

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



هیأت تحریریه:

دکتر ناصر ابراهیمی دریانی
استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر علیرضا استقامتی
استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر سید محمود اسحق حسینی
دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر کیوان الچیان
دانشگاه علوم پزشکی ایران

دکتر مصطفی انوری
متخصص داخلی

دکتر انوش برزیگر
استاد دانشگاه علوم پزشکی گیلان

دکتر امراه بحیرایی
دانشگاه علوم پزشکی ایران

دکتر ایرج خسرونی
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر حمید کلانتری
استاد دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

دکتر منوچهر کیهانی
استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

طب داخلی

فصلنامه جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران
سال نوزدهم / شماره هشتم / زمستان ۱۴۰۲ و بهار ۱۴۰۳
ISSN:1560-8239

جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران



فصلنامه طب داخلی

سال نوزدهم / شماره هشتم / زمستان ۱۴۰۲ و بهار ۱۴۰۳
شاپا: ۸۲۳۹-۱۵۶۰

صاحب امتیاز: جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران

مدیر مسؤول: دکتر ایرج خسرونی

ویرایش: دکتر نعمت اله حسینی

سردبیر: دکتر کیوان الچیان

شمارگان: ۲۰۰۰

مجوز فرهنگ و ارشاد اسلامی: ۱۲۸۹/۱۲۴
۷/۲/۸۳

آدرس دفتر مجله:

تهران، خیابان کارگر شمالی، روبروی پمپ بنزین، بعد از مسجد

امیر، کوچه لاله، پلاک ۷- طبقه ۵

پست الکترونیک: info@dakheli.org

تلفن: ۷ - ۸۸۰۱۴۰۰۵

فاکس: ۸۸۰۱۴۰۰۸

امور آگهی ها: ۴۱۶۰۲

طراحی و صفحه آرایی: هادی صفریان (۰۹۳۵۲۴۳۶۵۲۹)

چاپ و صحافی: اخوت مصور آگاه (۰۹۱۲۳۳۶۱۲۹۰)

هرگونه استفاده از مطالب این نشریه با ذکر منبع بلامانع است.

دکتر ایرج خسرو نیا

با سلام و عرض ارادت

خوشحال هستم که مجدداً فرصت دارم در خدمت شما عزیزان باشم. در فصل گذشته توانستیم شاخه‌های چند استان را فعال نماییم. از جمله یزد، کرمان، اصفهان، شیراز، چند استان دیگر هم در حال تشکیل و انجام انتخابات هستند. مثل گیلان، کرمانشاه.

امیدوارم بتوانیم در تمام استان‌ها جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران را فعال نماییم. مشکلات همکاران باید ابتدا در محل توسط هیأت مدیره بر طرف شود. در تهران کمیته‌های فوق تخصص تشکیل شد و برنامه‌های بازآموزی که از مهر ماه شروع می‌شود در این کمیته‌ها تنظیم شد.

جهت اطلاع، انجمن داخلی روسیه کنگره برگزار می‌کند. در اواخر آبان ماه در صورت تمایل به شرکت در این کنگره اعلام فرمایید تا اطلاعات بیشتر ارسال شود.

دکتر ایرج خسرو نیا

رئیس هیأت مدیره جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران

راهنمای انرژی و درشت مغذی‌ها در طول عمر

نویسندگان:

Steven B. Heymsfield, M.D., Sue A. Shapses, Ph.D

مترجم: گیلدا خسرونی

توسعه تاریخی

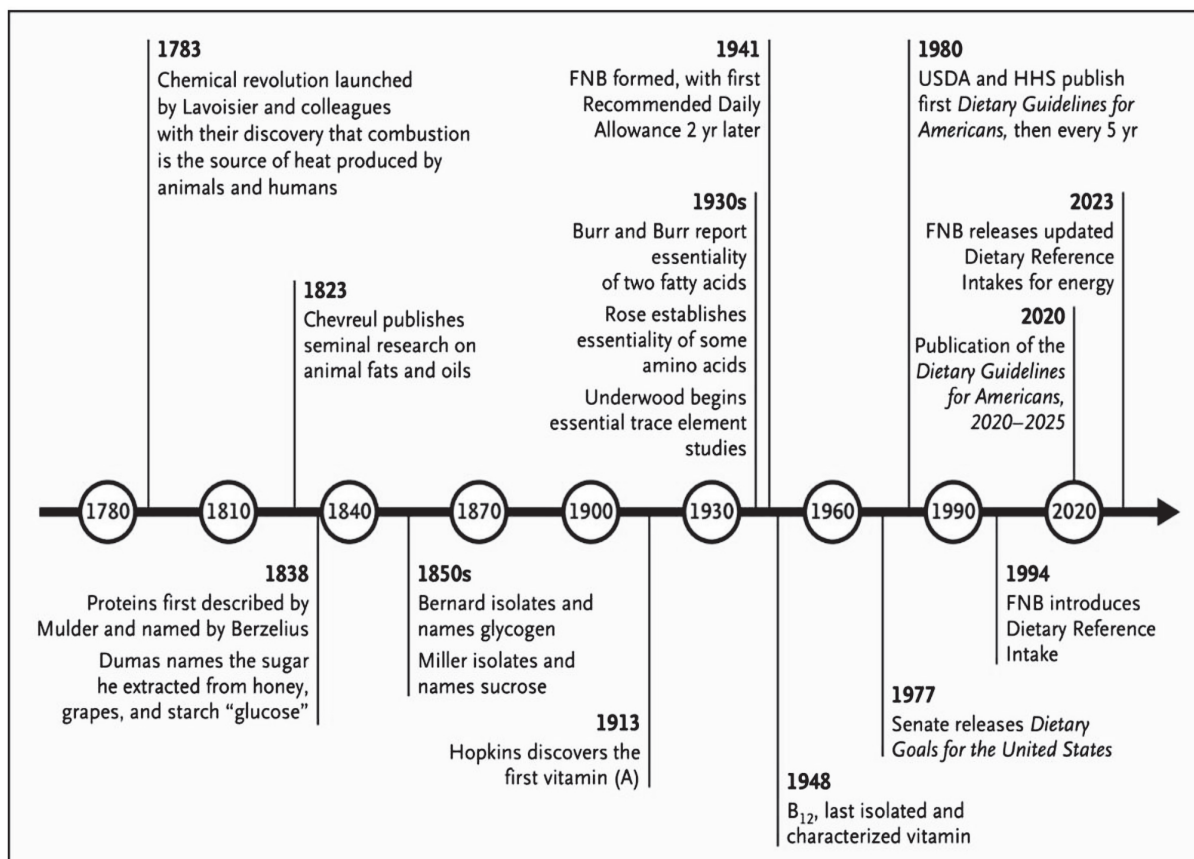
تکامل علم تغذیه

بیش از ۲۰۰۰ سال پیش، فیلسوفان و پزشکان یونانی دریافتند که غذا برای جایگزینی تلفات غیرقابل جبران مواد بدن مورد نیاز است، این نیازها در طول مراحل زندگی متفاوت است، و غذا همراه با هوا، برای تأمین گرمای «فطری» بدن مورد نیاز است. در طول انقلاب شیمیایی، که در پایان قرن هجدهم آغاز شد، آنتوان لاولوایزیه و همکارانش با نشان دادن اینکه گرمای بدن از فرآیند احتراق نیازمند اکسیژن ناشی می‌شود، پایه‌های درک مدرن متابولیسم را پایه‌گذاری کردند (شکل ۱). در نیمه اول قرن نوزدهم، جراردوس یوهانس مولدر و یونس یاکوب برزلیوس پروتئین را شناسایی و نام بردند، میشل اوژن شورول و دیگران مفاهیم مربوط به لیپیدها و چربی را ادغام کردند، و چندین دانشمند قند و نشاسته را به عنوان کربوهیدرات شناسایی کردند.

تغذیه نامناسب یک عامل خطر اصلی و یکی از علل اصلی قابل پیشگیری بیماری‌های مزمن در ایالات متحده است. رژیم‌های غذایی نابهنه باعث مرگ یک نفر از هر پنج نفر در سراسر جهان است. مداخلات غذا دارو به طور فزاینده‌ای به عنوان وسیله‌ای برای پیشگیری و درمان بیماری‌های مزمن متعدد مورد مطالعه قرار می‌گیرند. برخلاف داروهای تایید شده سنتی که اهداف مولکولی برای آنها به خوبی مشخص شده است، دریافت رژیم غذایی شامل طیف گسترده‌ای از مواد غذایی است و عملکرد آنها در طول عمر گسترش می‌یابد. بنابراین، ارائه توصیه‌هایی به بیماران، به ویژه آنهایی که بیماری‌های مزمن دارند، در مورد اینکه چه چیزی و چه مقدار بخورند، پیچیده‌تر از بسیاری از توصیه‌های بهداشتی است. در اینجا مروری بر مفاهیم تغذیه‌ای معاصر، با تمرکز ویژه بر انرژی و درشت مغذی‌ها ارائه می‌کنیم.



امروزه می‌دانیم که پروتئین‌ها، چربی‌ها و کربوهیدرات‌ها درشت مغذی‌های اصلی هستند که به عنوان سوخت متابولیک عمل می‌کنند و در بسیاری از عملکردهای حیاتی دیگر شرکت می‌کنند.



در اوایل قرن بیستم، مشخص است که اجزای غذایی فراتر از درشت مغذی‌ها برای حفظ سلامت مطلوب مورد نیاز هستند. ۱۳ ویتامین محلول در آب و چربی شناخته شده در حال حاضر بین سال‌های ۱۹۱۲ و ۱۹۴۸ شناسایی شدند. همچنین ۲۱ ماده معدنی ضروری وجود دارد که به عنوان ماکرومینرال‌ها (به عنوان مثال، کلسیم؛ نیاز روزانه، ≥ 100 میلی گرم) و میکرومینرال‌ها (به عنوان مثال، ید؛ نیاز روزانه، کمتر از ۱۰۰ میلی گرم) طبقه‌بندی می‌شوند. این مواد مغذی اضافی - یعنی ویتامین‌ها و مواد معدنی - در مجموع به عنوان ریزمغذی‌ها شناخته می‌شوند. رکود بزرگ منجر به سوء تغذیه گسترده شد و ایالات متحده با کمبود برنامه‌های کمک به تغذیه وارد جنگ جهانی دوم شد. در سال ۱۹۴۰، کمیسیون مشاوره دفاع ملی از شورای تحقیقات ملی آکادمی ملی علوم درخواست کرد تا در بررسی مسائل مربوط به تغذیه نامناسب در جمعیت ایالات متحده کمک کند. در سال ۱۹۴۳، شورای تحقیقات ملی اولین کمک‌های غذایی توصیه شده (RDAs) برای انرژی، پروتئین و هشت ویتامین و مواد معدنی را با هدف ارائه استانداردهایی برای جلوگیری از کمبود مواد مغذی منتشر کرد. به روزرسانی‌های متعدد RDA طی چهار دهه بعد، با آخرین به روزرسانی، در سال ۱۹۸۹، شامل توصیه‌هایی برای ۲۵ ویتامین و مواد معدنی علاوه بر انرژی و پروتئین، دنبال شد. RDAها ابتدا با تخمین میانگین مصرف روزانه مواد مغذی مورد نیاز برای برآوردن نیازهای نیمی از افراد سالم در یک گروه جنسی و مرحله زندگی خاص به دست آمد. این مقدار به عنوان برآورد میانگین نیاز نامیده می‌شود. سپس RDA با هدف برآورده کردن بیشتر نیازهای مواد مغذی

(۹۷/۵٪) برای افراد سالم بر روی ۲ انحراف استاندارد بالاتر از میانگین مورد نیاز تخمینی قرار گرفت. در صورت ناکافی بودن داده‌ها برای تعیین این مقدار، از سطح مطرح کافی براساس مطالعات حیوانی یا مشاهده‌ای استفاده شد. در سال ۱۹۹۴، RDAها مجدداً مورد ارزیابی قرار گرفتند و متعاقباً به عنوان مرجع دریافت‌های غذایی مورد تجدیدنظر قرار گرفتند. مرجع دریافتی رژیم غذایی مجموعه وسیعی از مرجع دریافت‌های مواد مغذی مبتنی بر شواهد، از جمله RDA، سطوح بالای مصرف قابل تحمل برای جلوگیری از اثرات سمی، و محدوده توزیع قابل قبول درشت مغذی‌ها، که نشان‌دهنده محدوده دریافتی برای هر منبع انرژی مرتبط با کاهش خطر بیماری مزمن در حالی که دریافت کافی از مواد مغذی ضروری را فراهم می‌کند، می‌باشد. مرجع دریافتی رژیم غذایی بین سال‌های ۱۹۹۷ و ۲۰۰۳ با تجدیدنظر در مورد کلسیم و ویتامین D در سال ۲۰۱۱، سدیم و پتاسیم در سال ۲۰۱۹، و انرژی در سال ۲۰۲۳ منتشر شد. مراجع در سال ۲۰۱۹ گسترش یافتند و با سدیم شروع شدند که شامل مقدار مصرف و خطر بیماری مزمن بود و نشان‌دهنده رابطه بین مصرف یک ماده مغذی و خطر بیماری مزمن است. به عنوان مثال، برای افراد ۱۴ ساله یا بالاتر، کاهش مصرف سدیم به میزان مصرف ۲۳۰۰ میلی‌گرم در روز یا کمتر با کاهش خطر ابتلا به بیماری‌های مزمن با کاهش خطر فشار خون بالا و بیماری‌های قلبی عروقی همراه است. در دهه ۱۹۷۰، توجه فدرال بر بیماری‌های مزمن نوظهور متمرکز شد. کمیته منتخب سنا در مورد تغذیه و نیازهای انسان، اهداف غذایی برای ایالات متحده را در سال ۱۹۷۷ تهیه و منتشر کرد. توصیه‌های این گزارش بعداً گسترش یافت و به دستورالعمل‌های غذایی برای آمریکایی‌ها تبدیل شد. این دستورالعمل‌ها اولین بار توسط دپارتمان‌های کشاورزی و بهداشت و خدمات انسانی در سال ۱۹۸۰ منتشر شد و اکنون هر ۵ سال یکبار منتشر می‌شود، این دستورالعمل‌ها نشان‌دهنده تغییرها از تمرکز اوایل قرن بیستم بر کفایت مواد مغذی به تأثیر رژیم غذایی بر سلامت کلی و خطر بیماری مزمن است. علم تغذیه به تکامل خود ادامه می‌دهد و اکنون به سمت تعریف مکانیسم‌های حسگر مواد مغذی اساسی، اثرات درشت مغذی‌ها، والگوریتم‌های مبتنی بر هوش مصنوعی که پاسخ‌های غذایی و الگوی غذایی را در سطح فردی پیش‌بینی می‌کند، حرکت می‌کند.

Table 1. Dietary Reference Intakes for Total Dietary Protein, Fat, Carbohydrates, Fiber, and Water.*										
Life Stage	Protein		Fat		Carbohydrates		Total Fiber		Water	
	RDA	AMDR	RDA	AMDR	RDA	AMDR	RDA	Overall	Males	Females
	g/kg/day	%	g/kg/day	%	g/day	%	g/1000 kcal/day			liters/day
0 to 6 mo	1.52	ND	31		60	ND	ND	0.7		
7 mo to <1 yr	1.2	ND	30		95	ND	ND	0.8		
≥1 to 3 yr	1.05	5–20	ND	30–40	130	45–65	14	1.3		
4 to 8 yr	0.95	10–30	ND	25–35	130	45–65	14	1.7		
9 to 13 yr	0.95	10–30	ND	25–35	130	45–65	14		2.4	2.1
14 to 18 yr	0.85	10–30	ND	25–35	130	45–65	14		3.3	2.3
≥19 yr	0.80	10–35	ND	20–35	130	45–65	14		3.7	2.7
Pregnancy	1.1	10–35	ND	20–35	175	45–65	14			3.0
Lactation	1.3	10–35	ND	20–35	210	45–65	14			3.8

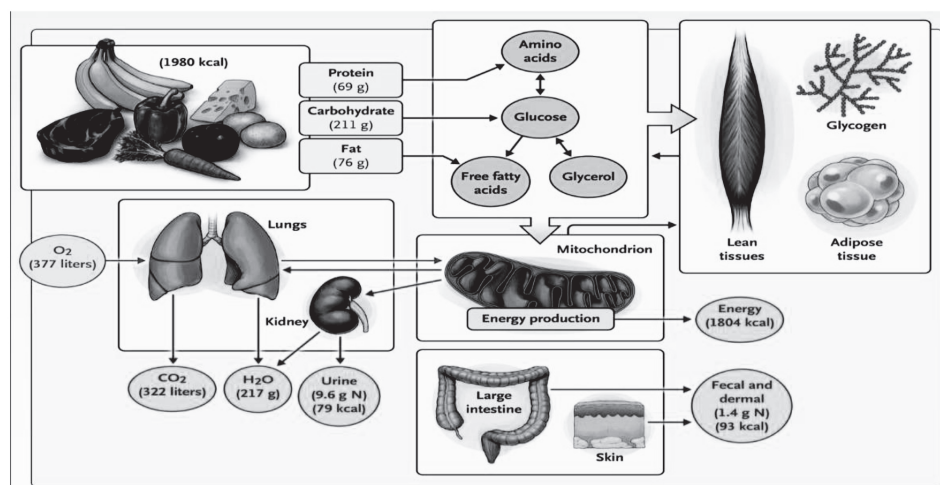
انرژی و درشت مغذی‌ها

انرژی

در اواخر قرن نوزدهم، ماکس روبنر تولید گرما و سایر اشکال اتلاف انرژی را در سگی که وزن ثابتی داشت در حالی که داخل یک کالری سنج بود، ارزیابی کرد. انرژی ارائه شده به عنوان غذا برای سگ (۱۷/۳۴۹ کیلو کالری) با کل تلفات انرژی سگ (۱۷/۴۰۶ کیلو کالری) مطابقت داشت که اولین قانون ترمودینامیک در یک موجود زنده را تأیید می‌کند. ویلبر آتواتر به طوری مطالعات راینر را گسترش داد و تأیید کرد که اولین قانون ترمودینامیک در انسان اعمال می‌شود. آتواتر همچنین با تنظیم ارزش انرژی ناخالص هر درشت مغذی برای از دست دادن انرژی شیمیایی در مدفوع و ادرار، مقادیر انرژی «متابولیسم پذیر» برای کربوهیدرات، چربی و پروتئین را به ترتیب ۴، ۹ و ۴ کیلوکالری در گرم به دست آورد. این مقادیر **Atwater** هنوز هم امروزه به طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرند، قابلیت هضم «ظاهری» متوسط هر درشت مغذی و تلفات ظاهری انرژی را به عنوان محصولات نیتروژن‌دار ادرار نهایی متابولیسم پروتئین فرض می‌کنند. مقادیر ممکن است برای تک تک غذاها دقیق نباشد. به عنوان مثال، با دام در رژیم غذایی انسان ۴/۶ کیلوکالری در هر گرم انرژی تولید می‌کند که به طور قابل توجهی کمتر از مقدار پیش‌بینی شده ۶ کیلو کالری در هر گرم بر اساس ترکیب درشت مغذی آنها است.

آزمایش‌های رابنر و آتواتر نشان می‌دهد که یک حیوان یا انسان زمانی که انرژی در غذای دریافتی با اتلاف انرژی در گرما، مدفوع، ادرار و پوست متعادل باشد در وزن ثابتی باقی می‌ماند که منعکس‌کننده تعادل انرژی است. مرجع غذایی مصرف فعلی برای انرژی مبتنی بر روش کالریمتری غیرمستقیم است که کل انرژی مصرفی را در یک دوره ۱ تا ۲ هفته‌ای در افرادی که در محیط‌های طبیعی خود زندگی می‌کنند، اندازه‌گیری می‌کند. یک مدل ساده از تبدیل درشت مغذی‌ها به ماده بدن و گرما در شکل ۲ نشان داده شده است.

مصرف مرجع غذایی برای انرژی، انرژی موردنیاز تخمینی است که به عنوان میانگین پیش‌بینی شده انرژی مصرفی موردنیاز برای حفظ تعادل انرژی در افراد، با توجه به سن، جنس، سطح فعالیت بدنی و مرحله زندگی تعریف می‌شود. چهار سطح فعالیت بدنی - غیرفعال، کم تحرک، فعال و بسیار فعال - از انرژی صرف شده برای حداقل زندگی مستقل تا انرژی موردنیاز برای فعالیت‌های شدید متغیر است. پیش‌بینی‌های انرژی برای افراد باردار و شیرده بیشتر اصلاح می‌شود. میزان کالری دریافتی را می‌توان با استفاده از یک ماشین حساب آنلاین تخمین زد. حسگرهای پوشیدنی و اپلیکیشن‌های تلفن همراه فرصت جدیدی را برای ارزیابی عینی مصرف غذا و فعالیت در سطح فردی و جمعیت فراهم می‌کنند.



پروتئین

پروتئین‌ها که از اسیدهای آمینه سنتز می‌شوند، اجزای اصلی ساختاری و عملکردی بدن انسان هستند. ۹ تا از ۲۰ اسید آمینه موجود در پروتئین‌های انسانی ضروری هستند. حذف هر یک از آنها از رژیم غذایی منجر به علائم فیزیکی و تعادل منفی پروتئین کل بدن می‌شود. شش آمینواسید به عنوان شرطی شناخته می‌شوند، به این معنی که مقادیر کافی از آنها در طول دوره‌های رشد سریع و استرس متابولیک شدید نمی‌توانند سنتز شوند. ۵ اسید آمینه باقیمانده غیرضروری هستند، آنها را می‌توان در داخل بدن برای رفع نیازهای بدن سنتز کرد. در دهه ۱۹۳۰، رودولف شوئنهایمر و همکارانش نشان دادند که مولکول‌های زیستی در بدن مانند پروتئین‌ها در یک وضعیت پویا از گردش مداوم هستند که نیاز به جایگزینی از طریق رژیم غذایی برای حفظ بیشتر عملکردها و سلامت بدن دارند. منابع حیوانی پروتئین حاوی هر ۹ اسید آمینه ضروری هستند، در حالی که پروتئین‌های گیاهی معمولاً دارای کمبود ۱ یا بیشتر اسید آمینه ضروری هستند. نمره آمینو اسید قابل هضم برای درجه‌بندی منابع پروتئین، با مجموعه مرجع در مورد نیازهای ضروری اسید آمینه تنظیم شده با قابلیت هضم برای یک کودک پیش دبستانی استفاده می‌شود. شیر گاو، گوشت گاو و تخم مرغ با ارزش تقریباً ۱ بیشترین امتیاز را دارند. ارزش برنج تقریباً ۰/۵ است. پروتئین سویا با امتیاز تقریباً ۰/۹ منبع گیاهی مفیدی از اسیدهای آمینه است. گیاهخواران و وگان‌ها می‌توانند از خوردن انواع غذاهای گیاهی از جمله حبوبات، غلات، محصولات سویا، آجیل و دانه‌ها، مصرف پروتئین با کیفیت بالا را به میزان کافی حفظ کنند. نیازهای فردی اسید آمینه عمدتاً با استفاده از روش‌های ردیاب ایزوتوپیک ایجاد مشخص می‌شود. نیاز به پروتئین با استفاده از روش‌های تعادل نیتروژن برآورد می‌شود، که از دست دادن نیتروژن در مدفوع، ادرار و پوست را با توجه به تغییرات دریافت پروتئین بررسی می‌کند. دریافت ناکافی پروتئین کل یا هر اسید آمینه ضروری منجر به سازگاری در متابولیسم پروتئین می‌شود که می‌تواند رشد مغز نوزاد، سیستم

ایمنی و بسیاری دیگر از عملکردهای فیزیولوژیکی و متابولیک را مختل کند. دریافت ناکافی انرژی از چربی و کربوهیدرات نیز می‌تواند منجر به تعادل منفی نیتروژن شود. در مقابل، اسیدهای آمینه اضافی که در طول دوره‌های دریافت پروتئین بالا وجود دارند، می‌توانند برای تشکیل کتو اسید دامیناز استفاده شوند و سپس می‌توانند برای تولید انرژی اکسید شوند یا به گلوکز یا چربی تبدیل شوند.

