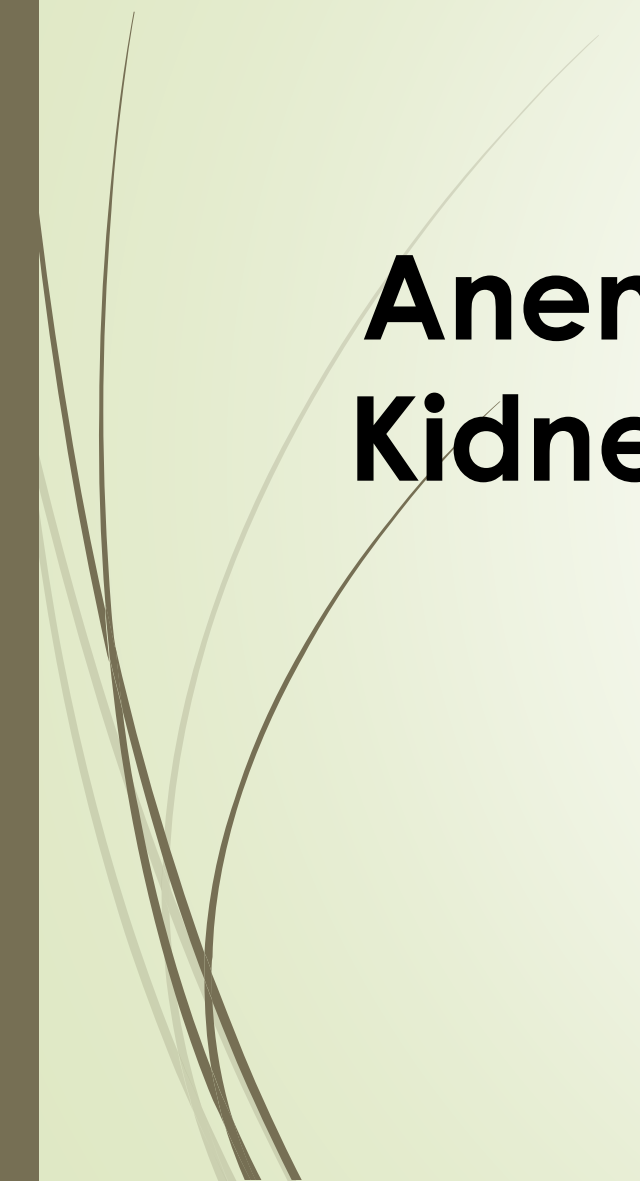




Anemia Treatment in Chronic Kidney Disease and ESRD Patients

کم خونی چیست؟

- : آنمی در بیماران مبتلا به CKD
- در مردان: $Hgb < 13.5 \text{ g/dl}$
- در زنان: $Hgb < 12 \text{ g/dl}$
- با کاهش میزان فیلتراسیون گلومرولی به حد کمتر از $60 \text{ mL/min per } 1.73 \text{ m}^2$ هموگلوبین به میزان قابل توجهی کاهش می یابد

علت کم خونی در بیماران مبتلا به نارسائی کلیه

علت عمده و اولیه کم خونی در بیماران مبتلا به نارسائی کلیه :

➤ کاهش ترشح هورمون اریتروپوئیتین

➤ 90 % اریتروپوئیتین در گردش ناشی از ترشح کلیه هاست ولی در صد عمده خارج کلیوی آن از کبد ترشح میشود که البته بدون وجود کلیه ها نمیتواند نقش قابل توجهی در جلوگیری از آنمی داشته باشد

سایر علل موثر بر کم خونی در بیماران دیالیزی:

➤ 1 - خون گیریهای مکرر جهت آزمایشها، اتلاف خون در صافی و ست دیالیزو خونریزی از دستگاه گوارش

