

او که هر چه هست و نیست رقم زند

هر چه باشد و بینیم اراده ی اوست

و هر چه خواهد و شویم

سرنوشت ماست

یاد می کنیم چنین خدایی را...



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان
دانشکده دارو سازی و علوم دارویی
مرکز تحقیقات فارماسیوتیکس

پایان نامه دکترای عمومی دارو سازی

عنوان:

ارزیابی اثرات آملودیپین و دیلتیازم در تعدیل دوز سیکلوسپورین با توجه به غلظت
(C₂) در بیماران دریافت کننده کلیه پیوندی در بیمارستان افضل پور کرمان

توسط:

فرناز افضل

به راهنمایی:

دکتر سید مجتبی سهروردی

دکتر جلال آزمندیان

۱۳۸۸ / ۳ / ۱۷

مرکز تحقیقات فارماسیوتیکس
شعبه دارو

شماره پایان نامه: ۵۱۵

آذرماه ۱۳۸۷

۱۱۳۲۸۲

تقدیم به دو فرشته ای که

زیباترین عشق شایسته ی آنهاست

پدرم و مادرم...

اساتید گرامی

دکتر مجتبی سهروردی و دکتر جلال آزمندیان

با سپاس از پندهایتان

که روشنی بخش امروز است

و امید بخش فردا ...

خلاصه

مقدمه: افزایش فشارخون، هیپراوریسمی و نفروتوکسیسیتی از عوارض شایع درمان با سیکلوسپورین در بیماران دریافت کننده کلیه پیوندی است. نتایج مطالعات گذشته نشان می دهد که داروهای بلوک کننده کانال کلسیمی می توانند سطح سرمی سیکلوسپورین را افزایش داده و عملکرد کلیه پیوندی را در بیماران که تحت درمان با سیکلوسپورین هستند، بهبود بخشند. هدف از این مطالعه ارزیابی و مقایسه اثرات دو داروی آملودیپین و دیلتیازم بر تعدیل دوز سیکلوسپورین با توجه به غلظت صبحگاهی (مینیمم) و ساعت دوم پس از مصرف دارو (ماکزیمم) در بیماران دریافت کننده کلیه پیوندی که تحت درمان با سیکلوسپورین هستند، بود.

روش کار: این مطالعه مداخله ای تصادفی شده با کورسازی مشاهده کننده، بر روی ۱۲۰ بیمار دریافت کننده کلیه پیوندی که تحت درمان با سیکلوسپورین بودند، در بخش پیوند کلیه بیمارستان افضلی پوردرسالهای ۱۳۸۳-۱۳۸۵ انجام شد. بیماران در سه گروه ۴۰ نفره قرار گرفتند. در یکی از گروهها به صورت تصادفی به مدت ۳ ماه آملودیپین (۱۰-۵ mg/day) به گروه دیگر دیلتیازم (۱۸۰-۹۰ mg/day) تجویز شده و گروه سوم (گروه کنترل) داروی بلوک کننده کانال کلسیمی مصرف نمی کردند. داده ها در سه گروه با تست های ANOVA، Post Hoc و Correlation تجزیه و تحلیل شدند.

یافته ها: دیلتیازم به طور معنی داری میانگین دوز مورد نیاز سیکلوسپورین را از $۱۷۵ \pm ۲۰/۲$ mg/d به $۱۲۲ \pm ۲۰/۲$ mg/d کاهش داد ($P < ۰,۰۰۱$) میانگین دوز سیکلوسپورین در گروه آملودیپین نیز تا $۲۱/۷ \pm ۱۴۱$ mg/d کاهش یافت که از نظر آماری نیز معنی دار بود ($P < ۰,۰۰۱$). مینیمم و ماکزیمم فشارخون در گروه آملودیپین در مقایسه با گروه دیلتیازم بطور معنی داری کمتر بود ($P = ۰,۰۴۸$) و ($P = ۰,۰۲۷$). در گروه دیلتیازم در مقایسه با گروه کنترل سطح کلسترول به صورت معنی داری کمتر بود ($P = ۰,۰۲۸$) اما سایر پارامترهای مورد بررسی تفاوت معنی داری بین گروه های آملودیپین یا دیلتیازم در مقایسه با گروه کنترل نداشتند.