بزرگسالان جوان سالم می‌توانند تعادل نیتروژن خنثی را با دریافت پروتئین ۰/۵۵ تا ۰/۶ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز حفظ کنند. RDA برای پروتئین، ۰/۸ گرم به ازای هر کیلوگرم در روز، شامل حاشیه ایمنی بالاتر از این سطح برای مردان و زنان بالای ۱۸ سال است (جدول ۱). نیاز به پروتئین برای نوزادان و کودکان برای تقویت رشد سالم بیشتر است. نیاز به پروتئین نیز در دوران بارداری و شیردهی افزایش می‌یابد. زیرگروه‌هایی از افراد وجود دارند که دریافت پروتئین بیشتر برای آنها مفید است، مانند ورزشکاران، افراد مسن جامعه و افراد چاق که برای کاهش وزن رژیم می‌گیرند. اگرچه حد بالای قابل تحمل مصرف پروتئین ۳/۵ گرم در هر کیلوگرم در روز در بزرگسالان براساس تخمین‌های تولید اوره و مطالعات تجربی در مقیاس کوچک است، به دلیل تأثیرات مضر بر سلامتی باید از مصرف طولانی مدت بیش از ۲ گرم در کیلوگرم در روز اجتناب شود. سطوح دریافت پروتئین کمتر از ۰/۴ تا ۰/۵ گرم در هر کیلوگرم در روز در بزرگسالان منجر به آتروفی عضلانی و اختلالات عملکردی می‌شود. محدوده قابل قبول توزیع درشت مغذی‌ها برای پروتئین، که به صورت درصدی از کل انرژی دریافتی بیان شود، ۱۰ تا ۳۵ درصد برای همه افراد بالای ۳ سال است. حدود ۶ درصد از آمریکایی‌های ۱ ساله یا بالاتر در سال‌های ۲۰۱۸-۲۰۱۵ مصرف پروتئین پایینی داشتند که در برخی زیرگروه‌ها (به عنوان مثال، افراد بالای ۷۱ سال و سیاهپوستان آمریکایی اسپانیایی تبار) شایع‌تر بود. (جدول ۱) افزایش مصرف پروتئین کار ساده‌ای نیست. غذاهای حاوی پروتئین اغلب شامل



سایر درشت مغذی‌ها و ریز مغذی‌ها هستند. غذاهای پروتئینی معمولاً به عنوان غذاهای مخلوط (مانند ساندویچ‌ها و کاسرول‌ها) که دارای چربی اشباع شده و سدیم بالایی هستند مصرف می‌شوند. افرادی که فقط غذاهای گیاهی مصرف می‌کنند ممکن است نیاز داشته باشند نه تنها به کیفیت پروتئین بلکه به گنجاندن ویتامین‌های B12 و D، کلسیم، آهن، روی و ید توجه ویژه‌ای داشته باشند.

چربی

چربی موجود در بدن انسان تقریباً به طور کامل به شکل تری‌گلیسیرید است که متشکل از گلیسرول و سه اسید چرب متصل است. اسیدهای چرب اشباع شده پیوند دوگانه ندارند، از منابع حیوانی مشتق می‌شوند و معمولاً در دمای اتاق جامد هستند. اسیدهای چرب غیراشباع پیوندهای دوگانه دارند. اسیدهای چرب غیراشباع سپس می‌توانند یک پیوند دوگانه (تک غیراشباع) یا بیش از یک پیوند دوگانه (چند غیراشباع) داشته باشند، از منابع گیاهی مشتق شده‌اند و در دمای اتاق مایع هستند. دیدگاه اولیه قرن بیستم در مورد چربی این بود که تری‌گلیسیریدها به عنوان یک منبع انرژی غذایی فشرده و حامل ویتامین‌های محلول در چربی عمل می‌کنند. در سال ۱۹۲۹، جورج و میلدرد بور کشف کردند که دو اسید چرب، لینولئیک و اسید لینولنیک، برای تسهیل رشد و جلوگیری از کمبود علامت‌دار در مدل جوندگان مورد نیاز است. بعدها مشخص شد که این اسیدهای چرب غیراشباع ضروری n-3 و n-6 پیش‌ساز طیف گسترده‌ای از لیپیدهای فعال زیستی هستند که به عملکردهای متعدد کمک می‌کنند. علاوه بر اسید لینولئیک، اسید آراشیدونیک، یک اسید چرب چند غیراشباع n-۶، زمانی که سنتز از اسید لینولئیک از طریق غیر اشباع شدن و افزایش طول زنجیره محدود می‌شود، می‌تواند به صورت مشروط ضروری شود. اسید آراشیدونیک پیش‌ساز تعدادی از ایکوزانوئیدها از جمله پروستاگلاندین‌ها، ترومبوکسان‌ها و لکوترین‌ها است که در عملکردهای اتوکرین، پاراکرین و گاه به گاه غدد درون ریز که

اثرات فیزیولوژیکی گسترده‌ای دارند، شرکت می‌کنند. اثرات قلبی عروقی اسیدهای چرب غیراشباع n-6 همچنان مورد بحث است. روغن‌های ذرت، سویا، آجیل و دانه‌ها منابع خوبی از اسیدهای چرب n-6 هستند. اسید چرب چند غیراشباع ضروری n-3، اسید آلفا - لینولنیک، پیش‌ساز ایکوزاپنتانویک اسید (EPA) و دوکوزاهگزانویک اسید (DHA)، دو اسید چرب چند غیراشباع n-3 است که نقش مهمی در سنتز واسطه‌های التهابی، سیگنال دهی داخل سلولی و بیان ژن و ساختار غشای سلولی دارند. سطوح بالاتر EPA و DHA با خطر کمتر بیماری قلبی عروقی همراه است، اگرچه قدرت این اثرات همچنان در حال بررسی است. از میان روغن‌های گیاهی رایج، روغن‌های دانه کتان، سویا و کانولا منابع خوبی از اسید آلفا - لینولنیک هستند. ماهی‌های چرب (به عنوان مثال، سالمون و شاه ماهی) و روغن ماهی سرشار از EPA و DHA هستند. انسان ظرفیت کمی برای تبدیل اسید آلفا - لینولنیک به EPA و DHA دارد. کمبود یک یا هر دو اسیدهای چرب ضروری نادر است، زیرا آنها و محصولات پایین دستی آنها به مقدار کافی در رژیم غذایی آمریکایی وجود دارند و در چربی بدن ذخیره می‌شوند تا در طی لیپولیز آزاد شوند. اسیدهای چرب n-6 و n-3 برای همان آنزیم‌های دسچوراز که سرعت سنتز اسید آراشیدونیک، EPA و DHA را تعدیل می‌کنند، رقابت می‌کنند. سطوح دریافتی کافی برای اسیدهای چرب چند غیراشباع ضروری با توجه به مرحله زندگی تنظیم می‌شود. اسیدهای چرب تک غیراشباع به عنوان اجزای غشای سلولی عمل می‌کنند به ویژه میلین در بافت عصبی. اسید اولئیک اصلی‌ترین اسید چرب تک غیراشباع موجود در غذا و بافت است. منابع غذایی شامل روغن زیتون، کانولا، بادام زمینی و کنجد و چربی محصولات حیوانی است. اسیدهای چرب اشباع شده مانند اسیدهای استئاریک و پالمیتیک ضروری نیستند و عمدتاً از منابع غذایی حیوانی مانند محصولات لبنی پرچرب، گوشت‌های چرب و روغن‌های استوایی (روغن نارگیل و هسته خرما) به دست می‌آیند. این اسیدهای چرب باعث افزایش سطح

کلسترول لیپوپروتئین با چگالی کم و افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی می‌شوند. مصرف زیاد اسیدهای چرب اشباع شده، پاسخ‌های التهابی حاد و مزمن را از طریق گیرنده شماره ۴، یک تعدیل‌کننده ضروری ایمنی ذاتی، فعال می‌کند و ممکن است ارتباط آن را با بیماری‌های متعدد مرتبط با رژیم غذایی را توضیح دهد. اسیدهای چرب ترانس اسیدهای چرب غیراشباع موجود در رژیم غذایی را توضیح می‌دهد. اسیدهای چرب ترانس اسیدهای چرب غیراشباع موجود در رژیم غذایی هستند که از گوشت یا لبنیات نشخوارکنندگان و از طریق تبدیل مایع به چربی‌های نیمه جامد یا جامد توسط فرآیند صنعتی هیدروژناسیون جزئی به دست می‌آیند. مشخص شده است که چربی‌های ترانس در رژیم غذایی با افزایش سطح کلسترول کل و کلسترول لیپوپروتئین با چگالی کم و افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی ارتباط مثبتی دارند. شرکت‌های مواد غذایی ایالات متحده ملزم شدند تا سال ۲۰۱۸ روغن‌های نیمه هیدوژنه را از محصولات حذف کنند که منجر به کاهش چشمگیر محتوای چربی ترانس صنعتی در عرضه مواد غذایی شد.

کلسترول، یک لیپید غذایی غیر ضروری، نقش کلیدی در سیالیت غشای سلولی ایفا می‌کند و پیش ساز هورمون‌های استروئیدی، اسید صفراوی و بیوستز ویتامین D است. نقش شناخته شده کلسترول رژیم غذایی در پاتوژنز بیماری‌های قلبی عروقی در طول زمان متفاوت بوده است، تا حدی به دلیل پیچیدگی در جداسازی اثرات مستقل کلسترول از اثرات سایر چربی‌ها و کربوهیدرات‌های رژیم غذایی. پیروی از دستورالعمل‌های چربی اشباع شده و حفظ یک رژیم غذایی سالم که بر میوه‌ها، سبزیجات، غلات کامل، لبنیات کم چرب یا بدون چربی، پروتئین‌های بدون چربی، آجیل، دانه‌ها و روغن‌های گیاهی تاکید دارد، منجر به دریافت کلسترول در رژیم غذایی کمتر از سطحی می‌شود که تصور می‌شود خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی را افزایش می‌دهد. همه سلول‌ها به جز گلبول‌های قرمز و سلول‌های سیستم عصبی مرکزی می‌توانند اسیدهای چرب با زنجیره

بلند آزاد شده از تری گلیسیریدهای غذایی را برای انرژی اکسید کنند. سطوح دریافت کافی برای چربی کل برای نوزادان (۰ تا ۱۲ ماهه) تعیین شده است، اما هیچ RDA یا مصرف کافی برای افراد مسن توصیه نمی‌شود. محدوده قابل توزیع درشت مغذی برای چربی ۲۰ تا ۴۰ درصد انرژی دریافتی در طول مراحل زندگی است (جدول ۱). دستورالعمل‌های غذایی برای آمریکایی‌ها، ۲۰۲۵-۲۰۲۰، توصیه می‌کند که کمتر از ۱۰ درصد کالری دریافتی روزانه از چربی‌های اشباع شده باشد که از ۲ سالگی شروع می‌شود. کمتر از یک چهارم مردم در ایالات متحده گزارش دادند که در دوره ۲۰۱۸-۲۰۱۵ کمتر از ۱۰ درصد کالری توصیه شده به عنوان چربی اشباع شده مصرف کرده‌اند. در دوره ۲۰۱۷ تا مارس ۲۰۲۰، افراد ۲۰ سال یا بیشتر دارای میانگین مصرف چربی اشباع شده ۱۲٪ و کل مصرف چربی رژیم غذایی ۳۸٪ بوده‌اند که از آستانه بالای ۳۵٪ توزیع درشت مغذی قابل قبول در محدوده این گروه سنی فراتر می‌رود. (جدول ۲)

این سطوح بالای چربی اشباع شده و کل رژیم غذایی در رژیم غذایی معمولی بزرگسالان ایالات متحده را می‌توان با اتخاذ الگوهای غذایی سالم مانند الگوهای توصیه شده توسط وزارت کشاورزی و وزارت بهداشت و خدمات انسانی که دارای چربی اشباع کمتر (۸٪) هستند، کاهش داد. به عنوان بخشی از تلاش برای حفظ الگوهای غذایی سالم چربی‌های اشباع شده باید با چربی‌های اشباع نشده یا تک غیراشباع جایگزین شود، نه کربوهیدرات‌ها و قندهای تصفیه شده. جایگزینی سرخ کردن با بخارپز کردن یا جوشاندن هنگام پخت و پز، حذف چربی قابل مشاهده از گوشت، خوردن لبنیات دسرها و تغذات شیرین نیز می‌تواند مصرف چربی‌های اشباع شده را کاهش دهد.

اگر چه حمایت گسترده‌ای برای محدود کردن مصرف چربی‌های اشباع شده وجود دارد، بحث‌ها در مورد ماهیت منابع غذایی خاصی از چربی‌های اشباع شده که در خواص شیمیایی و اثرات آتروژنیک احتمالی متفاوت هستند ادامه دارد. اثرات قلبی متابولیک اسیدهای چرب اشباع شده تا حدی

توسط فعل و انفعالات شیمیایی بین اجزای مغذی و غیرمغذی یک غذای معین، به اصطلاح ماتریکس غذا تعدیل می‌شود. برای مثال، مصرف زیاد اسیدهای چرب اشباع شده از پنیر، ممکن است نسبت به مقادیر مشابه اسیدهای چرب اشباع شده از کره، اثر افزایش لیپوپروتئین با چگالی کم کمتری داشته باشد. سوالات مربوط به منابع غذایی چربی اشباع شده و ارتباط آنها با خطر بیماری‌های قلبی عروقی توسط دستورالعمل‌های غذایی برای آمریکایی‌ها، کمیته مشورتی ۲۰۲۵-۲۰۳۰ در دست بررسی است.

کربوهیدرات‌ها

رژیم غذایی انسان شامل دو شکل اصلی کربوهیدرات قابل هضم، قند و نشاسته است که هر دو درشت مغذی‌هایی هستند که برای تأمین انرژی سلولی عمل می‌کنند. قندها، عمدتاً ساکارز، به طور طبیعی در میوه‌ها وجود دارند، در حالی که لاکتوز، یک دی ساکارید، در محصولات لبنی یافت می‌شود. نشاسته‌ها پلی ساکاریدهایی هستند که توسط تمام گیاهان سبز تولید می‌شوند و منابع غذایی رایج شامل سیب زمینی، برنج، ذرت و گندم است. قندهایی که در طول فرآوری به غذاها اضافه می‌شوند عبارتند از شکر، دکستروز، شکر قهوه‌ای، شربت ذرت با فروکتوز بالا، شربت نیشکر و عسل. مصرف زیاد قندهای افزوده شده با انرژی اضافی، رژیم‌های غذایی کم کیفیت، و با افزایش وزن و چاقی همراه است. در شرایط عادی، گلوبول‌های قرمز و تا حدی نوروها در مغز انسان تنها به گلوکز به عنوان منبع انرژی متکی هستند. نیاز به کربوهیدرات در تمام مراحل زندگی، که از سن ۱ سالگی شروع می‌شود، از میانگین حداقل اکسیداسیون مغز از گلوکز به دست آمده است (جدول ۱). محدوده قابل قبول توزیع درشت مغذی‌ها برای کربوهیدرات‌ها ۴۵ تا ۶۵ درصد انرژی برای همه افراد یک سال و بالاتر است. دستورالعمل‌های غذایی برای آمریکایی‌ها، ۲۰۲۵-۲۰۳۰، توصیه می‌کند از مصرف قندهای اضافه شده قبل از سن ۲ سالگی خودداری کنید و از ۲ سالگی شکر اضافه شده را به کمتر از ۱۰ درصد کالری دریافتی در روز محدود کنید. در بازه زمانی ۲۰۱۳ تا

۲۰۱۶، میانگین مصرف قندهای افزوده شده توسط آمریکایی‌های یک ساله یا بیشتر، ۲۶۶ کیلوکالری در روز یا ۱۳ درصد انرژی دریافتی رژیم غذایی بود. بیش از ۷۰ درصد کودکان و نوجوانان ۵ تا ۱۸ سال از سطح راهنمایی ۱۰ درصد فراتر رفتند. در میان بزرگسالان، بیش از ۵۰٪ از میزان توصیه شده است. نوشیدنی‌های شیرین شده با شکر، بدون احتساب قهوه و چای با شکر افزوده شده، تقریباً یک چهارم قندهای افزوده شده در رژیم غذایی آمریکایی‌های ۲ ساله یا بالاتر را تشکیل می‌دهند. فیبرها به طور طبیعی اجزای خوراکی و غیرقابل هضم کربوهیدرات‌های گیاهی و لیگنین هستند، پلیمری آلی که در دیواره‌های سلولی گیاه به وفور یافت می‌شود. اصطلاح فیبر عملکردی به کربوهیدرات‌های غیرقابل هضم جدا، استخراج شده یا مصنوعی با اثرات مفید سلامتی ثابت شده اشاره دارد. فیبر دریافتی نشان دهنده مجموع فیبر دریافتی رژیمی و عملکردی است. دریافت بیشتر فیبر رژیمی با بهبود کنترل قند خون همراه است. کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی شده نشان داده‌اند که بیشترین میزان مصرف فیبر با کاهش وزن بدن، سطح کلسترول سرم و فشار خون سیستولیک مرتبط است و مطالعات مشاهده‌ای نشان داده‌اند که افراد با مصرف فیبر بالا ۱۵ تا ۳۰ درصد در بروز برخی از بیماری‌های معمول و مرگ و میر ناشی از آنها با کاهش مواجه هستند. میکروبیوتای روده اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه را از فیبر غذایی از طریق تخمیر بی‌هوازی در روده بزرگ تولید می‌کند که یک فرآیند متابولیکی مفید در زمینه بیماری‌هایی مانند دیابت نوع ۲ است. غلات کامل، میوه‌ها و سبزیجات منابع غنی از مواد مغذی فیبر رژیمی هستند و سایر ریزمغذی‌های ضروری را فراهم می‌کنند. دستورالعمل‌های مراحل مختلف زندگی برای فیبر غذایی که از سن ۱ سالگی شروع می‌شود، اثرات محافظتی فیبر را بر خطر بیماری قلبی عروقی نشان می‌دهد (جدول ۱). میانگین مصرف فیبر غذایی توسط آمریکایی‌های ۲۰ ساله یا بالاتر ۱۷ گرم در روز در دوره ۲۰۲۰-۲۰۱۷ بود (جدول ۲). حدود نیمی از میزان توصیه شده براساس سطح دریافت کافی (جدول ۱) و بسیار کمتر از مصرف بهینه ۲۵ تا

۲۹ گرم در روز با کاهش خطر برای سلامتی همراه است. در میان آمریکایی‌های ۱ ساله یا بالاتر، ۹۴ درصد سطوح دریافتی کافی فیبر غذایی را در مراحل زندگی خود برآورده نمی‌کنند.

دستورالعمل‌های اولیه تغذیه بر روی کل کربوهیدرات‌ها در رژیم غذایی و طبقه‌بندی آنها به اشکال ساده و پیچیده متمرکز بود، در حال حاضر طبقه‌بندی دیگری در حال بررسی است. شواهد فزاینده‌ای از این مشاهدات حمایت می‌کند که غذاهای حاوی قندهای طبیعی و قندهای افزوده شده با خطر ابتلا به چندین بیماری مرتبط است. کیفیت منابع کربوهیدرات به نوع کربوهیدرات، قابلیت هضم آن و میزان فیبر بستگی دارد. کمیت و کیفیت کربوهیدرات‌های رژیمی اکنون به عنوان عوامل تعیین‌کننده مستقل بیماری‌هایی مانند دیابت نوع ۲ شناخته شده است.

درشت مغذی‌ها با الگوهای غذایی سالم نیازهای مختلف انرژی و نیازهای متغیر برای سه درشت مغذی اصلی و ریز مغذی‌های متعدد، در ۱۰ گروه در سنین مختلف و برای جمعیت‌های خاص مانند افراد باردار یا شیرده به پیچیدگی توصیه الگوهای غذایی سالم به بیماران با منابع مالی بسیار متفاوت، ترجیحات شخصی، پس زمینه‌های فرهنگی و سنت‌های غذایی قومی کمک می‌کند. توصیه‌های کلیدی انرژی و درشت مغذی‌ها در زمینه الگوهای غذایی سالم در جدول ۳ خلاصه شده‌اند. دستورالعمل‌های غذایی برای آمریکایی‌ها، ۲۰۲۵-۲۰۲۰، منبع عالی توصیه‌های تغذیه‌ای گسترده براساس مراحل زندگی، از تولد تا بزرگسالی است. بیماران مبتلا به بیماری‌های مزمن مرتبط با رژیم غذایی مانند چاقی، بیماری‌های قلبی عروقی و یا دیابت نوع ۲ می‌توانند به طور خاص از این دستورالعمل‌ها برای کاهش علائم و شرایط همزیستی بهره‌مند شوند. برای بیمارانی که نیازهای غذایی پیچیده‌ای دارند، باید با یک متخصص مشورت کنند.

Table 2. Energy and Macronutrient Contents of the Typical U.S. Diet and Healthy USDA Food Patterns.

Energy or Macronutrient	Typical U.S. Diet, 2017–2020*	USDA Healthy Food Patterns†		
		U.S. Style	Mediterranean	Vegetarian
Calories — kcal	2144	2003	1998	1999
Protein — g (%)	81.0 (15.5)	91 (17.9)	89 (17.4)	71 (13.8)
Carbohydrate — g (%)	244 (46.6)	256 (50.3)	259 (50.8)	274 (53.3)
Total fat — g (%)	88.2 (37.9)	72 (31.8)	72 (31.8)	75 (32.8)
Fatty acids — g (%)				
Saturated	28.6 (12.3)	18.7 (8.3)	18.0 (7.9)	18.6 (8.1)
Monounsaturated	30.1 (12.9)	26.2 (11.6)	26.0 (11.5)	26.9 (11.8)
Polyunsaturated‡	20.7 (8.9)	22.5 (9.9)	22.6 (10.0)	24.5 (10.7)
Linoleic acid, 18:2, n-6	18.31 (7.9)	19.6 (8.7)	19.5 (8.6)	21.9 (9.6)
α-Linolenic acid, 18:3, n-3	1.93 (0.8)	2.3 (1.0)	2.3 (1.0)	2.6 (1.1)
Total dietary fiber (g)	16.6	31	31	35

نتیجه‌گیری

مقدار و الگوی غذاهایی که مردم می‌خورند، تعیین‌کننده اصلی رشد و حفظ سلامت در طول زندگی است. درشت مغذی‌ها این فرایندها را حفظ می‌کنند. شناخت اثرات ظریف آنها برای ارائه مراقبت مؤثر برای همه بیماران و به ویژه افزایش تعداد بیماران مبتلا به بیماری‌هایی که دارای اجزای تغذیه‌ای به عنوان عوامل کلیدی در پاتوفیزیولوژی آنها هستند، مهم است.

پیشگیری از بیماری‌های قلبی عروقی

در دیابت نوع ۱

نویسندگان:

Camila Manrique-Acevedo, M.D., Irl B. Hirsch, M.D. Robert H. Echel, M.D.

ترجمه: گیلدا خسرونی

طور تصادفی به هدف هموگلوبین گلیکوزیله ۹٪ (۷۵ میلی‌مول در هر مول) تقسیم شدند. خطر مرگ ناشی از علل قلبی عروقی در طی ۲۰ سال در این گروه بیشتر از مواردی بود که به طور تصادفی به هدف دقیق‌تر ۷٪ (۵۳ میلی‌مول در هر مول) اختصاص داده شده بودند. به طور مشابه، تجزیه و تحلیل داده‌های ثبت ملی دیابت سوئد، ارتباط نزدیک بین سطح هموگلوبین گلیکوزیله و خطر مرگ ناشی از علل قلبی عروقی را نشان داد. قابل ذکر است، در یک مطالعه در سال ۲۰۱۴ با استفاده از داده‌های ثبت ملی دیابت سوئد، حتی بیمارانی با سطح هموگلوبین گلیکوزیله ۹/۶٪ (۵۲ میلی‌مول در مول) یا کمتر، خطر مرگ ناشی از علل قلبی عروقی را ۲ برابر بیشتر از گروه کنترل غیر دیابتی داشتند. بررسی سیستماتیک و متاآنالیز داده‌های بیش از ۲۱۴۰۰۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۱ نشان داد که خطر نسبی حوادث قلبی عروقی برای زنان دو برابر بیشتر از مردان است.

