

بررسی تأثیر حذف مسدودکننده گیرنده آنژیوتانسین-۲ در پاسخ به درمان با اریتروپویتین صنعتی در کم‌خونی‌های بیماران تحت همودیالیز

فرید رضا اجلالی^{۱*}، محمود رضا خزاعی^۲، زهرا مصطفویان^۳، جلیل مشاری^۴

۱- دانشکده علوم پزشکی، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران.

۲- گروه کودکان، دانشکده علوم پزشکی، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران.

۳- گروه بهداشت و پزشکی اجتماعی، دانشکده علوم پزشکی، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران.

۴- گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گناباد، گناباد، ایران.

چکیده

تاریخ دریافت: ۰۷ دی ۱۳۹۷

تاریخ پذیرش: ۱۸ خرداد ۱۳۹۸

تاریخ انتشار: ۱۰ تیر ۱۳۹۸

اهداف: هدف از این مطالعه بررسی اثر قطع لوزارتان در میزان پاسخ به درمان با اریتروپویتین صنعتی در کم‌خونی بیماران مبتلا به نارسایی مزمن مرحله آخر کلیوی تحت همودیالیز منظم است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی به روش قبل و بعد از مداخله است که به صورت خودشاهد انجام گرفت. جامعه بررسی شده بیماران همودیالیزی مبتلا به نارسایی مزمن کلیه مراجعه‌کننده به بیمارستان‌های دانشگاهی در سال ۱۳۹۶ بودند که پس از رعایت معیارهای حذف و شمول، تعداد ۳۰ بیمار بررسی شدند. در کلیه بیماران در ابتدای مطالعه و نیز سه ماه پس از حذف داروی لوزارتان میزان تغییرات هموگلوبین مقایسه شد.

یافته‌ها: هموگلوبین در پایان مطالعه در کل بیماران افزایش معناداری داشت (از $10/90 \pm 1/56$ در آغاز مطالعه به $11/37 \pm 1/42$ گرم بر دسی‌لیتر در پایان ۳ ماه، $P=0/046$). هیچ تغییر واضحی در میزان هموگلوبین قبل و بعد از مداخله بین بیماران بر اساس سن، جنس و طول مدت بیماری مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: افزایش معناداری در سطح هموگلوبین بیماران در پایان مطالعه پس از قطع لوزارتان مشاهده شد، اما رابطه معنی‌داری با سن و جنس بیماران و همچنین طول مدت بیماری نداشت.

کلیدواژه‌ها:

بیماری کلیوی مرحله آخر، مهارکننده گیرنده آنژیوتانسین، کم‌خونی، اریتروپویتین نوترکیب صنعتی انسانی

مقدمه

آنمی یکی از علائم بالینی نارسایی مرحله پایانی کلیه^۱ است و با پیش‌آگهی بد در بیماران دچار همودیالیز همراه است. اریتروپویتین نوترکیب^۲ در حال حاضر برای بهبود آنمی کلیوی و بهبود کیفیت زندگی در چنین بیمارانی تجویز می‌شود [۱-۳]. تشدید فشار خون بالا به عنوان یکی از مهم‌ترین عوارض جانبی درمان با اریتروپویتین نوترکیب شناخته شده است [۴، ۵].

پرفشاری خون ثانویه ناشی از اریتروپویتین نوترکیب به طور مؤثر با حذف آب و سدیم در طی دیالیز یا با استفاده از داروهای ضدفشار خون معمولی کنترل می‌شود [۶]. هر دو

مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین-۲^۳ و مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین^۴ برای درمان فشار خون بالا در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه در مرحله انتهایی به طور گسترده استفاده می‌شوند [۷]. شواهد موجود نشان می‌دهد مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین و مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین-۲ اثرات مشابهی بر کنترل فشار خون دارند، اما استفاده از مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین به علت میزان بالای سرفه نسبت به مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین-۲ محدود است [۸].

آنزیم مبدل آنژیوتانسین علاوه بر فعال‌سازی آنژیوتانسین باعث تخریب برادی‌کینین نیز می‌شود. به دنبال استفاده از داروهای

3. Angiotensin II Receptor Blocker (ARB)

4. Angiotensin Converting Enzyme (ACE)

1. End Stage Renal Disease (ESRD)

2. Recombinant Human Erythropoietin (rHuEPO)

* نویسنده مسئول:

دکتر محمود رضا خزاعی

نشانی: گروه کودکان، دانشکده علوم پزشکی، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران.