بحث و نتیجه گیری: دیلتیازم و آملودیپین در تجویز توام با سیکلوسپورین به خوبی تحمل شده و عارضه سوئی بر عملکرد عضو پیوندی نداشتند. نتایج این بررسی نشان می دهد که از این دو داروی بلوک کننده کانال کلسیمی میتوان بطور مؤثری به منظور کاهش دوز مورد نیاز سیکلوسپورین، در بیماران استفاده کرد. همچنین این تعدیل دوز به جنسیت ارتباطی نداشت.

واژه های کلیدی: سیکلوسپورین، دیلتیازم، آملودیپین، پیوند کلیه

Abstract

Background: Hypertension, hyperuricaemia and nephrotoxicity are some of common side-effects of cyclosporine A(CsA) treatment in renal transplant recipients. Previous studies suggest that calcium channel blockers(CCB) can increase serum level of CsA and may improve graft function in patients who receive CsA. We have evaluated and compared the effects of diltiazem and amlodipine on the cyclosporine dose adjustment respecting trough and peak (C_{τ}) concentrations in renal transplant recipients treated with CsA.

Methods: This was a unicenter-Afzalipour Hospital-, observer-Blind randomized clinical trial in 120 renal transplant recipients who were treated with CsA. Patients received either amlodipine(5-10mg/day) or diltiazem (90-180mg/day) for 3 months and were compared with control group(no CCB). Data were analyzed using ANOVA, Post Hoc and Correlation tests.

Results: Diltiazem significantly decreased the mean of CsA dosage from 170 ± 32 to 122 ± 20.2 mg/d ($P < ., .01$). the mean of CsA's dose decreased to 111 ± 21.7 mg/d in amlodipine group which was significant, too ($P < ., .01$) .maximum and minimum of blood pressure in amlodipine group was significantly lower than diltiazem group ($P = ., .18$) and ($P = ., .27$). In diltiazem group cholesterol levels was significantly lower than control group ($P = ., .28$) but other parameters were not significantly different between amlodipine nor diltiazem groups comparing with control.

Discussion: Diltiazem and amlodipine were well tolerated in concomitant administration with CsA with no adverse effect on graft function. With this dosage our findings support that these two CCBs can be used in clinical settings to reduce administered dose of cyclosporine,also dose changing doesn't depend on sexuality.

Key words: Cyclosporine, Amlodipine, Diltiazem, Renal transplantation

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
I.....	خلاصه فارسی.....
II.....	خلاصه انگلیسی.....
III.....	فهرست مطالب.....
فصل اول : مقدمه	
۱.....	۱-۱- فیزیولوژی کلیه.....
۲.....	۲-۱- نارسایی کلیه.....
۳.....	۱-۲-۱- نارسایی حاد کلیه.....
۴.....	۲-۲-۱- نارسایی مزمن کلیه.....
۶.....	۳-۱- انتخاب روشهای جایگزین مناسب در بیماران ESRD.....
۶.....	۴-۱- همودیالیز.....
۷.....	۱-۴-۱- دستگاه دیالیز.....
۷.....	۲-۴-۱- عوارض همودیالیز.....
۷.....	۳-۴-۱- دیالیز صفاقی.....
۸.....	۵-۱- پیوند کلیه.....
۹.....	۱-۵-۱- داروهای ایمنونوساپرسیو و رژیمهای دارویی.....
فصل دوم : مواد، دستگاهها و روش ها	
۱۳.....	۱-۲- مواد، دستگاهها و روش ها.....
فصل سوم : نتایج	
۱۶.....	۱-۳- نتایج.....
فصل چهارم : بحث و نتیجه گیری	
۲۹.....	۱-۴- بحث.....
فصل پنجم : منابع	
۳۴.....	۱-۵- منابع.....

۱-۱ فیزیولوژی کلیه

کلیه های انسان یک جفت لویبایی شکل هستند که از لحاظ کالبدشناسی در فضای خلف صفاقی، هم سطح مهره های سینه ای تحتانی و کمری فوقانی واقع شده اند. کلیه راست به علت وجود کبد در قسمت فوقانی آن، کمی پایینتر از کلبه چپ قرار گرفته است. هر کلیه در حدود ۱۱ سانتیمتر طول، ۶ سانتیمتر عرض و ۳ سانتیمتر ضخامت داشته و ۱۷۰-۱۲۰ گرم وزن دارد. کلیه اعمال متعددی دارد از جمله: تولید اریتروپویتین، تولید رنین، تبدیل ویتامین D غیرفعال به ۱-۲۵ دی هیدروکسی کوله کلسیفرول و تولید ادرار.

خون کلیه ها از شرایین کلیوی منشعب از آئورت شکمی تامین شده و وریدهای کلیوی به ورید اجوف تحتانی می ریزند.