دیابت نوع ۱ یک بیماری متابولیک مزمن است که در نتیجه تخریب خود ایمنی سلول‌های بتای پانکراس ایجاد می‌شود. بیش از نیمی از موارد دیابت نوع ۱ در بزرگسالی تشخیص داده می‌شود. ۶۲ درصد موارد جدید در سال ۲۰۲۱ در بیماران بالای ۲۰ سال تشخیص داده شده است. تفاوت‌های ژنتیکی، ایمنی و متابولیکی کلیدی بین دیابت نوع ۱ در دوران کودکی و بزرگسالی وجود دارد.

علیرغم پیشرفت‌های قابل توجه در مراقبت از دیابت، امید به زندگی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ تقریباً ۱۳ سال کمتر از جمعیت عمومی است. بیماری قلبی عروقی علت اصلی این کاهش امید به زندگی است و در طول زندگی، افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ نسبت به جمعیت عمومی بیشتر در معرض خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی هستند. در کارآزمایی کنترل و عوارض دیابت (DCCT) و مطالعه بعدی اپیدمیولوژی مداخلات و عوارض دیابت (EDIC)، بیماری قلبی عروقی علت اصلی مرگ بود و شرکت‌کنندگان به



زیست‌شناسی بیماری‌های قلبی عروقی در دیابت نوع ۱:

مکانیسم‌های دخیل در ایجاد بیماری قلبی عروقی در افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ مشابه مکانیسم‌هایی است که در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ شناسایی شده است (شکل ۱؛ برای جزئیات بیشتر، به پیوست تکمیلی، در دسترس با متن کامل این مقاله مراجعه کنید. در (NEJM.org) با این حال، در یک مطالعه با استفاده از توموگرافی کامپیوتری برای ارزیابی بار پلاک در ۱۳۵ بیمار بدون علامت مبتلا به دیابت نوع ۱ یا ۲، بیماری انسدادی عروق کرونر قلب در افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ نسبت به افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ کمتر بود، حتی زمانی که بیماران برای نمرات کلسیم شریان کرونر همسان شدند. علاوه بر این، یک یافته بالقوه محافظت‌ی در گروه مبتلا به دیابت نوع ۱ این بود که تعداد پلاک‌های غیرکلسیفیه کمتر بود. یک مطالعه مورد شاهدهی اخیر نشان داد که بروز التهاب دیواره عروقی در بین بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ بیشتر از افراد بدون دیابت است که از نظر سن، جنس و شاخص توده بدنی (BMI) همسان بودند. این یافته با افزایش نشانگرهای التهابی در گردش همراه بود. تأیید این نتایج در مطالعات آینده برای درک تفاوت‌ها در پاتوفیزیولوژی و درمان آترواسکلروز بین بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ و مبتلایان به دیابت نوع ۲ مفید خواهد بود. اگرچه مقاومت به انسولین، که با عوامل خطر قلبی عروقی مختلف خوشه‌بندی می‌شود، یکی از ویژگی‌های بارز دیابت نوع ۲ است، اما وجود آن در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ نیز با اختلال عملکرد قلبی عروقی مرتبط است. بررسی داده‌های مطالعه اپیدمیولوژی عوارض دیابت پیتسبورگ نشان داد که وجود سندرم متابولیک و برخی از اجزای آن به تنهایی نیز در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ با پیامدهای قلبی عروقی و کلیوی بدتر همراه است.

بیماری کلیه دیابتی

آلبومینوری، کاهش میزان فیلتراسیون گلومرولی، یا هر دو با افزایش خطر حوادث قلبی عروقی و مرگ

مرتبط است. روش‌های کنترل کننده سیستم رنین-آنژیوتانسین - آلدوسترون، علاوه بر کنترل دقیق قند خون، به خوبی قطعی‌ترین استراتژی مورد استفاده برای به تأخیر انداختن پیشرفت بیماری کلیوی دیابتی است. در یک کارآزمایی، مصرف کاپتوپریل پیشرفت بیماری کلیوی را در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ و نفروپاتی بدون تأثیر بر خطر مرگ ناشی از علل قلبی عروقی را کند کرد. با این حال، درمان با کاپتوپریل با کاهش ۵۰ درصدی خطر ترکیبی از مرگ، دیالیز و پیوند کلیه همراه بود. مطالعه اخیر ارزیابی پیشگیری از پیامدهای قلبی (HOPE) که شامل ۳۵۷۷ بیمار مبتلا به دیابت بود که ۸۱ نفر از آنها دیابت نوع ۱ داشتند، نشان داد که رامپریل بروز حوادث قلبی عروقی و نفروپاتی را کاهش می‌دهد. کارآزمایی‌های بالینی برای بررسی اثر آگونیسم گیرنده پپتید ۱ شبه گلوکاگون (GLP-1) و آنتاگونیسم گیرنده مینرالوکورتیکوئید در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ و بیماری کلیوی که در حال حاضر در حال انجام است که امید به راهبردهای درمانی بیشتر (آزمایش سماگلوتايد برای بیماری کلیوی دیابتی در دیابت نوع ۱) و مطالعه‌ای برای آگاهی از اینکه درمان مطالعاتی فاینرون چقدر خوب کار می‌کند و تا چه حد در افرادی که در درازمدت دچار کاهش عملکرد کلیه‌ها شدند ایمن است، ارائه می‌دهد.

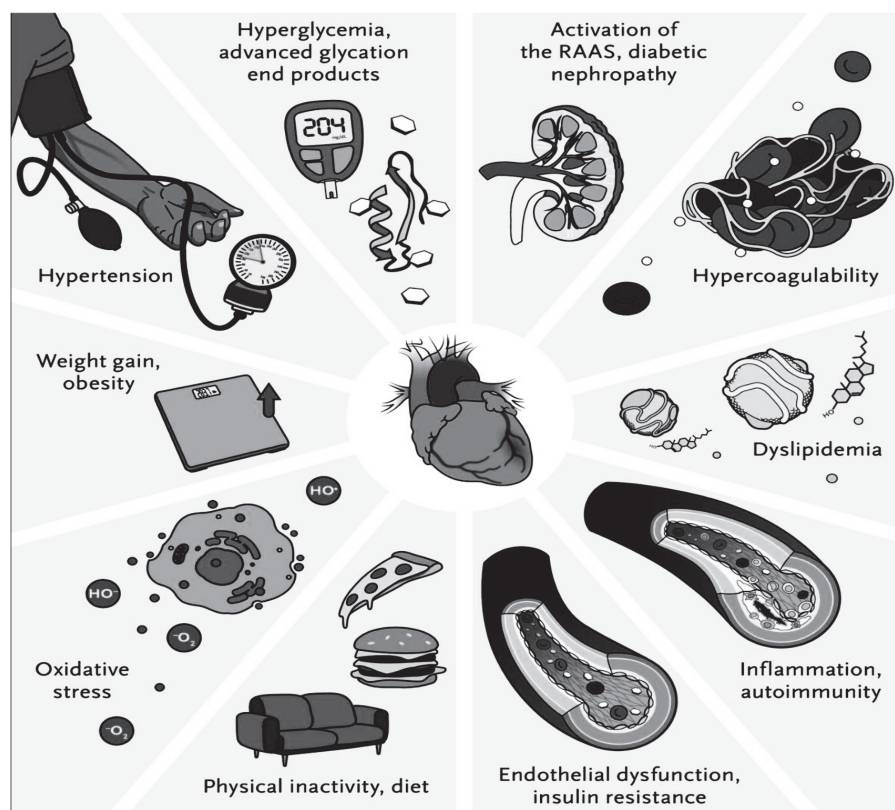
کاهش بار بیماری‌های قلبی عروقی:

کنترل قند خون

سطح هموگلوبین گلیکوزیله با خطر پیامدهای نامطلوب قلبی عروقی و مرگ در افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ ارتباط نزدیکی دارد. اثرات مستقل هیپرگلیسمی چند عاملی است و شامل فعال شدن سیستم رنین-آنژیوتانسین - آلدوسترون و مسیرهای پیش التهابی، افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن و تشکیل محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته و فعال شدن گیرنده‌های آنها می‌شود (شکل ۱). بیشتر شواهدی که از اهمیت کنترل دقیق قند خون حمایت می‌کنند از مطالعات DCCT/EDIC می‌آیند، که نشان می‌دهد



درمان فشرده با انسولین باعث کاهش بروز عوارض میکروواسکولار می‌شود. اگرچه بروز حوادث قلبی عروقی بین دو گروه مطالعه (بیماران اختصاص داده شده به درمان فشرده و بیماران اختصاص داده شده به مراقبت‌های معمول) در طول ۶/۵ سال اولیه پیگیری (DCCT) تفاوت معنی‌داری نداشت، پیگیری بعدی (EDIC) کاهش ۴۲ درصدی در حوادث قلبی عروقی در ۱۷ سال بعد و کاهش ۳۰ درصدی پس از ۳۰ سال را در گروه درمانی فشرده، علیرغم سطح مشابه پایه هموگلوبین گلیکوزیله در دو گروه، نشان داد. این اثرات به کنترل شدیدتر قند خون در اوایل دوره بیماری (حافظه متابولیک) و بروز کمتر بیماری کلیوی دیابتی نسبت داده شده است. به علاوه، گروه درمان فشرده شیوع کمتری از فشار خون داشتند. چنین اثراتی که به حافظه متابولیک نسبت داده می‌شود، منجر به تحقیقات بیشتر شده است.



درمان هیپرکلسترولمی:

داده‌های کارآزمایی‌های تصادفی سازی شده و کنترل شده برای بررسی اثر استاتین‌ها بر بیماری‌های قلبی عروقی آترواسکلروتیک در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ وجود ندارد. با این حال، یکی از قانع‌کننده‌ترین شواهدی که از فواید استاتین‌ها در دیابت نوع ۱ حمایت می‌کند، از ثبت ملی دیابت سوئد سرچشمه می‌گیرد. در مجموع ۲۴۲۳۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۱ که سابقه بیماری قلبی عروقی نداشتند، برای ایجاد انفارکتوس حاد میوکارد، سکته مغزی، بیماری عروق کرونر قلب، مرگ ناشی از علل قلبی عروقی و مرگ به هر دلیلی پیگیری شدند. از این شرکت‌کنندگان، ۵۳۸۷ نفر تحت درمان برای کاهش چربی قرار گرفتند (که ۹۷٪ آنها استاتین دریافت کردند) و ۱۸۸۴۳ نفر درمان نشدند. پس از میانگین پیگیری ۶ ساله، نسبت خطر در گروه تحت درمان با استاتین در مقایسه با گروه درمان نشده ۰/۵۶ بود (فاصله اطمینان ۹۵٪ [۰/۴۸، ۰/۶۴] برای مرگ به هر علت، ۰/۵۶ [۰/۴۸، ۰/۶۴] (۰/۹۵)).

۰/۴۶، Cl تا ۰/۷۰] برای سکنه مغزی، و ۰/۸۵ (۹۵٪ ۰/۷۴ Cl تا ۰/۹۷) برای بیماری عروق کرونر قلب کشنده یا غیرکشنده بود. با توجه به فقدان داده‌های با کیفیت بالا از کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی شده و کنترل شده، دستورالعمل‌های منتشر شده از انجمن‌های حرفه‌ای برای قلب، غدد درون‌ریز و نفرولوژی، استفاده از استاتین را به طور مداوم توصیه نکرده‌اند (جدول ۱). یک گزینه برای پزشکانی که مایلند درمان با استاتین را برای بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ در نظر بگیرند، استفاده از جدول محاسبه خطر است (به ضمیمه تکمیلی مراجعه کنید).

با توجه به تعداد زیاد از کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت نوع ۱، پزشکان اغلب با چالش در نظر گرفتن استفاده از استاتین در این جمعیت مواجه هستند. در یک مطالعه، جوانان مبتلا به دیابت نوع ۱ (میانگین سنی ۱۵ سال) نسبت به گروه کنترل هم سن، سطوح بالاتری از پروپروتئین کانورتاز سوبتیلیسین/ککسین نوع ۹ (PCSK9) داشتند که با هموگلوبین گلیکوزیله، تری گلیسیرید، کلسترول تام، لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL) و سطح کلسترول، همبستگی مثبت دارد. در مطالعه دیگری روی جوانان مبتلا به دیابت نوع ۱ (میانگین $\pm$ انحراف معیار سن، $13/9 \pm 3/0$ سال)، بدتر شدن کنترل قند خون با افزایش سطح PCSK9 و LDL پلاسما همراه بود. این یافته‌ها منجر به استفاده تهاجمی‌تر از استاتین‌ها در جوانان مبتلا به دیابت نوع ۱ شده است. توصیه‌های استفاده از استاتین در انجمن بین‌المللی دیابت کودکان و نوجوانان و انجمن دیابت آمریکا (ADA) در کودکان مبتلا به دیابت نوع ۱ که سن آنها بالای ۱۰ سال است، متفاوت است. اگرچه سازمان غذا و دارو (FDA) اخیراً درخواست حذف برچسب «رده X بارداری» برای استاتین‌ها را داده است، استفاده از استاتین‌ها در زنان مبتلا به دیابت نوع ۱ که باردار هستند یا در دوران شیردهی هستند توصیه نمی‌شود. از تیمیب، بمپدوئیک اسید و مهارکننده‌های PCSK9 نیز سطح کلسترول LDL را کاهش می‌دهند، اما در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ اثربخشی ثابتی ندارند.

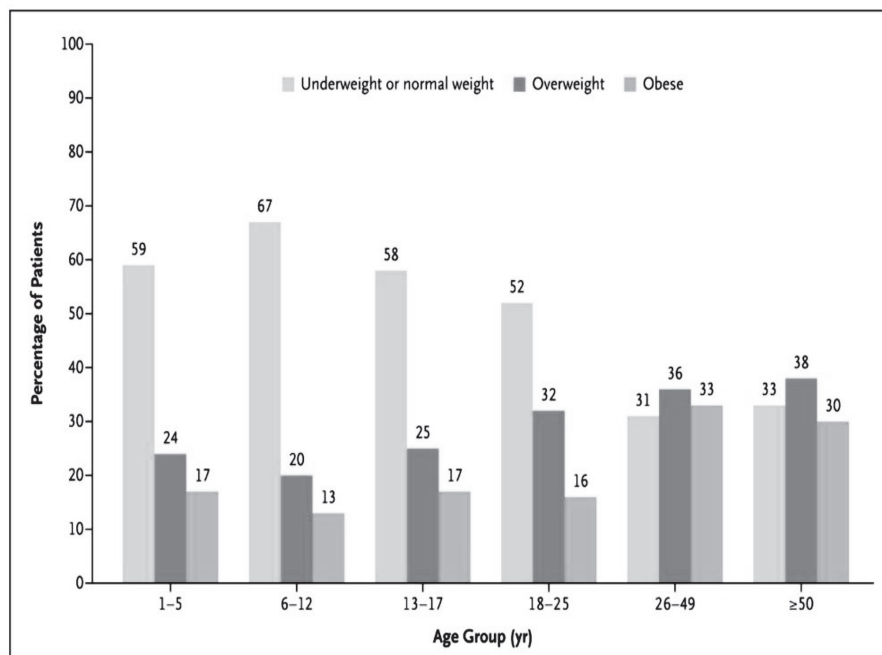
Table 1. Recommendations for Lipid-Lowering Therapy as Primary Prevention for Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes.*

Source	Recommendations
American Diabetes Association ^{36,41}	For people 40 to 75 years of age without atherosclerotic cardiovascular disease, use moderate-intensity statin therapy in addition to lifestyle changes. For people 40 to 75 years of age at higher cardiovascular risk, including those with ≥ 1 risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease, use high-intensity statin therapy to reduce LDL cholesterol by $\geq 50\%$ of baseline value and to target an LDL cholesterol goal of < 70 mg/dl. After the age of 10 years, addition of a statin can be considered in youth with type 1 diabetes who, despite medical nutrition therapy and lifestyle changes, continue to have LDL cholesterol > 160 mg/dl or > 130 mg/dl with ≥ 1 cardiovascular disease risk factor.
American College of Cardiology–American Heart Association ³⁸	In adults 40 to 75 years of age, regardless of estimated risk of atherosclerotic cardiovascular disease, moderate-intensity statin therapy is indicated. For adults with multiple atherosclerotic cardiovascular disease risk factors, it is reasonable to prescribe high-intensity statin therapy with the aim to reduce LDL cholesterol by $\geq 50\%$.
European Society of Cardiology ³⁷	Statins should be considered in adults > 40 years of age without a history of cardiovascular disease to reduce risk. For younger patients, statins should be considered if the patient has other cardiovascular risk factors, microvascular disease, or a 10-year cardiovascular disease risk $\geq 10\%$.
International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes	If the implementation of lifestyle interventions for 6 months does not lower LDL cholesterol to 130 mg/dl, statins should be considered in children > 10 years of age, with an ideal LDL cholesterol target of < 100 mg/dl. Simvastatin, lovastatin, and pravastatin are effective and safe in children and adolescents.

* Moderate-intensity statin doses are as follows: 10 to 20 mg of atorvastatin, 80 mg of fluvastatin, 40 mg of lovastatin, 40 to 80 mg of pravastatin, 5 to 10 mg of rosuvastatin, 20 to 40 mg of simvastatin, and 2 to 4 mg of pitavastatin. High-intensity statin doses are as follows: 40 to 80 mg of atorvastatin and 20 to 40 mg of rosuvastatin. To convert low-density lipoprotein (LDL) cholesterol values to millimoles per liter, multiply by 0.02586.

فشار خون بالا و کنترل فشار خون:

فشار خون بالا در دیابت نوع ۱ شایع است. وجود آن با طول مدت بیماری و سن جمعیت مورد بررسی، همبستگی مثبت داشته است. در مطالعه اروپایی دیابت ملیتوس وابسته به انسولین (EURODIAB IDDM)، شیوع فشار خون بالا ۲۴٪ بود (میانگین سنی $10 \pm 32/7$ سال؛ میانگین مدت زمان دیابت $9/3 \pm 14/7$ سال). ماهس و همکاران در میان نمونه‌ای از بیماران شیوع حتی بالاتر فشار خون (۴۳٪) را گزارش کردند. (میانگین سن 9 ± 37 سال؛ میانگین مدت زمان دیابت $8/9 \pm 23/2$ سال) و تنها ۴۲٪ از بیماران کنترل فشار خون کافی داشتند. یک مطالعه جدیدتر، شامل ۴۰۶۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۱، شیوع فشار خون بالا ۶۶٪ را نشان داد، اگرچه بیش از ۶۰٪ از شرکت‌کنندگان طبق گزارش از مسدودکننده‌های سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون استفاده می‌کردند. همانند استاتین‌ها، شواهدی که اهداف فشار خون را برای بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ هدایت می‌کند، از مطالعات بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ یا بزرگسالان بدون دیابت نشأت گرفته است. به غیر از یک کارآزمایی بالینی که به طور خاص نقش محاصره سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون را در جلوگیری از پیشرفت بیماری کلیوی دیابتی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ بررسی می‌کرد و ۳۰ سال پیش منتشر شد، اطلاعات جدیدتری وجود ندارد. ADA توصیه می‌کند که افراد مبتلا به دیابت و میزان فشار خون $130/80$ میلی‌متر جیوه یا بالاتر باید تحت درمان دارویی برای کاهش فشار خون قرار گیرند. تجزیه و تحلیل داده‌های ۲۵ ساله از ۶۰۵ شرکت‌کننده مبتلا به دیابت نوع ۱ و بدون بیماری قلبی شناخته شده در مطالعه اپیدمیولوژی عوارض دیابت پیتسبورگ (EDC) نشان داد که فشار خون بالاتر از آستانه $120/80$ میلی‌متر جیوه افزایش خطر ابتلا به بیماری قلبی عروق کرونر را پیش‌بینی می‌کند. درمان دارویی باید شامل عواملی از یک کلاس دارویی با فواید قلبی عروقی ثابت شده در دیابت باشد مانند: دیورتیک‌های شبه تیازیدی، مسدودکننده‌های کانال کلسیم دی هیدروپیرویدی، مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین (ACE)، یا مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین. علاوه بر این، ADA خاطر نشان کرد که بیماران مبتلا به فشار خون بالا و آلبومینوری به ویژه از انسداد سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون سود می‌برند. پزشکان با توجه به استفاده از بتابلوکرها در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ که دچار بیماری عروق کرونر یا نارسایی قلبی شده‌اند، باید خطر بالقوه افزایش یافته هیپوگلیسمی شدید در این جمعیت را نیز در نظر بگیرند.



مدیریت چاقی

چاقی به تازگی به عنوان بیماری که همزمان در افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ وجود دارد شناخته شده است. گزارشی از T1D Exchange اشاره کرد که شاخص توده بدنی (BMI)، محاسبه وزن بر حسب کیلوگرم تقسیم بر مجذور قد بر حسب متر) برای ۲۲۶۹۷ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۱ مشابه بیماران بدون دیابت و همچنین مشابه در تمام گروه‌های سنی بود (شکل ۲). به طور کلی، شیوع چاقی در دیابت نوع ۱ از ۳۲/۶ درصد در سال ۲۰۰۴ به ۳۶/۸ درصد در سال ۲۰۱۸ افزایش یافته است. در DCCT، انسولین درمانی فشرده با افزایش وزن بدن همراه بود. پس از ۶/۵ سال درمان فشرده، ۱۹٪ از بیماران دارای BMI بیش از ۳۰ بودند، در مقایسه با ۶٪ از بیمارانی که درمان معمولی دریافت می‌کردند، همانطور که انتظار می‌رفت، افزایش وزن اضافی با ویژگی‌های سندرم متابولیک و مقاومت به انسولین همراه بود. با کمال تعجب، بروز بیماری‌های قلبی عروقی در میان بیماران گروه درمان فشرده که بیشترین افزایش وزن را داشتند، مشابه میزان بروز بیماری در گروه درمان‌های معمولی بود. (عکس ۲) پاتورنز چاقی در دیابت نوع ۱ پیچیده‌تر از کاهش گلیکوزوری است که منجر به تعادل انرژی مثبت می‌شود. مصرف میان وعده‌های غذایی برای جلوگیری از هیپوگلیسمی در بین بیماران، به ویژه بیماران مبتلا به دیابت طولانی مدت، با توجه به ناقص بودن فرمولاسیون‌های قدیمی انسولین، رایج است. اختلال عملکرد و فیروز بافت چربی، تغییرات در میکروبیوم، اختلال عملکردی سلول‌های بتا، اختلال عملکرد میتوکندری، و اثرات متابولیکی متفاوت انسولین در گردش خون سیستمیک چاقی دخیل هستند. DCCT همچنین افزایش وزن بیشتری را در شرکت‌کنندگانی که به طور تصادفی به گروه درمان فشرده که سابقه خانوادگی دیابت نوع ۲ داشتند، نسبت به افرادی که سابقه خانوادگی دیابت نداشتند، نشان داد که نشان‌دهنده مشارکت ژنتیکی است. درک بهتر همه این مکانیسم‌های احتمالی ممکن

است منجر به بهبود درمان‌ها در آینده شود. گزینه‌های فعلی برای درمان چاقی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ محدود است، به ویژه در مقایسه با گزینه‌های درمانی برای بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، اصلاح سبک زندگی باید تشویق شود، اما رژیم‌های غذایی تدافعی برای جلوگیری از هیپوگلیسمی این رویکرد را دشوار می‌کند و با افزایش وزن مجدد همراه است. داده‌ها برای حمایت از عواملی مانند فترمین، فترمین-توپیرامات، یا نالترکسون-بوپروپیون محدود است، بنابراین این داروها به ندرت در این جمعیت استفاده می‌شوند. جراحی چاقی (که به آن «جراحی متابولیک» نیز گفته می‌شود) یک گزینه مؤثر و نسبتاً ایمن برای بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ و چاقی نشان داده شده است. در یک مطالعه شامل ۱۴۷ فرد مبتلا به دیابت نوع ۱ که تحت عمل جراحی بای پس معده یا اسلیو گاسترکتومی Roux-en-Y قرار گرفتند، کاهش وزن بدون توجه به روشی که استفاده شده بود با کاهش موزی در نیاز به انسولین در ۱ سال مشابه بود. داده‌های ۱۷ مطالعه شامل ۱۰۷ فرد مبتلا به دیابت نوع ۱ که تحت عمل جراحی چاقی قرار گرفتند، کاهش قابل توجه اما متوسطی در سطح هموگلوبین گلیکوزیله همراه با کاهش وزن را نشان داد. چندین کارآزمایی بالینی اثر تقلیدکننده‌های عملکرد اینکرتین را بر کنترل قند خون و وزن بدن در افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ بررسی کرده‌اند. اگرچه نتایج کارآزمایی از اثر افزایشی مقلدهای اینکرتین بر کنترل قند خون پشتیبانی نمی‌کند، بیماران عمدتاً در نتیجه سرکوب اشتها، به طور مداوم کاهش وزن داشتند. هیپرگلیسمی همراه با کتوز در برخی کارآزمایی‌ها گزارش شده است. آگونیست‌های گیرنده GLP-1 لیراگلو تید و سماگلو تید در حال حاضر توسط FDA برای درمان چاقی تایید شده‌اند، اما به طور خاص در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ مورد مطالعه قرار نگرفته‌اند. پزشکانی که این داروها را برای بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ تجویز می‌کنند، باید مراقب هیپوگلیسمی احتمالی پس از غذا به دلیل تأخیر در تخلیه معده باشند. مطالعات بیشتری برای ارزیابی اثرات آگونیست‌های

گیرنده GLP-1 با اثر طولانی‌تر و آگونیست‌های گیرنده پلی‌پپتیدی انسولینوتروپیک وابسته به گلوکز GLP-1 ترکیبی بر وزن بدن و پیامدهای قلبی عروقی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ مورد نیاز است.

