثرات مثبت آنها بر بیماران هستند. ولی هر سودی به نظر بیشتر مربوط به پایین آوردن فشار تا داروی اختصاصی مهار کننده آنزیو تانسین است.

نتایج فشارخون هدف در بیماران دیابتی

درمان پر فشاری خون در بیماران دیابتی همراه با اثرات مثبت بوده و این اثرات در مطالعات UKPDS (فشارخون 144/82 mmHg در مقابل 154/87 mmHg در گروه درمان کمتر)، HOT (فشارخون 140/81 mmHg در مقابل 144/83 mmHg در گروه با درمان کمتر)، ADVANCE (فشار خون 134.5/74 mmHg در مقابل 140/76 mmHg در گروه با دارونما) نشان داده شده است.

در این مطالعات فشارخون هدف برای بیماران دیابتی مانند سایر بیماران فشارخون کمتر از 90/140 تعیین شد.

اکثر گاید لاینها قبل از مطالعه ADVANCE هدف فشارخون را در بیماران دیابتی کمتر از 130 مشخص کردند که این فشارخون در بیماران با دیابتیک نفروپاتی و پروتئینوری با کاهش پیشرفت نفروپاتی بوده است.

مطالعه ACCORD در بیماران با تیپ 2 که در خطر بالای قلبی عروقی هستند نشان داد که درمان شدید با فشارخون سیستولی 119.3 در مقابل با 133.5 هیچ اثر واضحی بر روی عوارض قلبی عروقی ندارد و فقط با کاهش سکته مغزی همراه است.

گاید لاینها بعد از مطالعه ACCORD فشار خون هدف را در بیماران دیابتی، کمتر از 140/90 مشخص کرد.

متا آنالیز ۱۹ مطالعه فشارخون هدف (شامل ۵ مطالعه در بیماران دیابتی)، نشان دهنده کاهش مشخص عوارض قلبی عروقی در درمان تهاجمی نسبت به درمان کمتر تهاجمی می باشد ($RR=0.86$, $95\% CI = 0.78-0.96$).

درمان تهاجمی با کاهش عوارض قلبی عروقی، کاهش انفارکتوس میوکارد، کاهش سکته مغزی و کاهش آلبومینوری و کاهش پیشرفت رتینوپاتی همراه بوده است.

ولی اثرات واضحی بر CHF، مرگ قلبی عروقی و مورتالیتی کلی و ESRD نداشته است. در مطالعه Systolic BP Intervention Trial (SPRINT) نشان داده شد در بیماران

فشارخونی غیر دیابتی فشارخون سیستولی زیر 120 نسبت به SBP زیر 140 همراه با عوارض قلبی عروقی و مورتالیتی کمتری همراه بوده است.

ولی در گروه با درمان تهاجمی، عوارض جانبی بیشتری گزارش شده است.

بنابراین با توجه به مطالعات مختلف فشارخون در افراد دیابتی بعلاوه نتایج غیر مستقیم از SPRINT، فشارخون سیستولیک 125-130 mmHg و فشارخون دیاستول زیر 90 mmHg در بیماران دیابتی پیشنهاد می‌شود.

مطالعات نشان دهنده منافع بیشتر از درمان تهاجمی علیرغم افزایش عوارض جانبی می‌باشد.

انتخاب داروی ضد فشار خون

برای انتخاب یک داروی ضد فشار خون در بیماران دیابتی باید بر اساس توانایی دارو برای جلوگیری از مورتالیتی، جلوگیری از حوادث قلبی عروقی و جلوگیری از پیشرفت نفropاتی دیابتی باشد. انتخاب بر اساس رتینوپاتی نمی‌باشد چون هیچ دارویی بر دارویی دیگر در پیش گیری از رتینوپاتی ارجحیت ندارد.

براساس متاآنالیز چاپ شده در 2008 و 2009 در انجمن قلب امریکا (AHA 2007) و انجمن فشار خون و قلب اروپا (ESH/ESC 2013)، میزان کاهش فشار خون مهمترین فاکتور در کاستن از عوارض قلبی عروقی چه در بیماران جوان چه در بیماران مسن (شامل دیابتیک‌ها) و نه نوع داروی ضد فشارخون می‌باشد.

در بیماران با دیابت، بلوک سیستم RAS به سایر داروها (تیازید، CaCB و β بلوکر) در کاهش عوارض قلبی عروقی و کلیوی ارجحیت ندارد.

اگرچه در بیماران با نفropاتی دیابتی، مهار کننده‌های آنژیوتانسین (ACE/ARB) ممکن است نسبت به سایر دارو در کاهش پیشرفت بیماری کلیوی موثرتر باشند. در کل پرتوکل درمانی به قرار ذیل است:

- در بیماران با آلبومینوری شدیدا افزایش یافته که (قبل از نام ماکروآلبومینوری نام گذاری شده بود) توصیه به درمان با(ACE/ARB) می شود.

این داروها در بیماران با افزایش متوسط آلبومینوری که (قبل از نام میکروآلبومینوری نام گذاری شده بود) نیز علی رغم عدم اثبات برای کنترل نفروپاتی دیابتی، در این مرحله نیز توصیه می شود.

- در بیماران بدون آلبومینوری، داروی منوتراپی اولیه شامل CaCB (ACE/ARB)، تیازید یا می باشد.

اگر چه به علت جلوگیری از ایجاد آلبومینوری در زمینه مهار آنژیوتانسین و به علت اثرات منفی تیازید بر متابولیسم گلوکز، انتخاب (ACE/ARB) ارجح می باشد.

- در بیماران که به بیشتر از یک دارو نیاز دارند توصیه به ترکیب (ACE/ARB) و بلوکرهای کانال کلسیم از نوع دی هیدروپیریدین می شود.

در بعضی از مطالعات داروهای (ACE/Inh) به ARB در پیشگیری از حوادث قلبی عروقی و مورتالیتی در بیماران دیابتیک ارجحیت دارند که شاید به علت انتخاب افراد با ریسک خطر کمتر در گروه دریافت کننده ARB می باشد.

هر دو گروه اثرات خوبی بر نارسایی قلب داشتند (ACE/Inh) با کاهش MI و ARB به طور موثر با کاهش سکته مغزی هستند.

متاآنالیز مطالعات برخلاف مطالعات بالا، نشان دهنده اثرات یکسان ARB و ACE/Inh بر روی مورتالیتی هستند.

در متاآنالیز شبکه‌ای انجام شده اثرات یکسان ACE/Inh و ARB بر روی مورتالیتی و ESRD بیماران دیابتیک نشان داده شد.

در متاآنالیز دیگری که شامل بیماران دیابتی و غیر دیابتی بوده اثرات یکسان ACE/Inh و ARB در کاهش مورتالیتی و حوادث قلبی عروقی مشخص شد.

مطالعه ALLHAT

در این مطالعه که یکی از بزرگترین مطالعات Prospective درمان فشار خون می‌باشد به بررسی داروهای مختلف پرداختند.

۳۳۰۰۰ هزار بیمار (۳۶٪ دارای دیابت تیپ ۲) که حداقل دارای یک فاکتور خطر بیماری کرونر بودند به گروههای درمانی کلرتالیدون، آملودیپین، لیزینوپریل و دوکسازوسین تقسیم شدند.

گروه تحت درمان دوکسازوسین به علت افزایش خطر نارسایی قلب به طور زودرس به پایان رسید.

به طور کلی نتایج در بیماران دیابتی نسبت به بقیه در کل، تفاوتی نداشت. هر سه دسته داروها با مرگ‌های قلبی ناشی از بیماری‌های کرونر و بیماری‌های غیر کشنده قلبی یکسان همراه بودند.

در ممانعت در ایجاد نارسایی قلبی جدید، کلرتالیدون نسبت به آملودیپین و لیزینوپریل ارجحیت داشت.

در رابطه با عوارض جانبی، کلرتالیدون همراه با افزایش خفیف قند پلاسماین بوده است.

دیورتیکهای تیازیدی

محدودیت مصرف نمک و تیازید با دوز کم در درمان بیماران دیابتیک هایپرتنسیو موثر است و جلوی هایپرولمی را می‌گیرد. بعلاوه کاهش حجم خفیف با افزایش اثرات فشار خون داروهای مهارکننده آنزیوتانسین می‌باشد.

هم چنین مهارکننده‌های ACE عوارض متابولیک دیورتیکها (هایپوکالمی، هایپرلیپیدمی، هایپریوریسمی را کاهش می‌دهد). عوارض متابولیک تیازیدها که ممکن است منجر به افزایش خطر قلبی عروقی شود، مرتبط با دوزهای بالا می‌باشد.

دوزهای کم تیازید همراه با افزایش خفیف گلوکز می‌باشد. همچنین دوزهای کم تیازید همراه با خطر کمتر هایپوکالمی و هایپرتری گلیسیریدمی و هایپریوریسمی در مقایسه با دوزهای بالاتر هستند.

مهار کننده‌های آنژیوتانسین

مهار کننده‌های ACE

اثرات مثبت ACE inh به شرح زیر است:

- ۱- کاهش فشار خون به تنها یک (سایر داروها به تنها یک برای منوتراپی مناسب نیستند)
 - ۲- عارضه جانبی خاصی جز سرفه و افزایش غلظت پتاسیم در بیماران با هایپرکالمی و نارسایی کلیه زمینه‌ای ایجاد نمی‌کنند.
 - ۳- ممکن است با افزایش پاسخ دهی به انسولین، باعث کاهش قند پلاسما شوند.
 - ۴- اثرات محافظتی بر علت میکرو و ماکرو آلبومینوری در تیپ ۱ و ۲ دیابت و جلوگیری اولیه از نفوropاتی دیابتی
 - ۵- اثرات احتمالی کاهش پیشرفته رتینوپاتی
- مطالعات اثرات یکسان ACE و ARB را در جلوگیری از حوادث قلبی عروقی نشان داده است. اگرچه به دست آوردن فشار هدف بیشتر از نوع درمان دارویی موثر است. عارضه نادر ACE به خصوص در بیماران با کنترل قند نزدیک نرمال هیپوگلیسیمی می‌باشد.

بلوک کننده‌های رسپتور آنژیوتانسین

در مطالعات اثرات ARB مشابه اثرات ACE inh نشان داده شده است. اثرات حفاظتی بر روی کلیه در بیماران با نفوropاتی دیابتی و افراد با نورموآلبومینوری و میکروآلبومینوری مشابه ACE inh مشخص شده است. در مطالعات اثرات حفاظتی ARB برای پیشگیری از نارسایی قلبی مشخص شده است.

در مطالعه LIFE، ARB در مقایسه با β بلوکرها، با کاهش بیشتر مورتالیتی و موربیدیتی LVH در گروه بیماران پرخطر بوده است. در گروه تحت درمان با ARB، پسربفت بیشتری در مستقل از پاسخ ضد فشارخون دیده شد. یک اثر احتمالی ARB، کاهش بروز دیابت نوع ۲ می‌باشد.

جلوگیری از مهار دوگانه سیستم رنین آنژیوتانسین

در مطالعات اثرات ACE و ARB در بیماران با خطر بیماری‌های قلبی عروقی مشخص شده است و ARB با خطر کمتر آنژیوادم همراه بوده است. ترکیب ۲ دسته دارویی همراه با افزایش عوارض جانبی بدون افزایش فایده بوده است. در مطالعه VA-NEPHRON D و ALTITUDE نیز عدم برتری درمان ترکیبی (ACE+ARB) و افزایش عوارض جانبی به منوتروپاپی مشخص شده است.

بلوک کننده‌های کانال کلسیم

علی‌رغم اثرات مثبت CaCB (عدم تاثیر بر روی متابولیسم لیپید و گلوکز)، هنوز به عنوان درمان اولیه برتری دارد.

در دو مطالعه بزرگ فشار خون (HOT و SYST-EUR) هیچ شواهدی مبنی بر عوارض دی‌هیدروپیریدین‌های طولانی اثر بر بیماران دیابتی مشخص نشد.

در مطالعه ALLHAT، آملودیپین با خطر یکسان مورتالیتی CAD و MI غیر کشنده نسبت به گروه ARB و تیازید بوده است. اگرچه در مقایسه با کلرتالیدون، خطر نارسایی قلبی در گروه CaCB (چه در گروه دیابتی و چه در گروه غیر دیابتی) بیشتر بوده است.

اگرچه در درمان ترکیبی، آملودیپین با ACE inh، اثرات بهتری بر علیه حوادث قلبی عروقی به گروه هیدروکلروتیازید با ACE inh دارد.

بلوکرهای بتا

بتا بلوکرها علی رغم پوشاندن علائم های پوگلیسمی و تشدید بیماری عروقی محیطی، یک درمان موثر در فشار خون بیماران دیابتی می باشد.

در مطالعه‌ی UKPDS، β بلوکر همانند کاپتوپریل در درمان فشار خون و جلوگیری از بیماری میکروواسکولار موثر بوده است ولی در مطالعه LIFE، ARB بطور مشخصی در حفاظت عوارض قلبی عروقی نسبت به β بلوکرها ارجحیت داشته است.

کارویدلول (آنتاگونیست ترکیبی β و 1α) با عث بهبودی بقا در بیماران با نارسایی قلبی می‌شود. و به نظر در مقایسه با سایر β بلوکرها، ارجحیت داشته است.

در مطالعه GEMINI در بیماران با هایپرتنس $130/80 >$ و تیپ ۲ دیابت همه بیماران تحت درمان با ACE یا ARB بودند و سایر داروهای قطع شد.

بیماران بطور تصادفی تحت درمان با کارویدلول، متوفرولول، هیدروکلروتیازید و CaCB دی هیدروپیریدین برای بدست آوردن فشار خون زیر 130 mmHg قرار گرفتند. کارویدلول با کارویدلول همراه با اثرات مفید واضح در مقایسه با متوفرولول بوده است. کارویدلول با افزایش A1C نبوده است و با افزایش حساسیت به انسولین بوده است. در مقابل، متوفرولول با افزایش A1C بوده است و هیچ تاثیری بر حساسیت به انسولین نداشته است. بعلاوه گروه کمتری بعلت عدم کنترل قند از مطالعه در گروه کارویدلول، خارج شدند. کارویدلول با کاهش نسبی دفع آلبومین و کاهش پیشرفت نفروپاتی همراه بوده است.

در مطالعات، بدترشدن کنترل قند با متوفرولول دیده شده است. β بلوکرها در بیماران غیر دیابتی با افزایش بروز دیابت (New Onset) بوده است.

در مطالعه‌ی (ARIC) نشان داده شد که در بیماران غیر دیابتی، درمان با β بلوکرها (جز کارویدلول) همراه با خطر ۲۸٪ رشد دیابت تیپ ۲ در مقایسه با سایر داروهای ضد فشار خون می باشد.

این عارضه در بیماران تحت درمان با ترکیب ACE/ARB و متوفرولول نیز دیده می شود.

α بلوکرها

اگر چه این داروها بعلت عارضه جانبی هایپوتشن ارتواستاتیک بطور وسیع استفاده نشده است، α بلوکرهای پریفرال (مثل دوکسازوسین) در پایین آوردن فشار خون مثل ACE inh CaCB موثر بوده است و هم چنین اثرات مطلوبتری بر روی پروفایل متابولیک داشته‌اند. در مطالعه‌ی ALLHAT، بازوی Doxazocin بعلت افزایش خطر نارسایی قلبی جدید (نسبت به کلرتالیدون) قطع شد.

با توجه به این از اطلاعات، α بلوکرها نباید بعنوان درمان اولیه فشار خون مورد استفاده قرار گیرند. اگر چه ممکن است برای درمان‌های اضافه شونده بخصوص در مردان با پروستاتیسم علامت دار موثر باشند.

درمان ترکیبی و ACCOMPLISH

ترکیب ACE/CaCB نسبت به گروه ARB و هیدروکلروتیازید همراه با عوارض کمتر قلبی عروقی در بیماران پر خطر فشار خونی بوده است، که این اثرات مثبت هم در گروه دیابتی‌ها و هم غیر دیابتی‌ها نشان داده شده است.

خلاصه

- شیوع و زمان بروز فشار خون در بیماران دیابت با تیپ دیابت متفاوت است.
- در بیماران با تیپ ۱ دیابت، بروز فشار خون از ۵٪ در ۱۰ سال به ۳۳٪ در ۲۰ سال و ۷۰٪ در ۴۰ سال افزایش پیدا میکند.
- فشار خون بطور تیپیک شروع به افزایش در محدوده نرمال چند سال بعد از شروع میکروآلبومنوری و با پیشرفت بیماری کلیوی پیشرفت میکند.
- در بیماران با تیپ ۲ حدود ۴۰ درصد در شروع تشخیص، فشار خون دارند و نصف این بیماران، قبل از شروع میکروآلبومنوری، فشارخون پیدا کرده‌اند.

داروی انتخابی فشارخون

انتخاب دارو در بیماران دیابتی بر اساس توانایی دارو برای جلوگیری از حوادث قلبی عروقی و کاهش پیشرفت بیماری کلیوی می‌باشد.

انتخاب براساس رتینوپاتی نمی‌باشد چون هیچ دارویی در این زمینه به بقیه داروها ارجحیت ندارد.

- در مطالعه ALLHAT بیماران دیابتی بطور مشخص با بروز کمتر نارسایی قلبی در گروه کلرتالیدون نسبت به گروه لیزینوپریل و آملودیپین بودند. این اثر ممکن است به علت فشار خون کمتر ایجاد شده در گروه کلرتالیدون باشد.

- در مطالعه ACCOMPLISM، ترکیب CaCB+ACE با اثرات بهتر قلبی عروقی نسبت به ترکیب ACE+thiazide بوده است.

- ACE و ARB با اثرات محافظتی بر علیه پیشرفت نفرپاتی دیابتی تیپ ۱ و ۲ همراه بودند.
- داروی ارجح در بیماران دیابتیک هایپرتنسیو که میکرو یا ماکروآلومینوری دارند، ACE یا ARB می‌باشد که در کاهش پیشرفت بیماری کلیوی نقش دارند.

بسیاری از این داروها در مطالعات، در بیماران دیابتی بدون پروتئینوری نیز توصیه می‌شود. فشار خون در بیماران تیپ ۱، در این مرحله بعيد است چون بطور معمول قبل از فشارخون میکروآلومینوری رخ می‌دهد.

اگر چه در مطالعه ALLHAT، اثرات بهتر با دوز کم کلرتالیدون (احتمالاً بعلت اثرات کمتر بر فشار خون) مشخص شد، ولی باید به عارضه جانبی تیازید بر روی متابولیسم گلوكز نیز دقت کرد.

منوتراپی در بعضی از بیماران با دیابت و فشار خون می‌تواند موثر باشد. این مورد در بیمارانی که فشار خونشان کمی بیشتر از فشار خون هدف می‌باشد صدق می‌کند. اگر چه درمان ترکیبی در اغلب بیماران لازم است، ارجحیت به استفاده از درمان ترکیبی ACE/ARB بعلاوه CaCB می‌باشد.

سایر درمان‌ها وقتی به فشار خون هدف نرسیده ایم، قابل استفاده هستند. اگر β ‌بلوکر مدنظر باشد کاروپرولول می‌تواند بعلت اثرات بهتر بر کنترل قند و کاهش پیشرفت نفروپاتی دیابتی نسبت به متیپرولول ارجح باشد.

در بیماران با بیماری کلیوی یا قلبی، دیورتیک لوب می‌تواند استفاده شود. داروهای فشارخون بخصوص (معمولًا ترکیبی)، فشارخون زیر ۱۴۰/۹۰ را در بیش از ۸۰ درصد بیماران با فشارخون تامین می‌کنند. یافته‌های مبني بر سوددهی فشارخون زیر ۱۳۰/۸۰ mmHg هنوز در دسترس نیست.

References

1. Bakris George et al. Treatment of hypertension in patients with diabetes mellitus. Up to Date. 2016.
2. Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. Hypertension. 1992; 19:403.
3. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2015; 313:603.
4. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. BMJ. 2000; 321:412.
5. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. Kidney Int. 2002; 61:1086.
6. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010; 362:1575.
7. Howard BV, Roman MJ, Devereux RB, et al. Effect of lower targets for blood pressure and LDL cholesterol on atherosclerosis in diabetes: the SANDS

- randomized trial. *JAMA*. 2008; 299:1678.
8. Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016; 387:435.
 9. Cheng J, Zhang W, Zhang X, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2014; 174:773.
 10. Wu HY, Huang JW, Lin HJ, et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. *BMJ*. 2013; 347:f6008.
 11. Savarese G, Costanzo P, Cleland JG, et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61:131.
 12. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002; 288:2981.
 13. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ*. 2000; 321:1440.
 14. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998; 317:713.
 15. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, et al. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56:77.

کنترل قند خون در دیابتیک نفروپاتی

Control of Blood Glucose in Diabetic Nephropathy

دکتر امیرحسین میلادی پور، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دیابت به عنوان شایع‌ترین علت نارسایی مزمن کلیه (CKD) از نظر شیوع در حال افزایش می‌باشد. حدود ۲۰-۴۰ درصد افراد دیابتی دچار نفروپاتی ناشی از دیابت می‌شوند و همین امر نشان‌دهنده اهمیت تشخیص زودرس نفروپاتی ناشی از دیابت و اقدامات لازم جهت پیشگیری از CKD می‌باشد. کنترل مناسب قند خون نقش مهمی در پیشگیری از بروز میکروآلبومینوری، پیشرفت بطرف ماکروآلبومینوری و نیز CKD دارد.

متابولیسم کربوهیدراتها و انسولین در CKD

در افراد نرمال کلیه‌ها نقش اصلی در متابولیسم انسولین با وزن ملکولی حدود ۶۰۰۰ دالتون به طور آزاد فیلتر شده (درصدی از آن نیز با برداشته شدن از عروق پری توبولار داخل توبول پروگزیمال ترشح می‌شود) از داخل لومن وارد سلولهای توبول پروگزیمال شده و به اسیدهای آمینه متابولیزه می‌شود.

در نارسایی مزمن کلیه مقاومت به انسولین عمدتاً "در سلولهای عضلانی به صورت Post Receptor افزایش می‌یابد و با پیشرفت نارسایی کلیه ($GRF < 15-20 \text{ mL/min}$) کلیرانس کلیوی انسولین همراه با کاهش متابولیسم کبدی (به علت تجمع توکسین‌های اورمیک) کاهش می‌یابد و سطح انسولین افزایش می‌یابد.

در ابتدا به علت مقاومت به انسولین نیاز به انسولین افزایش یافته ولی با پیشرفت بیماری کلیوی و کاهش کلیرانس انسولین و نیز کاهش اشتها نیاز به انسولین کاهش یافته و یا حتی متوقف میشود. با شروع دیالیز نیاز به انسولین بستگی به بالانس بین فاکتورهای افزایش حساسیت بافتی انسولین از یک طرف و افزایش متابولیسم کبدی انسولین و نیز بهبود اشتها تغییر میکند.

کنترل قند خون در CKD

کنترل قند خون نقش مهمی در جلوگیری یا تاخیر در ایجاد عوارض دیابت دارد و همچنین وجود CKD روی متابولیسم داروهای کنترل کننده قند موثر میباشد.

HbA1C

اندازه‌گیری HbA1C در بررسی کنترل قند خون (طی ۲-۳ ماه اخیر) مفید میباشد. اما محیط اورمیک دقت HbA1C را در بررسی کنترل قند خون تحت تاثیر قرار می‌دهد.

- برخی عوامل باعث افزایش HbA1C بطور کاذب می‌شوند: در اندازه‌گیری HbA1C به روش ژل آگار الکتروفورزیس به علت تداخل Carbamylated Hb (که در محیط با اوره بالا تشکیل می‌شود) با HbA1C، همچنین وجود اسیدوز RBCs،
- برخی عوامل باعث کاهش HbA1C بطور کاذب می‌شوند: کاهش عمر ترانسفیوژن اخیر، کمبود آهن، تشدید خون سازی پس از تزریق EPO
- جهت بررسی وضعیت کنترل قند روش‌های آلترناتیو دیگری نیز وجود دارد مانند اندازه‌گیری Glycation Glycated Albumin و Furactosmine پروتئین‌های مختلف سرم می‌باشد و روش دیگر تنها در خصوص آلبومین است که در هر دو کنترل قند طی ۲ هفته اخیر را نشان میدهد با این حال بنظر می‌رسد که اندازه‌گیری HbA1C همچنان بعنوان روش Glod Standard جهت بررسی وضعیت کنترل قند مطرح است.

هدف درمان

در افراد دیابتیک همراه با CKD

میزان HbA1C مناسب حدود ۷٪ در نظر گرفته می‌شود (Grade: 2C) (KDOQI) (Guideline 2012)

این میزان باعث کاهش میکروآلبومینوری و ماکروآلبومینوری و پیشرفت بطرف CKD می‌شود .

در صورت HbA1C کمتر، خطر هیپوگلیسمی افزایش می‌یابد که می‌تواند باعث آسیب بیمار، سکته قلبی، سکته مغزی، تشنج، و یا مرگ شود.

در افرادی که Comorbidity دارند و یا امید به زندگی محدود بوده و یا در خطر هیپوگلیسمی هستند، HbA1C $>7\%$ توصیه می‌شود (براساس K/DOQI & KDIGO). (Guidelines

در بیماران دیالیزی

در بیماران با سن کمتر از ۵۰ سال و بدون Comorbid Condition HbA1C = 7-7.5% و در افراد مسن تر و یا همراه با Comorbid Condition HbA1C = 7.5-8% توصیه می‌شود. در افراد دیابتی با ESRD HbA1C بالاتر از ۷٪ یا کمتر از ۷٪ باعث افزایش مورتالیتی می‌شود .

درمان دیابت در بیماران با نارسایی مزمن کلیه غیر دیالیزی ($60 < \text{mL/min}$)

در این بیماران مانند سایر بیماران دیابتی درمان شامل درمان غیردارویی (رزیم غذایی، ورزش و کاهش وزن) و درمان دارویی (داورهای خوراکی و تزریقی) می‌باشد. در این بیماران اندیکاسیون شروع انسولین مانند سایر افراد می‌باشد.

داروهای خوراکی

First line

متغورمین

در صورت عدم تاثیر درمانهای غیر دارویی و $\text{GRF} > 45 \text{ mL/min}$ به عنوان اولین دارو با دوز متناسب با GRF توصیه می‌گردد (Grade : 1B).

در افراد با $\text{GFR} = 30-45 \text{ mL/min}$ در صورت استفاده از قبل با کاهش دوز ادامه می‌دهیم. در افرادی که $\text{GRF} < 30 \text{ mL/min}$ دارند به علت خطر اسیدوز لاتکتیک توصیه نمی‌شود. متغورمین باعث افزایش حساسیت به انسولین و کاهش گلوکونئوژنز کبدی می‌شود. باعث هیپوگلیسمی نمی‌شود و در برخی از بیماران باعث کاهش وزن می‌شود.

اسهال نفخ شکم و کرامپ از عوارض شایع می‌باشد. کمبود ویتامین 12 نیز گزارش شده است.

در مواردی که خطر AKI افزایش می‌یابد مانند هیپوکسی، Sepsis، شوک، Acute MI استفاده از مواد کنتراست رادیو گرافیک و سایر عوامل نفروتوکسیک این دارو باید بطور موقت قطع شود.

دسته دوم داروها که می‌توان به متغورمین اضافه کرد و یا در صورت عدم امکان استفاده از متغورمین شروع نمود داروهایی هستند که خطر هیپوگلیسمی کمی دارند از جمله: Short Acting Sulfonylureas - مانند Glinides و یا از دسته Clipizide و Nateyglide و Repaglinide می‌باشد.

در اینجا به طور مختصر به دسته‌های مختلف داروهای خوراکی اشاره می‌شود:

Sulfonylureas

به گیرنده سولفونیل اوره سلول‌های پانکراس باند شده و باعث افزایش ترشح انسولین می‌شود، در این بیماران باید از سولفونیل اوره کوتاه اثر استفاده نمود (clipizide). از داروهای

طولانی اثر مانند Clyburide باید اجتناب نمود. را می‌توان در CKD استفاده نمود. GFR کمتر از ۱۰٪ آن از راه کلیه دفع می‌شود بنابراین در CKD پیشرفتہ (Gliclazide < 30) باید با احتیاط استفاده شود.

Meglitinides

این دارو مانند سولفونیل اورها ترشح انسولین را از پانکراس افزایش می‌دهند. نیمه عمر آنها نسبتاً کوتاه‌تر از سولفونیل اورها می‌باشد و باعث آزاد شدن سریع و کوتاه مدت انسولین می‌شوند بنابراین بهتر است قبل از غذا مصرف شوند.

Repaglinide

در کبد متابولیزه می‌شود و کمتر از ۱۰٪ از راه کلیه دفع می‌شود. در CKD می‌توان استفاده نمود و در $GFR = 20-40 \text{ mL/min}$ با احتیاط و با کمترین دوز 0.5 mg/day قبل از وعده اصلی غذا شروع می‌شود و سپس بر اساس وضعیت قند بیمار دوز آن قبل از سایر وعده‌های غذایی افزایش می‌یابد. استفاده از آن در $GFR < 20 \text{ mL/min}$ مطالعه کافی انجام نشده است (هرچند عوارضی هم گزارش نشده است).

Nateglinide

در کبد متابولیزه می‌شود و متابولیت‌های فعال آن از راه کلیه دفع می‌شود. در CKD ($GFR < 60 \text{ mL/min}$) به دلیل تجمع متابولیت‌های فعال آن باعث هیبوجلیسمی می‌شود بنابراین نباید استفاده شود.

در همودیالیز متابولیت‌های فعال توسط دیالیز برداشته می‌شود بنابراین در این بیماران

می‌توان استفاده نمود.

(DPP-4 Inhibitors) Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors

یک آنزیمی است که روی سطوح بیشتر سلول‌ها وجود داشته و باعث غیر فعال شدن هورمونهای Incretin می‌شود مانند Glucagon – Like Peptide-1 (GLP-1) و Glucose - Dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP) باعث افزایش آزاد شدن انسولین وابسته به گلوکز می‌شود.

Linagliptin

کمتر از ۱۰٪ از راه ادرار دفع می‌شود بنابراین در CKD نیاز به کاهش دوز ندارد اما در ESRD استفاده از آن محدود می‌باشد.

Sitagliptin

عمده از راه ادرار دفع می‌شود (۷۰-۸۰٪). در CKD و ESRD با کاهش دوز توصیه می‌شود و بطور نسبی با همودیالیز برداشته می‌شود.

Saxagliptin

دارو و متابولیت آن از راه ادرار دفع می‌شود بنابراین در CKD و ESRD با کاهش دوز (2.5 mg/day) توصیه می‌شود. با همودیالیز برداشته می‌شود بنابراین دوزهای بعد از دیالیز توصیه می‌شود.

Thiazolidinediones

این داروها باعث افزایش حساسیت بافتی به انسولین و ساپرس کردن تولید گلوکز کبدی

می‌شود.

در کبد متابولیزه می‌شوند و نیاز به کاهش دوز ندارند . به علت احتباس سدیم باعث ایجاد و یا افزایش ادم و تشدید نارسایی قلبی بخصوص در افرادی که نارسایی قلبی زمینه‌ای دارند، می‌شود.

مکانیسم ایجاد ادم تحریک PPAR – Activated Receptor (PPAR Gamma) که باعث افزایش باز جذب سدیم در کانال‌های سدیم سلول‌های اپی تلیال لوله‌های جمع کننده می‌شود.

استفاده از Rosiglitazon به علت تغییرات لیپیدها و افزایش مشکلات قلبی عروقی و افزایش مورتالیته توصیه نمی‌شود.

Pioglitazone

در CKD می‌توان استفاده نمود و نیاز به کاهش دوز ندارد. استفاده از آن در نارسایی قلبی پیشرفته و نیز CKD پیشرفته توصیه نمی‌شود .

Alpha – Glucosidase Inhibitors

باعث کاهش شکسته شدن الیگو و دی ساکاریدها در روده باریک و کاهش جذب آنها می‌شوند بنابراین قندهای بعد از غذا را کاهش می‌دهند . عوارض عمدۀ آنها نفخ و کرامپ‌های شکمی می‌باشد.

Acarbose • به میزان کمی جذب می‌شود و کمتر از ۲٪ از دارو و متابولیت‌های

فعال آن در ادرار دفع می‌شود.

Migitol • جذب بیشتری دارد و از راه ادرار دفع می‌شود .

مطالعات طولانی مدت در مورد استفاده از آنها در CKD وجود ندارد بنابراین در بیماران با $\text{Cr} > 2 \text{ mg/dL}$ توصیه نمی‌شود.

Sodium – Glucose Co-Transporter 2 (SGLT-2) Inhibitors

این داروها به تنها بیانی یا همراه با سایر داروها قابل استفاده می‌باشند، جذب گلوکز را در توبول پروگزیال مهار می‌کنند و باعث گلوکوزوری، کاهش وزن و بهبود در کنترل قند خون می‌شوند. این داروها در $GFR < 45-60 \text{ mL/min}$ توصیه نمی‌شوند. از عوارض این داروها DKA و AKI گزارش شده است که احتمالاً به علت هیپوولمی و هیپوتانسیون می‌باشد.

Glucagon – Like Peptide – 1 (GLP-1) Receptor Agonist

این داروها هورمونهای روده‌ای (Incretins) را تقلید می‌کنند، منجر به آزاد شدن انسولین، تاخیر در ترشح گلوکاگون، تاخیر در تخلیه معده می‌شود. علاوه بر آن باعث کاهش اشتها و کاهش وزن نیز می‌شوند. این داروها مورد تایید FDA جهت استفاده همزمان با متفورمین و سولفونیل اورها می‌باشند اگر چه همراه با انسولین نیز استفاده می‌شوند. این داروها زیر جلدی بوده و استفاده از آنها بصورت Regular (۱-۲ بار در روز) و Extended Release (یک بار در هفتگی) می‌باشند. عوارض این داروها تهوع و پانکراتیت می‌باشد اما AKI، افزایش کراتینین و تشدييد CKD نیز گزارش شده است.

- Exenatid : کلیرانس آن با کاهش GFR می‌یابد، توصیه می‌شود که در $GFR = 30-50 \text{ mL/min}$ با احتیاط استفاده شود و کمتر از 30 اجتناب شود.
- Dulaglutide و Albiglutide : نیاز به کاهش دوز در CKD ندارند اما با توجه به گزارشات AKI و افزایش Cr در این بیماران باید با دوز کم شروع و با احتیاط افزایش یابد.

- **Amylin Analog** : این دسته همراه با انسولین از سلولهای بتا پانکراس ترشح می‌شود و در بیماران دیابتی سطح آن پائین می‌باشد.
- **Pramlintide** : همراه غذا و با انسولین در دیابت نوع I و II استفاده می‌شود. در CKD نیاز به کاهش دوز ندارد.

درمان کنترل قند خون در بیماران دیالیزی

همودیالیز

در بیماران دیابت نوع II که تحت درمان همودیالیز می‌باشند توصیه به شروع انسولین Repaglinide (Grade = 2C) اگر چه می‌توان از داروهای خوراکی مانند: Clipizide و نیز استفاده نمود.

دیالیز صفاقی

در بیمارانی که قبلاً تحت درمان داروهای خوراکی بوده‌اند و یا پس از شروع دیالیز صفاقی دیابتیک شده‌اند درمان خوراکی توصیه می‌شود (Grade = 2C)، که می‌توان از Clipizide و Repaglinide استفاده نمود.

در صورت عدم کنترل قند با این داروها انسولین توصیه می‌شود که روش زیر جلدی بر روش داخل پریتونئال ارجحیت دارد.

در بیمارانی که از محلول‌های Icodextrin استفاده می‌کنند، در روش‌های آتریماتیک (GDH – PQQ) Enzyme Glucose Dehydrogenase Pyrvoloquine اندازه‌گیری قند خون Quinone، به طور کاذب قند خون بالا گزارش می‌شود و این مشکل تا ۲ هفته بعد از قطع Icodextrin ادامه دارد.

Table 1. Dose Adjustment for Medications for Diabetes in CKD

Medication class	CKD stages 3 and 4 and predialysis stage 5
First-generation sulfonylureas	
Acetohexamide**	Avoid use
Chlorpropamide	eGFR 50–80: reduce dose by 50 % eGFR < 50: avoid use
Tolazamide	Avoid use
Tolbutamide	Avoid use
Second-generation sulfonylureas	
Glipizide	eGFR < 30: use with caution
Glimepiride	eGFR < 60: use with caution eGFR < 30: avoid use
Glyburide	Avoid use
Gliclazide**	No dose adjustment
Glinides	
Repaglinide	No dose adjustment but may wish to use caution with eGFR < 30
Nateglinide	eGFR < 60: avoid use (but may consider use if patient is on hemodialysis)
Biguanides	
Metformin***	Per FDA, do not use if serum Cr \geq 1.5 mg/dL in men \geq 1.4 mg/dL in women Consider eGFR \geq 45–59: use caution with dose and follow renal function closely (every 3–6 months) eGFR \geq 30–44: max dose 1000 mg/day or use 50% dose reduction. Follow renal function every 3 months. Do not start as new therapy. eGFR < 30: avoid use
Thiazolidinediones	
Pioglitazone	No dose adjustment
Rosiglitazone	No dose adjustment
Alpha-glucosidase inhibitors	
Acarbose	serum Cr $>$ 2 mg/dL: avoid use
Miglitol	eGFR < 25 or serum Cr $>$ 2 mg/dL: avoid use
DPP-4 inhibitor	
Sitagliptin	eGFR \geq 50: 100 mg daily eGFR 30–49: 50 mg daily

Medication class	CKD stages 3 and 4 and predialysis stage 5 eGFR < 30: 25 mg daily
Saxagliptin	eGFR > 50: 2.5 or 5 mg daily
	GFR ≤ 50: 2.5 mg daily
Linagliptin	No dose adjustment
Alogliptin	eGFR > 60: 25 mg daily
	eGFR 30–59: 12.5 mg daily
	eGFR < 30: 6.25 mg daily
SGLT2 inhibitors	
Canagliflozin	eGFR 45 to < 60: max dose 100 mg once daily
	eGFR < 45, avoid use
Dapagliflozin	eGFR < 60, avoid use
Empagliflozin	eGFR < 45, avoid use
Dopamine receptor agonist	
bromocriptinemesylate	No dose adjustment known but not studied: use with caution
Bile acid sequestrant	
Colesevelam	No dose adjustment known but limited data
GLP-1 Agonists	
Exenatide	eGFR 30–50: use caution
	eGFR < 30: avoid use
Liraglutide	No dose adjustment but use caution when starting or titrating the dose
Albiglutide	No dose adjustment needed
Dulaglutide	No dose adjustment needed
Amylin analog	
Pramlintide	No dose adjustment known but not studied in ESRD

*Adjust dose based on patient response

**Not available in the U.S.

***Recommendations are controversial

Table 2. Oral glycaemia-lowering drugs: mechanisms of action

Drug class	Mechanisms of action	Examples (alphabetical order)
Biguanides	- Decrease hepatic glucose production - Increase insulin sensitivity - Increase insulin-mediated utilization of glucose in peripheral tissues	Metformin
Sulfonylureas	- Decrease glucose intestinal absorption - Stimulate insulin secretion from the pancreas	Acetohexamide, chlorpropamide, glibenclamide, gliclazide, gliburide, glimeperide, glipizide, gliquidone
Meglitinides	- Closes K-ATP channels on β -cell plasma membranes	Nateglinide, repaglinide
Alfa glucosidase inhibitors	- Stimulate pancreatic insulin secretion by closing K-ATP channels on β -cell plasma membranes - Block the action of the α -glucosidase with reduced hydrolysis of complex saccharides	Acarbose, miglitol
Glitazones	- Reversible inhibition of the pancreatic enzyme α -amylase - Reduce insulin resistance - Increase glucose uptake in muscles and adipose tissue	Pioglitazone
DPP-IV inhibitors	- Decrease hepatic glucose production - Inhibit DPP-4, which inactivates endogenous incretins	Alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin,
Incretin mimetics	- Promote glucose dependent insulin secretion by pancreatic β cells - Suppress glucagon secretion	Exenatide, liraglutide, lixisenatide
Amylin analogues	- Slow gastric emptying - Regulate glucose levels in response to food intake	Pramlintide
SLT-2 inhibitors	- Control gastric emptying and postprandial glucagon secretion - Reduce food intake by increasing satiety - Block the sodium/glucose transport protein subtype 2, thus increasing renal loss of glucose	Canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin

References

1. Hahr AJ and Molitch ME. Management of Diabetes Mellitus in Patients with Chronic Kidney Disease. Clinical Diabetes and Endocrinology. 2015; 1:2.
2. Clinical Practice Guideline, Clinical Practice Guideline on Management of Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease Stage 3b or Higher (eGFR < 45 mL/min). Nephrol Dial Transplant. 2015;30:ii1–ii142.
3. www.uptodate.com/ Management of Hyperglycemia in Patients with Type 2 Diabetes and Pre-dialysis Chronic Kidney Disease or End-stage Renal Disease. 2016.

درمان‌های غیردارویی در دیابتیک نفروپاتی

Non Pharmacologic Treatment of Diabetic Nephropathy

دکتر حسن ارگانی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

امروزه دیابت تبدیل به یک بیماری گسترده در سراسر دنیا شده و میلیون‌ها نفر به آن مبتلا هستند. طبق آخرین آمار در آمریکا از هر ۴ نفر بالای سن ۶۰ سال یک نفر به این بیماری مبتلاست. عواملی مانند تغذیه ناصحیح، کاهش کیفیت مواد غذایی، چاقی و ازدیاد وزن، بی تحرکی، استعمال دخانیات و مصرف بی رویه نوشیدنی‌های حاوی الکل، آلودگی هوا و غیره شانس ابتلا به بیماری دیابت را افزایش می‌دهند و از طرفی دیگر تشخیص دیر هنگام این بیماری روند درمان و بهبود را دشوارتر می‌کند.

شاخص‌هایی که برای درمان مناسب نفروپاتی دیابتیک در نظر گرفته شده‌اند شامل موارد زیر می‌باشند:

- قند خون (HbA1C : ۵، ۵-۷، ۶)
- کنترل مناسب فشارخون (فشار خون کمتر از ۱۳۰/۸۰) ترجیحاً با داروهای ACEI و ARB
- درمان مناسب هیپرلیپیدمی (بطوریکه LDL زیر ۱۰۰ در دسی لیتر باشد)
- درمان مناسب کم‌خونی
- درمان جایگزینی با ویتامین D_۳
- دوری از مصرف سیگار

- فعالیت فیزیکی مناسب و مراقبت از زخم‌های دیابتیک
- موارد قید شده در فوق باید با درمان‌های دارویی و یا غیردارویی سبب کند شدن و به تاخیر افتادن نارسائی کلیه ناشی از دیابت گردد.
- در این میان طب سنتی ایرانی، طب چینی، طب هندی و طب آفریقائی در این مهم نقش ایفا نموده‌اند.

۵ شاخص مهم در این راستا عبارتند از :

تجویز رژیم غذائی مناسب، فعالیت فیزیکی مناسب، مانیتورینگ فشارخون و قند بیماران و آموزش‌های لازم برای تغییر و تصحیح زندگی روزمره بیماران

۱- آموزش

آموزش بیماران باید بر اساس انتقال اطلاعات مفید راجع به تغذیه و فعالیت فیزیکی مناسب و تصحیح قندخون باشد در این مورد بیمار می‌تواند از طریق اینترنت به پزشک و آزمایشگاه در صورت لزوم دسترسی داشته باشد (مثلا در موارد فشار خون بالا و یا زخم دیابتیک) و بتواند فیدبک مناسب را از آنها بگیرد.

۲- کنترل فشار خون

بهتر است روزانه در منزل فشار خود را کنترل کرده و پزشک خود را در جریان امر قرار دهد. مشخص شده است که با کنترل فشارخون که اولین قدم آن کم کردن نمک غذایی می‌باشد مورتالیتی و موربیدیتی بیماران با نفوropاتی دیابت کاهش قابل توجهی نشان می‌دهد. مصرف داروهای ضد فشار خون اگر توام با کاهش مصرف نمک رژیم غذایی نباشد، نه تنها ریسک نارسایی کلیه و سیر پیشرفت نفوropاتی دیابتیک را کند نمی‌کند بلکه ممکن است حتی آنرا تشدید نماید.

۳- دوری از مصرف سیگار

مشخص شده است که کشیدن سیگار در بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتیک به منزله جرقه‌ای در مخزن بنزین است. مصرف سیگار در این بیماران باعث افزایش LDL و VLDL و کاهش HDL می‌گردد.

با مصرف سیگار OX-LDL بیشتر شده و افزایش اسید های چرب آزاد اتفاق می‌افتد و آن نیز به نوبه خود باعث کاهش تولید نتریک اکساید آندوتیلیالی (e-NOS) شده و باعث آسیب آندوتیلیوم عروق و در نهایت تشدید نفروپاتی می‌گردد.