از هر کلیه لوله ای به نام حالب، ادرار را به مثانه می رساند. طول هر حالب (میزنای) ۳۰ سانتیمتر است. مثانه بعنوان مخزن ادراری در فواصل زمانی معین، ادرار را از طریق پیشابراه تخلیه می کند. در شرایط عادی روزانه ۲-۱/۵ لیتر ادرار تولید می شود که این مقدار محتوی ۵۰ گرم مواد جامد (به خصوص کلر، سدیم و اوره) می باشد.

کلیه ها دارای توانایی خود تنظیمی هستند، بدین معنا که چنانچه جریان خون عمومی در حدود ۸۰-۱۲۰ میلی متر جیوه باشد، جریان خون آن ثابت و مستقل از تغییرات فشار خون می ماند. در نتیجه میزان تصفیه گلومرولی (GFR) تحت تاثیر تغییرات جزئی و روزانه ی فشار خون قرار نمی گیرد. ولی در صورت افت شدید فشار خون (مثلا به دنبال خونریزی) تنظیم خودبخودی فعال شده، تصفیه ی گلومرولی کاهش می یابد و در صورت توقف آنوری (Anuria) ایجاد می شود.

مواد زائدی در ادرار وجود دارند که در صورت بروز نارسایی کلیه، تجمع آنها در بدن و یا افزایش میزان برخی دیگر در ادرار مشکل ساز شده و نشان دهنده ی این نارسایی میباشد. (۱)

حفظ تعادل بدن عمدتاً از طریق فرآیندهای سلولی که عملکرد صحیح کلیه را نشان می دهند، برقرار می شود. برهم خوردن هر یک از این عملکردها می تواند به مجموعه ای از اختلالاتی منجر شود که با سلامت بیمار در تقابل باشند.

تظاهرات بالینی این بیماریها به پاتوفیزیولوژی آسیب کلیوی بستگی دارد و معمولاً در ابتدا خود را به صورت مجموعه ای مرکب از علائم، یافته های فیزیکی و تستهای آزمایشگاهی غیر طبیعی نشان می دهد که به تشخیص یک سندرم خاص اشاره می کنند. این سندرم های کلیوی می توانند نتیجه یک بیماری سیستمیک و یا یک بیماری اولیه باشند. بطور معمول هر سندرم نفرولوژیک از چند عنصر اساسی تشکیل می شود که اطلاعاتی در مورد مبنای پاتوفیزیولوژیک و مدت ابتلا به بیماری می دهند و معمولاً شامل یک یا تعداد بیشتری از خصوصیات زیر هستند:

۱. اختلال حجم ادرار (الیگوری، آنوری، پلی اوری)
۲. اختلالات سدیمان ادراری (RBC, WBC, کریستالها، ...)
۳. دفع غیر عادی پروتئینهای سرم (پروتئین اوری)
۴. کاهش میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR)
۵. افزایش فشار و یا افزایش حجم کلی بدن (ادم)
۶. اختلالات الکترولیتی
۷. برخی سندرم ها، تب، درد..

ترکیب مجموعه ی این یافته ها تعیین کننده نوع سندرم نفرولوژیک و محدود کننده تشخیصهای افتراقی بوده و بررسیهای تشخیصی و درمانی مناسب را معین می سازد. (۲)

الیگوری و آنوری

الیگوری به مواردی اطلاق می شود که برون ده ادراری ۲۴ ساعته، کمتر از ۵۰۰ میلی لیتر باشد و آنوری نیز توقف کامل تشکیل ادرار می باشد. علل وقوع آنوری عبارتند از: انسداد کامل دستگاه

ادراری یا انسداد کامل شریان یا ورید کلیوی و شوک که بصورت هیپوتانسیون شدید و انقباض شدید عروق کلیوی می باشد.

گاهی نیز نکرóz حاد توبولی (ATN) و گلومرونفریت با پیشرفت سریع میتوانند عامل آنوری باشند. (۳)

پلی اوری

غالباً تشخیص تکرر ادرار (اغلب با حجم کم) از پلی اوری صرفاً با استفاده از شرح حال دشوار است. چنانچه برون ده ادراری بیش از ۳ لیتر در روز باشد (تعریف استاندارد پلی اوری) بیمار مبتلا به پلی اوری است. این وضعیت ممکن است ناشی از پرنوشی، ترشح ناکافی AVP (Arginine vasopressin) و بروز دیابت بی مزه ی مرکزی یا ناتوانی لوله های کلیوی در پاسخ به AVP و بروز دیابت بی مزه ی نفروژنیک باشد. (۳)

۱-۲ نارسایی کلیه

۱-۲-۱ نارسایی حاد کلیه:

نارسایی حاد کلیه (ARF) سندرمی است که وجوه مشخصه ی آن، کاهش سریع میزان GFR (در طول چند ساعت یا چند روز)، احتباس مواد زائد نیتروژن دار و اختلال در حجم مایع خارج سلولی، الکترولیت ها و هوموستاز اسید- باز می باشد.

