الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق – كلية الطب البشري

قسم الأطفال

دراسة أثر إضافة حاصرات مستقبلات أنجيوتانسين II إلى المعالجة بمثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتانسين في إنقاص البيلة البروتينية وتأخير تدهور وظائف الكلية عند الأطفال المصابين بالقصور الكلوي المزمن .

A study of the effect of addingAngiotensin II receptor blockers to the treatment with Angiotensin converting enzyme inhibitors in reducing proteinuria and delaying the deterioration in kidney function in children with chronic renal failure.

بحث علمي أعد لنيل شهادة الماجستير في أمراض الكلية عند الأطفال

بإشراف :

المدرّسة الدكتورة هالة ونوس

برئاسة :

الأستاذ الدكتور سمير سرور

إعداد الدكتورة رشا سليم تكريتي

العام الدراسي ٢٠١٥

كلمة شكر

بينما تهب نسائم الرحيل وتؤول سنوات الدراسة التي قضيناها إلى الذكرى ، ترتسم الابتسامة على الشفاه وتسيل الدمعة من العيون ، وتظل هذه السنوات ماثلة في البال رؤى فقد كانت البداية ومنها المنطلق .

ولزاماً عليّ أن أرنو إلى كل من كان عوناً لي في الوصـــول إلى هذه المرحلة بنظرة ملؤها الحـــب وأخط كلمة شـكرو وفـــاء وعرفـــان بالجميل إلى المخلصين الذين أعطـــوا دون انتظار عطاء ، وإلى كل من وهـــب لي من حياته شـــعلة لأبلغ ما بلغت وأخص بالـــشكر الـــدكتورة : *هالة ونوس* لتفضلها بالإشراف على هذه الرسالة و إتمام هذا العمل ولها مني كل الاحترام كما أشكر كل من مد لي يد العون و المساعدة .

إلى من أحمل اسمه بكل فخر ....

إلى من بثّ فيّ حب العلم وحب الوصول إلى ما أنا فيه....

إلى من يفيض حناناً ويتدفق عطفاً ....

إلى المنارة الشامخة أبداً في سمائي ....

إلى من تعجز الكلمات عن شكرك وتتلاشى العبارات أمام جزيل عطاءك ....

إليك والدي الحبيب

إلى قلب نابض وحب دافئ ....

إلى نظرة الحب التي لامست قلبي ....

إلى من وهبت لي من حياتها درباً للوصول إلى قمة المجد ....

إلى من شربت ' كؤوس الحب من بحر حنانها وغرفت ' أكواباً من فيض عطائها ....

إلى من أقف عاجزة أمام جميلك المعطاء وصفاء عينيك ....

إليك أمي الغالية

إلى من يسري في عروقي دمهم وينبض قلبي بحبهم ....

إلى من أحس بوجودهم دفئاً و يشع عليّ نورهم فرحاً ....

إلى من شاركوني دروب الحياة حلوها ومرها .. إلى من جعلوا للحياة طعماً رائعاً ....

إلى من هم عون لي وسند في كل خطوة من خطواتي حياتي ....

إلى النجوم التي تنير سماء حياتي ....

إلى إخوتي رانيا و رزان و رغد

إلى من جمعني بهم درب واحد فقضيت معهم أجمل لحظات عمري ....

إلى من تحلو الحياة بصحبتهم ويعز عليّ فراقهم .....

إلى أصدقائي

إلى كل إنسان ساعدني في تخطي الصعاب ....

إلى كل إنسان مدّ لي يد العون و المساعدة .....

دراسة أثر إضافة حاصرات مستقبلات أنجيوتانسين II إلى المعالجة بمثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتانسين في إنقاص البيلة البروتينية و تأخير تدهور وظائف الكلية عند الأطفال المصابين بالقصور الكلوي المزمن .

A study of the effect of adding Angiotensin II receptor blockers to the treatment with Angiotensin converting enzyme inhibitors in reducing proteinuria and delaying the deterioration in kidney function in children with chronic renal failure.

محتوى الرسالة :

أ – الدراسة النظرية :

١. تعريف القصور الكلوي المزمن .

٢ . الوبائيات .

٣ .التصنيف .

٤ . الأسباب .

٥ . الأعراض السريرية .

٦ . الإنذار .

٧ . ترقي القصور الكلوي .

٨ . تأخير ترقي القصور الكلوي .

٩ . دور ارتفاع الضغط الشرياني والبيلة البروتينية في ترقي المرض الكلوي وطرق الوقاية منهما .

١٠ . لمحة عن الأدوية : مثبطات الخميرة القالبة للأنجيوتانسين وحاصرات مستقبلات الأنجيوتانسين II .

ب - استمارة الرسالة .

ج - الدراسة العملية :

١. الهدف من الدراسة .

٢. عينة الدراسة .

٣. مكان وزمان الدراسة .

٤. المواد وطرق الدراسة .

٥. نتائج الدراسة .

٦. المناقشة .

٧. التوصيات .

د – المراجع .

دراسة أثر إضافة حاصرات مستقبلات أنجيوتانسين IIإلى المعالجة بمثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتانسين في إنقاص البيلة البروتينية و تأخير تدهور وظائف الكلية عند الأطفال المصابين بالقصور الكلوي المزمن .

إعداد طالبة الماجستير بإشراف الدكتورة

د.رشا سليم تكريتي* م.د. هالة ونوس **

الملخص

خلفية البحث وأهميته : الهدف هو دراسة فيما إذا كانت إضافة دواء حاصر لمستقبلات الأنجيوتانسين (ARBs) إلى المعالجة بدواء مثبط للأنزيم القالب للأنجيوتانسين (ACEI) عند الأطفال المصابين بالقصور الكلوي المزمن سوف تنقص بشكل أكبر من معدل البيلة البروتينية ، و بشكل متزامن أهمية هذه المشاركة في إنقاص معدل تدهور القصور الكلوي المزمن لديهم .

مواد البحث وطرائقه : تم إجراء دراسة على ٢٨ طفلاً مصاب بقصور كلوي مزمن بغض النظر عن السبب ، تم علاج جميع الأطفال بجرعة قياسية من ال LISINOPRIL ، تم البدء بجرعة ٠.٢ مغ/كغ/اليوم مع زيادة الجرعة تدريجياً كل أسبوعين حتى الوصول إلى الجرعة العظمى مع مراقبة سريرية و مخبرية قبل كل مرة يتم فيها رفع الجرعة ، ثم تم اختيار عشوائي حيث عولج ١٠ أطفال بال(losartan) و البدء بجرعة ٠.٧٥ مغ/كغ/اليوم مع رفع الجرعة كل أسبوعين حتى الوصول إلى جرعة عظمى ، مع المراقبة . تم علاج ٥ أطفال بال PLACEBO مع الرفع التدريجي كل اسبوعين ، ثم تمت المتابعة كل٢ -٣ أشهر لمدة سنتين . تم استبعاد ١٢ طفل بسبب ظهور آثار جانبية للأدوية، ولدينا طفل واحد لم يتابع الدراسة .

النتائج : عند تطبيق الليزينوبريل مع اللوزارتان انخفضت البيلة البروتينية عند ٧٠% من المرضى وارتفعت عند ١٠% ولم تتغيرعند٢٠% ، كما تبين تحسناً في معدل الرشح الكبي عند ٦٠% وانخفاضه عند ٢٠% ولم يتغيرعند٢٠% . بينما تبين عند تطبيق الليزينوبريل مع placebo انخفاض البيلة البروتينيةعند٢٠% من المرضى وارتفاعها عند٦٠% ولم تتغيرعند٢٠% ، لكن لم يتحسن الرشح الكبي عند أي مريض بالعكس انخفض عند ٦٠ % من المرضى ولم يتغيرعند ٤٠ %. أظهرت الدراسة ظهور آثار جانبية هامة عند بعض المرضى مثل انخفاض الضغط الشرياني الثابت وارتفاع كرياتينين المصل الهام حيث استبعدوا من الدراسة .

الخلاصة : إن إضافة (ARBs) إلى المعالجة ب (ACEI) عند الأطفال المصابين بالقصور الكلوي المزمن مهم وآمن لإنقاص البيلة البروتينية وتدهور الرشح الكبي ، لكن يجب المراقبة المستمرة عند تطبيق الأدوية لتجنب الآثار الجانبية .

كلمات مفتاحية:القصور الكلوي المزمن ،البيلة البروتينية،مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتانسين

*أمراض الكلية عند الأطفال – قسم الأطفال - كلية الطب البشري جامعة دمشق .

**مدرّسة في أمراض الكلية عند الأطفال – قسم الأطفال - كلية الطب البشري جامعة دمشق .

A study of the effect of adding Angiotensin II receptor blockers to the treatment with Angiotensin converting enzyme inhibitors in reducing proteinuria and delaying the deterioration in kidney function in children with chronic renal failure

Rasha Salim Takriti * **HalaWannous ****

ABASTRACT:

Background and Objective : Study of the effect of adding Angiotensin II receptor blockers(ARBs) to the treatment with Angiotensin converting enzyme inhibitors(ACEI) in children with Chronic Renal Failure, in reducing proteinuria and , synchronously and significantly , decreasing the average of deterioration of chronic renal failure for them . Materials and methods :The prospective study was carried out in Damascus Children. A study including 28 children with chronic renal failure regardless the reason of their disease, has been conducted . All children have been treated with standard dose of LISINOPRIL to start at the beginning with 0.2 mg/kg/ day, and increase the dose gradually every two weeks to maximum dose provided to control the children prior every time increasing the dose through a clinical and laboratorial control . Consequently , a randomly choice has been occurred among the children . However , /10/ ten children have been treated with using LOSARTAN (ARBs) starting with 0.75 mg/kg day, and increased latter every two weeks up to become 1.4 mg/kg/ day(maximum dose) along with constant control .Five children have been chosen to be treated with getting PLACEBO with increasing every two weeks gradually .The children have been followed-up every two or three months for two years . Twelve children have been excluded out of study due having side-effects of using the medication . We have only one child never continued that concerned study.

Results : Upon applying LISINOPRIL along with LOZARTAN , it has been certified the decrease of proteinuria in 70% of Patients and increase of proteinuria in 10 % of Patients , but still without change in 20% of the patients ,It has been certified a significant improvement in the glomerular filtration Rate(GFR) in 60% of patients and decrease in (GFR) in 20% of patients but still without change in 20% of Patients .Upon applying LISINOPRIL along with PLACEBO , it has been certified the decrease of proteinuria in 20% of Patients and increase of proteinuria in 60 % of Patients , but still without change in 20% of Patients . However , the (GFR) has not been improved in any patient but got decrease in 60% of patients, and still without change in 40% of patient .The study has certified the emergence of significant side effects in some patients , such as decrease of blood pressure and important increase of serum creatinine where were excluded from the study.

Conclusion : The effect of adding Angiotensin II receptor blockers to the treatment with Angiotensin converting enzyme inhibitors in children with Chronic Renal Failure is very important and safe in decrease proteinuria and the average of deterioration of the glomerular filtration Rate ; but the constant care and control must be followed up upon applying these medications to avoid its side-effects.

***Department of pediatric nephrology – factualy of medicine – Damascus University**

**** Prof. in pediatric nephrology -Department of pediatric nephrology – factualy of medicine – Damascus University.**

الدراسة النظرية :

– تعريف القصور الكلوي المزمن .

– الوبائيات .

– التصنيف .

– الأسباب .

– الأعراض السريرية .

– الإنذار .

– ترقي القصور الكلوي .

– تأخير ترقي القصور الكلوي .

– دور ارتفاع الضغط الشرياني والبيلة البروتينية في ترقي المرض الكلوي وطرق الوقاية منهما .

– لمحة عن الأدوية :مثبطات الخميرة القالبة للأنجيوتانسين وحاصرات مستقبلات الأنجيوتانسين|| .

أولا" : تعريف القصور الكلوي المزمن :

هو تدهور مترقي مستمر غير عكوس في معدل الرشح الكبي glomerular filtration rate (GFR) إلى أقل من ٦٠ مل/ د/ ١,٧٣ م^{٢} لمدة ثلاثة أشهر أو أكثر،بغض النظر عن السبب .[1]

حيث يعرف المرض الكلوي المزمن Chronic Kidney Disease (CKD) حسب الجمعية الوطنية للكلية في الولايات المتحدة الأمريكية (K/DOQI) The National Kidney Foundation (NKF) [2] بأنه :

- أذية الكلية لمدة ثلاثة أشهر أو أكثر، بسبب اضطراب بنيوي أو وظيفي في الكلية ، مع أو بدون نقص في GFR ، يستدل عليه بوجود واحد أو أكثر مما يلي :
  - ✓ اضطراب في خزعة الكلية .
  - ✓ اضطراب في التصوير الشعاعي .
  - ✓ اضطراب في تحليل البول أو الدم .
- انخفاض معدل الرشح الكبي أقل من ٦٠ مل / د / ١.٧٣ م^{٢} لمدة ثلاثة أشهر أو أكثر ، مع أو بدون علامات التأذي السابقة [3] .

تتضمن علامات التأذي ما يلي :

A. اضطراب في تحليل الدم :

- ارتفاع أرقام الكرياتينين أو البولة .
- نقص ألبومين الدم .
- ارتفاع حمض البول .

- نقص أو ارتفاع الصوديوم .
- نقص أو ارتفاع البوتاسيوم .
- حماض استقلابي .
- نقص أو ارتفاع الفوسفور.

B. اضطراب في تحليل البول :

- بيلة ميكروألبومين .
- بيلة بروتينية أو دموية .
- بيلة قيحية .
- إسطوانات كريات بيض أو خلايا أنبوبية .
- إسطوانات حبيبية .
- شحوم .