مصرف سیگار در این افراد همچنین باعث افزایش TGF-B و افزایش PKC می‌گردد و اینها نیز به نوبه خود باعث افزایش استرس اکسیداتیو در کلیه می‌گردد و تشدید پروتئینوری را بدنبال دارد.

مشخص شده که حتی افرادی که بصورت پاسیو در معرض دود سیگار افراد سیگاری قرار می‌گیرد بیشتر و سریعتر دچار نارسائی کلیه می‌گردند. رسیک نارسائی کلیه نیز با افزایش تعداد سیگار نسبت مستقیم دارد.

۴- نقش تغذیه

طبق توصیه انجمن دیابت آمریکا میزان کالری مصرفی در هر بیمار به بیمار دیگر متغیر است. محدودیت مصرف پروتئین در این بیماران باعث بهتر شدن GFR و به تعویق افتادن نارسائی کلیه می‌گردد.

میزان مصرف روزانه نمک در این افراد باید کمتر از ۵ گرم روزانه باشد. مصرف سبزیجات و میوه‌های تازه و مصرف کافی آب و مایعات و مصرف چای، میوه و نان جو از اهمیت خاصی در این بیماران برخوردار است.

میوه‌های فیبر دار بهتر از آبمیوه در این بیماران بوده و کاهش کالری و افزایش فیبر آنها باعث کنترل بهتر قند خون می‌گردد.

صرف زنجبيل، آلوئورا، قارچ‌های مخصوص برزیلی، چای سبز، زردچوبه، زعفران و انواع گیاه‌های بومی و میوه‌هایی مانند میوه ستاره‌ای باعث به تعویق افتادن و کندشدن سیر پیشرفت نفروپاتی دیابتی با مکانیسم‌های مختلف می‌گردد.

حبوبات نیز که منبع بالقوه برای پروتئین گیاهی می‌باشند که اثرات مفیدی در نفروپاتی دیابتی دارند. اثرات ضد چربی و کاهنده فشارخون و قند خون در لپه، لوبيا، عدس و نخود وجود دارد.

اثرات مفید گیاهان در کنترل دیابت بیشتر از همه در برگ‌های گیاهان و در مرحله بعد در ریشه گیاهان و سپس در پوست درختان و در مرحله آخر در دانه گیاهان وجود دارد. مصرف میوه انبه مشخص شده است که باعث کاهش BUN و Cr و کاهش وزن کلیه در نفروپاتی دیابتی می‌گردد.

اثر میوه فوق به علت ماده‌ای به نام Mangiferin صورت می‌گیرد که با مهار آزاد سازی TNF- α و همچنین مهار Advanced Glycosylated End Product و همچنین PKC این عمل را انجام می‌دهد.

اثرات دانه انگور قرمز نیز بسیار مفید و موثر گزارش شده است. این میوه با افزایش پروآنتوسیانیدین باعث کاهش استرس اکسیداتیو و کاهش پروتئینوری در نفروپاتی دیابتیک می‌گردد. اثرات سیر تازه و مانده نیز در بهبودی نفروپاتی دیابتی مفید تشخیص داده شده است. از بین گوشت‌های سفید و قرمز در این بیماران گوش سفید ارجحیت دارد زیرا باعث کاهش پروتئینوری و هیپرلیپیدمی می‌گردد.

۵- فعالیت و ورزش

در این بیماران هیچگونه محدودیتی برای انجام ورزش وجود ندارد بشرطی که در این افراد ایسکیمی حاد کرونری و ایسکیمی اندامها وجود نداشته باشد. در این افراد حداقل ۳ بار در هفته و هر بار به میزان ۶۰ تا ۸۰ درصد حداکثر ضربان قلب به مدت ۳۰ تا ۶۰ دقیقه

ورزش هوایی توصیه می‌گردد. این افراد اگر ۱۲ هفته بصورت مرتب ورزش کنند ترشح فاکتور نوروترفیک مغزی (Neutrophic Brain Factor) از پلاکتها افزایش یافته و جلوی آزایمیر و افسردگی را گرفته و بیوژه در افراد چاق در نفروپاتی دیابتی تیپ II موثر است. بطور خلاصه درمانهای غیر دارویی برای کنترل نفروپاتی دیابتیک درمانهای جدا از درمانهای دارویی نبوده بلکه به کمک آنها می‌تواند کنترل پروتئینوری، فشارخون و سیر پیشرفت نارسایی کلیه را بهبود بخشد.

References

1. Ashrafi AT, Shirpur A, Farshid A, et al. The effect of ginger on diabetic nephropathy, plasma antioxidant capacity and lipid peroxidation in rats. Food Chemistry. 2007; 1:148-153 .
2. Hsu CH, et al. AgaricusBlazeiMurill in combination with metformin and gliclazide improves insulin resistance in type 2 diabetes: a randomized, double-blinded, and placebo-controlled clinical trial. J Altern Complement Med. 2007; 13(1):97-102.
3. Altinozetal E. Human and Experimental Toxicology. 2015; 34(2):127–134.
4. Ting Ting Zhao. PLOS ONE. 2014; Volume 9, Issue 3.
5. 5-Ni Zeng, Xing Lin, Qingwei Wen, et al. Toxicology Letters. 2013; 219:77-84.
6. Singhal P1, Kaushik G, Mathur P. Antidiabetic potential of commonly consumed legumes: a review. Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 2014; 54:655–672.
7. Mohammed A, et al. African Medicinal Plants. Planta Med. 2014; 80:354–377.
8. Lee ES, Kim HM, Kang JS, et al. Oleanolic acid and N-acetylcysteine ameliorate diabetic nephropathy through reduction of oxidative stress and endoplasmic reticulum stress in a type 2 diabetic rat model. Nephrol Dial Transplant. 2016; 31(3):391-400.

9. Oliboni LS, et al. Hepatoprotective, cardioprotective, and renal-protective effects of organic and conventional grapevine leaf extracts on Wistar rat tissues. Anais da Academia Brasileira de Ciencias. 2011; 83:1403–11.
10. Gross JL, Zelmanovitz T, Moulin CC, et al. Effect of a chicken-based diet on renal function and lipid profile in patients with type 2 diabetes: a randomized crossover trial. Diabetes Care. 2002; 25(4):645-51.
11. Lee SS, Yoo JH, Kang S, Woo JH, et al. The Effects of 12 Weeks Regular Aerobic Exercise on Brain-derived Neurotrophic Factor and Inflammatory Factors in Juvenile Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. J PhysTher Sci. 2014; 26(8):1199-1204.

تغذیه در بیماری مزمن کلیه

Nutrition in CKD

ارزیابی وضعیت تغذیه در بیماری مزمن کلیه Evaluation of Nutrition Status in CKD

دکتر فرحناز دادرس، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

سوء تغذیه در بیماران در مراحل پیشرفته نارسایی مزمن کلیه شایع است و با افزایش مرگ و میر، موربیدیتی و افزایش هزینه‌های مراقبتی بهداشتی همراه است.

سوء تغذیه پروتئین – انرژی (Protein-Energy Malnutrition = PEM) واضح قبل از دیالیز نادر است، اما دریافت مواد غذایی با کاهش فیلتراسیون گلومرولی کاهش می‌یابد. در بیماران دیالیزی بر اساس پارامترهای تغذیه‌ای انتخاب شده و حدود استفاده شده برای تعیین تعریف سوء تغذیه، شیوع ۱۸–۷۵٪ از کمبود پروتئین گزارش شده است. بنابراین ارزیابی و بهبود وضعیت تغذیه برای بهبود کیفیت زندگی، بهبود آینده و عاقبت بیماران از نظر کلینیکی و کاهش هزینه‌ها نقش مهمی دارد.

ارزیابی وضعیت تغذیه بیماران شامل چندین مرحله است: اندازه‌گیریهای آنتروپومتریک، تستهای بیوشیمیایی، پروفایل کلینیکی و ارزیابی کفايت مواد غذایی دریافتی و عادات غذایی. برای اهداف بیماریابی، ارزیابیهای ساده که نیاز به کمترین همکاری بیماران و آموزش افراد داشته باشد کمک کننده است و می‌تواند اولویت بیمارانی را که نیاز به بررسی‌های دقیق تر دارند را مشخص نمایند.

در حال حاضر تستهای بیوشیمیایی راه عملی کلینیکی است که برای تعیین وجود سوء تغذیه، التهاب و یا هردو در نارسایی مزمن کلیه استفاده می‌شود. بررسی میزان دریافت مواد غذایی نیز می‌تواند برای بیماریابی استفاده شود.

نوشتن روزانه میزان و نوع مواد غذایی و یا روش یادآوری میزان و نوع مواد غذایی مصرف شده در ۲۴ ساعت گذشته می‌تواند تاثیر مشاوره تغذیه را معین و راهی برای راهنمایی تغذیه‌ای دقیق‌تر بیماران باشد.

هدف ارزیابی آنتروپومتریک بررسی کمی ذخیره انرژی به صورت چربی و توده عضلانی است. ابزار مفید این بررسی، میزان ضخامت چربی قسمت فوقانی بازو، میزان قطر میانی بازو، وزن و تغییرات وزن در طول زمان می‌باشد که می‌توان کفایت دریافت مواد غذایی را به طور عملی مانیتور کرد.

راهنمای شماره ۱ (KDOQI Guideline 1)

ارزیابی وضعیت تغذیه بیماران دیالیزی مزمن باید با استفاده از روش‌های ارزشمند و تکمیل کننده باشد و هیچ روش منفردی که بتواند اطلاعات کاملی از وضعیت تغذیه بیمار در اختیار بگذارد وجود ندارد و استفاده از بررسی فاکتورهای متعدد حساسیت و اختصاصی بودن اطلاعات را افزایش می‌دهد.

سطح ۱ ارزیابی

تعیین ریسک فاکتورهایی که شанс از دست دادن پروتئین – انرژی (Protein – Energy Wasting) = PEW را افزایش می‌دهند:

- بیماریها و وضعیتهايی که باعث تغییر در وضعیت تغذیه بیماران می‌شوند:
- دریافت ناکافی یا بیش از حد مواد غذایی
- وضعیت دندانها
- کاهش تماس یا افراد جامعه
- وضعیت رفتاری شامل افسردگی یا اختلال شناختی تغییر در متابولیسم مواد غذایی، داروهای نامناسب یا اقدامات درمانی نامناسب

- کاهش یا افزایش وزن غیر ارادی
- نیاز به کمک برای مراقبت از خود
- مشکلات عملکرد نظیر محدودیتهای حسی - حرکتی

سطح ۲ ارزیابی

این افراد دارای ریسک فاکتورهایی هستند که در سطح ۱ مشخص شده است.

بررسی‌های سطح ۲ :

- اندازه‌گیری‌های آنتروپومتریک و بررسی‌های ترکیب بدن، وزن و تغییرات وزن در طول

زمان

Lean Body Mass شامل وزن بدن منهای وزن چربی بدن

Mid Arm Circumference قطر عضلات در قسمت میانی بازو اندازه گرفته می‌شود.

روشی ساده است ولی غیر طبیعی بودن آن در سوء تغذیه پیشرفته اتفاق می‌افتد.

محاسبه آن با این فرمول می‌باشد:

- MAMC (Midarm Muscle Circumference) =

Midarm Circumference - 3.142 . Triceps Skinfold Thickness

ارزیابی ترکیب بدن با استفاده از DEXA (Body Composition Dual-Energy

BIA (Bioelectrical Impedance Analysis) و X-ray Absorptiometry توان

میزان توده عضلانی، توده چربی، میزان آب و مواد معدنی اسخوان را بدست آورد.

ارزیابی‌های بیوشیمیایی

اندازه‌گیری سطح آلبومین، پرآلبومن، ترانسفرین، کراتینین، کلسترول می‌توانند کمک

کننده باشند. ولی هر یک مزايا و معایب خاصی دارد که به تفکیک توضیح داده می‌شود.

ارزیابی میزان دریافت مواد غذایی

مصاحبه با بیمار از نظر تعیین مواد غذایی دریافتی و محاسبه میزان دقیق انرژی - پروتئین بسیار مفید است.

راهنمای شماره ۲ (KDOQI Guideline 2)

- ارزیابی وضعیت تغذیه بیماران تحت همودیالیز مزمن باید به طور مداوم بر اساس سطح آلبومین سرم قبل دیالیز، درصد وزن معمول بدن، درصد استاندارد وزن بدن، ارزیابی کلی وضعیت تغذیه و عملکرد بیمار، مصاحبه میزان و نوع مصرف مواد غذایی و Subjective و Global Assessment nPNA است.

- ارزیابی‌های بیوشیمیایی اندازه‌گیری سطح آلبومین، پرآلبومن، ترانسفرین، کراتینین، کلسترول می‌توانند کمک کننده باشند. ولی هر یک مزايا و معایب خاصی دارد که به تفکیک توضیح داده می‌شود.

Table 1
KDOQI Biochemical Testing Regimen in Stages 2–5 CKD (3)

<i>Marker type</i>	<i>Marker</i>	<i>Measurement frequency</i>
Routine	Predialysis serum albumin	Monthly in maintenance dialysis (every 1–3 months in CKD)
	nPNA	Monthly (every 3–4 months for peritoneal dialysis; every 3–4 months in CKD)
Confirmatory Screening	Predialysis serum prealbumin	As needed
	Predialysis serum creatinine	As needed
	Predialysis serum cholesterol	As needed
	Creatinine index	As needed

CKD, Chronic kidney disease; nPNA, normalized protein equivalent of nitrogen

راهنمای شماره ۳

آلبومین سرم

اندازه‌گیری سطح آلبومین سرم یک راه با ارزش و مفید از نظر کلینیکی است که وضعیت پروتئین – انرژی را در بیماران دیالیزی نشان می‌دهد. سطح آلبومین قبل از دیالیز نمایشگر ذخایر پروتئین احتشایی است. سطح آلبومین ≤ 4 یک هدف می‌باشد. سطح آلبومین پایین در زمان شروع دیالیز یا در سیر دیالیز مزمن پیشگویی کننده افزایش خطر مرگ و میر در آینده می‌باشد.

افراد با سطح پایین آلبومین باید از نظر سوء تغذیه پروتئین – انرژی بررسی شوند. سن بالا، جنس زن، نژاد سفید، بیماریهای مزمن و در سال اول دیالیز بودن از فاکتورهای غیر قابل تغییر است که با هیپوآلبومینمی همراهی دارند. وجود التهاب حاد و مزمن باعث کاهش آلبومین و محدودیت اختصاصی بودن این مارکر برای بررسی وضعیت تغذیه می‌شود.

راهنمای شماره ۴

پرآلبومین

سطح پرآلبومین نظیر آلبومین روش ارزشمندی برای بررسی وضعیت تغذیه در بیماران دیالیزی است و میزان Visceral Protein Pool Size را نشان می‌دهد. سطح پرآلبومین کمتر از ۳۰ میلیگرم در دسی لیتر باید از نظر PEM بررسی شوند و نیز یک فاکتور خطر پیشگویی کننده مرگ و میر در آینده می‌باشد.

التهاب حاد و مزمن باعث کاهش پرآلبومین و کاهش اختصاصی آن می‌شود. نیمه عمر پرآلبومین دو روز است و بنابراین بسیار به وضعیتها بیکار است. سطح سرمی پرآلبومین قبل از دیالیز مستقیماً کالری و انرژی منجر شده باشد، حساس است. با سایر مارکرهای بیوشیمیایی سوء تغذیه، وزن قبل از دیالیز و شواهد BIA ارتباط دارد.

راهنمای شماره ۵

سطح کراتینین سرم

سطح کراتینین سرم قبل دیالیز و ایندکس کراتینین منعکس کننده مجموع دریافت غذاهای حاوی کراتینین (گوشت) و تولید اندوژن کراتینین منهای (دفع ادراری و برداشت کراتینین از راه دیالیز و تخریب اندوژن کراتینین) است.

افراد با سطح کراتینین قبل دیالیز کمتر از ۱۰ میلی گرم/دسی لیتر باید از نظر PEM و از دست رفتن توده عضلانی بررسی شوند. ایندکس کراتینین پایین، بدون کلیرانس کراتینین از طریق ادراری، نمایانگر دریافت پایین پروتئین و کاهش توده عضلانی و همراه با خطر افزایش مرگ و میر است.

راهنمای شماره ۶

کلسترول سرم

سطح کلسترول یک مارکر ارزشمند و از نظر کلینیکی مفید در ارزیابی وضعیت پروتئین انرژی بیماران تحت دیالیز مزمن است.

افراد با سطح کلسترول پایین یا حداقل نرمال ۱۵۰ – ۱۶۰ میلیگرم/دسی لیتر یا سطوح کاهش یابنده باید از نظر کمبودهای تغذیه‌ای مورد بررسی قرار گیرند و این موارد با افزایش خطر مرگ و میر همراه است. کاهش سطح کلسترول می‌تواند علاوه بر کمبود پروتئین – انرژی مزمن ناشی از وجود وضعیتهای بیماری نظیر التهاب باشد.

راهنمای شماره ۷

مصاحبه با بیمار از نظر تعیین مواد غذایی دریافتی و محاسبه میزان دقیق انرژی – پروتئین بسیار مفید است.

ارزیابی میزان دریافت مواد غذایی



Mini Nutritional Assessment MNA^{*}

Last name:	First name:			
Sex:	Age:	Weight, kg:	Height, cm:	Date:

Complete the screen by filling in the boxes with the appropriate numbers. Total the numbers for the final screening score.

Screening

A Has food intake declined over the past 3 months due to loss of appetite, digestive problems, chewing or swallowing difficulties?

- 0 = severe decrease in food intake
- 1 = moderate decrease in food intake
- 2 = no decrease in food intake

B Weight loss during the last 3 months

- 0 = weight loss greater than 3 kg (6.6 lbs)
- 1 = does not know
- 2 = weight loss between 1 and 3 kg (2.2 and 6.6 lbs)
- 3 = no weight loss

C Mobility

- 0 = bed or chair bound
- 1 = able to get out of bed / chair but does not go out
- 2 = goes out

D Has suffered psychological stress or acute disease in the past 3 months?

- 0 = yes
- 2 = no

E Neuropsychological problems

- 0 = severe dementia or depression
- 1 = mild dementia
- 2 = no psychological problems

F1 Body Mass Index (BMI) (weight in kg) / (height in m²)

- 0 = BMI less than 19
- 1 = BMI 19 to less than 21
- 2 = BMI 21 to less than 23
- 3 = BMI 23 or greater

IF BMI IS NOT AVAILABLE, REPLACE QUESTION F1 WITH QUESTION F2.
DO NOT ANSWER QUESTION F2 IF QUESTION F1 IS ALREADY COMPLETED.

F2 Calf circumference (CC) in cm

- 0 = CC less than 31
- 3 = CC 31 or greater

Screening score

(max. 14 points)

12-14 points: Normal nutritional status

8-11 points: At risk of malnutrition

0-7 points: Malnourished

راهنمای شماره ۸

Protein Equivalent of Total Nitrogen Appearance (PNA)

PNA روشی ارزشمند برای اندازه‌گیری میزان خالص تخریب پروتئین و دریافت پروتئین در بیماران تحت همودیالیز مزمن است.

در وضعیت باثبات میزان تعادل نیتروژن (اختلاف بین دریافت و از دست دادن نیتروژن) صفر یا کمی مثبت است. با محاسبه میزان تغییرات نیتروژن اوره ادرار و سرم و مایع دیالیز در فاصله بین دو دیالیز می‌توان آن را محاسبه کرد. از آنجا که میزان تخریب پروتئین در شرایط کم غذایی و نیاز به مصرف پروتئین به میزان زیادی تحت تاثیر توده بدن است، بنابر این اغلب این اندازه‌گیری بر اساس وزن بدن تعديل می‌شود. (Normalized PNA: (Normalized Protein Nitrogen Appearance) جداول آنتروپومتریک توصیه می‌شود.

در بیماران تحت همودیالیز فرمول آن :

$$\text{PCR} = 0.22 + (0.0356 \cdot \text{ID Rise in BUN} \cdot 24)$$

ID Intervals (hrs)

و یا فرمول بر اساس کفایت دیالیز می‌باشد:

$$\text{PCR} = (0.0136 \cdot F) + 0.251$$

$$F = Kt/V \cdot (\{\text{Predialysis BUN} + \text{Postdialysis BUN}\} : 2)$$

در بیماران تحت دیالیز صفاقی از این دو فرمول استفاده می‌شود فرمول ۱ :

$$\text{PNA (g/d)} = 20.1 + 7.5 \text{ UNA (g/d)}$$

$$\text{UNA (g/d)} = \text{Urinary Urea Losses (g/d)} + \text{Dialysate Urea Losses (g/d)}$$

فرمول ۲ اگر میزان دفع پروتئین از مایع دیالیز اندازه‌گیری شود:

$$\text{PNA (g/d)} = 15.1 + 6.95 \text{ UNA (g/d)} + \text{Dialysate Protein Loss (g/d)}$$

راهنمای شماره ۹

Subjective Global Nutritional Assessment (SGA)

روشی ارزشمند و مفید از نظر کلینیکی برای ارزیابی وضعیت پرتوئین انرژی در بیماران تحت همودیالیز مزمن است.

SUBJECTIVE GLOBAL ASSESSMENT OF Nutrition STATUS

TABLE I

Features of subjective global assessment (SGA)

(Select appropriate category with a checkmark, or enter numerical value where indicated by "#".)

A. History

1. Weight change

Overall loss in past 6 months: amount = # _____ kg; % loss = #

Change in past 2 weeks: _____ increase,
_____ no change,
_____ decrease.

2. Dietary intake change (relative to normal)

_____ No change,
 _____ Change _____ duration = # _____ weeks
 _____ type: _____ suboptimal liquid diet,
 _____ full liquid diet
 _____ hypocaloric liquids,
 _____ starvation.

3. Gastrointestinal symptoms (that persisted for >2 weeks)

_____ none, _____ nausea, _____ vomiting, _____ diarrhea, _____ anorexia

4. Functional capacity

_____ No dysfunction (e.g., full capacity),
 _____ Dysfunction _____ duration = # _____ weeks.
 _____ type: _____ working suboptimally,
 _____ ambulatory,
 _____ bedridden.

5. Disease and its relation to nutrition requirements

Primary diagnosis (specify) _____

Metabolic demand (stress): _____ no stress, _____ low stress,

_____ moderate stress, _____ high stress.

B. Physical (for each trait specify: 0 = normal, 1+ = mild, 2+ = moderate, 3+ = severe).

_____ loss of subcutaneous fat (triceps, chest)

_____ muscle wasting (quadriceps, deltoids)

_____ ankle edema

_____ sacral edema

_____ ascites.

C. SGA rating (select one)

_____ A = Well nourished

_____ B = Moderately (or suspected of being) malnourished

_____ C = Severely malnourished

راهنمای شماره ۱۰

آنتروپومتری

این روش شامل اندازه‌گیری درصد وزن فعلی بیمار، درصد وزن استاندارد بیمار، میزان

توده بدن، ضخامت چربی تریسپس، تخمین چربی بدن و میزان عضله در ناحیه میانی بازو می‌باشد.

راهنمای شماره ۱۱

Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA)

روشی دقیق برای ارزیابی ترکیب بدن است که کمتر تحت تاثیر وضعیت هیدراتاسیون بیمار قرار می‌گیرد. برای ارزیابی وضعیت پروتئین – انرژی در طولانی مدت اطلاعات دقیقی در اختیار می‌گذارد.

References

1. Nutrition and Health: Nutrition in Kidney Disease Edited by: L. D. Byham-Gray, J. D. Burrowes, and G. M. Chertow© Humana Press, Totowa NJ.
2. Kopple JD, Greene T, Chumlea WC, et al. Relationship between nutritional status and the glomerular filtration rate: results from the MDRD study. *Kidney Int.* 2000; 57:1688–703.
3. Bailey JL, Franch HA. Nutritional considerations in Kidney disease : Core Curriculum 2010. *Am J Kidney Dis.* 2010; 55(6):1146-61.
4. Noori N, Kovesdy CP, Bross R, et al. Novel equations to estimate lean body mass in maintenance hemodialysis patients . *Am J Kidney Dis.* 2011; 57(1):130-9.
5. Leavey SF, Strawderman RL, Young EW et al. Cross-sectional and longitudinal predictors of serum albumin in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2000; 58:2119–28.
6. Christian Combe, MD, PhD, Keith P. McCullough, MS, Yasushi Asano, MD, Nancy Ginsberg, MS, RN, Bradley J. Maroni, MD, and Trinh B. Pifer, MPH. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) and the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): Nutrition Guidelines, Indicators, and Practice. *American Journal of Kidney Diseases.* Vol 44, No 5,

- Suppl 2 (November), 2004: pp S39-S46s.
7. Chertow GM, Ackert K, Lew NL, Lazarus JM, Lowrie EG. Prealbumin is as important as albumin in the nutritional assessment of hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2000; 58:2512–7.
 8. Ikizler TA, Wingard RL, Harvell J, Shyr Y, Hakim RM. Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: a prospective study. *Kidney Int.* 1999; 55:1945–51.
 9. National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39(2 Suppl 1):S1–S266.
 10. Iseki K, Yamazato M, Tozawa M, Takishita S. Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002; 61:1887–93.
 11. Furstenberg A, Davenport A. Comparison of multifrequency bioelectrical impedance analysis and dual-energy X-ray absorptiometry assessments in outpatient hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2011; 57(1):123-9.

مدیریت تغذیه در بیماری مزمن کلیه

Management of Nutrition in CKD Patients

دکتر شکوفه ساوج، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

مقدمه

وظیفه کلیه دفع مواد زائد و تنظیم حجم و حفظ مایعات بدن است. با بروز اختلال در عملکرد کلیه، عوارضی مانند تجمع مایع، ازوتمی، اسیدوز، هیپرکالمی و هیپرفسفاتمی و هیپرکلسیمی و هیپرلیپیدمی و سوء تغذیه اتفاق می‌افتد. تغذیه نقش مهمی در مراقبت از بیمار CKD دارد. تغذیه مناسب علاوه بر کاهش علائم بالینی ناشی از CKD، در جلوگیری از پیشرفت عارضه کلیوی موثر است. از طرفی شاخص‌های تغذیه مانند آلبومین نقش پیش‌گیری کننده در بروز مرگ و میر و عوارض بیماری دارد.

مواد غذایی مورد نیاز فرد شامل مواد غذایی اساسی (کربوهیدرات، چربی، پروتئین)، ویتامین‌ها، مواد معدنی و آب است.

فاکتورهای موثر بر تغذیه

۱- ترکیبات مواد غذایی شامل میزان دریافت انرژی، نحوه آماده سازی مواد غذایی و تداخل مواد غذایی

۲- عوامل گیرنده: سن، جنس، ویژگی ژنتیک و بیماریهای زمینه‌ای

انرژی

میزان مصرف انرژی در بیماران CKD مساوی و تا حدودی کمتر از افراد سالم است. بیماریهای التهابی و دیالیز میزان نیاز به انرژی را افزایش می‌دهد. مقدار انرژی مورد نیاز هر فرد حدود 35 kcal/kg - 30 kcal/kg محاسبه می‌شود. تعادل نیتروژنی مناسب و مثبت برقرار می‌کند و از دفع نیتروژن در ادرار جلوگیری می‌کند.

انرژی مورد نیاز افراد مسن کم تحرک (سن بالای ۶۰ سال) و افراد چاق $BMI > 25$ حدود 30 Kcal/kg در روز محاسبه می‌شود.

کربوهیدرات

بیماران CKD در معرض اختلال متابولیسم و مقاومت به انسولین، اختلال ترشح انسولین و عدم تحمل گلوکز هستند.

در بیماران مرحله ۴-۵ CKD، مقاومت به اثر انسولین وجود دارد که این امر به علت اختلال در قسمت Receptor Post Receptor است. چاقی، مصرف استروئید و مهارکنندهای کلسینورین باعث تشدید عارضه فوق می‌شوند.

برداشت انسولین در $GFR < 40 \text{ cc/min}$ دچار اختلال می‌شود که این امر باعث بروز هیپوگلیسمی می‌شود. هیپرپاراتیروئیدیسم بر روی ترشح انسولین دخالت دارد. با توجه به موارد فوق رژیم غذایی باید حاوی مقادیر قابل ملاحظه‌ای از کربوهیدرات‌های پیچیده باشد (Lower Glycemic Index). البته این دسته از کربوهیدرات‌ها حاوی فسفر و پتاسیم بالایی هستند که شامل غلات، حبوبات و میوه‌ها می‌شوند که در بیمار در مراحل پیشرفته محدودیت مصرف وجود دارد که اگر فسفر و پتاسیم با روش‌های دیگر کنترل شود امکان مصرف بهتر این دسته از ترکیبات می‌شود. کربوهیدرات‌ها $30\%-35\%$ انرژی را تامین کنند.

متابولیسم چربی

به علت اختلال عملکرد Lipoprotein Lipase و Triglyceride Lipase متابولیسم چربی در کبد دچار اختلال می‌شود و میزان آپولیپوپروتئین‌های پلاسما نیز تغییر می‌کند. این بیماران مستعد هایپرتری گلیسریدمی هستند.

در بیماران مبتلا به سندرم نفروتیک اختلال عملکرد چربی در ۱۰۰-۷۰٪ بیماران دیده می‌شود. که بصورت افزایش LDL، Total Cholesterol، VLDL و همراه با افزایش تری گلیسرید است.

مقدار HDL در بیماران مختلف متغیر است و در سطح آپولیپوپروتئین‌ها تفاوت وجود دارد. نقش تغذیه در تنظیم چربی‌ها به خوبی مورد بررسی قرار نگرفته است. بیشتر توصیه‌ها از جمعیت سالم اقتباس شده است. لذا بر اساس وضعیت چربی، میزان ریسک و پیش آگهی بیمار تصمیم گیری صورت می‌گیرد.

در این بیماران توصیه می‌شود:

- ۱- کنترل وزن بیمار در محدوده مناسب (در بیمارانی که Protein Wasting دارند کاهش وزن توصیه نمی‌شود)
- ۲- انجام ورزش‌های مقاومتی
- ۳- در مراحل اولیه CKD در بیماران مبتلا به سندرم نفروتیک کاهش مصرف گوشت همراه سبزیجات حاوی SOY و روغن ماهی
- ۴- کاهش مصرف چربی اشباع
- ۵- مصرف موادغذایی حاوی چربی اشباع Omega3، Omega6
- ۶- مصرف داروهای کاهنده چربی بر اساس گایدلاین لازم به ذکر است که چربی مواد غذایی باید ۳۵-۲۰٪ انرژی مورد نیاز را شامل شود و نسبت چربی غیر اشباع به اشباع ۲ به ۱ باشد.

متابولیسم پروتئین

سطح اسید آمینه در بیماران CKD در مقیاس با افراد نرمال غیر طبیعی است. کمبود لوسین و کالری مصرفی لیز عضلانی را تقویت می‌کند. همچنین اسیدوز، مصرف استروئید باعث لیز پروتئین می‌شود.

عوارض بالینی مصرف بیش از نیاز پروتئین

صرف بیش از حد پروتئین باعث افزایش تولید اوره مواد زائد حاوی نیتروژن، اسید، فسفات و سولفات می‌شود. عوارض تجمع این مواد به صورت Bone Loss، کلسیفیکاسیون عروقی و تخریب عضله مشخص می‌شود. در عین اینکه اسیدوز باعث پیشرفت CKD می‌شود. التهاب، مقاومت به اثر هورمون‌های آنابولیک (IGF-1) افزایش هورمونهای کاتabolیک (گلوکاگون، PTH، کورتیکواستروئید)، اسیدوز متabolیک و تجمع سموم اورمی باعث تخریب پروتئین می‌شود.

توصیه تغذیه

صرف پروتئین به میزان 0.6 gr/kg توصیه می‌شود که بیش از ۵۰٪ باید از دسته High Biological Value باشد. حداقل مصرف پروتئین ۰.۳۵ gr/kg/d می‌باشد. در بیمارانی که با چنین رژیم غذایی مطابقت ندارند، حدکثر ۰.۷۵ gr/kg توصیه می‌شود. اسیدهای آمینه ضروری را می‌توان در صورت اشکال در مصرف مواد غذایی از طریق مکمل به تغذیه بیمار افزود. در بیماریهای حاد مصرف پروتئین محدود نمی‌شود.

سوء تغذیه در بیماران CKD

محاسبه BMI بیمار یکی از راههای ارزیابی وضعیت تغذیه است. جدول زیر تقسیم بندی WHO را با معیار BMI را نشان می‌دهد.

Normal Weight: BMI 18.5–24.9 kg/m²

- Overweight: BMI 25–29.9 kg/m²
- Obesity: BMI ≥ 30 kg/m²
- Class 1 (or Grade 1) Obesity: BMI 30–34.9 kg/m²
- Class 2 (or Grade 2) Obesity: BMI 35–39.9 kg/m²
- Class 3 (or Grade 3) or Morbid Obesity: BMI ≥ 40 kg/m²

ارزیابی سوء تغذیه در بیماران CKD

کلیه بیماران Stage 4-5 CKD باید از نظر سوء تغذیه مورد ارزیابی قرار گیرند که روش ارزیابی در ابتدا شرح داده شده است.

محاسبه انرژی و پروتئین برای بیمار CKD بر اساس وزن ایده آل محاسبه می‌شود که به روش زیر قابل محاسبه است.

Males: IBW = 50 kg + 2.3 kg for Each Inch Over 5 Feet

Females: IBW = 45.5 kg + 2.3 kg for Each Inch Over 5 Feet

Inch = 2.54 cm , Feet = 30.48 cm

ABW = IBW + 0.4 (Actual Weight - IBW)

Ref: GlobalRPH

این فرمول در افراد با قد بالای ۱۵۲ سانتی متر ارزش دارد و در صورتی که وزن بیمار ۳۰٪ بالاتر از وزن ایده آل باشد برای محاسبه وزن از فرمول Adjusted Body Weight استفاده می‌شود. (ABW)

میزان دریافت پروتئین 0.75 g/Kg/LBW در بیماران 4-5 Stag CKD و 1.2 •

در بیماران دیالیزی محاسبه می‌شود.

میزان دریافت انرژی 30-35 Kcal/kg/LBW محاسبه می‌شود. در بیمارانی که سوء •

تغذیه دارند بهتر است از طریق خوراکی و در غیر اینصورت از طریق NG Tube یا PEG مواد غذایی در اختیار بیمار قرار گیرد.

- در درمان سوء تغذیه آنдрوژن و فاکتورهای هورمون رشد توصیه نمی‌شود. آنдрوژن و هورمون رشد میزان آلبومین سرم را افزایش داده‌اند ولی بر میزان مرگ و میر و Lean Body Mass نقشی نداشته‌اند. نقش استفاده از ترکیبات مکمل مانند ویتامین‌های محلول در چربی، Trace Elements و کارنیتین از نظر پیشگیری و درمان به اثبات نرسیده و فقط در موارد خاصی توصیه می‌شود.

References

- James L. Bailey MD, Harold A. Franch MD. Nutritional Considerations in Kidney Disease: Core Curriculum 2010, American Journal of Kidney Diseases. 2010; 55(6):pp1146-1161.
- Tahsin Masud and William E. Mitch. Requirements for Protein, Calories, and Fat in the Predialysis Patient. Hand book of nutrition and the kidney. 2010; Sixth edition:92-108.

ویتامین‌ها و عناصر کمیاب در بیماران CKD

در جریان نارسایی مزمن کلیه میزان عناصر کمیاب و غلظت آن در نارسایی کلیه تغییر می‌کند. بعضی از مواد به علت اشکال دفع، تجمع می‌یابند و یا بر عکس به علت دفع پروتئین در ادرار پروتئین‌های حامل این عناصر دفع می‌شوند و بدن دچار کمبود عناصر فوق می‌شود. جدول‌های زیر به ترتیب تغییرات ویتامین‌ها، املاح و عناصر کمیاب در بیماران CKD و عوارض ناشی از آن را نشان می‌دهد.

اختلالات عناصر کمیاب و ویتامین‌ها در نارسایی کلیه

عنصر	تغییرات در نارسایی مزمن کلیه در سرمه
روی	↓ N - RBC↑ - Leukocyte↓
سلنیوم	↓
آهن	↓-N
آلومینیم	N-↑
مس	N-↑
تیامین	↓-N
ریبوفلاوین	↓-N
پیریدوکسین	↓-N
کیالامین	↑-N
فولیک اسید	↓-N
اسکوربیک اسید	↓-N
A ویتامین	↑
E ویتامین	↓-N-↑

توضیح) N : مقادیر نرمال، ↑ مقادیر افزایش یافته، ↓ مقادیر کاهش یافته

تغییرات در سطح عناصر کمیاب و عوارض احتمالی در زمینه اختلالات عناصر کمیاب زیر CKD

Bromine	NL	اختلال خواب
Cadmium	Kidney↓ Liver↑. Serum-N - ↑	اختلال رشد - فشار خون - کاهش PTH
Chromium	NL	Carcinogenic
Cobalt	NL	
Lead	↑	فشار خون - اختلالات گوارش و عصبی
Manganese	↓	کم خونی - مقاومت به اثر قند خون
Molybdenum	NL	آرتروپاتی
Nickel	↑	باعث دژنرسانس عضلات قلب می‌شود
Rubidium	NL	افسردگی - اختلالات سیستم عصبی

Silicone	↑	افزایش مقاومت به مسمومیت آلومینیم
Strontium	↑	استئومالاسی
Tin	↓	
Vanadium	NL	بیماری استخوان و هیپوگلیسیمی

ویتامین‌ها

در بیماران CKD تولید ویتامین D فعال مختل می‌شود و از طرفی بیماران به علت بیماری‌های التهابی همراه، محدود کردن بعضی از مواد غذایی، اشکال جذب و متابولیسم و بی‌اشتهاای در معرض کمبود ویتامین‌ها هستند. کمبودهای شایع در این بیماران شامل کمبود ویتامین D فعال، ویتامین C، فولیک اسید، پیریدوکسین و به مقدار کمتر ویتامین‌های محلول در آب است. بنابراین در این بیماران ویتامین B6 به میزان ۱۰ mg - ۵ و اسید فولیک ۱ mg در مرحله ۳-۵CKD توصیه می‌شود. مصرف ویتامین‌های دیگر محلول در آب به عنوان مکمل توصیه می‌شود. البته مصرف ویتامین C نباید از ۶۰ mg در روز بالاتر باشد چون باعث تولید بیشتر اگزالت می‌شود. از میان ویتامین‌های محلول در چربی ویتامین A (به علت احتمال مسمومیت) و ویتامین K توصیه نمی‌شود. گرچه امکان کمبود ویتامین E وجود دارد ولی هنوز شواهد بالینی کافی در تایید مصرف ویتامین E وجود ندارد. در جدول زیر نیاز روزانه ویتامین‌ها در بیماران CKD به تفکیک نوشته شده است. مقادیر بر اساس بیشترین نیاز روزانه یک فرد سالم ذکر شده که ویتامین موجود در غذا را شا مل نمی‌شود.

نیاز روزانه به ویتامین‌ها در بیماران CKD

مرحله CKD ۳-۵	ویتامین
۱/۲	تیامین (میلیگرم در روز)
۱/۳	ریبوفلاوین (میلیگرم در روز)
۱۶	نیاسین (میلیگرم در روز)
۵	پیریدوکسین (میلیگرم در روز)
۲/۴	ویتامین B12 (میکروگرم در روز)
۵	پنتوتونیک اسید (میلیگرم در روز)
توصیه نمی‌شود	ویتامین A
۱۵	ویتامین E (میلیگرم در روز)
توصیه نمی‌شود	ویتامین K
۹۰	ویتامین C (میلیگرم در روز)
در متن اشاره شده است	ویتامین D
۱	فولیک اسید (میلیگرم در روز)

ویتامین D

در مورد عدد دقیق ویتامین D که نمایانگر کمبود و ناکفايتی ویتامین D باشد در گايدلайн‌های مختلف اختلاف نظر وجود دارد. NKF و KDIGO ویتامین D بالای 30 ng/mL را كافی و كمتر از 12.5 ng/mL كمبود ذکر شده است و در مورد درمان در مقادير 12-29.9 ng/mL اختلاف نظر وجود دارد.

- مطالعات کمی وجود دارد که نشان می‌دهد درمان کمبود ویتامین D در مرحله CKD Stage 3 باعث کاهش PTH می‌شود ولی در مرحله ۴-۵ تاثیری بر روی میزان PTH ندارد.
- ویتامین D در ابتدای تشخیص یک نوبت کنترل می‌شود و در صورت کمبود درمان می‌شود و سپس سالیانه کنترل می‌شود. در مورد نحوه درمان با ویتامین D2 یا D3 راهکار مبتنی بر شواهدی وجود ندارد.
- در زمانیکه $P > 4.6 \text{ mg/dL}$ و $\text{Ca} > 10.2 \text{ mg/dL}$ (علیرغم استفاده از مهار کننده جذب فسفر) باشد مصرف ویتامین D توصیه نمی‌شود.

References

- 1- Joel D. Kopple. Trace Elements and Vitamins, Hand book of nutrition and the kidney. 2010; Sixth edition:pp163-233.
- 2- Kramer et al. 25-Hydroxy vitamin D testing and Supplementation in CKD, (NKF-KDOQI controversies report). AJKD. 2014; 64(4):494-509.

تغذیه در بیماران مبتلا به سنگ کلیه

سنگ کلیه یک بیماری شایع است که شیوع آن با توجه به صنعتی شدن و کاهش تحرک، تغذیه و افزایش شیوع چاقی رو به افزایش است. در بیماران با سابقه سنگ ۳۰-۵۰٪ احتمال عود سنگ در طی ۵-۱۰ سال وجود دارد.

عوامل تشکیل کننده بروز سنگ

اگزالات: کلسیم باعث افزایش اگزالات ادرار می‌شود.

سدیم: باعث افزایش کلسیم ادرار می‌شود.

پروتئین با منشا حیوانی: باعث افزایش دفع کلسیم و اسید اوریک و کاهش سیترات ادرار می‌شود.

ویتامین C: تولید اگزالات و دفع آن را افزایش می‌دهد.

کربوهیدرات: باعث افزایش کلسیم ادرار می‌شود.

عوامل بازدارنده در بروز سنگ

مواد غذایی حاوی کلسیم: با اگزالات موجود در غذا در دستگاه گوارش متصل می‌شود.

پتاسیم: دفع سیترات را افزایش و دفع کلسیم را کاهش می‌دهد.

فیتات: از بروز بلور کلسیم اگزالات جلوگیری می‌کند.

منیزیم: باعث جذب اگزالات می‌شود و از بروز کریستال کلسیم اگزالات جلوگیری می‌کند.
ویتامین B6: کمبود آن باعث افزایش تولید اگزالات کلسیم و اگزالوری می‌شود.

تأثیر آشامیدنی‌ها در بروز سنگ اگزالات کلسیم: مصرف قهوه، چای، الكل باعث مهار اثر هورمون ADH می‌شود و غلظت ادرار را کاهش می‌دهد. شیر به اگزالات غذا اتصال پیدا می‌کند. آب گریپ فروت، میزان تولید اگزالات را افزایش می‌دهد. کلیه آشامیدنی‌ها که با فروکتوز شیرین شده‌اند شانس بروز سنگ را افزایش می‌دهند.

لذا در بیماران با سنگ اگزالات توصیه می‌شود علاوه بر مصرف مایعات بیش از ۲ لیتر روزانه، مصرف Sucrose، پروتئین حیوانی و نمک کاهش یافته و مواد غذایی با کلسیم بالا استفاده شود. از غذاهای حاوی اگزالات بالا (آجیل، اسفناج، چغندر، سبوس گندم و برنج) و مصرف قرص ویتامین C پرهیز شود. مصرف میوه و سبزیجات باعث افزایش دفع سیترات می‌شود.

References

- 1- Gary C Curhan. Nutritional aspects of kidney stone, Hand book of nutrition and the kidney. 2010; Sixth edition:pp223-233.

**مدیریت پرساری خون در بیماری
مزمن کلیه**

Management of Hypertension in CKD

مدیریت پرساری خون در بیماری مزمن کلیه، دستورالعمل‌ها و ماورای آن

Management of HTN in CKD, Guidelines and Beyond the Guidelines

دکتر فاطمه سادات موسوی مهدی آبادی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی
کرمان

مقدمه

هیپرتانسیون شایعترین Comorbidity در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه است که در ۶۷ تا ۹۲ درصد این بیماران دیده می‌شود. شیوع هیپرتانسیون به موازات افت عملکرد کلیه افزایش میابد و کنترل فشارخون بالا یکی از اولویتهای درمانی در مبتلایان به Chronic Kidney Disease است چرا که از جمله عوامل موثر در کاهش سرعت از دست رفتن عملکرد باقیمانده کلیوی است. در یک Screening Registry افرادیکه فشارخون پایه میانگین 110/70 mmHg ۱۵ برابر گروه کنترل با میانگین فشار خون پایه 180/100 mmHg داشتند، طی فالوآپ سالهای بعد به ESRD رسیدند.