تقریباً ۵٪ از بیماران که در بیمارستان بستری میشوند و تا ۳۰٪ از بیماران که در بخش مراقبت های ویژه بسر می برند دچار ARF می شوند. ARF معمولاً بی علامت است و تشخیص آن زمانی است که طی پایش بیوشیمیایی بیماران بستری در بیمارستان افزایش اخیر غلظت اوره و کراتینین پلاسما مشاهده می شود. (۴)

ARF به دنبال ۳ گروه از بیماریها ایجاد می شود:

۱. بیماریهایی که باعث کاهش خونرسانی کلیوی بدون برهم زدن پارانشیم کلیوی میشوند (ازتمی پیش کلیوی, ARF پیش کلیوی)
۲. بیماریهایی که مستقیماً پارانشیم کلیوی را درگیر می کنند (ازتمی کلیوی, ARF داخل کلیوی)
۳. بیماریهای همراه با انسداد مجاری ادراری (ازتمی پس کلیوی, ARF پس کلیوی)

دراکثر موارد, ARF برگشت پذیر است. بطوریکه می توان گفت کلیه تنها عضوی از بدن است که این قابلیت را دارد که در صورت بروز نقص در عملکرد خود قادر است دوباره به آن دست یابد. با وجود این, ARF یک عامل مهم بروز ناتوانی و مرگ و میر در بیماران بستری در بیمارستانها است که عمدتاً ماهیت وخیم بیماری مسبب آن است. اختلالات عروق بزرگ کلیوی, بیماریهای مربوط به گردش خون عروق ریز کلیوی و گلومرول ها و یا نفريت بينابینی از عوامل ایجاد کننده ARF داخل کلیوی می باشند. (۴)

حدود ۵٪ از بیماران مبتلا به نارسایی حاد کلیه هرگز بهبود نمی یابند و به جایگزینی درازمدت کار کلیه از طریق دیالیز یا انجام پیوند کلیه نیاز پیدا میکنند. درصد دیگری از بیماران نیز دچار کاهش پیشرونده در میزان فیلتراسیون گلومرولی می شوند که متعاقب یک دوره ی بهبود اولیه رخ می دهد و احتمالاً این دوره ی بهبودی از استرسهای همودینامیکی و اسکروز گلومرول های باقیمانده ناشی می شود. (۴)

۲-۲-۱- نارسایی مزمن کلیه

نارسایی مزمن کلیه (CRF) یک فرآیند پاتوفیزیولوژیک با علل متنوع است که به کاهش اجتناب ناپذیر در تعداد و عملکرد نفرونها منجر می شود و معمولاً در نهایت به مرحله ی نهایی بیماری کلیوی (ESRD) ختم می شود.

ESRD نیز به نوبه ی خود بیانگر وضعیت یا شرایط بالینی است که عملکرد درونزاد کلیوی بطور غیر قابل برگشت از دست رفته باشد تا حدی که بیمار برای جلوگیری از اورمی کشنده ناچار به استفاده ی دائمی از روشهای جایگزینی کلیوی (دیالیز یا پیوند کلیه) می گردد. با توجه به توانایی کلیه ها در بازگشت عملکرد متعاقب آسیب حاد، بیماری مزمن کلیوی (CKD) عامل بیش از ۹۰٪ موارد بیماران ESRD است. (۵)

اتیولوژی و اپیدمیولوژی

نفروپاتی دیابتی و هیپرتانسیون از علل زمینه ای اصلی در هر دو مورد CKD و ESRD می باشند. هیپرتانسیون یا پرفشاری خون یک عامل شایع و اختصاصی و نیز حاصل CKD در سالمندان است. در این بیماران ایسکمی مزمن به دلیل بیماری های عروقی کلیه می تواند عاملی تشخیص داده نشده در روند پاتوفیزیولوژیک CKD باشد. (۵)