تلفن: ۳۳۲۵۰۰۴۸ (۵۱) ۹۸+

پست الکترونیکی: khazaeem@yahoo.com

حذف از مطالعه منجر شد. طی سه ماه مداخله درمانی، به صورت ماهانه CRP^۶ بیماران کنترل می‌شد و در صورتی که مقدار آن بالاتر از ۱۰ میلی‌گرم بود، بیمار از مطالعه حذف می‌شد. قبل از شروع مطالعه سطح فریتین سرم بیماران اندازه‌گیری شد و بیمارانی که سطح فریتین سرمی کمتر از ۱۰۰ نانوگرم داشتند وارد مطالعه نشدند. نوع و مقدار داروهای مصرفی آن‌ها تغییری نداشت و تعداد دفعات دیالیز و فواصل آن‌ها ثابت بود.

بلافاصله قبل از قطع و جایگزینی داروی لوزارتان نمونه خون وریدی بیماران به عنوان گروه کنترل برای انجام آزمایشات لازم گرفته شد. سپس داروی لوزارتان قطع و برای کنترل پرفشاری خون برحسب وضعیت بالینی و پاسخ درمانی، از داروی ضدپرفشاری خون خوراکی از دسته دارویی به جز ACE-I یا ARB جایگزین و پرفشاری خون کنترل شد. به نحوی که فشار خون بیماران بلافاصله قبل از انجام همودیالیز و بعد از حذف آخرین دُز داروهای ضدفشار خون قبل از انجام دیالیز، به بالاتر از ۱۵۰/۹۵ میلی‌متر جیوه افزایش نیابد و در حین دیالیز و بعد از آن به کمتر از ۱۱۰/۷۵ میلی‌متر جیوه افت نکند.

در تمام بیماران از داروی Cinnapoitin[®] (محصول شرکت سیناژن ایران) به عنوان اریتروپویتین آگزوزن استفاده شد. در این مطالعه از سرنگ آماده تزریق با دوز ۴۰۰۰ واحد بین‌المللی به صورت وریدی بلافاصله پس از اتمام هر مرحله همودیالیز استفاده شد.

پس از گذشت سه ماه از مداخله درمانی مجدداً نمونه خون بیماران به عنوان گروه آزمایش گرفته شد. نمونه‌های خون به مقدار پنج سی‌سی از لاین وریدی دسترسی عروقی بلافاصله قبل از انجام همودیالیز گرفته شد. اندازه‌گیری سطح هموگلوبین خون (گرم در دسی‌لیتر) با دستگاه Cell Counter Mindry BC 3000Plus انجام شد.

تجزیه و تحلیل آماری

توصیف داده‌ها با شاخص‌های آماری مناسب مانند میانگین و انحراف معیار و فراوانی به درصد گزارش شد. در تجزیه و تحلیل داده‌ها ابتدا عادی بودن داده‌های کمی با استفاده از آزمون یک‌نمونه‌ای کلوموگروف اسمیرنوف بررسی شد و پس از تأیید عادی بودن داده‌ها از آزمون تی زوجی استفاده شد. برای بررسی تأثیر همزمان هر یک از متغیرهای مستقل، از آزمون چندمتغیره رگرسیون خطی استفاده شد. تحلیل داده‌ها با نسخه ۱۶ نرم‌افزار SPSS انجام شد و سطح معنی‌دار آماری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه از بین ۵۶ بیمار مبتلا به نارسایی مرحله پایانی کلیه (جدول شماره ۱) که به طور منظم تحت همودیالیز بودند

مهارکننده مبدل آنژیوتانسین^۵، سطح برادی‌کینین افزایش می‌یابد که به تولید سرفه‌های خشک منجر می‌شود [۹]. با این حال، نگرانی درباره تجویز همزمان مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین-۲ و اریتروپویتین نوترکیب در اثربخشی درمان با اریتروپویتین نوترکیب برای آنمی کلیه وجود دارد.

در حالی که برخی از محققان گزارش کرده‌اند مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین، اثرات اریتروپویتین نوترکیب را در درمان کم‌خونی در بیماران همودیالیزی خنثی می‌کنند. دیگر مطالعات بالینی مخالف این فرضیه هستند. هدف از این مطالعه بررسی اثر قطع لوزارتان و جایگزینی با یک داروی ضدفشار دیگر در میزان پاسخ به درمان با اریتروپویتین صنعتی در کم‌خونی‌های بیماران تحت دیالیز است.