با توجه به ارتباط متقابل بین Hypertension و CKD، تعیین رابطه علت و معلولی و تقدم زمانی وقوع در این دو عارضه اغلب دشوار است چرا که بیماران برباطر برای ابتلا به HTN اغلب ریسک فاکتورهای مشترک برای ابتلا به نارسایی مزمن کلیه از جمله سن بالاتر، نژاد آفریقایی آمریکایی، چاقی و همزمانی ابتلا به دیابت و بیماریهای قلبی عروقی را دارند.

وقوع همزمان HTN و CKD با افزایش بارز در ریسک حوادث قلبی عروقی و سربرو-واسکولار همراه بوده لذا کنترل فشارخون بالا نه تنها در کاهش سرعت پیشرفت نارسایی کلیه، بلکه در محافظت سایر ارگانهای هدف از جمله مغز و قلب و عروق نقش مهمی دارد. اهمیت کنترل فشارخون در بیمارانی که همزمان پروتئینوری دارند به مراتب بیشتر و موثرتر است.

فاکتورهای مختلفی در افزایش فشار خون در بیماران مبتلا به CKD دخیل است از جمله این عوامل نقص کلیه در برداشت و دفع سدیم دریافتی، افزایش فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک، افزایش فعالیت سیستم RAAS (Renin Angiotensin Aldosterone System) و دیس فانکشن سلولهای اندوتیال است.

درمان HTN در بیماران مبتلا به CKD از بعدهای مختلف باید مورد توجه قرار گیرد که شامل: تغییر در ریتم تغییرات شبانه روزی (Circadian Rhythm) فشارخون، زمانبندی یا Timing داروهای آنتی هیپرتانسیو، اهداف یا تارگتهاي تعریف شده در درمان، چالشهای تشخیصی و درمانی در ارزیابی علل ثانویه هیپرتانسیون و استراتژیهای نوین درمانی در بیماران مبتلا به CKD می‌باشند.

اندازه‌گیری فشارخون در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه

همانند جمعیت عمومی در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه هولتر مانیتورینگ آمبولیتوری فشارخون (ABPM) و اندازه‌گیری فشارخون در منزل (Home Reading) (توسط خود بیمار در ارزیابی ریسک حوادث قلبی عروقی و اطمینان از کنترل هیپرتانسیون به مراتب ارزشمندتر از اندازه‌گیری فشارخون در مطب (Office Measurement) است.

استفاده از Manual Auscultatory Devices به مراتب در مقایسه با Automated Devices نتایج قابل اعتمادتر و تکرارپذیرتری حاصل می‌کند. وسایلی مثل BPTRU و Devices در اندازه‌گیری فشارخون در مطب مورد Validation قرار گرفته‌اند. Omron HEM-907

در بیماران مبتلا به CKD ریتم تغییرات شبانه روزی فشارخون و Variability آن و فشارخون شبانه اغلب غیرطبیعی است به گونه‌ای که در اثر افراد افت طبیعی ۱۰ تا ۲۰ درصدی در Nocturnal Dipping Mean Arterial Pressure یا فشار خون رخ نمی‌دهد و حتی در مراحل پیشرفته تر افزایش یا Rising شبانه فشار خون رخ داده که منجر به سردردهای شبانه یا Early Morning Snoring و خواب آلودگی روزانه و ناکچوری خواهد شد. بین Non Dipping فشارخون و شدت آتروفی توبولی و فیبروز بینابینی در نمونه بیوپسی بیماران هیپرتانسیو رابطه وجود دارد. از جمله عوامل دخیل در افزایش فشار خون شبانه کاهش دیورز در طی ساعات روز و متعاقباً تشديد Pressure Natriuresis شبانه است. نتایج بررسیهای اپیدمیولوژیک ارتباط بین BP Variability و پیشرفت صدمه ارگانهای هدف بویژه سیستم قلبی عروقی و مرگ و میر بیماران را نشان داده است. در یک مطالعه شیوع Non Dipping تا ۸۰ درصد در بیماران CKD به ویژه در مراحل پیشرفته تر و نژادهای آفریقایی آمریکایی دیده شده است.

از طرفی Masked Uncontrolled HTN نیز در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه شایعتر و در ۷۰ تا ۴۰ درصد آنها دیده می‌شود. این تشخیص بدون ABPM اغلب Missed شده و با افزایش ریسک قلبی عروقی و تسريع نیاز به دیالیز همراه است به گونه‌ای که در یک مطالعه آینده نگر مولتی سنتر در ۴۸۹ بیمار نارسایی مزمن کلیه هیپرتانسیو، گروهی که Masked Uncontrolled Hypertension داشتند در طول متوسط زمانی ۵,۲ ساله ریسک ۳ برابر وقوع حوادث قلبی عروقی و ریسک ۴ برابر نیاز به شروع دیالیز را تجربه کردند.

اندازه‌گیری فشارخون در منزل (Home BP Monitoring)

بیماران مبتلا به CKD سود مشابه و نه بیشتر نسبت به جمعیت عمومی با هیپرتانسیون از مانیتورینگ فشارخون در منزل می‌برند. در حال حاضر گایدلاین مستقلی برای فشارخون هدف در اندازه‌گیری در منزل برای بیماران CKD وجود ندارد اما بر اساس پیشنهاد

American Heart Association به نظر می‌رسد فشار خون کمتر از ۱۳۵/۸۵ میلی متر جیوه منطقی باشد.

اندازه‌گیری فشار خون در منزل در بیماران تحت دیالیز در فواصل بین جلسات دیالیز در منزل و بطور Out Patient حائز ارزش است. Practice Day Time رایج فعلی در USA هدف Home BP کمتر از ۱۴۰/۹۰ میلیمتر جیوه را توصیه میکند. در مورد اهداف فشارخون در ABPM بیماران وابسته به دیالیز گایدلاین مشخصی وجود ندارد. از جمله فواید Home BP Measurement بهبود Self Care و انگیزه Motivation و ارتقای کمپلیانس و Adherence مصرف داروهای آنتی هیپرتانسیو توسط بیمار است هر چند توجه به نحوه اندازه‌گیری فشار خون و سایز و ویژگی‌های مناسب کاف ضروری است.

فشارخون هدف در بیماران با نارسایی کلیه

کنترل مناسب فشارخون در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه در کاهش سرعت پیشرفت صدمه کلیوی و رسیدن به ESRD نیازمند به RRT موثر است. پرفشاری خون بدلیل نقص در اتو-گولاسیون کلیوی منجر به انتقال فشارخون بالا به بستر گلومرولی و افزایش Perfusion Pressure و در نتیجه تسريع گلومرولواسکلروزیس خواهد شد. از طرفی با پیشرفت صدمه کلیوی و اختلال در Sodium Removal تشدید می‌شود.

توصیه‌های درمانی در USA (US Recommendations)

نتایج حاصل از ۳ RCT (MDRD1, AASK و REIN2) و متابالیزهای بعدی منجر به توصیه فشار خون هدف در درمان هیپرتانسیون در USA شده است. نتیجه این ۳ مطالعه نشان داده که فشارخون هدف کمتر از ۱۲۵/۸۰-۷۵ میلی متر جیوه در مقایسه با فشارخون هدف کمتر از ۱۴۰/۹۰ هیچ گونه سودمندی بیشتری در کاهش عوارض قلبی

عروقی، کاهش سرعت پیشرفت CKD به ESRD و کاهش میزان مرگ و میر نداشته است. در مطالعه AASK که اثرات زیانبار پروتئینوری همراه در پیشرفت CKD مورد بررسی قرار گرفته است نیز تارگتها کمتر فشارخون در کاهش سرعت پیشرفت CKD سود بیشتری در بر نداشته است. در مطالعه ACCORD در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ با عملکرد نرمال کلیوی SBP کمتر از ۱۲۰ میلیمتر جیوه در مقایسه با SBP هدف کمتر از ۱۴۰ میلیمتر جیوه، اثرات پروتکتیو قلبی عروقی بیشتری بهمراه نداشته است. اگر چه در این کوهورت بروز استروک در فشارخون هدف کمتر کاهش نشان داد اما این اثر به موازات افزایش وقوع عوارضی مثل هیپوتانسیونهای علامتدار بوده است.

ازطرفی در این مطالعه eGFR بیماران با اهداف پائین تر فشارخون بهبود بارزی نشان نداد. Hazard Ratio مرگ و میر در بیماران با SBP هدف کمتر از ۱۲۰ میلیمتر جیوه نسبت به بیماران با SBP حدود ۱۳۰-۱۲۰ میلیمتر جیوه بیشتر بود (HR=1.70).

توصیه‌های بین المللی در درمان (International Recommendation):

گایدلاین 2012 KDIGO در درمان هیپرتانسیون در مبتلایان به CKD بدون پروتئینوری و بدون آلبومینوری، تارگت فشارخون ۱۴۰/۹۰ میلیمتر جیوه را توصیه کرده است. سایر Consensus Groups نیز فشار خون هدف درمانی در بیماران CKD را بدین شرح توصیه کرده اند:

American Diabetes Association • تارگت فشارخون کمتر از ۱۴۰/۸۰ میلیمتر

جیوه

Canadian Diabetes Association • تارگت فشارخون کمتر از ۱۴۰/۹۰

European Society Of Cardiology • فشارخون هدف کمتر از ۱۴۰/۹۰ میلی متر

جیوه در بیماران با Target Organ Damage مثل نارسایی کلیه و ریسک قلبی عروقی ۱۰ ساله بیش از ۲۰ درصد را توصیه میکند.

در جولای ۲۰۱۴، گایدلاین NICE در بیماران CKD توصیه کرد درمان هیپرتانسیون در فشارخون $140/90$ میلیمتر جیوه و بالاتر شروع شود و Treating Target در درمان را فشارخون کمتر از $139/90$ میلیمتر جیوه مطرح کرد. گایدلاین NICE پیشنهاد کرد درمان دارویی در فشارخون $130/80$ میلیمتر جیوه و بالاتر در بیماران با آلبومینوری (ACR $> 70 \text{ mg}/\text{mmol}$) شروع شود و هدف درمانی فشارخون کمتر از $129/80$ میلیمتر جیوه باشد.

بطور کلی حفظ فشار خون در تارگت‌های پائین تر در بیماران با پروتئینوری شدیدتر بر اساس Expert Opinion و Post Hoc Analyses توصیه شده است هر چند رسیدن به این اهداف در افراد مسن یا Frail با اصرار کمتر و توصیه Loose تر بکار رفته است.

اکثر گایدلاین‌های موجود تارگت SBP کمتر از 140 و DBP کمتر از 90 میلیمتر جیوه را توصیه میکنند. این اهداف در بیماران با Advanced CKD که احتمال ابتلا به HTN را دارند و به چندین دارو برای رسیدن به اهداف مذکور نیاز دارند مورد چالش است. بر اساس نظر متخصصان SBP، DBP کمتر از 130 و 140 میلیمتر جیوه در بیماران CKD بدون پروتئینوری و آلبومینوری مورد قبول است. استفاده از داروهای Long Acting توسعه کاهش Dose Frequency توصیه شده است هر چند اکثر بیماران محتاج تجویز Twice Daily دارو می‌باشند.

اگرچه شواهدی که نشان دهد تارگت‌های درمانی کمتر فشارخون مفیدتر است، وجود ندارد اما برخی صاحبنظران معتقدند تارگت‌های درمانی پائینتر ($130/80$) در بیماران با پروتئینوری ($1 \text{ gr}/\text{day} > 3 \text{ gr}/\text{day}$) منطقی تر است. هر چند در چنین شرایطی توان تحمل سطوح پائین تر فشارخون هدف در درمان توسط بیمار و اجتناب از وقوع علایم و نشانه‌های هیپوپرفیوژن باید مد نظر قرار گیرد.

غربالگری علل ثانویه هیپرتانسیون در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی
 اختلال عملکرد کلیه از جمله عوامل دخیل در مقاومت به اثرات داروهای آنتی هیپرتانسیو است با این وجود بیمارانی که با دوز مناسب از ۳ داروی آنتی هیپرتانسیو از سه دسته دارویی مختلف شامل دیورتیکها به اهداف درمانی فشارخون نمی‌رسند باید از نظر علل ثانویه هیپرتانسیون مورد ارزیابی قرار گیرند.

غربالگری برای تنگی شریان کلیه

اقدامات ری-واسکولاریزاسیون (آنژیوپلاستیک یا استنت گذاری) برای Renal Artery Stenosis آترواسکلروتیک با توجه به ریسک بالای عوارض جدی و فقدان Efficacy در بهبود Angioplasty and Stenting (ASTRA) عملکرد کلیه و کاهش فشارخون در مطالعاتی مانند (for Renal Artery lesions) پیشگیری از پیشرفت رنال دیسفانکشن در ضایعات استنوتیک آترواسکلروتیک Ostial در شریان کلیه در مطالعه STAR محبوبیت چندانی ندارد. از طرفی افرادی با RAS آترواسکلروتیک شدید هستند که ممکن است از پروسیجرهای ری-واسکولاریزاسیون سود ببرند. مطالعه CORAL (Renal Cardiovascular Outcome in Atherosclerotic Lesions) نشان داد بیماران با CKD مرحله ۳ یا بالاتر و با هیپرتانسیون محتاج بیش از دو داروی آنتی هیپرتانسیو برای کنترل و تنگی بیش از ۶۰ درصد در شریان کلیه، درمان ری-واسکولاریزاسیون در مقایسه با درمان م迪کال به تنها یکی با سود مضاعف از نظر پیشرفت نارسایی کلیه و حوادث قلبی عروقی در فالوآپ ۴۳ ماهه همراه بود. هر چند عوارضی مانند دایسکشن شریان کلیه در ۱۱ بیمار از ۴۹۵ بیمار رخ داد.

نتایج این دو مطالعه در بیماران با RAS آترواسکلروتیک بوده اما در بیماران با فیبروماسکولار دیسپلازی (FMD) با هیپرتانسیون شدید و سن کمتر و سابقه فامیلیال مثبت از درمانهای ری-واسکولاریزاسیون سود بیشتری می‌برند. در بیماران با شک به RAS ارزیابی شریان کلیه بوسیله Duplex Ultrasonography هنوز

نیز از نظر بالینی ارزشمند است. لذا با توجه به نتایج مطالعات فوق، توصیه اسکرین از نظر RAS در بیماران با HTN مقاوم، با آنژیوگرافی و یا Contrast Imaging در افراد مسنی که احتمال FMD Related RAS بسیار کم است، ضعیف می‌باشد. هنوز مطالعه‌ای که اثربخشی Acute Hypertension Associated with Flash Pulmonary Edema بررسی کند، وجود ندارد. شاید درمانهای Stenting و یا آنژیوپلاستیک عروق کلیه در این شرایط حاد اندیکاسیون داشته باشد.

نقش نمک در نارسایی مزمن کلیه و هیپرتانسیون

نتایج مطالعات حیوانی نشان داده است که HTN در بیماران CKD با واسطه کاهش توانایی برداشت نمک توسط کلیه‌ها است. بخش عمده‌ای از HTN در این بیماران با واسطه نقص در Salt Excretion می‌باشد که با افزایش Salt Intake تشدید خواهد شد. بسیاری از شرایط دیگر در نارسایی کلیه در اختلال دفع کلیوی نمک دخیل هستند از جمله: کاهش Renal Mass، افزایش فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک، Metabolic Imbalance: کاهش NaCl Handling، تغییرات RAAS و دیسفنانکشن سلولهای اندوتلیال.

High Salt Intake نه تنها باعث تسریع و تشدید HTN شده بلکه مستقیماً نیز در پیشبرد دیسفنانکشن رنال اثرگذار است و سطح TGF-B مرتبط با فیبروز رنال را افزایش خواهد داد. از سویی افزایش Salt Intake منجر به بلانت شدن انورگولاسیون کلیوی شده که با افزایش اکسپوژر گلومرولها با فشار بالای فیلتراسیون، باعث تسریع نفرواسکلروزیس و Nephron Loss خواهد شد. وجود این ارتباطات اهمیت Salt Restriction در بیماران HTN را در مطرح می‌کند. CKD

Salt Restriction در درمان هیپرتانسیون در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه

محدودیت دریافت سدیم غذایی در کنترل هیپرتانسیون در بیماران با نارسایی کلیه قسمت عمده‌ای از درمان را شامل می‌شود که بویژه در بیماران با پروتئینوری همزمان سود بیشتری حاصل می‌کند. به گونه‌ای که در یک مطالعه محدودیت Salt Intake روزانه کمتر از ۱۰۰ میلی مول با کاهش ۲۲ درصدی در شدت پروتئینوری همراه بوده است.

در بیماران با Advanced CKD تجویز دیورتیک‌ها در کنار محدودیت نمک الزامی است. محدودیت Modest در دریافت سدیم در تقویت اثرات آنتی هیپرتانسیو داروهایی مانند ACEIs و ARBs در بیماران با CKD بسیار موثر است. از طرفی محدودیت دریافت سدیم باعث تشدید اثرات آنتی پروتئینوریک این داروها و بهبود پاسخ دهی به دیورتیک‌ها نیز خواهد شد.

نگرانی‌هایی در مورد ریسکهای بالقوه Overly Restriction در سدیم غذایی وجود دارد. شواهدی که نشان دهد محدودیت سدیم دریافتی به میزان کمتر از ۲,۳ گرم در روز سودمندی بیشتری داشته باشد، وجود ندارد و از طرفی با افزایش خطر عوارض نامطلوب به ویژه در افراد با نارسایی احتقانی قلب و دیسفانکشن سیستولیک شدید میوکارد در حال درمان با رژیمهای اگرسیو درمانی همراه بوده است. اگر چه بسط دادن این نتایج به اغلب بیماران با CKD که مبتلا به Salt Sensitive Hypertension هستند، دشوار است.

صرف دیورتیک‌ها در Advanced CKD

به طور کلی به موازات افت GFR دوز لازم دیورتیک‌ها جهت رسیدن به پاسخ ناتریورتیک افزایش می‌یابد. Dosing دیورتیک‌ها در مراحل پیشرفته CKD مورد بحث است چرا که خطر Overt Diuresis و تسريع پیشرفت به سمت نیاز به شروع دیالیز در مقایسه با سود بهبود کنترل فشارخون بیمار باید موازن شود. پاسخ دهی به دیورتیک‌ها بویژه لوپ دیورتیک‌ها در

بیماران با پروتئینوری شدیدتر و هیپوآلومینمی کاهش می‌یابد. توصیه کلی استفاده از دیورتیکهای تیازیدی بطور آلترناتیو و یا Additional در کنار لوپ دیورتیکها در GFR کمتر از 30 cc/min می‌باشد. دیورتیکهای تیازیدی در مراحل Advanced CKD اغلب در کنار لوپ دیورتیکها موثر هستند. کلرتالیدون یک دیورتیک Long Acting Thiazide Like است که در بسیاری از مطالعات بالینی در دوزهای مشابه قدرت آنتی هیپرتانسیوی ۲ برابر هیدروکلروتیازید را دارا بوده است. در بیماران با هیپرولمی نیز درمان ترکیبی دیورتیکهای لوپ و تیازیدی به مراتب موثرتر است.

در مراحل پیشرفته CKD دوزهای بالاتر دیورتیکها برای دستیابی به پاسخ مطلوب مورد نیاز است. در GFR کمتر از 30 cc/min اغلب یک دیورتیک لوپ توصیه می‌شود. در این شرایط با تجویز Once Daily Torasemide موثر بوده در حالیکه سایر دیورتیکهای لوپ مثل فروزماید و بومتانید باید حداقل Twice Daily مورد استفاده قرار گیرند.

اگر چه مصرف دیورتیکها در اغلب بیماران مبتلا به CKD به عنوان خط اول درمان اورلود حجم و هیپرتانسیون بکار می‌رود اما در مورد بیماران با ADPKD استثناء وجود دارد چرا که دغدغه اثرات تحریکی تولید رنین بدلیل القای هیپرولمی با دیورتیک تراپی و متعاقباً تحریک وجود دارد. Cyst Growth

دیورتیکها در اصلاح Circadian Rhythm و Restore کردن Non Dipping فشارخون نیز سود مند هستند.

دارودرمانی در هیپرتانسیون بیماران مبتلا به نارسایی کلیه

بسیاری از گایدلاینها در بیماران با CKD توصیه می‌کنند شروع درمان آنتی هیپرتانسیو با دارویی از دسته ACEIs و یا ARBs باشد. این داروها با بلوک سیستم RAAS باعث کاهش فشار اینترაگلومرولار و کاهش پروتئینوری خواهند شد اگرچه با شروع این داروها کاهش GFR میتواند منجر به افزایش کراتینین سرم تا حد ۳۰ درصد پایه شود. افت بیشتر از این

مقدار در GFR ارزیابی از نظر علی مانند هیپوولمی، مصرف همزمان داروهای نفروتوکسیک مثل NSAIDs و یا تنگی دوطرفه شریان کلیه را الزامی میکند.

درمان ترکیبی با داروهای ACEIs و ARBs با توجه به نتایج برخی مطالعات که عوارض نامطلوب درمان ترکیبی را به ویژه در بیماران با Comorbidity‌های همزمان قلبی عروقی نشان داد، از محبوبیت افتاده و توصیه نمی‌شود.

درمان با ACEIs و ARBs در کنار یک داروی آنتاگونیست آلدosteron بطور عمومی توصیه نمی‌شود اما در شرایط خاص بالینی مانند نارسایی قلبی و پروتئینوری شدید سودمند میباشد. هرچند مانیتورینگ دقیق از نظر وقوع هیپرکالمی و افت GFR در این بیماران الزامی است.

داروهای بلوك کننده کانال کلسیم غیر دی هیدروپیریدینی (CCBs) نیز اثرات آنتی پروتئینوریک دارند در حالیکه CCB‌های دی هیدروپیریدینی اگرچه در کاهش فشارخون موثرتر عمل کرده اما با افزایش فشار اینترაگلومرولار باعث افزایش پروتئینوری میشوند، هرچند درمان ترکیبی این داروها همزمان با ACEIs و یا ARBs باعث کاهش این ریسک خواهد شد. تجویز CCB‌های دی هیدروپیریدینی همزمان با ACEIs و یا ARBs بطور موثرتری در کاهش سرعت پیشرفت نفropاتی دیابتی در مقایسه با مصرف ACEIs و یا ARBs همزمان با یک دیورتیک تاثیر دارد. این نتایج بویژه در بیماران سیاه پوست بارزتر است.

تجویز بتابلوکرها اغلب بدليل ابتلا همزمان به بیماریهای قلبی عروقی مورد استفاده قرار می‌گیرند.

در رابطه با داروهای ACEIs و ARBs در بیماران با نارسایی پیشرفتی کلیوی گرچه سودمندی آنها در کاهش سرعت گلومرولواسکلروزیس بطور روز افزون ثابت شده اما در بیماران با سطوح پائین عملکرد Residual کلیوی گاهی قطع این داروها (RAAS Blockers) در به تعویق انداختن شروع دیالیز و افزایش زمان رسیدن به RRT و یا زمان انتظار پیوند کلیه موثر بوده است.

تجویز آنتاگونیست رسپتور مینرالوکورتیکوئیدی (MRAs) در مبتلایان به نارسایی کلیه

این داروها به عنوان یک درمان در بیماران با هیپرتانسیون مقاوم مطرح میباشند در بیماران با CKD پیشرفت‌هه احتمال ابتلا به فشارخون بالای مقاوم به درمان بیشتر است از طرفی ریسک عوارضی چون هیپرکالمی، نارسایی حاد کلیه و بدتر شدن رنال فانکشن با مصرف این دسته داروها وجود دارد و لذا مصرف روتین این گروه دارویی را در مبتلایان به نارسایی پیشرفت‌هه کلیوی محدود می‌کند.

در بیماران با نارسایی کلیه پروتئینوریک و هیپرتانسیون، MRAs مثل اسپیرنولاکتون بطور موثری باعث کاهش فشارخون و کاهش پروتئینوری شده اما احتیاط از نظر وقوع هیپرکالمی توصیه موكد است. در بیمارانی که پاتاسیم سرم پایه بیشتر از 4.6 meq/L دارند، شروع MRAs باید با احتیاط صورت گیرد. در بیماران با نارسایی حاد کلیه و GFR کمتر از 10 cc/min توصیه به استفاده از MRAs نمی‌شود.

اپلرنون (Eplerenone) یک آنتاگونیست مینرالوکورتیکوئیدی سلکتیو است که تجویز آن در GFR کمتر از 30 cc/min توصیه نشده است. در Finerenone با بالاتر نسبت به اپلرنون به رسپتورهای MR باند شده ولی هنوز در فاز کلینیکال ترایال در نفropاتی دیابتی و پروتئینوری می‌باشد.

زمانبندی تجویز داروهای آنتی هیپرتانسیو در مبتلایان به نارسایی مزمن کلیه

Dosing و Timing تجویز داروهای آنتی هیپرتانسیو در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه اهمیت ویژه ای دارد. تجویز حداقل یک داروی پائین آورنده فشارخون در Bed Time جهت پوشش فشارخون شبانه و بهبود Nocturnal Dipping آن توصیه می‌شود. ADA در Time Dosing دارو در کاهش حوارث قلبی عروقی نیز اهمیت دارد.

گایدلاین ۲۰۱۳ توصیه سطح A در رابطه با تجویز Bed Time یک یا بیشتر داروی آنتی هیپرتانسیو در بیماران با CKD میکند. مانیتورینگ درمان با ABPM چهل و هشت (۴۸) ساعته به صورت Baseline و سپس سالیانه (Annually) در بیماران CKD توصیه میشود.

روش‌های نوین درمان هیپرتانسیون

- Renal Denervation: سطوح شریان کلیه یک Network غنی از فیبرهای عصبی

آوران و واپران دارد که این فیبرها توسط Radiofrequency Ablation Destruction منجر به کاهش بارز فشارخون مقاوم در برخی مطالعات شده است. نتایج حاصل از

مطالعه Simplicity HTN3 نشان داد بیماران با GFR کمتر از 60 cc/min پاسخ بهتری به این روش درمانی در مقایسه با افراد با GFRهای بالاتر دادند اما اثربخشی

این مداخله درمانی باید مورد ارزیابی‌های بیشتر قرار گیرد (قبل از آنکه بتواند بعنوان

یک گزینه درمانی در گاید لایتها توصیه شود).

- Baroreflex Activation Therapy: در هیپرتانسیون مقاوم به درمان قرار دادن

Pace تحریکی در بارو-سپیتورهای کاروتید توسط الکترودهایی که مستقیماً در

سطح محل دو شاخه شدن شریان کاروتید قرار داده میشوند باعث افزایش فعالیت

بارورسپیتورها خواهد شد. با روشن کردن ژنراتور، Pacing به طور بارز طی چند ثانیه

فشارخون را کاهش خواهد داد.

اگر چه نتایج اولیه این مداخله درمانی در HTN مقاوم امیدبخش بود اما مطالعات موجود

در اثبات اثربخشی و Safety این روش هنوز ناکافی است.

References

- Eric Judd and David A Calhoun. Management of Hypertension in CKD, Beyond the Guidelines. Adv chronic kidney disease. 2015; 22(2):116-122.
- Raymond R Townsend and Sandra J Taler. Management of Hypertension in

- Chronic Kidney Disease. Nat rev.nephrol. 2015; 555-563.
3. Pantelis A, Sarafidis and Luis M.Ruizope. Aggressive Blood Pressure Reductuin and RAAS Blockade in Chronic Kidney Disease. Kidney international. 2014; 85:536-546.
 4. Cha RH, Kim SA, Yoon S, et al. Association Between Blood Pressure and Target Organ Damage in Patient with CKD and Hypertension. Hypertension Res. 2014; 37(2):172-178.
 5. Sandra J, Taler MD, Agarwal R, et al. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Guideline for Management of Blood Pressure in CKD. AMJ kidney dis. 2013; 62(2):201-213.
 6. Paol A, Jamos MD, Oparil S, Barry L, et al. 2014 Evidence-based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adult (report from JNC8). JAMA doi. 2013:1001.
 7. Adeera Levitt and Paul E Stevens. Summery of KDIGO 2012 Chronic Kidney Disease Guideline. Kidney international. 2013; 85:49-61.
 8. Mojon A, Ayala D, Pineiro L, et al. Comparison of Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Hypertensive Patients with and Without Chronic Kidney Disease. Chronobiol Int. 2013; 30:145-158.
 9. Pisoni R, Alela Jade M, Cartmill F, et al. Effects of Aldosteron Blockade in Resistant Hypertension Associated with Chronic Kidney Disease. J Hum Hypertens. 2012; 26(8):502-506.

مدیریت بیماری‌های قلبی عروقی در
بیماری مزمن کلیه

**Management of Cardiovascular
Disease in CKD**

مدیریت چاقی در بیماری مزمن کلیه

Management of Obesity in CKD

دکتر شیوا صیرفیان، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

چاقی یک اپیدمی قرن بیست و یکم، دارای عوارض و خطرات زیادی مثل دیابت تایپ ۲، سرطان، پرفشاری خون، اختلالات چربی، بیماریهای قلبی عروقی و آپنه خواب است. همچنین چاقی خطر بیماری مزمن کلیه و پیشرفت به طرف نارسایی انتهایی کلیه را زیاد میکند.

تعريف و ارزیابی چاقی

شايعترین روش مورد استفاده برای تعیین چاقی، Body Mass Index (BMI) یعنی نسبت وزن به کیلوگرم تقسیم بر مجذور قد به متر $[W(kg) / H^2(m)]$ است. تقسیم بندی WHO برای BMI بصورت زیر است:

- BMI بین $20-25 \text{ kg/m}^2$: وزن نرمال
- BMI بین $25-30 \text{ kg/m}^2$: اضافه وزن
- BMI بالای 30 kg/m^2 : چاقی

BMI نرمال جامعه بر اساس نژادها و زمینه‌های ارشی ممکنست متفاوت باشد، مثلاً ریسک بالای دیابت نوع ۲ و بیماری قلبی عروقی در گروهی از مردم آسیا، با BMI پایین‌تر دیده می‌شود.

یک تخمین ضعیف از توزیع توده چربی مخصوصاً در بیماران CKD است. ریسک

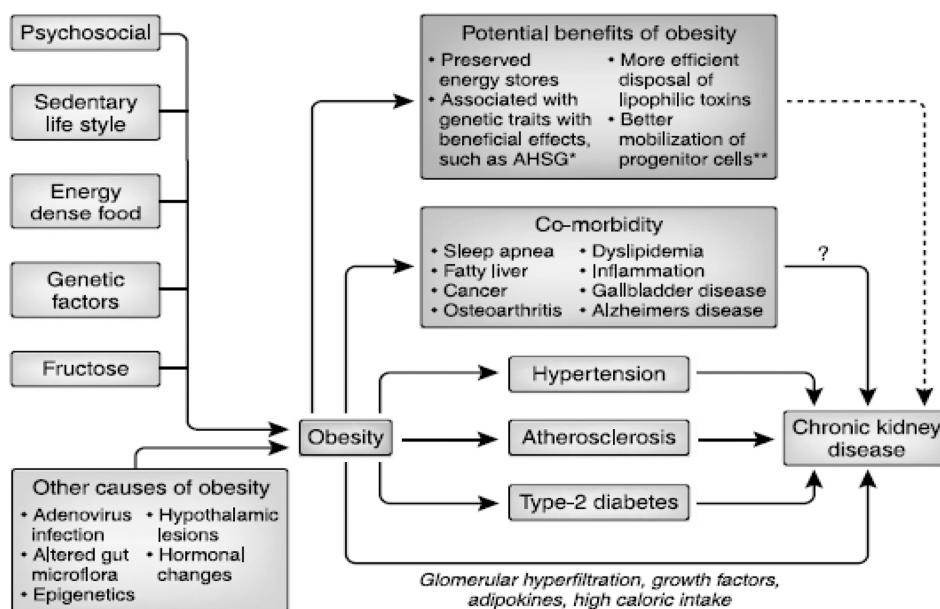
بیماری‌ها با افزایش محیط کمر (WC) و نسبت محیط کمر به هیپ (WHR) ارتباط مستقیم دارد که در آقایان بترتیب ۱۰۲ سانتی متر و ۰/۹ و در خانم‌ها ۸۸ سانتی متر و ۰/۸ می‌باشد. WHR ممکنست تخمین خوبی، در مواردی که Mass چربی با گذشت زمان تغییر می‌کند، نباشد.

اپیدمی قرن بیست و یکم

در سال ۲۰۰۸ بیش از ۱,۴ بیلیون نفر اضافه وزن داشتند. در دهه بعد این عدد ۴۰٪ افزایش یافت. الگوی پیشرفت چاقی در دنیا قابل پیش بینی است. کشورهای با درآمد کم یا متوسط همان سیر سریع از وزن نرمال به اضافه وزن و چاقی را دارند طی میکنند که کشورهای اروپایی غربی و امریکا طی کرده‌اند. شیوع چاقی در چین و هند و بزریل افزایش یافته است. میزان افزایش شیوع اضافه وزن در افراد با تحصیلات کمتر و شرایط اجتماعی اقتصادی پایین‌تر، بیشتر است.

مکانیسم چاقی: چرا ما چاق می‌شویم؟

پاتوفیزیولوژی چاقی پیچیده است و شامل عوامل ژنتیک و محیطی همراه با روش زندگی است. افزایش توده چربی ممکنست اثر مستقیم پاتوفیزیولوژیک روی کلیه داشته باشد: از طریق هیپرفیلتریشن گلومرولی، فاکتورهای رشد و تغییرات ادیپوکاین که منجر به فیبروز، گلومرولوسکلروز و بیماری کلیه می‌شود. یک فرضیه است که خصوصیت ژنتیکی میتواند بیماران دیالیزی چاق را از استرس مینرال و پیشرفت کلسیفیکاسیون عروقی بوسیله سطح بالاتر Fetusin-A حفظ کند.



Relationships Between Obesity and Chronic Kidney Disease. Obesity is also associated with several comorbidities that, together with direct detrimental effects of obesity per se, significantly increase death risk. However, increased fat mass may be associated with some putative beneficial effects that could benefit uremic patients. By increasing the risk of hypertension, atherosclerosis, and type 2 diabetes, obesity may indirectly lead to CKD.

چاقی خطر مرگ و عوارض را افزایش میدهد

چاقی شامل عوارض متعددی شامل بیماری قلبی عروقی، دیابت نوع ۲، متابولیک سندرم، دیس لیپیدمی، هایپرتنسن، بیماری کیسه صfra، کبد چرب، استئوآرتریت، و مشکلات سایکوسوشیال است. چاقی همچنین همراه پیش آگهی بد برای خیلی از سرطان‌ها مثل اندومتر، پستان، و کولون است. چاقی ارتباط با التهاب مداوم در هر دو جمعیت نرمال و بیماران مزمن کلیه دارد.

Metabolically Healthy Obesity

ریسک بیماری مزمن کلیه بین افراد چاق، بدون اختلالات متابولیک غیر طبیعی وابسته به چاقی، بنام چاقی سالم از نظر متابولیک گفته می‌شود. حدود ۳۰٪ بیماران چاق بنظر میرسد که در مقابل عوارض متابولیک چاقی، بیماری کرونر قلب و دیابت تیپ ۲ محافظت شده‌اند.

اثر چاقی روی کلیه

چاقی همراه افزایش ریسک بروز میکروآلبومینوری به میزان ۷۰٪، در مقایسه با افراد لاغر است. بر اساس یک مطالعه اروپایی روی ۱۲۷۱ بیمار دیالیزی نشان داد که چاقی یک ریسک فاکتور ازدست رفتن باقیمانده عملکرد کلیه بعد از شروع دیالیز است.

افزایش توده چربی باعث مزانژیال اکسپنشن و افزایش نیاز متابولیک کلیه شده که ممکنست هیپرتروفی و هیپرفیلتریشن گلومرولی را جلو اندازد. چاقی همچنین از دهه ۱۹۷۰ با FSGS ارتباط داده شده است. چاقی باعث پیشرفت CKD از طریق هورمون‌های مثل آدیپونکتین و سطح بالای لپتین می‌شود. تزریق لپتین باعث پروتئینوری و گلومرولوسکلروز می‌شود.

چاقی و پیوند کلیه

در چند مطالعه نشان داده شده است که چاقی ریسک گرافت Failure و مرگ بیمار پیوندی را افزایش میدهد ولی BMI خطرناک، برای بیماران پیوند کلیه مشخص نشده است.

درمان چاقی در CKD

- افزایش فعالیت فیزیکی ریسک بروز خیلی از بیماریهای مزمن از جمله پرفشاری خون، استئوپروز، متابولیک سندرم، کانسرکولون و دیابت تیپ ۲ را کم می‌کند و نفرولوژیستها باید به بیمارانشان به انجام بیشتر فعالیت فیزیکی توصیه کنند. یک

- زنده‌گی کم فعالیت با زمانهای نشسته بیشتر، همراه با شیوع CKD است.
- درمان فارماکولوژیک: اثر داروهای فارماکولوژیک چاقی بطور عمیق در بیماران CKD بررسی نشده است.
- جراحی باریاتریک: در مطالعه روی بیماران چاق قبل و یکسال پس از جراحی باریاتریک نشان داد که میانگین GFR در بیماران CKD چاق افزایش یافته است.

آیا باید نفرولوژیستها افزایش وزن در بیماران دیالیزی را تشویق کنند؟

چاقی ممکنست با حرکت بهتر Stem Cell‌ها و خروج بهتر توکسین‌های لیپوفیلیک اورمیک، قدرت بهتر استخوانی، و بهبودی در تحمل هموداینامیک همراه باشد اگرچه چاقی با ضعف عضلانی و افزایش کاتابولیسم و ذخیره‌های چربی همراه است ولی ذخیره خوبی برای انرژی و حفظ اشتهاست. نشان داده شده است که اثر محافظتی چاقی با BMI بالا محدود به بیماران دیالیزی با توده عضلانی نرمال یا بالاست. علایم ضعف عضلانی والتهاب نیز بطور شایع در بیماران CKD با چاقی شکمی (چاقی Sarcopenia) دیده شده و نشان‌دهنده پیش آگهی نامطلوب است.

در نتیجه، یک توده عضلانی کم، مرتبط با افزایش فعالیت متابولیکی توده چربی احشایی؛ همراه با پیش آگهی ناخوشایند در بیماران ESRD میباشد. نفرولوژیست‌ها باید درجهت افزایش توده عضلانی و کاهش توده چربی احشایی، دقت و اقدام کنند.

مدیریت هایپرگلیسمی در بیماری مزمن کلیه

Management of Hyperglycemia in CKD

دکتر شهرزاد شهیدی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

هایپرگلیسمی که تظاهر اصلی تعیین کننده بیماری دیابت است عامل اصلی عوارض عروقی ارگانهای هدف شامل کلیه می‌باشد.

درمان شدید هایپرگلیسمی مانع افزایش آلبومینوری یا تاخیر در پیشرفت آن می‌شود البته در بیمارانی که قند خون تقریباً طبیعی می‌شود، خطر هایپوگلیسمی شدید افزایش می‌یابد.

شواهد مختصراً اثر مفید درمان شدید را بر روی (GFR) Glomeruli Filtration Rate نشان می‌دهد:

- توصیه می‌شود جهت جلوگیری یا به تاخیر انداختن پیشرفت عوارض میکروواسکولار دیابت شامل بیماری کلیه دیابتیک HbA1C حدود ۷٪ حفظ شود.
- توصیه می‌شود در بیمارانی که خطر هایپوگلیسمی دارند، HbA1C هدف کمتر از ۷٪ قرار داده نشود.
- پیشنهاد می‌شود در بیمارانی که بیماریهای همراه دارند یا امید به زندگی محدود است و خطر هایپوگلیسمی دارند، HbA1C هدف بیشتر از ۷٪ قرار داده شود (جدول ۱).

مدیریت قند خون یک رویکرد چند قسمتی است که شامل دارو، روش تغذیه مناسب و برنامه‌ریزی غذایی، فعالیت بدنی می‌شود. هر کدام از این عوامل ممکن است در بیمار مبتلا

به بیماری مزمن کلیه (CKD) نیاز به اصلاح داشته باشد.

جدول ۱. مانیتورینگ کنترل قند در بیمار دیابتی همراه با بیماری مزمن کلیه

	HbA1C	FBS (mg/dL)	BS (2 Hour, mg/dL)
eGFR > 60 mL/min/ 1.73 m ²	< 6.5	80-120	< 140
15 < eGFR < 59 mL/min/ 1.73 m ²	< 7.5	100-120	< 140-160
Dialysis patients			
Age<50 years	< 7-7.5	100-140	< 200
Age>50 years	< 7.5-8		

توجهات خاص در بیماران با مراحل پیشرفته بیماری مزمن کلیه:

در بیماران با eGFR به میزان قابل توجه کاهش یافته (مراحل ۴ و ۵ CKD) خطر هیپوگلیسمی به دو دلیل افزایش می‌یابد:

- ۱- کاهش کلیرانس انسولین و بعضی ترکیبات خوراکی در درمان دیابت
- ۲- اختلال گلوکونئوژنر کلیه در اثر کاهش حجم کلیه

حدود ۱/۳ تجزیه انسولین در کلیه‌ها انجام می‌شود و اختلال عملکرد کلیه با طولانی شدن نیمه عمر انسولین همراه است. در بیماران دیابت تیپ ۱ افزایش کراتینین (متوسط 2.2 mg/dL) خطر هیپوگلیسمی شدید، ۵ برابر می‌شود. پس در بیمارانی که قند شدیداً کنترل است، نیاز به مانیتور قند و در صورت نیاز تعدیل دوز داروها دارند.

کاهش پیشرونده عملکرد کلیه منجر به کاهش کلیرانس سولفونیل اوره‌ها یا متابولیتها فعال آنها می‌شود که نیازمند کاهش دوز دارو جهت جلوگیری از هیپوگلیسمی است. در جدول ۱ توصیه‌های مربوط به دوز دارو در درمان هیپرگلیسمی بیماران CKD را ملاحظه می‌فرمائید.

- **سولفونیل اوره (Sulfonylureas):** با تحریک سولوهای بتا پانکراس باعث افزایش ترشح انسولین می‌شوند. تمامی نسل اول سولفونیل اوره‌ها (مانند کلرپروپامید، تولازامید و

تولبوتامید) باید در بیماران CKD حذف شوند.

از نسل دوم سولفونیل اورهها (مثل گلی پیزايد، گلی بورايد یا گلی ین کلامید، گلی می پرايد) گلی پیزايد چون متابولیت فعال ندارند و خطر هیپوگلیسمی را افزایش نمی دهد ارجح است.

- **مگلیتینايد (Meglitinides)** : با تحریک سلولهای بتا پانکراس باعث ترشح خیلی کوتاه مدت انسولین می شوند. با کاهش عملکرد کلیه، افزایش سطح متابولیتهای فعال Repaglinide رخ می دهد اما این افزایش با داروی مشابه (Repaglinide) ایجاد نمی شود. به عبارتی وقتی Repaglinide $30 \text{ mL/min} / 1.73 \text{ m}^2 \geq \text{GFR}$ می رسد، Repaglinide می تواند تجمع یابد. اگرچه با کاهش پیشرونده GFR خطر هیپوگلیسمی ناشی از آن به میزان قابل توجه افزایش نمی یابد. عاقلانه است در مواردی که $\text{GFR} > 30 \text{ mL/min} / 1.73 \text{ m}^2$ است، با دوز ۵، ۰ میلی گرم با هر وعده غذا شروع شده و سپس بتدريج و با احتیاط دوز آن افزایش یابد. همچنانی Repaglinide در افراد با $\text{GFR} < 30 \text{ mL/min} / 1.73 \text{ m}^2$ باید با احتیاط مصرف شود. با ۶۰ میلی گرم در وعده غذایی شروع شده و سپس دوز به تدریج افزایش می یابد.