علت اصلی ESRD دیابت شیرین است که در حال حاضر بطور تقریبی عامل ۴۵٪ موارد تشخیص داده شده می باشد. دومین علت شایع، هیپرتانسیون است که در حدود ۲۸٪ موارد را سبب می شود. گلو مرونفریت، بیماری پلی کیستیک کلیه و اوروپاتی انسدادی از دیگر علل شایع می باشند. ^۵

تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی نارسایی مزمن کلیوی و اورمی

اورمی سبب اختلال در عملکرد تمامی بخشهای بدن میشود که استفاده از دیالیز مزمن می تواند میزان بروز و شدت این اختلالات را کاهش دهد. باینکه با بکارگیری روشهای پیشرفته ی پزشکی تا حد زیادی از تظاهرات اورمی کاسته شده است، حتی انجام دیالیز به بهترین شکل نیز کارساز نیست، زیرا برخی از اختلالات ناشی از نقص عملکرد کلیه به درمان پاسخ کامل نمی دهند و برخی دیگر نیز به پیشرفت خود ادامه می دهند.

محدودیت مصرف پروتئین در مبتلایان به CKD سبب کاهش در شدت اورمی و جلوگیری از آسیب نفرونی می شود. کنترل گلوکز، فشارخون و میزان پروتئین اوری می توانند روند CKD را کند نمایند. (۵)

۳-۱ انتخاب روشهای جایگزین مناسب در بیماران ESRD

معیارهای مورد قبول در اجرای دیالیز شامل موارد زیر می باشند:

- سندرم اورمیک
- هیپرکالمی پایدار
- مقاومت نسبت به درمان
- افزایش حجم مایعات خارج سلولی
- اسیدوز مقاوم به درمان
- GFR مساوی یا کمتر از 10 cc/min در بیماران دیابتی و GFR مساوی یا کمتر از cc/min در بیماران غیر دیابتی

در حقیقت انتخاب درمان برای مبتلایان به نارسایی کلیه به حاد یا مزمن بودن بیماری بستگی دارد. در نارسایی مزمن کلیه (ESRD) روشهای درمانی شامل: همودیالیز (در مراکز دیالیز ویا در منزل)، دیالیز صفاقی بصورت پیوسته سیار (CAPD) ویا بصورت پیوسته خودکار (CCPD) و در نهایت پیوند می باشند.

با وجود تفاوتهای نژادی و جغرافیایی همودیالیز شایع ترین روش درمانی در ESRD است. انتخاب همودیالیز و یا دیالیز صفاقی با در نظر گرفتن عوامل مختلف مانند: سن بیمار، وجود بیماریهای همراه، توانایی بیمار در استفاده از روش درمانی و نظر خود بیمار صورت می پذیرد. (۵)

۴-۱ همودیالیز

همودیالیز براساس اصل انتشار مواد از غشای نیمه تراوا و حرکت مواد زاید متابولیک در جهت شیب غلظت از گردش خون به سمت مایع دیالیز صورت می گیرد.

۱-۴-۱ دستگاه دیالیز

سه جزء اصلی در دستگاه دیالیز وجود دارد: دیالیزر، مایع دیالیز و سیستم انتقال و پمپاژ خون از عروق به دستگاه و بالعکس. دیالیزر شامل یک دستگاه پلاستیکی با امکان به جریان انداختن خون و مایع دیالیز با سرعتهای بسیار بالا می باشد. ترکیب مایع دیالیز بسته به شرایط بیمار متغیر بوده و محتوی غلظتهای متفاوت از یونهاست.

۱-۴-۲ عوارض همودیالیز

افت فشار خون شایع ترین عارضه حاد همودیالیز بویژه در میان بیماران دیابتی است. به نظر می رسد که برخی از عوامل خطر افت فشار خون را افزایش می دهند. اولترافیلتراسیون بیش از حد با پرشدگی عروق بصورت جبرانی و ناکافی، پاسخهای اتونوم یا وازواکتیو معیوب، تغییرات اسمولی، غذا خوردن، نقص ذخیره ی قلبی، اختلال عملکرد دیاستولی، مصرف داروهای ضد هایپرتانسیون، کم خونی و اتساع عروقی به علت استفاده از مایع دیالیز گرم از جمله ی این عوامل می باشند.

در صورت استفاده از استات به عنوان مایع دیالیز، این ماده با اثرات اتساع عروقی و تضعیف کنندگی قلب می تواند سبب افت فشار خون شود. کرامپهای عضلانی نیز از عوارض شایع دیالیز است. احتمال وقوع واکنشهای آنافیلاکتیک بخصوص در اولین مرحله ی دیالیز و در صورت استفاده از غشاهای حاوی سلولز که ناسازگاری زیستی دارند، وجود دارد.