C. اضطراب في التصوير الشعاعي :

- زيادة صدوية القشر الكلوي .
- كليتان صغيرتا الحجم أو كبيرتا الحجم .
- تفاوت واضح في حجم الكليتين .
- استسقاء كلوي.
- كلية وحيدة .
- انسداد بولي .

- تضيق شريان كلوي .
- كلاس كلوي .
- كلية عديدة الكيسات Poly Cystic Kidney
- كلية إسفنجية اللب Medullary Sponge Kidney

D. اضطراب في خزعة الكلية :

- تصلب كبي .
- تليف خلالي .
- ضمور أنبوبي .

لذلك يكون الكشف المبكر عن المرض الكلوي مفيدا" جدا" لحماية الكلية وتأخير تدهور معدل الرشح الكبي، و بالتالي الحصول على نتائج أفضل .

تعتبر تصفية الكرياتينين مؤشراً جيداً لتقدير معدل الرشح الكبي ، ويفيد في مراقبة وظيفة الكلية في المجالات العمرية المختلفة .

يتأثر ال GFR بعوامل عديدة ، منها العمر حيث يزداد تدريجياً منذ الولادة وحتى البلوغ .

ومن العوامل الأخرى التي تؤثر في ال GFR :

- الجريان الدموي الكلوي .
- مساحة السطح المتوفر للرشح .
- نفوذية حاجز الرشح .
- الوزن الجزيئي للمواد الراشحة .

– ضغط البروتينات السلبية .

– الضغط ضمن محفظة بومان .

- بعض المصطلحات التي تدل على شدة ودرجة تطور المرض الكلوي :[4]

I. Chronic Renal Insufficiency : (CRI) :يدل على تدني خفيف إلى معتدل في الوظيفة الكلوية .

II. Chronic Renal Failure (CRF) : هو قصور كلوي صريح .

III. End Satge Renal Disease (ESRD) : القصور الكلوي بمرحلته النهائية ، وهنا يكون ال GFR< ١٥ مل / د / ١,٧٣ م ^{٢} ، ويترافق مع الأعراض اليوريميائية .

ثانياً" : الوبائيات :

يشكل القصور الكلوي المزمن مشكلة صحية شائعة تتزايد تدريجيا" ،

تختلف نسبة انتشاره بين مناطق العالم ، حسب سبب المرض وطرق العلاج والوقاية المتبعة في كل منطقة ، حيث تتراوح نسبة حدوث ال ESRD من ٥ إلى ١٤ حالة لكل مليون طفل أقل من عمر ١٥ سنة سنوياً [5] .

حيث يمثل عند الأعمار الأصغر من عمر ٢٠ سنة ما يعادل ٢ % من المجموع الكلي للمرضى المصابين في كل الأعمار .[6]

إن بعض البالغين المصابين بالقصور الكلوي المزمن يبدأ لديهم المرض بمراحله الباكرة منذ الطفولة ، لذلك الأطفال المصابين بالقصور الكلوي

المزمن بحاجة إلى عناية ومراقبة مكثفة ، وخاصة في ظل هذا التزايد المستمر في انتشار المرض ، وذلك من خلال تعديل الحمية الغذائية ونمط الحياة وتداخلات دوائية جديدة .

ثالثا" : تصنيف المرض الكلوي المزمن :

لتسهيل دراسة ومراقبة وعلاج المصابين بالمرض الكلوي المزمن ، تم تصنيفه إلى خمس مراحل حسب (K/DOQI) [2].

المرحلة	درجة الأذية	GFR مل / د / ١,٧٣ م^2
المرحلة I	أذية الكلية مع GFR طبيعي أو زائد قليلا"	≥٩٠
المرحلة II	أذية الكلية مع نقص حفيف بالGFR	٦٠ ← ٨٩
المرحلة III	نقص متوسط بال GFR	٣٠ ← ٥٩
المرحلة IV	نقص شديد بال GFR	١٥ ← ٢٩
المرحلة V	قصور كلوي نهائي	< ١٥

يطبق هذا التصنيف على الأطفال بعمر السنتين فما فوق . [7]

رابعا" : أسباب القصور الكلوي المزمن :

تختلف أسباب القصور الكلوي المزمن عند الأطفال منه عند البالغين ، فبينما ينتشر اعتلال الكلية السكري واعتلال الكلية بارتفاع الضغط عند البالغين[٨]، تعتبر هذه الأمراض أسباب نادرة عند الأطفال ، ويسيطر لديهم التشوهات الخلقية للجهاز البولي التناسلي خاصة عند الذكور.[9-10]

كما تختلف الأسباب عند الأطفال حسب العمر ، فعند الأطفال الأصغر من خمس سنوات تسيطر عندهم التشوهات الخلقية والأمراض الوراثية ، بينما الأطفال الأكبر من خمس سنوات يسيطر لديهم الأسباب المكتسبة.[11-12]

بشكل عام ، ثلث الحالات تعود للتشوهات الخلقية للكلية والجهاز البولي Congenital Anomalies Of the Kidney and Urinary Tract(CAKUT) ، وثلث آخر يعود لاعتلالات الكبب ، والثلث الباقي يعود لأسباب أخرى متفرقة[13].

تقسم الأسباب إلى :

- أسباب كبية بدئية :

– اعتلال كلية غشائي .

– اعتلال كلية بال IgA .

– Focal Segmental Glomerulosclerosis (FSGS) التصلب الكبي القطعي البؤري .

– تناذر ألبورت .

– المرض قليل التبدلات .

– Membranoproliferative glomerulonephrlitis MPGN)) التهاب الكبب والكلية المنمي الغشائي .

– أمراض المتممة مثل المتلازمة الإنحلالية اليوريميائية اللانموذجية .

– التهاب الكبب والكلية المترقي بسرعة .

- أسباب كبية ثانوية :

– السكري .

– الداء الرثياني .

– تصلب الجلد .

– التهابات الأوعية مثل داء واغنر .

– التهاب الكبد C و B .

– الداء النشواني .

– التنشؤات .

– فرفرية هنوخ شونلاين .

– اعتلال الكلية بالجذر المثاني الحالبي .

– التهابات الكبب والكلية .

• أسباب خلالية أنبوبية :

– دوائية .

– إنتانية .

– جوغرن .

– الساركوئيد .

– الأشعة .

– الأمراض الوراثية والسيستينوز .

– Poly cystic kidney .

• أمراض الطرق البولية :

– الحصيات .

– تضيق الإحليل .

– الأورام .

– المثانة العصبية .

– العيوب الخلقية .

– التليف خلف البريتوان .

• أمراض وعائية :

– خثار الوريد الكلوي .

– تضيق الشريان الكلوي أحادي أو ثنائي الجانب .

خامساً" : الأعراض السريرية :

إن القصور الكلوي المزمن غالباً" غير عرضي ، وتكون التظاهرات السريرية غائبة ، وخاصة في المراحل الباكرة [14]، ولذلك يكون التشخيص الباكر صعباً ، وقد يتظاهر مباشرة باختلاطات المرض مثل الألم العظمي ، أو الإقياء بسبب التهاب المعدة اليوريميائي .

وعندما يتظاهر القصور الكلوي المزمن تكون أعراضه منتشرة في أجهزة متعددة (قلبية – غدية – دموية – هضمية – عصبية) .

ومن هذه الأعراض :

١) أعراض ناجمة عن الوسط اليوريميائي : اعتلال الدماغ اليوريميائي ، التهاب التامور ، التهاب المعدة ، اعتلال عصبي .

٢) فشل نمو وقصر قامة : حيث يحدث تأخر في النمو الطولي عند الذكور والإناث المصابين بالقصور الكلوي المزمن مقارنة مع الأطفال الطبيعين [15] .

٣) الحثل العظمي الكلوي : ألم عظمي ، اضطراب المشي ، تشوهات عظمية .

٤) قصور القلب الإحتقاني وفقر الدم : يحدث تناقص ملحوظ في مستويات خضاب الدم عندما يتناقص ال GFR أقل من ٣٥ مل/د/١,٧٣ م^{٢} [16-17]

٥) عدم تحمل الفعالية الفيزيائية مع سوء تغذية .

٦) بوال عند وجود مرض خلالي أنبوبي ، أو بالعكس شح بول في أمراض الكبب والنفروز .

٧) اضطرابات نفسية وإجتماعية :لا يتظاهر بأعراض نفسية خاصة إلا أنه يزداد حدوث اضطرابات سلوكية وعاطفية وتربوية لدى الأطفال المصابين بنسبة ٢٠% مما هو عند الأطفال الطبيعيين [18].

سادسا" : الإنذار :

يترقى المرض الكلوي المزمن بشكل تدريجي إلى قصور كلوي نهائي ESRD ، وذلك حسب العمر والجنس والسبب ، وحسب مطاوعة المريض ونجاح التداخلات الدوائية والعلاجية .

العوامل سيئة الإنذار :

هناك العديد من العوامل سيئة الإنذار التي تجعل من ترقي القصور الكلوي المزمن إلى ESRD أسرع في حال وجودها عند المريض ومن هذه العوامل :[19]

– نقص معدل الرشح الكبي .

– الجنس الذكر .

– البيلة البروتينية .

_ ارتفاع الضغط الشرياني .

– العمر الأصغر .

سابعا" : ترقي القصور الكلوي المزمن :

يترقى عادةً القصور الكلوي المزمن وبشكل غير عكوس وبغض النظر عن السبب إلى قصور كلوي نهائي ESRD، ويصبح بحاجة إلى تحال دموي وزرع كلية ، وذلك عند حدوث تدهور مهم في وظائف الكلية ، حيث لوحظ أن ٣١ % من الأطفال المصابين بالقصور الكلوي المزمن يترقى إلى ESRD خلال ثلاث سنوات . [20]

يحدث هذا التدهور بشكل حاد عند البلوغ وفترة بعد البلوغ .

ويقسم هذا التدهور إلى ثلاث مراحل : [21]

- المرحلة الأولى (مرحلة نقص الاحتياط الكلوي) :

تتميز بتخرب في البرانشيم الكلوي لا يتجاوز (٥٠-٦٠ %) ، وبالتالي قد لا ترتفع البولة و الكرياتينين إلا إذا تعرض المريض لعامل خارجي مؤذي للكلية،حيث تعود القيم إلى الطبيعي عند زوال السبب ، وينخفض ال GFR ، لكن لا ينخفض عن ٦٠ مل /د / ١,٧٣ م^{٢} ، هنا يكون المريض لا عرضي ولا تكشف حالته إلا بحساب تصفية الكرياتينين أو ال GFR.

- المرحلة الثانية : (تعطل وظائف الكلية) :

يحدث تخرب في البرانشيم الكلوي يتجاوز ٥٠ – ٦٠ % وترتفع أرقام البولة والكرياتينين ارتفاعاً خفيفاً إلى معتدلاً و ينخفض ال GFR إلى أقل من ٥٠-٦٠ مل / د / ١.٧٣ م^{٢} ، وهنا يؤدي تعرض المريض لعامل خارجي مؤذي للكلية إلى ارتفاع شديد بأرقام البولة والكرياتينين، وتبدأ مظاهر القصور الكلوي بالظهور لكنها تبقى خفيفة .

- المرحلة الثالثة : (القصور الكلوي اللا معاوض) :

يحدث ارتفاع أرقام البولة والكرياتينين ارتفاعاً شديداً أعلى من القيم السابقة مع انخفاض ال GFR إلى أقل من ١٠ مل/د/١,٧٣ م ^{٢} وتبدأ المظاهر السريرية لليوريميا بالظهور .

يتظاهر القصور الكلوي المزمن نسيجيا" بتصلب كبي وتليف خلالي أنبوبي ويحدث ذلك بالآليات التالية :

✓ إن نقص كتلة النفرونات بسبب المرض الكلوي يسبب تخرب مترقي للنفرونات غير المصابة ، بسبب زيادة الرشح الكبي لهذه الكبب ، مما يؤدي إلى ارتفاع الضغط الشعري داخل الكبب كآلية للحفاظ على الرشح الكبي عند فقد النفرونات ، وذلك يسبب ضخامة الكبب وترقي الأذية الكبية حيث تؤدي إلى تصلب الكبب .

✓ تترافق الأذية الكلوية بزيادة رشح بروتينات البلازما عبر الكبب ، ويؤدي إلى بيلة بروتينية ، حيث أن البروتين المتسرب عبر الكبب يؤذي خلايا الأنابيب ويسبب التهاب خلالي وتليف لاحق ، مما يفاقم ارتفاع الضغط الشرياني .[22]

✓ يحدث خلل وثقوب في محفظة بومان ، مع تخرب الوصل الأنبوبي الكبي ، مما يشكل مدخل إلى الحيز الخلالي فيزيد التخرب والتأذي . وبذلك تصل جزيئات معقدة إلى الشعريات حول الأنبوبية عن طريق الشعريات بعد الكبب فتزيد من النفوذية وجذب الخلايا الإلتهابية .

✓ تحدث تفاعلات معقدة في الخلايا البطانية تؤدي إلى تغيرات في الخلايا الظهارية الأنبوبية مثل تصنيع عوامل قبل ليفية مثلTGB-F والإندوتيلين وعوامل الجذب الكيميائية قبل الالتهابية والسيتوكينات مثل IL- 8التي تسبب نقص أكسجة وتمايز أنبوبي ليفي ثم موت خلوي مبرمج .

ثامنا" : تأخير ترقي القصور الكلوي المزمن :

إن التداخلات العلاجية والوقائية في مراحل باكرة من القصور الكلوي المزمن ضرورية للحماية من فقد نفرونات أكثر وتدهور وظيفة الكلية ، وذلك من خلال ضبط العوامل القابلة للتعديل عن طريق ضبط سكر الدم والبدانة والوقاية من الإنتانات واستخدام مثبطات الخميرة المحولة للأنجيوتانسين مع أو بدون حاصرات مستقبلات الأنجيوتانسين II.