مواد و روش‌ها

این تحقیق از نوع کارآزمایی بالینی و به روش قبل و بعد از مداخله به صورت خودشاهد صورت گرفت. جامعه موردپژوهش بیماران در مرحله پایانی نارسایی کلیه تحت همودیالیز مراجعه‌کننده به دو بیمارستان آموزشی در شهر مشهد در سال ۱۳۹۷ بودند که به روش نمونه‌گیری در دسترس وارد مطالعه شدند.

حجم نمونه در این مطالعه با توجه به نتایج مطالعه قریشی و همکاران تعیین شده است که میزان درصد تغییرات هماتوکریت بیماران آن در دو گروه که یکی همزمان با داروی اریتروپویتین نوترکیب مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین-۲ و مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین دریافت می‌کردند و دیگری از داروی ضدفشار خون متفاوتی استفاده می‌کردند به ترتیب ۲۰±۰/۹ و ۲/۰۹±۰/۱۵ و ۲/۴۱±۰/۱۵ و با ضریب اطمینان ۹۵ و توان آزمون ۸۰ درصد گزارش شده است [۱۰].

در مطالعه حاضر حجم نمونه ۲۵ نفر در گروه کنترل (قبل از مداخله) و ۲۵ نفر در گروه آزمایش (مجموعاً ۲۰ نفر) در نظر گرفته شد که با احتساب ۲۰ درصد ریزش نمونه مجموعاً ۳۰ نفر وارد مطالعه شدند. طول دوره مداخله درمانی سه ماه بود. مقادیر متغیر مربوطه (سطح هموگلوبین) در قبل از مداخله درمانی (گروه کنترل) با مقادیر آن بعد از قطع دارو (گروه آزمایش) مقایسه شد.

تمام بیماران تحت همودیالیز منظم که مبتلا به پرفشاری خون بودند و در درمان آن‌ها حداقل به مدت سه ماه از لوزارتان استفاده شده بود، وارد مطالعه شدند. در تمام بیماران از یک ماه قبل و در طی دوره سه‌ماهه مداخله درمانی، هیچ‌گونه تغییری در دز داروهای اریتروپویتین و مکمل آهن دریافتی و نیز دز داروی کارنیتین داده نشد. به علاوه هرگونه عفونت جدی (که به بستری در بیمارستان منجر شده باشد)، خون‌ریزی واضح یا سابقه ترانسفوزین خون و فرآورده‌های آن در این چهار ماه (مجموع دوره پاک‌شدگی و مداخله درمانی) و نیز هر نوع عمل جراحی و خون‌ریزی فعال به

6.C-Reactive Protein

5. Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor (ACE-inh)

۳۰ نفر از بیماران (۱۶ زن و ۱۴ مرد) که به دلیل پرفشاری خون داروی لوزارتان دریافت می‌کردند، با رعایت معیارهای شمول و حذف وارد مطالعه و بررسی شدند (جدول شماره ۲). پایین‌ترین سن در این مطالعه ۱۸ سال و بالاترین سن ۹۰ سال بود. میانگین سن بیماران $56/27 \pm 17/59$ سال بود. کمترین طول مدت بیماری در بین شرکت‌کنندگان یک سال و بیشترین زمان بیماری ۱۶ سال و میانگین مدت‌زمان بیماری در بین بیماران $3/9 \pm 3/11$ بود. تمام بیماران مطالعه‌شده به مدت حداقل سه ماه داروی لوزارتان دریافت کرده بودند که بعد از نمونه‌گیری اولیه لوزارتان قطع و فشار خون با داروهای جایگزین کنترل شد. تعداد ۱۱ مورد با آملودیپین، ۸ مورد با متیل دوپا، ۶ مورد با متورال و ۴ مورد با کارودیلول جایگزین شد. در یک مورد نیز با افزایش مقدار فوروزاماید قبلی فشار خون کنترل شد.

بیشترین فراوانی بیماری اولیه، مربوط به دیابت قندی با $49/3$ درصد و در رتبه بعدی پرفشاری خون اولیه ایزوله با $19/6$ درصد بود؛ اگرچه در $86/7$ درصد بیماران پرفشاری خون وجود داشت.