علت اصلی مرگ در بیمارانی که بطور مزمن دیالیز می شوند، مشکلات قلبی عروقی است. میزان مرگ و میر بر اثر بیماری قلبی در بیمارانی که همودیالیز می شوند در مقایسه با بیمارانی که تحت دیالیز صفاقی و یا دریافت کننده ی پیوند هستند، بالاتر است. (۶)

۱-۴-۳ دیالیز صفاقی

دیالیز صفاقی، انفوزیون ۱ تا ۳ لیتر محلول حاوی دکستروز به حفره ی صفاقی و باقی ماندن آن بمدت ۲ الی ۴ ساعت می باشد. در این روش نیز همانند همودیالیز مواد توکسیک از طریق کلیرانس

همرفتی ایجاد شده بوسیله ی اولترافیلتراسیون و کلیرانس انتشاری در جهت شیب غلظت برداشته می شوند.

دیالیز صفاقی به یکی از ۳ شکل، دیالیز صفاقی پیوسته سیار (CAPD)، دیالیز صفاقی پیوسته خودکار (CCPD) و یا دیالیز صفاقی متناوب شبانه (NIPD) قابل اجرا می باشد. در دیالیز صفاقی پیوسته خودکار (CCPD) تعویض ها به روش اتوماتیک و معمولا در شب انجام می شوند. بیمار به دستگاه خودکار متصل می شود و دستگاه ۴ یا ۵ دوره تعویض را در هنگامی که بیمار خواب است انجام می دهد. صبح روز بعد بیمار از دستگاه جدا شده و فعالیت روزانه ی خود را انجام می دهد.

در دیالیز صفاقی پیوسته سیار (CAPD) محلول دیالیز بطور دستی در طول روز به داخل حفره ی صفاقی انفوزیون می شود و ۳ یا ۴ مرتبه در طول روز تعویض می گردد. محلول شبانه معمولا قبل از خواب انفوزیون شده و در طول شب در حفره ی صفاقی باقی می ماند. در دیالیز صفاقی متناوب شبانه (NIPD) هر شب به مدت ۱۰ ساعت تعویض های دیالیز صفاقی انجام می شوند و در طول روز محفظه ی شکم بیمار خشک باقی می ماند. (۶)

حجم محلولهای دیالیز صفاقی بین ۰/۵ تا ۳ لیتر متغیر است. مناسب ترین بافر در محلولهای دیالیز لاکتات است. استات موجود در محلولهای صفاقی، اسکروز صفاقی را تسریع نموده و استفاده از بی کرینات باعث رسوب کلسیم و سوختن گلوکز می شود. شایع ترین افزودنی ها به محلول دیالیز صفاقی، هپارین و آنتی بیوتیکها در صورت بروز حمله ی پریتونیت حاد می باشند. انسولین نیز در بیماران مبتلا به دیابت شیرین افزوده می شود. (۶)

۵-۱ پیوند کلیه

پیوند کلیه انسانی معمولا مؤثرترین درمان نارسایی کلیه پیشرفته می باشد. میزان مرگ و میر در اولین سال پس از پیوند بیشترین آمار را داشت و با سن بیمار ارتباط دارد.

در صورت سهل انگاری در مصرف داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی، رد پیوند بصورت حاد و غیر قابل برگشت پس از یک دوره فعالیت مناسب کلیه رخ می دهد. بطور کلی در اغلب موارد، پیوند در مقایسه با دیالیز، باعث بهبودی وضعیت زندگی و افزایش طول عمر بیماران می شود.

پس از بررسی شرایط گیرنده و دهنده و نیز انجام بررسی های ویژه جهت تعیین نوع بافت و شرایط ایمونولوژیک بالینی بیمار تحت عمل پیوند کلیه قرار می گیرد. کلیه ی دهنده را معمولاً در ناحیه ی لگن گیرنده قرار می دهند. از عروق ایلیاک یک سمت بدن برای تأمین جریان خون لازم کلیه پیوندی استفاده می شود. حالب کلیه ی پیوندی مستقیماً به مثانه وارد می شود.