✓ **العوامل غير القابلة للتعديل** :

١. ***تطور الجنين*** :

- نقص وزن الولادة .
- عيوب خلقية مثل نقص عدد النفرونات ، يستدل عليه بارتفاع الضغط الشرياني وبيلة ميكروألبومين بشكل باكر .

٢. ***العرق*** : أسباب بيئية ، وأمراض معينة تنتشر في عرق معين مثل انتشار التصلب الكبي القطعي البؤري عند الأفريقيين أكثر من غيرهم من البشر ، كما يلاحظ نسبة حدوث أكبر للقصور الكلوي المزمن في الولايات المتحدة الأمريكية عند السود والأمريكيين الأصليين بالمقارنة مع الآسيويين والبيض [23].

٣. ***الجنس*** : حسب تقارير منظمة البيانات الأمريكية ، لوحظ رجحان الإصابة عند الذكور .[23] .

٤. ***العمر :*** يتسارع ترقي القصور الكلوي المزمن في مرحلة البلوغ وحولها .

٥. ***الوراثة .***

✓ **العوامل القابلة للتعديل** :

١) البدانة :

تترافق مع ضخامة الكبب وتصلبها حتى بدون وجود بيلة بروتينية. [24]

٢) اضطراب الشحوم :

شائع جدا" عند مرضى القصور الكلوي المزمن [25]، ويعتمد ذلك على طبيعة المرض الكلوي البدئي ، حيث تكثر مشاهدته عند مرضى النفروز الخلقي .

٣) عدم الإستتباب المعدني (اضطرابات الكلس والفوسفور) :

تسبب أذية في برانشيم الكلية تشابه التصلب العصيدي التي تحدثه في الأوعية ، كما يسبب خلل في التكلس وترسب بلّورات الكلس والفوسفور في ميتوكوندريا الخلايا الأنبوبية وفي الخلال الكلوي مما يسبب ترقي القصور الكلوي المزمن .[26]

٤) ***فرط حمض البول*** :

عن طريق ترسب بلّورات حمض البول داخل الأنابيب و طبقة الخلايا البطانية والعضلات الملساء للأوعية الدموية مما يؤدي إلى سوء وظيفة الكلية .[27]

٥) التدخين :

يسبب تصلب كبي وزيادة تصنيع الفيبرين عن طريق تفعيل مستقبلات الأستيل كولين النيكوتينية مما يسبب التليف .[28]

٦) فقر الدم :

نقص الأكسجة يؤدي إلى تليف الكلية ، وذلك حسب درجة فقر الدم .وتبين أن الإريتروبيوتين يحمي من هذا التأثير عن طريق إصلاح فقر الدم.[29]

٧) ارتفاع الضغط الشرياني :

▪ إن ارتفاع الضغط الشرياني البدئي عند الأطفال نادر جدا" ، لكنه تظاهرا" شائعا" للمرض الكلوي المزمن ، حيث أجريت دراسة عام ٢٠٠٤ في أمريكا الشمالية (NAPRTCS) على أطفال القصور الكلوي ، وتبين أن ٣٨% من هؤلاء المرضى يتعالجون بأدوية خافضة للضغط .[30]

▪ كما يعتبر ارتفاع الضغط الشرياني واحد من معايير ترقي القصور الكلوي المزمن ، حيث أن ارتفاع الضغط الشرياني أكثر من ١٢ مم ز أو أعلى من خط ٧٥ مئوي حسب العمر يترافق مع تدهور أسرع لمعدل الرشح الكبي .

▪ إن الآلية المسببة معقدة ، لكن ممكن للتبدلات في فعالية جهاز الرنين أنجيوتانسين ألدوسترون أن تفسر ذلك ، حيث أن زيادة الرشح الكبي ، التي تحدث كآلية حماية للحفاظ على وظيفة الكلية عند حدوث الأذية ،

تؤدي إلى تصلب كبي وزيادة رشح بروتينات البلازما وبالتالي بيلة بروتينية ، كما تسبب التهاب وتليف داخل الحيز الخلالي (بالآلية المذكورة سابقا") .

▪ بسبب التخرب الخلالي وتأثيره على الشعريات الخلالية والشعريات حول الأنبوبية ، بآلية غير واضحة ، مما يؤدي إلى ارتفاع الضغط الشرياني بشكل مباشر .

▪ لذلك وجد أن العلاج بأدوية خافضات الضغط الشرياني وخاصة الأدوية مثبطات الخميرة المحولة للأنجيوتانسين Angiotensin Converting

Enzyme Inhibitors (ACEI) مع أو بدون حاصرات مستقبلات الأنجيوتانسين Angiotensin Receptor Blockers (ARBs)II ، لتحقيق ضغط شرياني أقل من خط ٩٠ مئوي حسب العمر والوزن والجنس ، يحمي من ترقي القصور الكلوي ويحمي من الأمراض القلبية الوعائية التي تعتبر السبب الثاني من حيث الشيوع للوفاة عند أطفال القصور الكلوي المزمن.[31]

- تبين أيضا" أن ارتفاع الضغط الشرياني يزيد من معدل ترقي القصور الكلوي المزمن ويسرع من الوصول إلى القصور الكلوي بمراحله النهائية ESRD .[32]

٨)البيلة البروتينية :

إن درجة البيلة البروتينية عامل خطورة لترقي القصور الكلوي المزمن ، فهي دليل على تخرب الكبب بسبب زيادة رشح بروتينات البلازما من بطانة الكبب المتخربة .

هذا التأثير موجود حتى عند المرضى المصابين بمرض غير كبي مثل اعتلال الكلية بالجذر المثاني الحالبي .

أجريت دراسة على ٣٤٣ طفلاً مصاباً بالقصور الكلوي المزمن ، تبين أن معدل الآحين / كرياتينين في عينة بول عشوائية <٠.٨ يترافق مع معدل تدهور أسرع للمرض [33] ، مما يدعم دور البيلة البروتينية في ترقي القصور الكلوي ، وبالتالي فإن تخفيض البيلة البروتينية مفيد في الحماية من تدهور معدل الرشح الكبي وترقي القصور الكلوي ، حيث أثبت ذلك بدراسة أجريت على ٥٤٢ طفلاً مصاباً باعتلال كلية بال IgA ، وجد أن البيلة البروتينية مؤشر مهم جدا" لمعرفة معدل تدهور ال GFR .[34]

كما وجد أن أفضل علاج للبيلة البروتينية هو استخدام مثبطات الخميرة

المحولة للأنجيوتانسين ACEI ، حيث لوحظ من خلال دراسة أجريت على مرضى النفروز أن انخفاض البيلة البروتينية باستخدام مثبطات

الخميرة المحولة للأنجيوتانسين ACEI ، حتى في حال عدم وجود ارتفاع ضغط عند هؤلاء المرضى ، يقي من تدهور GFR بمعدل

٢ مل / د / سنة .[35 – 36]

تاسعا " : دور ارتفاع الضغط والبيلة البروتينية في ترقي القصور الكلوي وطرق الوقاية منها :

يعتبر ارتفاع الضغط الشرياني و البيلة البروتينية عاملي خطورة في ترقي المرض الكلوي ، لذلك التحكم بهما مفيد جدا" .

▪ كما ذكر سابقا" ، يحدث ذلك بسبب جهاز رنين – أنجيوتانسين – ألدوسترون ، حيث يزداد تفعيله بشكل أكثر في المرض الكلوي وبالتالي يرتفع الضغط الشرياني .

▪ يلعب التفعيل الموضعي لمستقبلات الرينين الأنجيوتانسين II و الألدوسترون دور مهم في بدء واستمرار الأذية الكلوية ، حيث ترسل هذه المستقبلات إشارات تسبب تفعيل خلايا إلتهابية وخلايا مولدة الليف ، فتحرض بشكل مباشر تصنيع بروتين في المطرق الخلوي مما يؤدي إلى إلتهاب وتليف خلالي يترافق مع بيلة بروتينية تختلف درجتها حسب درجة الأذية ، كما تؤدي إلى إرتفاع الضغط الشرياني .

أي إن هناك تداخل واضح وترابط بين آلية ارتفاع الضغط الشرياني وحدوث البيلة البروتينية .

▪ من خلال ذلك ،تبين أن لاستخدام خافضات الضغط ، وخاصة مثبطات الخميرة المحولة للأنجيوتانسين مع أو بدون حاصرات مستقبلات الأنجيوتانسينII، دوراً مهماً جدا" في حماية الكلية من تأثير تفعيل جهاز

الرينين- أنجيوتانسين- ألدوسترون ، حيث تثبط عمله وتعاكسه وبالتالي تخفض الضغط الشرياني وتخفف البيلة البروتينية .

- أثبت هذا التأثير بدراسات عديدة منها :

❖ ال ESCAPE : حيث تم استخدام RAMIPRIL لضبط الضغط الشرياني فتبين انخفاض البيلة البروتينية . [37 - 38].

❖ دراسة أخرى أجريت على ٨٤٠ مصاباً بالقصور الكلوي لتخفيض الضغط الشرياني ، ثم مقارنة معدل تدهور GFR . وجد أن تخفيض الضغط الشرياني خفض درجة البيلة البروتينية وأبطأ من تدهور الرشح الكبي . [39 - 40]

■ تعتبر الأدوية الخافضة للضغط ، خاصة مثبطات الخميرة المحولة للأنجيوتانسين ACEI وحاصرات مستقبلات الأنجيوتانسين II (ARBs) مضادات للبيلة البروتينية ومضادات التهاب ومضادات تليف حيث أن :

✓ ACEI :

تحمي وظيفة الكلية من استمرار الأذية من خلال تخفيض الضغط الشرياني بتأثيرها على مستويات البراديكينين وعلى الشرينات الواردة والصادرة بالتالي التحكم بالضغط داخل الكبب ،لكن يحد من استخدامها ارتفاع البوتاسيوم المرافق لاستخدامها ، لذلك لا تستخدم عندما يكون ال GFR أقل من ٣٠ مل / د / ١.٧٣ م^{٢} .

✓ ARBs :

تخفض البيلة البروتينية وتتداخل مع الآليات المسؤولة عن تليف الخلال الكلوي ،بالإضافة إلى دورها في خفض الضغط الشرياني .

■ لذلك من الأفضل استخدام الدوائين معا" للاستفادة من تأثيرات كل منهما ، وبالتالي الحصول على نتائج أفضل في خفض الضغط الشرياني والبيلة البروتينية بالآليتين معا" ، حيث أن كلا الدوائين يخفضان الضغط داخل الكبب ، وينقصان فرط فعالية الودي ، ولهما تأثيرات مضادة للتليف وبالتالي تخفيض البيلة البروتينية .

عاشراً : لمحة عن الأدوية: مثبطات الخميرة المحولة للانجيوتانسين وحاصرات مستقبلات الأنجيوتانسين II

١. ACEI:

➢ التأثير :

تعمل كخافضة لضغط الدم من خلال تثبيط تحول الأنجيوتانسين I إلى الأنجيوتانسين II (المقبض الوعائي الشديد) ، مما يؤدي إلى انخفاض تركيز الأنجيوتانسين II.

وتتميز بأنها فعالة وجيدة التحمل .

➢ محاذير الاستخدام :

• يجب البدء باستخدامها تحت مراقبة طبية وسريرية ومخبرية وثيقة ، وذلك من خلال مراقبة الضغط الشرياني ، و الوظيفة الكلوية، وشوارد الدم ، وتعداد الدم الكامل .

• ويجب الانتباه عند استخدامها عند المرضى الموضوعين على المدرات أو الذين لديهم نقص حجم الدم ، أو قصور قلب شديد ، أو نقص صوديوم الدم، أو تضيق شريان كلوي ثنائي الجانب أو تضيق شريان كلوي لكلية وحيدة لأنها تسبب نقص في الرشح الكبي وقصور كلوي مترقي ، لكن يمكن استخدامها في تضيق شريان كلوي وحيد الجانب ، كما لا تستخدم عندما تكون التصفية الكلوية < ٣٠ مل / د / ١,٧٣ م^{٢}، أو في حالات القصور الكلوي الحاد .

➢ الآثار الجانبية :

- أعراض تنفسية :سعال (أخف حدوثاً عند استخدام الLISINOPRIL)
- عصبية مركزية : دوار ، صداع .
- كلوية : شح بول ، ارتفاع البولة والكرياتينين ، وفرط بوتاسيوم الدم .
- جلدية : طفح جلدي .
- قلبية وعائية : لانظميات ، انخفاض الضغط الشرياني .
- دموية : تثبط نقي العظم .

يجب إيقاف الدواء عند ارتفاع البوتاسيوم أو ارتفاع أرقام الكرياتينين إلى أكثر من ٣٠ % مما هو عليه قبل البدء باستخدامها .

٢. ***ARBs:***

➢ التأثير :

يحصر مستقبلات الأنجيوتانسين II، مما يؤدي إلى كبح نظام الرينين-أنجيوتانسين بشكل يفوق ذلك الناجم عن مثبطات الخميرة القالبة للأنجيوتانسين ، وهو يسبب السعال والوذمة بشكل أقل منها .

➢ محاذير الاستخدام :

يجب استخدامها بحذر عند المرضى المصابين بنقص الحجم داخل الأوعية أو تضيق شريان كلوي أحادي أو ثنائي الجانب حتى لا يحدث تدهور في الوظيفة الكلوية .

➢ الآثار الجانبية :

- قلبية : انخفاض الضغط الشرياني الانتصابي وتسرع قلب انعكاسي .
- غدية : فرط بوتاسيوم الدم .