➤ 2 - شرایط التهابی مزمن و حاد

➤ 3 - مسمومیت با آلومینیوم

➤ 4 - کاهش فولات

➤ 5 - کاهش طول عمر گلبولهای قرمز

➤ 6 - هایپرپاراتیروئیدیسم

➤ 7 - هموگلوبینوپاتی ها

اختلالات فیزیولوژیک ناشی از کم خونی

- کاهش اکسیژن رسانی بافتی
- افزایش برون ده قلبی
- بزرگی قلب ، هیپرتروفی بطن ها
- آنژین صدری
- نارسائی قلبی
- اختلالات شناختی و مغزی
- اختلال در سیستم ایمنی
- اختلالات رشد و کاهش قدرت خلاقیت و هوش در کودکان
- کاهش کیفیت زندگی و طول عمر بیماران

مزایای درمان کم خونی

➤ بهبود کیفیت زندگی

➤ احساس خوب بودن و توانایی انجام ورزش

➤ بهبود عملکرد جنسی و خارش

➤ کاهش گرفتگی پا

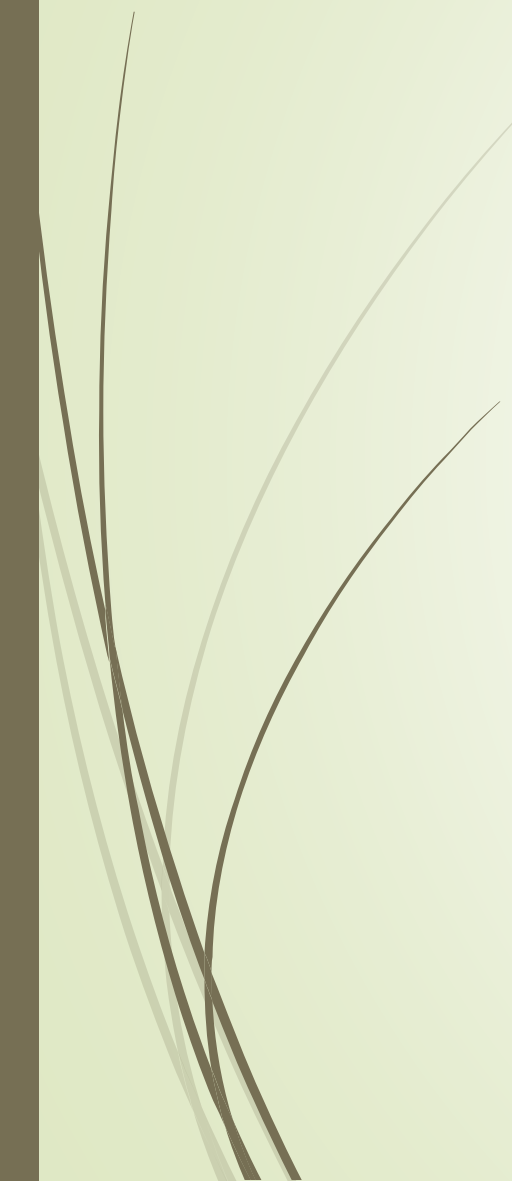