بمنظور جلوگیری از رد پیوند، مصرف داروهای تضعیف کننده ی سیستم ایمنی ضروری است، ولی این داروها ضمن سرکوب سیستم ایمنی بدن و جلوگیری از رد پیوند، پاسخهای ایمنی در برابر باکتری ها، قارچها و حتی تومورهای بدخیم را نیز مهار میکنند. (۷)

۱-۵-۱ داروهای ایمونوساپرسیو و رژیمهای دارویی

داروهای ایمونوساپرسیو از نظر مکانیسم اثرگذاری در سه گروه طبقه بندی می شوند:

مهار کننده های TOR (Target Of Rapamycin)

این دسته از داروها با اتصال به پروتئینهای سایتو پلاسمیک، ضمن تشکیل کمپلکس دارو-FKBP، بجای مهار آنزیم calcineurin بر پروتئین هدف Rapamycin اثر میگذارند.

سیرولیموس و اورولیموس از این دسته دارویی هستند. سیرولیموس (یا همان راپامایسین) یک ماکرولید قارچی است که با مهار مسیرهای عوامل رشد سلول T مانع از پاسخ به IL-2 و سیتوکین های دیگر می شود. سیرولیموس را می توان به همراه سیکلوسپورین یا تاکرولیموس بعنوان رژیم دارویی سرکوبگر ایمنی جایگزین استفاده نمود. (۸)

عوامل ایمنوساپرسیو بیولوژیک

این عوامل در دو شکل مونوکلونال ؛ پلی کلونال وجود دارند. آنتی بادی های مونوکلونال با اثر بر زیر گروههای لنفوسیتی خاص شکل دقیق تری از درمان را ایجاد می کنند. OKT³ , Basiliximab , Declizumab از آنتی بادی های مرنو کلونال و Atgan و Thymoglobulin از آنتی بادی های پلی کلونال می باشند .

مهار کننده های Calcineurin

از جمله مهارکننده های calcineurin سیکلوسپورین و تاکرولیموس هستند که با وجود تفاوت های بیوشیمیایی ، از نظر عملکرد ، اثرات بالینی و عوارض جانبی مشابه هستند. این داروها با مهار آنزیم calcineurin تولید و ترشح IL² و سایر عوامل رشد را متوقف می کند. IL² نقش اساسی در القای لنفوسیت های T cytotoxic و تمایز آنها دارد. (۸)

تاکرولیموس (FK-5۰۶) آنتی بیوتیکی از دسته ی ماکرولیدهاست که اولین بار در پیوند کبد استفاده شد و می تواند در آینده جایگزین مناسبی برای سیکلوسپورین شود. با وجود تشابه گفته شده با سیکلوسپورین ، این دارو هیرسوتیسم یا هیپر پلازی لته ایجاد نمی کند ولی القای دیابت شیرین با تاکرولیموس شایع تر است. (۸)

سیکلوسپورین

سیکلوسپورین یک پلی پپتید حلقوی کوچک با منشاء فارچی است که استفاده از آن به عنوان سرکوبگر سیستم ایمنی، میزان رد پیوند کلیه را کاهش داده است. (۹ و ۱۰) سیکلوسپورین بر مسیر calcineurin اثر می گذارد و با مهار نسخه برداری mRNA برای IL-۲ و سیتوکین های پیش التهابی

دیگر، باعث توقف تکثیر سلولهای T می شود. اگر چه سیکلوسپورین به تنهایی عمل می کند، اما به همراه گلوکوکورتیکوئیدها تاثیر بیشتری دارد.

از میان اثرات توکسیک این دارو (سمیت کلیوی کبدی، هیرسوتیسم، ترمور، هیپرپلازی لته و دیابت) تنها سمیت کلیوی مشکلی جدی در روند درمان ایجاد می کند. در واقع سیکلوسپورین منجر به انقباض عروق، به ویژه در سیستم عروقی کلیوی می گردد. در استفاده طولانی مدت از این دارو، اغلب بیماران دچار افزایش فشارخون شده و ۱۵٪ از بیماران در معرض آسیب دائمی کلیوی قرار گرفتند. (۱۱) یافته اصلی هیستولوژیک در کلیه، ضایعات عروقی در اندوتلیوم و سلول های عضله صاف است. در سلول های توبول های پروگزیمال، آتروفی شدید، واکوتلیزاسیون و ضخیم شدن غشای پایه دیده شده است. (۱۲) همچنین هیپراوریسمی از عوارض شایع درمان با سیکلوسپورین است. (۱۳) با توجه به کوتاهی محدوده درمانی سیکلوسپورین، اندازه گیری غلظت خونی آن جهت جلوگیری از رد پیوند و یا بروز عوارض دارو ضروری است. محدوده غلظت درمانی سیکلوسپورین در صورت استفاده از خون کامل و روش رادیو ایمنواسی (RIA) برابر با ۵۰-۱۵۰ ng/ml برای غلظت صبحگاهی (C_۰) و ۴۰۰-۶۰۰ ng/ml برای غلظت ساعت دوم (C_۲) می باشد. (۹) سیکلوسپورین از طریق آنزیم CYP3A4 موجود در کبد و جدار روده به چندین متابولیت با فعالیت کمتر تبدیل می شود. (۱۴ و ۱۵) علاوه بر این مصرف مقادیر بالای این دارو می تواند موجب افزایش فشارخون و سمیت کلیوی در این بیماران شود. (۱۶ و ۱۷)