- كبدية : ارتفاع خمائر الكبد.
- هضمية: إسهال.
- تنفسية : سعال .

يجب مراقبة الضغط الشرياني خاصة بوضعية الاستلقاء ومراقبة النبض ، مراقبة شوارد الدم والبولة والكرياتينين وفحص البول .

استمارة الرسالة

الاسم : **رقم الإضبارة :**

تاريخ الولادة : **العنوان :**

اسم الأب : **العمل :**

اسم الأم : **رقم الهاتف :**

القصة المرضية :

- **سبب القصور الكلوي :**
- **وجود مرض وعائي كلوي :**
- **السوابق الدوائية :**
- **سوابق آثار جانبية هامة ل ARB أو ACEI :**

الموجودات السريرية :

عند بداية البحث :

١ - الضغط الشرياني :

٢ - eGFR:

٣ - آحين / CREA في عينة بول عشوائية :

٤ - الوزن :

٥ – مخبرياً : البولة :

الكرياتينين :

البوتاسيوم :

الخضاب :

<u>العلاج :</u>

Lisinopril :

- **تاريخ البدء بالعلاج :**
- **جرعة العلاج البدئية : ٠,٢مغ / كغ / اليوم .**
- **معدل رفع الجرعة كل أسبوعين من ٠,٢ إلى ٠,٤ إلى ٠,٦ مغ/كغ / اليوم . (الجرعة العظمى ٤٠ مغ / اليوم) .**
- **جدول مراقبة أثناء رفع الجرعة (المراقبات بعد أسبوعين من رفع الجرعة) :**

الجرعة	٠,٢ مغ / كغ / اليوم	٠,٤ مغ / كغ / اليوم	٠,٦ مغ / كغ / اليوم
التاريخ			
الضغط الشرياني			
الكرياتينين			
eGFR			
البوتاسيوم			
الخضاب			
آحين / CREA في عينة بول عشوائية			

- **ظهور أعراض جانبية والحاجة إلى تخفيض أو إيقاف الدواء :**

بعد الوصول إلى الجرعة العظمى من Lisinopril :

البدء بتطبيق :

LOSARTAN ◯ أو ◯PLACEBO

تاريخ البدء بالعلاج :

- **<u>عند البدء بالدواء ( ) :</u>**

- **eGFR :**
- **الضغط الشرياني :**
- **البوتاسيوم :**
- **البولة :**
- **الكرياتينين :**
- **آحين / CREA في عينة بول عشوائية :**
- **الجرعة = (٠,٧٥مغ / كغ / اليوم)**

نرفع الجرعة بالتدريج حتى الوصول إلى الجرعة العظمى أو المطلوبة لحدوث الاستجابة (سلبية البيلة البروتينية) أو ظهور آثار جانبية هامة (خلال ٣ أشهر)

- رفع الجرعة كل أسبوعين من ٠,٧٥ مغ /كغ / اليوم إلى ١مغ / كغ / اليوم إلى ١,٤ مغ / كغ / اليوم .

- في حال ظهور آثار جانبية هامة تخفيض أو إيقاف العلاج (قد نعود للجرعة السابقة لاحقاً)

- **جدول مراقبة أثناء رفع الجرعة : (المراقبات بعد أسبوعين من رفع الجرعة)**

الجرعة	٠,٧٥ مغ / كغ / اليوم	١ مغ / كغ /اليوم	١,٤مغ / كغ /اليوم
التاريخ			
الضغط الشرياني			
الكرياتينين			
eGFR			
البوتاسيوم			
الخضاب			
آحين / CREA في عينة بول عشوائية			

- **جدول المتابعة بعد الوصول للجرعة العظمى من losartan (زيارة كل ٢ – ٣ أشهر حتى نهاية الدراسة) .**

التاريخ	البوتاسيوم	الخضاب	الضغط الشرياني	الكرياتينين	eGFR	آحين/ CREA في عينة بول عشوائية	ظهور الآثار الجانبية

الدراسة العملية :

- الهدف من الدراسة .
- عينة الدراسة .
- مكان وزمان الدراسة .
- المواد وطرق الدراسة .
- نتائج الدراسة .
- المناقشة .
- التوصيات .

أولاً : الهدف من الدراسة :

الهدف هو دراسة فيما إذا كانت إضافة دواء حاصر لمستقبلات الأنجيوتانسين II (ARBs) إلى المعالجة بدواء مثبط للأنزيم القالب للأنجيوتانسين (ACEI) عند الأطفال المصابين بالقصور الكلوي المزمن سوف تنقص بشكل أكبر معدل البيلة البروتينية ، وبشكل متزامن أهمية هذه المشاركة في إنقاص معدل تدهور القصور الكلوي المزمن لديهم .

ثانياً : عينة الدراسة :

شملت الدراسة أطفالاً مصابين بالقصور الكلوي المزمن، ويحققون الشروط التالية :

١. العمر بين ٣ و ١٥ سنة .

٢. مصابون بقصور كلوي مزمن لأي سبب كان .

٣. معدل الرشح الكبي بين ٢٠ و ٦٠ مل / د / ١,٧٣ م ^{٢} .

٤. تم تحديد البيلة البروتينية بمعدل آحين / كرياتينين > ٠,٥ مغ / مغ في عينة بول عشوائية .

تم استبعاد الأطفال الذين لديهم الصفات السابقة مع :

١. وجود مرض وعائي كلوي .

٢. سوابق آثار جانبية مهمة لل ARBs أو ACEI .

ثالثاً : مكان وزمان الدراسة :

تم إجراء الدراسة في مشفى الأطفال الجامعي في دمشق ، دراسة عشوائية مستقبلية للأطفال المصابين بقصور كلوي مزمن ويحققون شروط الدراسة ابتداءً من تاريخ (١ – ٣ – ٢٠١٣) وحتى تاريخ (١ – ٣ – ٢٠١٥).

رابعاً : مواد وطرق الدراسة :

تم إجراء الدراسة على ٢٨ طفلاً مصاباً بقصور كلوي مزمن مستوفيي الشروط السابقة ، بين عامي ٢٠١٣ و ٢٠١٥ .

شملت 13 ذكر و 15أنثى، بغض النظر عن سبب القصور الكلوي المزمن لديهم .

تم إجراء الدراسة وفق الخطوات التالية :

١. تم علاج جميع الأطفال المرضى بجرعة قياسية من Lisinopril ، حيث تم البدء بجرعة ٠,٢ مغ / كغ / اليوم ، مع زيادة الجرعة بشكل تدريجي بعد أسبوعين إلى ٠,٤ مغ / كغ / اليوم ، ثم بعد أسبوعين زيادة الجرعة إلى ٠,٦ مغ / كغ / اليوم (الجرعة العظمى) ، وذلك لتضبط إلى المستوى القياسي ، أي يجب أن تكون الجرعة عند جميع المرضى وصلت إلى ٠,٦مغ / كغ / يوم ، وذلك لنضمن أن تأثير المعالجة بال ACEI قد وصل إلى الدرجة العظمى قبل بدء العلاج بالدواء الآخر .

تمت مراقبة الأطفال قبل و بعد كل مرة يتم فيها رفع الجرعة من خلال إجراء تحاليل دموية (بولة – كرياتينين – شوارد – خضاب الدم) ، وتحاليل بولية ((آحين / كرياتينين في عينة بول عشوائية) ، ومراقبة سريرية ومراقبة ضغط الدم الشرياني ، وذلك لتجنب حدوث آثار جانبية مهمة للدواء .

٢. اختيار عشوائي : تم اختيار الطفل بشكل عشوائي ليعالج بال ARBs (LOSARTAN) أو الغفل PLACEBO .

٣. العلاج بال ARBs (LOSARTAN): تم اختيار المجموعة الأولى وتتألف من ١٠ أطفال ، و البدء بجرعة ٠.٧٥ مغ / كغ / اليوم ، وتم رفع الجرعة بشكل تدريجي كل أسبوعين ، حتى الوصول إلى الجرعة العظمى ١.٤ مغ / كغ / يوم . وأيضاً أثناء رفع الجرعة تمت مراقبة الطفل لتجنب حدوث آثار جانبية للدواء ، بنفس المراقبات السابقة لل ACEI .

٤. العلاج بال PLACEBO : تم اختيار المجموعة الثانية وتتألف من خمسة أطفال ،وتطبيق ال PLACEBO مع رفع الجرعة كل أسبوعين وإجراء نفس المراقبات .

٥. المتابعة : تمت متابعة الأطفال المشاركين في الدراسة كل ٢ – ٣ أشهر لمدة سنتين مع إجراء كرياتينين المصل والشوارد والخضاب و آحين / كرياتينين في عينة بول عشوائية وقياس ضغط الدم .

٦. تم إيقاف الدراسة عند ظهور آثار جانبية هامة للدواء مثل انخفاض الضغط أو ارتفاع البوتاسيوم أو ارتفاع الكرياتينين ارتفاعاً حاداً (أي ارتفاعاً أكثر من ٢٥ % من القيمة المسجلة قبل البدء بالدواء يستوجب عندها إيقاف الدراسة) ، مع محاولة إعادة إدخال الدواء للمريض بعد التحسن السريري أو المخبري والتصرف حسبه ، فقد استبعد عشرة مرضى بسبب الانخفاض الشديد والعرضي للضغط الشرياني، وذلك عند الوصول إلى الجرعة العظمى من الليزينوبريل وقبل إضافة اللوزارتان ، واستبعدنا مريضين بسبب ارتفاع الكرياتينين ارتفاعاً حاداً ، وكان لدينا مريض واحد لم يتابع الدراسة ولم يراجع المشفى .

٧ – الوسائل والأساليب الإحصائية المستخدمة في البحث : اعتمدنا في تحليل نتائج البحث على البرنامج الحاسوبي (Spss) حيث استخدمنا

الاختبارات التالية :

■ الانحرافات المعيارية والتكرارات والنسب المئوية .

■ اختبار ويلكيكسون لدراسة الاختلاف في قيم البيلة البروتينية بين بداية الدراسة ونهايتها ، وللتعرف على دلالة الفروق بين المجموعتين.

■ اختبار ستيودنت لدراسة الإختلاف في معدل تدهور الرشح الكبي بين بداية الدراسة ونهايتها ، وللتعرف على دلالة الفروق بين المجموعتين .

■ استخدم البرنامج (excel) لتوضيح نتائج البحث عن طريق الرسوم البيانية .

٨ - استمارة الموافقة المستنيرة على المشاركة بالدراسة :

لقد أُخذت موافقة الأهل على المشاركة في الدراسة حسب الإستمارة التالية :

أنا الدكتورة : رشا سليم تكريتي طالبة الدراسات العليا ماجستير في أمراض الكلية عند الأطفال في كلية الطب – جامعة دمشق ، أنفذ هذا البحث الذي يهدف إلى :

•دراسة أثر إضافة حاصرات مستقبلات أنجيوتانسين II إلى المعالجة بمثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتانسين في إنقاص البيلة البروتينية وتأخير تدهور وظائف الكلية عند الأطفال المصابين بالقصور الكلوي المزمن .

إن موافقتكم على الاشتراك في بحثنا هذا يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلقة بمرضكم لملء استبيان خاص بالبحث ،علماً بأن هذه المعلومات ضرورية لمتابعة حالتكم الصحية، وأود أن أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها ، كما سيتم ترميز المشاركين والمشاركات (إعطائهم أرقام دون ذكر أسماء) .

كذلك أتعهد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة المريض وعدم إعطاء أي دواء تجريبي أو أي تداخل دوائي أو استقصائي من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو بغير قصد .

كما أود أن أشير إلى أن المشارك (المريض / الشاهد) لن يحصل على أية تعويضات أو أي مقابل مادي ، كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات ، وسينال حقه من العناية الطبية اللازمة ، وعليه المشاركة ليست الزامية ولك الحرية الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها ، ولك حق الانسحاب متى شئت ، فمن يرغب المشاركة فليسجل اسمه مع التوقيع أسفل هذه الاستمارة .

الموافقة على المشاركة :

لقد قرأت الاستمارة الخاصة بالموافقة المستنيرة ، وأوافق طوعاً على الاشتراك في هذا البحث كمشارك ، وأدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أي أمر مع ضرورة الإجابة ، كما وأملك الحق في الانسحاب في أي وقت أشاء وأن ذلك لن يعرضني لأي ضرر ، وعليه أوقع :

الرقم المتسلسل المشارك :

التوقيع :

التاريخ :

ملاحظة :

بالنسبة للأشخاص الذين لا يجيدون القراءة والكتابة ، تم شرح هدف البحث لهم وأخذت موافقتهم الشفهية بحضور أحد الأهل .

خامساً :نتائج الدراسة :

تم تقسيم النتائج إلى قسمين :

- النتائج الأولية :

- الإختلاف في قيم البيلة البروتينية بين بداية الدراسة ونهايتها عند جميع المرضى .
- الإختلاف في معدل الرشح الكبي بين بداية الدراسة ونهايتها عند جميع المرضى .
- الإختلاف في قيم البيلة البروتينية ومعدل الرشح الكبي بين مجموعتي الدراسة .

- النتائج الثانوية :

- الإختلاف في الآثار الجانبية مع التركيز على الإرتفاع الحاد في كرياتينين الدم وبوتاسيوم الدم ، حيث تمت المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث الآثار الجانبية .
- مراقبة مستويات خضاب الدم .
- مراقبة الضغط الشرياني عند جميع المرضى المشاركين في الدراسة.

