

تحقیقی

تأثیر آمپول ونوفر بر میزان پاسخ‌دهی به اریتروپوئیتین در افزایش هموگلوبین بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه تحت همودیالیز

چکیده

زمینه و هدف: در بیماران دیالیزی کاهش تولید اریتروپوئیتین از کلیه‌ها، عامل اصلی کم‌خونی به شمار می‌آید و تزریق اریتروپوئیتین درمان انتخابی رفع کم‌خونی محسوب می‌شود. کمبود نسبی یا مطلق آهن شایع‌ترین علت ایجاد پاسخ نامطلوب در افزایش هموگلوبین به شمار می‌آید. هدف مطالعه تأثیر آمپول ونوفر بر میزان پاسخ‌دهی به اریتروپوئیتین در افزایش هموگلوبین بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه تحت همودیالیز بود.

روش بررسی: این پژوهش به صورت مقطعی و از نوع نیمه‌تجربی روی ۴۸ بیماری که در هر هفته سه نوبت دیالیز می‌شدند و غلظت هموگلوبین سرمی آنها کمتر از 9 gr/dl بود، انجام گردید. به این بیماران به مدت ۷ هفته در پایان هر جلسه دیالیز ۲۰۰۰ واحد آمپول اریتروپوئیتین به روش زیرجلدی تزریق شد. پس از پایان تزریق اریتروپوئیتین علاوه بر بررسی مجدد هموگلوبین، سطح سرمی فریتین بیماران نیز اندازه‌گیری شد. بیمارانی که همچنان هموگلوبین کمتر از 9 gr/dl و فریتین سرم کمتر از 200 ng/dl داشتند، انتخاب شدند (۲۹ نفر). در این بیماران علاوه بر ادامه تزریق اریتروپوئیتین، در ۵ نوبت متوالی به هنگام دیالیز، 100 mg آمپول ونوفر به روش وریدی انفوزیون شد. پس از یک هفته از پایان آخرین دوز تزریق ونوفر، مجدداً آزمایش هموگلوبین و فریتین سرم بررسی شد.

یافته‌ها: میانگین هموگلوبین بیماران قبل از شروع تزریق اریتروپوئیتین $7/5 \text{ gr/dl}$ و پس از ۷ هفته تزریق اریتروپوئیتین $8/5 \text{ gr/dl}$ جمع‌آوری شد. در ادامه مطالعه به دنبال تزریق دوره‌ای ونوفر میانگین هموگلوبین به $10/4 \text{ gr/dl}$ افزایش یافت. میانگین فریتین سرم قبل از تزریق آمپول ونوفر 131 ng/dl و پس از یک هفته از آخرین دوز تزریق ونوفر 237 ng/dl تعیین شد.

نتیجه‌گیری: کمبود آهن نقش کلیدی در پاسخ نامطلوب به تزریق اریتروپوئیتین در افزایش هموگلوبین بیماران همودیالیزی دارد. لذا ضروری است به منظور افزایش پاسخ به درمان با اریتروپوئیتین، آهن سرم بیماران نیز سنجیده شود.

کلید واژه‌ها: ونوفر - اریتروپوئیتین - هموگلوبین - فریتین - همودیالیز - نارسایی مزمن کلیه

دکتر محمد موجولو

فوق تخصص بیماری‌های کلیه و استادیار گروه داخلی
دانشگاه علوم پزشکی گرگان

علیرضا شریعتی

کارشناس ارشد آموزش پرستاری بهداشت جامعه
و عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی گرگان

غلامرضا محمودی

کارشناس ارشد آموزش پرستاری بهداشت جامعه
و عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی گرگان