جدول ۲. تعدیل دوز انسولین و داروهای خوراکی دیابت در بیماری مزمن کلیه

Medication Class and Agents	CKD Stages 3, 4, and 5 ND
Insulin	No advised dose adjustment*
First-generation sulfonylureas Acetohexamide** Chlorpropamide Tolazamide Tolbutamide	Avoid use GFR 50-80 $\text{mL/min} / 1.73 \text{ m}^2$: reduce dose 50%, $\text{GFR} < 50 \text{ mL/min} / 1.73 \text{ m}^2$: Avoid use Avoid use Avoid use
Second-generation sulfonylureas Glipizide Glimepiride Glyburide	No dose adjustment Start conservatively at 1 mg daily Avoid use No dose adjustment

Gliclazide**	
Meglitinides Repaglinide Nateglinide	If GFR < 30 mL/min/ 1.73 m ² start conservatively at 0.5 mg with meals If GFR < 30 mL/min/ 1.73 m ² start conservatively at 60 mg with meals
Biguanides Metformin***	US FDA label states, "do not use if SCr > 1.5 mg/dL in men, > 1.4 mg/dL in women" British National Formulary and the Japanese Society of Nephrology recommend cessation if eGFR < 30 mL/min/ 1.73 m ²
Thiazolidinediones Pioglitazone Rosiglitazone	No dose adjustment No dose adjustment
Alpha-glucosidase inhibitors Acarbose Miglitol	Avoid if GFR < 30 mL/min/ 1.73 m ² Avoid if GFR < 25 mL/min/ 1.73 m ²
DPP-4 inhibitor Sitagliptin Saxagliptin Linagliptin Vildagliptin**	GFR > 50 mL/min/ 1.73 m ² : 100 mg daily GFR 30-50 mL/min/ 1.73 m ² : 50 mg daily GFR < 30 mL/min/ 1.73 m ² : 25 mg daily GFR > 50 mL/min/ 1.73 m ² : 5 mg daily GFR ≤ 50 mL/min/ 1.73 m ² : 2.5 mg daily No dose adjustment GFR ≥ 50 mL/min/ 1.73 m ² : 50 mg twice daily GFR < 50 mL/min/ 1.73 m ² : 50 mg daily
Incretin mimetic Exenatide Liraglutide	Not recommended in GFR < 30 mL/min/ 1.73 m ² Not Not recommended in GFR < 60 mL/min/ 1.73 m ²
Amylin analog Pramlintide	No dose adjustment and not recommended for patients with CKD stage 4 or greater
Dopamine receptor agonist Bromocriptine mesylate*	Not studied in patients with reduced GFR

* Adjust dose based on patient response. **Not currently licensed for use in the U.S.
***These levels are controversial (see text).

- متفورمین(Metformin): یک بی گوانید است که گلوکونئوژن کبد و خروج گلوکز را کاهش می دهد بروز هیپوگلیسمی بعيد است. عارضه شدید و نادر متفورمین اسیدوز لاكتیک است که زمانی می تواند ایجاد شود که سطوح سمی آن تجمع می یابد. متفورمین

توسط کلیه‌ها از بدن خارج می‌شود و به همین دلیل مصرف آن در CKD محدود می‌شود. وقتی $m^2 / 1.73 < 60 \text{ mL/min}$ GFR می‌رسد، کلیرانس متغورمین ۷۵٪ کاهش می‌یابد. با کاهش بیشتر GFR تا $m^2 / 1.73 < 30 \text{ mL/min}$ کلیرانس آن تغییر نمی‌کند. غلظت سرمی متغورمین در این میزان کارکرد کلیه فقط حدود ۳٪ کسانی که دچار اسیدوز لاتیک نرمال کلیه است و این سطح خونی فقط در حدود ۳٪ کسانی که دچار اسیدوز لاتیک ناشی از متغورمین می‌باشند یافت می‌شود. در مطالعات، بیمارانی که متغورمین را با GFR نارسایی احتقانی قلب، بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD)، بیماری کبد خیلی به ندرت دچار اسیدوز لاتیک می‌شوند. اخیرا در یک مطالعه مروری توصیه شده وقتی $< m^2 / 1.73 < 45 \text{ mL/min}$ می‌شود، استفاده از متغورمین، بررسی مجدد شود و وقتی به کمتر از $30 \text{ mL/min} / 1.73 m^2$ رسید، متوقف شود. این توصیه مورد موافقت British National Formulary و Japanese Society of Nephrology می‌باشد.

- **تیازولیدین دیون (Thiazolidinediones):** با اثر بر رسپتورهای Peroxime (PPAR-γ) باعث افزایش حساسیت به انسولین بخصوص در عضلات اسکلتی و بافت چرب می‌شود. هر دو پیوگلیتازون و رزی گلیتازون منجر به هیپرگلیسمی نمی‌شوند، توسط کبد متابولیزه شده و آنها را میتوان در CKD تجویز کرد ولی تجمع مایع عارضه محدود کننده اصلی آنهاست و نباید در نارسائی قلب پیشرفته و CKD استفاده شوند. این داروهای افزایش شکستگی و از دست دادن استخوان (Bone Loss) رابطه دارند و استفاده مناسب از آنها در افراد با بیماری زمینه ای استخوان (مانند استئودستروفی کلیه) باید مورد توجه قرار گیرد. FDA بر اساس اطلاعاتی در مورد ارتباط Rosiglitazon و افزایش وقایع قلبی عروقی، مصرف آنرا محدود کرده است.

- **مهار کننده آلفا-گلوکزیداز (Alpha-Glucosidase Inhibitors):** با مهار آنزیم

آلfa-گلوکزیداز روده باعث کاهش جذب گلوکز از روده می‌شود. آکاربوز مهار کننده دی ساکاریداز می‌باشد که فقط مختصر جذب می‌شود ولی با کاهش عملکرد کلیه سطح سری این دارو و متابولیتهایش به میزان قابل توجهی افزایش می‌یابد. اگر چه عارضه‌ای گزارش نشده است استفاده از آن در $GFR < 26 \text{ mL/min/} 1.73 \text{ m}^2$ توصیه نمی‌شود. Miglitol GFR < 25 mL/min/ 1.73 m^2 جذب سیتمیک بیشتری دارد و توسط کلیه دفع می‌شود و در 1.73 m^2 نباید تجویز شود.

- مهار کننده‌های دی پیتبول پیتیداز (DDP-4 Inhibitors) یا گلیپتین‌ها: شامل سیتاگلیپتین، ساکساگلیپتین، لیناگلیپتین و ویلاداگلیپتین باعث کاهش شکست هورمون‌های مانند Incretin GLP1 (Glucagon-like Peptide) می‌شوند و بدین ترتیب قند ناشتا و قند بعد از غذا را کاهش می‌دهند. همگی را می‌توان در بیماران CKD تجویز کرد ولی سیتاگلیپتین، ساکساگلیپتین و ویلاداگلیپتین نیاز به کاهش دوز بر اساس جدول ۲ دارند.

- آنالوگ پیتیدی مشابه گلوکاگون ۱ (Glucagon Like Peptide-1 (Analogues): اکسنتاید (Exenatide) و لیراگلوتاید (Liraglutide) تقلید کننده‌های قابل تزریق Incretin می‌باشند که باعث تسهیل ترشح انسولین، کاهش ترشح گلوکاگون، تاخیر تخلیه معده و سیری زودرس می‌شوند. اگرچه استفاده از آنها در بعضی بیماران همراه با پانکراتیت است. کلاً شیوع بروز پانکراتیت با این داروها بیشتر از بیماران دیابتی که سایر داروها را مصرف می‌کنند، نیست. اکسنتاید توسط کلیه‌ها دفع می‌شود و در $GFR < 45 \text{ mL/min/} 1.73 \text{ m}^2$ کمتر از ۳۶٪ و در $GFR < 30 \text{ mL/min/} 1.73 \text{ m}^2$ کاهش می‌یابد. بنابراین اکسنتاید در $GFR < 30 \text{ mL/min/} 1.73 \text{ m}^2$ توصیه نمی‌شود. به علاوه مواردی از بروز نارسائی حاد کلیه یا تشدید پیشرفت CKD با اکسنتاید گزارش شده است. لیراگلوتاید کلاً در قسمت دیگری از بدن تجزیه می‌شود و کلیه‌ها عضو اصلی حذف آن نمی‌باشند. در دوز

منفرد در بیماران مرحله ۴ و ۵ اثری بر سطح زیر منحنی دارو ندارد. ولی اطلاعات در مورد مصرف طولانی مدت آن مختصر است و کارخانه تولید کننده مصرف آنرا در GFR کمتر از ۶۰ توصیه نمی‌کند. بعلاوه هر دو گروه مهارکننده‌های DDP-4 و آگونیست گیرنده GLP-1 ممکن است با کاهش التهاب، فیبروز و فشارخون و نیز بهبود عمل قلب و عروق اثر حفظ کلیه داشته باشند.

- **آمیلین (Amylin)**: یک هورمون مهم نورواندوکرین است که بوسیله سلولهای بتا پانکراس در پاسخ به غذا همراه با انسولین ترشح می‌شود. باعث کاهش سرعت تخلیه معده و مهار آزاد شدن گلوکagon شده و نقش اساسی در هموستاز قند خون بخصوص بعد از غذا دارد. پراملینتاید (Pramlintide) یک آنالوگ آمیلین قابل تزریق می‌باشد که به عنوان مکمل انسولین درمانی با هر وعده غذا تجویز می‌شود اگرچه این دارو به طور غالباً در کلیه‌ها متابولیزه و دفع می‌شود. معمولاً با کاهش GFR به صورت خفیف تا متوسط نیاز به تعديل دوز ندارد ولی برای بیماران CKD مرحله ۴ یا بیشتر توصیه نمی‌شود.

- **آگونیست گیرنده دوپامین (Dopamine Receptor Agonist)**: برومکریپتین مزیلات یک آگونیست دوپامین می‌باشد که به طور غالباً در کبد متابولیزه می‌شود و فقط ۲-۶٪ آن در ادرار ظاهر می‌شود. هیچ مطالعه‌ای ایمن بودن آنرا در بیماران با کاهش GFR بررسی نکرده و به همین دلیل در بیماران با CKD باید با احتیاط مصرف شود.

- **مهار کننده کوترانسپورتر سدیم-گلوکز ۲ (Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors)**: داروهای جدید کاهنده قند می‌باشند. باعث مهار بازجذب گلوکز و سدیم از توبول پروگزیمال کلیه شده، آستانه کلیوی جهت دفع گلوکز را کاهش داده و در نتیجه دفع کلیوی گلوکز، قند خون کاهش می‌یابد. HbA1C حدود ۰.۹٪ کاهش می‌یابد. همچنین ممکن است با کاهش هیپرفیلتراسیون گلومرولار، محدود کردن آسیب توبول پروگزیمال در اثر هایپرگلیسمی، کاهش فشارخون و کاهش وزن (تا ۵ کیلوگرم طی یک سال) اثر حفظ کلیه داشته باشند. در بیماران با نارسایی کلیه تجویز

این داروها بویژه همراه با دیورتیکهای نگهدارنده پتابسیم، مهار کننده‌های تولید آنزیوتانسین و بلوکه کننده‌های گیرنده آنزیوتانسین ۲ خطر هیپرکالمی را افزایش می‌دهد. کاناگلیف لوزین (Canagliflozin) حداکثر دوز در GFR بین ۴۵-۶۰ میلی گرم در روز است و در GFR کمتر از ۴۵ باید قطع شود. داپاگلیف لوزین (Dapagliflozin) در GFR کمتر از ۶۰ باید قطع شود. امپاگلیف لوزین (Empagliflozin) در GFR کمتر از ۴۵ نباید تجویز شود.

ارزیابی کنترل قند

در بیماری پیشرفته کلیه اندازه‌گیری HbA1C در نشان دادن متوسط قند خون صحت کمتری دارد، عواملی که باعث کاهش کاذب HbA1C می‌شود عبارتند از کاهش طول عمر گلبول قرمز، ترانسفوزیون، همولیز.

افزایش کاذب HbA1C ممکن است به علت کربامیلاسیون هموگلوبین و اسیدوز ایجاد شود.

تجویز مکمل آهن یا اریتروبویتین در بیماران با CKD پیشرفته منجر به افزایش هموگلوبین و کاهش خفیف ۵-۷٪ در HbA1C می‌شود که احتمالاً به علت تشکیل گلبولهای قرمز جدید و تغییر در سرعت گلیکوزیله شدن هموگلوبین می‌باشد.

نکته مهم: در تمامی مطالعات تنوع بسیار گسترده‌ای در رابطه با گلوکز و HbA1C نشان داده شده است.

کاهش GFR از ۷۵ به ۱۵ و حتی همودیالیز تغییرات مختصری ایجاد می‌کند که به نظر می‌رسد در مقایسه با تنوع وسیع بین فردی، ارزش بالینی قابل توجهی نداشته باشد. دیالیز صفاقی و همودیالیز تغییرات حاد سطح HbA1C نمی‌دهد.

آلومین گلیکوزیله نشان دهنده وضعیت کنترل قند طی ۲ هفته اخیر می‌باشد. در مجموع CKD بهترین آزمایش کلینیکی کنترل طولانی مدت قند در بیماران دیابت و HbA1C

می باشد. بخصوص اگر با کنترل فردی قند همراه باشد. نشانگرهای دیگر مانند آلبومین گلیکوزیله که منعکس کننده کنترل قند خون در طی یک دوره کوتاه تر است ممکن است برای پیش بینی نتایج بالینی در بیماران مبتلا به CKD پیشرفتی از ارزش بیشتری برخوردار باشد.

References

1. National kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. Am J Kidney Dis. 2012; 60(5):850-886.
2. Yigit IP, Dogukan A, Keskin L and Taskapan H. Management of Hyperglycemia in Patients with Chronic Kidney Disease and Dialysis. Austin J Nephrol Hypertens. 2015; 2(3):1042.
3. Joshua J, Neumiller and Irl B. Hirsch. Management of Hyperglycemia in Diabetic Kidney Disease. Diabetic Spectrum 2015; 28(3):214-219.
4. Allison J, Hahr and Mark E. Molitch. Management of Diabetes Mellitus in patients with Chronic Kidney Disease. Clinical Diabetes and Endocrinology. 2015; 1:2.
5. Robinson TW, Freedman BI. Assessing Glycemic Control in Diabetic Patients with Severe Nephropathy. J Ren Nutr. 2013; 23(3):199-202.

مدیریت هایپرلیپیدمی در بیماری مزمن کلیه

Management of Hyperlipidemia in CKD

دکتر مژگان مرتضوی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

اقدامات درمانی و پاتوفیزیولوژی پیشگیری و درمان دیس لیپیدمی در بیماران کلیوی در

۴ قسمت خلاصه می شود:

- ۱- پروفایل لیپوپروتئین
- ۲- علت
- ۳- پیامدها
- ۴- درمان

با کاهش GFR (فانکشن کلیه) یک سری تغییرات متابولیک و تطابق با آن اتفاق می افتد.

این تغییرات شامل تغییرات در پروفایل لیپوپروتئین است شامل:

- افزایش قابل توجه در TG و TG-rich Apo-B و لیپوپروتئین HDL کاهش
- عدم تغییر یا تغییر بسیار جزئی در LDL

تغییرات در لیپو پروفایل با افزایش موربیدیتی و مورتالیتی ناشی از بیماریهای قلبی عروقی همراه است.

افزایش سطح	کاهش سطح
TG	Total cholesterol
LP (a)	LDL
APO-Pr (B)	HDL
VLDL	APO-Pr (A1)
LDL	

پیامدهای ناشی از دیس لیپیدمی ناشی از بیماریهای کلیوی

- بیماریهای قلبی عروقی (که مهمترین علت مورتالیتی در بیماران تحت همودیالیز و یا پس از پیوند هستند)
- تسریع پیشرفت آترواسکلروز و بیماریهای قلبی عروقی در بیماران کلیوی
- شیوع بیماریهای قلبی عروقی در مراحل اولیه CKD و مدت‌ها قبل از شروع دیالیز

غربالگری دیس لیپیدمی در بیماران CKD

- بررسی پروفایل لیپید در Stage 1-3 بیماران CKD
- بررسی پروفایل لیپید در Stage 4 بیماران CKD (فقط زمانی اندیکاسیون دارد که نتایج آزمایشات بر تصمیم‌گیری شروع درمان یا تغییر درمان دیس لیپیدمی اثر دارد)

مونتورینگ دیس لیپیدمی در بیماران CKD

- اندازه‌گیری پروفایل لیپید باید پس از حداقل ۱۲ ساعت ناشتا باشد.
- اندازه‌گیری اجزای کلسترول توتال (HDL, LDL)، تری گلیسیرید
- اندازه‌گیری مجدد پروفایل لیپید نباید زودتر از ۶ هفته از زمان شروع درمان و یا تغییر درمان باشد.
- پروفایل لیپید باید هر ۶-۱۲ ماه مجدداً چک شود.

مونیتورینگ عوارض ناشی از درمان دارویی دیس لیپیدمی در بیماران CKD

- اندازه‌گیری سریال کراتین کیناز و آمینوترانسفرازها
- در بیماران بدون علامت CKD که دوز کم تا متوسط استاتین دریافت می‌کنند، نیاز نیست ($\geq 20 \text{ mg/dl}$ سیموستاتین یا آتوروسستاتین و یا دوزهای معادل استاتین دیگر).
- در بیماران Stage 4 که دوز متوسط یا زیاد استاتین دریافت می‌کنند، هر ۳ ماه (40 mg/dl سیموستاتین یا آتوروسستاتین و یا دوزهای معادل استاتین دیگر) انجام شود.
- در بیماران Stage 4، به دلیل خطر رابدومیولیز نباید از درمان همزمان استاتین و فیبرات استفاده کرد.

چرا استاتین در درمان Stage4 بیماران CKD قدرت اثر کافی ندارد؟

- استاتین‌ها در کاهش LD (Apo) c , TG-rich Apo (B) مؤثر نیستند.
- سبب افزایش LD (Apo) , TG-rich Apo (B) می‌شوند.
- بنابراین از استاتین جهت کاهش چشمگیر پروفایل لیپید در بیماران نارسایی کلیوی پیشرفت نمی‌توان انتظار داشت.

اندیکاسیون درمان دیس لیپیدمی در بیماران CKD (Up to Date)

- در تمامی بیماران با ($30-60 \text{ mL/min/} 1.73\text{m}^2$) eGFR که همزمان CHD شناخته شده دارند و یا شرح حال بیماریهای کرونری شناخته شده ندارند.
- هدف درمان بیماران رساندن LDL به 70 mg/dL در بیماران CKD می‌باشد.
- ❖ نکته سطوح کاهش یافته کلسترول سبب افزایش مرگ و میر در بیماران تحت همودیالیز می‌شود.

گایدلاین درمان دیس لیپیدمی در بیماران CKD بر اساس KDIGO

گروه A1: افراد ≤ 50 سال با $eGFR > 60$ به شرطی که تحت همودیالیز یا پیوند کلیه قرار نگرفته باشند.

گروه A2: افراد 49-18 سال با $GFR > 60$ که تحت همودیالیز و یا پیوند کلیه قرار نگرفته‌اند و ≤ 1 از ریسک فاکتورهای زیر را دارند:

الف - CAD شناخته شده مثلا: PCI , MI

ب - دیابت

ج - CVA

د - شیوع مرگ و میر ناشی از حوادث قلبی یا MI طی ۱۰ سال $< 10\%$ تخمین زده شود.
در بیماران CKD وابسته به دیالیز نباید درمان استاتین و یا (استاتین/ ازتیماب) شروع شود

(2A) ولی در صورت شروع قبل از دیالیز می‌توان در زمان دیالیز نیز ادامه داد (2C).

در بیماران پیوند کلیه توصیه به درمان با استاتین می‌شود (2B).

کدام بیماران نیازمند درمان شدیدتر با استاتین می‌باشند؟

بیماران (Mild to Moderate CKD) که هم‌زمان، بیماری‌های قلبی و عروقی دارند.
بر اساس مطالعات جدید ازتیماب (Ezetimib) در درمان هایپرکلسترولمی در دریافت کنندگان پیوند کلیه، Safe و Effective بوده و سبب کاهش درد پیوند می‌شود.

نکات درمان با رزووستاتین

- بر اساس آخرین مطالعات رزووستاتین (Rosuvastatin) در مقایسه با سایر استاتین‌ها بر روی کبد و عضلات عوارض کمتری داشته و سبب نفروتوکسیتی نمی‌شود.

- رزووستاتین چه در غیاب و یا حضور دیابت (T₂DM) و یا در حضور هر Stage از

eGFR سبب کاهش آلبومینوری، سطح Cysteine سرم، التهاب و بهبود لیپید پروفایل می‌گردد.

- در بیماران CKD و یا DM می‌توان جهت پیشگیری از نارسایی حاد کلیه ناشی از کنتراست، از درمان کوتاه مدت رزووستاتین سود برد. (10 mg/day) رزووستاتین ۲ روز قبل تا ۳ روز بعد از دریافت کنتراست)
- رزووستاتین در درمان هایپرکلسترولمی فامیلیال در زنان و کودکان، safe می‌باشد.
- رزووستاتین به دلیل افزایش ترشح پروتئین‌های با وزن مولکولی پایین سبب پروتئینوری در بعضی از بیماران می‌شود. لذا بر اساس FDA بهترین دوز مصرف رزووستاتین جهت پیشگیری از نفروتوکسیتی (5-40 mg/day) می‌باشد.
- بعضی مطالعات شیوع ایجاد دیابت (T₂DM) new-onset را با استاتین‌ها گزارش کرده‌اند (شیوع ۴۶٪).

این مطالعات نشان داده‌اند که استاتین‌ها سبب کاهش ترشح انسولین و همچنین کاهش حساسیت بافت‌ها به انسولین می‌شوند. با وجود این عارضه، به دلیل اثرات سودمند استاتین بر کاهش عوارض قلبی عروقی همچنان استفاده از استاتین توصیه می‌گردد.

درمان هایپرتري گلیسیریدمی در بیماران نارسایی مزمن کلیه و پیوند کلیه

به منظور درمان هایپرتري گلیسیریدمی در بیماران نارسایی مزمن کلیه و پیوند کلیه از روشهای دارویی و غیردارویی می‌توان بهره برد.

روشهای غیردارویی شامل تغییر رژیم غذایی و کاهش وزن و افزایش فعالیت فیزیکی و کاهش مصرف الکل و درمان هایپرگلیسمی در صورت وجود می‌باشد.

رژیم غذایی شامل

- ۱- کاهش میزان چربی $>15\%$ کالری توتال
- ۲- کاهش مونوساکارید و دی ساکارید
- ۳- کاهش مصرف کربوهیدرات
- ۴- مصرف روغن ماهی جهت تامین تری گلیسیرید با زنجیره طولانی

روشهای دارویی

هرچند مطالعات قبلی توصیه به استفاده از فیبرات‌ها جهت پیشگیری از پانکراتیت در بیماران با TG بالا می‌کرد، اکنون شواهد Safety و Efficacy این دارو ضعیف است و فیبرات‌ها تنها در بیماران با TG <1000 می‌توان بهره برد در این صورت Dose Adjust دارو فراموش نشود.

نکته: از استاتین و نیکوتینیک اسید همزمان با فیبرات‌ها به دلیل Toxicity Nebioid استفاده کرد.

نتیجه: در بیماران CKD و پیوند کلیه جهت درمان هایپرتری گلیسیریدمی باید از روش‌های غیر دارویی استفاده نمود.

References

1. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. 2013.
2. Adapted from Nogueira J, et al: Clin J Am SocNephrol. 2007; 2(4):766-85.
3. Adapted from Levin A, et al: CMAJ. 2008; 179(11):1154-62.
4. Effect of Statins on Kidney Disease Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2016; 67(6):881-892.

**پیشگیری از بیماری‌های عفونی در
بیماری مزمن کلیه**

**Prevention of Infectious
Disease in CKD**

پیشگیری و درمان سل در بیماری مزمن کلیه Prevention and Treatment of TB in CKD

دکتر محمدجواد مجاهدی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

علیرغم انسیدانس کم TB در بیماران دیالیزی، این بیماران نسبت به جمعیت عادی ریسک بیشتری برای ابتلا به TB دارند. در یک مطالعه ۱۲ ساله انسیدانس ۲۴ درصد را در بیماران همودیالیزی گزارش کرده اند که در ۷۰٪ موارد از نوع ریوی است. گرچه ابتلای خارج ریوی در بیماران دیالیزی شایع تر از جمعیت عادی است. بیماران مبتلا به CKD و ESRD اختلال عملکرد سیستم ایمنی دارند (بخصوص اینمی سلولی و اورمی خود باعث لنفوپنی می‌شود) و در ۳۰ تا ۵۰ درصد بیماران مبتلا به ESRD آلرژی پوستی دیده می‌شود. ریسک TB فعال در بیماران همودیالیزی ۷ تا ۵۲ برابر نسبت به جمعیت عادی بیشتر است. در کشورهای با شیوع بالای TB ۲۳٪ جمعیت بیماران همودیالیزی نهایتاً دچار TB فعال می‌شوند و غالب این موارد با علائم تیپیک TB هم همراه نمی‌شود. مرگ و میر بیماران دیالیزی مبتلا به TB افزایش قابل توجهی دارد (۲ برابر بیشتر از جمعیت عادی است و ۳,۳ برابر بیشتر در بیماران مبتلا به CKD بدون TB). علاوه بر نقص اینمی سلولی در بیماران با CKD ریسک فاکتورهای دیگری نیست جهت ابتلا به TB فعال وجود دارد که شایع‌ترین فاکتور دیابت است و در مراتب بعد استفاده از داروهای اینتوساپرسیو قرار می‌گیرد. نقص اینمی سلولی در مرحله پیشرفته نارسایی مزمن کلیه رخ می‌دهد و این وقتی است که GFR کمتر از ۱۵ میلی لیتر در دقیقه باشد و به موازات تشديد CKD نقص سیستم ایمنی تشديد

می‌شود. تست توبرکولین در مراحل اولیه بیماری مزمن کلیه مهم است تحت تاثیر آلرژی قرار نگیرد و لذا کنترل این تست تا قبل از رسیدن به مرحله پیشرفت CKD به عنوان یک تست پایه لازم است و توصیه می‌شود این تست در بیماران تحت نظر در GFR بیش از ۲۹ میلی لیتر در دقیقه انجام شود. از سوی دیگر پیشگیری از پیشرفت TB نهفته (Latent TB) به طرف TB فعال از اهمیت زیادی برخوردار است و بهترین مقطع برای بررسی TB نهفته در مرحله تشخیص CKD و قبل از شروع همودیالیز است. در بیماران با پیوند کلیه ۵۰٪ موارد TB فعال در ۲ سال اول پیوند ایجاد می‌شود.

نقش ویتامین D₃ هیدروکسی کوله کلسیفرول و ۲۵ هیدروکسی کوله کلسیفرول در پاسخ ایمنی از چند دهه قبل شناخته شده است. ویتامین D برای عملکرد سیستم ایمنی بویژه در دفاع با واسطه ماکروفاژ اهمیت دارد، زیرا این پدیده در تقابل با پاتوزنهای داخل سلولی نظیر میکوباکتریوم توبرکولوزیس اهمیت دارد. کمبود ویتامین تولید Cathelicidin را کم می‌کند. Cathelicidin پپتیدی است که قادر به تخریب میکوباکتریوم توبرکولوزیس است. افراد با کمبود این ویتامین به سل جایزتر هستند و ریسک بیشتری برای TB فعال دارند. از دلایل دیگری که برای نقص در عملکرد سیستم ایمنی سلولی بر شمرده شده است می‌توان از هیپوآلبومنیمی، سوء تغذیه، اورمی و دریافت داروهای ایمنوساپرسیو نام برد. از سوی دیگر همراهی CKD با بیماریهای مثل DM و HIV می‌تواند ریسک TB را افزایش دهد. ۸۰٪ بیماران مبتلا به ESRD در کشورهای با شیوع کم TB زندگی می‌کنند و بیماران مبتلا به CKD در چین و هندوستان مسئول ۴۰٪ موارد TB در این جمعیت هستند. از سوی دیگر TB می‌تواند ریسک CKD را افزایش دهد. داروهای ضد سل مثل INH و RIF و اتمابوتول نفروتوکسیسیتی قابل توجهی دارند. در یک مطالعه ریسک بروز CKD در گروه بیماران یا TB ۲۷٪ بیشتر از گروه بیماران بدون TB بوده است و این اختلاف بخصوص پس از ۵۰ سال خود را بیشتر نشان می‌دهد. ۸ تا ۱۵٪ بیماران با TB ریه به طرف TB سیستم ادراری تناسلی می‌رونند و این از طریق انتشار هماتوژی صورت می‌پذیرد. TB سیستم ادراری تناسلی می‌تواند

خود را به صورت عفونت‌های ادراری مقاوم به درمان، نفروپاتی انسدادی، نفریت بینایینی و به ندرت آمیلوئیدوز یا گلومرولونفریت پرولیفراتیوفوکال نشان دهد. نگرانی بعدی در مورد داروهاست که می‌توانند آسیب کلیه ایجاد نمایند و از میان داروهای ضد سل ریفامیین شایع‌ترین داروی مسئول آسیب رسانیدن به کلیه‌ها می‌باشد و در مراحل بعدی ایزونیازید و اتابمبوتول قرار می‌گیرند. در یک مطالعه^۱، بیماران روی درمان ضد سل دچار آسیب حاد کلیه و ۳۰٪ دچار ESRD یا CKD شده‌اند. در ۱۴ موارد نیز آسیب حاد کلیه در عرض ۵ تا ۶ ماه برگشت نکرده است.

بیماران با پیوند کلیه نیز در معرض ابتلا به TB می‌باشند. ریسک فاکتورهای ابتلا به TB پس از پیوند عبارتند از تماس با افراد کاربر TB، گروه خونی AB، هپاتیت C، دیس‌فانکشن آلوگرافت با کراتینین بالای ۱۰,۵ میلی گرم و مدت طولانی تر دیالیز قبل از انجام پیوند کلیه، دوزهای بالای استروئید برای مدت طولانی، سل سپت برای بیش از یک سال، تاکرولیموس و ATG. ولی در مورد ALEMTOZUMAB این عارضه دیده نشده است. شایع‌ترین فرم TB در بیماران پیوندی TB ریه است (۶۲,۵٪). CXR غیر طبیعی در ۸۱٪ موارد دیده می‌شود و انفیلتراسیون در ۳۷٪ و کاویته در ۶۲٪. سل خارج ریوی در مقایسه با افراد با سیستم ایمنی طبیعی شایع‌تر است. TB منتشر در بیماران پیوندی سه برابر بیشتر از افراد عادی ایجاد می‌شود. تست توبرکولین در بیماران پیوندی از حساسیت و اختصاصیت کمی برخوردار است. علائم بالینی سل در بیماران مبتلا به CKD علائم تیپیک نیست. تب در غالب موارد یا وجود ندارد و یا خفیف است و به همین علت و همچنین به دلیل لوکالیزاسیون خارج ریوی تشخیص TB در غالب موارد با تاخیر داده می‌شود. در بیش از ۵۰٪ موارد تشخیص TB در این بیماران ۱۲ ماه پس از شروع دیالیز داده شده است. راکسیونهای دارویی و مقاومت دارویی در بیماران دیالیزی شایع‌تر است.

اسکرینینگ TB

برای اسکرین TB در بیماران و پرسنل بخش دیالیز باید برنامه ریزی شود. این اسکرین از مراحل زیر تشکیل می‌شود:

- ۱- اسکرین TB در بیماران مبتلا به CKD در زمان تشخیص بیماری و یا در شروع دیالیز و سپس اسکرین‌های پریودیک تا زمان انجام پیوند کلیه
- ۲- تشخیص و درمان TB نهفته و LTBI (Latent TB Infection) در بیماران مبتلا به CKD و یا تحت درمان با دیالیز
- ۳- تشخیص و درمان TB فعال در بیماران مبتلا به CKD و بیماران تحت درمان با دیالیز
- ۴- اسکرین TB در افراد شاغل در بخش دیالیز

در بیماران مبتلا به CKD که با پنومونی مراجعه می‌کنند و در عرض ۲ هفته از درمان با آنتی بیوتیک مناسب بهبودی نمی‌یابند باید به فکر TB باشیم. در LTBI باسیل سل در بدن وجود دارد ولی فعال نیست و علامتی ایجاد نمی‌کند و قابل انتقال هم نیست و در اغلب موارد تست پوستی مثبت هم لازم است که البته در مراحل پیشرفته نارسایی کلیه به دلیل آنژی ممکن است منفی شود. علاوه بر تست توبرکولین از تست دیگر نیز در تشخیص TB استفاده می‌شود که همان IGRA است (Interferon Gamma Release Assay) و این خود شامل دو تست است:

1- T-Spottb Assay

2- Quantiferon - TB GOLD (QFT)

که دومی از نظر تکنیکی ساده‌تر و با اولی حساس‌تر است. ارزیابی TB-T-SPOTTB در مقایسه با تست توبرکولین ارتباط دقیق تری با LTBI نشان می‌دهد. این دو تست بویژه در مواجهه اخیر با TB از اهمیت تشخیص بالایی برخوردارند و برای اسکرین LTBI از تست توبرکولین با ارزش‌تر است و از محسن آن اینست که واکسیناسیون قبلی BCG این دو تست را تحت تاثیر قرار نمی‌دهد ولی این دو تست قادر به تمایز بین TB و LTBI و TB فعال

نیستند.

تست IGRA ارزیابی آزاد شدن اینترفرون گاما در خون کامل در پاسخ به TB است و از سال ۲۰۰۱ به کار میرود و تست Quantiferon- TB GOLD از سال ۲۰۰۵ به کار میرود تنها تست در دسترس و تایید شده توسط FDA امریکا است. این تست‌ها با خطاهای مرسوم در تفسیر تست توبرکولین همراه نمی‌شوند و نتایج مثبت کاذب ناشی از تزریق BCG در تست توبرکولین را ندارد. برای انجام آن نیازی به گرفتن خون و آماده سازی آن در عرض ۱۲ ساعت بعد از نمونه گیری میباشد و متاسفانه آزمایشگاههای محدودی قادر به انجام این تست می‌باشند. در یک مطالعه حساسیت، اختصاصیت و ارزش پیشگویی کننده مثبت و منفی در تست QFT برای TB فعال در CKD به ترتیب ۱۰۰٪، ۶۲٪، ۳٪ و ۱۰۰٪ بوده است. نتیجه این تست با در نظر گرفتن CXR بیمار، سابقه قبلی موافق با TB، مسافرت به مناطق آندمیک و زمینه‌های نزدیک و عوامل محیطی تفسیر و توجیه میشود.

اسکرین مرحله اول

اسکرین مرحله اول TB در زمان تشخیص CKD و یا در شروع دیالیز یک ارزیابی پایه است. هر بیمار باعلافم زیر لازم است از نظر TB فعال ارجاع شود (اسکرین مرحله ۳): سرفه مداوم و اغلب خلط دار برای سه هفته و یا بیشتر، تب، تعریق شبانه، ضعف و خستگی و کاهش وزن بی دلیل، کاهش اشتها، هموپتیزی از علائم مهم میباشند. در بین این علائم کاهش وزن و خستگی شایع ترین علائم TB فعال در بیماران مبتلا به CKD بوده است. ارزیابی سایر بیماران در این مرحله توسط تست توبرکولین و یا IGRA انجام میشود. این ارزیابی ۳۰ روز قبل ورود به بخش دیالیز و یا ۵ تا ۷ روز پس از شروع دیالیز در موارد اورژانسی انجام میشود.

تست توبرکولین

اگر وسعت اندوراسیون ۴۸ تا ۷۲ ساعت پس از انجام تست مساوی یا بیشتر از ۱۰ میلی متر بود مثبت تلقی میشود و قرمزی به تنها بی ارزش ندارد. البته در جمعیت پر خطر مثل مبتلایان به HIV و پیوند عضو و مواجه اخیر با مورد TB، ۵ میلی متر هم با ارزش است. گاه در صورت منفی بودن تست توبرکولین در اولین آزمایش از تست مجدد توبرکولین ۱-۳ هفته پس از تست اولیه کمک می‌گیریم. واکنش اولیه منفی است ناشی از کاهش پاسخگویی به تست‌های پوستی باشد ولی در تست دوم از طریق واکنش Boosted ممکن است تست مثبت شود.

و لذا از اینکه آنرا به عنوان یک عفونت جدید تلقی کنیم جلوگیری مینماید. تست دو مرحله‌ای برای مشخص کردن افراد با TB فعال در گذشته نزدیک به کار میروند و در زمان انجام تست اثری از TB فعال ندارند. بیماران بدون علامت با تست توبرکولین مثبت در تست دوم پوستی به عنوان بیماران با عفونت قبلی در نظر گرفته میشوند. در این‌ها CXR جدید با کیفیت خوب لازم است. اگر بیمار علائمی داشت و یا CXR غیر طبیعی بود، بررسی بیشتر برای TB فعال لازم است. اگر علائمی در کار نبود و یا CXR طبیعی بود آنگاه بیمار را از نظر LTBI برای اسکرین مرحله دوم انتخاب میکنیم. در صورت استفاده از تست QFT نیازی به انجام تست پوستی دو مرحله‌ای نیست.

واکسیناسیون BCG کنتراندیکاسیونی برای انجام تست توبرکولین و QFT نیست و تست دومی بر عکس تست توبرکولین، برای TB اختصاصی تر است و تحت تاثیر واکسیناسیون BCG قرار نمیگیرد.

در این مرحله علاوه بر انجام تست پوستی و QFT لازم است از تمام بیماران جدید با تشخیص CKD و یا در بد و ورود به بخش دیالیز CXR با کیفیت خوبی به صورت PA انجام شود. در بیماران کاندید دیالیز و یا پیوند کلیه این بررسی بهتر است ۳۰ روز قبل از آن انجام شود. CXR پرتاپل برای رد عفونت TB فعال کافی نیست. در بیمارانی که به صورت اورژانس

وارد برنامه دیالیز نگهدارنده شده اند، این ارزیابی باید در عرض ۵ تا ۷ روز اول شروع دیالیز انجام شود.

یافته‌های TB فعال در CXR عبارتند از: انفیلتراسیون Patchy یا ندولر در لوب فوقانی با یا بدون لزیون (Lesion) کاویتاری، لنفادنوپاتی هیلار و یا پراتراکمال و افیوژن پلور. در بیماران با سرکوب سیستم ایمنی انفیلتراسیون غیر تیپیک برای TB در هر قسمت ریه ممکن است بروز کند و در این موارد بهتر است باسیل اسیدفاست در اسمیر و کشت خلط جستجو شود. اگر CXR غیر طبیعی بود سه نمونه خلط با کیفیت مناسب برای بررسی باسیل اسید فاست و کشت لازم است. یکی از نمونه‌ها باید نمونه صحبتگاهی باشد. در صورت نیاز به اقدامات تشخیصی بیشتر نظیر آسپراسیون سوزنی برونکوسکوپی و آسپراسیون پلور و بیوپسی آنها برای اثبات TB فعال متناسب با هر بیمار باید تصمیم‌گیری شود. توصیه می‌شود در برخورد با بیماران مبتلا به CKD که چهار پلورزی هستند این موضوع را خیلی ساده به اورلود یا Underdialysis نسبت ندهیم. اگر پلورزی علیرغم دیالیز مناسب ادامه یافت بررسی‌های تکمیلی باید انجام شود. در صورت پلورزی اگزوداتیو مستمر بیوپسی پلور لازم است زیرا کشت باسیل اسید فاست در مایع پلور قدرت تشخیص کمی دارد. تست NAAT (Nucleic Acid) مایع پلور کمک کننده است ولی منفی بودن آن TB پلور را رد نمی‌کند. Amplification Conversion (کنورشن) تست توبرکولین یا QFT در بیماران مبتلا به CKD و یا روی دیالیز نگهدارنده بسیار مهم است. در این حالت تست توبرکولین منفی قبلی در طی ۲ سال اخیر مثبت می‌شود و اندوراسیون بیش از ۱۰ میلی متر پیدا می‌کند. در مورد کنورشن QFT اطلاعات زیادی نداریم به هر حال در کنورشن تست توبرکولین و یا QFT باید علائم بیمار بررسی شده و CXR جدید گرفته شود و اگر در این بررسی‌ها شواهد TB فعال وجود نداشت بیمار را برای اسکرین مرحله دوم یعنی برای LTBI انتخاب می‌کنیم.

جدول ۱: توصیه‌های اسکرین TB در بیماران با ESRD

CKD مرحله ۳ تا ۵	عدم انجام تست توبیر کولین قلبی یا منفی QFT بودن آن و یا منفی	بررسی علائم و نشانه‌های TB در زمان ۱CKD تشخیص	CXR در زمان CKD تشخیص	انجام تست توبیر کولین یا QFT در زمان تشخیص
	سابقه تست توبیر کولین یا تست QFT مثبت درگذشته	بررسی علائم و نشانه‌های TB در زمان CXR در زمان CKD تشخیص	اندیکاسیون ندارد	
کاندیدای پیوند	بدون تست توبیر کولین و یا تست توبیر کولین و QFT منفی	در ۳۰ روز قبل از پیوند مرور علائم و نشانه‌های TB انجام شود.	CXR در ۳۰ روز قبل از پیوند گرفته شود.	تست توبیر کولین یا QFT ۳۰ روز قبل از پیوند انجام شود.
	سابقه تست توبیر کولین یا تست QFT مثبت درگذشته	در ۳۰ روز قبل از پیوند مرور علائم و نشانه‌های TB انجام شود.	CXR در ۳۰ روز قبل از پیوند گرفته شود.	اندیکاسیون ندارد
شروع دیالیز	بدون تست توبیر کولین و یا تست توبیر کولین یا QFT منفی	در ۳۰ روز قبل از شروع دیالیز علائم و نشانه‌های TB مرور ۲. شود.	CXR در ۳۰ روز قبل از شروع دیالیز انجام شود.	تست توبیر کولین و یا QFT ۳۰ روز قبل از دیالیز انجام شود.
	سابقه تست توبیر کولین یا QFT مثبت قبلی	در ۳۰ روز قبل از شروع دیالیز علائم و نشانه‌های TB مرور شود.	CXR در ۳۰ روز قبل از شروع دیالیز انجام شود.	اندیکاسیون ندارد
دیالیز مزمن و پس از پیوند	بدون تست توبیر کولین و یا تست توبیر کولین منفی یا QFT منفی	هر سال علائم و نشانه‌های TB مرور ۳. شود.	CXR سالیانه انجام شود.	سالیانه تست توبیر کولین یا QFT ۳ انجام شود
	تست توبیر کولین یا QFT مثبت درگذشته	هر سال علائم و نشانه‌های TB مرور ۳. شود.	CXR سالیانه انجام شود.	اندیکاسیون ندارد

- برای مرور علائم و نشانه‌های TB با ید پرسشنامه ارزیابی ریسک TB تکمیل گردد.
- یا در عرض ۵ تا ۷ روز از شروع دیالیز اورژانس و یا انجام پیوند کلیه به صورت برنامه ریزی نشده
- ممکن است در صورت کنورشن (Conversion) تست توبرکولین یا QFT تست‌های بیشتری لازم شود.

اسکرین مرحله دوم

بیماران با تست توبرکولین فعال یا QFT مثبت که علامت نداشته باشند و CXR آنها طبیعی باشد نیاز به ارزیابی بیشتر دارند.

بیماران با TB فعال چه از نظر علائم بالینی و چه از نظر CXR غیر طبیعی باید برای اسکرین مرحله سوم یعنی اسکرین TB فعال ارجاع شوند. پس از رد TB فعال در بیماران با تست توبرکولین یا QFT مثبت که درمان کافی درگذشته نشده باشند، لازم است جهت تکمیل پروسه درمان LTBI راهنمایی شوند. رژیم درمانی LTBI در بیماران دیالیزی که ریسک پیشرفت به طرف TB فعال دارند متنوع است و یکی از روش‌های زیر را می‌توان انتخاب کرد:

- INH سیصد میلی گرم خوارکی روزانه برای ۹ ماه
- INH سیصد میلی گرم روزانه ریفامپین ۶۰۰ میلی گرم روزانه برای ۴ ماه در بیماران با شواهد رادیولوژیکی TB قدیمی غیر فعال و تست توبرکولین مثبت یا QFT مثبت در صورت رد TB فعال
- ریفامپین ۶۰۰ میلی گرم روزانه برای ۴ ماه (اگر عدم تجربه INH وجود داشت و یا مقاومت دارویی به INH در کار باشد)

به دلیل ریسک هپاتوتوكیستی توصیه می‌شود از درمان ۲ ماهه ریفامپین و پیرازینامید استفاده نشود. RIF هر دو در کبد متابولیزی می‌شوند و قابل دیالیز نیستند و بهتر

است در روز دیالیز پس از همودیالیز تجویز شوند. این دو دارو نیاز به اصلاح دوز در CKD ندارند. تجویز INH باید با ویتامین B6 توام شود تا از ریسک نوروپاتی اجتناب شود.