النتائج الأولية :

- *أولاً : الإختلاف في قيم البيلة البروتينية بين بداية الدراسة ونهايتها:*

أ - عند المجموعة الأولى (استخدام اللوزارتان مع الليزينوبريل) :

تم تطبيق اللوزارتان مع الليزينوبريل عند عشرة مرضى ، وتبين بالمقارنة بين بداية الدراسة ونهايتها انخفاض البيلة البروتينية عند سبعة أطفال منهم (70%) ، وارتفعت عند مريض واحد (10%) ، بينما بقيت كما هي عند مريضين فقط (20%) .

	المريض الأول	المريض الثاني	المريض الثالث	المريض الرابع	المريض الخامس	المريض السادس	المريض السابع	المريض الثامن	المريض التاسع	المريض العاشر
البيلة البروتينية عند بدء الدراسة (مغ/مغ)	3.7	0.4	0.1	0.35	2.3	0.75	6.8	0.35	0.17	0.30
البيلة البروتينية عند نهاية الدراسة (مغ/مغ)	0.4	0.9	0.05	0.10	0.14	0.33	0.1	0.33	0.15	0.21

جدول يبين الإختلاف في قيم البيلة البروتينية بين بدء الدراسة ونهايتها

عند مرضى المجموعة الأولى

ب – عند المجموعة الثانية (استخدام ال placebo مع الليزينوبريل):

تم استخدام ال placebo مع الليزينوبريل عند خمسة مرضى ، و تبين بالمقارنة بين بداية الدراسة ونهايتها ارتفاع البيلة البروتينية عند ثلاثة أطفال (60%) ، بينما بقيت كما هي عند مريض واحد (20%) وانخفضت عند مريض واحد(20%) ، كما يوضح الجدول التالي :

	المريض الأول	المريض الثاني	المريض الثالث	المريض الرابع	المريض الخامس
البيلة البروتينية عند بدء الدراسة (مع/مغ)	4.6	0.13	4.2	5.26	0.33
البيلة البروتينية عند نهاية الدراسة (مع/مغ)	3.5	0.2	32	8.5	0.35

جدول يبين الإختلاف في قيم البيلة البروتينية بين بدء الدراسة ونهايتها

عند مرضى المجموعة الثانية

- *ثانياً :الإختلاف في معدل الرشح الكبي بين بداية الدراسة ونهايتها* :

أ - عند المجموعة الأولى (استخدام اللوزارتان مع الليزينوبريل):

عند تطبيق اللوزارتان مع الليزينوبريل على عشرة مرضى ، وبالمقارنة بين بداية الدراسة ونهايتها ، تبين تحسن معدل الرشح الكبي عند ستة مرضى (60%) ، وتدهوره عند مريضين (20%) بينما بقي كما هو عند مريضين أيضاً (أي بنسبة 20% أيضاً) .

	المريض الأول	المريض الثاني	المريض الثالث	المريض الرابع	المريض الخامس	المريض السادس	المريض السابع	المريض الثامن	المريض التاسع	المريض العاشر
معدل الرشح الكبي عند بدء الدراسة (مل/د/١.٧٣م^2)	32	28	38	22	60	28	47	37	35	26
معدل الرشح الكبي عند نهاية الدراسة (مل/د/١.٧٣م^2)	23	40	58	55	60	39	49	25	84	71

جدول يبين الإختلاف في قيم الرشح الكبي بين بدء الدراسة و نهايتها

عند مرضى المجموعة الأولى

ب – عند المجموعة الثانية (استخدام ال placebo مع الليزينوبريل):

استخدم الplacebo مع الليزينوبريل عند خمسة مرضى ، وتبين بالمقارنة بين بداية الدراسة ونهايتها تدهور معدل الرشح الكبي عند ثلاثة مرضى(بنسبة 60%) بينما بقي كما كان عند بدء الدراسة عند مريضين (40%) ولكنه لم يتحسن أبداً عند أي مريض .

	المريض الأول	المريض الثاني	المريض الثالث	المريض الرابع	المريض الخامس
معدل الرشح الكبي عند بدء الدراسة (مل/د/١.٧٣م^2)	38	40	59	49	38
معدل الرشح الكبي عند نهاية الدراسة (مل/د/١.٧٣م^2)	31	42	50	40	38

جدول يبين الإختلاف في قيم الرشح الكبي بين بدء الدراسة ونهايتها

عند مرضى المجموعة الثانية

ملاحظة : تم اعتبار التغير في قيم الرشح الكبي عندما يرتفع أو ينخفض أكثر من ٢ مل /د/١,٧٣ م^{٢}.

ثالثاً: الإختلاف في قيم البيلة البروتينية ومعدل الرشح الكبي بين مجموعتي الدراسة :

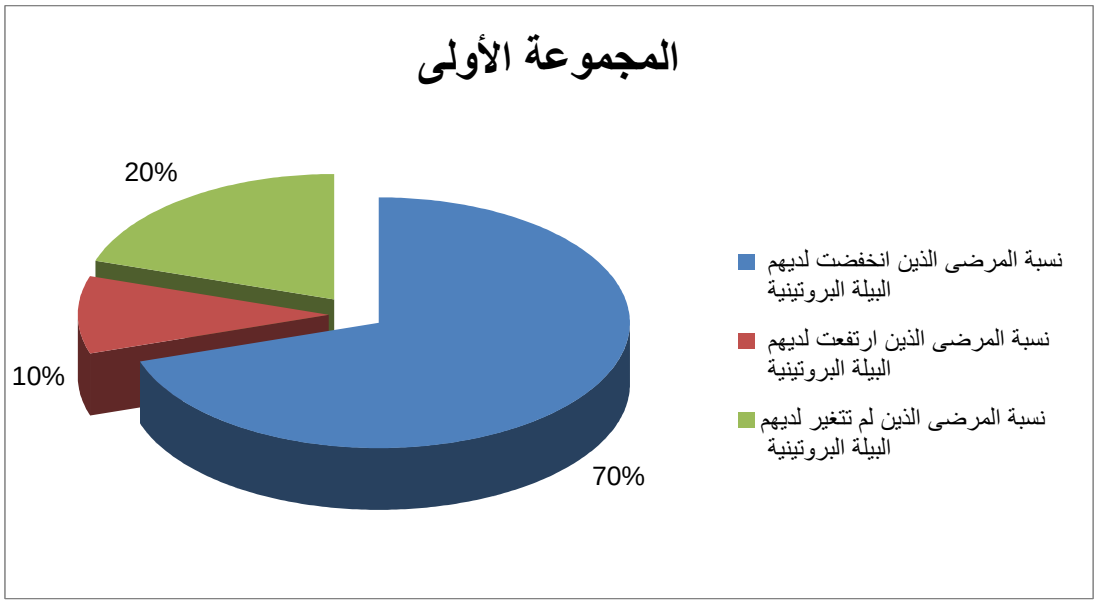
١ – البيلة البروتينية :

عند تطبيق اللوزارتان مع الليزينوبريل (المجموعة الأولى) على عشرة مرضى ، تبين انخفاض البيلة البروتينية عند سبعة أطفال (70 %) وارتفعت عند مريض واحد (10%) ولم تتغير عند مريضين (20 %) .

بينما عند تطبيق الplacebo مع الليزينوبريل(المجموعة الثانية) عند خمسة أطفال تبين انخفاض البيلة البروتينية عند طفل واحد ، أي بنسبة (20 %) ، وارتفعت عند ثلاثة مرضى أي بنسبة (60 %) ولم تتغير عند مريض واحد (20%) .

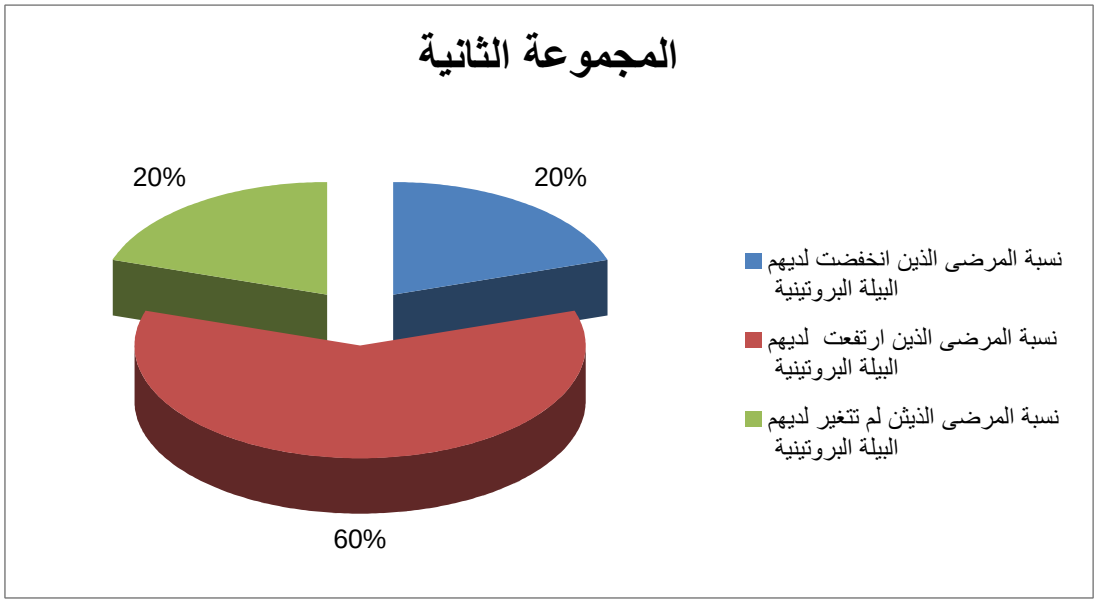
	المجموعة الأولى		المجموعة الثانية	
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية
العدد الكلي	10		5	
المرضى الذين انخفضت لديهم البيلة البروتينية	7	%70	1	%20
المرضى الذين ارتفعت لديهم البيلة البروتينية	1	%10	3	%60
المرضى الذين لم تتغير لديهم البيلة البروتينية	2	%20	1	%20

جدول يبين نسبة تحسن البيلة البروتينية عند مجموعتي الدراسة



مخطط بياني يبين نسب تغير البيلة البروتينية

في المجموعة الأولى



مخطط بياني يبين نسب تغير البيلة البروتينية

في المجموعة الثانية

٢ –الرشح الكبي :

عند تطبيق اللوزارتان مع الليزينوبريل عند المجموعة الاولى المؤلفة من عشرة أطفال ، تبين تحسن معدل الرشح الكبي عند ستة أطفال ، أي بنسبة (60 %) ، و تدهور عند مريضين (20 %) ، ولم يتغير عند مريضين أيضاً (20%) .

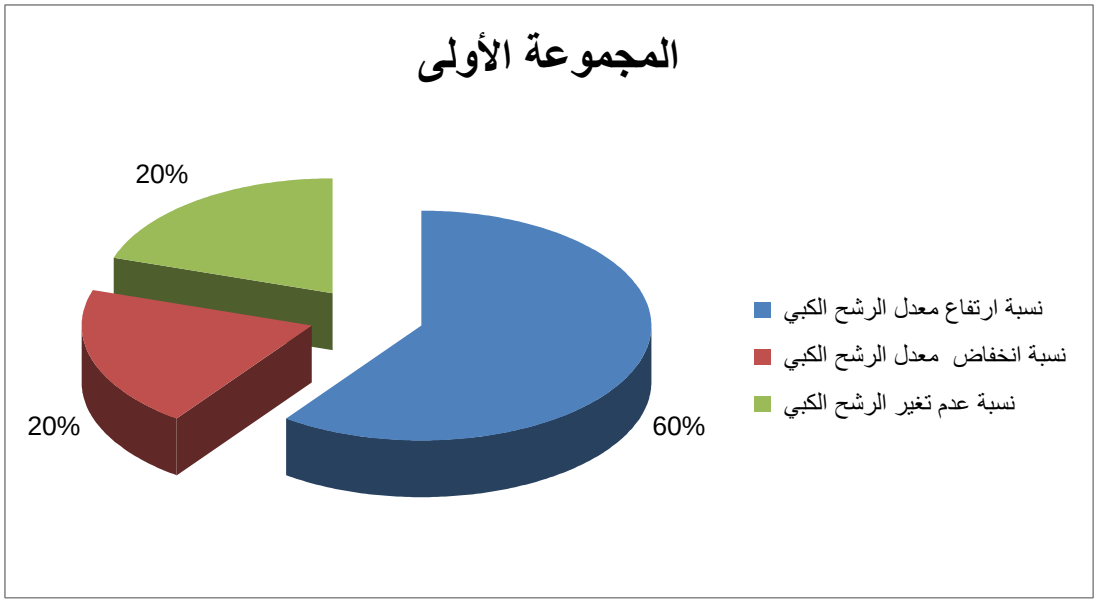
أما عند تطبيق ال placebo مع الليزينوبريل عند مرضى المجموعة الثانية المكونة من خمسة أطفال تبين عدم تحسن معدل الرشح الكبي عند أي مريض ، بل بالعكس انخفض عند ثلاثة مرضى (بنسبة 60 %) ,ولم يتغير عند طفلين (40 %).