نویسنده مسؤول: علیرضا شریعتی

پست الکترونیکی: shariati1382@yahoo.com

نشانی: گرگان، ابتدای جاده صنعتکلا، دانشگاه علوم پزشکی

گلستان، دانشکده پرستاری و مامایی بویه گرگان

تلفن: ۰۱۷۱-۴۴۳۰۳۵۱ و ۳۰۴۵

نمابر: ۴۴۲۵۱۷۱

وصول مقاله: ۸۴/۱/۱۴

اصلاح نهایی: ۸۵/۲/۲۶

پذیرش مقاله: ۸۵/۳/۱۰

مقدمه

کم‌خونی به عنوان یکی از بارزترین مشکلات در بیماران مزمن کلیوی مطرح است (۱) و کاهش تولید اریتروپوئیتین عامل اصلی ایجاد کم‌خونی در این بیماران می‌باشد. در حدود بیست سال پیش کلونی ژن مولد اریتروپوئیتین از طریق مهندسی ژنتیک کشف شد و استفاده از آن باعث تحول شگرف در درمان کم‌خونی بیماران دیالیزی شد. به طوری که امروزه استفاده از این دارو به عنوان درمان انتخابی کم‌خونی، در بیماران همودیالیزی محسوب می‌شود (۲و۳).

در نارسایی مزمن کلیه ممکن است توازن آهن از بین برود. تزریق خون مکرر منجر به اضافه بار آهن می‌شود و برعکس از دست دادن مکرر گلبول‌های قرمز در طول انجام همودیالیز موجب کمبود آهن می‌شود. مگر آن که آهن خوراکی یا وریدی به بیمار داده شود. نکته حائز اهمیت آن است که کمبود نسبی یا مطلق آهن شایع‌ترین عامل در ایجاد پاسخ نامطلوب به اریتروپوئیتین در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه به شمار می‌آید (۳و۴). در صورت کاهش آهن و یا فریتین سرم بیماران، تولید گلبول‌های قرمز حتی به دنبال تزریق اریتروپوئیتین افزایش قابل ملاحظه‌ای نخواهد داشت بنابراین لازم است میزان فریتین و یا آهن سرم اندازه‌گیری شود و در صورت لزوم، درمان با آهن تزریقی انجام گردد (۵و۶).

نتایج مطالعات متعدد نشان داده است که هموگلوبین کمتر از ۹gr/dl و بیش از ۱۳gr/dl در بیماران همودیالیزی عوارض مختلفی مانند اختلالات قلبی و عروقی، بی‌نظمی و هیپرتروفی قلب، سکتة مغزی و اختلال در عملکرد فیستول شریانی-وریدی همراه دارد (۵و۷).

با توجه به این که در حال حاضر در کشور ما تولید این دارو وجود ندارد و هر ساله برای واردات آن هزینه زیادی صرف می‌شود، در این مطالعه تصمیم گرفته شد تا مهم‌ترین عاملی که قادر به ایجاد مقاومت نسبت به تزریق اریتروپوئیتین می‌باشد را شناسایی کنیم، تا به بهترین شیوه ممکن به اهداف درمانی تزریق اریتروپوئیتین و جبران کم‌خونی در بیماران همودیالیز دست یابیم. با توجه به این که در گذشته برای جبران کمبود آهن در این بیماران از قرص‌های فرس سولفات استفاده می‌شد، در پژوهش حاضر بر این شدیم،

آمپول ونوفر که ساکروز آهن می‌باشد را به صورت وریدی به بیماران تحت مطالعه انفوزیون نماییم. به علت پایین بودن احتمال آنافیلاکسی با تزریق ساکروز آهن نسبت به داروهای وریدی گذشته، در حال حاضر استفاده از این دارو روش مناسبی در جبران کمبود آهن بیماران همودیالیزی که برای جبران کم‌خونی از اریتروپوئیتین استفاده می‌کنند محسوب می‌شود. لذا این مطالعه نیمه تجربی به منظور تعیین تاثیر استفاده از آمپول ونوفر بر میزان پاسخ‌دهی به اریتروپوئیتین در افزایش هموگلوبین بیماران تحت درمان با همودیالیز انجام گرفت.

روش بررسی

این مطالعه با کسب اجازه از واحدهای مورد پژوهش در سال ۱۳۸۲ به صورت مقطعی و از نوع نیمه تجربی روی ۴۸ بیماری که در هفته ۳ نوبت در مرکز آموزشی - درمانی ۵ آذر گرگان دیالیز می‌شدند و غلظت هموگلوبین سرمی آنها کمتر از ۹gr/dl بود انجام گردید. هموگلوبین هدف در این پژوهش ۱۰-۱۳ gr/dl بود.