➤ برگشت LVH

➤ برگشت اختلال شناختی

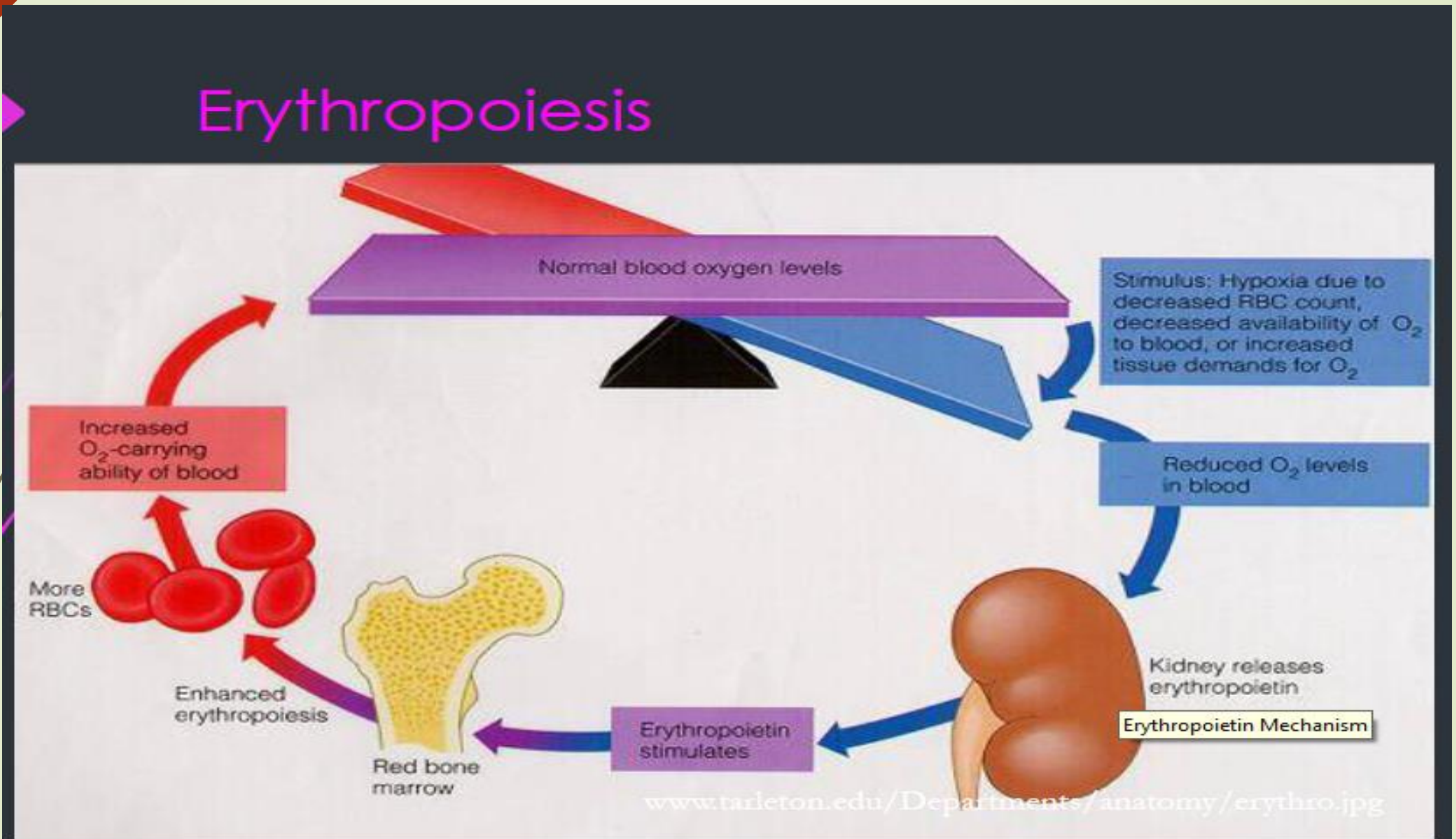
➤ اصلاح اختلال هموستاز خون



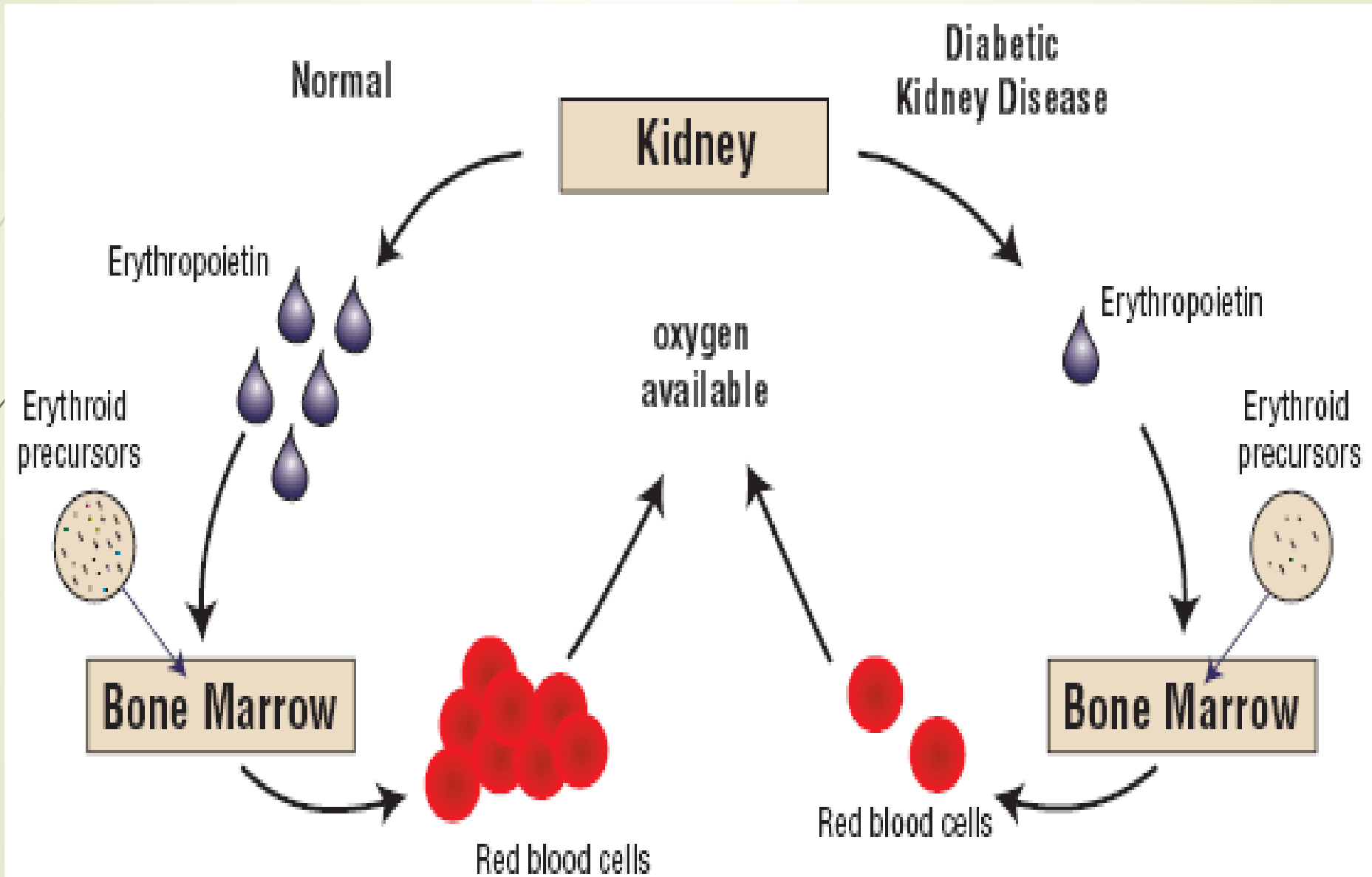
Adverse effects for normal Hb in hemodialysis patient

- Cerebrovascular events
 - Arteriovenous access thrombosis
 - Hypertension
- 

Erythropoiesis



Erythropoiesis Failure in Renal Disease



رویکرد مناسب به تشخیص و ارزیابی کم خونی در بیماران دارای نارسایی مزمن کلیه به چه صورت است؟

در بیماران با CKD و آنمی بدون توجه به سن و مرحله CKD، برای بررسی اولیه آنمی تست های زیر را انجام می دهند

- CBC که شامل غلظت هموگلوبین و شاخص های گلبول قرمز، شمارش گلبول سفید و diff و تعداد پلاکت
- تعداد مطلق رتیکولوسیت (Retic) آزمایشی است که برای تعیین عملکرد مغز استخوان و بررسی فعالیت خون سازی است
- سطح فریتین سرم ، آهن و TIBC
- TSAT میزان اشباع ترانسفرین سرم ((Serum Iron/TIBC)
- Iron: 60-170 micg/dl
- Ferritin: 200-800 ng/ml
- TIBC: 230-440 micg/dl
- $TSAT = (Iron / TIBC) : 30-50 \%$

■ در صورت وجود آنمی غیرمتناسب با شدت نارسایی کلیه، علائم سیستمیک (درد استخوانی،...)، عدم پاسخ مناسب به درمانهای آنمی، شواهد بی کفایتی مغزاستخوان (پان سیتوپنی یا بای سیتوپنی)، تعداد مطلق رتیکلوسیت پایین، اختلال در شاخصهای گلبولهای قرمز یا شواهد همولیز بررسی های بیشتر براساس نوع اختلال درخواست خواهد شد:

- **CRP**
- **SPEP/UPEP(Serum and/or Urine Protein Electrophoresis)**
- **Bone marrow aspiration and biopsy**
- **B12 and folate level**
- **Hb electrophoresis**
- **Others**

درمان آنمی

- 1- تجویز داروهای اریتروپویتیک
- 2 - تجویز داروهای تامین کننده آهن
- 3 - تجویز خون
- **The target range for Hgb(Hct) = 11 g/dL(33%) -12 g/dL(36%)**
- **Hgb target should not be greater than 13.0 g/Dl**
- قبل از شروع ESA، ذخایر آهن بررسی شوند و در صورت کمبود جایگزین شوند.
- در صورت $Hb < 10g/dl$ ، در صورت نداشتن منع مصرف، ESA شروع شود.
- در بیماران با مشکلات قلبی با افت سریع Hb، قبل از افت غلظت Hb به کمتر از 10 g/dl، ESA شروع شود.
- در بیماران مبتلا به بدخیمی فعال بویژه اگر شانس بهبود دارند، ESA شروع نشود.
- در بیماران با سابقه بدخیمی یا CVA در مورد شروع ESA براساس شرایط فردی بیمار تصمیم گیری شود.
- در حال حاضر ESA موجود در کشور erythropoietin alfa or beta است

داروهای اریتروپویتیک

- بر حسب شرایط بیمار و شدت آنمی و نوع دارو، ESA 50-100 IU/Kg/W تجویز میشود
- دوز تجویزی: دوز شروع : 4000 - 6000 واحد 3 بار در هفته
- چک هموگلوبین: هر 1 - 2 هفته یک بار در شروع درمان جهت تنظیم دوز دارو
- بعد از رسیدن به هموگلوبین هدف: هر 2 - 4 هفته یک بار
- نکته : از افزایش ناگهانی هموگلوبین باید اجتناب کرد

توجهات در تزریق اریتروپویتین

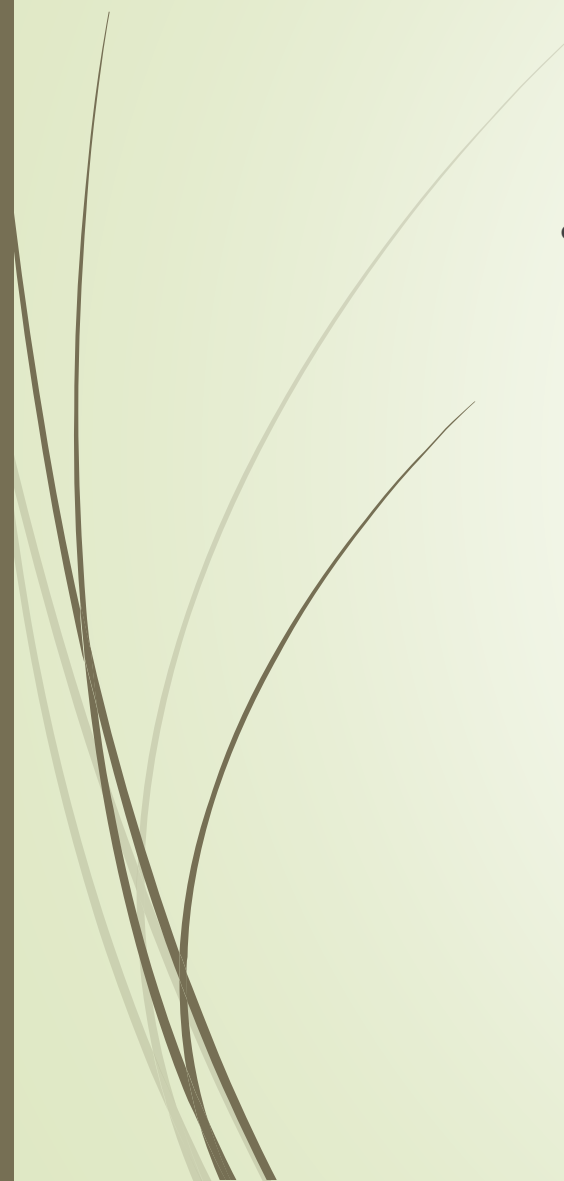
- 1- کنترل فشار خون بیمار قبل از تزریق (فشار خون سیستولیک < 160)
- 2- تکان ندادن دارو (دنا توره شدن گلیکو پروتئین)
- 3- نگهداری دارو در یخچال حفظ زنجیره سرد
- 4- نحوه تجویز: داخل وریدی/ زیر جلدی (زیر جلدی روش ارجح کاهش دوز مورد نیاز)
- داخل وریدی: 40 واحد به ازای هر کیلو وزن بدن سه بار در هفته
- زیر جلدی: 20 واحد به ازای هر کیلو وزن بدن سه بار هفته
- Half time in iv: 4-12h
- Half time in sc: 24h