كما يبين الجدول التالي :

	المجموعة الأولى		المجموعة الثانية	
	العدد	**النسبة المئوية**	**العدد**	**النسبة المئوية**
العدد الكلي	10		5	
المرضى الذين تحسن لديهم معدل الرشح الكبي	6	%60	0	%0
المرضى الذين انخفض لديهم معدل الرشح الكبي	2	%20	3	%60
المرضى الذين لم يتغير لديهم معدل الرشح الكبي	2	%20	2	%40

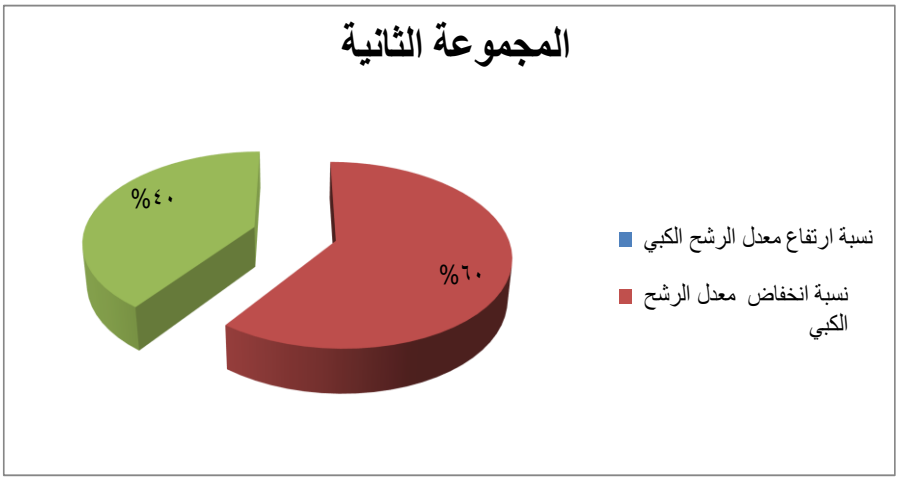
جدول يبين اختلاف معدل الرشح الكبي

بين مجموعتي الدراسة



مخطط بياني يوضح نسب اختلاف معدل الرشح الكبي

عند مرضى المجموعة الأولى



مخطط بياني يوضح نسب اختلاف معدل الرشح الكبي

عند مرضى المجموعة الثانية

النتائج الثانوية :

- أولاً : الإختلاف في الآثار الجانبية مع التركيز على الإرتفاع الحاد في كرياتينين الدم وبوتاسيوم الدم :

حيث تمت المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث الآثار الجانبية.

I. الارتفاع الحاد في كرياتينين الدم :

لقد وجد ارتفاعاً حاداً في كرياتينين الدم عند طفلين فقط من كامل العينة ،وذلك عند تطبيق الليزينوبريل وقبل الوصول إلى الجرعة العظمى منه وقبل البدء بتطبيق أي دواء آخر أيضاً ، لذلك تم إيقاف الليزينوبريل ولم نتمكن من إكمال الدراسة وتم استبعاد هذين المريضين ، الذين مثّلا نسبة 7 % من العينة الكلية (28 طفل).

لم يلاحظ ارتفاع الكرياتينين بشكل حاد عند باقي المرضى عند تطبيق الليزينوبريل مع اللوزارتان أو مع الplacebo ، بل كان الإرتفاع طفيفاً وأقل من ٢٥% من القيمة الأساسية ولم يستوجب إيقاف الدراسة .

II. إرتفاع بوتاسيوم الدم :

تبين إرتفاع البوتاسيوم فوق القيمة الطبيعية (4,8 ممول/ل) عند ثلاثة مرضى من المجموعة الأولى الذين طبق لهم اللوزارتان مع الليزينوبريل، وهذا يعادل نسبة 30% من كامل المجموعة الأولى ، مع العلم أن الإرتفاع لم يكن بالحدود التي تستوجب إيقاف الدراسة (> 6.5ممول/ل) والذي لم يشاهد عند أي طفل ويوضح هذا الجدول قيم البوتاسيوم عند كل مريض من مرضى المجموعة الأولى عند بدء الدراسة وعند نهايتها :

	المريض الأول	المريض الثاني	المريض الثالث	المريض الرابع	المريض الخامس	المريض السادس	المريض السابع	المريض الثامن	المريض التاسع	المريض العاشر
بوتاسيوم الدم عند بدء الدراسة (ممول/ ل)	4.8	3.1	3.8	4.8	4.5	4.5	4	4.6	4	4.5
بوتاسيوم الدم عند نهاية الدراسة (ممول/ ل)	4.5	4	3.5	4.5	3.5	4.8	5.3	5.8	5	4

جدول يبين إختلاف قيم بوتاسيوم الدم في المجموعة الأولى

بين بدء الدراسة ونهايتها

أما في المجموعة الثانية التي طبق لهم الليزينوبريل مع الplacebo ، تبين إرتفاع البوتاسيوم فوق القيمة الطبيعية (4.8 ممول / ل) عند مريض واحد فقط أي بنسبة 20% .

	المريض الأول	المريض الثاني	المريض الثالث	المريض الرابع	المريض الخامس
بوتاسيوم الدم عند بدء الدراسة (ممول/ ل	5	4.7	3.4	3.5	3.7
بوتاسيوم الدم عند نهاية الدراسة (ممول/ ل)	5.7	4.5	3.5	4.2	3.2

جدول يبين اختلاف قيم بوتاسيوم الدم في المجموعة الثانية

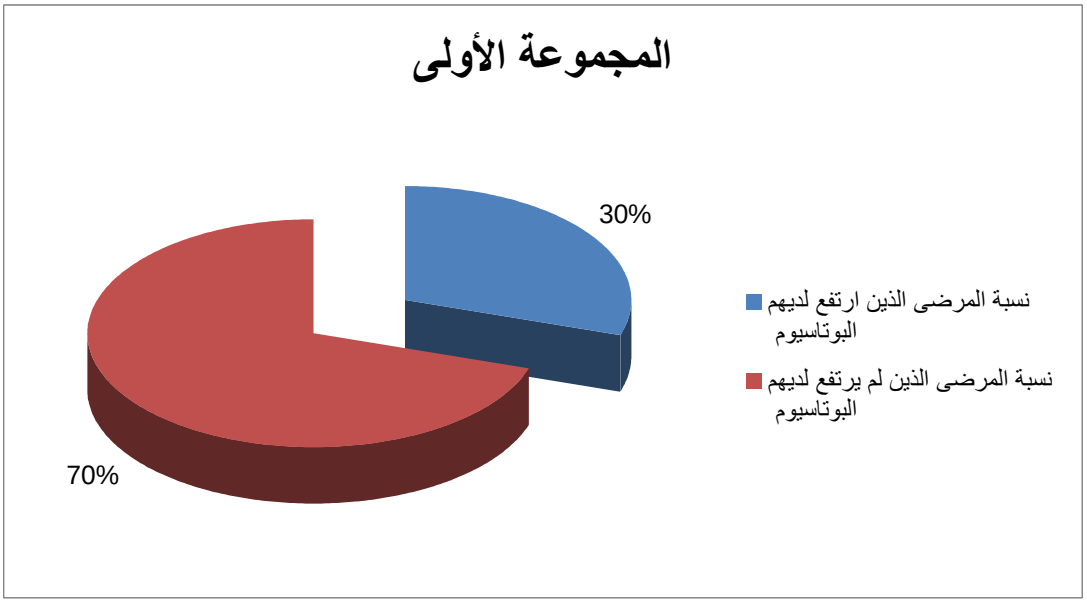
بين بدء الدراسة ونهايتها

ويوضح الجدول التالي مقارنة بين المجموعتين من حيث نسبة ارتفاع بوتاسيوم الدم فوق القيمة الطبيعية عند كل مجموعة :

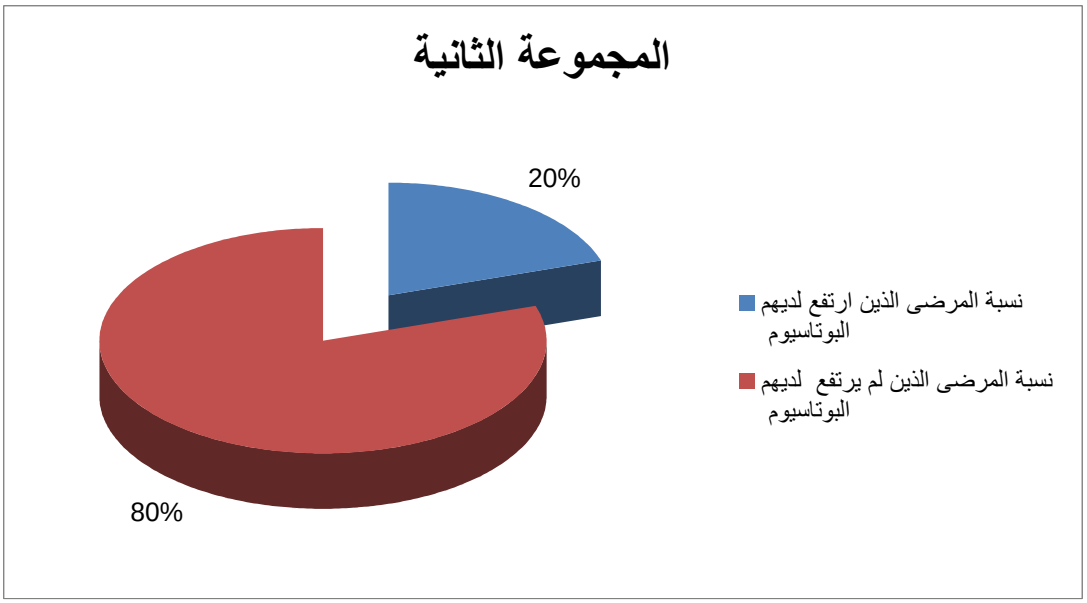
	المجموعة الأولى		المجموعة الثانية	
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية
العدد الكلي	10		5	
المرضى الذين ارتفع لديهم بوتاسيوم الدم فوق القيمة الطبيعية	3	%30	1	%20
المرضى الذين لم يرتفع لديهم بوتاسيوم الدم فوق القيمة الطبيعية	7	%70	4	%80

جدول يبين إختلاف نسبة ارتفاع البوتاسيوم

بين مجموعتي الدراسة



مخطط بياني يوضح نسبة ارتفاع بوتاسيوم الدم فوق القيمة الطبيعية في المجموعة الأولى



مخطط بياني يوضح نسبة ارتفاع بوتاسيوم الدم فوق القيمة الطبيعية في المجموعة الثانية

ثانياً : مراقبة مستويات خضاب الدم :

لم يلاحظ انخفاض خضاب الدم عند المرضى سواء عند تطبيق الليزينوبريل مع اللوزارتان ، أو مع ال Placebo يمكن توضيح ذلك بالجدول التالي :

أ – المجموعة الأولى : اللوزارتان مع الليزينوبريل :

	المريض الأول	المريض الثاني	المريض الثالث	المريض الرابع	المريض الخامس	المريض السادس	المريض السابع	المريض الثامن	المريض التاسع	المريض العاشر
خضاب الدم عند بدء الدراسة (غ /دل)	11.7	11.6	12.6	10.3	12.5	8.3	9.2	10.5	11	10.5
خضاب الدم عند نهاية الدراسة (غ /دل)	10.8	10.9	11.4	10	11.8	9.5	9.3	9.8	10.1	11.8

جدول يبين اختلاف قيم خضاب الدم بين بداية الدراسة ونهايتها

عند مرضى المجموعة الأولى

ب – المجموعة الثانية : الليزينوبريل مع ال Placebo

	المريض الأول	المريض الثاني	المريض الثالث	المريض الرابع	المريض الخامس
خضاب الدم عند بدء الدراسة (غ /دل)	11.6	11	10.5	9.5	10.6
خضاب الدم عند نهاية الدراسة (غ /دل)	10.9	11.8	9.5	8.9	11.3

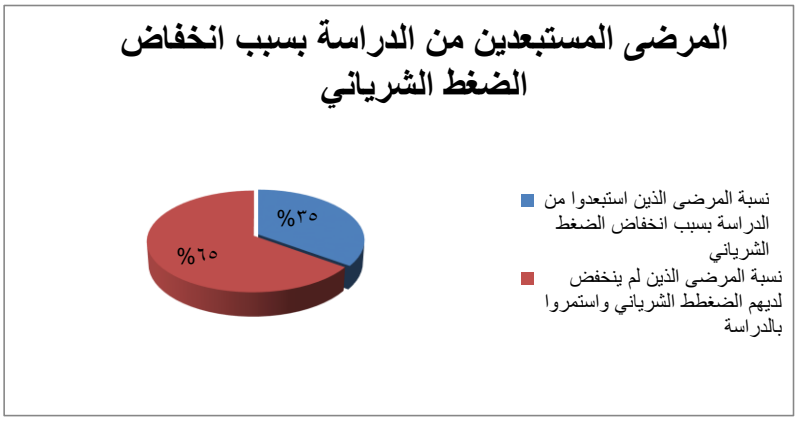
جدول يبين اختلاف قيم خضاب الدم بين بداية الدراسة ونهايتها

عند مرضى المجموعة الثانية

ملاحظة : تم اعتبار حدوث انخفاض في قيمة الخضاب بين بداية الدراسة ونهايتها، عندما تنخفض قيمة الخضاب أكثر من ٢ غ / دل عن القيمة الأساسية قبل تطبيق الدواء .

- ***ثالثاً: مراقبة الضغط الشرياني عند جميع الأطفال المشاركين في الدراسة:***

أثناء إجراء الدراسة تبين تطور انخفاض ضغط الدم الشرياني عند 10أطفال من جميع مرضى الدراسة(٢٨ طفلاً) ،أي بنسبة 35 % من كامل العينة ، وذلك عند الوصول إلى الجرعة العظمى من الليزينوبريل ، و كان انخفاض الضغط الشرياني انخفاضاً شديداً بحيث لم نتمكن من الاستمرار بالليزينوبريل ، وبالتالي لم نستطيع إضافة اللوزارتان أو ال placebo ، بل اضطررنا إلى إيقاف الليزينوبريل ، واستبعاد هؤلاء الأطفال من الدراسة بشكل نهائي ، وذلك بعد محاولات متكررة من إعادة إدخاله بشكل تدريجي أكثر ومع مراقبة أشد دون فائدة ، حيث ترافق انخفاض الضغط الشرياني الشديد مع ظهور أعراض الدوار والوهن العام ، وكانت هذه الأعراض عكوسة عند إيقاف الدواء.