در این مطالعه از یک روش برای سنجش میزان هموگلوبین و فریتین سرم استفاده شد به نحوی که آزمایش هموگلوبین به وسیله دستگاه سل‌کانتر، آزمایش آهن سرم (Serum Iron:SI) و ظرفیت کلی اتصال به آهن (Total Iron Binding Capacity:TIBC) به روش اسپکتروفتومتری و غلظت سرمی فریتین به روش الیزا انجام گردید.

ضمناً عوامل متعددی مانند هیپرپاراتیروئیدیسم، خونریزی‌های گوارشی، اضافه بار آلومینیوم، همولیز ناشی از فرم‌آلدئید، اختلالات هموگلوبین مثل تالاسمی، کم‌خونی داسی شکل، میلوماتیل، کوفاکتورها (کمبود فولات و B12) و سوء تغذیه قادر به ایجاد مقاومت نسبت به پاسخ درمان با اریتروپوئیتین محسوب می‌شوند که در این مطالعه مدنظر و تحت کنترل قرار گرفتند. همچنین متغیر مداخله‌گر عفونت با بررسی بالینی، معاینه فیزیکی و انجام آزمایش‌های سرولوژی شمارش گلبولی و سدیماتاسیون کنترل شد (۳و۴).

در این پژوهش ابتدا آزمایش خونی روی اندکس‌های آهن سرم انجام شد و در ادامه نسبت SI به TIBC به دست آمد. بیمارانی که نسبت SI به TIBC آنها کمتر از ۲۰ درصد بود،

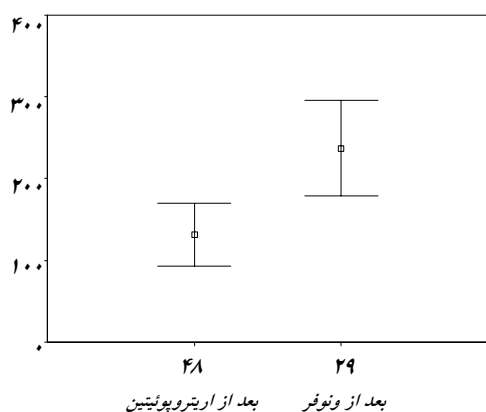
جدول ۱: شاخص‌های مرکزی و پراکندگی هموگلوبین واحدهای مورد مطالعه
قبل و بعد از تزریق اریتروپوئیتین و ونوفر

شاخص	تعداد	حداقل	حداکثر	میانگین	انحراف معیار	ارزش P	تی زوجی هموگلوبین
قبل از تزریق اریتروپوئیتین	۴۸	۶/۳	۸/۸	۷/۵	۰/۶۳۰	<۰/۰۵	+۱۰/۳۲۷
بعد از تزریق ونوفر	۴۸	۷	۱۱/۳	۸/۵	۰/۸۷۳		
قبل از تزریق اریتروپوئیتین	۲۹	۶/۳	۸/۵	۷/۳	۰/۵۵۴	<۰/۰۵	+۱۶/۸۲۵
بعد از تزریق ونوفر	۲۹	۷/۵	۱۱/۵	۱۰/۴	۰/۹۳۴		
قبل از تزریق اریتروپوئیتین	۲۹	۷	۸/۸	۸/۱	۰/۳۷۴	<۰/۰۵	+۱۳/۰۲۶
بعد از تزریق ونوفر	۲۹	۷/۵	۱۱/۵	۱۰/۴	۰/۹۳۴		

۲۳۷/۳۱ ng/dl افزایش یافت ($P < 0/05$) (نمودار ۱).