درمان ضد ترومبوتیک

اهمیت درمان ضد پلاکتی برای پیشگیری ثانویه از بیماری قلبی عروقی آترواسکلروتیک در همه افراد، خواه دیابت داشته باشند یا نداشته باشند، به خوبی ثابت شده است. کارآزمایی‌های بالینی که نقش آسپرین را برای پیشگیری اولیه از بیماری‌های قلبی عروقی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ بررسی می‌کنند، نتایج متناقضی را به همراه داشته است. ADA در حال حاضر استفاده از آسپرین با دوز پایین را به عنوان پیگیری اولیه در بیماران بالای ۵۰ سال و مبتلا به دیابت (هر نوع) و حداقل یک عامل خطر اضافی (سابقه خانوادگی بیماری قلبی عروقی آترواسکلروتیک زودرس، فشار خون بالا، دیس لیپیدمی، سیگار کشیدن یا بیماری مزمن کلیوی یا آلومینوری) را پیشنهاد می‌کند. توجه دقیق به خطر خونریزی برای فرد قبل از شروع درمان ضروری است. از آنجایی که افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ و سطوح هموگلوبین گلیکوزیله بالا، مهار تجمع پلاکتی را با مصرف آسپرین کاهش داده‌اند، بهبود کنترل قند خون ممکن است برای افزایش اثرات آسپرین مفید باشد. متأسفانه، اطلاعات کمی در مورد استفاده از مهارکننده‌های گیرنده گلیکوپروتئین IIb/IIIa در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ در دسترس است.

ارزیابی خطر بیماری‌های قلبی عروقی

پزشکان باید سالانه یک ارزیابی برای خطرات قلبی عروقی برای بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ انجام دهند و عوامل خطر قابل تغییر را بررسی کنند. علائم قلبی و یافته‌های غیرطبیعی در معاینه فیزیکی، نیاز به غربالگری اضافی با الکتروکاردیوگرافی یا آزمایش‌های قلبی بیشتر را تعیین می‌کنند. امتیاز کلسیم شریان کرونر (CAC) به عنوان ابزاری برای هدایت شروع درمان‌های دارویی شناخته شده برای کاهش خطر بیماری قلبی

عروقی می‌باشد. تجزیه و تحلیل نمرات CAC در شرکت‌کنندگان DCCT/EDIC شواهدی از قدرت پیش‌بینی‌کننده نمرات CAC ارائه کرد. نمره CAC صد یا بالاتر با افزایش خطر بیماری قلبی عروقی در بین افراد مبتلا و افراد بدون دیابت نوع ۱ مرتبط بود. تجزیه و تحلیل داده‌های بیمارانی که دیابت نداشتند در گروه مطالعه چند قومیتی آترواسکلروز (MESA) نشان داد که نمره CAC صد یا بالاتر با تخمین خطر و فایده مطلوب برای استفاده از آسپرین مرتبط است، در حالی که امتیاز CAC صفر ایجاد آسیب از آسپرین را تخمین زد. این داده‌ها از بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ نبودند، اما به طور منطقی می‌توان آنها را به مبتلایان به دیابت نوع ۱ تعمیم داد. به طور مشابه، نمره صفر CAC در بزرگسالان جوان (کمتر از ۴۰ سال) بدون عوامل خطر قلبی عروقی می‌تواند برای تأخیر در شروع درمان با استاتین، با تکرار ارزیابی CAC در فواصل ۵ ساله استفاده شود. پس از شروع درمان با استاتین، هیچ دلیلی برای ارزیابی مجدد نمره CAC وجود ندارد، زیرا استاتین‌ها به دلیل افزایش تراکم پلاک می‌توانند منجر به افزایش امتیاز شوند. ارزیابی سطح لیپوپروتئین (a) به عنوان یک ابزار اضافی برای طبقه‌بندی خطرات قلبی عروقی توصیه می‌شود. چندین انجمن علمی اندازه‌گیری سطح لیپوپروتئین (a) را حداقل یک بار در همه بزرگسالان و جوانان با سابقه خانوادگی بیماری قلبی عروقی آترواسکلروتیک زودرس با در نظر گرفتن شروع زودتر یا درمان شدیدتر استاتین برای کاهش خطر بیماری قلبی عروقی بیماران با سطوح بالای لیپوپروتئین (a) تایید می‌کنند. یک تجزیه و تحلیل مشاهده‌ای نشان داد که در افراد مبتلا به دیابت نوع ۱، سطح لیپوپروتئین (a) بالا (بیش از ۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) یک عامل خطر برای ایجاد بیماری‌های قلبی عروقی و آلومینوری است و با کنترل ضعیف قند خون مرتبط است.

مدیریت غیر دارویی بیماری عروق کرونر فرآیند آترواسکلروتیک در عروق کرونر منتشر است. اگرچه تصمیم‌گیری در مورد نحوه مدیریت علائم در بیماران مبتلا به درگیری چند رگ باید فردی باشد و داده‌ها

محدود است، نتایج پس از جراحی بای پس سرخرگ کرونری ممکن است مطلوب‌تر از نتایج بعد از مداخله عروق کرونر از راه پوست باشد. در یک مطالعه مشاهده‌ای در سوئد، ۶۳۸ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۱ که تحت جراحی بای پس سرخرگ کرونری قرار گرفتند، طی یک دوره متوسط ۶/۱۰ سال با ۱۸۶۳ بیمار که تحت مداخله عروق کرونر از راه پوست قرار گرفتند، مقایسه شدند. اگرچه خطر مرگ به هر علتی در دو گروه مشابه بود، اما خطر انفارکتوس میوکارد، مرگ ناشی از علل قلبی عروقی یا نیاز مجدد به ریواسکولاریزاسیون پس از مداخله عروق کرونر از راه پوست بیشتر بود.

نارسایی قلبی در دیابت نوع ۱

مکانیسم‌های متعددی مسئول نارسایی قلبی در بیماران مبتلا به دیابت هستند از جمله بیماری آترواسکلروتیک، فشار خون بالا، و بیماری کلیوی دیابتی، و همچنین کاردیومیوپاتی دیابتی، اصطلاحاتی که ممکن است به نقش آن در آسیب میکروواسکولار اشاره کند. علاوه بر این، بیماری خود ایمنی قلبی به عنوان یک مکانیسم منجر به کاردیومیوپاتی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ توصیف شده است. اخیراً یک متآنالیز که شامل ۶۱۸۸۵ بیمار با یا بدون دیابت نوع ۱ بود که به مدت ۱ تا ۱۲ سال تحت نظر بودند، خطر نسبی تعدیل شده نارسایی قلبی (۳/۴ (۹۵٪ CI ۲/۷۱ تا ۴/۲۶) را در بین بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ نشان داد. خطر برای زنان تقریباً ۵ برابر و برای مردان ۳ برابر بیشتر از خطر در گروه کنترل همسان جنسیت بود. اگرچه بیشتر داده‌های مربوط به آزمایش نشانگرهای زیستی برای پیش‌بینی شروع نارسایی قلبی برای افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ است، اطلاعات موجود نشان می‌دهد که می‌توان پیش‌بینی مشابهی را برای افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ انجام داد. داده‌های دنیای واقعی نشان داده‌اند که عوارض جانبی مهارکننده‌های SGLT2 در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ شبیه به بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ است. FDA اخیراً مهارکننده دوگانه SGLT2 و SFLT1 سوتاکلیفلوزین را برای درمان نارسایی قلبی بدون محدودیت استفاده از آن در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ تأیید کرده است. مانیتورینگ کتون در این جمعیت توصیه می‌شود. به طور مشابه، استراتژی‌هایی برای کاهش خطر کتواسیدوز گزارش شده است، اما مطالعات بیشتری برای حمایت بهتر از استفاده منظم از مهارکننده‌های SGLT2 در مراقبت بالینی افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ و نارسایی قلبی، با یا بدون بیماری کلیه مزمن مورد نیاز است.

Table 2. Recommendations for Glycemic Control, Blood-Pressure Control, Antithrombotic Therapy, and Obesity in Patients with Type 1 Diabetes.	
Purpose	Recommendations
Glycemic control	Glycated hemoglobin <7%, if attainable without increased hypoglycemia ³⁷
Hypertension or blood-pressure control	Lifestyle interventions, with consideration of ambulatory blood-pressure monitoring ³⁷ Blood pressure of <130/80 mm Hg ³⁶ (and ideally, <120/80 mm Hg ^{37,51}) is recommended as a goal of treatment in adults and adolescents >13 years of age ⁴⁴ Treatment should include blockade of renin-angiotensin-aldosterone system, unless patient is planning pregnancy or is pregnant or lactating ^{36,37}
Antithrombotic therapy	Aspirin (75–162 mg) can be considered as primary prevention in patients >50 years of age who have additional risk factors ^{36,37} Aspirin (75–162 mg) is indicated as secondary prevention in patients with established atherosclerotic cardiovascular disease (clopidogrel indicated for aspirin intolerance) ^{36,37}
Obesity	Lifestyle modifications, including caloric restriction and increased physical activity, recommended to achieve minimal weight reduction of 5–10% Consider referral to an intensive lifestyle modification program Consider GLP-1 receptor agonist therapy, with shared decision making with the patient regarding potential side effects*

* GLP-1 denotes glucagon-like peptide 1.

نتیجه گیری

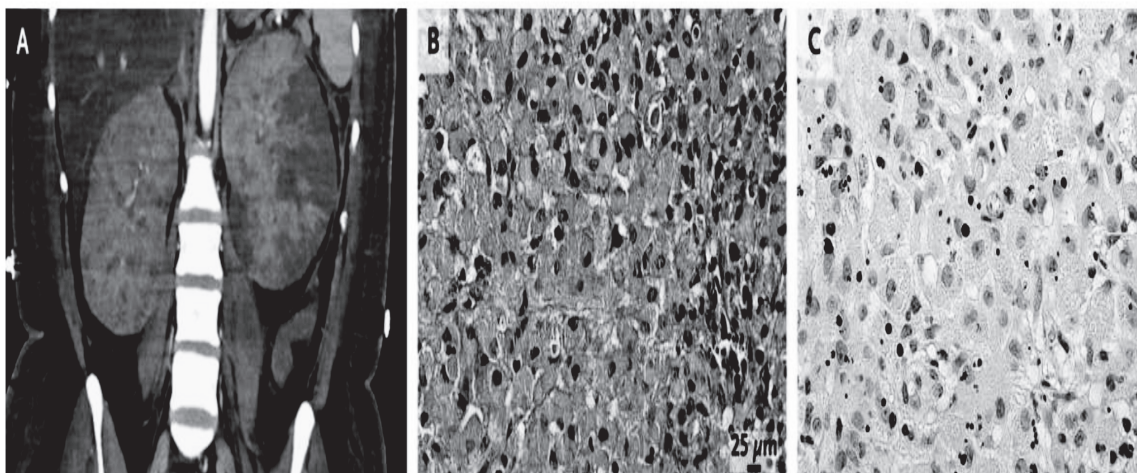
سوالات زیادی در مورد رویکردهای کاهش خطر بیماری قلبی عروقی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ وجود دارد، از جمله زمان و دوز استاتین‌ها، فشار خون، استفاده از آسپرین برای پیشگیری اولیه، اثربخشی نسبی درمان اینکرتین تقلیدی و جراحی چاقی، و خطرات و مزایای مهارکننده‌های SGLT2. کدام یک از این مداخلات بالقوه نیاز به مطالعه دقیق‌تری از طریق یک کارآزمایی بالینی تصادفی دارد؟ در حال حاضر، پیشگیری از بیماری‌های قلبی عروقی در افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ به داده‌های مطالعات مشاهده‌ای و در برخی شرایط، داده‌های به دست آمده از تعداد کمی از بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ که در کارآزمایی‌های عمدتاً شامل بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ وارد شده‌اند، بستگی دارد. داده‌های دنیای واقعی و هوش مصنوعی ممکن است به پاسخ به برخی از سوالات کمک کند. بیماری قلبی عروقی علت اصلی بیماری و مرگ و میر قابل توجه در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ است، و داده‌های مشاهده‌ای مبنای تصمیم‌گیری در مورد درمان باقی می‌ماند، زیرا شواهدی از کارآزمایی‌های بالینی تصادفی‌سازی شده وجود ندارد (جدول ۲). تا زمانی که چنین شواهدی در دسترس نباشد، توصیه‌های کنونی بسیاری از سازمان‌های حرفه‌ای غیرانتفاعی مفید هستند، اما نیاز به مقایسه و ادغام دارند.

مالاکوپلاکی کلیه (Renal Malakoplakia)

نویسندگان:

Serena Bagnasco, M.D., and Samir C. Gautam, M.B., B.S.

ترجمه: گیلدا خسرونی



فاگوسیتوز شده، به ویژه *E.coli*، ایجاد می‌شود. ممکن است با عفونت‌های مکرر دستگاه ادراری که این بیمار به آن مبتلا بود، ظاهر شود. تشخیص بر اساس ارزیابی هیستوپاتولوژیک، به ویژه یافتن اجسام پاتوگنومونیک Michaelis-Gutmann (که نشان‌دهنده عناصر کلسیفیه باکتری‌های هضم نشده در ماکروفاژها هستند) انجام می‌شود.

اگرچه مالاکوپلاکی بیشتر در بیماران دارای نقص ایمنی رخ می‌دهد، این بیمار ارزیابی ایمونولوژیک طبیعی داشت. به دلیل باکتری‌می پایدار و آبسه‌های پیش‌رونده کلیه علیرغم تجویز داروهای ضد میکروبی و همچنین بدتر شدن عملکرد کلیه چپ، در نهایت نفرکتومی چپ انجام شد. در پیگیری ۳ هفته بعد، بیمار احساس خوبی داشت و عملکرد کلیوی طبیعی داشت.

یک زن ۳۳ ساله که به دلیل شوک سپتیک از پیلونفریت ای‌کولی (*Escherichia coli*) در بیمارستان بستری شده بود، در تصویربرداری کلیه‌های بزرگی داشت. تصویربرداری توموگرافی کامپیوتری شکم، بزرگ شدن کلیه را با کاهش پرفیوژن در دو طرف نشان داد (پانل A). نمونه‌برداری بعدی از کلیه چپ، انفیلتراسیون هیستوسیتی در قشر کلیه (پانل B، رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین) و انکلوزیون‌های داخل سیتوپلاسمی بازوفیلیک، که به نام اجسام Michaelis-Gutmann شناخته می‌شوند را نشان داد (رنگ آمیزی کلسیم پانل C ریال فون کوسا). تشخیص مالاکوپلاکی کلیه داده شد. مالاکوپلاکی کلیوی یک اختلال التهابی نادر و مزمن است که پاتورنز آن به خوبی شناخته نشده است. تصور می‌شود که با کشتن درون سلولی باکتری‌های

ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین Heparin-induced thrombocytopenia (HIT)



نویسنده:

دکتر احمد عرب کیا متخصص داخلی
استاد افتخاری دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

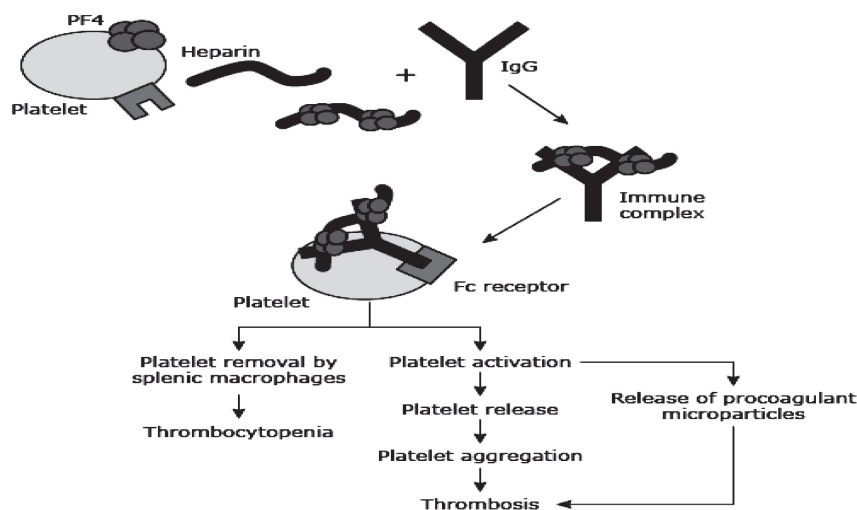
مقدمه:

ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین (HIT) یک عارضه تهدید کننده حیات می باشد که بدنبال تزریق هپارین، اعم از هپارین شکسته نشده (unfractionated heparin) یا هپارین با وزن مولکولی پایین [LMW] رخ می دهد. این عارضه در درصد کمی از بیماران بدون توجه به دوز دارو، مدت زمان تجویز دارو یا روش تزریق هپارین رخ می دهد.

پاتوفیزیولوژی:

HIT بدنبال وجود یک اتوانتی بادی بر علیه فاکتور ۴ پلاکت درون زا (PF₄) که با هپارین تشکیل یک کمپلکس می دهد، عارض می شود (شکل ۱).

این آنتی بادی، پلاکت ها را فعال کرده و در نتیجه می تواند باعث ترومبوزشریانی و وریدی فاجعه آمیز (catastrophic) با میزان مرتالیت ۲۰ درصد شود. اگرچه با پیشرفت امکانات تشخیصی و مداخله زودهنگام میزان مرگ و میر به کمتر از ۲ درصد کاهش یافته است.



شکل ۱- مکانیسم ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین (HIT)

مکانیسم ترومبوسیتوپنی و ترومبوز - یکی از مکانیسم های ترومبوسیتوپنی در HIT , به مانند سایر انواع ترومبوسیتوپنی ایمنی ناشی از دارو, شامل حذف پلاکت های پوشیده شده با IgG توسط ماکروفاژهای سیستم رتیکولو اندوتلیال (مانند طحال، کبد، مغز استخوان)، می باشد. علت دوم ترومبوسیتوپنی , مصرف پلاکت در محل ترومبوز است.

البته باید خاطر نشان کرد که بر خلاف سایر اشکال ترومبوسیتوپنی ایمنی ناشی از دارو, HIT می تواند با ترومبوز شریانی و وریدی همراه باشد, که مکانیسم آن ناشناخته است, اگرچه توانایی آنتی بادی های HIT برای فعال کردن پلاکت ها بسیار مهم است.

انواع HIT :

دو نوع HIT وجود دارد , نوع I و نوع II که تنها نوع II آن از نظر بالینی مهم است. تمایز بین این دو شکل HIT بر اساس پارامترهای بالینی مانند زمان بروز ترومبوسیتوپنی و شدت کاهش تعداد پلاکت ها و آزمایش های آزمایشگاهی در صورت نیاز صورت می گیرد (جدول ۱).

	Type I	Type II
Frequency	10 to 20%	1 to 3%
Timing of onset	1 to 4 days	5 to 10 days after start of heparin
Nadir platelet count	100,000/microL	usually >20,000/microL; median nadir 60,000/microL
Antibody mediated	No	Yes
Thromboembolic sequelae	None	30 to 80%
Hemorrhagic sequelae	None	Rare
Management	Observe	Cessation of heparin, alternative nonheparin anticoagulation to prevent thrombosis

جدول ۱- انواع HIT

• HIT نوع I :

HIT نوع I یک کاهش خفیف و گذرا در تعداد پلاکت است که معمولاً در دو روز اول پس از تجویز هپارین رخ می دهد. تعداد پلاکت ها معمولاً با ادامه تجویز هپارین به حالت عادی بازمی گردد. به نظر می رسد که مکانیسم این نوع HIT , اثر مستقیم هپارین بر روی پلاکت ها است که به روش غیر ایمنی موجب تجمع پلاکت ها می شود.

دوز هپارین :

دوزهای درمانی هپارین ممکن است نسبت به دوزهای پروفیلاکسی، بیشتر منجر به بروز HIT شود، اما هیچ داده‌ای وجود ندارد که به وضوح رابطه بین دوز هپارین و یافته‌های بالینی را مشخص نماید. در یک بررسی بیمارستانی که بر روی ۲۴۰۶۸ بیمار دریافت کننده هپارین شکسته نشده صورت گرفت، HIT در ۰.۷۶ بیمارانی که هپارین داخل وریدی با دوز درمانی دریافت کردند رخ داد در حالی که تنها کمتر از ۰.۱ درصد دریافت کننده هپارین زیر جلدی به صورت پروفیلاکتیک دچار HIT شدند. با این حال، هیچ دوزی از هپارین وجود ندارد که برای ایجاد HIT بسیار کم باشد، بطوریکه بیماران پس از قرار گرفتن در معرض ۲۵۰ واحد از فلاش هپارین یا پس از استفاده از کاتترهای آغشته به هپارین، دچار HIT شده‌اند.

جنسیت زن :

در آنالیزی که در هفت کارآزمایی صورت گرفت و در آنها هپارین شکسته نشده با LMW مقایسه گردید، مشاهده شد که خطر ابتلا به HIT در بیماران زن در مقایسه با مردان دوبرابر بوده است. همچنین در تجزیه و تحلیل یک پایگاه داده ملی که بر روی ۸۰۷ بیمار صورت گرفت، بروز HIT در زنانی که هپارین شکسته نشده دریافت کردند بیشتر از مردان بوده است. جالب اینجاست که این غلبه زنانه HIT محدود به کسانی بوده که هپارین شکسته نشده دریافت می‌کردند، به عنوان مثال، بروز HIT در زنان و مردان دریافت کننده هپارین LMW مشابه بوده است. بالاترین خطر ابتلا به HIT در بیماران زن تحت جراحی مشاهده شد که هپارین شکسته نشده دریافت می‌کردند.

سن :

افزایش سن و سن بالا ممکن است یک عامل خطر برای ابتلا به HIT باشد، اگرچه داده‌ها و اطلاعات مهم و با ارزشی که نشان دهنده ارتباط بین سن و بروز HIT باشد، وجود ندارد.

تعداد معمول پلاکت‌ها تقریباً ۱۰۰۰۰۰ در میکرولیتر است. این شکل از HIT از نظر بالینی مهم نبوده و با ترومبوز همراه نیست و بیماران می‌توانند بدون قطع هپارین، درمان را ادامه دهند.