در بیماران با CKD و LTBI چنانچه داروهایی نظیر وارفارین، سیکلوسپورین، تاکرولیموس، دیگوکسین و سایر داروهایی که توسط سیستم سیتوکروم ۴۵۰ متابولیزه میشوند، بهتر است از RIF اجتناب شود و چنانچه RIF تنها داروی تجویزیست لازم است سطح دارو به صورت مرتب کنترل گردد. مصرف داروهای ضد سل در بیماران با تشخیص LTBI باید به صورت Directory Observed Therapy (DOT) باشد و مصرف دارو با نظارت مددکار مراقبت‌های سلامتی انجام شود و در صورت وجود چنین تسهیلاتی میتوان INH را به میزان ۹۰۰ میلی گرم خوراکی دو یا سه بار در هفته تجویز کرد. در خلال درمان بیماران با تشخیص LTBI لازم است تست‌های کبدی کنترل شوند که دو دلیل دارد یکی افزایش انسیدانس هپاتیت B و C و دیگری از نظر شروع درمان‌های دارویی اضافه نظیر مهارکننده‌های HMG-COA که نیازی به کنترل تست‌های کبدی دارد.

اگر امکانات DOT فراهم نبود داروی تحويلی به بیمار باید فقط برای ۳۰ روز باشد و از مصرف دارو توسط بیمار مطمئن شویم. در صورت درمان کامل و موفق LTBI اسکرین بعدی سالیانه خواهد بود.

اسکرین مرحله سوم

مبتلایان به CKD که تست توبرکولین و یا QFT مثبت دارند و یا علائمی مبنی بر TB دارند برای اثبات یا رد TB فعال باید بررسی شوند. اگر CXR غیر طبیعی بود و یا بیمار علامت داشت، سه نمونه خلط به فاصله ۲۴ ساعت که حداقل یکی از آن‌ها نمونه صبحگاهی باشد برای AFB و کشت لازم است و در کنار این دو، اقدامات تشخیصی دیگر در صورت اندیکاسیون باید انجام شود. توصیه میشود در این دسته از بیماران تا وقتی که تکلیف TB فعال روشن نشده است از Airborne Infection Room (AIIR) استفاده شود و دیالیز بیماران

در چنین اتفاقی انجام شود. در بیماران با اثبات TB فعال لازم است درمان استاندارد ضد سل انجام شود و در این مرحله بررسی حساسیت دارویی نیز انجام میشود. بیماران با TB فعال و اسپیر AFB مثبت لازم است در AIIR دیالیز شوند تا سه معیار زیر حاصل شود: ۱) حداقل ۱۴ روز از درمان مناسب ضد سل سپری شود ۲) سه نمونه خلط متوالی خلط برای اسپیر منفی باشد و ۳) بیماران علائم بهبود بالینی را نشان دهد.

بیماران مبتلا به CKD در مرحله‌ی ۴ یا ۵ و سل فعال و حساس به داروهای خط اول، باید براساس رژیم درمانی زیر درمان شوند.

فاز اولیه درمان (دو ماه اول)

INH: 300 mg روزانه خوراکی (تجویز دوز پس از دیالیز در بیماران روز دیالیز) (۵۶ دوز)

RIF: 500 mg روزانه خوراکی با دوز پس از دیالیز در بیماران روز دیالیز (۵۲ دوز)

اتامبوتول: 15 mg خوراکی سه بار در هفته با دوز پس از دیالیز در بیماران روز دیالیز (۲۴ دوز)

پیرازینامید: 25-30 mg، 3 بار در هفته با دوز پس از دیالیز در بیماران روز دیالیز (۲۴ دوز)

ویتامین B6: ۲۵ واحد خوراکی در روز یا 50 mg خوراکی سه بار در هفته (۲۴ دوز)

فاز تداوم(۳ تا ۵ ماه)

در صورت TB حساس به دارو تجویز RIF و INH روزانه تا کامل شدن درمان برای ۱۸۰ روز لازم است.

اگر لازم شود رژیم درمانی کامل به شرح زیر را میتوان سه بار در هفته پس دو هفته اول درمان برنامه‌ریزی کرد:

INH: 900 میلی‌گرم خوراکی سه بار در هفته پس از همودیالیز در بیماران روز دیالیز (۷۲ دوز)

IRF: 500 میلی‌گرم خوراکی سه بار در هفته پس از دیالیز در بیماران روز دیالیز (۷۲ دوز)

اتامبوتول: 15 mg/kg خوراکی سه بار در هفته پس از دیالیز در بیماران روى همودیالیز PZA 25 mg تا 35 به ازاي هر کیلوگرم وزن بدن خوراکی ۳ بار در هفته پس از دیالیز ویتامین B6: ۲۵ میلی گرم روزانه یا ۵۰ میلی گرم خوراکی سه بار در هفته INH و RIF هر دو در کبد متابولیزه میشوند و قابل دیالیز نیستند و لذا در CKD نیاز به اصلاح دوز ندارند. اثر دیالیز صفاقی بر روی حذف داروهای ضد سل دقیقا مشخص نیست ولی رژیم درمانی فوق با موفقیت در دیالیز صفاقی هم به کار رفته است. بیماران پیوندی براساس کراتینین داروی ضد سل دریافت خواهند کرد. در صورت مقاومت دارویی به داروهای ضد سل تقریباً توصیه میشوند که درمان همین موارد، توسط افراد با مهارت کافی در درمان TB مقاوم به درمان صورت پذیرد.

ارزیابی بالینی بیماران با TB فعال به صورت مستمر لازم است. اطلاعات آزمایشگاهی پایه شامل CBC، تست‌های فونکسیون کلیه و سرولوژی هپاتیت B و C و آنتی بادی HIV در بررسی اولیه انجام میشود. در صورت حساسیت داروهای ضد سل و رد مقاومت دارویی میتوان اتمامبوتول را قطع کرد. تمام بیماران مبتلا به CKD و دریافت اتمامبوتول لازم است ماهیانه معاینه چشم شوند. اتمامبوتول توسط همودیالیز برداشت نمیشود. پیرازینامید به طور قابل توجهی توسط همودیالیز برداشت میشود و چنانچه بیمار بیش از سه بار در هفته دیالیز میشود، بهتر است دوز پیرازینامید پس از دیالیز استفاده شود. در صورت اطمینان از حساسیت دارویی و رد مقاومت دارویی پیرازینامید پس از هشت هفته قطع میشود. در بیماران تحت درمان با پیرازینامید ممکن است اسید اوریک خون افزایش یابد و زمینه ساز نقرس گردد، به خصوص در بیماران پیوندی که انسیدانس بالاتری از نقرس ثانویه به سایر داروها دارند. اگر به دلیل عارضه نقرس قبل از ۸ هفته از درمان قطع شود لازم است دوره درمانی را طولانی تر کنیم. INH و RIF میتوانند هپاتیت دارویی دهنده لذا کنترل تست‌های آزمایشگاهی و علائم بالینی هپاتیت دارویی لازم است.

TB خارج ریوی

در بیماران مبتلا به ESRD و TB فعال، سل خارج ریوی شایع تر از جمعیت عادی است. شایع ترین شکل درگیری خارج ریوی درگیری پلور و غدد لنفاوی است. ممکن است در بیماران تحت درمان با دیالیز صفاقی TB پریتوئن رخ دهد که تظاهرات آن از پریتونیت باکتریال تیپیک قابل تمایز نیست (مثل کدروت مایع برگشتی، تب و درد شکم). اسمیر برای AFB و کشت برای میکروبacterium توبرکولوزیس معمولاً مثبت است. به هر حال ممکن است این تشخیص با تاخیر همراه شود. گاهی خارج کردن کاتتر دیالیز صفاقی لازم است، هر چند که اغلب بیماران به درمان استاندارد ۶ ماهه پاسخ می‌دهند. سل ریوی در تمام بیمارانی که سل خارج ریوی دارند باید رد شود و چنانچه علائم ریوی و یا CXR غیر طبیعی داشتیم لازم است بررسی بیشتری از نظر TB فعال ریوی هم انجام دهیم.

در منژیت توبرکولوزی درمان باید برای ۱۲ ماه ادامه یابد و درمان بیماران با درگیری مفصلی و استخوانی نیز طولانی است. بیماران که در ریسک بالا برای عود (Relapse) یا عدم پاسخ درمانی هستند می‌باشند حداقل ۹ ماه درمان شوند (نظیر بیماری منتشر ثانوی به TB، در دسترس نبودن کشت، عدم تحمل دارو، بیماری کاویتاری).

در طول درمان لازم است بیمار هر ماه به صورت چهره به چهره ارزیابی شود و علائم مرور گردد و تست‌های آزمایشگاهی شامل CBC، الکترولیت‌ها، BUN و Cr و تست‌های کبدی کنترل گرددند. بیمارانی که TB ریوی با اسمیر مثبت AFB دارند لازم است حداقل هر دو هفته نمونه خلط برای اسمیر AFB بدھند تا وقتی که سه نمونه متوالی اسمیر خلط از نظر AFB منفی گردد که البته حداقل فواصل زمانی جهت انجام آزمایش خلط ۴ ساعت می‌باشد. وقتی اسمیر خلط منفی گردد و یا در بیمارانی که TB ریه با اسمیر منفی از نظر AFB داشته‌اند ولی کشت خلط برای باسیل سل مثبت بوده است، لازم است هر ماه نمونه خلط برای اسمیر AFB و کشت داده شود تا دو نمونه کشت منفی حداقل برای ۲ ماه متوالی گزارش شود. در انتهای درمان نیز توصیه می‌شود نمونه خلط برای اسمیر AFB و کشت انجام

شود و این برای تمام بیماران با اسمیر مثبت خلط در ابتدای درمان و یا بیماران با کشت مثبت خلط صدق می‌کند، به خصوص در آنهايی که تاخیر در پاسخ درمانی داشته اند و یا برای عود سل از بیماران پر خطر محسوب می‌شوند (مثل بیماری منتشر کاویتاری، همراهی HIV و یا در بیمارانی که به جای درمان روزانه از درمان سه روز در هفته استفاده کرده‌اند). CXR هر ۳ تا ۵ ماه در خلال درمان و در پایان درمان انجام می‌شود تا پایه‌ای برای بعدی باشد که در آینده در پیگیری‌ها انجام می‌شود.

تدخل دارویی در بیماران مبتلا به CKD

ریفامپین به طور قابل توجهی با بسیاری از داروها که در CKD مصرف می‌شوند تداخل دارد و لازم است این داروها در مدنظر باشد.

در مصرف وارفارین، سیکلوسپورین A، تاکرولیموس، سیرولیموس، دیگوکسین و سایر داروها با متابولیسم کبدی توسط سیستم سیتوکروم ۴۵۰ لازم است سطح داروها هر هفته دقیقاً کنترل و در آنها تنظیم گردد. استفاده از Rifabutin (RBT) بجای RIF توصیه شده است زیرا RBT از نظر قدرت اینداکشن سیستم سیتوکروم ۴۵۰ نسبت به RIF ضعیف‌تر می‌باشد ولی علیرغم این جایگزینی لزوم است سطح دارو به صورت مرتب کنترل گردد.

ریسک فاکتورهای تبدیل سل نهفته به سل فعال

- عفونت با میکو باکتریوم توبرکولوزیس در گذشته نزدیک (در دو سال اخیر)
- عفونت HIV
- دیابت
- سیلیکوزیس
- ESRD
- ایمونوساپرشن

- بیماری‌های خونی
- سوء تغذیه و کاهش وزن سریع
- CXR قابل انطباق یا TB قدیمی

در گایدلاین انجمن توراکس انگلستان اشاره شده است که در مورد تشخیص زودرس بیماران در ریسک برای TB و پروفیلاکسی Optimal و بهترین شکل درمان برای TB نهفته اتفاق نظر وجود ندارد. این اختلافات عملکرد در سه محور زیر خلاصه می‌شود:

- نبود مدارک کافی برای درمان LTBI و اینکه چه بیمارانی باید پروفیلاکسی شوند.
- محدود بودن شواهد و مدارک برای اسکرین LTBI
- عدم اتفاق نظر درمورد دوز، فواصل و زمان تجویز داروها در بیماران تحت درمان با دیالیز

علیرغم این ابهامات ۲۲ توصیه کلی در این گاید لاین مطرح شده است:

- ۱_ تمام بیماران مبتلا به CKD که در ریسک TB می‌باشند لازم است تاریخچه‌ای شامل TB قبلی و یا تماس مشکوک با بیمار مبتلا به TB و یا سابقه درمان TB (نوع درمان و طول مدت درمان)، معاینه فیزیکی، CXR داشته باشند (D).
- ۲_ هر بیمار با CKD و CXR غیرطبیعی منطبق با TB قدیمی و یا با سابقه TB خارج ریوی در گذشته و یا درمان کامل لازم است به فواصل منظم کنترل شوند و جهت ارزیابی برای TB فعال به متخصص ریه و یا متخصص بیماریهای عفونی ارجاع شوند (D).
- ۳_ ارزیابی روتین بیماران مبتلا به CKD و بیماران روی HD و PD با تست توبرکولین یا IGRA توصیه نمی‌شود. ممکن است پزشک دیالیز لازم بداند بیماران خاص در ریسک LTBI را با تست IGRA (با یا بدون تست توبرکولین) که در صورت منفی بودن کمک کننده نخواهد بود) ارزیابی کند و نتیجه آن را با متخصصین ذیربطری از نظر TB بحث نماید (D).
- ۴_ بیماران در لیست انتظار برای پیوند کلیه ممکن است با تست IGRA (با یا بدون تست

توبرکولین) ارزیابی شوند تا فرصت کمپرووفیلاکسی قبل از پیوند فراهم باشد. در این مورد باید بیماران از نظر ریسک TB ارزیابی شوند. ولی به طور کلی تمام بیماران سیاه پوست آفریقایی و بیماران آسیایی باید ارزیابی شوند (D).

۵ تصمیم گیری برای کمپرووفیلاکسی باید توسط متخصص ریه و یا متخصص بیماریهای عفونی پس از بحث با بیمار و تیم درمانگر بیماری کلیوی اتخاذ شود (D).

۶ به طور کلی INH و RIF در نارسایی کلیه قابل استفاده است (چه در دیالیز و چه پس از پیوند) (D).

۷ برای کمپرووفیلاکسی از INH، ۳۰۰ میلی گرم روزانه استفاده می شود یا از ترکیب RIF و INH برای سه ماه و یا از RIF به تنها یی برای ۴ تا ۶ ماه استفاده می شود (A).

_۸- شواهدی در دست نیست که از دوره طولانی کمپرووفیلاکسی برای بیش از ۶ ماه در استفاده از INH و یا بیش از ۳ ماه در استفاده از IHN توأم با RIF و یا بیش از ۴ تا ۶ ماه از مصرف RIF به تنها یی حمایت نماید (A).

_۹- شواهدی در دست نیست که از استفاده از دوزهای کمتر داروهای مذکور حمایت نماید و دوزهای کمتر برای درمان LTBI کافی نبوده و ممکن است باعث بروز TB مقاوم به دارو گردد (D).

_۱۱- اگر در بیمارانی که کمپرووفیلاکسی دریافت کرده اند علائمی از TB بالینی پیدا گردد لازم است در اسرع وقت و به صورت مناسب ارزیابی شوند (A).

_۱۲- اگر سل فعال مورد ظن است لازم است از هر کوشش برای مشخص کردن ارگانیسم از نظر بررسی تست‌های حساسیت دارویی، فروگذار نگردد (B).

_۱۳- بیماران با بیماری‌های ریوی فعال باید ایزوله شده و تسهیلات اتاق با فشار منفی در اختیار آنها قرار گیرد (D).

_۱۴- کلیه مبتلایان به TB باید با یادداشتی به مسئول تحويل دارو معرفی شوند (A).

_۱۵- همکاری نزدیک بین نفوذلوزیست و متخصص بیماریهای ریه یا عفونی توصیه میشود (D).

- ۱۶- در بیماران مبتلا به CKD که CXR غیر طبیعی و یا سابقه سل خارج ریوی داشته اند و درمان ناکافی شده اند و یا اصلاً درمان نشده اند از نظر TB فعال باید بررسی شوند (A).
- ۱۷- در بیماران با عالیم سیستمیک و یا علائم اختصاصی مربوط به درگیری TB خارج ریه بخصوص در بیماران دیالیزی، باید به فکر TB باشیم (B).
- ۱۸- هر بیمار با TB فعال چه ریوی و چه خارج ریوی لازم است درمان استاندارد بگیرد و تغییر دوز و طول مدت درمان مناسب با بیمار صورت پذیرد (گایدلاین NICB) (A).
- ۱۹- سطح دارو به صورت پیک و Trough باید کنترل شود بخصوص برای اتمبوتول و آمینوگلیکوزیدها به ویژه وقتی در بالا یا پایین بودن دوز داروها مشکوک هستیم (D).
- ۲۰- در بیماران با CKD در مرحله ۴ و ۵ اینتروال داروها به صورت سه بار در هفته برای اتمبوتول، پیرازنیامید و آمینوگلیکوزیدها در نظر گرفته می‌شود (D).
- ۲۱- در بیماران روی همودیالیز اینتروال داروها به سه بار در هفته رسانیده می‌شود تا ریسک تجمع داروها کاهش یابد (D). داروها را می‌توان بلا فاصله پس از همودیالیز تجویز کرد تا از حذف دارو توسط دستگاه دیالیز جلوگیری نماییم. با این استراتژی ممکن است خطر احتمالی افزایش سطح دارو در مورد اتمبوتول و پیرازنیامید در فواصل دیالیزها ایجاد شود. به جای این کار می‌توان داروها را ۴ - ۵ ساعت قبل از انجام دیالیز تجویز کرد و این گرچه احتمال حذف دارو را توسط دستگاه دیالیز بیشتر می‌کند ولی ریسک مسمومیت اتمبوتول و پیرازنیامید را کاهش می‌دهد. اینکه کدام یک از این دو روش انتخاب شود بستگی به همکاری بیمار دارد و در روش پس از دیالیز اطمینان بیشتری از مصرف دارو توسط بیمار حاصل می‌شود.
- ۲۲- ریفامپین به طور ویژه می‌تواند با رژیم‌های ایمنوساپرسیو تداخل داشته باشد و ریسک رد پیوند را بیشتر نماید و لازم است دوز مایکوفنولات، تاکرولیموس و سیکلوسپورین در بیماران با دریافت داروهای ضد سل مجدداً اصلاح شود. دوز استروئید در بیماران با دریافت RIF باید دو برابر شود (B).

در بیماران تحت درمان با CAPD موضوع حذف دارو و اصلاح دوز بحث برانگیز است و در این بیماران کنترل دقیق سطح دارو لازم است. در یک مطالعه در بیماران تحت درمان با CAPD اصلاح دوزی برای INH، RIF و پیرازنیامید نشان داده نشده است. RIF وزن مولکولی بزرگی دارد و انحلالیت آن در چربی و خاصیت اتصال آن به پروتئین سبب می‌شود که کمتر از مامبران پر یتوئن وارد محلول دیالیز صفاقی شود و لذا تنها مقادیر کمی از آن توسط محلول دیالیز دفع می‌شود و این نکته این مسئله مهم را یادآوری می‌کند که تجویز خوراکی RIF برای درمان TB پریتوئن کافی نخواهد بود و در یک مطالعه تجویز داخل پریتوئن RIF پیشنهاد شده است.

در بیماران تحت درمان با CRRT نیز اطلاعات کمی در مورد درمان بیماران بدحال مبتلا به TB داریم. به طور کلی درمان اینها مطابق با گایدلاین‌های NICE انجام می‌شود و لذا کنترل سطح دارو توصیه می‌شود.

داروهای خط دوم در درمان TB با مقاومت دارویی به داروهای استاندارد

- ۱- فلوروکینولون‌ها : افلوکسازین و سیپروفلوکسازین هر دو دفع کلیوی دارند و لذا دوز آنها می‌بایست اصلاح شود. سایر فلوروکینولونها هم دفع کلیوی دارند که متناسب با هر کدام متفاوت است. توصیه‌هایی برای اصلاح دوز فلوروکینولون‌ها در ESRD توسط شرکت‌های سازنده دارو در مورد عفونت‌های باکتریال بیوژنیک ارائه می‌شود ولی چون درمان TB مستلزم یک دوره طولانی است این توصیه‌ها قابل کاربرد نیست. فلوروکینولون‌ها متابولیسم سیکلوسپورین A را کاهش می‌دهند و لذا خطر آنها را بالا می‌برند.
- ۲- CYCFOSERINE: تا ۷۰٪ این دارو از کلیه حذف می‌شود و حدود ۵۶٪ توسط همودیالیز برداشته می‌شود. عوارض جانبی نورولوژیک و روانی این دارو وابسته به دوز بوده و تا ۵۰٪ بیماران گزارش می‌شود و لذا اصلاح دوز در نارسایی کلیه توصیه می‌شود. در مورد دیالیز صفاقی اطلاعاتی نداریم. توصیه شده است فواصل تجویز دارو را زیاد کنیم و لذا تجویز

۲۵۰ mg یکبار در روز یا ۵۰۰ mg سه بار در هفته توصیه شده است و در روز دیالیز بهتر است پس از دیالیز تجویز شود.

۳- پارامینوسالیسیک اسید(PAS): مقادیر کمی از آن (۶/۳٪) توسط همودیالیز برداشت می‌شود. ولی متابولیت آن به مقادیر بیشتری برداشت می‌شود. دوز ۴ mg کافی خواهد بود.

۴- اتیونامید و پروتونامید: چون توسط کلیه و دیالیز کلیرنس ندارند اصلاح دوز لازم نیست.

۵- Clofazimine: در نارسایی کلیه می‌تواند احتباس یافته و باعث تغییر رنگ پوست و مو شود و از سوی دیگر حساسیت به نور و مشکلات چشمی هم ایجاد می‌کند. دوز معمول ان ۱۰۰ تا ۳۰۰ میلی گرم روزانه است.

References

1. United States Renal Data System. Report from the USRDS 2009 Annual Data Report: Atlas of ESRD in the United States. Am J Kidney Dis. 2010; 55(Suppl 1):51. See comment in PubMed Commons below
2. Foley RN, Guo H, Snyder JJ, et al. Septicemia in the United States dialysis population, 1991 to 1999. J Am Soc Nephrol. 2004; 15(4):1038-45.
3. Khan IH1, Catto GR. Long-term complications of dialysis: infection. Kidney Int Suppl. 1993; 41:S143-8.
4. Mc Causland FR1, Brunelli SM, Waikar SS. Association of smoking with cardiovascular and infection-related morbidity and mortality in chronic hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol.
5. Slinin Y1, Foley RN, Collins AJ. Clinical epidemiology of pneumonia in hemodialysis patients: the USRDS waves 1, 3, and 4 study. Kidney Int. 2006; 70(6):1135-41.
6. Naqvi SB1, Collins AJ Adv. Infectious complications in chronic kidney disease. Chronic Kidney Dis. 2006; 13(3):199-204.

7. Chen CH¹, Hsu WH, Chen HJ, et al. Different bacteriology and prognosis of thoracic empyemas between patients with chronic and end-stage renal disease. *Chest*. 2007; 132(2):532-9.
8. Mansoor GA¹, Ornt DB. Cryptococcal peritonitis in peritoneal dialysis patients: a case report. *Clin Nephrol*. 1994; 41(4):230-2.
9. Smith JW¹, Arnold WC. Cryptococcal peritonitis in patients on peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis*. 1988; 11(5):430-3.
10. Yinnon AM¹, Solages A, Treanor JJ. Cryptococcal peritonitis: report of a case developing during continuous ambulatory peritoneal dialysis and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 1993; 17(4):736-41.
11. McDonald JR¹, Zeringue AL, Caplan L, et al. Herpes zoster risk factors in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(10):1364-71.
12. Kuo CC¹, Lee CT, Lee IM et al. Risk of herpes zoster in patients treated with long-term hemodialysis: a matched cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2012; 59(3):428-33.
13. Wu MY¹, Hsu YH, Su CL, et al. Risk of herpes zoster in CKD: a matched-cohort study based on administrative data. *Am J Kidney Dis*. 2012; 60(4):548-52.
14. Polo JR, Luno J, Menarguez C, Gallego E, et al. Peritoneal mucormycosis in a patient receiving CAPD. *Am J Kidney Dis*. 1989; 13:237.
15. Ishikawa I¹, Chikamoto E, Nakamura M, et al. High incidence of common bile duct dilatation in autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *Am J Kidney Dis*. 1996; 27(3):321-6.
16. Harwell CM¹, Newman LN, Cacho CP, et al. Abdominal catastrophe: visceral injury as a cause of peritonitis in patients treated by peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 1997; 17(6):586-94.
17. Moran-Atkin E¹, Stem M¹, Lidor AO². Surgery for diverticulitis is associated with high risk of in-hospital mortality and morbidity in older patients with end-stage renal disease. *Surgery*. 2014; 156(2):361-70.
18. Eisinger RP¹, Asghar F, Kolasa C, et al. Does pyuria indicate infection in

- asymptomatic dialysis patients? Clin Nephrol. 1997; 47(1):50-1.
19. Orłowska A¹, Majdan M, Kozioł-Montewka M, et al. Asymptomatic bacteriuria in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. 2002; 57(2):285-9.
 20. Budisavljevic MN¹, Cheek D, Ploth DW. Calciphylaxis in chronic renal failure.J Am Soc Nephrol. 1996; 7(7):978-82.
 21. Centers for Disease Control and Prevention(CDC). Invasive methicillin-resistant staphylococous aureus infectious among dialysis patients –United State 2005. MMWR Morb Mortal Wkly. Ref 2007; 56:197.
 22. Holley JL¹, Bernardini J, Johnston JR, et al. Methicillin-resistant staphylococcal infections in an outpatient peritoneal dialysis program. Am J Kidney Dis. 1990; 16(2):142-6.
 23. Wu VC¹, Wang YT, Wang CY, et al. High frequency of linezolid-associated thrombocytopenia and anemia among patients with end-stage renal disease.Clin Infect Dis. 2006; 42(1):66-72.
 24. Guidelines for the prevention and management of *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in adult patients with chronic kidney disease.Prepared by members of the Guidline Group on behalf of the British Thoracic Society Standard of Care Committee and Joint Tuberculosis Committee. Thorax. 2010; 65:559-570.
 25. California Tuberculosis Controller Association(CTCA) Guidelines: Guidline for TB screening and treatment of patients with CKD, HD, PD and Renal Transplantation and Employees of dialysis Facilities.

واکسیناسیون علیه بیماری‌های ویروسی در بیماری مزمن کلیه

Vaccination Against Viral Diseases in CKD

دکتر فاطمه ناظمیان، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه در ریسک بیشتر ابتلا به بیماری‌های عفونی هستند که ناشی از اختلال در سیستم ایمنی این بیماران می‌باشد. در نارسایی کلیه ایمنی سلولار و همورال هر دو مختل است و این افراد همچنین به علت کارهای تشخیصی و درمانی از جمله دیالیز و ترانسفوزیون خون در معرض عفونت‌های بیشتری قرار دارند. ابتلا به عفونت دومین علت شایع مرگ و میر این بیماران است. عفونت‌های ویروسی و باکتریایی از عوامل مهم موربیدیتی در بیماران نارسایی مزمن کلیه و یا بیماران تحت دیالیز است. فاکتورهای متعددی این افراد را در معرض خطر بیماری‌های قابل پیشگیری با واکسن قرار میدهند که شامل عوامل زیر می‌باشند:

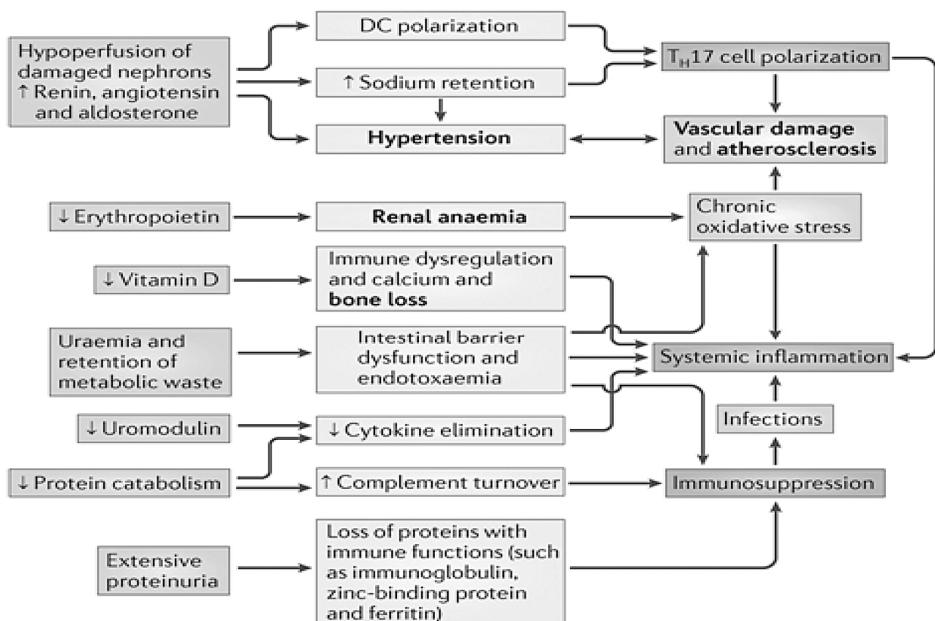
- ۱- کاتترهای عروقی، ۲- کاتترهای دیالیز صفاقی در طولانی مدت ۳- سرکوب ایمنی قبل از پیوند
- ۴- ضعف سیستم ایمنی به دلیل شرایط اورمیک ۵- میزان کمتر افزایش ایمیونیتی با واکسن
- ۶- تیترهای آنتی بادی پایین تر بعد از ایمونیزاسیون ۷- افت سریع تر تیتر آنتی بادی بعد از ایمونیزاسیون

درمراحل اولیه نارسایی مزمن کلیه به ویژه اگر پیوند یا سرکوب ایمنی طولانی مدت با آن همراهی کند، باید استراتژی‌های ایمونیزاسیون مد نظر قرار گیرد. توجه ویژه به حفاظت در

برابر هپاتیت، آنفولانزا، پنوموکوک و بیماری‌های واریسالایی باید مبذول شود. در واحدهای دیالیز باید به واکسیناسیون بیماران در برابر عوامل فوق الذکر توجه ویژه داشته باشند.

بسیاری از بیماری‌های کلیوی در اثر اختلالات ایمنی ایجاد می‌شود، از طرفی درگیری کلیه میتواند درگیری سیستم ایمنی را به دنبال داشته باشد. با بروز نارسایی کلیه، بافت کلیه آسیب می‌بیند و دفع پروتئین میتواند یکی از نتایج این آسیب دیدگی باشد، پروتئین‌ها نقش اساسی در سیستم ایمنی بدن دارا می‌باشند. از آنجایی که آنزیمهای آنتی‌بادی‌ها اجزایی از سیستم ایمنی بدن بوده که از جنس پروتئین می‌باشند، دفع پروتئین مواد سازنده این اجزا را دچار اشکال می‌کند.

از طرفی آسیب بافت کلیه باعث تجمع توکسین‌ها و سموم در بدن می‌شود. بسیاری از این عوامل باعث برهم ریختگی در سیستم ایمنی می‌شود. در مطالعه آقای کاتو و همکاران نسبت نوتروفیل به لنفوسیت در بیماران دیالیزی بالاتر بود و این شاخص میتواند برای شناسایی بیماران با ریسک بالا و التهاب مزمن به کار رود. شکل ۱ در سال ۲۰۱۶ عوامل موثر و مداخله گر در سیستم ایمنی در بیماران CKD را به تصویر می‌کشد، که البته این عوامل بخشی از علل شناسایی شده می‌باشد.



Nature Reviews | Immunology

شکل ۱- پیامدهای بالقوه CKD بر روی سیستم ایمنی

در مجموع بیماران مزمن کلیوی دارای شرایط سرکوب سیستم ایمنی بوده که همین امر آنان را در خطر برای عفونت‌های متعدد قرار میدهد که البته گروهی از این بیماری‌ها قابل پیشگیری میباشند.

به دلیل سرکوب عمومی در سیستم ایمنی بیماران مرحله آخر نارسایی کلیه، پاسخ این بیماران به واکسیناسیون کاهش می‌یابد. این بیماران تیترهای آنتی بادی کمتری نسبت به بقیه افراد بعد از واکسیناسیون پیدا کرده و به علاوه قادر نخواهند بود تا در طول زمان این سطح آنتی بادی را حفظ نمایند.

این پاسخ کمتر در تولید آنتی بادی با واکسن‌ها با درجه نارسایی کلیه نیز مرتبط میشود ولی با روش خاصی که بیماران مورد دیالیز قرار میگیرند مرتبط نیست. به نظر میرسد اختلال

در عملکرد لنفوسيت‌ها و سلول‌های معرفی کننده آنتی ژن توضیحی برای تغییر اینمی حاصل از واکسن در این بیماران می‌باشد ولی بررسی بیشتر لازم است. اطلاعات کمی درباره اثر کفایت دیالیز بر روی آنتی بادی به واکسیناسیون وجود دارد، ولی شواهد غیر مستقیم حاکی از این است که افزایش دیالیز باعث تشدید پاسخ سیستم ایمنی می‌شود. در یک مطالعه در ۳۲ بیمار با تعذیه مناسب و دیالیز صفاقی که واکسینه شدند، افرادی که سیستم ایمنی آنها پاسخ مناسب داد دارای KT/V حدود ۲,۳۷ و غیر پاسخ دهنده‌ها KT/V حدود ۲,۰۱ داشتند.

واکسیناسیون هپاتیت B

هپاتیت B یکی از مهمترین بیماری‌های قابل انتقال می‌باشد. در سراسر دنیا حدود ۴۰۰ میلیون نفر به این ویروس آلوده هستند. در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه (بخصوص افراد تحت همودیالیز) احتمال ابتلا به این عفونت بیش از سایر افراد جامعه می‌باشد. خوشبختانه ابتلا به HBV در بیماران دیالیزی در سالهای اخیر کاهش داشته است که واکسیناسیون هپاتیت B مهمترین علت این کاهش شیوع می‌باشد. نسل اول واکسن هپاتیت B در سالهای اخر دهه ۱۹۷۰ در امریکا و فرانسه ساخته شد و در ۱۹۸۵ نسل دوم واکسن هپاتیت B تولید شد. متساقنه اینمی زایی هر دو نوع این واکسن‌ها در بیماران دیالیزی مناسب نمی‌باشد و در حال حاضر واکسن‌های Recombinant Seroconversion کافی می‌شود.

Seroconversion و پاسخ کافی در مقابل واکسیناسیون هپاتیت B به ترتیب عبارتند از: تیتر بیش از Iu/mL 10 و تیتر بیش از Iu/mL 100، Buti در بیماران دیالیزی میزان Seroconversion را ۷۶.۷% و میزان اینمی کافی را ۵۳.۵% گزارش کرد.

پاسخ مناسب در مقابل واکسیناسیون هپاتیت B نه تنها سبب محافظت در مقابل HBV می‌شود بلکه نشان دهنده پیش آگهی بهتر در بیمارانی است که تیتر بالای Anti HBS دارند. مشخص شده است که مورتالیتی ناشی از عفونت به دلایل مختلف و با میکروبها و ویروسها به

طور کلی در افراد Nonresponder به واکسیناسیون هپاتیت B بیشتر است. میزان Seroconversion در مراحل مختلف نارسایی کلیه متفاوت است و در واقع با شدت نارسایی کلیه کاهش می‌یابد و توصیه بر این است که واکسیناسیون در مراحل اولیه نارسایی مزمن کلیه انجام شود. عوامل مختلف مانند افزایش سن، چاقی، سوء تغذیه و دیالیز ناکافی سبب عدم پاسخ مناسب به واکسیناسیون می‌شوند. واکسیناسیون هپاتیت B سبب تولید آنتی بادی از طریق فعال شدن B-Cell‌ها می‌شود. با توجه به اختلال سیستم ایمنی هومورال و سلوکتار، این تولید آنتی بادی‌ها به صورت مناسب انجام نمی‌شود. همچنین در بیماران دیالیزی لنفوسیتوپنی، کاهش طول عمر و نیز اختلال عملکرد لنفوسیت‌ها وجود دارد. همچنین HLA با HBV با Svngar نشان داد که اختلال پاسخ به واکسیناسیون HLA ایجاد مرتبط است. اختلال در پاسخ به واکسیناسیون در HLA DR3 و B8 و DQ2 شیوع بیشتری دارد و افرادی که HLA DR1، DR2-DR5، DQS معمولاً پاسخ مناسبی به واکسیناسیون می‌دهند.

میزان آلبومین سرم نیز به عنوان فاکتوری که نشان دهنده وضعیت تغذیه‌ای می‌باشد با میزان پاسخ مناسب به واکسیناسیون مرتبط می‌باشد. سن نیز فاکتور مهم دیگری در پاسخ به واکسیناسیون هپاتیت B می‌باشد که با توجه به سرکوب نسبی مغز استخوان و عدم کفایت سیستم ایمنی در افراد مسن قابل توجیه می‌باشد.

افراد مسن لنفوسیتوپنی، منوسیتوپنی و نوتروپنی نسبی نیز دارند. در متأنالیزی که اثر سن را در پاسخ به واکسیناسیون HBV بررسی کرده است، دیده شد که تنها ۱۵٪ از Responder‌ها بالای ۶۰ سال سن داشتند. کاهش تیتر Anti HBS نیز در افراد مسن سریع تر انفاق می‌افتد که به علت کاهش فونکسیون T-Cell‌ها و تولید اینترکولین می‌باشد. در جنس مرد نیز پاسخ مناسب به واکسیناسیون کمتر دیده می‌شود و در مطالعات مختلف، بیمارانی که پاسخ مناسب به واکسیناسیون HBV داده اند کمتر از ۳۰٪ مرد هستند. افزایش وزن نیز سبب پاسخ نامناسب به واکسیناسیون می‌شود. دیابت، هیپوپاراتیروئیدیسم،

مقاومت به اریتروپویتین، کاهش ویتامین D، اورلود آهن و ابتلا به هپاتیت C نیز جز مواردی هستند که سبب عدم پاسخ مناسب به واکسیناسیون HBV می‌شوند.

تغییر میزان آنتی بادی در طول زمان

مقدار توصیه شده برای آنتی بادی بر علیه HBS Ag بیش از 100 IU/mL می‌باشد. اغلب بیمارانی که به این میزان از ایمنی می‌رسند پس از ۵ سال نیاز به واکسن یادآور دارند و اغلب بیمارانی که میزان آنتی بادی آنها بین 10-100 IU/mL می‌باشد (Low Response) نیاز به واکسن یادآور در یکسال و ۵ سال بعد دارند. میزان آنتی بادی حدود 10 IU/mL همیشه سبب محافظت کامل از هپاتیت B نمی‌شود و توصیه شده است که حداقل بهتر است که میزان آنتی بادی در 50 IU/mL حفظ شود. به طور کلی در تمام افراد کاهش سطح آنتی بادی مدتی پس از واکسیناسیون HBV اتفاق می‌افتد ولی در بیماران دیالیزی این مسئله شایع تر و سریع تر ایجاد می‌شود و در بیشتر مطالعات دیده شده است که در مدت سه سال تیتر آنتی بادی اولیه به کمتر از 10 IU/mL کاهش می‌یابد.

توصیه انجمان بیماری‌های کبدی بر کنترل سالیانه تیتر Anti HBS و استفاده از واکسن یادآور در صورت تیتر کمتر از 10 IU/mL می‌باشد.

برنامه مناسب واکسیناسیون هپاتیت B

علاوه بر بیماران همودیالیزی در تمام افرادیکه نارسایی مزمن کلیه دارند (قبل از اینکه به مرحله دیالیز برسند) و نیز تمام بیمارانی که دیالیز صفاقی می‌شوند، باید برنامه واکسیناسیون HBV انجام شود. خوشبختانه در چند دهه اخیر میزان بیمارانی که واکسیناسیون هپاتیت B را دریافت کرده اند، افزایش قابل توجهی داشته است بطوریکه از ۵.۴% در سال ۱۹۸۳ به ۵۶ درصد در سال ۲۰۰۲ رسیده است. با توجه به مطالب گفته شده در مورد پاسخ نامناسب

به واکسیناسیون HBV در بیماران دیالیزی توصیه می‌شود که:

- دوز واکسن دو برابر شود و همچنین در صورت امکان Adjuvant یا Iminostimulants استفاده شود. برای مثال می‌توان از ۴۰ میکروگرم Heptavax یا 40mg Engerix در زمانهای صفر، یک، دو و ۶ ماه استفاده نمود.

در یک مطالعه پاسخ بسیار مناسبی از افزودن Adjuvant به صورت واکسن HBV ASO₂ دیده شده است. همچنین استفاده از لومیزول که سبب افزایش تعداد Natural Killer Cell و افزایش فانکشن B لنفوسيت می‌شود توصیه شده است. استفاده از روی نیز توصیه شده است. ولی در مطالعه‌ای که روزانه 200mg سولفات روی به مدت ۳۰ روز به بیماران دیالیزی تجویز شد، تاثیر مثبتی بر تاثیر واکسیناسیون هپاتیت B دیده نشد. مصرف سلنیوم به میزان ۲۰۰ میکروگرم روزانه برای ۳۰ روز سبب پاسخ بهتر به واکسیناسیون HBV شد که قابل توجه بود (۴۸,۴٪ در مقابله با ۷۴,۲٪).

در مورد محل واکسیناسیون نیز به جای عضله گلوتال، عضله دلتوئید توصیه می‌شود. در مورد روش تزریق واکسن HBV نیز مطالعات زیادی صورت گرفته است و در یک متأخر آنالیز که ۷۱۸ بیمار را بررسی کرده اند مشخص شده است که روش اینترا درمال مؤثرتر از روش اینتراموسکولار است ولی به علت دردناک بودن هنوز توصیه قطعی به استفاده از روش اینترادرمال نمی‌باشد.

با توجه به اینکه HBSAg به صورت کاذب ممکن است مدت کوتاهی پس از واکسیناسیون مثبت گزارش شود بهتر است بررسی HBSAg در سه هفته اول پس از واکسیناسیون انجام نشود.

بطور کلی باید گفت واکسیناسیون هپاتیت B بهتر است قبل از شروع دیالیز انجام شود و واکسیناسیون با ۴ دوز ۴۰ میکروگرم در زمان ۶-۱۰-۲ دفعه دلتوئید انجام گردد. اگر فرد به دنبال این واکسیناسیون اولیه پاسخ ایمنی مناسبی نداد، ۳ دوز اضافه دیگر نیز استفاده می‌شود (شکل ۲).

علاوه بر واکسیناسیون هپاتیت B در جلوگیری از گسترش این بیماری، بسیار مهم است بیماران HBSAg مثبت به صورت ایزوله دیالیز شوند و استفاده از وسایل و داروهای تزریقی مشترک (مانند هپارین) در این بیماران جلوگیری شود.

استفاده هم‌زمان از واکسن هپاتیت B و A نیز بصورت هم‌زمان توصیه شده است و دیده شد سبب پاسخ ایمنی به واکسن HBV می‌شود. واکسیناسیون توام واکسن هپاتیت B با روی، اریتروپویتین و ایمونومودولاتورهایی مانند اینترفرون آلفا و گاما، اینتلولوکین ۲ و GMCSF سبب افزایش پاسخ ایمنی به واکسن HBV می‌شود. چنین پروتکل‌هایی برای بیمارانی که به دو کورس واکسیناسیون پاسخ نمی‌دهند توصیه شده است.

واکسیناسیون هپاتیت A

بیماران دچار نارسایی مزمن کلیه باید در اولین فرصت واکسیناسیون هپاتیت A را دریافت دارند، بخصوص کسانی که قصد مسافرت به مناطقی که بیماری شایع است را دارند و نیز کسانی که رفتارهای پر خطر دارند و یا افرادی که شغلشان نگه داری از حیوانات (به جز پریمات‌ها) می‌باشد، باید در مقابل هپاتیت A واکسینه شوند. در افرادی که قرار است برای هپاتیت B هم واکسینه شوند، بهتر است از واکسیناسیون توام هپاتیت A و B استفاده شود. واکسن هپاتیت A سبب ایمیونیزاسیون خوبی می‌شود و تقریباً در ۱۰۰ درصد افراد آتنی بادی با تیتر بیش از ۲۰ IUm حداقل ۴۸ ماه ایجاد می‌کند.