اثر قطع داروی لوزارتان بر سطح هموگلوبین خون

در این مطالعه سطح هموگلوبولین خون قبل و سه ماه پس از متوقف‌کردن لوزارتان اندازه‌گیری و مقایسه شد. میانگین هموگلوبین بیماران قبل از مداخله درمانی $10/90 \pm 1/56$ بود که سه ماه بعد از قطع لوزارتان به $11/37 \pm 1/42$ افزایش یافت

جدول ۱. علل اولیه نارسایی کلیه در بیماران تحت همودیالیز بیمارستان ۲۲ بهمن

بیماری	تعداد	درصد
دیابت قندی	۲۴	۴۳
پرفشاری خون	۱۱	۱۹/۶
عفونت ادراری مزمن و رفلکس ادراری	۵	۹
بیماری پلی کیستیک کلیه	۳	۵/۴۵
نفرولیت‌تازیس	۳	۵/۴۵
هیپرتروفی پروستات	۲	۳/۵
گلوومرولونفریت مامبرانوهرولیفراتیو	۲	۳/۵
کانسر متاستاستیک	۱	۱/۷۵
هیپراگزوریا	۱	۱/۷۵
نفريت لوپوسی	۱	۱/۷۵
سندروم آلپورت	۱	۱/۷۵
ناشناخته	۲	۳/۵
جمع	۵۶	۱۰۰

از نظر طول مدت همودیالیز نیز بیماران در دو گروه مساوی یا کمتر از دو سال و بیشتر از دو سال بررسی شدند و اختلاف آماری واضحی بین سطح هموگلوبین در ابتدای مطالعه با مقدار آن در انتهای مطالعه در هیچ‌یک از دو گروه مشاهده نشد ($P > 0/05$). (جدول شماره ۴)

جنس و مدت زمان بیماری بیماران بررسی شد و تأثیر معنی‌دار آماری بر میزان هموگلوبین بعد از حذف لوزارتان در بیماران نشان داده نشد ($P < 0/05$). (جدول شماره ۵).

بحث

مطالعه حاضر روی ۳۰ بیمار دیالیزی با میانگین سنی $56/27$ سال صورت گرفت که این میزان، بیشتر از میانگین سن بیماران تحت همودیالیز در ایران در سال ۲۰۰۶ است. میانگین سن بیماران تحت همودیالیز مردان و زنان در ایران در سال ۲۰۰۶، به ترتیب $52/5$ و 53 سال بوده است [۱۱]. در مطالعه‌ای که در

جدول ۲. علل اولیه نارسایی کلیه در بیماران تحت همودیالیز مبتلا به پرفشاری خون

بیماری	تعداد	درصد
دیابت قندی	۱۴	۴۶/۷
پرفشاری خون اولیه	۶	۲۰
عقوت ادراری مزمن	۲	۶/۶۶
نفرولیتایز و پرفشاری خون	۲	۶/۶۶
بیماری پلی کیستیک کلیه	۱	۳/۳۳
گلو مرونفریت مامبرانو پرولیفراتیو	۱	۳/۳۳
هیپراگزاوریا	۱	۳/۳۳
سندروم آلپورت	۱	۳/۳۳
ناشناخته	۲	۶/۶۶
جمع	۳۰	۱۰۰

فوق دانش

میانگین مدت زمان بیماری در بیماران مطالعه شده ۳/۹ سال بود. بیشترین علت نارسایی مزمن کلیوی در بیماران تحت مطالعه ابتلا به دیابت قندی با ۴۹/۳ درصد و در رتبه بعدی پرفشاری خون اولیه ایزوله با ۱۹/۶ درصد بود؛ اگرچه در ۸۶/۷ درصد بیماران پرفشاری خون وجود داشت. در مطالعه‌ای که هادیان و

استان فارس در سال ۲۰۰۷ انجام شد، میانگین سن بیماران تحت همودیالیز در آن استان ۵۴/۱ گزارش شده است [۱۲]. این در حالی است که طبق گزارش انجمن دیالیز ژاپن در دسامبر ۲۰۱۳ میانگین سن بیماران دیالیزی ۶۸/۷ سال بوده است [۱۳].

جدول ۳. مقایسه سطح هموگلوبین قبل و بعد از قطع لوزارتان در کل افراد، زنان و مردان مطالعه شده

گروه	دوره	میانگین Hb	انحراف معیار	آماره آزمون	P
کل بیماران (۳۰ نفر)	قبل	۱۰/۹۰	۱/۵۶	۲/۰۸۹	۰/۰۴۶
	بعد	۱۱/۳۷	۱/۴۲		
زنان (۱۶ نفر)	قبل	۱۰/۸۵	۱/۶۹	-۱/۴۷۵	۰/۱۶۶
	بعد	۱۱/۴۱	۱/۲۸		
مردان (۱۴ نفر)	قبل	۱۰/۹۵	۱/۴۶	-۱/۶۳۶	۰/۱۲۶
	بعد	۱۱/۳۳	۱/۶۲		