• HIT نوع II :

HIT نوع II یک سندرم بالینی مهم است که ناشی از آنتی‌بادی‌های فاکتور پلاکت ۴ (PF۴) کمپلکس شده به هپارین است که به عنوان «آنتی‌بادی‌های HIT» یا «آنتی‌بادی‌های PF۴/هپارین» شناخته می‌شود. این آنتی‌بادی‌ها می‌توانند باعث ترومبوز همراه با ترومبوسیتوپنی شوند. از این رو، این سندرم همچنین ترومبوسیتوپنی و ترومبوز ناشی از هپارین heparin-induced thrombocytopenia (HIT) and thrombosis (HITT) نامیده می‌شود. خطر ترومبوز، از جمله گانگرن کشنده اندام، تا زمانی که هم اثر هپارین از بین رفته و هم یک ضد انعقاد غیر هپارین شروع شود، ادامه دارد.

شیوع و عوامل خطر :

HIT در ۵ درصد از بیمارانی که بیش از چهار روز در معرض هپارین قرار داشتند گزارش شده است. عواملی که باعث افزایش فراوانی HIT می‌شوند عبارتند از:

جراحی :

بیمارانی که تحت عمل جراحی قلب یا بای پس قلبی ریوی قرار می‌گیرند، شیوع بسیار بالایی از تشکیل آنتی‌بادی ضد PF۴/هپارین دارند (مثلاً ۲۰ تا ۵۰ درصد). با این حال، خطر HIT واقعی در این بیماران مشابه یا کمتر از سایر بیماران جراحی است.

هپارین شکسته نشده در مقابل هپارین LMW :

- بیماران می‌توانند بدون توجه به اینکه مواجهه قبلی آنها با هپارین شکسته نشده یا LMW بوده است به HIT مبتلا شوند، اما HIT پس از قرار گرفتن در معرض هپارین شکسته نشده بیشتر از مواجهه با هپارین LMW در بیماران جراحی رخ می‌دهد.



در بین بیماران کمتر از ۴۰ سال نادر بود. همچنین همین مطالعه نشان داد که خطر HIT در دوره پس از زایمان بسیار کم است. HIT در کودکان بسیار نادر است.

تظاهرات بالینی :

ترومبوسیتوپنی - شایعترین تظاهر HIT , ترومبوسیتوپنی (تعداد پلاکت کمتر از ۱۵۰۰۰ در میکرولیتر) است که در ۸۵ تا ۹۰ درصد افراد رخ می دهد. میانگین تعداد پلاکت تقریباً ۶۰۰۰۰ در میکرولیتر است و تعداد پلاکت کمتر از ۲۰۰۰۰ در میکرولیتر نادر است. تقریباً ۵ درصد از بیماران مبتلا به HIT فاقد ترومبوسیتوپنی هستند که توسط تعداد مطلق پلاکت ها تعریف می شود، اما کاهش ۵۰ درصدی در تعداد پلاکت ها را نشان می دهند.

خونریزی - خونریزی یک عارضه ناشایع است , اما گاهی اوقات در مکان های غیر معمول گزارش شده است. دریک مطالعه ای که در ۶۳۳۲ بیمار بستری شده مبتلا به HIT صورت گرفت , خونریزی تقریباً در ۶ درصد آنان مشاهده گردید. اما این مطالعه گزارشی ارائه نکرد که آیا خونریزی به دلیل ترومبوسیتوپنی ناشی از HIT بوده و یا بدنبال مصرف داروی ضد انعقاد جهت درمان HIT بوده است. شایعترین نوع خونریزی , خونریزی گوارشی بود که در ۷/۲ درصد بیماران رخ داد و تقریباً در ۱ درصد موارد هم خونریزی سیستم عصبی مرکزی مشاهده گردید. باید خاطرنشان کرد که خونریزی یکی از عوارض شناخته شده درمان ضد انعقاد در بیماران مبتلا به HIT می باشد.

زمان بروز ترومبوسیتوپنی :

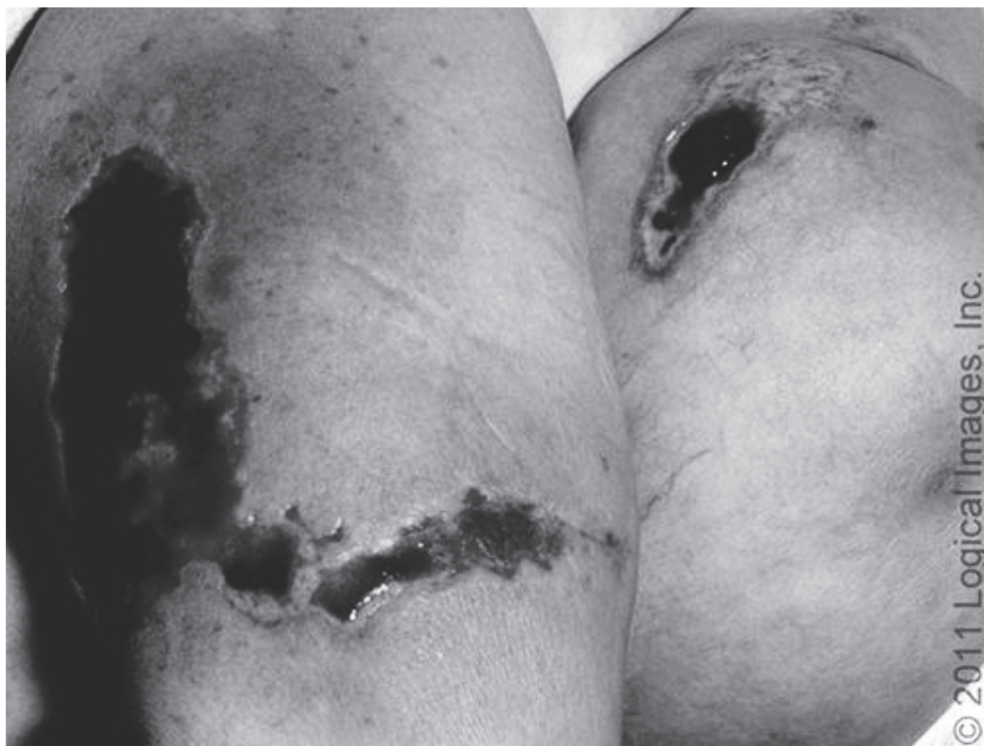
تظاهرات شایع - شروع شایع ترومبوسیتوپنی ۵ تا ۱۰ روز پس از شروع درمان با هپارین رخ می دهد. مطالعات نشان می دهد که این بازه زمانی لازمه تشکیل آنتی بادی های وابسته به هپارین می باشند که معمولاً بین پنج تا هشت روز پس از قرار گرفتن در معرض هپارین ایجاد می شوند. باید خاطرنشان

کرد که اگر بیمار دریک تا سه ماه گذشته در معرض هپارین قرار گرفته باشد و دارای آنتی بادی های HIT در گردش باشد , ممکن است دچار شروع زود هنگام HIT شود, بطوریکه بیمار در ۲۴ ساعت اول بعد از تجویز هپارین مبتلا به ترومبوسیتوپنی شود. معمولاً ترومبوسیتوپنی در عرض هفت روز پس از قطع هپارین و شروع یک ضد انعقاد غیر هپارینی برطرف می شود و اگر سه تا چهار روز بعد از قطع هپارین ترومبوسیتوپنی اصلاح نشود , باید علاوه بر HIT بدنبال یک علت اضافی دیگر ترومبوسیتوپنی بود.

HIT با شروع تاخیری پس از قطع هپارین - در HIT تاخیری , ترومبوسیتوپنی و یا ترومبوز پس از قطع هپارین رخ می دهد. بروز آن ناشناخته است. دریک مطالعه صورت گرفته , HIT در ۱۲ بیمار بطور متوسط ۹ روز پس از قطع هپارین رخ داد (در محدوده ۵ تا ۱۹ روز). این بیماران دارای آنتی بادی های HIT با تیتربالا بودند که بطور بالقوه توضیح می دهد که چرا در غیاب هپارین عوارض رخ می دهد.

ترومبوز - ترومبوز در ۵۰ درصد از افراد مبتلا به HIT رخ می دهد. ترومبوز های وریدی شایعتر از ترومبوز های شریانی است که در ۲۵ درصد بیماران دیده می شود. این مشاهدات منجر به این توصیه شده است که در بیماران مبتلا به HIT , سونوگرافی داپلر را برای غربالگری ترومبوز ورید عمقی بدون علامت انجام دهند. مطالعات گزارش شده , بروز ترومبوز وریدی ۲۰ تا ۵۰ درصد و ترومبوز شریانی ۳ تا ۱۰ درصد بوده است. عوارض ترومبوز شامل موارد زیر است :

نکروز پوست - نکروز پوستی در محل تزریق هپارین به خوبی شرح داده شده است و در صورت بروز آن باید فوراً HIT را مطرح کرد (شکل ۲). در برخی از بیماران مبتلا به HIT , نکروز پوستی بدون ترومبوسیتوپنی رخ می دهد. لازم به ذکر است که یافته های پوستی در نقاطی غیر از محل تزریق نیز گزارش شده است. نواحی آسیب دیده معمولاً در نواحی غنی از چربی مانند شکم بروز می کنند اما اندامهای انتهایی و بینی نیز می توانند درگیر شوند.



شکل 2- نکروز پوستی ناشی از هپارین

گانگرن اندام - در یک مطالعه، ۸ بیمار از ۱۵۸ بیمار مبتلا به HIT، دچار گانگرن اندام بدنال ترمبوزوریدی به جای ترمبوزشریانی شدند. در یک مطالعه، بیماران مبتلا به گانگرن اندام ناشی از ترمبوزوریدی، INR بسیار بالاتری نسبت به بیمارانی داشتند که به گانگرن مبتلا نشدند (INR میانگین ۸/۵ در مقابل ۱/۳)، که نشان دهنده کمبود احتمالی پروتئین C اکتسابی می باشد.

ایسکمی یا انفارکتوس ارگان - ترمبوزشریانی می تواند منجر به CVA، انفارکتوس میوکارد، ایسکمی حاد ناشی از انسداد شریان محیطی یا انفارکتوس اندام (کلیه، مزاتریک) شود. از آنجایی که گردش خون شریانی با جریان بالاست، ترمبوس ها تمایل دارند که غنی از پلاکت باشند (یعنی لخته سفید). سایر عوارض غیر معمول ترمبوز شامل خونریزی آدرنال ثانویه به ترمبوز ورید آدرنال و آمیزی گذرا به دلیل ایسکمی مغز است.

ارزیابی :

o مشکوک به HIT - در بیمارانی که در حال حاضر هپارین دریافت می کنند و یا در ۵ تا ۱۰ روز گذشته هپارین دریافت کرده اند، در صورت بروزیکی از موارد زیر باید احتمال HIT را در نظر گرفت:

- شروع جدید ترمبوسیتوپنی (یعنی تعداد پلاکت کمتر از ۱۵۰۰۰۰/میکرولیتر)

- کاهش تعداد پلاکت ها به میزان ۵۰ درصد یا بیشتر، حتی اگر تعداد پلاکت ها از ۱۵۰۰۰۰ در میکرولیتر بیشتر باشد.



● ترومبوز وریدی یا شریانی

● ضایعات پوستی نکروتیک در محل های تزریق

هپارین

● واکنش های سیستمیک حاد مانند تب، لرز، تاکی کاردی، فشار خون بالا، تنگی نفس، ایست قلبی ریوی که پس از تجویز داخل وریدی هپارین رخ می دهد.

نکته مهم این است که در صورت مشکوک شدن به HIT، نباید منتظر ایجاد ترومبوز بود، زیرا ترومبوسیتوپنی اغلب مقدم بر ترومبوز است. مداخله زودهنگام این پتانسیل را دارد که از حوادث ترومبوتیک جلوگیری نماید، که علت اصلی عوارض و مرگ و میر در بیماران مبتلا به HIT است.

می بایستی شواهد بالینی و آزمایشگاهی را در ارزیابی بیماران مبتلا به HIT در نظر گرفت با این حال، داده های آزمایشگاهی قطعی ممکن است برای چند روز در دسترس نباشد. بنابراین، می باید بر اساس یافته های بالینی و داده های آزمایشگاهی که فوراً در دسترس هستند مانند تعداد پلاکت ها، تشخیص احتمالی HIT را داد و پس از دریافت نتایج قطعی آزمایش آنتی بادی HIT، تشخیص را تایید یا رد کرد. یک دستورالعمل بالینی که در سال ۲۰۱۸ و به صورت جدولی از طرف انجمن هماتولوژی آمریکا (ASH) ارائه شده است، سیستم امتیازدهی ۴ Ts score است که یک امتیازدهی آسان بوده که یافته های بالینی مرتبط با HIT را محاسبه کرده و به تعیین احتمال HIT کمک می کند.

محاسبه امتیاز - امتیاز ۴ Ts score برای تخمین احتمالی HIT و بر اساس ویژگی های بالینی در دسترس استفاده می شود. به عبارت دیگر برای تشخیص احتمالی HIT تا زمانی که داده های آزمایشگاهی در دسترس قرار گیرد استفاده می شود و سپس برای تشخیص نهایی با داده های آزمایشگاهی ادغام می شود. امتیازدهی بر اساس درجه ترومبوسیتوپنی، زمان

قرارگرفتن در معرض هپارین، وجود ترومبوز و سایر علل ترومبوسیتوپنی می باشد. امتیازها به شرح زیر می یابند:

ترومبوسیتوپنی:

- کاهش تعداد پلاکت ها < 50 درصد و نادر ≤ 20000 در میکرولیتر - ۲ امتیاز
- کاهش تعداد پلاکت ها ۳۰ تا ۵۰ درصد یا نادر ۱۰ تا ۱۹۰۰۰ در میکرولیتر - ۱ امتیاز
- کاهش تعداد پلاکت کمتر از ۳۰ درصد یا نادر > 10000 در میکرولیتر - ۰ امتیاز

زمان کاهش تعداد پلاکت ها:

- شروع واضح بین روزهای ۵ و ۱۰ یا کاهش تعداد پلاکت ها ≥ 1 روز در صورت مواجهه قبلی با هپارین در ۳۰ روز گذشته - ۲ امتیاز
- شامل سقوط پلاکت در ۵ تا ۱۰ روز، اما نامشخص (برای مثال از دست دادن شمارش پلاکت)، شروع پس از ۱۰ روز، یا سقوط ≥ 1 روز با مواجهه قبلی با هپارین در ۳۰ تا ۱۰۰ روز - ۱ امتیاز
- کاهش تعداد پلاکت در کمتر از ۴ روز بدون مواجهه اخیر - ۰ امتیاز

ترومبوز یا سایر عواقب:

- ترومبوز جدید تایید شده، نکروز پوست، یا واکنش سیستمیک حاد پس از تزریق داخل وریدی بولوس هپارین شکسته نشده - ۲ امتیاز
- ترومبوز پیشرونده یا عود کننده، ضایعات پوستی غیر نکروزان (اریتماتوز)، یا ترومبوز مشکوک که اثبات نشده است - ۱ امتیاز
- هیچ - صفر امتیاز



سایر علل ترومبوسیتوپنی :

هیچیک مشخص نیست - ۲ امتیاز

ممکن - ۱ امتیاز

قطعی - ۰ امتیاز

تفسیر- مجموع مقادیر امتیاز مجموع ۰ تا ۸ را به دست می دهد. احتمالات پیش آزمون برای HIT به شرح زیر است:

● ۰ تا ۳ امتیاز - احتمال کم (خطر HIT کمتر از ۱ درصد)

● ۴ تا ۵ امتیاز - احتمال متوسط (خطر HIT تقریباً ۱۰ درصد)

● ۶ تا ۸ امتیاز - احتمال بالا (خطر HIT تقریباً ۵۰ درصد)

رویکرد به آزمایش آنتی بادی HIT - تشخیص HIT براساس ویژگی بالینی است که توسط آزمایش های آزمایشگاهی پشتیبانی می شود. تست های آزمایشگاهی شامل دو آزمایش عمده برای آنتی بادی های ضد PF۴-هپارین (ایمونواسی و سنجش عملکردی) می باشند.

● ایمونواسی (Immunoassays) - با روش ایمونواسی می توان وجود یک آنتی بادی PF۴-هپارین را تشخیص داد، اما توانایی آن را برای اتصال و فعال کردن پلاکت ها تشخیص نمی دهد. نتایج در واحدهای OD (Optical Density) گزارش شده است. این سنجش ها به طور گسترده در دسترس، سریع و ساده برای تفسیر هستند، اما نتایج مثبت کاذب بیشتری نسبت به سنجش های عملکردی دارند. آنها همچنین ممکن است آنتی بادی هایی را شناسایی کنند که از نظر بالینی مهم نباشند.

● سنجش های عملکردی (Functional assays) - سنجش عملکردی قادر به تشخیص یک آنتی بادی PF۴-هپارین که باعث اتصال و فعال کردن پلاکت ها و در نتیجه موجب سندرم HIT بالینی می شود، شناسایی می کند. نتایج به صورت مثبت یا منفی گزارش می شود. سنجش های عملکردی برای تایید تشخیص HIT اختصاصی بوده و به ویژه در صورتی مفید باشند که ایمونواسی نتیجه نامشخصی بدهد.

آزمایش آنتی بادی HIT را می بایستی به شرح زیر انجام داد :

● برای اکثریت قریب به اتفاق افراد با احتمال پایین امتیاز ۴Ts score، انجام آزمایش آزمایشگاهی برای HIT نیاز نمی باشد. احتمال HIT در این افراد کمتر از ۱ درصد است.

● برای همه بیماران با امتیاز ۴Ts score با احتمال متوسط یا بالا، باید یک ELISA (ایمونواسی) PF۴-hep-arin انجام داد. می بایستی به درمان برای تشخیص احتمالی HIT ادامه دهیم تا زمانی که نتایج قطعی ELISA و یا سنجش عملکردی در دسترس باشد (جدول ۲).

● برای هر امتیاز ۴Ts score، اگر $OD_{ELISA} < 0.60$ باشد، تشخیص HIT رد می شود. به ندرت، اگر تصویر بالینی و الیزا ناهماهنگ باشند، ممکن است یک سنجش عملکردی درخواست شود. (به عنوان مثال، امتیاز ۴Ts score با احتمال بالا و $OD_{ELISA} < 0.40$).

● برای بیماران با امتیاز ۴Ts score با احتمال متوسط و $OD \geq 2.00$ ، تشخیص HIT را تایید می شود. اگر OD بین ۰.۶۰ و ۱.۹۹ باشد، باید یک سنجش عملکردی انجام شود.

● برای بیماران با امتیاز ۴Ts score با احتمال بالا و $OD \geq 1.50$ ، تشخیص HIT را تایید می شود. اگر OD بین ۰.۶۰ و ۱.۴۹ باشد، می باید سنجش عملکردی را انجام داد.

اگر سنجش عملکردی مثبت باشد، تشخیص HIT را تایید می شود و اگر سنجش عملکردی منفی باشد،



تشخیص HIT را منتفی کند، اگرچه افراد نادری هستند که از نظر بالینی با اختلالی مطابق با HIT هستند که سنجش عملکردی منفی دارند.

Decision support table for suspected HIT

ELISA OD	4 Ts score		
	Low (0 to 3 points)* Pretest probability <1%	Intermediate (4 to 5 points) Pretest probability approximately 10%	High (6 to 8 points) Pretest probability approximately 50%
<0.60	HIT ruled out	HIT ruled out	HIT ruled out
<0.60 to 1.49	HIT ruled out	HIT uncertain [¶] , order functional assay	HIT uncertain [¶] , order functional assay
1.50 to 1.99	HIT uncertain [¶] , order functional assay	HIT uncertain [¶] , order functional assay	HIT very likely, continue treatment without further testing
≥2.00	HIT uncertain [¶] , order functional assay	HIT very likely, continue treatment without further testing	HIT very likely, continue treatment without further testing

جدول 2- تصمیم برای HIT مشکوک

درمان :

HIT نیاز به درمان فوری برای کاهش خطر ترومبوز که تهدید کننده زندگی می باشد , دارد. در بیشتر موارد، درمان باید بر اساس یک سوء ظن بالینی قوی به HIT، حتی قبل از اینکه نتایج آزمایش آزمایشگاهی تاییدی در دسترس باشد، آغاز شود. برای افرادی که دارای شک بالینی قوی به HIT هستند به عنوان مثال، بر اساس نمره 4Ts score با احتمال متوسط یا بالا، درمان شامل قطع تمام هپارین، شروع وارفارین و یا شروع یک ضد انعقاد غیر هپارین می باشند.

گزینه های مختلفی در میان ضد انعقاد های غیر هپارینی وجود دارد . انتخاب ضد انعقاد غیر هپارینی براساس شدت یافته های بالینی , عملکرد کلیوی و کبدی بیمار و هزینه دارو انتخاب شود و باید با فوریت درمان را شروع کرد. لازم به ذکر است که مدت زمان ضد انعقاد معمولاً برای افرادی که ترومبوز داشته اند بیشتر از افرادی است که این اتفاق برای آنها نیفتاده است.

در اشخاصی که تشخیص احتمالی HIT برای آنها مطرح می شوند، باید فوراً تمام مواجهه با هپارین قطع شود. بیمار نباید در معرض هپارین شکسته نشده، هپارین با وزن مولکولی کم (LMW)، کاتترهای متصل به هپارین یا داروهای حاوی هپارین مانند برخی از کسنانتره های کمپلکس پروترومین، برخی از آماده سازی های تغذیه کامل تزریقی قرار گیرد. این موضوع مهم باید بلافاصله به همه پرسنل مراقبت کننده بیمار منتقل شود.

وارفارین یک انتخاب معقول برای ضد انعقاد در HIT است، اما نباید تا زمانی که فرد به طور پایدار با یک ضد انعقاد غیر هپارین برای مدت زمان مناسبی درمان شده باشد و تعداد پلاکت بهبود یافته باشد (مثلاً ۱۵۰۰۰۰/

میکرولیترا)، شروع شود. دلیل این امر به دلیل خطر بالقوه تسریع نکروز پوست و گانگرن وریدی اندام ناشی از کاهش سریع پروتئین C در روزهای اول تجویز وارفارین می باشد. بنابراین برای بیمارانی که تشخیص بالینی احتمالی ویا تایید شده HIT دارند، توصیه می شود ضد انعقاد فوری با یک ضد انعقاد غیر هپارینی درمان شوند. چندین ضد انعقاد غیر هپارینی وجود دارد که می تواند در بیماران مبتلا به HIT استفاده شود. اینها شامل مهارکننده های مستقیم ترومبین تزریقی به عنوان مثال، argatroban، bivalirudi، danaparoid، fondaparinux، یا داروهای ضد انعقاد مستقیم خوراکی (DOACs) مانند apixaban، edoxaban، rivaroxaban یا dabigatran هستند (جدول ۳).