نتایج حاصل از مقایسه هموگلوبین قبل و بعد از هفت هفته تزریق اریتروپوئیتین مبین این است که میانگین هموگلوبین قبل از تزریق اریتروپوئیتین ۷/۵ gr/dl و پس از هفت هفته از تزریق اریتروپوئیتین به ۸/۵ gr/dl افزایش یافت. آزمون آماری تی زوجی رابطه معنی‌داری را بین هموگلوبین قبل و بعد از تزریق ونوفر نشان می‌دهد ($P < 0/05$) (جدول ۱). میانگین و انحراف معیار هموگلوبین قبل از تزریق اریتروپوئیتین در ۲۹ بیماری که در ادامه پژوهش مورد بررسی قرار گرفتند، به ترتیب ۷/۳ gr/dl و ۰/۵۵۴ اما میانگین و انحراف معیار هموگلوبین، همین واحدها پس از پایان تزریق مرحله‌ای ونوفر به ترتیب ۱۰/۴ gr/dl و ۰/۹۳۴ به دست آمد ($P < 0/05$) (جدول ۱).

یافته‌های حاصل از مقایسه هموگلوبین بعد از تزریق اریتروپوئیتین با هموگلوبین پس از تزریق ونوفر حاکی از آن بود که میانگین هموگلوبین ۲۹ بیمار بعد از تزریق اریتروپوئیتین ۸/۱ gr/dl، در حالی که میانگین هموگلوبین



غلظت فریتین سرم آنها بررسی شد. در این مطالعه بیمارانی که میزان فریتین کمتر از ۲۰۰ ng/dl داشتند انتخاب شدند. به این بیماران به مدت ۷ هفته و در هر هفته ۳ نوبت در پایان هر جلسه دیالیز ۲۰۰ واحد آمپول اریتروپوئیتین به روش زیرجلدی تزریق شد. پس از پایان ۷ هفته تزریق اریتروپوئیتین، در این مرحله، علاوه بر بررسی مجدد هموگلوبین، سطح سرمی فریتین واحدهای مورد مطالعه نیز اندازه‌گیری شد. بیمارانی که همچنان هموگلوبین کمتر از ۹ gr/dl و فریتین سرم کمتر از ۲۰۰ ng/dl داشتند انتخاب شدند (۲۹ نفر). به این گروه از بیماران علاوه بر ادامه تزریق اریتروپوئیتین، ۱۰۰ mg آمپول ونوفر نیز به هنگام دیالیز به روش وریدی (در ۵ نوبت متوالی به هنگام دیالیز) انفوزیون شد. یک هفته پس از پایان آخرین دوز تزریق ونوفر، مجدداً آزمایش هموگلوبین و فریتین سرم انجام گردید. در نهایت اطلاعات به دست آمده به محیط نرم‌افزاری SPSS وارد شد. سپس به منظور تجزیه و تحلیل داده‌ها، ابتدا از آزمون ناپارامتری کلموگروف – اسمیرنوف برای نرمال بودن داده‌ها استفاده شد و با توجه به فرض تطابق داده‌ها با توزیع نرمال، برای مقایسه مقادیر هموگلوبین و فریتین سرم در مراحل قبل و بعد از تزریق اریتروپوئیتین و آمپول ونوفر از آزمون تی زوجی با ضریب اطمینان ۹۵ درصد ($P < 0/05$) استفاده شد.

یافته‌ها

نتایج حاصل از اندازه‌گیری فریتین سرم قبل و بعد از تزریق ونوفر نشان داد که میانگین فریتین سرم قبل از تزریق ونوفر ۵۳/۸۷ ng/dl و یک هفته پس از آخرین دوز تزریق ونوفر به

تزریق شود (۶).

نتایج مطالعه Madour و همکاران در مینولای آمریکا نشان داد که تزریق ونوفر وریدی در افزایش هموگلوبین بیماران تحت درمان با دیالیز که اریتروپوئیتین دریافت می کنند، قابل ملاحظه است (۱۰ و ۹).