عوارض جانبی اریتروپویتین

- افزایش فشار خون (در 20 - 30 % بیماران) 2 هفته تا چهار ماه پس از شروع و نیاز به افزایش دوز داروی ضد فشار خون
- سردرد در 15 درصد بیماران
- سندرم شبه آنفلوآنزا در 5 درصد بیماران
- تشنج: در گروه کوچکی از بیماران در طی افزایش سریع هموگلوبین
- لخته شدن فیستول/ گرافت
- اثر بر کفایت دیالیز: کاهش کلیرانس اوره با افزایش هموگلوبین
- تعادل فسفر: کنترل دشوارتر غلظت فسفات سرم و افزایش فسفات به علت بهبود اشتها و تغذیه
- هایپر کالمی
- مقاومت به اریتروپویتین

روش تجویز اریتروپویتین

- ▶ در بیماران CKD 3-5ND و دیالیز صفاقی تجویز زیرجلدی توصیه می شود.
- ▶ در بیماران CKD 5D هر دو روش زیرجلدی و وریدی قابل انجام است. تزریق وریدی در افرادی که تحمل درد تزریق را ندارند صورت می گیرد.
- ▶ توجه شود که در صورت تزریق وریدی، نیاز به دوزهای بالاتر ESA است.
- ▶ تیتراژ کردن دوز دارو براساس غلظت هموگلوبین انجام می شود.
- ▶ در صورت لزوم به کاهش دوز، به جای افزایش فاصله تزریق از دوزهای کمتر در هر جلسه استفاده شود.
- ▶ بهترین پاسخ با تجویز سه بار در هفته می باشد.
- ▶ بررسی هموگلوبین به صورت هر 2 تا 4 هفته در فاز شروع ESA صورت می گیرد.
- ▶ در صورت هموگلوبین بین 12-13 g/dl کاهش دوز ESA به میزان 25% توصیه می شود.

- 
- 
- در صورت سرعت افزایش هموگلوبین بیشتر از 2 g/dl در طی یک ماه ، کاهش دوز ESA به میزان 25% توصیه می شود.
 - در صورت هموگلوبین بالاتر از 13 g/dl قطع موقت ESA توصیه می شود و پس از کاهش هموگلوبین ، شروع مجدد با 25% دوز قبلی مناسب خواهد بود.
 - در صورت شروع مجدد، بررسی هموگلوبین 2 هفته پس از شروع ESA توصیه می شود.

علل مقاومت به EPO

التهاب مزمن	عدم مصرف یا مصرف ناکافی اریتروپوئیتین (noncompliance)
نئوپلازی و میلودیسپلازی (CLL, MM)	کمبود آهن
هیپرپاراتیروئیدی ثانویه شدید	کمبود ویتامین B12
سوء تغذیه	کمبود فولیک اسید
مسمومیت با آلومینیوم	خونریزی
PRCA	درمان با ACEi/ARBs
هموگلوبینوپاتی ها	هیپوتیروئیدی
مصرف داروهای سرکوب کننده مغز استخوان	دیالیز ناکافی

کمبود آهن

مهمترین علت کاهش پاسخ به اریتروپویتین : کمبود آهن

- **TSAT <20%**
- **Ferritin <100 ng/ml**

بروز کمبود آهن قبل یا پس از شروع درمان

بروز کمبود آهن در طی درمان شایعتر است (به دلیل مصرف سریع آهن برای خونسازی)
علل کمبود آهن:

- 1 - از دست دادن خون: احتباس خون در لاین ها و فیلتر دیالیز
نمونه گیری خون برای آزمایشات
خونریزی مخفی از دستگاه گوارش
از دست دادن خون در طی جراحی

2- کمبود عملکردی آهن: نیاز بیشتر و فوری به آهن به دنبال درمان با اریتروپویتین افزایش یافته است . در این حالت غلظت فریتین سرم طبیعی یا افزایش یافته و Saturation index پایین است

3 - بلوک رتیکولواندوتلیال : حضور التهاب مزمن با درجه کم که منجر به اختلال در آزاد سازی آهن از ذخایز آن میگردد.

4 -جذب کم آهن از طریق رژیم غذایی : مهار جذب آهن توسط فسفات باندرها

تشخیص کمبود آهن

1- غلظت فریتین (هر سه ماه يك بار)

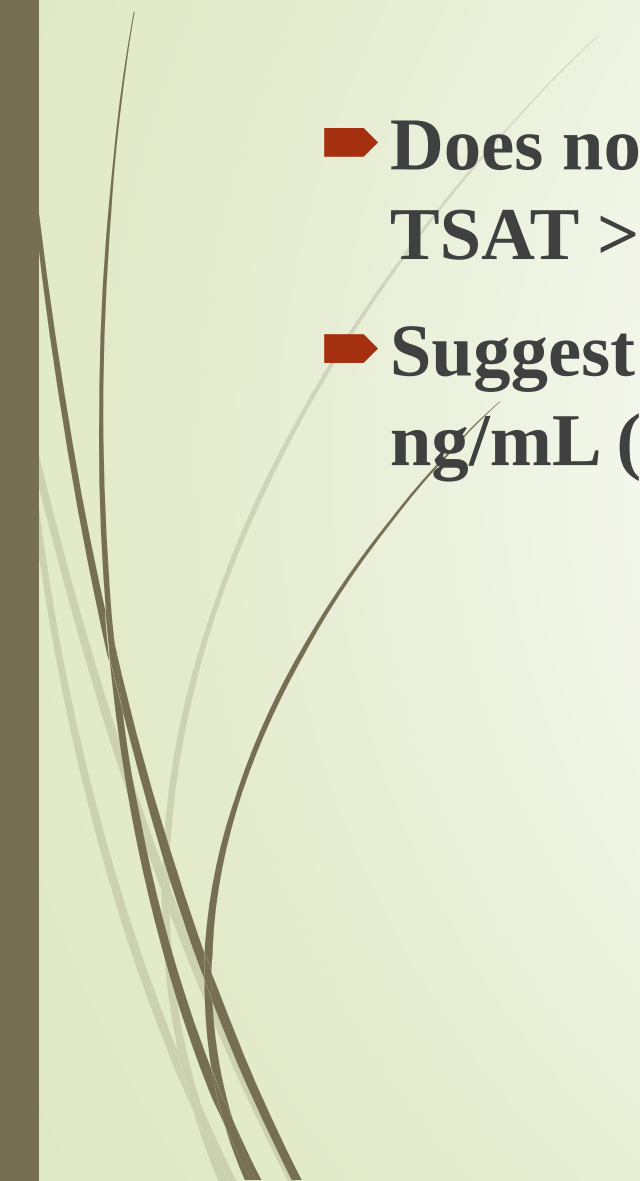
2 - در صد اشباع ترانسفرین (هر سه ماه يك بار)

• تفسیر آزمونهای بررسی آهن بر اساس:

وضعیت بالینی بیمار

سطح هموگلوبین

پاسخدهی به اریتروپویتین

- 
- 
- **Does not recommend routine use of iron if ferritin $>500\mu\text{g/L}$ or TSAT $>30\%$**
 - **Suggest a trial of iron therapy if TSAT $<20\%$ and ferritin $<100\text{ ng/mL}$ (absolute iron deficiency)**