Anticoagulant	Nonvalvular AF - stroke prophylaxis	VTE treatment	VTE primary prophylaxis
Dabigatran	150 mg twice daily	Parenteral anticoagulation for 5 to 10 days; then dabigatran 150 mg twice daily	110 mg for the first day, then 220 mg once daily
Apixaban	5 mg twice daily	10 mg twice daily for one week, then 5 mg twice daily	2.5 mg twice daily
Betrixaban			160 mg on the first day, followed by 80 mg once daily, with food
Edoxaban	60 mg once daily	Parenteral anticoagulation for 5 to 10 days; then edoxaban 60 mg once daily	
Rivaroxaban	20 mg once daily with the evening meal	15 mg twice daily with food for three weeks; then 20 mg once daily with food	10 mg once daily, with or without food

جدول- 3 دوز استاندارد ضد انعقاد خوراکی مستقیم

Standard dosing of direct oral anticoagulant

مهارکننده های مستقیم ترومبین تزریقی : (parenteral direct thrombin inhibitors)

• Argatroban – آرگاتروبان یک مهارکننده مستقیم ترومبین با مولکول کوچک تزریقی است که نیمه عمر آن ۲۴ دقیقه است و اثر ضد انعقادی آن توسط aPTT کنترل می شود. اثر ضد انعقادی آن در عرض یک تا سه ساعت پس از تزریق وریدی به حالت پایدار رسیده و پس از قطع، aPTT در عرض دو ساعت به حالت عادی باز می گردد. در بیماران با عملکرد طبیعی کبد، دوز شروع استاندارد ۱ تا ۲ میکروگرم بر کیلوگرم در دقیقه به صورت

انفوزیون داخل وریدی مداوم است و می بایستی aPTT را در محدوده ۱/۵ تا ۳ برابر سطح پایه حفظ نمود اما نباید از ۱۰۰ ثانیه تجاوز نماید. از آنجایی که آرگاتروبان عمدتاً در کبد متابولیزه می شود، بنابراین در صورت وجود اختلال عملکرد کبدی، تنظیم دوز دارو مورد نیاز است. در این حالت، دوز اولیه محافظه کارانه بوده و با دوز پایین تر ۰/۵ تا ۱/۲ میکروگرم بر کیلوگرم در دقیقه تجویز می شود و در صورتی که اثر بیلی روبین تام سرم بیش از ۱/۵ میلی گرم در دسی لیتر باشد، دوز دارو به میزان ۲۵/۵ میکرومول در لیتر خواهد بود. در صورت وجود نارسایی مجرای کلیوی، نیازی به تنظیم دوز نیست.

• **Bivalirudin** – بیوالیرودین یک مهارکننده مستقیم ترومبین تزریقی و آنالوگ هیرودین است است که با موفقیت در بیماران مبتلا به HIT استفاده شده است. این دارو در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه و بیمارانی که تواماً نارسایی کبدی و کلیوی دارند، با دوزهای کم و به طور ایمن مورد استفاده قرار گرفته است. اثر این دارو توسط aPTT تنظیم می شود. دوز اولیه توصیه شده بیوالیرودین برای HIT تقریباً ۰/۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم در ساعت است که می بایستی aPTT را به ۱/۵ تا ۲/۵ برابر سطح پایه رساند. دوز دارو در بیماران مبتلا به اختلال عملکرد کبدی ۰/۱۴ میلی گرم بر کیلوگرم در ساعت، در بیماران با اختلال عملکرد کلیوی یا ترکیبی کبد و کلیه ۰/۰۳ تا ۰/۰۵ میلی گرم بر کیلوگرم در ساعت می باشد. این دارو را می توان با همودیالیز حذف کرد.

• **Fondaparinux** – فونداپارینوکس یک نسخه شیمیایی سنتز شده از زیر واحد پنتاساکارید فعال هپارین است که با فاکتور پلاکت ۴ (PF۴) واکنش نداده و بنابراین از نقطه نظرتئوری هم در درمان و هم پیشگیری از HIT نقش دارد. دوز درمانی فونداپارینوکس ۵ تا ۱۰ میلی گرم در روز (بر اساس وزن) است که به صورت زیر جلدی تجویز می شود. نظارت در عملکرد کلیه بطور معمول استفاده نمی شود، اگرچه سطح دارو را می توان اندازه گیری کرد. بیمارانی که فونداپارینوکس را برای دوره های طولانی

مصرف می کنند باید نظارت دوره ای بر عملکرد کلیه داشته باشند. نیمه عمر فونداپارینوکس طولانی بوده و حدود ۱۷ ساعت می باشد. دفع آن کلیوی بوده و فقدان پادزهر می باشد. اگرچه فونداپارینوکس به طور کلی در بیماران با تعداد پلاکت کمتر از ۱۰۰۰۰۰ در میکرولیتر استفاده نمی شود، اما در بیماران مبتلا به HIT یک استثنا می باشد، زیرا انتظار می رود تعداد پلاکت ها با قطع هپارین افزایش یابد. فونداپارینوکس را می توان در دوران بارداری تجویز کرد.

مرد ۳۶ ساله همراه با تب

نویسندگان:

Eric A. Meyerowitz, M.D., Shambo Guha Roy, M.B., B.S., M.D., Anne M. Neilan, M.D., M.P.H., Douglas S. Ross, M.D.

مترجم: گیلدا خسرونی

ارائه پرونده:

دکتر اتان بوره: مردی ۳۶ ساله به دلیل تب در کلینیک عفونی این بیمارستان مورد بررسی قرار گرفت. بیمار تا ۱۸ روز قبل از بستری شدن، در وضعیت سلامتی معمول خود قرار داشت که احساس تورم در گلویش شروع شد. سه روز بعد دمای بدن اندازه گیری شده در خانه ۳۸.۴ درجه سانتی گراد بود آزمایش خانگی برای آنتی ژن کرونا ویروس ۲ (SARS-CoV-2) سندرم حاد تنفسی شدید منفی بود بیمار در یک کلینیک مراقبت‌های فوری محلی مورد ارزیابی قرار گرفت و در آنجا به او گفته شد که لکه‌های سفید روی لوزه‌هایش وجود دارد. درمان با آموکسی کلاو برای تشخیص احتمالی فارنژیت استرپتوکوکی آغاز شد. نتیجه کشت از گلو طبق گزارشات منفی بود، اما درمان با آموکسی کلاو ادامه یافت. تا ۴ روز بعد تب همچنان ادامه یافت. تکرار آزمایش برای آنتی ژن SARS-CoV-2 منفی بود. یازده روز قبل از شروع تب بیمار توسط پزشک خانواده خود مورد ارزیابی قرار گرفته بود. دو هفته قبل از شروع علائم

او با همسرش به مدت ۱ هفته به جنوب غربی ایالات متحده سفر کرده بود. در طول سفر، همسرش دچار تب و گلودرد شده بود. علائم او پس از چند روز برطرف شده بود به این دلیل به پزشک مراجعه نکرده نبود. طی معاینات اولیه بیمار گزارش داد که گلو درد ندارد، بلکه قسمت پایین گردنش متورم شده و حرکت گردن برایش ناراحت کننده است. او هیچ دیسفاژی، ادینوفاژی، رینوره یا بثورات پوستی نداشت. سابقه پزشکی او شامل آلرژی فصلی بود. دو سال قبل، آزمایش غربالگری معمول برای ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) وی منفی بود. علاوه بر آموکسی کلاو داروها شامل ایبوپروفن در صورت نیاز برای سردرد و استامینوفن در صورت نیاز برای تب بودند. بیمار هیچ حساسیت دارویی شناخته شده‌ای نداشت. او در ماساچوست زندگی می‌کرد و در یک محیط اداری کار می‌کرد. او ۷ سال قبل از آسیا به ایالات متحده نقل مکان کرده بود. او به ندرت مشروبات الکلی مصرف می‌کرد و از مواد مخدر استفاده نمی‌کرد و گهگاه سیگار می‌کشید.



پدرش فشار خون بالا داشت و مادر بزرگ پدری اش سرطانی با منشا اولیه نامشخص داشت. در زمان معاینه اولیه توسط پزشک خانواده دمای بدن ۳۶.۲ درجه سانتی گراد فشار خون ۶۹/۱۲۷ میلی متر جیوه، نبض ۹۰ ضربه در دقیقه، تعداد تنفس ۱۸ تنفس در دقیقه و اشباع اکسیژن ۹۷ درصد بود. شاخص توده بدنی (وزن بر حسب کیلوگرم تقسیم بر مجذور قد بر حسب متر) ۲۵.۸ بود لوزه ها طبیعی و بدون ترشح یا بزرگ شدن، مشاهده شدند. حساسیت خفیفی در لمس در قسمت قدامی گردن وجود داشت که تصور می شد مربوط به بزرگ شدن غدد لنفاوی در ناحیه قدامی گردنی است. بقیه معاینه طبیعی بود.

شمارش کامل خون با شمارش افتراقی و سطوح خونی الکترولیت ها گلوکز آلانین آمینوترانسفراز آسپارتات آمینوترانسفراز آلکالین فسفاتاز و بیلی روبین طبیعی بود. همانطور که نتایج آزمایش های عملکرد کلیه طبیعی بود. سطح پروتئین واکنشی (CRP ۶۵.۸) میلی گرم در لیتر بود. سایر نتایج آزمایشات آزمایشگاهی در جدول ۱ نشان داده شده است. آزمایش آنتی بادی های ویروس اپشتین بار (EBV) منفی بود. آزمایش ادرار طبیعی بود و نمونه خون برای کشت گرفته شد. نتایج رادیوگرافی قفسه سینه نرمال بود. تشخیص فارنژیت ویروسی در نظر گرفته شد اما درمان با آموکسی کلاو برای فارنژیت احتمالی استرپتوکوک ادامه یافت در طی ۶ روز بعد تب و سردرد روزانه ادامه یافت و خستگی ایجاد شد. بیمار علائم خود را طی تماس تلفنی به پزشک اولیه خود گزارش کرد مجدداً آزمایشات تکمیلی انجام شد.

Table 1.

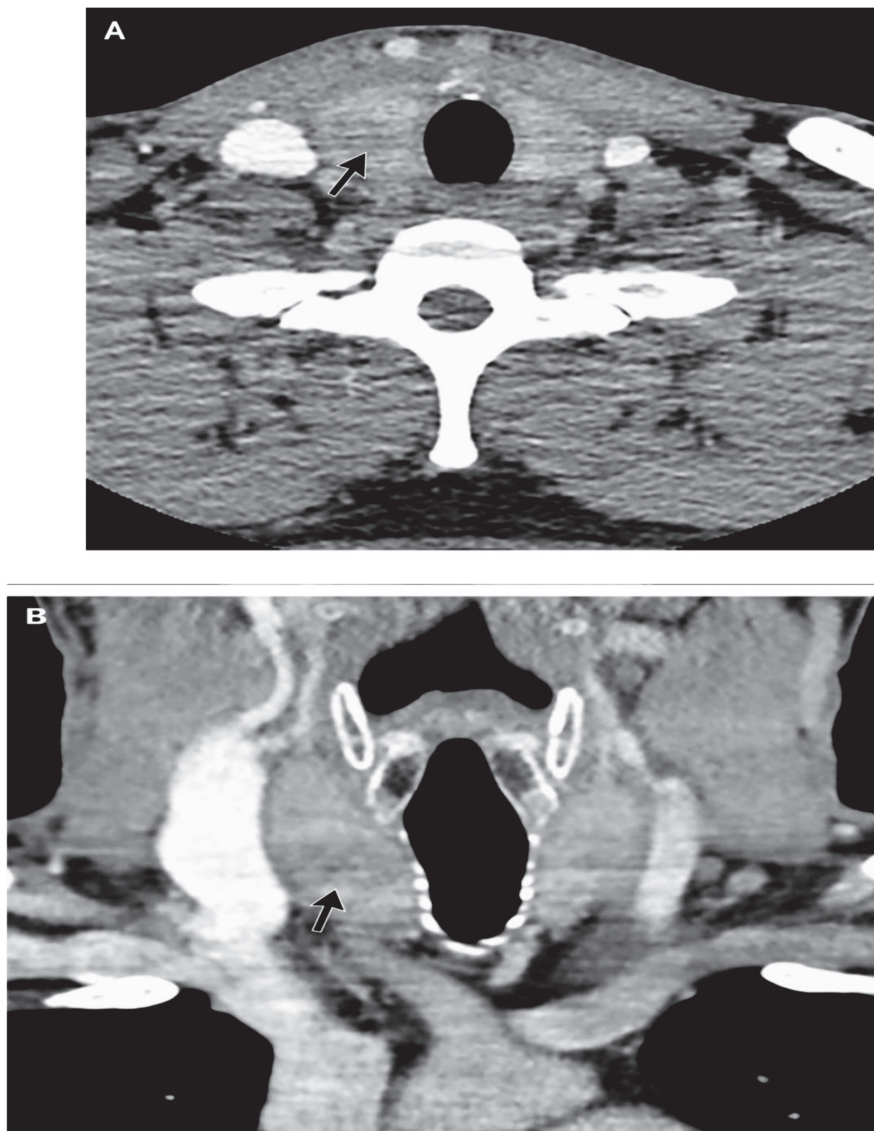
Table 1. Laboratory Data.		
Variable	Reference Range*	11 Days before the Current Presentation
Hematocrit (%)	41.0–53.0	43.8
Hemoglobin (g/dl)	13.5–17.5	14.6
White-cell count (per μ l)	4500–11,000	7320
Differential count (per μ l)		
Neutrophils	1800–7700	5100
Lymphocytes	1000–4800	1430
Monocytes	200–1200	610
Eosinophils	0–900	130
Basophils	0–300	30
Immature granulocytes	0–100	20
Platelet count (per μ l)	150,000–400,000	375,000

* Reference values are affected by many variables, including the patient population and the laboratory methods used. The ranges used at Massachusetts General Hospital are for adults who are not pregnant and do not have medical conditions that could affect the results. They may therefore not be appropriate for all patients.



سطح CRP خون ۱۳۸.۹ میلی گرم در لیتر و نرخ رسوب گلبول قرمز (ESR) ۸۱ میلی متر در ساعت (محدوده مرجع ۰ تا ۱۴) بود. یک آزمایش برای تشخیص بیماری لایم انجام شد. نتیجه سنجش رهاسازی اینترفرون- γ برای تشخیص مواجهه قبلی با مایکوباکتریوم توبرکلوزیس به دلیل شکست تست کنترل نامعتبر بود. مطالعات تصویربرداری به دست آمد. دکتر شامبو گوها روی: توموگرافی کامپیوتری (CT) گردن شکل (۱) قفسه سینه و شکم پس از تجویز ماده حاجب داخل وریدی انجام شد. یک ندول ریه کلسیفیه که در لوب تحتانی چپ مشاهده شد با بیماری گرانولوماتوز قبلی مطابقت داشت و تغییرات دژنراتیو خفیفی در مهره‌ها مشاهده شد. ارزیابی غده تیروئید به دلیل وجود یک آرتیفکت، خوب قابل بررسی نبود، با این حال یک ندول hypoattenuating احتمالی در لوب راست مشاهده شد.

Figure 1.



دکتر بوره: طی ۴ روز بعد تب ادامه یافت و بیمار برای بررسی بیشتر به کلینیک عفونی این بیمارستان ارجاع شد. در کلینیک عفونی شرح حال تکمیلی گرفته شد. بیمار گزارش داد که تب در بعد از ظهرها شروع می‌شد. بالاترین دمای ثبت شده ۳۹.۵ درجه سانتی‌گراد بود. او دو دوره لرز همراه با تب و همچنین تعرق شبانه گاه به گاه داشت. او حیوان خانگی نداشت و در معرض تماس با حیوانات قرار نگرفته بود. او پنی‌های پاستوریزه نشده یا گوشت‌های نپخته مصرف نکرده بود. ۲ ماه قبل از شروع تب یک دندان کشیده بود. او هیچ تماسی با افراد مبتلا به سل نداشته بود. دمای بدن ۳۶.۶ درجه سانتی‌گراد فشار خون ۹۸/۱۴۴ میلی‌متر جیوه، نبض ۱۳۰ ضربه در دقیقه، تعداد تنفس ۱۸ تنفس در دقیقه و اشباع اکسیژن ۹۹ درصد در حالی که بیمار هوای محیط را تنفس می‌کرد بود. او در حین معاینه گاهی اوقات سرفه می‌کرد اما ریه صداهای طبیعی داشت و به راحتی نفس می‌کشید. اوروفارنکس طبیعی و بدون ترشح لوزه به نظر می‌رسید. لنفادنوپاتی سوپرا کاونیکولار، زیر فکی، گردنی، زیر بغل یا اینگوینال وجود نداشت. بافت تیروئید سفت و غیر حساس در قسمت قدامی گردن قابل لمس بود. هیچ بثورات یا ضایعات پوستی، از جمله در کف دست یا پا وجود نداشت. قلب تاکی کاردی با ریتم منظم و بدون سوفل داشت. هپاتو اسپلنومگالی وجود نداشت.

تشخیص‌های افتراقی:

دکتر اریک میرویت: این مرد ۳۶ ساله با تب‌های مزمه همراه با ۱۸ روز علائم همراه از جمله ناراحتی گلو، سردرد و خستگی مراجعه کرد. با توجه به اینکه بیماری این بیمار علیرغم تجویز آموکسی کلاو با تب مشخص می‌شد، ابتدا به برخی از علل غیر عفونی شایع تب تمرکز می‌کنم و سپس علل عفونی و مرتبط با عفونت را با استفاده از یک رویکرد سیستماتیک بررسی می‌کنم.

علل غیر عفونی:

تب ناشی از دارو شایع است، اما در مورد این بیمار

بعید است، زیرا تب‌های او قبل از تجویز هر دارویی بوده است. بیمار تعریق‌های شبانه گاه به گاه را گزارش کرد، اما هیچ کاهش وزن و هیچ عامل خطر دیگری که نشان دهد تب‌ها به دلیل سرطان زمینه‌ای می‌باشد وجود نداشت. او هیچ علامت دیگری که با بیماری روماتولوژیک سازگار باشد نداشت که فرآیند خود ایمنی را بعید می‌کند.

وضعیت ایمنی میزبان:

تظاهرات بالینی و خطر عفونت‌های مختلف به ماهیت وضعیت ایمنی میزبان بستگی دارد. بزرگسالان با ایمنی سالم احتمالاً تظاهرات معمولی از عفونت‌های معمول یا غیر معمول دارند در حالی که افراد دارای نقص ایمنی ممکن است تظاهرات معمول یا غیر معمول از عفونت‌های معمول یا غیر معمول داشته باشند. تعریف نقص‌های ایمنی خاص می‌تواند تشخیص افتراقی مربوط به عفونت را محدود کند. به عنوان مثال، دیابت خطر ابتلا به عفونت‌های استرپتوکوک تهاجمی گروه B را به همراه دارد و اگرما می‌تواند زمینه‌ساز تظاهرات شدید عفونت ویروس هرپس سیمپلکس (HSV) و mpox باشد. برخی از نقص‌های ایمنی ذاتی یا اکتسابی مانند عفونت HIV قرار گرفتن در معرض برخی داروها یا پیوند عضو قبلی ممکن است با طیف وسیعی از عفونت‌ها از جمله عفونت‌های فرصت طلب مرتبط باشند. این بیمار تقریباً ۲ سال قبل از ارائه فعلی دارای غربالگری HIV منفی بود که نقص ایمنی شدید ناشی از عفونت طولانی مدت و درمان نشده HIV را بعید می‌کند. اگرچه کاهش شدید سلول‌های CD۴ می‌تواند در طول عفونت حاد HIV رخ دهد و گهگاه با عفونت‌های فرصت طلب همراه است این بیمار هیچ فاکتور خطر مشخصی برای عفونت HIV جدید نداشت.

بنابراین به منظور محدود کردن لیست تشخیص‌های احتمالی فرض می‌کنم که این بیمار دارای سیستم ایمنی قابل قبول است. قرار گرفتن در معرض عفونت مهم است اما فقط در زمینه یک سندرم بالینی ثابت، به عنوان مثال این بیمار اخیراً به جنوب غربی



ایالات متحده سفر کرده است جایی که کوکسیدیوئید و مایکوزیس یک نکته مهم است. با این حال، اکثر افراد مبتلا به کوکسیدیوئید و مایکوزیس اولیه بدون علامت باقی می‌مانند. تقریباً یک سوم افراد مبتلا به کوکسیدیوئید و مایکوزیس تب‌دار پنومونی حاد قارچی دارند با این حال این بیمار هیچ سرفه و هیچ تیرگی در تصویر برداری قفسه سینه نداشت پس بعید است که کوکسیدیوئید و مایکوزیس اولیه توضیحی برای تب‌های او باشد. شروع تحت حاد دوره زمانی و پایداری بیماری نیز باید در نظر گرفته شود. این بیمار هیچ نشانه‌ای از اختلال عملکرد ارکان نداشت و وضعیت او از نظر همودینامیک در طول دوره بیماری ثابت باقی ماند. این ویژگی‌ها فرآیندهای پیشرونده سریع مانند ترومبوفلیت سپتیک ورید ژوگولار داخلی را رد می‌کند.

تعریف سندرم بالینی:

بیمار اولین علامت خود را احساس تورم گلو توصیف کرد. چند روز بعد یک ارائه‌دهنده مراقبت فوری «لکه‌های سفید» روی لوزه‌هایش را گزارش کرد که نشان‌دهنده یک سندرم بالینی احتمالی فارنژیت اگزوداتیو بود و منجر به تشخیص احتمالی فارنژیت استرپتوکوکی شد. ترشحات لوزه غیر اختصاصی هستند و ممکن است با فرآیندهای باکتریایی و ویروسی همراه باشند. وزیکول‌های خلفی اوروفارنکس و یا ناشی از برخی عفونت‌های ویروسی مانند عفونت HSV نیز می‌توانند به صورت لکه‌های سفید ظاهر شوند. فارنژیت اگزوداتیو معمولاً با درد در هنگام بلع و حساسیت در لمس غدد لنفاوی بزرگ شده ظاهر می‌شود. هنگامی که این بیمار توسط پزشک مراقبت اولیه خود مورد ارزیابی قرار گرفت توضیح داد که به جای گلودرد یا درد یا مشکل در بلع، احساس تورم در قسمت پایین گردن خود دارد و هیچ ترشح لوزه‌ای دیده نشد. پزشک مراقبت‌های اولیه به حساس شدن قسمت قدامی گردن اشاره کرد که احتمالاً به دلیل بزرگ شدن غدد لنفاوی قدامی گردن است. با این حال تصویر CT که چند روز بعد به دست آمد

لنفادنوپاتی را در گردن نشان نداد. ۱۱ روز بعد طی ارزیابی در کلینیک عفونی ضربان قلب ۱۳۰ ضربه در دقیقه بود تب وجود نداشت و بافت تیروئید قابل لمس در قسمت قدامی گردن مشاهده شد. اگرچه در کلینیک بافت تیروئید به لمس حساس نبود اما این احتمال وجود دارد که تندرینس قدامی گردن که قبلاً به لنفادنوپاتی نسبت داده شده بود درد هنگام لمس بافت تیروئید باشد. در مجموع تب بیمار تورم قدامی گردن و حساسیت روی غده تیروئید، افزایش سطح نشانگرهای التهاب و تاکی کاردی سینوسی می‌تواند نشان دهنده پرکاری تیروئید باشد. اگرچه بیمار در ابتدا برای فارنژیت اگزوداتیو تحت درمان قرار گرفت سندرم بالینی بیشتر با تیروئیدیت تحت حاد سازگار است.

تیروئیدیت تحت حاد:

چه چیزی می‌تواند باعث تیروئیدیت تحت حاد در این بیمار شود؟ تیروئیدیت تحت حاد با محرک‌های ویروسی متعددی همراه است. اگرچه محرک دقیق آن اغلب ناشناخته است. چندین عفونت ویروسی قابل پیشگیری با واکسن با تیروئیدیت تحت حاد مرتبط هستند از جمله سرخک، اوریون و سرخچه. اگرچه این بیمار ممکن است از یک منطقه واکسینه نشده آمده باشد اما واکسن سرخک، اوریون و سرخچه توسط وزارت بهداشت و خدمات انسانی در زمان مهاجرت بیمار مورد نیاز بود. هیچ سندرم بالینی قبلی منطبق با عفونت حاد ناشی از این ویروسها مانند اگزانتهم ویروسی، تغییرات ملتحمه یا درد یا تورم غده پاراتیروئید یا بیضه‌ها گزارش نشده است.