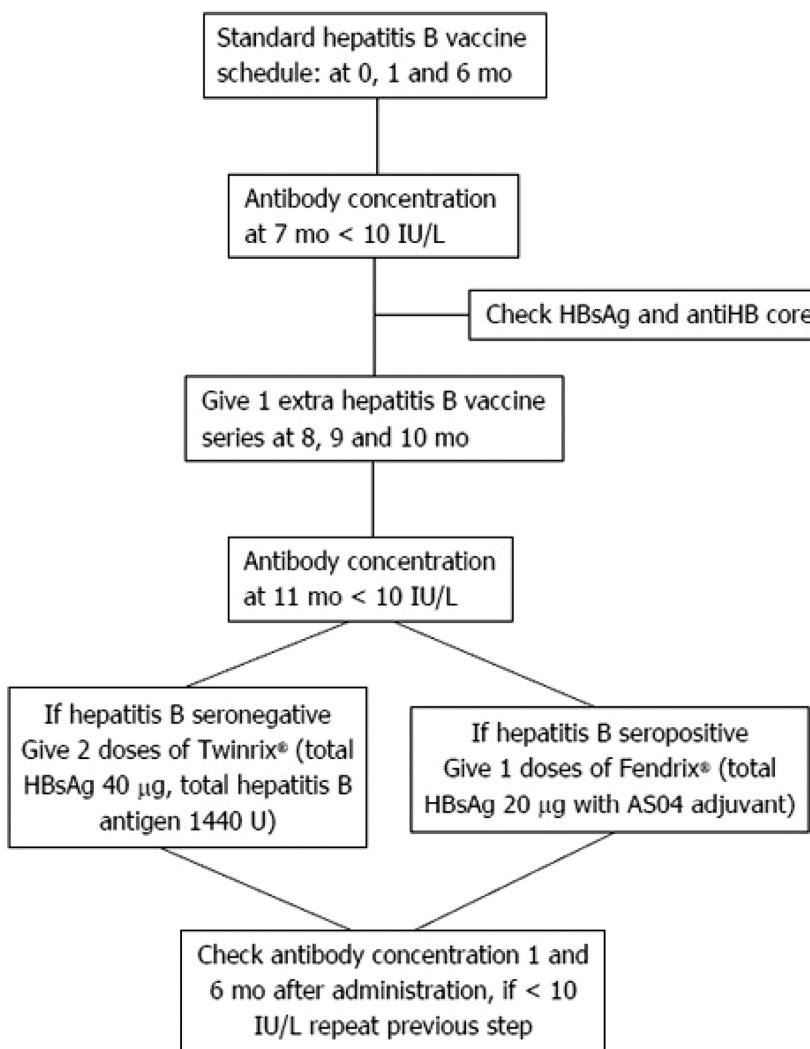


Figure 1. Schedule of Hepatitis B Vaccine

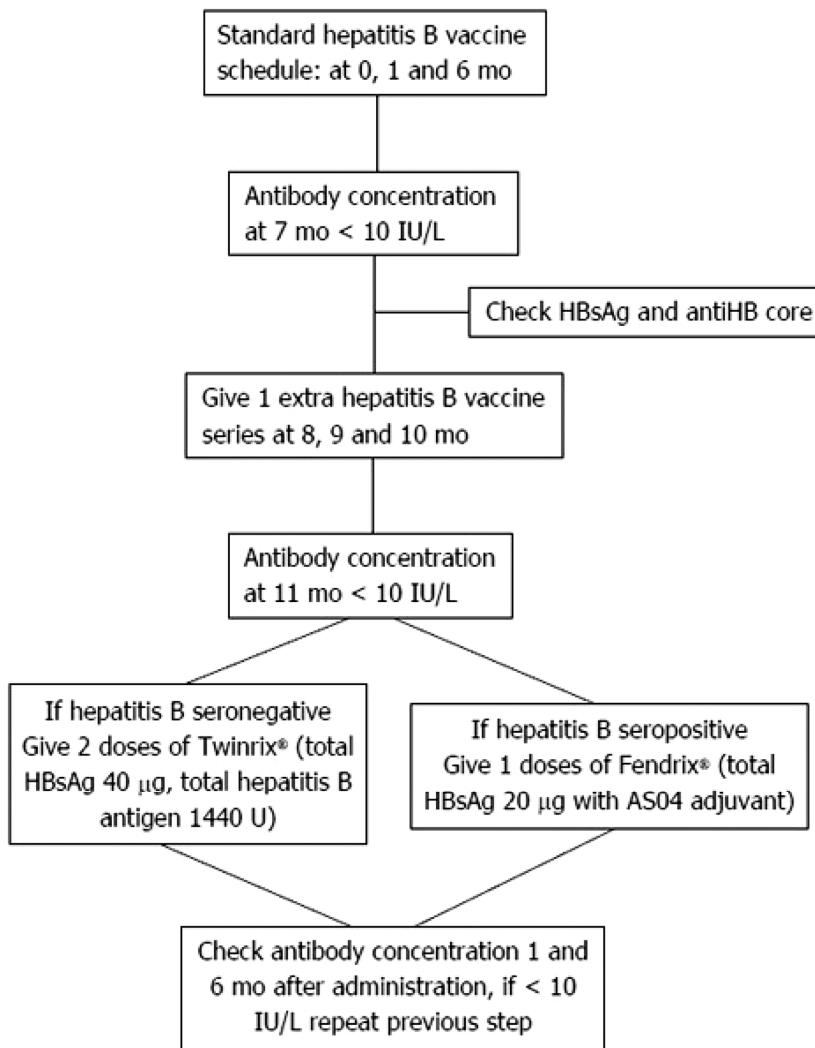


Figure 2. Schedule of Hepatitis B Vaccine

References

1. Noori S, Gol-Mohamadi A, Sarbazi MR, Safaei A, Farsar AR. Epidemiological

- features of hepatitis B and C infection in a high risk population: results of screening programs. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2013; 6:136–140.
2. Ibrahim S, el-Din S, Bazzal I. Antibody level after hepatitis-B vaccination in hemodialysis patients: impact of dialysis adequacy, chronic inflammation, local endemicity and nutritional status. *J Natl Med Assoc.* 2006; 98:1953–1957.
 3. Centers for Disease Control (CDC) Recommendation of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). Inactivated hepatitis B virus vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1982; 31:317–322, 327-328.
 4. Bruguera M, Cremades M, Mayor A, Sánchez Tapias JM, Rodés J. Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in haemodialysis patients. *Postgrad Med J.* 1987; 63 Suppl 2:155–158.
 5. Zhang W, Du X, Zhao G, et al. Levamisole is a potential facilitator for the activation of Th1 responses of the subunit HBV vaccination. *Vaccine.* 2009; 27:4938–4946.
 6. Afsharian M, Vaziri S, Janbakhsh AR, Sayad B, Mansouri F, Nourbakhsh J, Qadiri K, Najafi F, Shirvani M. The effect of zinc sulfate on immunologic response to recombinant hepatitis B vaccine in elderly: Zinc sulfate and immunologic response to recombinant hepatitis B vaccine. *Hepat Mon.* 2011; 11:32–35.
 7. Ramezani A, Eslami far A, Ahmadi F, Maziar S, Razeghi E, Kalantar E. Is any factor influence on hepatitis B vaccination response in hemodialysis patients. *Internet J Nephrol.* 2009; 3:1540–1547.
 8. Agarwal SK, Irshad M, Dash SC. Comparison of two schedules of hepatitis B vaccination in patients with mild, moderate and severe renal failure. *J Assoc Physicians India.* 1999; 47:183–185.
 9. Fernández E, Betriu MA, Gómez R, Montoliu J. Response to the hepatitis B virus vaccine in haemodialysis patients: influence of malnutrition and its importance as a risk factor for morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 1996; 11:1559–1563.
 10. Dacko C, Holley JL. The influence of nutritional status, dialysis adequacy, and

- residual renal function on the response to hepatitis B vaccination in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial.* 1996; 12:315–317.
11. Hashemi B, Mahdavi-Mazdeh M, Abbasi M, Hosseini-Moghaddam SM, Zinat NH, Ahmadi F. Efficacy of HBV vaccination in various stages of chronic kidney disease: is earlier better? *Hepat Mon.* 2011; 11:816–820.
 12. Fabrizi F, Dixit V, Magnini M, Elli A, Martin P. Meta-analysis: intradermal vs. intramuscular vaccination against hepatitis B virus in patients with chronic kidney disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24:497–506.
 13. Rahman F, Dahmen A, Herzog-Hauff S, Böcher WO, Galle PR, Löhr HF. Cellular and humoral immune responses induced by intradermal or intramuscular vaccination with the major hepatitis B surface antigen. *Hepatology.* 2000; 31:521–527.
 14. Brown CM, Donlon S, O'Kelly P, Casey AM, Collier C, Conlon PJ, Walshe JJ. A prospective study of hepatitis B vaccination - a comparison of responders versus nonresponders. *Ren Fail.* 2011; 33:276–279.
 15. Alavian SM, Tabatabaei SV. The effect of diabetes mellitus on immunological response to hepatitis B virus vaccine in individuals with chronic kidney disease: A meta-analysis of current literature. *Vaccine.* 2010; 28:3773–3777.
 16. Roozbeh J, Moini M, Lankarani KB, Sagheb MM, Shahpoori S, Bastani B. Low dose intradermal versus high dose intramuscular hepatitis B vaccination in patients on chronic hemodialysis. *ASAIO J.* 2005; 51:242–245.

واکسیناسیون علیه بیماری‌های باکتریال در بیماری مزمن کلیه

Vaccination Against Bacterial Diseases in CKD

دکتر مهین قربان صباح، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

بیماران با نارسایی مزمن کلیه (Chronic Kidney Disease or CKD) شامل بیماران قبل از دیالیز، بیماران همودیالیز یا دیالیز پریتونئال (صفاقی) و افراد کاندید پیوند و یا دریافت کنندگان پیوند میباشند.

عفونت‌های ویروسی و باکتریایی از عوامل مهم موربیدیتی و مورتالیتی در بیماران CKD و یا بیماران تحت دیالیز می‌باشند. فاکتورهای متعددی این افراد را در معرض ریسک بیماری‌های قابل پیشگیری با واکسن قرار میدهند.

توصیه‌های ایمونیزاسیون در آمریکا توسط ACIP (Centers for Disease Control and Prevention) CDC مرکز (Immunization Practices و نیز سایر مراجع معتبر به صورت خلاصه در جداول زیر آمده است.

واکسن‌های پیشنهادی برای بیماران CKD (Y-۱)

Table 1: Recommendations for all vaccines in chronic kidney disease patients

Vaccine	Age	Dose	Vaccination schedule/ route of administration	Booster doses
Hepatitis B, Engerix B®	≥20 years <20 years	40 mcg 10 mcg	0, 1, 2, and 6 months/IM 0, 1, and 6 months/IM	Yes, when anti-HBs <10 UI/L Yes, when anti-HBs <10 UI/L
PneumococcalRefer Table 13.....
Influenza	8-8 years 9-12 years >12 years	15 µg 15 µg 15 µg	Each year/IM Each year/IM Each year/IM	No No No
Varicella	1-12 years	0.5 ml	One single dose/SC	No
Hepatitis A, Havrix®	>17 years	1440 U	0, 6-12 months/IM	No
Measles, mumps, and rubella	>18 years	0.5 ml	One single dose/SC	No
Inactivated poliovirus	<18 years	0.5 ml	Three doses with an interval of 1-2 months	No (revaccination 1 year after the third dose)
Diphtheria and tetanus toxoids	7 years	0.5 ml	Three doses/IM	No

IM: Intramuscular, SC: Subcutaneous

Table 2. The Advisory Committee on Immunization Practices of Centers for Disease Control and Prevention recommendations for selected vaccinations in chronic kidney disease adults with glomerular filtration categories G4-G5

Vaccine	Vaccination schedule
Tetanus, diphtheria, acellular pertussis (Td/Tdap)	Substitute 1-time dose of Tdap for Td booster; then boost with Td every 10 years
Varicella	2 doses
Human papillomavirus (for those who did not get any or all doses when they were younger)	Female: 3 doses through age 26 yrs Male: 3 doses through age 21 yrs
Zoster	1 dose (severe immunodeficiency is a contraindication)
Measles, mumps, rubella	1 or 2 doses
Recommended vaccinations if some other risk factor is present (e.g., on the basis of medical, occupational, lifestyle)	
Meningococcal	1 or more doses of inactivated vaccine
Hepatitis A	2 doses
<i>Haemophilus influenzae</i> type b	1 or 3 doses of inactivated vaccine

برخلاف اطلاعاتی که در زمینه واکسن هپاتیت B در دسترس است، از پاسخ دهی بیماران ESDR به واکنش‌های تantanوس پنوموکوک، آنفلوآنزا، واریسلازوستر ویروس(VZV)، H1N1 استافیلوکوک طلایی اطلاعات کافی در دسترس نمی‌باشد. همانند پاسخ دهی به واکسن هپاتیت B، در این بیماران پاسخ آنتی‌بادی‌ها به واکسن‌ها کمتر از افراد بدون نارسایی کلیه می‌باشد.

واکسن تنانوس

بر اساس اطلاعات کم در دسترس، پاسخ بیماران CKD به این واکسن کمتر از افراد با عملکرد نرمال کلیوی میباشد. بیمارانی که قبل از واکسن هپاتیت B پاسخ داده‌اند، احتمال پاسخ‌دهی بیشتری به واکسن تنانوس دارند که به علت سیستم ایمنی دست نخورده‌تر آنهاست.

علی‌رغم کاهش پاسخ به واکسن تنانوس اکثر بیماران دیالیزی، آنتی‌بادی میسازند که این امر باعث میشود واکسیناسیون برای اکثر آن‌ها موثر باشد. مطابق آنچه در جدول آمده است این واکسن همانند آنچه در افراد سالم توصیه میشود یک نوبت از Td بدون سلوی (Acellular) جایگزین بوستر Td شود و سپس هر ۱۰ سال تکرار شود.

در افراد با نارسایی کلبه همانند افراد سالم

الف) کلیه زنان حامله باید در طی هر حاملگی و ترجیحاً در بین هفته ۳۶-۲۷ حاملگی یک دوز واکسن Tdap دریافت نمایند.

ب) افراد بیشتر مساوی ۱۱ سال که واکسن Tdap نگرفته و یا وضعیت واکسیناسیون نامشخص دارند، باید یک دوز واکسن Tdap دریافت نموده و سپس هر ده سال یک Td دریافت نمایند.

ج) تزریق واکسن Tdap بدون لحاظ فاصله از تزریقات اخیر تنانوس و یا واکسن محتوى توکسویید دیفتری قابل انجام میباشد.

د) در بالغین بدون سابقه مشخص از واکسیناسیون مزبور سه نوبت آن با Td باید انجام شود.

ه) اگر فرد واکسینه نشده باشد، دو دوز اول واکسن با فاصله حداقل ۴ هفته باید انجام و نوبت دوم ۱۲-۶ ماه بعد از دومین نوبت باید تزریق شود و اگر دوره ناکامل است مابقی دفعات تا سه نوبت باید تجویز گردد.

واکسن پنوموکوک

پاسخ دهی به واکسن ۲۳ والان پنوموکوک در بیماران با نارسایی کلیه کاهش دارد به خصوص این اشکال در حفظ و نگه داری سطح آنتی بادی نمایان میشود. یک مطالعه گذشته نگر نشان میدهد که واکسیناسیون بر علیه بیماری پنوموکوکی باعث کاهش مرگ و میر در بین بیماران ESDR میشود. که البته در تفسیر مطالعه فوق یک Selection Bias به نظر میرسد که باعث محدودیت تسری این نظر گردد.

همانند سایر واکسن‌ها علی رغم پاسخ‌های متغیر آنتی بادی، انجام این واکسیناسیون در بیماران ESRD توصیه میشود.

این واکسن در افراد با سن کمتر از ۱۹ سال با شرایط نقص ایمنی (Immune Compromising) یا بیماران با نقص آناتومیک و عملکردی طحال به شرح زیر توصیه میشود.

(A) توصیه‌های کلی (برای همه افراد) در تجویز این واکسن شامل:

الف) در بالغین توصیه میشود که یک دوز واکسن ۱۳ والان کونژوگه پنوموکوکی (PCV13) و یک و دو یا سه دوز (بر حسب اندیکاسیون) از واکسن ۲۳ والان پلی ساکاریدی (PPSV23) دریافت کنند.

ب) PCV13 باید حداقل یکسال بعد از PPSV23 تجویز شود.

ج) PPSV23 حداقل باید یکسال بعد PCV13 تجویز گردد به جز در بیماران با نقص ایمنی CSF (Maiع مغزی نخاعی) مثلاً نقص آناتومیک یا عملکردی طحال، نشت مایع (Immune Compromised) یا بیماران ایمپلنت کوکلئار که باید حداقل فاصله ۸ هفته باشد. فاصله بین دوز های PPSV23 حداقل باید ۵ سال باشد.

د) افرادی که در سن بیشتر از ۶۶ سال با PPSV23 واکسینه شده‌اند به دوزهای اضافی نیاز ندارند.

ه) وقتی هر دو PCV13 و PPSV23 ضرورت داشته باشند، PCV13 باید در ابتدا تجویز

شود. ایندو در یک ویزیت نباید تجویز شوند.

و) اگر اندیکاسیون داشته باشد، PCV13 و PPSV23 باید به بیمارانی که واکسیناسیون پنوموکوکی ناقص داشته یا وضعیت واکسیناسیون نامشخص دارند، تجویز شود.

(B) بالغین با سن بیشتر از ۱۹ سال با شرایط نقص ایمنی یا نقص عملکردی یا آناتومیک طحال باید طبق شرح ذیل واکسن پنوموکوک دریافت نمایند:

الف) اگر هیچ یک از دو واکسن را دریافت نکرده‌اند، ابتدا PCV13 و بعد ۸ هفته PPSV23 را دریافت کنند. دوز دوم PPSV23 حداقل ۵ سال بعد از اولین دوز PPSV23 تجویز شود.

ب) اگر PCV13 دریافت نکرده‌اند ولی یک دوز PPSV23 دریافت نموده‌اند باید ۱۳ PCV13 حداقل یکسال بعد PPSV23 بگیرند. دوز دوم PPSV23 حداقل ۸ هفته بعد از دریافت PPSV23 و حداقل ۵ سال بعد از اولین دریافت PPSV23 باشد.

ج) افرادی که PCV13 دریافت نکرده‌اند ولی دو نوبت PPSV23 دریافت داشته‌اند حداقل یکسال بعد از دریافت آخرین دوز PPSV23 یک نوبت PCV13 جهت آنان تجویز شود.

د) در مواردی که PCV13 دریافت شده ولی PPSV23 تجویز نشده است حداقل ۸ هفته بعد از دریافت ۱۳ PCV13 باید PPSV23 تجویز شود و حداقل ۵ سال بعد دریافت اولین دوز PPSV23 دومین دوز آن به بیمار داده شود.

ه) افرادی که PCV13 و یک دوز PPSV23 دریافت نموده‌اند، دوز دوم PPSV23 حداقل ۸ هفته بعد از PCV13 و حداقل ۵ سال بعد از اولین دوز PPSV23 به آنان داده شود.

و) اگر نزدیکترین دریافت PPSV23 در سن کمتر از ۶۵ سال بوده است در سن ۶۵ سال یا بیشتر یک دوز PPSV23 که حداقل ۸ هفته با ۱۳ PCV13 و حداقل ۵ سال با قبلى فاصله داشته باشد، دریافت کند.

ز) شرایط نقص ایمنی که منجر به تجویز واکسن پنوموکوک می‌شود شامل: نقص ایمنی (کمبود ایمنی وابسته به T لنفوسيت یا B لنفوسيت)، نقایص کمپلمانی، Congenital

اختلالات فاگوسیتی (به جز بیماری گرانولوماتوز مزمن)، عفونت HIV، نارسایی مزمن کلیه، سندروم نفروتیک، بیماری هوچکین، بدخیمی عمومی، مولتیپل میلوما، پیوند اعضا توپر (Solid Organ)، بیماران با سرکوب ایمنی (دریافت کورتون طولانی مدت و درمان رادیاسیون).

ح) حذف طحال چه به صورت آناتومیک یا فانکشنال که مشمول تجویز واکسن پنوموکوک میشوند شامل: بیماری سیکل سل، سایر هموگلوبینوپاتی‌ها، حذف طحال اکتسابی یا Congenital، اختلال عملکرد طحال، برداشت جراحی طحال. واکسن پنوموکوک باید حداقل ۲ هفته قبل از درمان سرکوبگر ایمنی یا طحال برداری انتخابی (Elective)، و بیماران HIV علامت دار و یا بی علامت (هرچه سریعتر بعد از تشخیص) اقدام شود.

واکسن آنفولانزا

پاسخ آنتی بادی به واکسن در بیماران مزمن همودیالیزی نسبت به جمعیت عمومی جامعه پایین تر میباشد. ۳۳٪-۹۰٪ بیماران افزایش ۴ برابری در تیتر آنتی بادی بعد از واکسیناسیون پیدا میکنند. این پاسخ مشخصاً تفاوت واضحی با گروه کنترل نداشته است. البته باید یادآوری کرد که مطالعه روی جمعیت نسبتاً کمی از بیماران انجام شده است. بعلاوه مشخص نیست که این واکسن باعث کاهش موربیدیتی و مورتالیتی در بیماران ESRD شود. در بعضی مطالعات کاهش پنومونی آنفولانزایی و بستری بیمارستانی به هر دلیلی (All Cause Hospitalization) و بهبود بقای بیماران بعد از واکسیناسیون دیده شده است.

در یک مطالعه که با مداخله متغیرهای اندازه گیری نشده در مطالعات قبلی که فقط از نظر سال‌های بررسی تطابق نداشته است به ما نشان میدهد که استراتژی ایمونیزاسیون برای آنفولانزا ممکن است در بین ESDR موثر نباشد و لازم است استراتژی‌های موثرتری مورد بررسی قرار گیرد. در یک معادله روی بیماران با دیالیز صفاتی ۳۴٪ کاهش مرگ و میر در

تزریق واکسن در مقایسه با گروه کنترل دیده شده است. در همین مطالعه کاهش ۷۲٪ در مرگ و میر با واکسیناسیون آنفولانزا در طی چند سال مشاهده شده است.

بیماران فوق الذکر میزان بستری بیمارستانی، Sepsis، و بستری در ICU کمتری داشته‌اند. علی‌رغم وجود مطالعات محدود ما توصیه میکنیم برای همه‌ی بیماران دیالیزی سالانه واکسن آنفولانزا تجویز شود. واکسیناسیون با آنفولانزا H1N1 در بین بیماران همودیالیزی موثر، ایمن و هزینه اثر بخش است.

واکسن آنفولانزا برای همه بیماران در سن ۶ ماه یا بیشتر توصیه می‌شود. همه افراد با این سن و نیز در زنان حامله میتوانند از واکسن غیر فعال شده آنفولانزا (Inactivated Influenza Vaccine or IIV) استفاده کند.

فرم تزریقی داخل درم از واکسن غیر فعال شده برای سن ۱۸ تا ۶۴ سال قابل استفاده است. دوز بالای IIIV در سن ۶۵ سال یا بیشتر استفاده می‌شود. واکسن‌های زنده ضعیف شده (Live Attenuated Inactivated Vaccine or LAIV) در افراد سالم و غیر حامله در سنین ۲ تا ۴۹ سال استفاده می‌شود. واکسن آنفولانزا بازسازی شده (Recombinant Inactivated Vaccine or IRV) در سن ۱۸ سال یا بیشتر استفاده می‌شود. این واکسن محتوی پروتئین تخم مرغ نمی‌باشد و در افراد با سن ۱۸ سال و بیشتر که دارای آرژی به تخم مرغ با هر شدتی باشند استفاده می‌شوند. IIIV ممکن است در افرادی که آرژی Hive-Only به تخم مرغ دارند با رعایت تمهیدات ایمنی بیشتر مورد استفاده قرار گیرند. افرادی که از بیماران با ضعف ایمنی شدید در محیط‌های حفاظت شده مراقبت می‌کنند باید واکسن از نوع IIIV یا RIV دریافت کنند. افراد دریافت کننده واکسن LAIV تا ۷ روز بعد از واکسیناسیون از مراقبت بیماران با ضعف ایمنی شدید باید بپرهیزنند.

واکسن واریسلا زوستر (VZV)

اطلاعات کمی درباره پاسخ دهی به واکسن VZV در بیماران ESRD و یا اطفالی که در

زمانی طولانیمنتظر پیوند میباشند وجود دارد. بنابراین اطفال و شاید بالغین که منتظر پیوند هستند و در بررسی آنتی بادی واریسلا در بدن آنها وجود ندارد باید واکسینه شوند. به نظر میرسد این واکسن در بیماران دیالیزی موثر باشد. مطالعات بیشتر در این مورد لازم است.

واکسیناسیون واریسلا

مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها در آمریکا در سال ۲۰۱۶ توصیه می‌کند تمام بالغین بدون شواهد ایمنی نسبت به واریسلا که در زیر در مورد آن توضیح داده خواهد شد، باید دو دوز منفرد از واکسن تک آنتی ژنی واریسلا و یا یک دوز در صورتی که یک دوز قبلاً دریافت کرده باشند باید بگیرند.

واکسیناسیون باید برای گروه‌های ذیل انجام شود:

(الف) برای افرادی که در تماس نزدیک با بیماران در ریسک بالا می‌باشند نظیر: پرسنل و مراقبین بهداشتی و تمام افراد با شرایط ضعف ایمنی

(ب) افرادی که در ریسک به علت تماس یا انتقال می‌باشند نظیر: معلم‌ها، مستخدمین نگه دارنده کودک، ساکنان و پرسنل موسساتی نظیر مراکز اصلاح تربیت کودکان، دانش آموزان، پرسنل سرباز خانه‌ها، نوجوانان و بالغینی که همراه با کودک زندگی می‌کنند، زنان غیر حامله در سنین باروری، مسافران بین المللی

(ج) زنان حامله باید از نظر ایمنی نسبت به واریسلا بررسی شوند. زمانی که شواهد ایمنی ندارند باید اولین دوز واکسن را تا زمان ختم حاملگی و قبل از خروج از مرکز مراقبت‌های بهداشتی دریافت کنند. دوز دوم واکسن ۴ تا ۸ هفته بعد از اولین دوز باید تجویز شود.

(د) شواهد ایمنی نسبت به واریسلا شامل هریک از موارد ذیل میتواند باشد:

۱) اثبات دریافت دو دوز واکسن با فاصله‌ی حداقل ۴ هفته

۲) متولدین قبل از سال ۱۹۸۰ در آمریکا به جز زنان حامله و پرسنل مراقبت‌های بهداشتی

- ۳) سابقه واریسلا بر اساس تشخیص و تایید یک مراقب بهداشتی
- ۴) سابقه هرپس زوستر بر اساس تشخیص و تایید یک مراقب بهداشتی
- ۵) شواهد آزمایشگاهی ایمنی یا شواهد آزمایشگاهی تایید بیماری

واکسن ویروس پاپیلومای انسانی (HPV)

یک نوع واکسن پاپیلومای انسانی در دسترس است و در حال حاضر برای دختر بچه‌ها و پسر بچه‌ها و بالغین جوان توصیه می‌شود. این واکسن برعلیه تیپ‌هایی از HPV که مسئول کانسر سرویکس و ژنیتال Wart (زگیل ژنیتال) می‌باشد، عمل می‌کند. بیشترین کارایی این واکسن مربوط به زمان قبل از شروع فعالیت جنسی می‌باشد. اثر بخشی واکسن در بیماران CKD نامشخص است، اما به نظر میرسد که ایمن باشد. دختر بچه‌ها و زنان جوان به خصوص آن‌هایی که در انتظار پیوند هستند بهتر است این واکسن را بگیرند. مردان جوان نیز در حال حاضر کاندیداهای دریافت این واکسن بوده و احتمالاً به آنان نیز توصیه شود که واکسن را بگیرند. CDC این واکسن را برای زنان با ESRD تا سن ۲۶ سالگی و برای مردان ESRD تا سن ۲۱ سالگی توصیه می‌کنند.

سه نوع واکسن برای استفاده خانم‌ها تایید شده است که شامل واکسن دو، چهار و نه والان می‌باشد (2V HPV; 4V HPV; 9V HPV) درآقایان دو نوع واکسن مورد تایید می‌باشد که واکسن‌های چهار و نه والان می‌باشند (4V HPV; 9V HPV).

(الف) این واکسن در خانم‌ها با سه دوز سری در سن ۱۱ یا ۱۲ سالگی و یا در افرادی که تا ۲۶ ساله بوده و قبلاً واکسینه نشده‌اند توصیه می‌شوند.

(ب) این واکسن در مردان با دو دوز سری در سن ۱۱ یا ۱۲ سالگی و یا در افرادی که ۲۱ ساله بوده و قبلاً واکسینه نشده‌اند توصیه می‌شوند.

(ج) این واکسن در مردانی که تا ۲۶ سالگی با مردان تماس جنسی دارند و قبلاً نیز دوره کامل یا ناکامل واکسن را دریافت نکرده‌اند نیز باید تجویز شود.

د) این واکسیناسیون برای افراد با ضعف سیستم ایمنی (عفونت HIV) در صورتی که تا ۲۶ سالگی دوره کامل یا ناکامل واکسن را دریافت نکرده باشند توصیه میشوند.

ه) دوره کامل این واکسیناسیون سه دوز است دوز دوم آن باید ۴ تا ۸ هفته بعد از دوز اول تجویز گردد (حداقل ۴ هفته). دوز سوم باید ۲۴ هفته بعد از دوز اول و ۱۶ هفته بعد از دوز دوم تجویز شود (حداقل فاصله ۱۲ هفته).

و) این واکسن در زنان باردار توصیه نمیشود. در عین حال انجام تست‌های بارداری قبل از واکسیناسیون توصیه نمیگردد. اگر معلوم شد که خانم بعد از شروع واکسیناسیون حامله بوده است اقدامی لازم نیست. تکمیل دوره واکسیناسیون بعد از ختم بارداری توصیه میگردد.

واکسیناسیون زوستر

یک دوز منفرد از واکسن زوستر برای بالغین ۶۰ سال و بالاتر، بدون توجه به این که سابقه‌ای از هرپس زوستر داشته یا نداشته باشند توصیه می‌شود. اگرچه این واکسن برای استفاده در سنین ۵۰ یا بیشتر تایید FDA را دارد ولی ACIP سن شروع واکسیناسیون را ۶۰ سالگی توصیه می‌کند. افراد با سن ۶۰ سال یا بیشتر با بیماری‌های مزمن می‌توانند در صورتی که منعی برای واکسیناسیون نداشته باشند (مواردی نظیر حاملگی یا نقص ایمنی شدید) واکسینه شوند.

واکسن سرخک- اوریون-سرخجه (MMR)

تمام افراد متولد قبل از ۱۹۵۷ نسبت به سرخک و اوریون ایمن میباشند. تمام بالغین متولد ۱۹۵۷ و بعد از آن باید مستندات یک یا بیشتر از یک دوز تزریق واکسن MMR را داشته باشند، مگر این که منعی برای تزریق داشته و یا شواهد ایمن بودن در برابر سه بیماری فوق را در بررسی آزمایشگاهی داشته باشند. شواهد دال بر تشخیص شفاگی مراقبین

بهداشتی، مورد قبول نمیباشد.

جزء سرخک: ۲۸ روز بعد از دریافت دوز اول MMR دوز دوم در سه گروه زیر توصیه میشود:

- الف) همه دانش آموختگان در مراکز آموزشی مقطع Postsecondary Educational Institutions

- ب) افرادی که در مراکز ارائه خدمات بهداشتی مشغول کارند.
- ج) افرادی که برنامه مسافرت بین المللی دارند.

تمام افرادی که در مقطع ۱۹۶۳-۱۹۶۷ واکسن سرخک غیر فعال (کشته شده) و یا با نوع نامشخص دریافت کرده باشند باید با دو دوز واکسن MMR مجدد واکسینه شوند.

جزء اوریون: شرایط دریافت دوز دوم مثل سرخک میباشد. فقط افرادی که قبل از سال ۱۹۷۹ با واکسن اوریون کشته شده با نوع نامشخص واکسینه شده باشند و در ریسک بالای عفونت اوریون هستند (مثل افرادی که در مراکز ارائه خدمات و مراقبت‌های بهداشتی هستند) جهت دریاف دو دوز واکسن MMR باید در نظر گرفته شوند.

جزء سرخجه: برای زنان در سن باروری بدون توجه به سن تولد بررسی ایمنی از نظر سرخجه باید انجام شود. اگر شواهد ایمنی وجود نداشته باشد خانم‌هایی که حامله نیستند باید واکسینه شوند. خانم‌های حامله‌ای که شواهد ایمنی ندارند باید تا ختم بارداری و قبل از خروج از مرکز تسهیلات واکسینه شوند.

مراقبین بهداشتی متولد شده قبل از سال ۱۹۵۷، در صورتی که افراد این مراکز واکسینه نشده باشند و شواهد آزمایشگاهی ایمنی بر علیه سرخک اوریون و یا سرخجه نداشته و یا شواهد آزمایشگاهی اثبات بیماری را نداشته باشند باید مسولین این مراکز پرسنل خود را با دو دوز واکسن MMR با فاصله‌ی مناسب برای سرخک و اوریون و یا یک دوز MMR برای سرخجه واکسینه نمایند.

واکسن استافیلوکوک طلایی

به علت موربیدیتی و مورتالیتی بالا در جریان عفونت و باکتریمی با این ارگانیسم در بیماران ESRD یک واکسن جهت این بیماری ساخته شده است. در یک مطالعه با کنترل پلاسبو که در فاز سه مطالعه میباشد شواهدی از کاهش عفونت در تیپ ۵ و ۸ استافیلوکوک طلایی دیده نشد، در نتیجه کمپانی ارتقا واکسن را متوقف ساخت.

واکسن هاری

اگر لازم باشد بیماران دیالیزی باید برای هاری واکسینه شوند، در یک مطالعه دیده شد بیمارانی که خوب دیالیز شده‌اند پاسخ ایمنولوژیک اثر بخشی به تزریق انترادرمال این واکسن داده‌اند.

واکسن مننگوکوک

اطلاعات کلی:

زیرگروه‌های Y, A, C, W, Men B_4C از واکسن مننگوکوک به عنوان یک ترکیب کونژوگه (MenACWY (Menactre,Menveo)) یا پلی ساکارید (Menomune) در دسترس می‌باشند. زیرگروه B مننگوکوکی (Men B) به صورت دو دوز سری از Men B_FHbp (Trumenba) با فاصله‌ی حداقل یک ماه یا سه دوز سری از (Bex Sero) در ماههای صفر، دو و چهار تزریق می‌گردد. دو نوع واکسن مننگوکوک به صورت همزمان با یکدیگر قابل استفاده نمی‌باشند و از هر سری واکسیناسیون آغاز شد تمام دوزها باید از همان نوع باشد.

واکسن MenACWY برای بالغین با زیرگروه‌های Y, A, C, W, Men B_4C و واکسن مننگوکوکی در افرادی که دارای سن کمتر مساوی ۵۵ سال میباشند توصیه می‌گردد. برای بالغین بیشتر مساوی ۵۶ سالی که دارای شرایط ذیل می‌باشند نیز ترجیحاً مورد استفاده قرار می‌گیرد:

۱- افرادی که قبلاً با واکسن MenACWY واکسینه شده باشند و در حال حاضر نیز توصیه به واکسیناسیون مجدد دارند.

۲- برای افرادی که برای آن‌ها دوزهای متعددی از واکسن پیش‌بینی شده است واکسن MPSV4 در بالغینی که سن بیشتر مساوی ۵۶ سال داشته و قبلاً واکسن MenACWY دریافت نکرده‌اند توصیه می‌شود و نیز در افرادی که فقط یک دوز منفرد از واکسن را نیاز دارند (نظیر افرادی که به دلیل شیوع یک Outbreak در معرض ریسک قرار دارند) استفاده از MPSV4 توصیه می‌شود.

واکسیناسیون مجدد با MenACWY هر ۵ سال برای بالغینی که با همین واکسن و یا MPSV4 واکسینه شده‌اند و در معرض ریسک عفونت قرار دارند توصیه می‌شود (بالغینی که طحال برداری آناتومیک یا فانکشنال داشته و یا دچار کمبود دائمی اجزا کمپلمان می‌باشند و یا میکروبیولوژیست‌هایی که به صورت روتین در تماس با جداسازی نایسرا نیز منزّه‌بوده‌اند).

واکسن MenB برای افراد ۱۰ تا ۲۵ سال مورد تایید می‌باشد، اگر چه از لحاظ تئوری اختلافی از نظر ایمن بودن این واکسن در افراد با سن بیشتر از ۲۵ سال با گروه ۱۰ تا ۲۵ سال وجود ندارد ولی استفاده از این واکسن برای استفاده روتین در افراد با سن بیشتر یا مساوی ۱۰ سال که در معرض ریسک با زیرگروه B مننگوکوک می‌باشند توصیه می‌شود.
در حال حاضر توصیه‌ای برای واکسیناسیون مجدد Men B وجود ندارد.

واکسن Men B ممکن است به صورت همزمان با واکسن MenACWY تجویز شود اما اگر امکان داشته باشد در دو منطقه‌ی آناتومیک متفاوت باشد.

عفونت HIV دلیلی برای استفاده روتین از واکسیناسیون Men B و یا MenACWY نمی‌باشد. اگر یک فرد با عفونت HIV در هر سنی واکسینه شده باشد، دو دوز از واکسن حداقل با فاصله‌ی دو ماه برای وی تجویز گردد.
بالغین با طحال برداری آناتومیک یا فانکشنال یا افراد با نقص اجزا کمپلمان دو دوز از

واکسن MenACWY با حداقل فاصله دو ماه را بگیرند و سپس هر ۵ سال مجدد واکسینه شود البته یک سری از واکسن B نیز برای آنان تجویز گردد.

برای میکروبیولوژیست‌هایی که در تماس با جداسازی نایسرویا مننژیتیدیس هستند یک دوز منفرد از واکسن MenACWY تجویز کنید و اگر همچنان در ریسک بالای عفونت باقی بمانند با همین واکسن هر ۵ سال مجدداً واکسینه شوند. البته یک سری از واکسن B نیز برای آنان تجویز گردد.

افرادی که در معرض Outbreak‌های بیماری مننگوکوکی هستند اگر این شیوع مربوط به زیر گروه‌های A, C, W, Y باشد فقط یک دوز منفرد از واکسن MenACWY برای آنان تجویز شود و اگر این شیوع مربوط به زیر گروه B باشد یکسری از واکسن B برای آنان تجویز گردد.

افرادی که به کشورهای با آندمی بالا و یا اپیدمی بیماری مننگوکوکی سفر می‌کنند و یا در آنجا سکونت دارند برای آنان باید یک دوز منفرد از واکسن MenACWY تجویز شود و اگر همچنان در معرض ریسک بالای عفونت باقی بمانند هر ۵ سال واکسیناسیون مجدد انجام شود. در این کشورها واکسن B توصیه نمی‌شود چراکه زیر گروه B عموماً عامل بیماری نمی‌باشد.

افراد جدید الورود به ارتش باید یک دوز از واکسن MenACWY دریافت کنند. دانشجویان سال اول کالج با سن کمتر مساوی ۲۱ سال که در خوابگاه زندگی می‌کنند باید یک دوز منفرد از واکسن MenACWY در صورتی که در شانزده سالگی و بعد از آن این واکسن را دریافت نکرده باشند، دریافت کنند.

بالغین جوان ۱۶ تا ۲۳ سال (ترجیحاً ۱۶ تا ۱۸ سال) ممکن است برای حفاظت کوتاه مدت بر علیه زیر گروه B مننگوکوک یک سری از واکسن B نیاز به دریافت داشته باشند.

واکسن هموفیلوس آنفلوآنزا تیپ (Hib)

یک دوز از این واکسن برای افرادی که طحال برداری آناتومیک یا فانکشنال داشته‌اند و یا دچار بیماری سیکل سل بوده و یا افرادی که طحال برداری الکتیو داشته و قبل این واکسن را دریافت نکرده باشند باید تجویز شود. این واکسن باید ۱۴ روز یا بیشتر قبل از طحال برداری تجویز شود.

دریافت کنندگان پیوند استم سل (HSCT) بایستی سه دوز از واکسن را در عرض ۶ تا ۱۲ ماه بعد از یک پیوند موفق دریافت نمایند بدون توجه به این که قبل از آنکه واکسیناسیون داشته یا نداشته باشند. فاصله بین دوزها حداقل ۴ هفته باید باشد. واکسن Hib برای بیماران با عفونت HIV توصیه نمی‌شود زیرا ریسک این عفونت در این بیماران پایین است.

بیماران پیوندی کلیه

گیرندگان پیوند کلیه همانند بیماران CKD به واکسن‌ها پاسخ میدهند، پاسخ آنتی بادی نسبت به کسانی که بیماری کلیوی ندارند در این بیماران کمتر بوده و تیتر آنتی بادی به سرعت کاهش می‌یابد.

References

1. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Use of vaccines and immune globulins for persons with altered immunocompetence. MMWR Recomm Rep 1993;42:1-18.
2. Johnson DW, Fleming SJ. The use of vaccines in renal failure. Clin Pharmacokinet. 1992; 22:434-46.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: Recommendations of

- the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2012; 61:816-9.
4. Nuorti JP, Whitney CG; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of pneumococcal disease among infants and children - use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2010; 59:1-18.
 5. Nuorti JP, Whitney CG. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2010; 59:1102-6.
 6. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, Gierke R, Moore MR, Whitney CG, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged >65 years: Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). Morb Mortal Wkly Rep (MMWR). 2014; 63:822-5.
 7. Available from: <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/pneumo/vac-PCV13-adults.htm>. [Last accessed on 2016 Jan 25 at 1300 hrs].
 8. Kausz A, Pahari D. The value of vaccination in chronic kidney disease. Semin Dial. 2004; 17:9.
 9. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older: United States, 2016*. Available at: <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-combined-schedule.pdf> (Accessed on February 2, 2016).
 10. Bond TC, Spaulding AC, Krisher J, McClellan W. Mortality of dialysis patients according to influenza and pneumococcal vaccination status. Am J Kidney Dis. 2012; 60:959.
 11. McGrath LJ, Kshirsagar AV. Influenza and pneumococcal vaccination in dialysis patients: merely a shot in the arm? Am J Kidney Dis. 2012; 60:890.

12. Schwebke J, Mujais S. Vaccination in hemodialysis patients. *Int J Artif Organs.* 1989; 12:481.
13. Rangel MC, Coronado VG, Euler GL, Strikas RA. Vaccine recommendations for patients on chronic dialysis. The Advisory Committee on Immunization Practices and the American Academy of Pediatrics. *Semin Dial.* 2000; 13:101.
14. Lefebure AF, Verpooten GA, Couttenye MM, De Broe ME. Immunogenicity of a recombinant DNA hepatitis B vaccine in renal transplant patients. *Vaccine.* 1993; 11:397.
15. Ortbals DW, Marks ES, Liebhaber H. Influenza immunization in patients with chronic renal disease. *JAMA.* 1978; 239:2562.
16. Jordan MC, Rousseau WE, Tegtmeier GE, et al. Immunogenicity of inactivated influenza virus vaccine in chronic renal failure. *Ann Intern Med.* 1973; 79:790.
17. Scharpé J, Peetermans WE, Vanwallegem J, et al. Immunogenicity of a standard trivalent influenza vaccine in patients on long-term hemodialysis: an open-label trial. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54:77.
18. Crespo M, Collado S, Mir M, et al. Efficacy of influenza A H1N1/2009 vaccine in hemodialysis and kidney transplant patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6:2208.
19. Gilbertson DT, Unruh M, McBean AM, et al. Influenza vaccine delivery and effectiveness in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2003; 63:738.
20. McGrath LJ, Kshirsagar AV, Cole SR, et al. Influenza vaccine effectiveness in patients on hemodialysis: an analysis of a natural experiment. *Arch Intern Med.* 2012; 172:548..
21. Wang IK, Lin CL, Lin PC, et al. Seasonal influenza vaccination is associated with reduced morbidity and mortality in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2016; 31:269.
22. Rodby RA, Trenholme GM. Vaccination of the dialysis patient. *Semin Dial.* 1991; 4:102.
23. Temiz G, Kasifoglu N, Kiris A, et al. Immune response after a single vaccination against 2009 influenza A H1N1 in hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2010; 32:716.

24. Dinitz-Pensy M, Forrest GN, Cross AS, Hise MK. The use of vaccines in adult patients with renal disease. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46:997.
25. Fehr T, Bossart W, Wahl C, Binswanger U. Disseminated varicella infection in adult renal allograft recipients: four cases and a review of the literature. *Transplantation.* 2002; 73:608.
26. Tseng HF, Luo Y, Shi J, et al. Effectiveness of Herpes Zoster Vaccine in Patients 60 Years and Older With End-stage Renal Disease. *Clin Infect Dis.* 2016; 62:462.
27. Shinefield H, Black S, Fattom A, et al. Use of a *Staphylococcus aureus* conjugate vaccine in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med.* 2002; 346:491.
28. www.nabi.com/pipeline/clinicaltrials.php#1 (Accessed on April 07, 2007).
29. Nabi discontinues StephVax after confirmatory phase III trial fails. *Pharmaceutical Approvals Monthly.* 2005; 10:7.
30. Tanisaro T, Tantawichien T, Tiranathanagul K, et al. Neutralizing antibody response after intradermal rabies vaccination in hemodialysis patients. *Vaccine.* 2010; 28:2385.