به عقیده Besarab و همکاران، Bailie و همکاران، Aggarwal و همکاران و نیز Auerbach و همکاران به منظور اثربخشی بهتر استفاده از اریتروپوئیتین در جبران کم خونی در بیماران همودیالیزی، بررسی متناوب میزان آهن و فریتین سرم ضرورت دارد و در صورتی که فریتین سرم کمتر از 100 ng/dl و آهن سرم کمتر از $80 \mu\text{g/dl}$ باشد، پاسخ مطلوب به دنبال تزریق اریتروپوئیتین حاصل نخواهد شد (۱۴-۱۱). در همین رابطه Charylan و همکاران در مطالعه خود دریافتند، تزریق به موقع ونوفر در بیماران دیالیزی که برای درمان کم خونی از اریتروپوئیتین استفاده می کنند، با حفظ هموگلوبین مورد نظر، نیاز به دوز اریتروپوئیتین را کاهش می دهد (۱۵ و ۱۶). همچنین یافته های Gillespie و همکارانش نشان داد که مهم ترین عامل محدودیت پاسخ به درمان با اریتروپوئیتین عبارت از فقر آهن خفیف تا متوسطی است که به دنبال درمان با اریتروپوئیتین و افزایش تولید گلبول های قرمز به وجود می آید (۳ و ۴).

نتیجه گیری

نقش استفاده از تزریق اریتروپوئیتین بدون در نظر گرفتن عوامل مقاوم، به ویژه میزان آهن سرم بیماران، کم اهمیت می شود. بنابراین براساس نتایج این پژوهش، پیشنهاد می شود با اندازه گیری دوره ای میزان آهن و فریتین سرم و در صورت لزوم تزریق ونوفر، نتایج بهتری به منظور افزایش هموگلوبین و جبران کم خونی در بیماران تحت درمان با دیالیز به دست آید.

تشکر و قدردانی

پژوهشگران مراتب قدردانی خود را از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه به خاطر تقبل هزینه های انجام طرح، خانم آزاد مرد سرپرستار و کارکنان محترم بخش دیالیز و بیماران شرکت کننده در طرح و نیز از جناب آقای محمدعلی وکیلی مشاور آمار، ابراز می دارند.

همین بیماران پس از پایان تزریق مرحله ای ونوفر به $10/4 \text{ gr/dl}$ افزایش یافت. آزمون آماری در این مرحله نیز نشان دهنده رابطه معنی دار آماری بین هموگلوبین بعد از تزریق اریتروپوئیتین و ونوفر می باشد ($P < 0/05$).

بحث

این مطالعه نشان داد که تزریق زیر جلدی اریتروپوئیتین با بررسی دوره ای میزان آهن سرم، منجر به افزایش قابل ملاحظه ای در هموگلوبین بیماران دیالیزی می شود و کاهش میزان فریتین سرم پس از تزریق اریتروپوئیتین و افزایش آن پس از تزریق دوره ای ونوفر از یافته های قابل توجه دیگر این مطالعه است. در این رابطه Tarnag و همکاران در گزارشی مطرح کردند چون پیش سازهای اریتروئید تحریک شده توسط اریتروپوئیتین نیاز به آهن زیادی دارند، ضروری است که با شروع درمان، میزان فریتین سرم خون بیماران مورد بررسی قرار گیرد (۵).

در مطالعه ای که توسط Kausz و همکارانش روی ۴۰ بیمار تحت درمان با دیالیز انجام شده است، گزارش شد که به دنبال تحریک مغزاستخوان توسط اریتروپوئیتین، فقر آهن ثانویه به دنبال مصرف سریع ذخایر آهن بدن به وجود می آید و مهم ترین عامل پاسخ مطلوب به تزریق اریتروپوئیتین، برای رسیدن به هماتوکریت هدف، برقراری توازن آهن در بیماران می باشد (۸). در مطالعه دیگر در میشیگان توسط Fishban و همکاران گزارش شد با بررسی دوره ای میزان آهن و فریتین سرم در بیمارانی که از اریتروپوئیتین استفاده می کنند، تزریق به موقع آمپول ونوفر، اثربخشی اریتروپوئیتین را افزایش می دهد (۹). این روند در مطالعات ما نیز وجود داشته است. همچنین در مطالعه دیگر که توسط Besarab و همکارانش در ویرجینا انجام شد، گزارش گردید که مهم ترین مانع در کاهش درمان با اریتروپوئیتین در بیماران دیالیزی، پایین بودن میزان آهن و فریتین سرم خون می باشد. بر اساس نتایج آن مطالعه، دوز اریتروپوئیتین در نظر گرفته شده باید متناسب با وزن و هموگلوبین بیماران باشد و برای افزایش اثربخشی اریتروپوئیتین لازم است در بیمارانی که فریتین سرم کمتر از 200 ng/dl و آهن سرم کمتر از $80 \mu\text{g/dl}$ دارند، آمپول ونوفر