ویروس‌های مرتبط با قرار گرفتن در معرض کودکان:

قرار گرفتن در معرض کودکان در محیط‌های جمعی مانند مراکز روزانه یا مدارس یک عامل خطر برای قرار گرفتن در معرض ویروس‌های مرتبط با تیروئیدیت تحت حاد از جمله اکو ویروس، پاروویروس B19، کوکساکسی ویروس و ویروس واریسلا زوستر (VZV)،

ویروس‌های تنفسی

عفونت با ویروس‌های تنفسی مانند ویروس آنفلوانزا نیز می‌تواند باعث تیروئیدیت تحت حاد شود. این بیمار سابقه بیماری شبه آنفلوانزا نداشت. با این حال تقریباً ۳۰ درصد موارد آنفلوانزا بدون علامت هستند. از آنجایی که عفونت احتمالی قبلی احتمالاً چند هفته قبل از تظاهرات فعلی رخ داده است، امکان تأیید عفونت ویروس آنفلوانزا وجود نداشت. چندین گزارش موردی و مجموعه‌ای از ایجاد تیروئیدیت تحت حاد پس از عفونت SARS-CoV-2 را توصیف می‌کنند. همسر این بیمار در طول سفر خود به جنوب غربی ایالات متحده یک بیماری تب دار گذرا همراه با گلودرد - علائم بسیار شایع مرتبط با گونه SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) داشته است، تقریباً ۲ هفته، قبل از شروع تورم و حساسیت بر روی غده تیروئید بیمار. بیمار در آن زمان علائم مشابهی نداشت. با این حال، تقریباً ۲۰ تا ۳۰ درصد از عفونت‌های SARS-CoV-2 بدون علامت هستند. دو آزمایش آنتی ژن سریع SARS-CoV-2 منفی بیمار تعجب آور نیست، زیرا شروع معمول تیروئیدیت تحت حاد حداقل ۲ تا ۴ هفته پس از عفونت محرک است. تست‌های آنتی ژن سریع، زمانی مثبت می‌شوند که بارهای ویروسی در بالاترین میزان باشد و کمتر از ۱ درصد تست‌ها بیش از ۱۰ روز پس از عفونت مثبت می‌شوند. اکثریت قریب به اتفاق آزمایش‌های نوکلئیک اسید در بزرگسالان جوان دارای ایمنی بالا ۱۵ روز پس از عفونت منفی است و احتمالاً آزمایش این بیمار تا زمان مراجعه فعلی منفی بوده است. من حدس زدم که این بیمار تیروئیدیت تحت حاد داشته باشد و آزمایش تشخیصی اندازه‌گیری سطح تیروتروپین بود آزمایش سرولوژیک ممکن است عفونت اخیر SARS-CoV-2 را تأیید کند اما همیشه قابل اعتماد نیست. در میان افراد واکسینه نشده مبتلا به عفونت جدید SARS-CoV-2 که با آزمایش واکنش زنجیره‌ای پلیمرز تأیید شده است، بیش از ۹۰ درصد متعاقباً آنتی بادی علیه پروتئین نوکلئوکسپید خواهند داشت. در مقابل در میان افرادی که قبلاً واکسینه

است. این بیمار هیچ گزارشی از قرار گرفتن در معرض خطر و نشانه‌ای از بثورات زخم‌های مداوم یا آرترالژی نداشت. او ممکن است در کودکی عفونت اولیه VZV داشته و بعید بود که بر اساس سنش در دوران کودکی واکسن VZV زده باشد. با این حال، هیچ علائم معمولی شرح داده نشد.

ویروس‌های مرتبط با تماس‌های جنسی و دیگر تماس‌های نزدیک:

گروه سوم از ویروس‌ها که با ایجاد تیروئیدیت تحت حاد مرتبط هستند از طریق تماس جنسی و سایر تماس‌های نزدیک به دست می‌آیند. اینها عبارتند از سیتومگالوویروس (CMV، HSV) انواع ۱ و ۲ HIV و EBV به طور معمول فقط عفونت‌های اخیراً اکتسابی باعث تیروئیدیت تحت حاد می‌شود. یک عفونت جدید HSV نوع ۲ لزوماً از یک شریک جنسی ناشی نمی‌شود، زیرا شیوع اولیه انتقال HSV نوع ۲ در بین زوج‌هایی که فقط یک نفر مبتلا به ویروس است تقریباً ۵٪ در سال است. با این حال، این بیمار هیچ علامتی مطابق با عفونت HSV دهانی یا تناسلی نداشت. CMV، EBV و HIV همگی می‌توانند باعث سندرم مونونوکلئوز همراه با تب شوند. با این حال، فارنژیت لنفادنوپاتی و لنفوسیتوز آتپیک نیز قابل انتظار است. آزمایشات سرولوژیک EBV این بیمار، عفونت حاد یا قبلی EBV را رد می‌کند. پس از تقریباً ۳ هفته علائم آنتی بادیهای اختصاصی EBV در فردی که عفونت حاد EBV دارد قابل تشخیص است. آزمایش منفی برای آنتی ژن و آنتی بادی HIV عفونت حاد HIV را در این مرحله از بیماری بیمار رد می‌کند. یک گزارش از تیروئیدیت تحت حاد که پس از عفونت ویروس mpox رخ داد مردی ۵۱ ساله را با عفونت HIV کنترل شده توصیف کرد که ۳ هفته پس از عفونت دچار ناراحتی گردن خستگی کاهش وزن افزایش سطح CRP و پرکاری تیروئید شد اگرچه mpox می‌تواند بدون علامت باشد در این مورد در غیاب علائم معمولی، بثورات پوستی یا شرکای جنسی اضافی، بسیار بعید به نظر می‌رسد.

شده‌اند، تنها تقریباً ۴۰ درصد ممکن است متعاقباً آنتی بادی ضد نوکلئوکپسید داشته باشند. بنابراین، اگر این بیمار قبلاً واکسینه شده بود، آزمایش منفی آنتی بادی‌های آنتی نوکلئوکپسید عفونت اخیر را رد نمی‌کرد. سطح آنتی بادی آنتی نوکلئوکپسید تقریباً به مدت ۱۰۰ روز افزایش می‌یابد و سپس کاهش می‌یابد که انتظار می‌رود بروز بازگشت سرمی پس از ۲ سال تقریباً ۲۰٪ باشد.

برداشت بالینی:

دکتر آن ام نیلان: این مرد ۳۶ ساله تب‌های شبانه با دمای ۳۹.۵ درجه سانتیگراد در مدت ۲.۵ هفته داشت. قبل از تب او احساس پری در ناحیه گردن داشت. او خستگی بدون علائم موضعی خاص داشت. معاینه او برای یافتن ظریف بافت سفت و غیر حساس در قسمت قدامی گردن که احتمالاً با بزرگ شدن غده تیروئید مطابقت داشت، قابل توجه بود. با توجه به اینکه در ارزیابی گسترده قبلی بیمار - که شامل کشت خون آزمایشات آزمایشگاهی و سی تی شکم قفسه سینه و گردن بود - چیزی مشخص نبود فکر کردم محتمل‌ترین توضیح برای تب، تعریق شبانه، تاکی کاردی و خستگی او پرکاری تیروئید است.

تشخیص بالینی:

تب به احتمال زیاد به دلیل پرکاری تیروئید است. تشخیص دکتر اریک میرویت تیروئیدیت تحت حاد پس از ویروس احتمالاً پس از عفونت سندرم تنفسی حاد کروناویروس ۲ تحت بالینی یا بدون علامت.

تست تشخیصی:

دکتر گریس کی ماها والد: در این بیمارستان الگوریتم پانل تیروئید با ارزیابی سطح تیروتروپین شروع می‌شود اگر سطح تیروتروپین کمتر از ۰.۴۰ میکرو IU در میلی لیتر باشد سطح تیروکسین آزاد و تری یدوتیرونین کل اندازه‌گیری می‌شود. سطح تیروتروپین این بیمار پایین بود (۰.۰۱) < میکرو ل در میلی لیتر محدوده مرجع

۰.۴۰ تا ۵.۹۹ سطح تیروکسین آزاد بالا بود (۳.۷ نانوگرم در دسی لیتر [۴۸ pmol در لیتر] محدوده مرجع ۰.۹ تا ۱.۸ ng در دسی لیتر [۱۲ تا ۲۳ pmol در لیتر]) و همچنین سطح کل تری یدوتیرونین (۲۸۱ نانوگرم در دسی لیتر [۴.۳) نانومول بر لیتر]؛ محدوده مرجع؛ ۶۰ تا ۱۸۱ نانوگرم در دسی لیتر [۰.۹ تا ۲.۸ نانومول در لیتر]) بود. آزمایش آنتی‌بادی ضد تیروئید نیز انجام شد. آنتی‌بادی‌های تیروپرواکسیداز می‌توانند در بیماران مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو یا بیماری گریوز وجود داشته باشند. آزمایش آنتی‌بادی گیرنده تیروتروپین بررسی می‌کند که آیا آنتی‌بادی‌هایی که به گیرنده تیروتروپین متصل می‌شوند آنتی‌بادی‌های تحریک‌کننده تیروئید و همچنین آنتی‌بادی‌های مسدودکننده تیروئید وجود دارند یا خیر. هم تست آنتی بادی تیروپرواکسیداز و هم تست آنتی بادی گیرنده تیروتروپین منفی بود. تست ایمونوگلوبولین محرک تیروئید (TSI) یک سنجش زیستی است که با سلول‌هایی که با گیرنده تیروتروپین انسانی و تشخیص لوسیفراز تحت کنترل یک پروموتر حلقوی آدنوزین مونوفسفات ترانسفکت شده‌اند انجام می‌شود. شاخص TSI با مقایسه تعداد واحدهای نور تولید شده در لیز سلولی در مواجهه با سرم بیمار با واحدهای تولید شده در مواجهه با سرم کنترل محاسبه می‌شود. شاخص TSI این بیمار کمتر از ۱.۰ بود (منفی مقدار مرجع ۱.۳ <). به طور کلی یافته‌های آزمایشگاهی این بیمار با پرکاری تیروئید مطابقت داشت. هیچ آنتی بادی ضد تیروئید شناسایی نشد.

تشخیص آزمایشگاهی:

پرکاری تیروئید

بحث مدیریت:

دکتر داگلاس اس راس: تیروئیدیت تحت حاد، نمونه اولیه چندین علت تیروئیدیت مخرب است. مکانیسم پاتوفیزیولوژیکی دقیق تیروئیدیت تحت حاد به خوبی درک نشده است. تصور می‌شود که این یک فرآیند التهابی پس از ویروس باشد که توسط

آنتی‌ژن‌های رایج در ویروس‌ها و سلول‌های فولیکولی تیروئید ایجاد می‌شود. برای مثال سلول‌های فولیکولی تیروئید دارای گیرنده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ هستند که توسط SARS-CoV-2 شناسایی می‌شوند. قبل از همه‌گیری بیماری کروناویروس ۲۰۱۹، ویروس کوکساکسی و ویروس اوریون ویروس‌هایی بودند که اغلب با تیروئیدیت تحت حاد مرتبط بودند. بیماران مبتلا به تیروئیدیت تحت حاد به طور کلاسیک با یک بیماری تنفسی فوقانی قبلی تیروتوکسیکوز و درد تیروئید که ممکن است از یک لوب شروع شده و به فک یا گوش به لوب دیگر حرکت کند مراجعه می‌کنند تب در ۲۸ درصد بیماران وجود دارد در معاینه تیروئید مشخصاً سفت است و حساس یا کاملاً دردناک است. به ندرت، بیمار مبتلا به تیروئیدیت تحت حاد بدون درد مراجعه می‌کند. تیروئیدیت تحت حاد اغلب در معاینه تیروئید مشهود است، اما نتایج تست‌های آزمایشگاهی تاییدی معمولاً شواهدی از التهاب را نشان می‌دهد (ESR معمولاً بیش از ۵۰ میلی متر در ساعت است و سطح CRP بالا است). در بیماران مبتلا به تیروئیدیت مخرب، نسبت تری‌یدوتیرونین کل (ng در دسی لیتر) به تیروکسین (میکروگرم در دسی لیتر) کمتر از ۲۰ است. در مقابل تری‌یدوتیرونین اضافی نسبت به تیروکسین در بیماران مبتلا به بیماری گریوز یا با آدنوم سمی آزاد می‌شود و این نسبت بیشتر از ۲۰ است. علت تیروتوکسیکوز به طور سنتی توسط سینتی گرافی تیروئید با اندازه‌گیری جذب ید رادیواکتیو در یک دوره ۲۴ ساعته تعیین می‌شود. بیماران مبتلا به بیماری گریوز و بیماران مبتلا به آدنوم سمی یا گواتر ندولر سمی همگی با سطح بالا یا طبیعی جذب ید رادیواکتیو مراجعه می‌کنند. سینتی گرافی جذب منتشر را در بیماران مبتلا به بیماری گریوز و جذب کانونی را در بیماران مبتلا به گواتر ندولر سمی با یک یا چند آدنوم سمی نشان می‌دهد در مقابل تیروئیدیت تحت حاد مخرب منجر به تیروتوکسیکوز با جذب تقریباً غایب ید رادیواکتیو می‌شود. بیماری گریوز به راحتی با استفاده از آزمایش آنتی‌بادی گیرنده تیروتروپین برای ارزیابی مهار اتصال به تیروتروپین یا وجود TSI تشخیص داده می‌شود. آزمایش مثبت، جایگزین نیاز

به اندازه‌گیری جذب ید رادیواکتیو می‌شود. علاوه بر این، میزان و تراکم رگهای خونی در سونوگرافی با سطح جذب ید رادیواکتیو ارتباط دارد. این بیمار دارای سطوح بالایی از نشانگرهای التهابی و یافته‌های معاینه فیزیکی کلاسیک برای تیروئیدیت تحت حاد بود کار بعدی شامل تست آنتی‌بادی گیرنده تیروتروپین منفی بود. کاهش عروق در تصویر اولتراسوند مشاهده شد. تعیین نسبت تری‌یدوتیرونین کل به تیروکسین و اندازه‌گیری جذب ید رادیواکتیو با توجه به ارائه کلاسیک ضروری نبود. در بیماران مبتلا به تیروئیدیت تحت حاد درد با داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی کنترل می‌شود و درمان با گلوکوکورتیکوئید برای افرادی که علائم متوسط تا شدید دارند اختصاص داده می‌شود.

تیروتوکسیکوز که در بیماران مبتلا به تیروئیدیت تحت حاد ایجاد می‌شود به دلیل نشت هورمون از پیش ساخته شده از فولیکول‌های تیروئید ایجاد می‌شود که منجر به فاز پرکاری تیروئید گذرا می‌شود که به طور متوسط ۲ تا ۸ هفته طول می‌کشد در طول فاز تیروتوکسیک، مسدود کننده‌های بتا آدرنژیک ممکن است برای بهبود علائم پرکاری تیروئید استفاده شوند و در بیماران مسن یا بیماران مبتلا به بیماری قلبی عروقی، مسدود کننده‌های بتا آدرنژیک ممکن است خطر آریتمی دهلیزی را کاهش دهند.

هنگامی که التهاب فروکش می‌کند سطح هورمون تیروئید در خون در محدوده طبیعی کاهش می‌یابد و معمولاً به طور گذرا غیر طبیعی می‌شود و در نتیجه یک فاز یوتیروئید کوتاه و به دنبال آن یک دوره متغیر کم کاری تیروئید ایجاد می‌شود. پس از برطرف شدن تیروتوکسیکوز از سرگیری تولید تیروتروپین ممکن است یک ماه یا بیشتر طول بکشد بنابراین فاز کم کاری تیروئید تا زمانی که سلولهای فولیکولی تیروئید آسیب دیده و محور هیپوفیز تیروئید بهبود یابد ادامه می‌یابد. در این بیمار کم کاری تیروئید تقریباً ۶ هفته پس از مراجعه شروع شد و بیمار تحت درمان با لووتیروکسین قرار گرفت. بهبودی کامل در بیش از ۸۵ بیماران رخ می‌دهد.

پنتوکسیفیلین در پیشگیری از

نفروتوکسیسیتی ناشی از آمفوتریسین B

نویسنده:

دکتر مهناز مومنزاده

هدف:

از جمله داده های آزمایشگاهی (مقادیر سرمی و ادراری Mg ، Na ، K ، مقدار کراتینین سرم، نیتروژن اوره خون (BUN) و دفع کراتینین در ادرار) در زمان آغاز دارو و در طول دوره مطالعه جمع آوری شدند. نتایج با نرم افزار SPSS v20 آنالیز شده و تست اندازه گیری های تکراری برای ارزیابی تفاوت های بین گروه ها استفاده شد.

یافته ها:

این مطالعه از نظر همه متغیرهای ارزیابی شده از جمله مقدار الکترولیت ها و کراتینین سرم و ادرار، و همچنین تعداد کیس های تظاهر یافته با آسیب کلیوی در طول دوره مطالعه هیچ تفاوتی را بین دو گروه نشان نداد.

نتیجه گیری:

علیرغم تاثیرات مثبت پنتوکسیفیلین در پیشگیری از عوارض کلیوی در مطالعات قبلی، این مطالعه نتوانست نتیجه ای قطعی در زمینه دفع نمک یا آسیب کلیوی ناشی از آمفوتریسین B به دست آورد. بنابراین، طراحی مطالعات قوی با نمونه های بیشتر ارزشمند خواهد بود.

آمفوتریسین B یک داروی ضدقارچ است که برای درمان عفونت های قارچی جدی عمدتاً در بیماران بحرانی استفاده می شود. علیرغم عوارض جانبی آن شامل سمیت کلیوی و عدم تعادل الکترولیتی، آمفوتریسین B همچنان یکی از بهترین انتخاب ها برای درمان ضدقارچی است. اطلاعات به دست آمده از مطالعات حیوانی مبنای علمی قوی برای استفاده از پنتوکسیفیلین به عنوان داروی حفاظت کننده نفرون کاهنده فراهم کرده اند. این مطالعه برای ارزیابی کارایی پنتوکسیفیلین در پیشگیری از سمیت کلیوی و عدم تعادل الکترولیت القا شده توسط آمفوتریسین B طراحی شد.

روش ها:

این مطالعه از اکتبر ۲۰۱۶ تا آگوست ۲۰۱۸ به صورت یک کارآزمایی کنترل شده تصادفی روی ۴۴ بیمار بستری شده در بیمارستان سیدالشهدای اصفهان، ایران انجام شد. بیماران به یکی از دو گروه اختصاص داده شدند: پنتوکسیفیلین، ۴۰۰ میلی گرم دوبار در روز، یا دارونمای مطابق با آن، از روز اول درمان با آمفوتریسین B تا حداقل ۷ روز. همه اطلاعات بیماران



تأثیرات سرکوبگر ایمنی و آنتی پرولیفراتیو دارد (۹). همچنین، پنتوکسیفیلین سیتوکین های التهابی متعدد از جمله $TNF-a$ ، ایتنرلوکین های ۱ و ۶ را مهار می کند (۱۰). پنتوکسیفیلین می تواند فعالیت و تکثیر لنفوسیت ها و فیبروبلاست های کلیه را مهار کند، که نقش مهمی در فیروز کلیه ایفا می کنند (۱۱). مطالعات بسیاری اثرات سودمند این دارو در بیماری های کلیوی مزمن و دیابتی، بیماری مغزی عروقی مزمن، و ناباروری ایدیوپاتیک را نشان داده اند (۱۲-۱۴). برخی مکانیسم های فارماکولوژیکی این دارو در بهبود نارسایی کلیوی حاد شامل تداخل با گیرنده های آدنوزین، تحریک سنتز پروستاگلاندین های وازودیلاتور، مهار کانژوگاسیون عروقی، مهار تولید نیترات و فاکتورهای التهابی، و همچنین مهار پروتئینوری و آپوپتوز هستند (۱۵). پنتوکسیفیلین فعالیت اکسیداتیو لوکوسیت های پلی مورفونوکلئار را کاهش می دهد که در نفروپاتی ناشی از آمفوتریسین B نقش ایفا می کنند (۱۶)؛ این مکانیسم را می توان در پیشگیری از سمیت کلیوی ناشی از آمفوتریسین B توسط پنتوکسیفیلین دخیل دانست.

ریسک نفروتوکسیسیتی را می توان با استفاده از دوزهای کمتر آمفوتریسین B و با اجتناب از درمان همزمان با سایر نفروتوکسین ها کاهش داد (۱۷). استفاده از داروهای وازودیلاتور همچون آنتاگونیست های کانال کلسیم در موش (۱۸) و داروهای آنتی اکسیدان همچون ان-استیل سیستین در انسان (۱۹) نیز از مداخلات پروفیلاکتیک برای کاهش نفروپاتی ناشی از آمفوتریسین B هستند. با توجه به پس زمینه پاتولوژیکی سمیت کلیوی ناشی از آمفوتریسین B، یک کارآزمایی کنترل شده با دارونما برای ارزیابی تأثیر حفاظت نفرونی پنتوکسیفیلین اضافه شده به درمان آمفوتریسین B در بیماران بستری را طراحی کردیم. هدف پاسخ به این سوال بود که آیا پنتوکسیفیلین باعث بهبود بیشتر نتایج کلیوی در بیمارانی که از قبل اقدامات استاندارد برای حفاظت کلیه دریافت کرده اند می شود یا خیر.

علیرغم بیش از ۴۰ سال کاربرد بالینی آمفوتریسین B و معرفی عوامل ضدقارچ جدیدتر، این ترکیب همچنان یک داروی ضدقارچ مهم برای درمان عفونت های مایکوتیک منتشر، جدی، و تهدیدکننده زندگی همچون عفونت با گونه های کاندیدا، آسپرژیلوس، و موکورال ها است. دلیل آن فعالیت ضدقارچی وسیع الطیف و همچنین نرخ کم مقاومت به آمفوتریسین B است (۱)، علاوه بر اثربخشی بالینی، درمان با آمفوتریسین B با طیفی از واکنش های نامطلوب حاد و مزمن مرتبط است (۲). نفروتوکسیسیتی و عدم تعادل الکترولیتی ناشی از آن به عنوان مهم ترین عوارض جانبی بالینی آمفوتریسین B نشان داده شده اند که ممکن است کاربرد بالینی آن را محدود نمایند (۳). ناهنجاری های الکترولیت از جمله هایپوکالمی و هایپومینیمی در طول درمان با آمفوتریسین B به فراوانی و با الگوی وابسته به دوز رخ می دهند (۴، ۵). این ناهنجاری های الکترولیت می توانند عوارض جدی همچون اختلالات متابولیک، رابدومیولیز، و آریتمی های تهدیدکننده زندگی ایجاد نمایند (۴). از میان رویکردهای بسیاری که تاکنون مطالعه شده اند، فقط لودینگ سالی و تجویز فرمولاسیون های لیپیدی آمفوتریسین B (به خصوص آمفوتریسین B لیپوزومی) کارآیی بالینی و ایمنی واضح در پیشگیری یا کاهش نفروتوکسیسیتی آن نشان داده اند (۶). با این حال، این دو روش نیز بدون عیب نیستند. مثلاً، مصرف نمک بیش از حد ممکن است شرایط بیمارانی که اورلود مایع یا سدیم از قبل موجود همچون نارسایی قلبی احتقانی و سیروز دارند را بدتر کند (۷). فرمولاسیون های لیپیدی آمفوتریسین B بسیار گران هستند و همچنان با درجاتی از نفروتوکسیسیتی و عدم تعادل الکترولیت مرتبط می باشند.