**آماده سازی جهت درمان جایگزینی
کلیه، دستورالعمل های زمان شروع و
انتخاب بهترین مداخله**

**Preparation for Replacement Therapy,
Guidelines for Time of Starting and
Choosing Best Modalities**

آماده سازی دسترسی عروقی

Preparation of Vascular Access

دکتر منیرالسادات حاکمی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

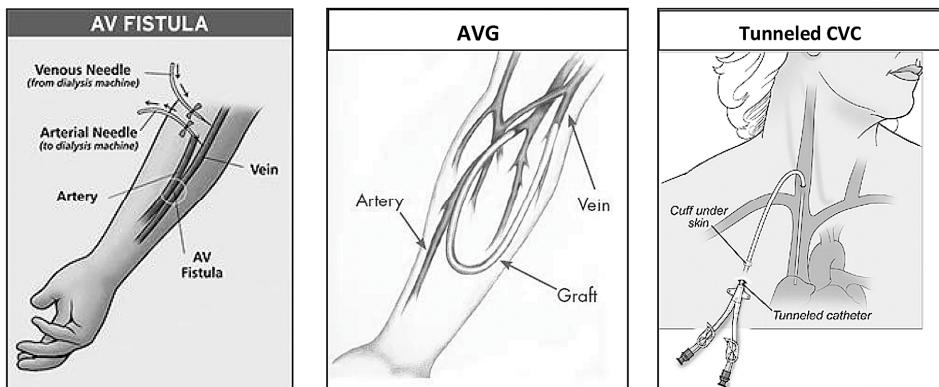
بیماران کاندیدای همودیالیز به دسترسی عروقی (VA) مناسب نیاز خواهند داشت که با پیش‌اگهی بیمار ارتباط تنگاتنگی دارد. در واقع VA، پاشنه آشیل بیماران تحت همودیالیز محسوب می‌گردد.

ایجاد یک VA دائمی مناسب و کنترل آن باعث کاهش عوارض ناشی از آن در بیماران تحت همودیالیزمیگردد. یک VA مناسب بایستی جریان خون کافی را جهت همودیالیز تأمین کند، طول عمر طولانی داشته باشد و با ریسک پائین عوارض همراه باشد (جدول ۱).

Table1- Ideal Vascular Access (KDIGO 2006)

1. Easy to Construct
2. No Foreign Material
3. No Thrombosis
4. No Infections
5. Easy to Canulate
6. Long Lasting
7. Good Blood Flow

VAهای دائمی شامل فیستول شریانی-وریدی (AVF)، گرافت شریانی-وریدی (AVG) و کاتر ورید مرکزی تونل دار (CVC) می‌باشند (شکل‌های ۱-۳).



Figures 1-3: Vascular Access Types

راه عروقی ارجح است و با ریسک پایینی از ترومبوز و عفونت همراه است. زمانیکه حدس زده می‌شود بیمار در طی ۶-۱۲ ماه آینده کاندیدای شروع دیالیز خواهد بود، بایستی اقدام به تعبیه AVF نمود. همچنین در بیماران CKD با کراتینین سرم بالاتر از 4 mg/dL و $\text{GFR} < 25 \text{ cc/min/1.73m}^2$ تعبیه AVF اندیکاسیون خواهد داشت.

اولین انتخاب، AVF دیستال در اندام فوقانی است (فیستول رادیوسفالیک). پس از آن فیستول برآکیوسفالیک و برآکیو بازیلیک توصیه می‌گردد. با توجه به اینکه با شروع دیالیز، طول عمر بیماران افزایش می‌یابد ممکن است سیستم وریدی AVF قابل استفاده نباشد و نیاز به Exotic AVF باشد. یعنی از وریدهای سایر قسمت‌های بدن مانند وریدهای صافنوس و وریدهای آگزیلاری استفاده می‌گردد (جداول ۲ و ۳).

Table 2: A-V Access for Hemodialysis in Preferential Order

Type	Description
① Forearm AVF	Radial artery to cephalic vein Radial artery to basilic vein Radial artery to other suitable vein (transposition*)
② Upper arm AVF	Brachial artery to cephalic vein Brachial artery to basilic vein Brachial artery to other suitable vein (transposition*)
③ Forearm graft	Brachial artery & antecubital vein (loop graft)
④ Upper arm graft	Brachial artery & high brachial or basilic vein
⑤ Thigh graft	CFA to CFV

AVF Placement Preferable to Graft Placement

Nondominant Arm Is Preferred Site for Access Placement

*Transposition AVFs Placed in Veins Other than Cephalic Vein

Table 3- AVF

1) Traditional
- Snuff Box
- Radio Cephalic
- Bachio Cephalic
2) Transposed
- Proximal Forearm AVF
- Transposed Basilic Vein
- in Upper Arm
- Transposed Basilic Vein
- in Forearm
- Transposed Cephalic Vein
- Inforearm

ارتباط بین ورید و شریان، منجر به دیلاتاسیون ورید و همچنین افزایش ضخامت دیواره وریدی می‌گردد. عدم رشد مناسب فیستول در حدود ۳۰٪ موارد رخ خواهد داد و متأسفانه بعضی از بیماران، وریدهای مناسب جهت تعبیه فیستول ندارند و در نتیجه کاندیدای تعبیه CVC یا AVG خواهند بود.

سه نوع تکنیک جراحی جهت تعبیه AVF وجود دارد (شکل‌های ۶-۴):

- ۱) شریان و ورید در مسیر طبیعی خودشان به هم متصل می‌شوند.
- ۲) ورید حرکت می‌کند و در موقعیت جدید به شریان متصل می‌شود.
- ۳) ورید از محل آناتومیک خارج می‌گردد و به شریان متصل می‌گردد.

Figures 4-6: Types of AVFs

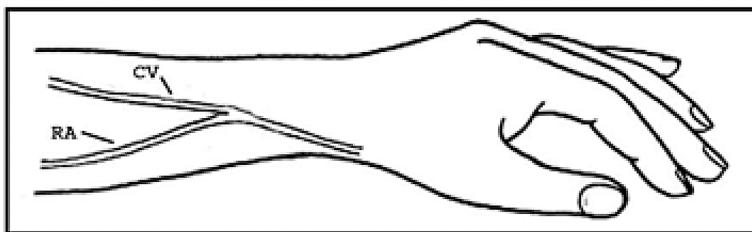


Figure 4- Radial-cephalic fistula; R-radial artery, C-cephalic vein

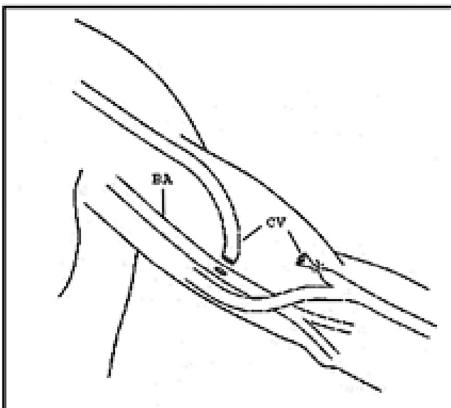


Figure 5- Brachial-cephalic fistula;
CV-cephalic vein, BV-brachial artery

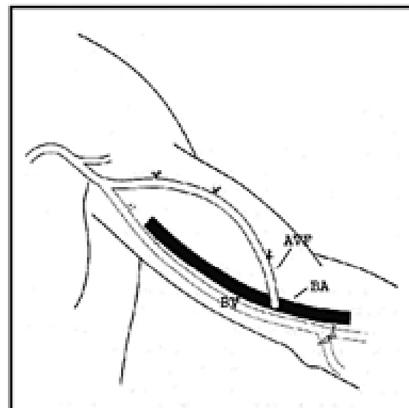


Figure 6- Brachial-basilic fistula;
BA-brachial artery, BV-original position
of basilic vein, AVF-position of newly
created fistula

در روش‌های (۲) و (۳) تونلی ایجاد می‌گردد تا AVF تشکیل گردد. امروزه ندرتاً از آناستوموز End to End استفاده می‌گردد و تکنیک شایع آناستوموز Side to End است. پس

از تعбیه AVF، فلوی آن تدریجاً افزایش می‌یابد و فلوی آن پس از ۸ هفته، به حدود بالاتر از 500 cc/min خواهد رسید. ۴-۶ هفته پس از تعبیه AVF بیمار باستی مجدد تحت بررسی قرار گیرد. KDOQI پیشنهاد می‌کند که AVF باستی جریان خون بالاتر از 600 cc/min و دیامتر بالاتر از ۰.۶ سانتی‌متر و در عمقی حدود ۰.۶ سانتی‌متری از سطح پوست قرار گیرد.

الزامات مورد نیاز فیستول (جدول ۴)

- (۱) جریان خون کافی جهت دیالیز فراهم کند.
- (۲) مچوریشن کافی داشته باشد تا امکان کانولاسیون مکرر فراهم گردد.
- (۳) از سطح پوست حداکثر ۱ سانتی‌متر فاصله داشته باشد.
- (۴) بطور نسبی در یک سگمان Straight جهت کانولاسیون مناسب، قرار گرفته باشد.
- (۵) از نظر موقعیت آناتومیک قابل دسترسی باشد.

Table 4- Normal Doppler US in AVFs

- **Feeding artery** Monophasic flow
Large diastolic component
- **Anastomosis** Perivascular tissue vibration
Very turbulent flow over long stretch
- **Draining vein** Pulsatile flow (**arterialized vein**)
- **Volume flow** $> 500 \text{ mL/min}$

**Dilatation of feeding artery & draining vein
after several years of use**

بررسی عروقی قبل از تعبیه AVF توصیه می‌گردد تا احتمال موفقیت AVF افزایش یابد

(A) بررسی شریانی:

شریان بایستی توانایی تحويل جریان خون را با سرعت کافی جهت دیالیز داشته باشد و استفاده از رگ مناسب جهت ایجاد VA نبایستی Viability دست و انگشتان را در مخاطره قرار دهد. تنگی شریان و کلسيفيکاسيون عروقی در بیماران ESRD نسبتاً شایع است (خصوصاً در بیماران دیابتی و هیپرتانسیو) اين اختلال قبل از اعزام بیمار به اتاق عمل بایستی تشخيص داده شود. به سه نکته قبل از تعبیه AVF بایستی دقت کرد:

(1) اختلاف فشار خون بین دو بازو بایستی کمتر از ۲۰ mmHg باشد. اختلاف بیشتر نشانه بیماری شریانی می‌باشد.

(2) قوس کف دست Palmar Arch بایستی باز باشد و کفايت آن با تست Allen ارزیابی می‌گردد. استفاده از سونوگرافی داپلر عروقی کفايت تست Allen را در پیش گویی پروفیوزن عروق افزایش می‌دهد.

در صورت عدم جریان کولتزال مناسب، پس از تعبیه VA احتمال Steal Syndrome وجود خواهد داشت.

(3) لومن شریانی نیز بایستی در محل آناستوموز قطر حداقل ۲ mm داشته باشد که با استفاده از سونوگرافی داپلر ارزیابی می‌گردد.

(B) بررسی وریدی:

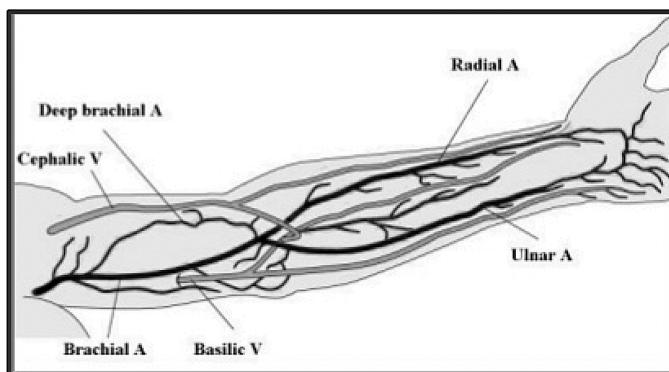
آناتومی وریدی برای تعبیه Access بسیار مهم است. در اکثر موارد اختلال عروقی که در تعبیه AVF تداخل ایجاد می‌کند، سیستم وریدی است. ورید سفالیک برای AVF ایده آل است چون در سطح قدامی ساعد و سطح لترال بازو قرار دارد و این ویژگیها باعث می‌شود که در وضعیت نشسته، بتوان از این رگ بطور مناسب استفاده نمود. تهیه نقشه وریدی (Venous

قبل از تعبیه AVF احتمال موفقیت AVF را افزایش می‌دهد (شکل ۷).

مشخصات وریدی مناسب جهت تعبیه AVF شامل موارد زیر است:

- ۱) قطر لومن ورید $\geq 2.5 \text{ mm}$ در محل آناستوموز
- ۲) عدم وجود انسداد عروقی
- ۳) سگمان مستقیم جهت کانولاسیون
- ۴) در فاصله ۱ cm از سطح باشد.

Figure 7: Vascular anatomy of upper extremity

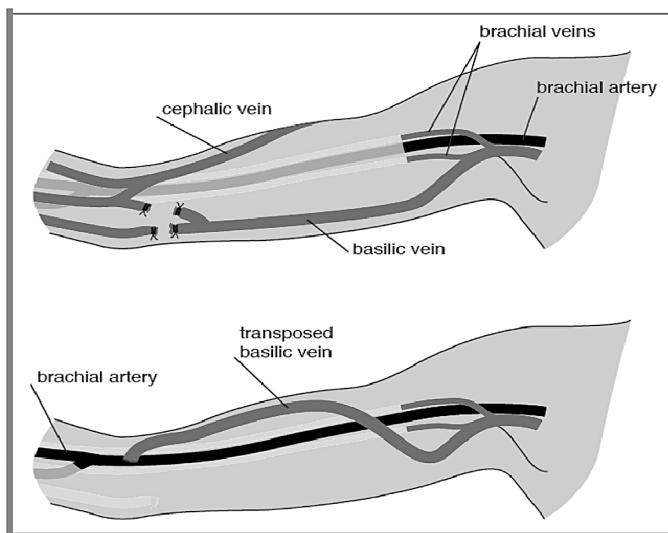


در بررسی اولیه، دست غیر غالب فرد انتخاب می‌گردد. به حال اگر آناتومی مناسب وجود نداشت، دست غالب انتخاب بعدی خواهد بود. در مواردیکه ورید سفالیک در قسمت تحتانی بازو قطر کافی نداشته باشد، از سطح بالاتری در ساعد یا قسمت فوقانی بازو استفاده می‌گردد. اگر ورید سفالیک بطور کلی جهت تعبیه فیستول مناسب نباشد، از ورید بازیلیک استفاده می‌گردد. سگمان مستقیم ورید جهت کانولاسیون بسیار مهم است، اما متأسفانه همیشه این سگمان وجود ندارد. در این موارد از تکنیک Vein Transposition (شکل ۸) استفاده می‌گردد. بوسیله این روش ورید نامناسب در سطح ساعد، خارج می‌گردد و به محل مناسبی

در سطح قدامی ساعد منتقل می‌گردد.

اگر نقشه برداری از سیستم وریدی، وجود یک ورید مناسب را مشخص کند که بطور عمقی قرار گرفته است، انتقال ورید به سطح به تعییه فیستول کمک می‌کند. این روش خصوصاً در فیستول براکیو سفالیک در افراد چاق در قسمت فوقانی بازو کمک خواهد کرد.

Figure 8- Vein Transposition



عوارض AVF

گرچه نسبت به سایر VAها، AVF با عوارض کمتری همراه است، به هر حال احتمال بروز عوارض وجود خواهد داشت (جدول ۵):

۱- عدم موفقیت اولیه (Non-Maturation)

۲- تنگی شریان تامین کننده جریان خون و یا ورید

۳- ترومبوز

۴- اختلال وریدی

- ۵- اختلال شریانی (Arterial Steal Syndrome)
- ۶- افزایش جریان خون فیستول و افزایش باز ده قلبی
- ۷- آنوریسم
- ۸- عفونت

Table-5: AVF Complications

Complications of AVFs associated with chronic use	Clinical features	Incidence %
Thrombosis	Severe pain at the site of thrombosis, palpation of thrombus at the AVF site, tremors and absence of feeling	17-25
Stenosis	Difficulties in cannulation, painful arm edema, prolonged bleeding time after cannulation or after removal of the dialysis needles	14-42
Congestive heart failure	Dyspnea, orthopnea, paroxysmal nocturnal dyspnea and edema	12.2-17
Ischemic neuropathy	Severe pain distal to the anastomosis, sensory loss, weakness of the hand and fingers, and eventually paralysis of the muscles innervated by the radial, ulnar and median nerves	1-10
Steal syndrome	Pale/blue and/or cold hand without pain/or pain during exercise and/or hemodialysis, ischemic pain at rest, ulceration, necrosis and gangrene	2-8
Aneurysm	Diffuse, progressive degeneration of the entire AVF. Signs of bleeding, infection or ulceration	5-6
Infection	Local signs of infection (calor, dolor and rubor)	2-3

نتیجه گیری

بطور کلی AVF در زمانیکه عروق مناسب در دسترس باشند، انتخاب اول جهت VA میباشد و زمانیکه عروق مناسب وجود ندارد یا وقتی که AVF دچار اختلال میگردد، AVG و CVC آلترناتیووهای بعدی خواهند بود. در واقع سرنوشت بیماران تحت همودیالیز با سرنوشت VA رقم خواهد خورد. انجام سونوگرافی داپلر قبل از تعییه AVF به موفقیت آن کمک خواهد کرد و تصمیم گیری جهت انتخاب رگ مناسب بایستی بر اساس یافتههای کلینیکی، نتیجه سونوگرافی داپلر و مشاوره جراح عروق، رادیولوژیست تهاجمی و نفرونلوژیست انجام گردد.

آماده سازی و تعبیه کاتتر صفاقی

Preparation and Insertion of Peritoneal Catheter

دکتر شهناز اتابک، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

نارسایی مزمن کلیه روندی رو به افزایش در تمام دنیا دارد. علل مهم آن افزایش طول عمر، شیوع دیابت نوع ۲ و پرفشاری خون می‌باشد. در ایران نیز شیوع Chronic Kidney Disease (CKD) طبق آمار USRDS از ۱۰٪ در سال ۱۹۹۴، در سال ۲۰۰۹ به ۷,۲ افزایش پیدا کرده است و در حال حاضر با پیشرفت درمانها برای بیماران با GFR بالاتری دیالیز شروع می‌شود. لذا افزایش تعداد بیماران دیالیزی بیشتر شده است.

در ایران شیوع CKD در سال ۲۰۰۹ به ۴۳۰ نفر در هر میلیون نفر گزارش شده است، که ۷۰٪ آنان با علی مانند سندروم متابولیک (چاقی، دیابت و فشار خون) می‌باشند. نیاز به درمانهای جایگزین Renal Replacement Therapy شامل پیوند، همودیالیز و دیالیز صفاقی می‌باشد.

بیماران CKD حتماً از Stage 4 باید تحت نظر نفرولوژیست باشند. هرچند بهتر است در مراحل اولیه جهت کنترل، تحت نظر نفرولوژیست باشند و ثابت شده که بیماران تحت نظر سیر کندر و عوارض کمتری دارند. در Stage 4، برای بیماران مشاوره‌ای جهت انتخاب روش RRT باید گذاشته شود.

در تیم مشاوره، پزشک وظیفه تشخیص CKD و بررسی جهت امکانات مختلف روش‌های RRT را بعهده دارد. در صورت نبودن کنترالدیکاسیونی جهت روش درمان، باید به گروه

مشاوره که شامل پرستار مجرب دیالیز و در صورت امکان به مشاور روانپزشکی معرفی گردد.

جهت بررسی کنترالندیکاسیون تاریخچه بیمار را باید دقیقاً بررسی نمود.

کنترالندیکاسیون قطعی، وجود رابطه بین فضای پلور و پریتوئن است که ممکن است بعد از جراحی توراکس ایجاد شود.

موارد دیگر امکان شکست درمان دیالیز صفاقی را بالا می‌برد و در صورت امکان باید روش درمان دیگری را جایگزین نمود. اما گاه علی رغم امکان این شکست درمانی، با توجه به شرایط بیمار ممکن است روش دیالیز صفاقی تنها راه ممکن باشد که باید با خانواده بیمار شرایط فوق را مطرح و تصمیم‌گیری نمود.

در موارد زیر امکان شکست درمانی بالاست و این روش راه انتخابی نمی‌باشد:

۱- مواردی که سطح صفاق کم یا چسبندگی پیدا می‌کند مانند سل صفاقی و یا رادیوتراپی وسیع در شکم. در این موارد در صورت اجبار به دیالیز صفاقی باید با لایراسکوپی کاتتر را در بهترین محل ممکن قرار داد.

۲- در بیمارانی که فتق‌های جدار شکمی یا اینگوئینال داشته باشند که در صورت اجبار باید فتق را با Mesh دوطرفه اصلاح نمود و دیالیز را تا یک ماه به تعویق انداخت.

۳- در مواردی که بیمار شدیداً چاق باشد، دیالیز صفاقی نیز روش مناسبی نمی‌باشد و در صورت اجبار به این روش کاتتر از کنار جناق سینه باید داخل لگن قرار گیرد.

۴- در بیمارانی که وسواس و یا افسردگی دارند روش دیالیز صفاقی نیز انتخاب مناسبی نمی‌باشد.

اندیکاسیون‌های دیالیز صفاقی

ابتدا باید ذکر نمود این روش یکی از بهترین روش‌های شروع RRT است و با حفظ کارکرد باقی مانده کلیه که در تمامی مقالات جهت کاهش مرگ و میر بیمار موثر است، این روش

شروع بسیار خوبی است.

۱- در تمام بیماران که فعال هستند و میتوانند مسئولیت درمان را بپذیرند این روش قابل اجرا است.

۲- در مواردی که دسترسی عروقی مناسب نیست روش ارجح دیالیز صفاقی است و عوارض آن به مراتب کمتر از کاتتر ورید مرکزی است و حتی عفونت آن بسیار کمتر از عفونت کاتتر وریدی مرکزی میباشد.

۳- در بیمارانی که نارسایی شدید قلبی دارند و تحمل افزایش وزن بین جلسات دیالیز را ندارند و خود فیستول نیز بار اضافی روی قلب میباشد، دیالیز صفاقی بسیار موثر است و مقالات بسیاری بیماران را قبل از نارسایی پیشرفته کلیه صرفاً با خاطر نارسایی قلب روی دیالیز صفاقی گذاشته و سبب کاهش تعداد دفعات بستره شدن آنان، بهتر شدن کیفیت زندگی و طولانی تر شدن عمر این گونه بیماران میشوند.

۴- در بچه ها و نوزادان با توجه به وسعت پرده صفاقی و نسبت به جثه آنان و کاهش استرس سوزن زدن به آنان، روش دیالیز صفاقی انتخاب ارجح است. بعلاوه رشد آنان با دیالیز صفاقی بسیار بهتر از روش های دیگر درمانی میباشد.

مزایای دیالیز صفاقی

۱- حفظ باقی مانده کار کلیه

۲- عدم ارتباط خون بیماران در دستگاه همودیالیز (شانس بیماریهای منتقل شونده از خون مثل هپاتیت ها بسیار کمتر است)

۳- صافی این نوع دیالیز، صفاق خود بیمار است پس امكان فعال شدن سیستم کمپلمن ها کمتر میباشد.

۴- آزاد بودن و قابل انعطاف بودن ساعت دیالیز صفاقی برای بیماران (شانس بهتری جهت کار کردن دارند)

پس از انتخاب بیماران و آگاهی دادن به آنان جهت نوع درمان، کاتترهای صفاقی را باید تعییه کرد. بین قرار دادن کاتتر صفاقی و شروع دیالیز ۳-۲ هفته وقت کافی است.

دو نوع روش جهت تعییه کاتتر صفاقی استفاده می‌شود:

۱) روش باز کردن از پارامدیان

۲) روش لاپاراسکوپی که در بیماران با جراحی قبلی روی شکم روش انتخابی است. بهتر است بیماران را شب قبل از کاتتر گذاری بستره نموده، انما داده شود. محل پوست شکم را جهت رفع موهای زاید پاک نمود و محل ورود کاتتر و محل خروج آن را قبل از شروع جراحی تعیین نمود. محل خروج بین چین‌های روی شکم و یا زیر کمربند نباشد. پانسمان که در اتاق عمل گذاشته می‌شود تا ۱۰ روز باز نشود. و در طی ۲ هفته تا شروع دیالیز صفاقی آموزش کامل به بیمار و یک همراه وی داده می‌شود.

تمامی بیماران از عوارض مختلف دیالیز صفاقی باید آگاه باشند.

امکان تماس تلفنی دائم با مرکز دیالیز صفاقی برای بیماران باید میسر باشد. با توجه به وسعت و پراکندگی جمعیت ایران، دیالیز صفاقی روش بسیار مناسبی می‌باشد چه گاهی بیماران برای رسیدن به مرکز همودیالیز باید ساعتها وقت بگذرانند و این روش در منزل کاملاً قابل اجرا است. شرط مهم آن آموزش صحیح به بیماران و امکان دسترسی با تلفن به مراکز درمانی است.

انتخاب بین روش‌های مختلف دیالیز صفاقی:

تا چند ماه قبل، فقط CAPD در ایران بود که با تست PET نوع محلول و ساعت دیالیز تعیین می‌شد.

در حال حاضر APD (Automated PD) در دسترس است. این روش درمان انتخابی در کودکان است اما کلیه افراد می‌توانند از این روش درمان استفاده کنند. در صورت حجم ادرار مناسب در صبح می‌توانند دیالیز نکنند و اگر حجم ادرار کم بود با تعیین KT/V یک یا ۲ بار انجام گردد.

**آماده‌سازی بیمار مبتلا به بیماری مزمن
کلیه قبل از پیوند**

**Preparation of CKD Patients Before
Transplantation**

ارزیابی بیماران با بیماری مزمن کلیه قبل از پیوند Pre-Transplant Evaluation of CKD Patients

دکتر شاهرخ عزت زادگان، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

نارسایی انتهایی کلیوی یا همان End-stage Renal Disease مرحله نهایی نارسایی مزمن کلیه می‌باشد. در این مرحله بیمار بدون انجام اقدامات درمانی که شامل دیالیز و یا پیوند کلیه می‌باشد، نمیتواند به زندگی ادامه دهد. علیرغم اینکه در دهه‌های اخیراً نوع مختلف روش‌های جایگزین کلیوی ابداع شده است و کیفیت زندگی بیماران با روش‌های مختلف دیالیز بهبود یافته است اما کماکان پیوند کلیه درمان انتخابی در این دسته از بیماران می‌باشد. در مقایسه با دیالیز مزمن، پیوند موفق کلیه میتواند کیفیت زندگی بیماران را بهبود بخشیده و میزان مرگ و میر آنان را کاهش دهد. اینکه آیا بیمار کاندید مناسبی برای پیوند کلیه می‌باشد به عوامل مختلفی بستگی داشته و اینجاست که بررسی‌های قبل از انجام پیوند اهمیت پیدا می‌کند.

در بررسی‌های قبل از انجام پیوند کلیه باید اهداف زیر مورد نظر قرار گیرد:

- ۱- آیا بیماری زمینه‌ای کلیوی و یا بیماری‌های همراه میتوانند اختلالی در انجام پیوند کلیه ایجاد نمایند؟
- ۲- آیا بیمار میتواند به خوبی عمل جراحی را تحمل نماید و حداقل عوارض جراحی بعد از عمل را داشته باشد؟

- ۳- آیا انجام پیوند کلیه میتواند کیفیت زندگی بیمار و بقاء طولانی مدت او را افزایش دهد؟
- ۴- آیا وضعیت سیستم ایمنی بیمار اجازه یک پیوند کلیه موفق را به او میدهد؟
- ۵- آیا وضعیت روحی- روانی بیمار برای انجام پیوند کلیه مناسب است؟

زمان ارجاع بیمار به پیوند کلیه

- در مورد امکان انجام پیوند کلیه باید با تمام بیمارانی که دچار نارسایی مزمن و پیشرفتہ کلیه CKD میباشند، صحبت لازم انجام شود. توصیه میشود که در صورتی که میزان GFR به کمتر از 1.73 mL/min/m^2 رسید، بیمار جهت بررسی های اولیه به تیم پیوند ارجاع شود. اگرچه در این مرحله بیمار نیازمند انجام دیالیز و یا پیوند نمیباشد اما هدف از ارجاع انجام بررسی های مقدماتی جهت بررسی امکان انجام پیوند میباشد. با توجه به اینکه بعضی از بررسی های قبل از پیوند کلیه زمان بر میباشد، انجام زودرس این اقدامات میتوانند به بیمار کمک نمایند. علاوه بر این، بیمار فرصت کافی برای یافتن یک دهنده مناسب را خواهد داشت.
- اگرچه پیش بینی میزان پیشرفتہ نارسایی مزمن کلیه دشوار میباشد اما بهتر است پیوند کلیه تا قبل از شروع دیالیز انجام شود. مطالعات نشان میدهد که بقاء بیمار و کلیه پیوندی زمانی بهتر خواهد بود که بیمار قبل از شروع دیالیز اقدام به انجام پیوند کلیه نماید.
- بهترین زمان انجام پیوند کلیه هنوز با قاطعیت مشخص نشده است. آنچه مشخص میباشد این است که زمان پیوند کلیه باید قبل از ایجاد علائم اورمی باشد.
- مطالعات نشان میدهند که انجام پیوند کلیه پیشگیرانه تا آنجا که ممکن است باید به تاخیر بیفتند و انجام آن در سطح بالاتر عملکرد کلیوی (GFR) نتایج بهتری از سطح پایین تر عملکرد کلیوی ندارد، به شرطی که بیمار علائم اورمی نداشته و تا

آنجا که ممکن باشد بدون اینکه خطری بیمار را تهدید نماید بیمار نیاز به انجام دیالیز نداشته باشد.

- در کشورهایی مانند کانادا و آمریکا زمانی بیمار را در لیست پیوندی کلیه قرار می‌دهند که میزان GFR به کمتر از ۲۰ سی سی در دقیقه برسد و شواهد بدتر شدن غیر قابل برگشت و پیشرونده عملکرد کلیه در ۶ تا ۱۲ ماهه اخیر وجود داشته باشد.

نکات مهم در شرح حال و معاینه فیزیکی

در بررسی‌های اولیه قبل از پیوند بهتر است نکات زیر در شرح حال به دقت مورد بررسی قرار گیرد:

- علت زمینه‌ای بیماری کلیوی
- میزان حجم ادرار بیمار
- نتایج بیوپسی کلیه
- سابقه بیماری کلیوی در خانواده
- بررسی احتمال عود بیماری کلیوی پس از پیوند
- گرفتن شرح حال دقیق از سابقه بیماری‌های قلبی عروقی و همچنین عوامل خطر بیماری عروق کرونر شامل دیابت، مصرف سیگار و سابقه خانوادگی بیماری عروق کرونر
- سابقه وجود لنگش از نظر احتمال وجود بیماری‌های عروقی محیطی

در معاینه فیزیکی نیز موارد زیر باید در نظر گرفته شود:

- بررسی از نظر وجود شواهد نارسایی احتقانی قلبی، بیماری شریان کاروتید و بیماری عروق محیطی

- بررسی وجود بروئی شریان فمورال و بررسی پالس‌های محیطی
- انجام معاینه رکتال در آقایان بالاتر از ۴۰ سال همراه با انجام معاینه پروستات در اندازه گیری آزمایش PSA
- انجام ماموگرام در خانم‌های بالاتر از ۴۰ سال جهت بررسی از نظر بدخیمی
- کلونوسکوپی در تمامی بیماران بالاتر از ۵۰ سال و همچنین در بیماران کمتر از ۵۰ سالی که تست مثبت مدفوع (Guaiac-positive stools) داشته باشند.
- انجام معاینه لگن و تست پاپ اسمیر در تمامی خانم‌ها

موارد منع مطلق انجام پیوند کلیه

- عفونتهای فعال
- بدخیمی فعال
- سوء مصرف مواد
- نارسایی قابل برگشت کلیوی
- بیماری روانی کنترل نشده
- عدم تمکین و یا عدم همکاری بیمار با برنامه‌های درمانی
- کوتاه بودن قابل توجه به امید به زندگی

اگرچه میزان خاصی از امید به زندگی، به عنوان معیاری برای انجام پیوند مورد قبول همه نمی‌باشد اما امید به زندگی کمتر از یکسال پس از پیوند در تمامی مراکز دنیا به عنوان منع پیوند تلقی می‌شود. با در نظر گرفتن اینکه نیمه عمر قابل قبول کلیه پیوندی حدود ۵ سال می‌باشد در بعضی از مراکز پیوند میزان امید به زندگی کمتر از ۵ سال را به عنوان معیاری برای عدم انجام پیوند کلیه قرار می‌دهند. در سایر مراکز ممکن است با توجه به طبیعت بیماری کلیوی و وضعیت بیمار، امید به زندگی کمتر از ۵ سال را نیز مناسب برای پیوند کلیه در نظر بگیرند.

سن گیرنده پیوند منعی برای انجام پیوند نمی‌باشد. موارد زیادی از بیماران با سن بالای ۷۰ سال با موفقیت تحت پیوند کلیه قرار گرفته‌اند و عملکرد گرافت آنها در طولانی مدت قابل قبول بوده است. در مورد انجام پیوند کلیه، امید به زندگی بیمار نباید کمتر از زمان مورد انتظار برای ماندن در لیست پیوند برای دریافت کلیه باشد.

منع نسبی انجام پیوند کلیه

علاوه بر مواردی که به عنوان منع نسبی انجام پیوند کلیه ذکر می‌شود بیماریها و شرایط خاصی نیز به عنوان منع نسبی پیوند کلیه مطرح می‌شود. در این موارد بهتر است بیمار به صورت کامل بررسی شده و در صورت امکان پذیر بودن، مداخلات لازم انجام شود:

- سوء تغذیه
- اگزالوز اولیه (Primary oxalosis): باید برای پیوند همزمان کبد و کلیه مورد بررسی قرار گیرند.
- بیماری فعلی که باعث ایجاد نارسایی کلیه شده است (مانند بیماری لوپوس سیستمیک و واسکولیتهای مرتبط با ANCA) {Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-associated Vasculitis} در بیماری لوپوس توصیه می‌شود که پیش از انجام پیوند نیاز به مصرف پردنیزولون ۱۰ میلیگرم در روز یا کمتر باشد.
- آمیلوئیدوز سیستمیک (مخصوصاً بیماران با درگیری قلبی به علت بالا بودن مرگ و میر)

مطالعات غربالگری اولیه

- گروه خونی، شمارش کامل سلولهای خون (CBC)، نیتروژن اوره خون (BUN)، کراتینین، الکترولیتها، کلسیم، آلبومین، تستهای عملکرد کبدی، تست زمان پروترومبین (PT)، تست زمان ترومبوپلاستین نسبی (PTT)، هورمون پاراتیروئید و

در بیماران دیابتی.

- تست حاملگی در خانمهای سنین باروری
- انجام تست‌های سرولوژی برای آبله مرغان، سرخک، اوریون و سرخجه. در صورتیکه بیمار به ویروس‌های ذکر شده ایمنی کافی نداشته باشد و درصورتیکه هیچ معنی برای دریافت واکسن‌های ویروسی زنده وجود نداشته باشد این بیماران باید قبل از پیوند واکسینه شوند.
- انجام تست‌های سرولوژی برای ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV)، هپاتیت B (HBcAb و HBsAb) و HBsAg
- انجام تست آنتی ژن لکوسیت انسانی (HLA)
- انجام تست آنتی بادی واکنشی پانل (Panel Reactive Antibody Test)
- آنالیز ساده همراه با کشت ادرار در بیمارانی که ادرار دارند. درصورت وجود پروتئینوری، انجام تست‌های بیشتر شامل جمع آوری ادرار ۲۴ ساعته، اندازه‌گیری زنجیره‌های سبک آزاد سرم، الکتروفورز ادرار و سرم ممکن است جهت تشخیص بیماری کلیوی لازم باشند.
- غربالگری دارویی
- انجام تست PPD و رادیوگرافی قفسه سینه جهت رد کردن بیماری سل. با توجه به حساسیت پایین تست PPD در بیماران دیالیزی، انجام آزمایش Quantiferon در بیمارانی که در مناطق آندمیک زندگی میکنند و یا سابقه تماس با بیماری سل داشته‌اند ممکن است لازم باشد.
- رادیوگرافی قفسه سینه و نوار قلب. با توجه به سن بیمار و وجود بیماریهای همراه انجام اکوکاردیوگرافی، اسکن میوکارد با تالیم، استرس اکو با دوبوتامین و یا انجام آنژیوگرافی ممکن است لازم باشند.
- انجام سونوگرافی شکم و لگن جهت تصویربرداری از کلیه‌ها و حالبها

- انجام ارزیابی تیتر Anti-A Isoagglutinin در بیماران با گروه خونی B که خواهان دریافت کلیه از دهنده با گروه خونی A2 یا A2B می‌باشند.

بیماری‌های دستگاه گوارش

مواردی که باعث منع نسبی پیوند کلیه در بیماریهای گوارشی می‌باشند شامل موارد زیر است:

- **بیماری زخم پیتیک فعال:** بیمارانی که دچار زخم فعال پیتیک می‌باشند باید به اندازه کافی درمان شده و بهبود ضایعات آنها قبل از انجام پیوند توسط آندوسکوپی ثابت شود.
- **هپاتیت فعال و بیماری مزمن کبدی:** افرادی که دچار هپاتیت B یا C می‌باشند باید جهت بررسی بیشتر به پزشک کبد ارجاع داده شوند. بیمارانی که دچار سیروز کبدی یا Bridging Fibrosis در بیوپسی کبد می‌باشند یا علائم مشکوک به سیروز را در آزمایشات دارند ممکن است کандید مناسبی برای پیوند کلیه به تنها یی نباشند و باید برای پیوند همزمان کبد و کلیه در نظر گرفته شوند.
- **سنگ کیسه صfra:** کله سیستکتومی پیشگیرانه معمولاً در بیماران دارای سنگ کیسه صfra که بدون علامت هستند به صورت روتین قبل از پیوند توصیه نمی‌شود.
- **بیماری دیورتیکولی کولون:** در بیمارانی که دچار علائم مکرر بیماری دیورتیکولی کولون می‌شوند Partial Resection کولون باید در نظر گرفته شود. اندیکاسیون عمل جراحی همانند بیمارانی است که کандید پیوند نمی‌باشند.

بیماری عروق مغزی

- با توجه به افزایش بروز بیماری عروق مغزی آترواسکلروتیک بعد از پیوند کلیه، بیماران مسنی که دارای عوامل خطری همچون پرفشاری خون، مصرف سیگار و

افزایش کلسترون خون می‌باشد باید پیش از پیوند کلیه از نظر تنگی کاروتید بررسی‌های لازم را انجام دهنده. بیمارانی که سابقه حملات ایسکمیک مؤقتی داشته‌اند باید توسط یک متخصص مغز و اعصاب بررسی شده و سونوگرافی داپلر از کاروتید انجام شود. در صورت نیاز به عمل جراحی کاروتید بهتر است این عمل قبل از پیوند انجام شود. موارد انجام عمل جراحی کاروتید همانند بیماران غیر پیوندی می‌باشد.

- در بیمارانی که دچار بیماری سندرم پلی کیستیک کلیوی می‌باشد بهتر است در صورت داشتن شرح حال سردد و یا سابقه فامیلی آنوریسم، MRA (Magnetic Resonance Angiogram) انجام شود. توصیه می‌شود در صورت موجود آنوریسم بزرگتر از ۷ تا ۱۰ میلیمتر بررسی توسط متخصصین جراحی مغز و اعصاب قبل از انجام پیوند انجام شود.

بیماری عروق محیطی

- در تمامی بیمارانی که کاندید پیوند می‌باشد باید پالس‌های دوطرفه پاها و همچنین فمورال به دقت مورد ارزیابی قرار گیرد. وجود بیماری شریانهای دوطرفه ایلیاک یا مشکلات اندام تحتانی و یا آنوریسمهای بزرگ شکمی که قابل درمان نباشد از موانع انجام پیوند می‌باشد.

بیماریهای ریوی

اطلاعات اندکی در مورد بررسی ریوی بیماران قبل از پیوند وجود دارد. بررسی بیماران از نظر مشکلات ریوی همانند بررسی بیماران غیر پیوندی قبل از اعمال جراحی می‌باشد.

بر اساس گایدلاین‌های موجود موارد زیر بهتر است برای پیوند کلیه در نظر گرفته شوند:

- نیاز به درمان با اکسیژن در منزل
- آسم کنترل نشده
- بیماری کورپولمونال شدید یا فشارخون ریوی متوسط تا شدیدی که غیر قابل درمان باشد
- بیماری مزمن انسدادی ریوی شدید، فیبروز شدید ریه
- با توجه به اینکه مصرف سیگار خطر از دست دادن آلودگرافت و مرگ بیمار را افزایش میدهد، تمامی بیماران باید مصرف سیگار را متوقف نمایند.

بدخیمی‌ها

با توجه به اینکه سرکوب سیستم ایمنی پس از انجام پیوند باعث افزایش رشد سلول‌های بدخیم و همچنین ایجاد و یا عود بدخیمی می‌شود، غربالگری بیماران از نظر بدخیمی قبل از انجام پیوند از اهمیت بسیاری برخوردار می‌باشد.

آزمایشات غربالگری که مرتبط با سن بیماران می‌باشد باید در لیست پیوند همانند جمعیت عمومی (General Population) انجام شود. علاوه بر این موارد، انجام تستهای زیر نیز پیشنهاد می‌گردد:

- با توجه به اینکه بیمارانی که تحت دیالیز در طولانی مدت هستند در خطر ایجاد سرطان RCC می‌باشند، توصیه می‌شود که بیمارانی که تحت درمان با دیالیز قرار دارند با انجام سونوگرافی کلیه از نظر بدخیمی‌های کلیوی غربالگری شوند.
- بیمارانی که در خطر سرطان مثانه قرار دارند، من جمله کسانی که با کارسینوژن‌های صنعتی در تماس بوده‌اند یا با داروی سیکلوفسفامید درمان شده‌اند، ممکن است نیاز به غربالگری از نظر انجام آزمایش ادرار و سیتولوژی ادرار داشته باشند.

- بیمارانی که درگیر با هپاتیت B یا C می‌باشند باید از نظر کارسینوم هپاتوسولولار بررسی شده و علاوه بر انجام آزمایش آلفا فیتو پروتئین تصویر برداری مناسب از کبد نیز انجام شود.

بیمارانی که سابقه بدخیمی داشته‌اند:

- اکثریت گایدلاین‌ها حداقل زمان انتظار ۲ تا ۵ سال بدون عود بیماری را برای بیماران با سابقه کارسینوم لازم می‌دانند.
- دوره زمانی که بیمار باید بدون سرطان باشد تا بتواند در لیست پیوند قرار بگیرد بسته به خصوصیات بیمار و تو مور متفاوت می‌باشد:
- بدخیمی سینه با درگیری لنف نودهای منطقه‌ای و یا بیماری دو طرفه، نیازمند حداقل ۵ سال بدون شواهد عود می‌باشد. فقط در مواردی که ضایعات In Situ باشد می‌توان ۲ سال صبر نمود.
- حداقل ۵ سال بدون عود بیماری برای این موارد ذکر می‌شود: ملانوم بدخیم، کارسینوم کولورکتال (غیر از In Situ Duke's A or B1 Carcinoma) و کانسر سرویکس تهاجمی.
- برای این موارد هیچ زمانی انتظاری لازم نمی‌باشد: کارسینوم بازال یا اسکواموس پوست، کانسر In Situ مثانه، تمامی تومورهای غیرتهاجمی پاپیلاری مثانه و کانسر RCC بدون علامت با سایز کمتر از ۵ سانتی متر

مشکلات مجاری تحتانی ادراری

- توصیه می‌شود در موارد زیر VCUG (Voiding Cystourethrogram) انجام شود:
 - اختلال عملکرد مثانه، اعمال جراحی مثانه، سابقه عفونتهای مکرر ادراری، سابقه پیلونفریت و یا ریفلکس.

- انجام Uroflowmetry، اندازه گیری حجم باقیمانده ادرار و یا سیستوسکوپی ممکن است برای بیمارانی که دچار علائم انسدادی هستند، نیاز باشد.

بیماریهای هماتولوژیک

- بیمارانی که سابقه سقط جنین، ترومبوز شریانی-وریدی، ترومبوز گرافت یا فسیتول همودیالیز، لوپوس، سابقه قبلی ترومبوز آلوگرافت بدون علت مشخص، یا آزمایش غیرطبیعی PT یا PTT باشند. باید از نظر بیماریهایی که باعث افزایش انعقاد پذیری می‌شود بررسی شده و نیاز آنها به درمان ضدانعقاد قبل از انجام پیوند بررسی شود.
- بیمارانی که علت مشخصی برای نارسایی مزمن کلیه آنها پیدا نشده و در کنار آن آنمی همولیتیک، کاهش پلاکت و یا میکروآثربوپاتی ترومبوتیک (Thrombotic Microangiopathy) بدون دلیل داشته‌اند باید قبل از پیوند از نظر وجود سندروم همولیتیک-اورمیک آنیپیک (Atypical Hemolytic-uremic Syndrome) بررسی شوند.