References

- 1) Wingard RL, Parker RA, Ismail N, Hakim RM. *Efficacy of oral iron therapy in patients receiving recombinant human erythropoietin*. Am J Kidney Dis. 1995;25(3):433-9.
- 2) Erslev AJ, Besarab A. *The rate and control of baseline red cell production in hematologically stable patients with uremia*. J Lab Clin Med. 1995;126(3):283-6.
- 3) Markowitz GS, Kahn GA, Feingold RE, Coco M, Lynn RI. *An evaluation of the effectiveness of oral iron therapy in hemodialysis patients receiving recombinant human erythropoietin*. Clin Nephrol. 1997;48(1):34-40.
- 4) Gillespie RS, Wolf FM. *Intravenous iron therapy in pediatric hemodialysis patients: a meta-analysis*. Pediatr Nephrol. 2004;19(6):662-6.
- 5) Tarng DC, Wei YH, Huang TP, Kuo BI, Yang WC. *Intravenous ascorbic acid as an adjuvant therapy for recombinant erythropoietin in hemodialysis patients with hyperferritinemia*. Kidney Int. 1999; 55(6):2477-86.
- 6) Besarab A, Amin N, Ahsan M, Vogel SE, Zazuwa G, Frinak S, et al. *Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients*. J Am Soc Nephrol. 2000; 11(3):530-8.
- 7) DeVita MV, Frumkin D, Mittal S, Kamran A, Fishbane S, Michelis MF. *Targeting higher ferritin concentrations with intravenous iron dextran lowers erythropoietin requirement in hemodialysis patients*. Clin Nephrol. 2003;60(5):335-40.
- 8) Kausz AT, Obrador GT, Pereira BJ. *Anemia management in patients with chronic renal insufficiency*. Am J Kidney Dis. 2000; 36(6 Suppl 3):S39-51.
- 9) Fishbane S, Frei GL, Maesaka J. *Reduction in recombinant human erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation*. Am J Kidney Dis. 1995;26(1):41-6.
- 10) Madour F, Bridges K, Brugnara NL, Lew EG, Lowrie EG, Lazarus JM, Owen WF. *A population study of the interplay between iron, nutrition, and inflammation in erythropoiesis in hemodialysis patients*. J Am Soc Nephrol. 1996; 7:1456
- 11) Besarab A, Amin N, Ahsan M, Vogel SE, Zazuwa G, Frinak S, Zazra JJ, et al. *Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients*. J Am Soc Nephrol. 2000;11(3):530-8.
- 12) Bailie GR, Johnson CA, Mason NA. *Parenteral iron use in the management of anemia in end-stage renal disease patients*. Am J Kidney Dis. 2000;35(1):1-12.
- 13) Aggarwal HK, Nand N, Singh S, Singh M, Hemant, Kaushik G. *Comparison of oral versus intravenous iron therapy in predialysis patients of chronic renal failure receiving recombinant human erythropoietin*. J Assoc Physicians India. 2003;51:170-4.
- 14) Auerbach M, Ballard H, Trout JR, McIlwain M, Ackerman A, Bahrain H, et al. *Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial*. J Clin Oncol. 2004;22(7):1301-7.
- 15) Charytan C, Schwenk MH, Al-Saloum MM, Spinowitz BS. *Safety of iron sucrose in hemodialysis patients intolerant to other parenteral iron products*. Nephron Clin Pract. 2004;96(2):c63-6.
- 16) Silverberg DS, Blum M, Agbaria Z, Deutsch V, Irony M, Schwartz D, et al. *The effect of i.v. iron alone or in combination with low-dose erythropoietin in the rapid correction of anemia of chronic renal failure in the predialysis period*. Clin Nephrol. 2001;55(3):212-9.