تعداد بیماران پیوندی در سالهای اخیر و نیز بیماران دیالیزی که آنها نیز به علت مشکلات دیالیز میل به پیوند زدن کلیه دارند رو به افزایش است. این بیماران باید تا آخر عمر خود از سیکلوسپورین استفاده کنند. با توجه به قیمت بالای داروی سیکلوسپورین، عوارض و خصوصا خطر نفروتوکسیسیته دارو، میتوان با استفاده از بلوک کننده های کانالهای کلسیم علاوه بر جلوگیری از

آسیب کلیوی ناشی از سیکلوسپورین سطح سرمی دارو را نیز افزایش داد و ضمن مصرف دوز کمتر به غلظت بالاتری از دارو دست یافت.

نظر به اینکه هنوز در برخی از مراکز پیوند کلیه در کشور از این داروها به منظور ذکر شده استفاده نمی شود و در برخی مراکز نیز این تغییر دوز اثر بصورت تجربی انجام می شود، بر آن شدیم تا میزان تاثیر دو داروی دیلتیازم و آملودیپین را بر سطح سرمی سیکلوسپورین در بیماران دریافت کننده کلیه پیوندی در استان کرمان بسنجیم .

۱-۲ مواد و روش ها

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی بود که در بخش فوق تخصصی پیوند کلیه مرکز آموزشی درمانی افضل پور کرمان و از مهرماه ۱۳۸۳ تا تیر ۱۳۸۵ انجام شد. روش نمونه گیری از نوع در دسترس بود بدین صورت که بیمارانی که تحت عمل پیوند آلوگرافت کلیه قرار گرفته و حداقل ۳ ماه از پیوند آنها گذشته بود در صورتیکه $BP > 100/60$ mmHg و $PR > 50/min$ داشتند، پس از اخذ رضایت نامه کتبی وارد مطالعه می شدند. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بود از: بیمارانی که در طول ۳ ماه گذشته هر دارویی که می توانست با متابولیسم سیکلوسپورین تداخل ایجاد کند مصرف کرده بودند، بیمارانی که بیماری زمینه ای کنترل نشده (شامل بیماری های قلبی و ریوی، اختلالات نورولوژیک، بیماریهای کبدی، اختلالات گوارشی) و یا بیمارانی که یافته های هماتولوژیک یا بیوشیمیایی غیر طبیعی داشتند (به استثنای مواردیکه مربوط به **Renal insufficiency** می شود) یا دچار **Acute rejection** در کلیه پیوندی شدند. بیماران به روش بلوکی به صورت تصادفی به یکی از سه گروه متناسب گردیدند. ۴۰ نفر در گروه کنترل (A)، ۴۰ نفر در گروه (B) و ۴۰ نفر در گروه (C) قرار گرفتند. در گروه A بیماران بلافاصله پس از پیوند از ابتدا فقط داروی سیکلوسپورین (**Neoral^R**) با دوز $3-5$ mg/kg در روز را دریافت کردند. (۹) در گروه B بیماران پس از پیوند از ابتدا، علاوه بر سیکلوسپورین، داروی آملودیپین نیز دریافت کردند. آملودیپین ابتدا با دوز ۵ mg در روز شروع شد و براساس کنترل فشارخون تا دوز حداکثر ۱۰ mg در روز افزایش یافت. در گروه C بیماران پس از پیوند از ابتدا علاوه بر داروی سیکلوسپورین، داروی دیلتیازم نیز دریافت کردند. دوز شروع دیلتیازم ۹۰ mg در روز بود که با توجه به کنترل فشارخون تا دوز حداکثر ۱۸۰ mg در روز افزایش یافت. برای جلوگیری از اثرات نفروتوکسیک و ایجاد کننده فشارخون بالا، داروی سیکلوسپورین در گروه B و C با دوزی معادل ۲۵٪ کمتر از دوز گروه A شروع شد.