مخطط بياني يمثل نسبة المرضى المستبعدين

بسبب انخفاض الضغط الشرياني

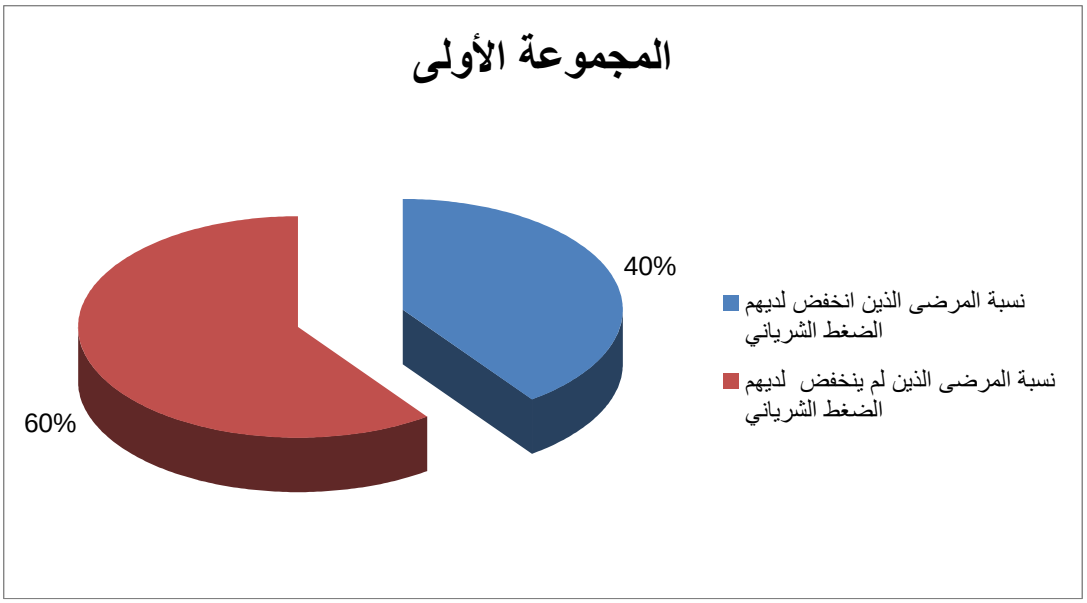
أما بالنسبة لأطفال المجموعة الأولى والثانية فقد تبين انخفاض الضغط الشرياني عند أربعة مرضى من المجموعة الأولى (40%) ومريض واحد

فقط من المجموعة الثانية (20%) ،حيث لم يكن هذا الانخفاض انخفاضاً شديداً ولم يستوجب إيقاف الدراسة بل كان على الحد الأدنى للقيمة الطبيعية حسب العمر والجنس .

باقي الأطفال بقي لديهم الضغط الشرياني ضمن الحدود الطبيعية(60%) من المجموعة الأولى ، و (80%) من المجموعة الثانية .

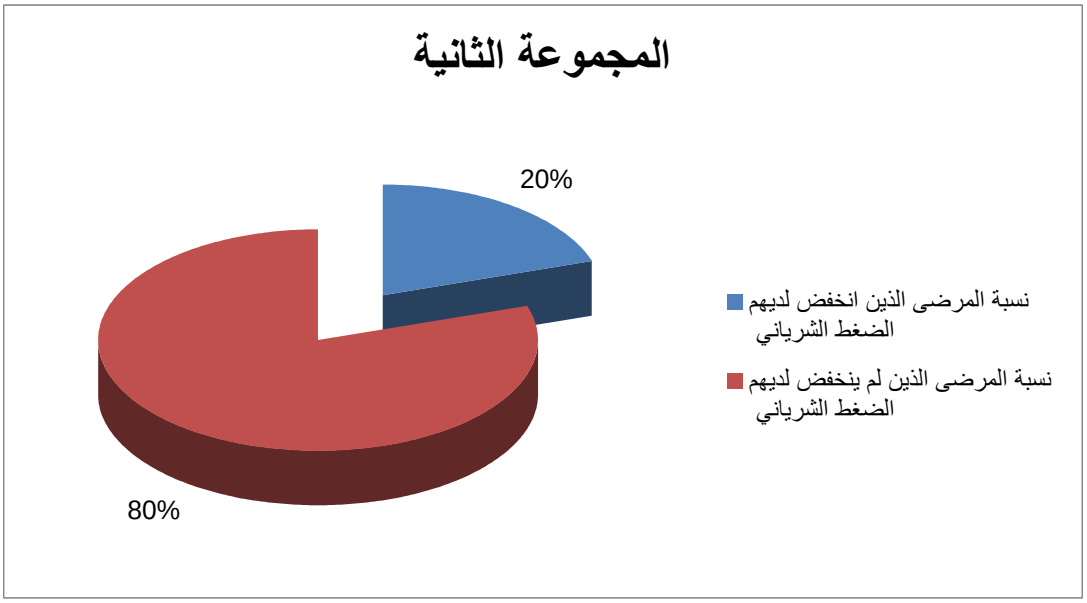
	المجموعة الأولى		المجموعة الثانية	
	العدد	**النسبة المئوية**	**العدد**	**النسبة المئوية**
العدد الكلي	10		5	
المرضى الذين انخفض لديهم الضغط الشرياني	4	%40	1	%20
المرضى الذين لم ينخفض لديهم الضغط الشرياني	6	%60	4	%80

جدول يبين نسبة انخفاض الضغط الشرياني عند مجموعتي الدراسة



مخطط بياني يوضح نسبة انخفاض الضغط الشرياني

عند مرضى المجموعة الأولى



مخطط بياني يوضح نسبة انخفاض الضغط الشرياني

عند مرضى المجموعة الثانية

سادساً : المناقشة :

شملت الدراسة 28 طفلاً مريضاً مصاباً بالقصور الكلوي المزمن ، 13ذكر و15 أنثى ، منهم 12 طفلاً تم استبعادهم بسبب ظهور آثار جانبية للأدوية و لم نتمكن من إكمال الدراسة عندهم ، اثنان منهم تطور لديهم ارتفاع كرياتينين الدم بشكل حاد ، وعشرة منهم تطور لديهم انخفاضاً مهماً في ضغط الدم الشرياني .

ولدينا طفل واحد لم يراجع المشفى ولم يتابع الدراسة .

أما باقي مرضى العينة (15 مريضاً) تم تقسيمهم إلى مجموعتين :

المجموعة الأولى : مرضى طبق لهم ليزينوبريل مع لوزارتان وكان عددهم عشرة مرضى .

المجموعة الثانية : مرضى طبق لهم ليزينوبريل مع placebo ،عددهم خمسة مرضى.

تمت مقارنة الدراسة مع الدراسات العالمية من حيث :

البيلة البروتينية – معدل الرشح الكبي – الآثار الجانبية .

أولاً : البيلة البروتينية :

- في دراستنا تبين :

بإستخدام إختبار ويلكيكسون لدراسة الإختلاف بقيم البيلة البروتينية بين مجموعتي الدراسة تبين أن القيمة المعنوية للإختبار كانت (P value = 0.037) وهي أصغر من 0.05، وبالتالي نجد أن هناك فروق معنوية وفعلية بين مجموعتي الدراسة .

عند المجموعة الأولى تبين أن 70% من المرضى انخفضت لديهم البيلة البروتينية ، هذه النسبة جيدة ،بينما ارتفعت عند 10% فقط من المرضى. بالمقارنة مع المجموعة الثانية وجد أن البيلة البروتينية انخفضت عند 20% فقط من المرضى و ارتفعت عند 60 % ، وبالتالي يفضل استخدام الليزينوبريل مع اللوزارتان ، حيث تم إيقاف الدراسة قبل نهايتها، لكن بعد أخذ النتائج و إدراجها ضمن الإحصائيات وذلك عند المرضى الثلاثة من المجموعة الثانية الذين ارتفعت لديهم البيلة البروتينية وتم إضافة اللوزارتان بدلاً من الplacebo مع الليزينوبريل وذلك لنضمن عدم حرمان هؤلاء المرضى من التأثير الإيجابي للعلاج بال ARBs .

وبالمقارنة مع الدراسة العالمية الأولى التي أجريت في عام [41]2006:

SlodowskaJ,Antoniewicz S . litwin M , Greda R

حيث طبق الليزينوبريل مع اللوزارتان على مجموعة واحدة من المرضى مؤلفة من 11 مريض ، وجد انخفاض البيلة البروتينية عند 8 من المرضى أي بنسبة 72 % ، بينما ارتفعت عند مريضين (18 %) ، ولم تتغير عند مريض واحد فقط (9%) بينما في الدراسة الثانية [42]عام 2000 ، كانت نسبة المرضى الذين انخفضت لديهم البيلة البروتينية والمستخدم لهم الليزينوبريل فقط (وعددهم 22 مريض) 45 % (أي عند عشرة مرضى)، بينما نسبة انخفاضها عند المرضى المستخدم لهم الليزينوبريل

مع اللوزارتان (وكان عددهم 42)33% أي انخفضت عند 14 مريضاً (مع قيمة p = 0.030)،لكن هذا مخالف لدراستنا كما يوضح هذا الجدول

	البيلة البروتينية	دراستنا		الدراسة الأولى		الدراسة الثانية	
		العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة
المرضى الذين طبق لهم ليزينوبريل مع اللوزارتان	العدد الكلي	10		11		42	
	انخفاض	7	%70	8	%72	14	%33
	ارتفاع	1	%10	2	%18	-	-
	عدم التغير	2	%20	1	%9	-	-
المرضى الذين طبق لهم الليزينوبريل مع ال placebo	العدد الكلي	5				22	
	انخفاض	2	% 20			10	%45
	ارتفاع	3	%60				
	عدم تغير	1	%20				
قيمة p		0.037				0.030	

جدول يبين مقارنة بين دراستنا والدراسات العالمية من ناحية البيلة البروتينية

ثانيا : معدل الرشح الكبي :

- في دراستنا :

عند دراسة الإختلاف في قيم معدل الرشح الكبي بين مجموعتي الدراسة بواسطة اختبار ستيودنت t لعينتين مرتبطتين ، كانت القيمة المعنوية لهذا الأختبار هي (P value= 0.006) وهي أصغر من 0.05 وعندها تكون النتيجة أنه توجد فروق هامة و معنوية في معدل تدهور الرشح الكبي بين المجموعتين .

عند المجموعة الأولى : تبين تحسن في قيم معدل الرشح الكبي حيث وجد تحسن ملحوظ عند 6 مرضى من عشرة مرضى طبق لهم الليزينوبريل مع اللوزارتان ، وهذا يعادل نسبة 60% ، وانخفض عند مريضين (20%) ، وبقي كما هو عند مريضين أيضاً (20%) .

بينما في المجموعة الثانية لوحظ تدهور في معدل الرشح الكبي عند ثلاث مرضى أي(60%) من المرضى ، وبقي كما هو عند مريضين (40%).

وبالتالي استخدام الليزينوبريل مع اللوزارتان حسن بشكل كبير من معدل الرشح الكبي بالمقارنة مع استخدام الليزينوبريل مع ال placebo ، وهذا يتوافق مع الدراسات العالمية ، ففي الدراسة العالمية الأولى[41] عام 2006 : وجد تحسن ال GFR عند 8مرضى من أصل 11 طبق لهم الليزينوبريل مع اللوزارتان وذلك يعادل نسبة (72 %)، ولوحظ انخفاض في الGFR عند 3 من 11 أي بنسبة (27.7%). أما بالمقارنة مع الدراسة العالمية الثانية [42] عام2000 ، كانت نسبة تحسن الGFR عند المرضى المستخدم لهم الليزينوبريل مع اللوزارتان والذين بلغ عددهم (٤٢ مريضاً) 33% أي عند 14 مريضاً ، بينما نسبة تحسنه عند مرضى طبق لهم الليزينوبريل لوحده (عددهم ٢٢ مريضاً) كانت (45%) أي عند 10 مرضى وهذا يخالف دراستنا.

	معدل الرشح الكبي	دراستنا		الدراسة الأولى		الدراسة الثانية	
		العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة
المرضى الذين طبق لهم ليزينوبريل مع اللوزارتان	العدد الكلي	10		11		42	
	تحسن	6	%60	8	%72	14	%33
	انخفاض	2	%20	3	%28	-	-
	عدم تغير	2	%20			-	-
المرضى الذين طبق لهم الليزينوبريل مع الplacebo	العدد الكلي	5				22	
	تحسن	0	% 0			10	%45
	انخفاض	3	%60				
	عدم تغير	2	%40				
قيمة p		0.006					

جدول يوضح مقارنة بين دراستنا و الدراسات العالمية

من حيث اختلاف معدل الرشح الكبي

ثالثاً : الآثار الجانبية :

- في دراستنا :

تم استبعاد 12طفل بسبب ظهور آثار جانبية هامة وهي انخفاض الضغط الشرياني وارتفاع كرياتينين الدم بشكل حاد .

١– ارتفاع كرياتينين الدم الحاد :

ارتفع الكرياتينين بشكل حاد عند مريضين من كامل العينة ، وتم استبعادهم من الدراسة ويشكلون نسبة 7% .

بينما في الدراسة العالمية الثانية [42] تم إيقاف الدراسة عند 6مرضى (بما يعادل 9.3 %) بسبب ارتفاع كرياتينين الدم الحاد .