پیشنهاد گایدلاین در ایران

- هر سه ماه در بیماران غیر دیالیزی و هر 1-3 ماه در بیماران دیالیزی پروفایل آهن چک شود.
- در صورت شروع درمان آهن یا ESA یا افزایش دوز ESA به فواصل یک تا سه ماه پروفایل آهن چک شود.
- **بهترین زمان چک پروفایل آهن به فاصله حداقل یک هفته از دریافت آخرین دوز آهن تزریقی می باشد.**
- در تمام بیماران آنمیک صرف نظر از این که ESA دریافت کرده اند ، در صورت $\text{ferritin} < 500 \text{ ng/mL}$, $\text{TSAT} < 30\%$ آهن یک دوره وریدی یا سه ماه خوراکی شروع شود .
- در مواردیکه بیماران آنمیک است و دو شرط بالا را با هم ندارند در صورتی که بیمار ESA دریافت نماید و $\text{ferritin} < 800 \text{ ng/mL}$ است، یک دوره آزمایشی تجویز آهن توصیه میشود.
- از تجویز آهن وریدی در حضور عفونت سیستمیک فعال خودداری شود.

ملاحظات قبل از تزریق آهن

- چک فشار خون
- بررسی وجود عفونت
- بررسی سابقه آلرژی به غذاها و داروها
- بررسی واکنش های حساسیتی
- سابقه آسم، مشکل کبدی، آرتریت روماتوئید، نقرس، اگزما
- بارداری
- آهن برای رشد باکتریها ضروری است
- آهن آزاد میتواند منجر به تشدید رشد باکتریها شود.

➤ نوع آهن تجویزی

➤ **Iron sucrose (Venofer)**

➤ **Ferric carboxy maltose (Ferrinject)**

➤ به علت عوارض بیشتر در آهن دکستران (از جمله آنافیلاکسی) این فرم کمتر از سایر انواع توصیه می شود.

➤ در تمام بیماران همودیالیزی درمان با آهن وریدی توصیه می شود.

➤ در بیماران غیر دیالیزی و دیالیز صفاقی که روی ESA نیستند درمان خوراکی توصیه می شود.

- 
- 
- در نوبت اول استفاده از آهن تا 60 دقیقه بیمار را از نظر بروز عوارض و حساسیت تحت نظر بگیرید.
 - با توجه به واکنش های حاد انافیلاکتیک (1 %)، حتما هنگام تزریق آهن وریدی، امکان دسترسی به وسایل احیا وجود داشته باشد
 - با توجه به انواع آهن تزریقی جهت استفاده به دستور پزشک و دستورالعمل دارو مراجعه شود.

درمان های ادجونت در بیماران نارسایی مزمن کلیوی به چه صورت است؟

- ▶ پس از رد علل قابل اصلاح آنمی مقاوم به ESA، یک دوره ۴ ماهه ال-کارنیتین وریدی به میزان 20 mg/kg پس از هر جلسه دیالیز می تواند کمک کننده باشد.
- ▶ در بیمارانی که سطوح بالای فریتین $< 800 \text{ ng/ml}$ و مقادیر پایین TSAT دارند، پس از رد علل قابل درمان التهاب می توان درمان با ویتامین C به میزان 300 mg روزانه برای ۴-6 ماه را استفاده کرد.
- ▶ عدم استفاده از آندروژنها به علت عوارض جانبی قویا توصیه می شود.

تزریق خون

➤ کاهش نیاز به ترانسفوزیون و خطرات ناشی از آن با شروع اریتروپویتین درمانی حاصل شده است.

عوارض تزریق خون:

➤ واکنشهای فوری به تزریق خون

➤ انتقال عفونت های ویروسی

➤ افزایش بار آهن

➤ حساسیت ایمنی

➤ افزایش حجم



تزریق خون در آنمی مزمن در بیماران CKD بویژه بیماران کاندید پیوند
در شرایط

زیر انجام شود:

➤ بیماران با $Hb < 7 \text{ g/dl}$

➤ بیماران با $Hb < 8 \text{ g/dl}$ دارای علامت یا نیازمند اصلاح سریع آنمی
قبل از جراحی

➤ در بیماران CKD با بدخیمی فعال که پیش آگهی مناسب ندارند

➤ در بیمارانی که آنمی آنها به ESA جواب نمی دهد