فوق دانش

جدول ۴. مقایسه سطح هموگلوبین قبل و بعد در بیماران بر اساس طول مدت همودیالیز

طول مدت همودیالیز	دوره	میانگین \pm انحراف معیار	آماره آزمون	P
کمتر یا مساوی ۲ سال (۱۳ نفر)	قبل	۱۱/۰۲ \pm ۱/۷۱	-۰/۸۷۶	۰/۴۰۳
	بعد	۱۱/۳۳ \pm ۱/۵۵		
کمتر یا مساوی ۲ سال (۱۷ نفر)	قبل	۱۰/۸۰ \pm ۱/۴۸	-۲/۰۱۷	۰/۰۶۱
	بعد	۱۱/۴۰ \pm ۱/۳۷		

فوق دانش

جدول ۵. تحلیل رگرسیون خطی برای بررسی همزمان اثر متغیرهای سطح هموگلوبین در ابتدای مطالعه، سن، جنسیت و مدت دیالیز بر میزان هموگلوبین بیماران در انتهای مطالعه

مدل	ضرایب استاندارد نشده		ضرایب استاندارد شده		مقدار احتمال
	B	خطای استاندارد	بتا	آماره آزمون	
مقدار ثابت	۴/۷۳۳	۱/۶۱۲		۲/۹۳۰	۰/۷۰۰
سطح هموگلوبین در ابتدای مطالعه	۰/۶۲۳	۰/۱۴۹	۰/۶۸۳	۴/۱۷۳	۰/۰۰۰
سن	-۰/۰۱۰	۰/۰۱۳	-۰/۱۲۸	-۰/۷۷۰	۰/۴۴۸
جنس	۰/۰۷۹	۰/۴۱۳	۰/۰۲۸	۰/۱۹۲	۰/۸۵۰
مدت زمان بیماری	۰/۰۸۵	۰/۰۶۹	۰/۱۸۴	۱/۳۳۱	۰/۲۳۰

افق دانش

a. متغیر وابسته: سطح هموگلوبین بعد از قطع دارو

در مطالعه ما افزایش هموگلوبین با سن بیماران رابطه معنی داری نداشت. به طور کلی روند کهنسالی با پدیده استرس اکسیداتیو همراه است و اغلب بیماری‌های مزمن از جمله بیماری‌های کلیوی با این پدیده که ناشی از نبود تعادل بین تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن و سازوکارهای دفاعی آنتی‌اکسیدان است، همراهی دارد [۲۳، ۲۴].

مطالعه بونکه^۷ و همکارانش نشان داد در سنین بالاتر پاسخ به درمان اریتروپویتین نوترکیب کمتر است [۲۵]. این نتایج با دو مطالعه که در سال‌های گذشته انجام شد هماهنگی دارد، اما در برخی مطالعات بیماران مسن نیاز کمتری به دارو داشتند [۲۶-۲۸، ۱۸]. در مطالعه ما رابطه‌ای بین سن و پاسخ به دارو مشاهده نشد که می‌تواند ناشی از حجم کم نمونه مطالعه شده باشد.

در این مطالعه بعد از قطع درمان لوزارتان میزان افزایش هموگلوبین در جمعیت زنان مطالعه شده بیشتر از میانگین کلی بیماران بود، ولی این افزایش از نظر آماری معنادار نبود که احتمالاً به دلیل کاهش جمعیت زنان تحت مطالعه بوده است. اگرچه در برخی مطالعات از جنس مرد و مصرف همزمان داروهای ضد فشارخون مهارکننده مبدل آنژیوتانسین به عنوان عوامل مقاومت به اریتروپویتین نام برده‌اند، اما در مطالعه سماوات و همکاران نشان داده شد جنسیت فرد به عنوان عامل مؤثر در پیشگیری از اثر اریتروپویتین نقشی ندارد [۲۹، ۳۰].

طول مدت بیماری نتوانست باعث تغییر معنی داری در میزان هموگلوبین بیماران قبل و بعد از مطالعه بشود. به طوری که تغییرات هموگلوبین در بیماران با طول مدت بیماری مساوی و یا کمتر از دو سال و طول مدت بیماری بیشتر از دو سال هیچ‌گونه تفاوت معنی داری مشاهده نشد.

همکاران در استان لرستان روی بیماران مبتلا به نارسایی مزمن و انتهایی کلیه انجام دادند، افزایش فشار خون نیز به عنوان علت اولیه نارسایی مزمن کلیوی معرفی شد [۱۴].