	دراستنا	الدراسة الأولى	الدراسة الثانية
العدد الكلي	28	11	64
عددالمرضى المستبعدين بسبب ارتفاع كرياتينين الدم الحاد	2	-	6
النسبة	%7	-	% 9.3

جدول مقارنة بين دراستنا والدراسات العالمية من ناحية ارتفاع كرياتينين الدم الحاد

٢– ارتفاع بوتاسيوم الدم :

ارتفع البوتاسيوم فوق القيمة الطبيعية (٤,٨ ممول/ل)عند ثلاثة مرضى أي (30 %) من الذين طبق لهم ليزينوبريل مع اللوزارتان ، بالمقارنة مع ارتفاعه عند مريضين (20 %) طبق لهما ليزينوبريل مع ال placebo

قد يكون تفسير ذلك تفاقم التأثير الجانبي للدوائين باستخدامهما معاً فيرفعا البوتاسيوم أكثر من استخدام الليزينوبريل لوحده ، وهذا مشابه للدراسة العالمية الأولى[41] حيث ارتفع البوتاسيوم لدى سبعة أطفال من أصل ١١ مريض طبق لهم الليزينوبريل مع اللوزارتان أي بنسبة ٦٣ % .

	ارتفاع البوتاسيوم	دراستنا		الدراسة الأولى	
		العدد	النسبة	العدد	النسبة
المرضى الذين طبق لهم ليزينوبريل مع اللوزارتان	**العدد الكلي**	10		11	
	المرضى الذين ارتفع لديهم البوتاسيوم	3	%30	7	%63.6
المرضى الذين طبق لهم الليزينوبريل مع ال placebo	**العدد الكلي**	5		-	-
	المرضى الذين ارتفع لديهم البوتاسيوم	1	% 20	-	-

جدول مقارنة بين دراستنا والدراسات العالمية من حيث ارتفاع بوتاسيوم الدم

٣ – انخفاض خضاب الدم :

لم يلاحظ في دراستنا انخفاضاً في خضاب الدم عند أي مريض في المجموعتين ، هذا يدل على أنه لم يكن هناك تأثير جانبي مهم لليزينوبريل واللوزارتان على خضاب الدم ، حيث تم اعتماد القيم الطبيعية لخضاب الدم عند كل مريض بحسب العمر و الجنس ، بالإضافة لذلك تمت المقارنة بين بداية الدراسة ونهايتها (أي الإعتماد على قيمة الخضاب المسجلة عند بدء الدراسة لكل مريض ومدى تغيرها عند الوصول إلى نهاية الدراسة) ، وذلك بسبب وجود عدد من الأطفال مشخص لهم منذ بداية الدراسة فقر دم بسبب المرض الكلوي نفسه أو لأسباب أخرى ، و بالمتابعة لم يلاحظ عند هؤلاء الأطفال (بعد تطبيق الأدوية) انخفاض أكثر في خضاب الدم عن القيمة المسجلة في بدء الدراسة ، بل كانت القيم متشابهة تقريباً بين بدء و نهاية الدراسة .

٤ – انخفاض ضغط الدم الشرياني :

وجد انخفاضاً شديداً وعرضياً في ضغط الدم الشرياني عند عشرة مرضى من كامل العينة (٢٨ طفلاً) بما يعادل نسبة 35% ، وتم استبعادهم من الدراسة لعدم القدرة على استكمالها .

أما عند أطفال المجموعة الأولى فقد تبين انخفاض الضغط الشرياني عند أربعة منهم (40%) و واحد فقط من مرضى المجموعة الثانية(20%) هذا يعني أن استخدام الليزينوبريل مع اللوزارتان يعرض لانخفاض الضغط الشرياني أكثر من استخدام الليزينوبريل لوحده ، وذلك بسبب تآزر التأثير الخافض للضغط الشرياني لكلا الدوائين عند استخدامهما معاً.

ولكن لم يكن هذا الانخفاض شديداً وعرضياً ولم نضطر لإيقاف الدراسة ، بل تم إيقاف الليزينوبريل واللوزارتان لفترة زمنية محدودة (مختلفة حسب المريض تتراوح بين أسبوعين إلى ثلاثة أشهر) مع محاولات ناجحة في إعادة إدخال الدواء وتحمله بشكل جيد من قبل المرضى .

بالمقارنة مع الدراسات العالمية من ناحية حدوث انخفاض ضغط الدم الشرياني ، تبين في دراستنا حدوث انخفاض ضغط الدم الشرياني بشكل شديد وعرضي عند 35% من المرضى، بينما في الدراسة العالمية الأولى[41] و الثانية [42] لم يذكر حدوث انخفاض ضغط الدم الشرياني عند المرضى .

سابعاً : التوصيات :

■ وجد بتطبيق الليزينوبريل مع اللوزارتان انخفاض البيلة البروتينية عند70 % من المرضى، كما تبين تحسناً ملحوظاً في معدل الرشح الكبي عند60%من المرضى ، بينما تبين عند تطبيق الليزينوبريل مع ال placebo انخفاض البيلة البروتينية عند20% من المرضى وارتفاعها عند60%، ولكن لم يتحسن الرشح الكبي عند أي مريض ، بالعكس تدهور عند60% من المرضى ، بالتالي فإن إضافة حاصرات مستقبلات

الأنجيوتانسين II إلى المعالجة بمثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتانسين آمن ومهم وفعال في إنقاص البيلة البروتينية و تدهور الرشح الكبي و تأخير ترقي القصور الكلوي المزمن .

■ لكن بوجود نسبة 35 % من المرضى انخفض لديهم الضغط الشرياني بشكل شديد و عرضي ، ونسبة 7 % ارتفع لديهم كرياتينين الدم بشكل حاد ، وذلك عند إضافة الليزينوبريل لوحده ، وظهور ارتفاع بوتاسيوم المصل > 4.8 ممول/ل عند 30 % من المرضى وحدوث انخفاض الضغط الشرياني عند 40 % من المرضى عند تطبيق ARBs و ACEI معاً ، لذلك يوصى بإجراء ما يلي :

١ – إضافة حاصرات مستقبلات الأنجيوتانسين II إلى المعالجة بمثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتانسين عند كل مريض تتوفر لديه شروط الدراسة السابقة ، مع رفع تدريجي للجرعة .

٢ – يجب عند كل مرة يتم فيها رفع الجرعة إجراء :

- تقييم مخبري : كرياتينين الدم ، بوتاسيوم الدم ، خضاب الدم ، آحين / كرياتينين في عينة بول عشوائية .

- تقييم سريري : وزن وطول المريض وقياس ضغط الدم الشرياني .

- حساب ال GFR .

٣ – في حال ظهور أي من الآثار الجانبية للدواء ، محاولة تخفيض الجرعة أو إيقاف الدواء لمدة زمنية محدودة ، مع محاولة إعادة إدخال الأدوية والاستمرار بالمراقبات .

٤ – في حال عدم القدرة على إعادة إدخال الدواء بسبب الآثار الجانبية يجب إيقاف الدواء أو إبقاء المريض على الجرعة التي لم تسبب له آثار جانبية مع الاستمرار بالمراقبة .

المراجع :

REFERENCES :

1 _ Stapheton FB , Andreolis , Ettenger R et al.

2- The National Kidney Foundation (NKF) Kidney Disease Outcome Quality initiative K/DOQI

3- Hogg RJ ,Furth S,Lemley KV et al . National Kidney FoundationDisease Outcome Quality initiative, clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents , evaluation , classification and stratification .pediatrics 111 ;1416 ,2003

4- Wassner SJ , Baum M . Chronic renal failure physiology and management In ; Barratt MT ,A Vner ED , Harmon WE , editor S , Pediatric Nephrology 4 th edition Philadelephia : Lippincott Williams and Wilkins , 1999 .P 1155-82 .

5 – United State Renal Data System , Excerpts from: the USRDS 2000 annual data report ;Atlas of end stage renal Disease in the United States AM J Kidney Dis 2000 , 36 (supple 2) . S127 .

6 - USRDS 2004 Annual Data Report : Atlas of ESRD in US 2004 .

7 – AM J Kidney 2002 , 39 s1-s 260

8- Ingelfinger JR – Weight for gestational age as

abaseline predictor of kidney function in adulthood . AM J Kidney Disease 2008 , s1 : 1-4 .

9- Collins AJ –foley R Herzog Cet al. Excerpts from the United States Renal data system 2007 annual data report AM J Kidney Disease 2008 -51 , S1-320.

10- Ardissino G , DaccoV,Testa S et al . Epidemiology of chronic renal failure in children : data from the Italkid project . pediatrics 111 : e 382 ,2003 .

11 – Van der Heijden BJ ,Van Dijk PC, Verier Jones K ,Jager KJ ,Briggs JD . Renal replacement therapy in children : data from 12 registries in Europe , PediatrNephrol 19 : 213 – 2004 .

12 – Nelson – Text book of pediatric saundeers , 16 ed , 2000.

13 – NARTCS . 2005 Annual Report Rockville MD emmes . 2005 .

14 – Goodhart JH . The vagaries of renal disease . Br Med J 1:1183 , 1890

15 – Schaefer F ,Seidel C , Binding A et al . Pubertal growth in chronic renal failure pediatric Res 1990 -28 – 5 – 10 .

16 – Eschbach JW , Funk PD , Adamson J , et al . Erythropioesis in patients with renal failure undergoing chronic dialysis . N Engl J Med 1967

,276 : 653 -8 .

17 – Goinigle RJS , Boineau FG , Beckman B , et al . Erythropoientin and inhibitors of in vitro erythropoiesis in the development of anemia in children with renal disease J Lab Med 1985 – 150 : 449-58 .

18 – GortrmakerSL , Walker DK , Weitzman M , et al . Chronic condition , Socioeconomic risks , and behavioral problems in children and adolescent pediatrics 1990- 85 : 267,76 .

19 – Mauro Verrelli , MD , FR , CPC ,FACP , e medicine – chronic Renal failure , Emedicine World Medical Library , November 5 , 2004 .

20 - Seikaly MG , Hopl , Emmettl , Fine RN , Tejani A , Chronic Renal Insufficiency in children , the 2001 Annual Report of the NARRTCS , PediatorNephrol . 2003 Aug , 18 -796 – 804 , 2003 .

21--kidney International supplements ,KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease .

22 _ Zola C , Benigni A , Remuzzi G ,Protein overload activates proximal tubular cells to release vasoactiy and inflammatory mediators . EXP Nephrol 7: 420 , 1999.

23 – USRDS United States Renal Data system.

24 - Serra A, Romero R, Lopez D et al. Renal injury in the extremelyobese patients with normal renal function. Kidney Int 2008;73:947–955.

25 - Sandhu S, Wiebe N, Fried LF et al. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. J Am SocNephrol 2006;17:2006–2016.

26 - Li X, Yang HY, Giachelli CM. Role of the sodium-dependent phosphatecotransporter, Pit-1, in vascular smooth muscle cell calcification.
Circ Res 2006;98:905–912.
27 -Feig DI, Mazzali M, Kang DH et al. Serum uric acid: a risk factor and
a target for treatment? J Am SocNephrol 2006;17:S69–73.

28 - 41. Jaimes EA, Tian RX, Raij L. Nicotine: the link between cigarette
smoking and the progression of renal injury? Am J Physiol Heart
CircPhysiol 2007;292:H76–82.

29 - Rossert J, Eckardt KU. Erythropoietin receptors: their role beyond
erythropoiesis. Nephrol Dial Transplant 2005;20:1025–1028.
30 _ Shata , IF , Flynn JT . Hypertension in children with chronic kidney disease . Adv chronic kidney Dis 2005 , 12 : 378 – 384.

31 – HadtsteinC,SchaeferF,Hypertension in children with chronyc kidney disease , pathophysiology and management . PediatrNephrol 2008 , 23. 363-371.

32_ Mitsnefes M , Ho Pl , McEneryPt . Hypertension and progression of chronic renal insufficiency in children : a report of the North American pediatric Renal Transpdant Cooperative Study (NAPRTCS).

J Am SocNephrol 2003 ,1003 ,14 : 2618 – 2622.

33_ Ardissino G , AVO LIO L , Dacco V et al.Longterm outcome of vesicoupeteral reflux associated chronic renal failure in children data from the ITALKID project . J urol 2004 , 172 : 305 – 310 .

34_ Reich HN , Troyanov S , ScholeyJw et al . Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy . JAM SOC Nephrol 2007 : 18 – 317 - 3183 .

35 _ Kunz R , Friedrich C , Wolbers M et al . Meta – analysis : effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the rennin angiotensin system on proteinuria in renal disease – Ann Intern Med . 2008 , 148 – 30.

36_ Ruggenenti P , Perna A , Remuzzi G . Retarding progression of chronic renal disease , the neglected issue of residual protinuria , kidney Int 2003 ,63: 2254 – 2261 .

37_ Effect of strict Blood pressure control and ACEI inhibiton on progression in pediatric patients .

38 – Wuhl . E Mehls O , Schaefer F . Antihypertension and antiproteinuria efficacy of RAMIPIL in children with chronic renal failure kidney Int 2004 ,768 -776 .

39 _ Hunsicker LG , Adler S , Cagginula ,A et al . Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study Kidney

Int 51 : 1908 , 1997 .

40 _ Peterson JC , Adlers , Burkart JM et al .

Blood Pressure Control , Proteinuria and the progression of renal disease . The Modification of Diet in Renal Disease Study . Ann Intern Med 123:754 .1995.

41 -Litwin M1, Grenda R, Sladowska J, Antoniewicz Department of Nephrology, Kidney Transplantation and Arterial Hypertension, The Children's Memorial Health Institute, AlejaDzieciPolskich 20, 04736, Warsaw, Poland. m.litwin@czd.pl

42 -Ruilope LM1, Aldigier JC, Ponticelli C, Oddou-Stock P, Botteri F, Mann JF.