چاقی

- با توجه به اینکه بیماران چاق (BMI بیشتر از 30 kg/m^2) در خطر افزایش عوارضی همچون تاخیر در عملکرد گرافت (Delayed Graft Function) و عوارض جراحی همچون تاخیر در بهبود زخم و ایجاد عفونت قرار دارند و همچنین شанс دیابت بعد از پیوند در آنها افزایش پیدا می‌کند بهتر است قبل از پیوند از نظر چاقی و میزان توده بدنی بررسی شوند. در این بیماران معمولاً کاهش وزن قبل از پیوند توصیه می‌شود اگر چه اطلاعات مشخصی که فواید این امر را ثابت نمایند وجود ندارد. بعضی از مراکز پیوند افرادی را که بیش از حد چاق می‌باشند را (BMI بیشتر از 35 kg/m^2) تا 40 kg/m^2) جهت انجام اعمال جراحی کاهش وزن می‌شود، ارجاع میدهند.

مسائل روانی اجتماعی

- عدم تبعیت از دستورات پزشکی که به صورت عادت درآمده باشد یکی از موارد منع نسبی انجام پیوند می‌باشد.
- بیمارانی که سابقه مصرف الکل یا سوء مصرف مواد را دارند باید قبل از انجام پیوند تحت بازپروری قرار گیرند.
- بیمارانی که دچار اختلالات شناختی شدید می‌باشند در صورتی میتواند کاندید قابل قبولی برای پیوند باشند که تحت حمایت کافی قرار گرفته و مصرف داروهای آنها تحت نظارت جدی باشد.
- بیمار باید درک کافی نسبت به عوارض و خطرات احتمالی و فواید پیوند را داشته و نیاز به سرکوب شدن طولانی مدت سیستم ایمنی و مصرف منظم دارو و مراجعته به پزشک را درک نماید.
- بیمارانی که دچار اختلالات خلقی، اضطراب یا اختلالات شخصیتی می‌باشند باید جهت درمان به روانپزشک ارجاع داده شوند.

پیوند مجدد

- سابقه قبلی پیوند منعی جهت انجام پیوند مجدد نمیباشد.
- جهت پیوند مجدد باید مواردی همچون عوارض پیوند قبلی، علت از دست دادن گرافت و هرگونه سابقه عدم تمکین (Noncompliance) به درمان درنظر گرفته شود.
- در بیماری‌هایی همچون FSGS که خطر عود بیماری پس از پیوند در آنها زیاد است بهتر است هم دهنده و گیرنده پیوند نسبت به افزایش خطر عود بیماری آگاهی داشته باشند.
- اگرچه تشخیص بیماری کلیوی بیمار منعی جهت انجام پیوند نمیباشد اما پزشک باید

- از این مسئله که بیماری ممکن است در کلیه پیوندی عود نماید آگاهی داشته باشد.
- بیماری‌هایی که احتمال عود آنها پس از پیوند شایع می‌باشد عبارتند از: FSGS، گلومرولونفريت ممبرانوس، (Membranoproliferative Glomerulonephritis) MPGN، نفرپاتی ناشی از IgA و نفرپاتی دیابتی.

انجام نفرکتومی قبل از پیوند کلیه

- انجام نفرکتومی قبل از پیوند کلیه به صورت روتین توصیه نمی‌شود. اما شرایطی وجود دارد که ممکن است این کار قبل از پیوند نیاز باشد. این موارد عبارتند از بیماری کلیوی اتوژومال غالب پلی کیستیک (ADPKD)، عفونت و سنگ مکرر و پروتئینوری زیاد در بچه‌ها.
- اندیکاسیون‌های نفرکتومی در بیماران ADPKD عبارتند از عوارض مرتبط با کیست که به صورت مکرر رخداده و علامتدار باشند و همچنین اندازه بزرگ کلیه که باعث شود عمل جراحی پیوند با دشواری روبرو شود.
- وجود پیلونفريت مکرر که با VUR همراه باشد به عنوان یکی از موارد نفرکتومی قبل از پیوند کلیه مطرح بوده است اما شواهد کافی در این مورد که این امر باعث کاهش بروز عفونت پس از پیوند شود، وجود ندارد.
- هدف از انجام نفرکتومی در کودکانی که دچار پروتئینوری زیاد می‌باشند کاهش خطر ترومبوز کلیه پیوندی و همچنین کاهش اختلالات رشد آنها می‌باشد. هنوز مشخص نمی‌باشد که انجام این عمل میتواند عوارض فوق را نیز در بزرگسالان کاهش دهد.
- پس از انجام عمل نفرکتومی توصیه می‌شود که بیماران حداقل ۶ هفته صبر نمایند تا زخمها دچار عفونت نبوده و به خوبی ترمیم شده باشند تا بیمار بتواند جهت پیوند کلیه اقدام نماید.

References

1. Bunnapradist S, Danovitch GM. Evaluation of adult kidney transplant candidates. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2007; 50(5):890-8.
2. Ishani A, Ibrahim HN, Gilbertson D, Collins AJ. The impact of residual renal function on graft and patient survival rates in recipients of preemptive renal transplants. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2003; 42(6):1275-82.
3. Knoll G, Cockfield S, Blydt-Hansen T, Baran D, Kibرد B, Landsberg D, et al. Canadian Society of Transplantation consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. CMAJ : Canadian Medical Association Journal. 2005; 173(10):1181-4.
4. Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, Hricik DE, Kerman RH, Roth D, et al. The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2001; 1 Suppl 2:3-95.
5. Ismail N, Hakim RM, Helderman JH. Renal replacement therapies in the elderly: Part II. Renal transplantation. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 1994; 23(1):1-15.
6. Cecka JM. The UNOS renal transplant registry. Clinical transplants. 2001; 1-18.
7. Ponticelli C, Moroni G. Renal transplantation in lupus nephritis. Lupus. 2005; 14(1):95-8.
8. Gursu M, Yelken B, Caliskan Y, Kazancioglu R, Yazici H, Kilicaslan I, et al. Outcome of patients with amyloidosis after renal transplantation: a single-center experience. The International journal of artificial organs. 2012; 35(6):444-9.
9. Segall L, Covic A. Diagnosis of tuberculosis in dialysis patients: current strategy. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2010; 5(6):1114-22.
10. Chen KJ, Chen CH, Cheng CH, Wu MJ, Shu KH. Risk factors for peptic ulcer

- disease in renal transplant patients--11 years of experience from a single center. *Clinical nephrology*. 2004; 62(1):14-20.
11. Tsai MC, Chen YT, Chien YS, Chen TC, Hu TH. Hepatitis B virus infection and renal transplantation. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2010; 16(31):3878-87.
 12. Kalia H, Fabrizi F, Martin P. Hepatitis B virus and renal transplantation. *Transplantation reviews* (Orlando, Fla). 2011; 25(3):102-9.
 13. Kao LS, Flowers C, Flum DR. Prophylactic cholecystectomy in transplant patients: a decision analysis. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2005; 9(7):965-72.
 14. Jackson T, Treleaven D, Arlen D, D'Sa A, Lambert K, Birch DW. Management of asymptomatic cholelithiasis for patients awaiting renal transplantation. *Surgical endoscopy*. 2005; 19(4):510-3.
 15. Adams HP, Jr., Dawson G, Coffman TJ, Corry RJ. Stroke in renal transplant recipients. *Archives of neurology*. 1986; 43(2):113-5.
 16. Bederson JB, Awad IA, Wiebers DO, Piepgras D, Haley EC, Jr., Brott T, et al. Recommendations for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation*. 2000; 102(18):2300-8.
 17. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Stewart JH, Buccianti G, Lowenfels AB, et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet* (London, England). 1999; 354(9173):93-9.
 18. Batabyal P, Chapman JR, Wong G, Craig JC, Tong A. Clinical practice guidelines on wait-listing for kidney transplantation: consistent and equitable? *Transplantation*. 2012; 94(7):703-13.
 19. Penn I. The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation*. 1993; 55(4):742-7.
 20. Abbud-Filho M, Adams PL, Alberu J, Cardella C, Chapman J, Cochat P, et al. A report of the Lisbon Conference on the care of the kidney transplant recipient. *Transplantation*. 2007; 83(8 Suppl):S1-22.

21. Power RE, Hickey DP, Little DM. Urological evaluation prior to renal transplantation. *Transplantation proceedings*. 2004; 36(10):2962-7.
22. Nicoletto BB, Fonseca NK, Manfro RC, Goncalves LF, Leitao CB, Souza GC. Effects of obesity on kidney transplantation outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation*. 2014; 98(2):167-76.
23. Scandling JD. Kidney Transplant Candidate Evaluation. *Seminars in Dialysis*. 2005; 18(6):487-94.
24. Levenson JL, Olbrisch ME. Psychosocial evaluation of organ transplant candidates. A comparative survey of process, criteria, and outcomes in heart, liver, and kidney transplantation. *Psychosomatics*. 1993; 34(4):314-23.
25. Dobbels F, Vanhaecke J, Dupont L, Nevens F, Verleden G, Pirenne J, et al. Pretransplant predictors of posttransplant adherence and clinical outcome: an evidence base for pretransplant psychosocial screening. *Transplantation*. 2009; 87(10):1497-504.
26. Redfield RR, Gupta M, Rodriguez E, Wood A, Abt PL, Levine MH. Graft and patient survival outcomes of a third kidney transplant. *Transplantation*. 2015; 99(2):416-23.
27. Shimizu A, Higo S, Fujita E, Mii A, Kaneko T. Focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation. *Clinical transplantation*. 2011; 25 Suppl 23:6-14.
28. Ponticelli C. Recurrence of focal segmental glomerular sclerosis (FSGS) after renal transplantation. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2010; 25(1):25-31.
29. Ramos EL. Recurrent diseases in the renal allograft. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1991; 2(2):109-21.
30. Knispel HH, Klan R, Offermann G, Miller K. Transplantation in autosomal dominant polycystic kidney disease without nephrectomy. *Urologia internationalis*. 1996; 56(2):75-8.
31. Bansal RK, Kapoor A. Laparoscopic nephrectomy for massive polycystic kidney

- disease: Updated technique and outcomes. Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada. 2014; 8(9-10):341-5.
32. Erturk E, Burzon DT, Orloff M, Rabinowitz R. Outcome of patients with vesicoureteral reflux after renal transplantation: the effect of pretransplantation surgery on posttransplant urinary tract infections. Urology. 1998; 51(5A Suppl):27-30.
33. Badoe E, Kumoji R. Congenital Nephrotic Syndrome of the Finnish Type. Ghana Medical Journal. 2008; 42(1):42-4.

ارزیابی بیماری‌های عفونی قبل از پیوند بیمار مبتلا به بیماری مزمن کلیه

Pre-Transplant Evaluation of Infectious Diseases

دکتر مریم شفیعی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

قبل از پیوند باید هر بیماری عفونی فعال درمان شود، بیمارانی که عکس قفسه سینه یا PPD مثبت به نفع عفونت سل دارند باید قبل از پیوند بررسی و در صورت نیاز درمان شوند. عفونتهای دندانی نیز قبل از پیوند باید درمان شوند. عفونتهای خاص که نیاز به توجه ویژه دارند و ممکن است کنترالندیکاسیون نسبی پیوند باشند به شرح زیر هستند:

HIV-۱

CMV , EBV, HBV, HCV -۲

۳- پیوند مجدد بدن بال نارسایی کلیه ناشی از BK ویروس باید تا زمان متوقف شدن تکثیر ویروس به تاخیر بیفتد.

در بررسی بیمار کاندید پیوند باید نکات زیر مد نظر قرار گیرد
۱- تاریخچه (History)

- مسافرت به مناطق خاص با عفونتهای اندمیک خاص منطقه مثل شیستوزومیازیس، لیشمانیوز، هیستوپلاسمما، مایکوباکتریوم

- نگهداری حیوان در منزل مثل گربه، سگ، پرندگان •
 - مشاغل خاص مثل تماس با سموم •
 - تاریخچه عفونت ادراری مکرر •
 - تاریخچه ابتلا به عفونتهای جنسی •
 - رفتارهای پر خطر برای ابتلا به HIV •
 - تاریخچه واکسیناسیون و بیماریهای دوران کودکی •
 - جراحیهای قبلی مثل اسپلنکتومی، عمل جراحی سینوس و شانت پورتوسیستمیک •
 - داروهای مصرفی و مصرف الكل •
 - تماس با بیمار مبتلا به سل، واکسیناسیون BCG، و نتیجه تست PPD یا کوانتیفرون •
 - تاریخچه قلی هپاتیت یا سالمونلا یا پریتونیت •
 - بستری قبلی در بیمارستان •
- پرونده عفونتهای قبل از پیوند باید بررسی شده و هرگونه درمان صورت گرفته و حساسیتهای آنتی بیوتیکی هر ارگانیزم مشخص شود. همچنین افراد مبتلا به عفونتهای مکرر یک ارگان مثل کوله سیستیت، کرون، دیورتیکولیت و سینوزیت یا زخم گوارشی مربوط به هلیکوباکترپیلوری باید قبل از پیوند درمان شود و در مواقعی که برای درمان نیاز به انجام جراحی است قبل از پیوند انجام شود.

مشکلات آناتومیک که بیمار را مستعد به عفونت میکند باید شناخته شود
مانند:

- رفلaks وزیکوپورترال •
- انسداد سینوس •
- اختلالات دریچه‌ای قلبی •
- لخته داخل عروقی •

- وسایل پروستتیک مثل گرافت عروقی، مفصل مصنوعی، فیستول دیالیز یا کاتتر
- سابقه مصرف داروی سرکوب ایمنی مثل مصرف کورتون در لوپوس یا درمان اخیر روماتیسم مفصلی یا شیمی درمانی میتواند نوع درمان پرفیلاکسی و نوع سرکوب ایمنی پیوند را تحت تاثیر قرار دهد.
- مصرف داروی سرکوب ایمنی قبل از پیوند میتواند شанс عفونت PCP و توکسoplasmoz بعد از پیوند را بالا ببرد. کانسرهایی که منشا عفونی دارند مثل کارسینوم آنوزنیتال ناشی از HPV و لنفوم بورکیت ناشی از EBV شанс عود بعد از پیوند بالایی دارند.

۲- تستهای آزمایشگاهی تستهایی که برای همه توصیه میشود

• سرولوژی:

- HIV ♦
- CMV ♦
- HSV ♦
- VZV ♦
- EBV ♦
- HBV (HbsAg, HbsAb, HbcAb (IgM-IgG)) ♦
- HCV ♦
- Treponema Palidum ♦

• سایر تست‌ها:

- CXR ♦

- Quantiferon یا PPD ❖
- U/C و U/A ❖
- تستهایی که در مناطق اندمیک انجام میشود:
 - Strongyloides Stercolaris ❖
 - Leishmania ❖
 - Histoplasma ❖
 - Coccidioides ❖
 - Trypanosome ❖
 - Stool Ova and Parasites for Strongyloides Stercoralis ❖
 - Urine Ova and Parasites for Schistosoma ❖
- تستهای سرولوژی برای تشخیص عفونت قبلی بکار میروند و NAT (Nucleic Acid Amplification Test) برای تشخیص عفونت فعال در دهنده و گیرنده بکار میروند.
- تستهای CMV, VZV, HSV و توکسوپلاسمای بیشتر برای تعیین تکلیف برای پروفیلاکسی بعد از پیوند انجام میشود. هم برای تعیین ریسک PTLD بعد از پیوند انجام میشود.
- در مواردی که HIV, HCV, HBS, HIV مثبت است باید سطح سرمی ویروس (PCR) مشخص شود.
- در مناطق اندمیک بیماران باید برای WNV اسکرین شوند.
- در مناطق اندمیک اسکرینینگ جهت HTLV1 انجام میشود.

۳- واکسیناسیون

واکسیناسیون بر اساس گایدلاینهای کشوری صورت میگیرد و بهتر است که بیمارانی که سطح آنتی بادی کمتر از ۱۰ دارند، قبل از پیوند واکسن هپاتیت B را در یافته کرده باشند.

همچنین واکسیناسیون پنوموکوک در صورتی که در ۵ سال گذشته تزریق نشده و آنفلوانزا و HPV هم قبل از پیوند توصیه می‌شود. از آنجا که تجویز واکسن‌های زنده ضعیف شده بعد از پیوند ممنوع است در صورت نیاز تجویز این واکسن‌ها باید ماکزیمم ۴ هفته قبل از پیوند تزریق شود.

توصیه می‌شود بیمارانی که VZV منفی هستند دو دوز واکسن قبل از پیوند دریافت کنند و بیمارانی که VZV مثبت هستند و سن بالای ۶۰ سال دارند یک دوز واکسن قبل از پیوند دریافت کنند.

تست‌هایی که برای عفونت سل انجام می‌شود:

۱- تست پوستی PPD

Interferon Gamma Release Assay (Quantiferon)-۲

در صورت مثبت شدن کوآنتیفرون یا PPD مثبت یا دریافت ارگان از فردی که سابقه ابتلا به سل دارد یا سابقه تماس با فرد مبتلا به سل قبل از پیوند، اندیکاسیون درمان پروفیلاکسی وجود دارد.

درمان پروفیلاکسی شامل ایزونیازید ۵ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن ماکزیمم ۳۰۰ میلیگرم روزانه به مدت ۹ ماه می‌باشد. کسانیکه در گذشته برای سل فعال یا نهفته درمان کامل گرفته‌اند نیاز به درمان پروفیلاکسی ندارند.

- مشاوره دندانپزشکی برای همه بیماران توصیه می‌شود.
- جلوگیری از عفونت در بیماران پیوندی فقط محدود به دارو و واکسیناسیون نیست.
- آموزش به بیمار و خانواده او در خصوص رعایت بهداشت، شستن دستها، تماس با افراد بیمار، مصرف مواد غذایی سالم و تماس با حیوانات و مسافرت هم اهمیت ویژه‌ای دارد.

اسکرینینگ دهنده از نظر عفونت

۱- دهنده زنده:

- همه دهنده‌ها باید از نظر بیماری‌های عفونی فعال بررسی شوند و باکترمی و عفونتهای ادراری فوقانی و تحتانی بررسی و درمان شود و توصیه می‌شود که فرد دهنده از نظر HIV از طریق تست سرولوژی و NAT بررسی شود. همچنین تست سرولوژی برای HBV و HCV در همه دهنده‌گان و NAT در دهنده‌گانی که برای این عفونتها ریسک دارند انجام شود.

سفیلیس هم در صورت وجود وقت کافی باید قبل از پیوند درمان شود و اگرچه به ندرت از طریق پیوند منتقل می‌شود ولی منع پیوند نیست و گیرنده باید بعد از پیوند بر اساس مرحله بیماری درمان کامل دریافت کند.

- در دهنده‌های با ریسک بالا باید تست پوستی Quantiferon PPD و برای TB انجام شود و در صورت مثبت بودن باید CXR گرفته شود و تست کشت ادراری AFB و سی تی اسکن شکم انجام شود. در صورت ابتلا به Latent TB درمان ۹ ماهه با ایزونیازید یا ۴ ماه ریفارمپین یا ۳ ماه ریفارمپین باضافه ایزونیازید انجام می‌شود. انجام پیوند بدون درمان دهنده و تجویز ایزونیازید پروفیلاکسی در گیرنده نیاز به بررسی دارد.

۲- دهنده جسد:

- چون بسیاری از دهنده‌های جسد از موارد مرگ مغزی بستری در ICU‌ها انتخاب می‌شوند باید باکترمی و عفونتهای اداری-تناسلی بررسی شوند. در صورتی که باکترمی از دهنده به گیرنده منتقل شود حداقل درمان آنتی بیوتیکی ۲ هفته و بدنبال آن بررسی از نظر ریشه کن شدن عفونت و بررسی عفونت آناستوموز عروقی لازم است که این عفونتها بیشتر با استاف اورئوس و پسودوموناز و سایر گرم منفی‌ها

و کاندیدا و آسپرژیلوس میباشد.

- عفونتهای سایر مناطق مثل پنومونی یا منژیت باکتریایی منعی برای پیوند کلیه نیست ولی عفونتهای خونی یا بیماریهای ویروسی و انسفالیت یا مرگهای ناشناخته عفونی منع پیوند دارد. از آنجا که منژیت باکتریایی اغلب با باکترمی همراه است بعضی منابع منژیت باکتریایی را به جز منژیت استرپ پنومونی آنهم بدنبال درمان کامل آنتی‌بیوتیکی در دهنده و گیرنده، منع پیوند میدانند.
- تستهای سرولوژی برای HIV و HCV و HBV که به صورت سریع انجام میشود، برای همه دهنده‌ها انجام میشود ولی دقیق آنها پایین است و در صورت در دسترس بودن توصیه میشود که NAT Rapid انجام شود.
- بررسی از نظر TB و انجام تست PPD و Quantiferon به دلیل کمبود وقت در دهنده جسد مقدور نیست و بیمارانی که احتمال عفونت سل فعال در آنها وجود دارد، نباید بعنوان دهنده انتخاب شوند. بیمارانی که تاریخچه‌ای از PPD مثبت دارند ولی درمان نشده‌اند و علائم سل فعال ندارند را میتوان بعنوان دهنده انتخاب کرد ولی گیرنده نیاز به دریافت ایزونیازید پروفیلاکسی ۹ ماهه دارد.

References

1. Up to Date. 2016.
2. Handbook of Kidney Transplantation. 5th edition. Gabriel M Danovitch.
3. Kotton CN. Immunization After Kidney Transplantation- What Is Necessary and What Is Safe. Nat Rev Nephrol. 2014; 10(10):555-62.
4. Screening of Donor and Recipient in Solid Organ Transplantation. American Journal of Transplantation. 2013; 13:9–21.

ارزیابی قلبی عروقی قبل از پیوند بیمار مبتلا به بیماری مزمن کلیه

Cardiovascular Pre-Transplant Evaluation of CKD Patients

دکتر مهرداد جعفری فشارکی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

بیماری‌های قلبی عروقی از علل اصلی مرگ و میر در بیماران کلیوی قبل و بعد از پیوند است. خصوصاً در ماه اول بعد از پیوند، شیوع حوادث قلبی عروقی بسیار بالاست. مشکلات قلبی از جمله ایسکمی نهفته (Silent Ischemia)، آریتمی، نارسایی قلبی و حوادث ترومبوتیک حاد کرونری با پیش آگهی نامناسب در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه (CKD) و از شیوع بالاتری برخوردار است.

به دلیل تشديد پروسه التهابی در نارسایی کلیه، تشديد کلسیفیکاسیون کرونر و نیز افزایش فعالیت سیستم CNS، RASS و نیز اندوتالین و وازوپرسین و اختلال در تعادل موارد فوق با عوامل واژودیلاتوری مانند NO و پپتیدهای ناتریورتیک، شدت ایسکمی و اختلال در عملکرد میوکارد در موارد ترومبوز حاد کرونربیشتر است.

همچنین شیوع ضایعات کرونری مهم در بیماران دیالیزی از ۲۵٪ در جوان‌ها تا ۸۵٪ در افراد مسن با سابقه طولانی مدت دیابت، متفاوت است. میزان مرگ با علل قلبی در افراد دیالیزی کمتر از ۴۵ سال، ۱۰۰ برابر جمعیت عمومی جامعه است. تقریباً ۱/۳ بیماران دیابتی کاندید پیوند کلیه، حداقل یک رگ در گیر یا بیشتر با تنگی بالای ۷۵٪ دارند.

با توجه به شیوع بالای آتروسکلروز در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه، ارزیابی این بیماران از نظر قلبی جهت اقدام برای پیوند کلیه، از موضوعات مهمی است که در مطالعات مختلف درمورد آن اختلاف نظرهای جدی جود دارد.

از یک طرف شیوع بالای ضایعات کرونر در این بیماران و نیز ریسک حوادث عروقی حاد حین و بعد از پیوند خصوصاً با افزایش سن دریافت کنندگان پیوند و از طرف دیگر شیوع بالای بیماران کلیوی در لیست پیوند و نیز عوارض دیالیز طولانی مدت، محدودیت اهدا کنندگان پیوند و بالاخره بررسیهای طولانی مدت قبل از عمل، این بیماران را با چالش‌های جدی روبرو کرده است. در گایدلاین ACC-AHA 2014، در مورد بررسی ریسک بیماران قبل از اعمال جراحی غیر قلبی، دستورالعمل زیر توصیه شده است:

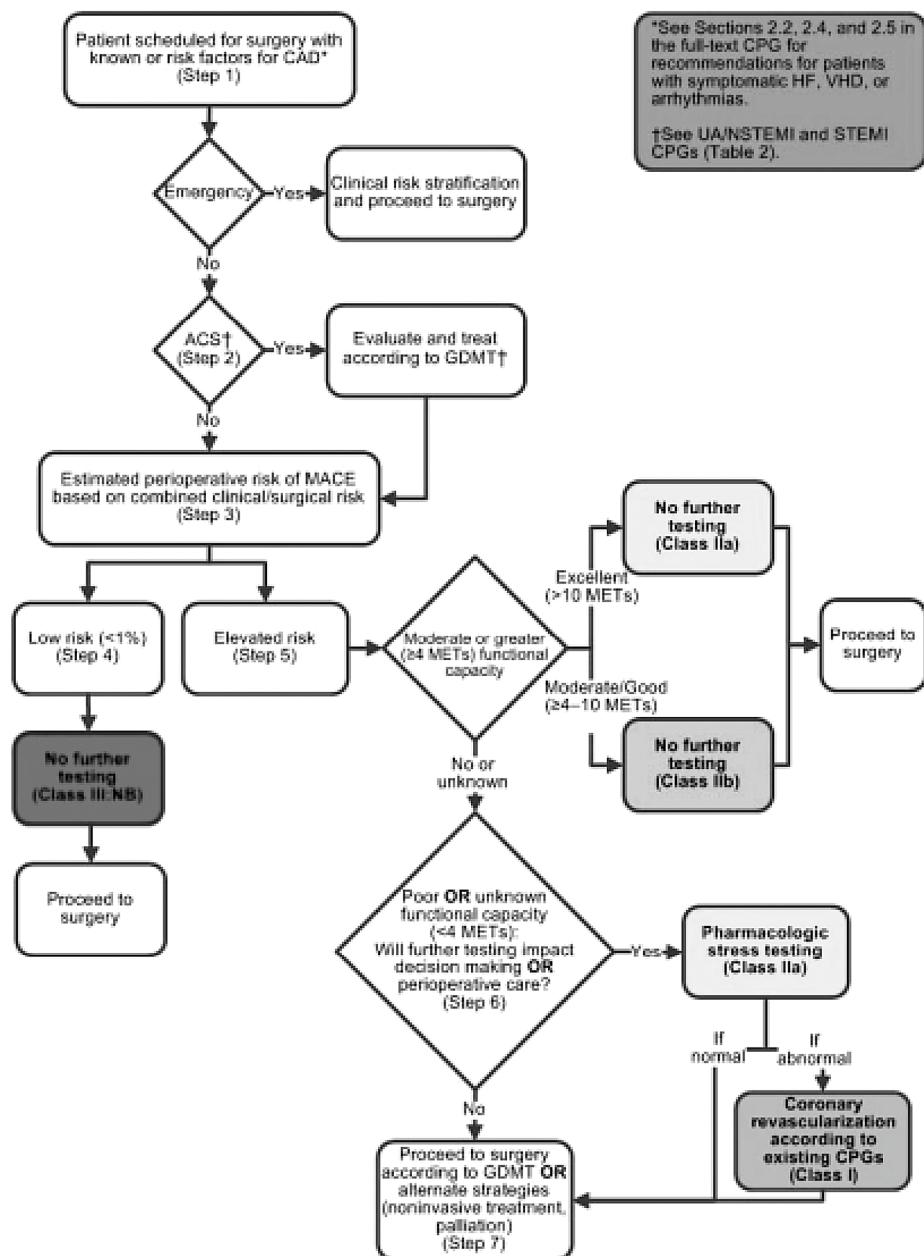


Figure 1: Stepwise Approach to Peri-Operative Cardiac Assessment for CAD

همانگونه که ملاحظه می‌شود، مبنای اصلی تعیین ریسک جراحی براساس Clinical and Surgical Risk میباشد که با توجه به آنکه کراتینین بالای ۲ در بیماری که کاندید جراحی اورولوژی است، در گروه High Risk for Major Cardiac Event قرار می‌گیرند، بالطبع اغلب بیماران CRF، با توجه به آنکه ارزیابی FC آنها، چندان قطعی نیست، اندیکاسیون بررسی‌های غیر تهاجمی بیشتر خواهند داشت.

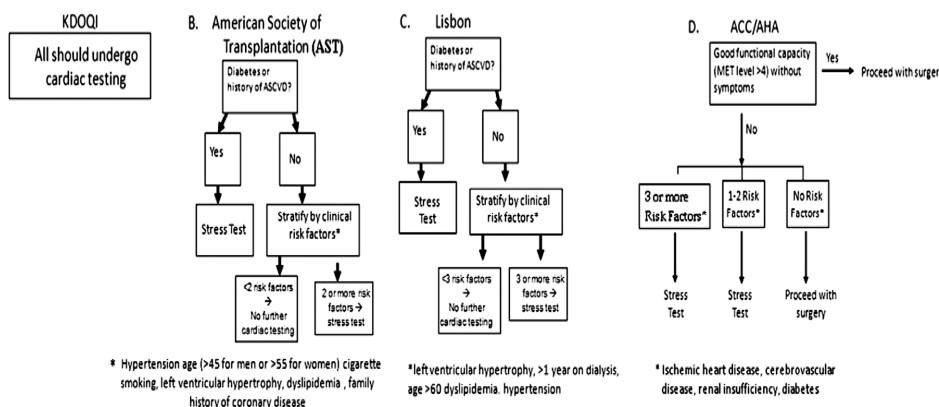
Table 2. Published Recommendations for Testing for CAD in Asymptomatic Kidney Transplantation Candidates

Reference	Recommendations
2012 AHA Scientific Statement	Noninvasive stress testing may be considered in kidney transplantation candidates with no active cardiac conditions on the basis of the presence of multiple CAD risk factors regardless of functional status (Class IIb, Level of Evidence C) Relevant risk factors among transplantation candidates include diabetes mellitus, prior cardiovascular disease, >1 y on dialysis, LV hypertrophy, age >60 y, smoking, hypertension, and dyslipidemia; the specific number of risk factors that should be used to prompt testing remains to be determined, but the committee considers ≥ 3 to be reasonable
2007 ACC/AHA Perioperative Guidelines for Noncardiac Surgery (7)	No testing recommended if functional status ≥ 4 METS If functional status <4 METS or unknown, then consideration of noninvasive stress testing is recommended based on the following clinical risk factors Ischemic heart disease Compensated or prior heart failure Diabetes mellitus Renal insufficiency Cerebrovascular disease Recommendations for testing are stronger if >3 clinical risk factors are present but may be considered in those with 1–2 risk factors
2007 Lisbon Conference (13)	Acknowledges that there are no data establishing that screening of asymptomatic patients in itself prevents cardiac events; noninvasive and/or invasive testing should be considered in highest-risk patients with the following conditions Diabetes mellitus Prior cardiovascular disease Multiple cardiac risk factors such as >1 y on dialysis, LV hypertrophy, age >60 y, smoking, hypertension, and dyslipidemia
2005 NKF/KDOQI Guidelines (12)	Does not specify the number of risk factors to justify testing Noninvasive stress testing recommended for All patients with diabetes; repeat every 12 mo All patients with prior CAD If not revascularized, repeat every 12 mo If prior PCI, repeat every 12 mo If prior CABG, repeat after first 3 y and then every 12 mo Repeat every 24 mo in "high-risk" nondiabetic patients defined as ≥ 2 traditional risk factors Known history of CAD LVEF $\leq 40\%$ Peripheral vascular disease
2001 AST Guidelines (16)	Noninvasive stress testing recommended for patients at "high risk," defined as renal disease from diabetes, prior history of ischemic heart disease, or ≥ 2 risk factors Coronary angiography for possible revascularization before transplantation recommended for patients with a positive stress test Revascularization before transplantation recommended for patients with critical coronary lesions

در تصویر فوق مقایسه چند الگوریتم مهم که طی سالهای اخیر در ارزیابی بیماران نارسایی مزمن کلیه به کار رفته است، مشاهده می‌کنید.

در مطالعه دیگری، با مقایسه ۴ گایدلاین معتبر که در ارزیابی بیماران قبل از پیوند به کار

می‌رود، نتایج زیر حاصل شده است.



در بررسی فوق مشخص شد که در الگوریتم ACC-AHA، فقط ۲۰٪ از بیماران تحت بررسی Stress Test قرار گرفتند، حال آنکه در بعضی از روشها تا ۱۰۰٪ موارد این تستها انجام شده است که اگرچه در ظاهر به دلیل غربالگری دقیقتر، بیماران Outcome بهتری داشته باشند، ولی ضمن صرف هزینه بیشتر به اتلاف وقت بیشتری انجامیده است. به علاوه گایدلاين ACC-AHA مواردی از بیماران مبتلا به بیماری کرونر را شناسایی نکرده است.

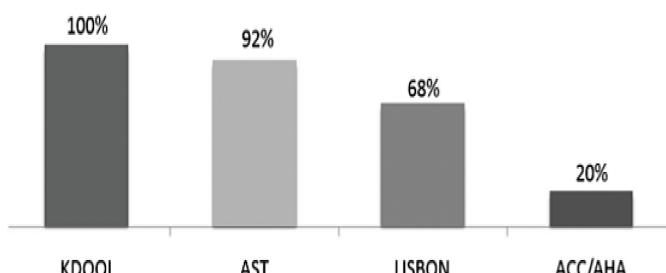
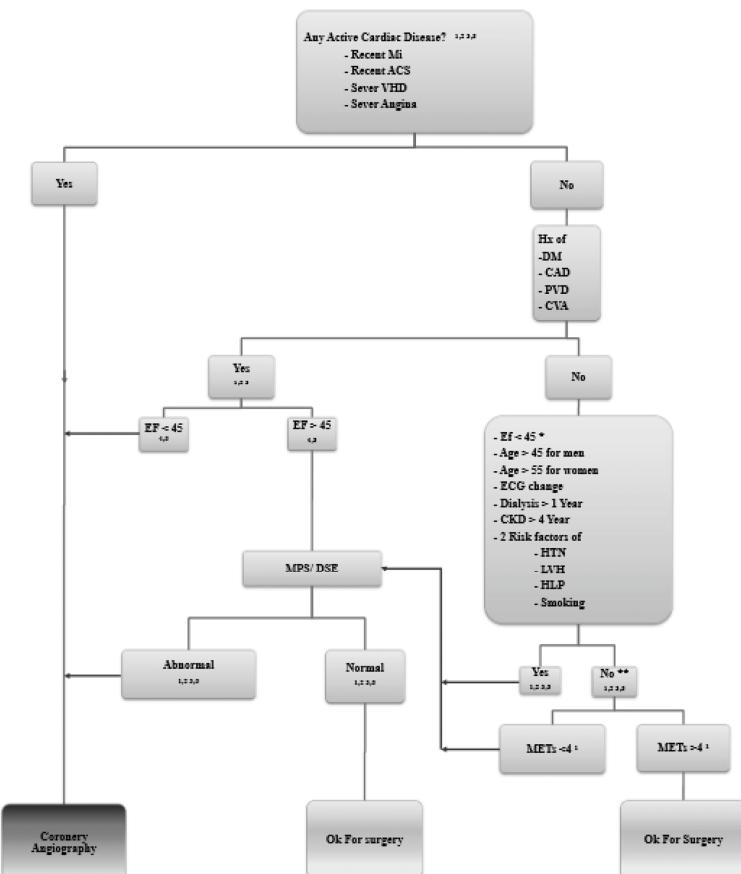


Figure 3. Predicted rates of cardiac evaluation in renal transplant candidates when the four national guidelines are applied.

همچنین در سایر مطالعات، سودمندی اقدامات تهاجمی مانند باپس کرونر و

آنژیوپلاستی در بیماران بدون علامت که صرفاً تستهای غیرتهاجمی آنها غیر طبیعی بوده است، چندان قطعی نیست.

در گایدلاین زیر، با توجه به مزايا و معایب دستورالعمل‌های رایج و با تلفیق آنها و نیز با توجه به مطالعات انجام شده بر روی هر یک از آنها، دستور العملی منطقی ارایه می‌شود که ضمن در نظر گرفتن اهمیت کاهش بروز حوادث قلبی عروقی حین و بعد از عمل، در حد امکان از بررسیهای غیرضروری و طولانی در این بیماران خودداری شود.



* Its recommended to improve dialysis setting for correction of EF and BP of patients with EF < 45% before evaluation of function class .

** Its recommended to do exercise test for patients with unknown function class.

1. Cardiac Disease Evaluation and Management Among Kidney and Liver Transplantation Candidates: A Scientific Statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology

- Foundation JACC Vol. 50, No. 5, 2012
2. The Evaluation of Renal Transplant Candidates: Clinical Practice Guidelines (The American Society of Transplantation)
 3. A Report of the Lisbon Conference on the Care of the Kidney Transplant Recipient (Transplantation 2007;83: S1-S22)
 4. Thallium stress testing does not predict cardiovascular risk in diabetic patients with end-stage renal disease undergoing cadaveric renal transplantation. Am J Med 1991; 90:563.
 5. Evaluation of adult kidney transplant candidates. Am J Kidney Dis 2007; 50:890.

Step I: بیماران مبتلا به بیماری قلبی، بایستی قبل از انجام پیوند، تحت اقدامات تهاجمی قلبی از جمله آنژیوگرافی قرار گرفته و سپس بر حسب نتیجه به دست آمده در مورد انجام آنژیوپلاستی، با پس کرونر و ترمیم یا تعویض دریچه تصمیم‌گیری شود. بالطبع اگر به دلیل شدت ضایعات، بیمار قابل جراحی یا اینترونشن نباشد، برای جراحی پیوند، کتراندیکه می‌باشد.

این بیماران شامل موارد زیر می‌باشند:

- درد قفسه سینه در حد FC III-IV
- ACS (سندروم حاد کرونری شامل سکته حاد قلبی و آنژین صدری ناپایدار در ۲ تا ۶ ماه اخیر).
- بیماری دریچه‌ای شدید

Step II: بیماران مبتلا به مشکلات عروقی کرونر و محیطی و یا دیابت، در صورتی که EF کمتر از ۴۵٪ داشته باشند، با توجه به اینکه احتمال درگیری کرونر در آنها بیشتر است و بیمارانی با ریسک بالا جهت پیوند محسوب می‌شوند، توصیه به آنژیوگرافی کرونر می‌شود. البته ندرتا در بعضی از گایدلاینها توصیه می‌شود که همه بیماران با EF پایین و یا مبتلا به دیابت به طور مستقیم تحت اقدامات تهاجمی قرار گیرند که عمدتاً تغییری در روند درمان ایجاد نمی‌کند و سایر گایدلاینها معتبر چنین توصیه‌ای را ندارند.

Step III: بیماران با ریسک فاکتورهای متعدد، بایستی تحت اقدامات تشخیصی غیرتهاجمی (اسکن میوکارد یا استرس اکو) قرار گیرند که شامل موارد زیر می‌باشد:

- بیماران مبتلا به مشکلات عروقی کرونر و محیطی و یا دیابت با EF بیشتر از٪ ۴۵
 - بیماران با سابقه نارسایی کلیه بیشتر از ۴ سال و یا دیالیز بیشتر از ۱ سال
 - سن بیشتر از ۴۵ سال در مردها و بیشتر از ۵۵ سال در زنها
 - تغییرات بارز در ECG
 - بیماران با EF کمتر از٪ ۴۵
 - حداقل دو ریسک فاکتور از موارد زیر
- (HTN, HLP, CS, LVH, FH)

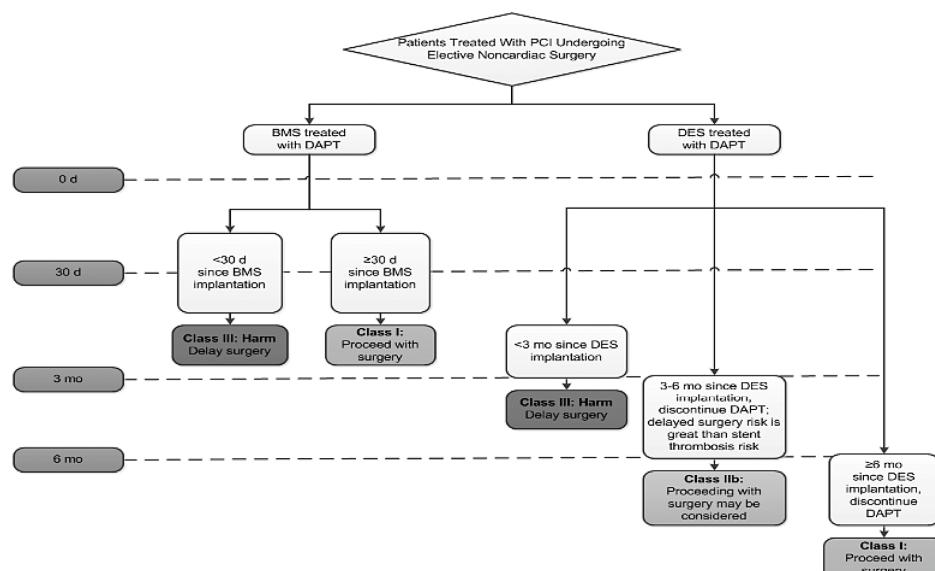
Step IV: بیمارانی که شامل هیچیک از موارد فوق نباشند، بر اساس FC ارزیابی شده و اقدام به جراحی پیوند می‌نمایند. در صورتی که FC بیمار قابل ارزیابی نباشد، تست ورزش کمک کننده است و در موارد FC پایین، استفاده از روشهای غیر تهاجمی از جمله اسکن میوکارد یا استرس اکو می‌تواند مفید باشد.

• بیماران با EF پایین که نتیجه بررسی‌های تشخیصی غیر تهاجمی آنها طبیعی باشد، با اصلاح نحوه دیالیز و کنترل فشار خون و نیز درمان دارویی مناسب و سپس انجام اکوی مجدد با اطمینان از عملکرد مطلوب قلب و FC قابل قبول، می‌توانند اقدام به پیوند نمایند.

• از نظر ارجحیت تستهای غیر تهاجمی، اغلب مطالعات بر ارجحیت استرس اکو بر اسکن پرفیوژن میوکارد تاکید دارند. البته با توجه به حساسیت بالای اسکن پرفیوژن و نیز در دسترس بودن بیشتر، در صورت نرمال بودن نتیجه آن، معنی برای جراحی پیوند وجود ندارد. در موارد نتیجه MILD Ischemia، بر اساس قضاوت بالینی پژوهشک، میتوان اقدام به جراحی نمود و یا با انجام استرس اکو از بیخطر بودن جراحی اطمینان بیشتری حاصل نمود.

- انجام اقدامات تهاجمی قلبی در بیماران کاندید پیوند، صرفا در بیماران با بیماری فعل قلبی و نیز بیمارانی که در بررسی‌های غیر تهاجمی، در معرض بالای حادث قلبی می‌باشند، سودمند است. به دنبال انجام آنژیوپلاستی با بالون حداقل ۲ هفته، با استنت غیرداروی حداقل ۱ ماه و با استنت دارویی حداقل ۶ ماه جراحی به تاخیر خواهد افتاد.
- در مورد بیماران با جراحی قلب اخیر، با نظر جراح قلب و بعد از ۲ تا ۶ ماه اقدام به پیوند شود.
- در مورد تمدید مشاوره‌های قبل از عمل، در صورتی که به هر دلیل جراحی پیوند به تعویق افتاد و در وضعیت بالینی بیمار، FC و معاینه قلب تغییر محسوس رخ دهد، اقدام به انجام اکوکاردیوگرافی مجدد و در صورت طولانی شدن زمان انتظار بیمار، مبادرت به تکرار سایر اقدامات غیر تهاجمی قلبی می‌گردد.

Figure 6. Treatment Algorithm for the Timing of Elective Noncardiac Surgery in Patients with Coronary Stents



References

1. Fleisher et al. ACC/AHA Perioperative Clinical Practice Guideline. 2014; JACC 64 (22):e77–137.
2. Lentine et al. Cardiac Disease Evaluation and Management Among Transplantation Candidates. JACC. 2012; 60(5): 434–80.
3. Pretransplant Screening for Coronary Artery Disease. Am J Kidney Dis. 2011; 57(3):476–487.
4. Cardiovascular Risk Assessment in Kidney Transplantation. International Society of Nephrology-Kidney International. 2014; 87:527–534.