شایع‌ترین علت پاسخ‌دهی نداشتن به اریتروپویتین کمبود آهن است [۱۵، ۱۶] و توصیه می‌شود در بیماران دریافت‌کننده اریتروپویتین سطح سرمی فریتین حداقل ۱۰۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر باشد [۱۷، ۱۸]. به علاوه فریتین یک پروتئین فاز حاد است و بالا بودن آن می‌تواند نشانه یک پروسه التهابی باشد [۱۸، ۱۹]. در این مطالعه سعی شد با کنترل میزان فریتین و CRP سرم موارد فقر آهن یا وجود پروسه التهابی در بیماران شناسایی و از مطالعه خارج شوند تا اثر مخدوش‌کننده این عوامل از مطالعه حذف شود.

در این مطالعه تغییرات هموگلوبین در یک دوره سه ماهه در زمانی که اریتروپویتین نوترکیب و داروی ضد فشارخونی غیر از لوزارتان مصرف کردند با زمانی که لوزارتان و اریتروپویتین نوترکیب مصرف شده مقایسه شد. نتایج مطالعه ما نشان داد با قطع لوزارتان بعد از یک دوره سه‌ماهه در میزان هموگلوبین افزایش معنی داری در کل جمعیت مطالعه شده ایجاد شد (P=۰/۰۴۶). این یافته با نتایج برخی مطالعات که مؤید ارتباط بین مصرف لوزارتان و افت سطح هموگلوبین در بیماران مبتلا به نارسایی مرحله آخر کلیوی و بیماران تحت همودیالیز است، مطابقت دارد [۱۰، ۲۰].

در مطالعه دیگری نشان داده شد مصرف لوزارتان در بیماران تحت همودیالیز نیاز آن‌ها را به اریتروپویتین صنعتی افزایش می‌دهد [۲۱]. از طرف دیگر Saudan و همکاران مشاهده کردند که تجویز داروهای مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین و بلوکه‌کننده‌های رسپتور آنژیوتانسین تأثیری در میزان پاسخ‌دهی اریتروپویتین صنعتی در بیماران همودیالیزی ندارد که با نتایج مطالعه ما همخوانی ندارد [۲۲].

7. Bunke

نتیجه گیری

این مطالعه نشان داد حذف لوزارتان باعث افزایش سطح هموگلوبین در بیماران نارسایی مزمن کلیه تحت همودیالیز می شود بنابراین پیشنهاد می شود در آنمی های مقاوم به درمان با اریترپوئیتین صناعی، داروی لوزارتان از رژیم درمانی بیماران حذف و پرفشاری خون با استفاده از داروهای ضدپرفشاری خون از دسته دارویی دیگر بر اساس همودینامیک بیمار انتخاب و جایگزین شود.

از محدودیت های این مطالعه می توان به کم بودن حجم نمونه و مدت پیگیری بیماران اشاره کرد. اگرچه با توجه به افزایش هموگلوبین و معنی دار بودن اختلاف آن نسبت به قبل از مطالعه می توان گفت احتمالاً مدت پیگیری مناسب بوده است. از نقاط قوت مطالعه نیز می توان نبود ریزش در افراد مطالعه شده و نبود تفاوت معنی دار در مشخصات جمعیت شناختی (سن و جنس) و متغیرهای مختلف در گروه های مطالعه شده را نام برد و می توان چنین فرض کرد که عوامل مخدوشگر تأثیر چندانی در نتایج به دست آمده نداشته اند.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

پژوهشگران تمامی کدهای اخلاقی مربوط به تحقیقات مداخله ای بر روی انسان را رعایت کرده اند و مجوزهای لازم را از مراجع ذیصلاح گرفته اند. این پژوهش در کمیته ملی اخلاق در پژوهش های زیست پزشکی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به ثبت رسیده است (IR.IAU.MSHD.REC.1397.028). این مطالعه پس از تأیید کمیته اخلاق دانشگاه و گرفتن کد مربوطه انجام شد (IRCT20190127042516N1). ضمناً از تمام بیماران فرم رضایت آگاهانه گرفته شد.

حامی مالی

این مطالعه در قالب پایان نامه دوره دکتری حرفه ای پزشکی عمومی آقای فریدرضا اجلالی، مصوب دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد و بدون پشتیبانی مالی و با هزینه شخصی نویسندگان انجام شده است.

مشارکت نویسندگان

مجری اصلی، تهیه پیش نویس (پروپوزال) طرح، جستجوی منابع، همکاری در نمونه گیری، نگارنده نسخه اولیه مقاله (۳۰ درصد): فریدرضا اجلالی (نویسنده اول)؛ اصلاح پروپوزال، جستجوی منابع، ناظر علمی پژوهش، روش شناسی طرح، همکاری در نمونه گیری، ویرایش نسخه اولیه مقاله، ویرایش نسخه اصلی مقاله (۳۰ درصد): محمودرضا خزاعی (نویسنده

دوم و نویسنده مسئول)؛ اصلاح پروپوزال، روش شناسی، تحلیلگر آماری، ویرایش نسخه اولیه مقاله (۲۵ درصد): زهرا مصطفویان (نویسنده سوم)؛ روش شناسی، ویرایش نسخه اولیه مقاله (۱۵ درصد): جلیل مشاری (نویسنده چهارم).

تعارض منافع

نویسندگان این مقاله اعلام می دارند هیچ گونه تعارض منافی در این نوشتار وجود ندارد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان بر خود لازم می دانند مراتب قدردانی خود را از جناب آقای دکتر سید محمدباقر نجارزاده، فوق تخصص نفرولوژی به دلیل نظرات ارزشمندشان ابراز کنند.

References

- [1] Stone WJ, Graber SE, Krantz SB, Dessypris EN, O'Neil VL, Olsen NJ, et al. Treatment of the anemia of predialysis patients with recombinant human erythropoietin: A randomized, placebo-controlled trial. *The American Journal of the Medical Sciences*. 1988; 296(3):171-9. [DOI:10.1097/0000441-198809000-00005] [PMID]
- [2] Winearls C, Pippard M, Downing M, Oliver D, Reid C, Cotes PM. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *The Lancet*. 1986; 328(8517):1175-8. [DOI:10.1016/S0140-6736(86)92192-6]
- [3] Moreau P, Pylpenko H, Grosicki S, Karamanesht I, Leleu X, Grishunina M, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of Bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: A randomised, phase 3, non-inferiority study. *The Lancet Oncology*. 2011; 12(5):431-40. [DOI:10.1016/S1470-2045(11)70081-X]
- [4] Yusuf S, Sleight P, Pogue Jf, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *The New England Journal of Medicine*. 2000; 342(3):145-53. [DOI:10.1056/NEJM20001203420301] [PMID]
- [5] Vaziri ND, Zhou XJ, Smith J, Oveisi F, Baldwin K, Purdy RE. In vivo and in vitro pressor effects of erythropoietin in rats. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 1995; 269(6):F838-45. [DOI:10.1152/ajprenal.1995.269.6.F838] [PMID]
- [6] Albitar S, Genin R, Fen-Chong M, Serveaux M, Schohn D, Chuet C. High-dose alfacalcidol improves anaemia in patients on haemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1997; 12(3):514-8. [DOI:10.1093/ndt/12.3.514] [PMID]
- [7] Wolf G, Ritz E. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: Pathophysiology and indications. *Kidney International*. 2005; 67(3):799-812. [DOI:10.1111/j.1523-1755.2005.00145.x] [PMID]
- [8] Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, Patel MR, Patel UD, Patwardhan MB, et al. Systematic review: Comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Annals of Internal Medicine*. 2008; 148(1):16-29. [DOI:10.7326/0003-4819-148-1-200801010-00189] [PMID]
- [9] Stark RD. Mechanism of cough with angiotensin-converting enzyme inhibition. *Archives of Internal Medicine*. 1986; 146(6):1227. [DOI:10.1001/archinte.1986.00360180247045] [PMID]
- [10] Qureshi IZ, Abid K, Ambreen F, Qureshi AL. Angiotensin converting enzyme inhibitors impair recombinant human erythropoietin induced erythropoiesis in patients with chronic renal failure. *Saudi Medical Journal*. 2007; 28(2):193-6.
- [11] Aghighi M, Mahdavi MM, Zamyadi M, Heydari RA, Rajolani H, Nourouzi S. Changing epidemiology of end-stage renal disease in last 10 years in Iran. *Iranian Journal of Kidney Diseases*. 2009; 3(4):192-6. [PMID]
- [12] Malekmakan L, Haghpahan S, Pakfetrat M, Malekmakan A, Khajehdehi P. Causes of chronic renal failure among Iranian hemodialysis patients. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2009; 20(3):501-4. [PMID]
- [13] Masakane I, Nakai S, Ogata S, Kimata N, Hanafusa N, Hamano T, et al. An overview of regular dialysis treatment in Japan (as of 31 December 2013). *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2015; 19(6):540-74. [DOI:10.1111/1744-9987.12378] [PMID]
- [14] Hadian b, Anbari k, Heidari r. [Epidemiologic study of end stage renal disease and related risk factors in patients under hemodialysis in Lorestan Province (Persian)]. *Yafte*. 2015; 16(3):44-53.
- [15] Zadrzizil J, Horak P. Pathophysiology of anemia in chronic kidney diseases: A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2015; 159(2):197-202. [DOI:10.5507/bp.2013.093] [PMID]
- [16] Besarab A, Coyne DW. Iron supplementation to treat anemia in patients with chronic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*. 2010; 6(12):699-710. [DOI:10.1038/nrneph.2010.139] [PMID]
- [17] McFarlane PA, Pisoni RL, Eichleay MA, Wald R, Port FK, Mendelssohn D. International trends in erythropoietin use and hemoglobin levels in hemodialysis patients. *Kidney International*. 2010; 78(2):215-23. [DOI:10.1038/ki.2010.108] [PMID]
- [18] Santos EJF, Hortegal EV, Serra HO, Lages JS, Salgado-Filho N, Dos Santos AM. Epoetin alfa resistance in hemodialysis patients with chronic kidney disease: A longitudinal study. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2018; 51(7):e7288-e. [DOI:10.1590/1414-431x20187288]
- [19] Decaudin B, Lemaitre V, Gautier S, Urbina MA. Epoetin in haemodialysis patients: Impact of change from subcutaneous to intravenous routes of administration. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2004; 29(4):325-9. [DOI:10.1111/j.1365-2710.2004.00567.x] [PMID]
- [20] Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S, Lyle PA, Toto RD. The effect of losartan on hemoglobin concentration and renal outcome in diabetic nephropathy of type 2 diabetes. *Kidney International*. 2008; 73(5):630-6. [DOI:10.1038/sj.ki.5002746] [PMID]
- [21] Odabas AR, Cetinkaya R, Selcuk Y, Keles S, Bilen H. The effect of high dose losartan on erythropoietin resistance in patients undergoing haemodialysis. *Panminerva Medica*. 2003; 45(1):59-62. [PMID]
- [22] Saudan P, Halabi G, Perneger T, Wasserfallen JB, Wauters JP, Martin PY. ACE inhibitors or angiotensin II receptor blockers in dialysed patients and erythropoietin resistance. *Journal of Nephrology*. 2006; 19(1):91-6. [PMID]
- [23] Cabello-Verrugio C, Simon F, Trollet C, Santibañez JF. Oxidative stress in disease and aging: Mechanisms and therapies 2016. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017; 2017(4310469):1-2. [DOI:10.1155/2017/4310469] [PMID] [PMCID]
- [24] Kong Y TS, Zhang H. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and the mitochondria theory of aging. *Interdiscip Top Gerontol*. 2014; 39:86-107. [DOI:10.1159/000358901] [PMID]
- [25] Bunke M, Bartlett D, Brier M, Golper T. Infrequent dosing of subcutaneous erythropoietin for the treatment of anemia in patients on CAPD. *Advances in Peritoneal Dialysis Conference on Peritoneal Dialysis*. 1993; 9:335-5. [PMID]
- [26] Albitar S, Genin R, Fen-Chong M, Serveaux MO, Bourgeon B. High dose enalapril impairs the response to erythropoietin treatment in haemodialysis patients. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 1998; 13(5):1206-10. [DOI:10.1093/ndt/13.5.1206] [PMID]
- [27] Ertürk Ş, Nergizoğlu G, Ateş K, Duman N, Erbay B, Karatan O, et al. The impact of withdrawing ACE inhibitors on erythropoietin responsiveness and left ventricular hypertrophy in haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1999; 14(8):1912-6. [DOI:10.1093/ndt/14.8.1912] [PMID]
- [28] Reddan DN, Frankenfield DL, Klassen PS, Coladonato JA, Szczec L, Johnson CA, et al. Regional variability in anaemia management and haemoglobin in the US. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2003; 18(1):147-52. [DOI:10.1093/ndt/18.1.147] [PMID]

[29] Schneider A, Schneider MP, Scharnagl H, Jardine AG, Wanner C, Drechsler C. Predicting erythropoietin resistance in hemodialysis patients with type 2 diabetes. *BMC Nephrology*. 2013; 14:67. [DOI:10.1186/1471-2369-14-67] [PMID] [PMCID]

[30] Samavat S, Nafar M, Khoshdel A, Alipour-Abedi B. Factors contributing to erythropoietin hyporesponsiveness among hemodialysis patients: A cross-sectional multicenter study. *Nephro-Urology Monthly*. 2017; 9(3):e45003. [DOI:10.5812/numonthly.45003]

This Page Intentionally Left Blank