پنتوکسیفیلین یک مهارکننده فسفودی استراز غیراختصاصی است که برای درمان بیماری های عروقی محیطی استفاده می شود (۸). پنتوکسیفیلین تأثیرات فارماکولوژیکی متعدد از جمله بهبود ریزگردش خون، کاهش ویسکوزیته خون، مهار اگریگاسیون پلاکت، ریلکسیشن عروق اندوتلیال،

روش ها

این مطالعه به صورت کارآزمایی دوسوکور، کنترل شده با دارونما، و آینده نگر برای ارزیابی اثر تجویز پنتوکسیفیلین در پیشگیری از عدم تعادل الکترولیتی و نفروتوکسیسیته ناشی از آمفوتریسین B طراحی شد. پروتکل مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان (شماره ۱۳۰۱۹۵) تایید و از اکتبر ۲۰۱۶ تا آگوست ۲۰۱۸ انجام شد. این مطالعه در رجیستری کارآزمایی های بالینی ایران رجیستر شده است (شماره IRCT2016071328901N1). نمونه ها از بیماران بستری در بیمارستان سیدالشهدا جمع آوری شدند که یک مرکز هماتولوژی و آنکولوژی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است. مداخله روی ۶۰ بیمار ۱۸ تا ۶۵ ساله انجام شد که عفونت قارچی داشته و قرار بوده که بیش از هفت روز آمفوتریسین B دریافت نمایند. بیماران در صورتی واجد شرایط شرکت بودند که پاکسازی کراتینین پایه آن ها بیش از ۶۰ میلی لیتر بر دقیقه بود. افراد وارد دوره مطالعه دو هفته ای شدند که در طول آن درمان محافظ نفرون برای پیشگیری از نفروپاتی آمفوتریسین B که شامل تجویز سدیم کلرید ۰.۹٪ بود، برقرار و در کل دوره مطالعه بدون تغییر باقی ماند. بیماران شرکت کننده به صورت تصادفی با استفاده از روش تصادفی سازی بلوک به یکی از دو گروه درمان اختصاص داده شدند: قرص خوراکی پنتوکسیفیلین ۴۰۰ میلی گرم (شرکت امین دارو، اصفهان، ایران) دوبار در روز یا دارونمای مطابق با آن. در هر دو گروه، پنتوکسیفیلین یا دارونما به درمان استاندارد پاتولوژی زمینه ای اضافه شد. پزشک، بیماران، محقق اصلی، و همچنین تحلیل گر نسبت به نوع گروه درمان کور بودند. همه بیماران فرم رضایت آگاهانه را امضا کردند. ارزیابی های آزمایشگاهی پایه و فالوآپ شامل غلظت کراتینین سرم و دفع ادراری کراتینین، نیتروژن اوره خون (BUN)، مقدار سرمی و ادراری Na، K، و Mg، و گازهای خون وریدی (VBG) بودند. نرخ فیلتراسیون گلوبولی برآورد شده (eGFR) با فرمول MDRD (اصلاح رژیم غذایی در بیماری کلیوی)

محاسبه شد (۲۰). در این مطالعه، NGAL (لیپوکالین مرتبط با ژلاتیناز نوتروفیل) در نمونه های خونی در روزهای ۰ و ۷ پس از شروع درمان با آمفوتریسین B با کیت الیزا اندازه گیری شد تا آسیب کلیوی حاد ناشی از تجویز آمفوتریسین B شناسایی شود. توزیع نرمال همه پارامترهای بالینی استخراج شده در هر دو گروه با استفاده از آزمون کولموگروف-اسمیرنف بررسی شدند. علاوه بر این، سن، eGFR، پایه، دوز کل و مدت زمان تجویز آمفوتریسین B، و میانگین مقادیر الکترولیت های تجویز شده برای بیماران مطالعه شده در طول بستری، در شروع مطالعه با استفاده از آزمون T نمونه های مستقل بین دو گروه مقایسه شدند. تفاوت در پارامترهای ارزیابی شده در پایان مطالعه با استفاده از آزمون ANOVA اندازه گیری های تکراری بین دو گروه مطالعه مقایسه شدند. همچنین، پیدایش آسیب کلیوی حاد (AKI)، که به صورت حداقل ۰.۳ میلی گرم بر دسی لیتر افزایش کراتینین سرم در ۴۸ ساعت پس از آغاز آمفوتریسین B تعریف شد (۲۱)، ارزیابی و بین دو گروه با استفاده از آزمون مربع کای پیرسون مقایسه شد. همه آنالیزها با استفاده از نرم افزار SPSS (cago, IL, USA نسخه ۱۶.۰ انجام شدند. مقدار $P < 0.05$ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج

شانزده بیمار از ۶۰ بیماری که در ابتدا غربالگری شدند به دلیل تغییرات مرکز درمانی و عدم فالوآپ یا تغییرات رژیم درمانی کنار گذاشته شدند؛ بنابراین، چهل و چهار بیمار در نهایت مطالعه را به پایان رساندند. این بیماران به صورت تصادفی به گروه های پنتوکسیفیلین (۱۹ بیمار) یا دارونما (۲۵ بیمار) اختصاص داده شدند. همه بیماران به دلیل عفونت های قارچی مختلف به مدت حداقل ۷ روز آمفوتریسین B معمولی دریافت کردند. دو گروه از نظر سن ($P = 0.324$) و پارامترهای بالینی پایه از جمله ($P = 0.305$ eGFR)، دوز کل ($P = 0.778$) و مدت زمان ($P = 0.766$) تجویز آمفوتریسین B مشابه بودند، اما از نظر دفع پتاسیم در

ادارار پایه ($P=0.002$) با هم تفاوت داشتند؛ بنابراین هیچ تفاوت پایه معنی دار آماری در همه متغیرهای آنالیز شده جز دفع ادراری پتاسیم بین دو گروه وجود نداشت. جدول ۱ ویژگی‌های دموگرافیک، بالینی، و آزمایشگاهی دو گروه را در آنالیزهای پایه و نهایی (روز هفتم درمان) نشان می‌دهد. همانطور که در این جدول نشان داده شده است، درمان همزمان با پنتوکسیفیلین به مدت ۷ روز در کنار آمفوتریسین B هیچ تغییر معنی داری در هیچ کدام از متغیرهای ارزیابی شده نسبت به گروه دارونما ایجاد نکرد. با این حال، براساس آزمون مربع کای پیرسون، تعداد موارد AKI در هیچ گروهی تفاوت معنی داری نداشت (۲ مورد در گروه پنتوکسیفیلین، و ۳ مورد در گروه دارونما). دفع پتاسیم ادراری پایه بین گروه‌ها متفاوت بود، و این تفاوت با آنالیز ANCOVA نشان داده شد؛ این تفاوت پایه هیچ تاثیری روی ارزیابی نهایی این پارامتر در دو گروه مطالعه نداشت. درمان با پنتوکسیفیلین در این مطالعه به خوبی تحمل شد.

بحث

این مطالعه اولین کارآزمایی بالینی کنترل شده با دارونما برای بررسی اثرات افزودن پنتوکسیفیلین به رژیم درمانی بیماران در یافت کننده آمفوتریسین B به منظور پیشگیری از عوارض جانبی مازور آن یعنی اختلالات الکترولیتی و نفروتوکسیسیته بود. مطالعات اخیر روی اثرات محافظ نفرونی پنتوکسیفیلین در حال افزایش هستند (۲۲-۲۴). در دو مطالعه حیوانی، پنتوکسیفیلین نتایج سودمندی در کاهش آسیب کلیوی ناشی از تجویز آمفوتریسین B نشان داد (۲۵، ۲۶). یک مطالعه روی ۱۱ بیمار مبتلا به لوپوس نفریت انجام شده و کاهش غلظت پروتئینوری را پس از استفاده از پنتوکسیفیلین در همه بیماران نشان داد (۲۷). همچنین، کاهش پروتئینوری در یک مطالعه دیگر با تجویز پنتوکسیفیلین (۸۰۰ تا ۱۲۰۰ میلی گرم در روز) به مدت ۶ ماه در بیماران مبتلا به گلودرولونفریت غشایی نشان داده شده است (۲۸). در یک مطالعه

روی پنج بیمار دریافت کننده پیوند مغز استخوان، اثر مثبت تجویز ۱۲۰۰ میلی گرم در روز پنتوکسیفیلین به مدت حداقل ۲ هفته در درمان نفروتوکسیسیته ثانویه ناشی از آمفوتریسین B و سیکلوسپورین در مقایسه با گروه کنترل نشان داده شد (۲۹). در این مطالعه کنترل شده با دارونما، اثرات پیشگیرانه ناشی از درمان با پنتوکسیفیلین در جلوگیری از اختلالات الکترولیت در بیماران دارای بدخیمی یا وضعیت اختلال ایمنی که به دلیل عفونت های قارچی مختلف با آمفوتریسین B معمولی درمان شده بودند، ارزیابی شد. اگرچه مطالعه تلاش کرد محدودیت های مطالعات قبلی از جمله نبود بازوی دارونما و تفاوت در دوز پنتوکسیفیلین تجویزی را رفع کند، با این حال، افزودن پنتوکسیفیلین (۸۰۰ میلی گرم در روز) در این مطالعه هیچ تغییر معنی داری در متغیرهای مطالعه شده نسبت به گروه کنترل ایجاد نکرد. قابل ذکر است که تعداد کم بیماران ممکن است دلیلی مهم برای مشاهده نتایج غیرمعنی دار مربوط به مقایسه تجویز پنتوکسیفیلین با گروه کنترل باشد.

The effectiveness of colistin / levofloxacin compared to colistin/meropenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia (VAP) caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: a randomized controlled clinical trial

نویسندگان:

Mahnaz Momenzadeh¹, Rasool Soltani^{1,2,*}, Fatemeh Shafiee³, Atousa Hakamifard⁴,
Morteza Pourahmad⁴, and Saeed Abbasi⁵

¹Department of Clinical Pharmacy and Pharmacy Practice, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan, I.R. Iran.

²Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, I.R. Iran.

³Department of Pharmaceutical Biotechnology, School of Pharmacy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, I.R. Iran.

⁴Department of Infectious Diseases, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, I.R. Iran..

⁵Anaesthesiology Department, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, I.R. Iran.

INTRODUCTION

Ventilator-associated pneumonia (VAP) is a common hospital infection that leads to significant mortality and imposes very high costs on the treatment system (1). Gram-negative bacteria resistant to therapy have been identified as the primary pathogens of VAP in most sites in recent years.

Among gram-negative organisms, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Klebsiella pneumoniae* show the highest resistance (3). Treat-



ment-resistant *Acinetobacter* species are considered the important causes of increasing hospitalization, hospitalization costs, and mortality, especially in ICUs. Some species of *Acinetobacter*, especially *A. baumannii*, show resistance to a wide range of antibiotics (4). Mortality from VAP associated with *A. baumannii* ranges from 40% to 70% (5-7).

In 2017, *A. baumannii* was placed on the global priority list of the world health organization (WHO) for drug-resistant bacteria to highlight the need for research development and the necessity of new antibiotics (6). *A. baumannii* is known as the most common cause of VAP (6).

There are few treatment options for patients with this pathogen due to high resistance to common antibiotic agents (11). The steps adopted to address the issue of multidrug-resistant (MDR) *A. baumannii* include combination therapy and research into the synergistic effect of certain antibiotics with colistin and ampicillin/sulbactam against this microbial species. Also, it is found that the combined use of antibiotics reduces the required antibacterial therapeutic doses that reduce the risk of side effects and drug toxicity (9,12).

Some in vitro studies have reported the synergistic or additive effect between levofloxacin and colistin against MDR *A. baumannii* (13-15). In this regard, the present study aimed to evaluate the effectiveness of the colistin/levofloxacin combination (which is shown to be synergistic) compared to the colistin/meropenem combination (which is usually used as the current standard treatment) in the treatment of VAP caused by carbapenem-resistant *A. baumannii* (CRAB).

MATERIALS AND METHODS

From September 2020 through February 2021, the current randomized controlled clinical trial was carried out at Al-Zahra Hospital of Isfahan, affiliated with Isfahan University of Medical Sciences, Iran.

The study was approved by the ethics committee of IUMS with the Ethical code IR.MUI.RESEARCH.REC.1399.606. The study protocol was registered in the Iranian Registry of Clinical Trials (IRCT) with the code IRCT20150721023282N17.

Study population

The study population consisted of all patients with VAP caused by CRAB hospitalized in the ICUs. The convenience sampling method was applied.

The inclusion criteria were as follows: (1) age over 18 years; (2) undergoing mechanical ventilation (intubation) for more than 48 h; (3) diagnosis of VAP; (4)



growth of carbapenem (meropenem)-resistant *A. baumannii* in the culture of lung secretions.

The exclusion criteria were: (1) pregnancy; (2) breastfeeding; (3) history of allergy to colistin, levofloxacin, and/or meropenem; (4) acute respiratory distress syndrome; (5) suffering from active pulmonary tuberculosis; (6) simultaneous non-pulmonary bacterial or fungal infection; (7) creatinine clearance less than 60 mL/min according to the Cockcroft-Gault formula; and (8) use of any other nephrotoxic drugs (e.g. vancomycin, any aminoglycoside, and amphotericin B).

The diagnosis of VAP was based on new or progressive infiltration on lung imaging, plus at least two of the following symptoms of infection: fever (temperature >38 °C), leukocytosis (white blood cell > 12000/mm³), the occurrence of purulent sputum or increased secretions of the respiratory system with a higher need for suction, plus positive tracheal sample culture (16).

Written informed consent was obtained from the patients or their guardians (including the father, mother, or child) in the case of unconsciousness to participate in the study.

Sample size

According to the findings of a previous study (17), the sample size was estimated to be 21 individuals per group among the aforementioned population using the sample size equation below at a confidence level of 95%, an 80 percent test power, and based on the variance of the clinical pulmonary infection score (CPIS) values of 1.62 and 2.12 for the two treatment groups, respectively, and effect size of 1.6 caused by the mean difference of CPIS between the two groups:

$$n = \frac{\left(Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta}\right)^2 (\sigma_1^2 + \sigma_2^2)}{(\mu_1 - \mu_2)^2} = \frac{(1.65 + 0.84)^2 (1.62^2 + 2.12^2)}{(4.2 - 5.8)^2} = 21$$

Microorganism identification

Sampling was performed by aspiration of endotracheal secretions. After suctioning the patients' lung secretions, about 2-3 mL of the sample was collected in a sterile sampling container and immediately sent to the microbiology laboratory



of the hospital for culture, identification of the pathogen type, and determination of its antibiotic susceptibility by disk diffusion method using clinical and laboratory standards institute guidelines (18). The patient was included in the research if the culture yielded carbapenem (meropenem)-resistant *A. baumannii* (detected by the meropenem disk 10 µg).

Interventions

Before conducting the study, its purpose was explained to patients or their g and they participated in the study if they agreed and signed the written informed consent forms. First, the diagnosis of CRAB-related VAP was confirmed, as previously described, and then the included patients were randomly and equally assigned to experimental and control groups (block randomization method by blocks of four).

The patient's demographic and clinical information, such as gender, age, hospitalization cause, underlying illnesses, blood tests, disease status or severity based on the scores of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II), Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), and CPIS, and serum procalcitonin (PCT) levels were gathered at the start of the trial. In the control group, meropenem 1 g as a 3-h IV infusion was administrated every 8 h (19) along with a 9 mIU loading dose of colistin by IV infusion, followed by 4.5 mIU IV infusion every 12 h for 10 days. In the experimental group, levofloxacin 750 mg as a 0.5-h IV infusion was administrated every 24 h along with the same dose of colistin as for the control group for 10 days.

Assessments and outcome variables

The scores of APACHE II, SOFA, and CPIS, and the serum PCT level were again determined and recorded at the end of the intervention. The clinical response at the end of therapy, evaluated as the primary outcome variable, was classified into three categories (20) including complete response (improvement of all clinical symptoms including fever, leukocytosis, and purulent sputum), partial response (improvement of at least two of the mentioned clinical symptoms), and failure (continuation or exacerbation of the initial symptoms). This case was evaluated by the physicians. The secondary outcome variables were: (1) microbiological response at the end of the treatment in two forms: eradication (no growth of the pathogen in lung secretion culture at the end of treatment), and failure (growth of *A. baumannii* in the culture of pulmonary secretions at the end of treatment); (2) changes in the CPIS index score at the end of treatment. This index gave scores based on the

clinical, radiographic, and microbiological characteristics of patients, and estimated the severity of VAP; (3) all-cause mortality rate at the end of treatment; (4) the incidence of acute kidney injury (AKI) at the end of treatment, considered an increase in serum creatinine of 0.3 mg/dL or more within 48 h or raise of serum creatinine to ≥ 1.5 times the baseline value during the last 7 days according to the definition of The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (21).

Statistical analysis

SPSS, version 26 (IBM Corporation), software was used for statistical analysis. Continuous quantitative variables were reported as mean $\pm$ SD and qualitative variables as frequency (percentage). Data distribution was examined by the Kolmogorov-Smirnov test. The frequency distribution of qualitative variables was compared between the two groups using the Chi-square test. To compare quantitative parameters with normal distribution between the two groups, the independent samples t-test was used. Additionally, the paired samples t-test was performed to compare the values before and after the intervention. In each analysis, the significance level was considered $P < 0.05$.

RESULTS

Patients

Table 1 presents the patients' basic demographic and clinical characteristics. As shown, there was no significant difference between the two groups in terms of any baseline variables.

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of studied patients.

Parameters	Groups		P-values
	Experimental (n = 26)	Control (n = 29)	
Age (year)	55.84 ± 20.84	55.75 ± 20.33	0.987*
Gender (n, %)			
Male	19 (73.1%)	17 (58.6%)	0.260**
Female	7 (26.9%)	12 (41.4%)	
APACHE II score	16.35 ± 4.97	18.44 ± 6.25	0.177*
SOFA score	7.57 ± 2.73	7.41 ± 2.65	0.823*
CPIS	8.76 ± 1.63	8.93 ± 1.53	0.706***
WBC (cells/mm ³)	11427 ± 4806	16365 ± 25331	0.333*
Temperature (°C)	37.66 ± 0.71	37.65 ± 0.976	0.976*
Procalcitonin (mcg/L)	1.16 ± 3.50	3.24 ± 5.70	0.129***
ESR (mm/h)	54.72 ± 31.81	56.91 ± 35.71	0.821*
CRP (mg/L)	74.04 ± 31.85	86.48 ± 36.11	0.201*
Heart rate (Beats/min)	88.84 ± 15.19	102.27 ± 18.95	0.087*
MAP (mm Hg)	90.15 ± 10.45	88.00 ± 16.26	0.568*
Comorbidity			
No PMH	10 (40%)	12 (54.54%)	
IHD + HTN + HLP + DM	4 (16%)	3 (13.6%)	
DM + HTN + CVA	1 (4%)	0 (0.000%)	
COPD	1 (4%)	1 (4.54%)	
HTN	3 (12%)	2 (9.09%)	
DM + HTN	2 (8%)	1 (4.54%)	0.662**
HTN + HLP	1 (4%)	0 (0.000%)	
HLP	1 (4%)	0 (0.000%)	
DM + IHD + hypothyroidism	1 (4%)	0 (0.000%)	
Epilepsy	1 (4%)	0 (0.000%)	
Hypothyroid	0 (0.000%)	1 (4.54%)	
HTN + CVA	0 (0.000%)	1 (4.54%)	
DM + HLP	0 (0.000%)	1 (4.54%)	
Diagnosis			
Multiple trauma	15 (57.7%)	8 (27.6%)	
COVID-19	3 (11.5%)	2 (6.9%)	
Cancer	2 (7.7%)	4 (13.8%)	
CVA	5 (19.2%)	8 (27.6%)	
Guillain-barre	1 (3.8%)	0 (0.000%)	0.361**
Epilepsy	0 (0.000%)	2 (6.9%)	
IHD	0 (0.000%)	1 (3.4%)	
HSV encephalitis	0 (0.000%)	1 (3.4%)	
PTE	0 (0.000%)	1 (3.4%)	
Suicide	0 (0.000%)	1 (3.4%)	
Thyroiditis	0 (0.000%)	1 (3.4%)	

APACHE, Acute physiology and chronic health evaluation; SOFA, sequential organ failure assessment; CPIS, clinical pulmonary infection syndrome; WBC, white blood cells; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; MAP, mean arterial pressure; PMH, past medical history; IHD, ischemic heart disease; HTN, hypertension; HLP, hyperlipidemia; DM, diabetes mellitus; CVA, cerebrovascular accident; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; COVID-19, coronavirus disease 2019; HSV, herpes simplex virus; PTE, pulmonary thromboembolism; *, independent-samples t-test; **Chi-square test; ***Mann-Whitney U test.

Outcome variables

Laboratory and hemodynamic indices

Table 2 compares the values of the laboratory and hemodynamic indices in the patients of the two groups. As shown, there was no significant difference between the two groups in terms of the values of these indices at the end of the study.



Disease severity indices

Table 3 presents the changes in the indices of VAP and patient status severity in each group of VAP and patient status severity in each group at the end of the intervention and compares the two groups. As shown, while the CPIS score decreased in both groups at the end of the intervention, there was no statistically significant difference between the two groups. Furthermore, APACHE II and SOFA scores and PCT levels did not change significantly in the two groups at the end of the intervention, and their changes did not differ significantly between the two groups.

Table 2. Comparison of the values of the laboratory and hemodynamic parameters at the end of the study between the groups. The values are mean $\pm$ SD.

Parameters	Groups		P-values*
	Experimental (n = 26)	Control (n = 29)	
WBC (cells/mm ³)	16292 $\pm$ 26958	11065 $\pm$ 5460	0.310
CRP (mg/dL)	74.80 $\pm$ 30.65	76.90 $\pm$ 38.16	0.840
HR (bpm)	88.85 $\pm$ 15.19	100.37 $\pm$ 24.10	0.040
MAP (mm Hg)	91.11 $\pm$ 13.80	87.79 $\pm$ 14.78	0.390
Temperature (°C)	37.18 $\pm$ 0.37	37.26 $\pm$ 0.54	0.540

WBC, White blood cells; CRP, c-reactive protein; HR, heart rate; MAP, mean arterial pressure; *, independent-samples t-test;

Table 3. The changes in outcome parameters during the study and their comparison between the groups. The values are mean $\pm$ SD.

Parameters	Time	Groups		P-value (intergroup)
		Experimental (n = 26)	Control (n = 29)	
CPIS	Baseline	8.76 $\pm$ 1.63	8.93 $\pm$ 1.53	0.700*
	End	3.80 $\pm$ 46.2	4.36 $\pm$ 2.43	0.440*
	Difference	-4.85 $\pm$ 2.36	-4.72 $\pm$ 3.15	0.879*
	P-value (intragroup)	< 0.001**	< 0.001**	
PCT	Baseline	1.67 $\pm$ 3.50	2.83 $\pm$ 5.18	0.175*
	End	2.60 $\pm$ 8.33	1.82 $\pm$ 3.15	0.652*
	Difference	1.43 $\pm$ 7.75	-1.01 $\pm$ 5.04	0.179*
	P-value (intragroup)	0.375**	0.299**	
APACHE II	Baseline	16.35 $\pm$ 4.97	18.44 $\pm$ 6.25	0.177*
	End	16.73 $\pm$ 10.19	17.75 $\pm$ 7.58	0.670*
	Difference	0.38 $\pm$ 9.02	-0.58 $\pm$ 5.22	0.980***
	P-value (intragroup)	0.830**	0.486**	
SOFA	Baseline	7.57 $\pm$ 2.73	7.41 $\pm$ 2.65	0.823*
	End	8 $\pm$ 3.79	7.48 $\pm$ 2.73	0.560*
	Difference	0.42 $\pm$ 2.26	0.068 $\pm$ 3.67	0.227***
	P-value (intragroup)	0.350**	0.920**	

CPIS, Clinical pulmonary infection syndrome; PCT, procalcitonin; APACHE, acute physiology and chronic health evaluation; SOFA, sequential organ failure assessment; *, independent-samples t-test; **, paired-samples t-test; ***Mann-Whitney U test.

Table 4. The rate of each type of clinical response in study patients and their comparison between the groups. The values are frequency and percentages.

Groups	Clinical response			P-value*
	Complete	Partial	Failure	
Experimental	7 (35%)	9 (45%)	4 (20%)	0.050
Control	2 (8%)	12 (48%)	11 (44%)	
P-value	0.057	0.841	0.090	
OR (95% CI)	4.375	0.938	0.455	

*Chi-square test.

Clinical and microbiological responses

Table 4 presents the type of clinical response rate in the study groups and compares them in this regard. As shown, even though the rates of complete response and treatment failure in the experimental group were, respectively, higher and lower than in the control group, the differences were not statistically significant between the two groups. Moreover, although the microbiological response rate in the experimental group ($n = 14$; 70%) was more than in the control group ($n = 12$; 48%) at the end of the intervention, the difference was not statistically significant ($P = 0.138$).

Mortality rate

The all-cause mortality rate was 6 patients (23.10%) in the experimental group and 4 patients (13.8%) in the control group during the intervention; however, the difference was not statistically significant ($P = 0.490$; OR: 1.673, 95% CI: 0.530-5.279).

Nephrotoxicity rate

The incidence of AKI was 10 cases (40%) in the experimental group and 7 (24.10%) in the control group during the intervention; however, the difference was not statistically significant ($P = 0.211$; OR: 1.657, 95% CI: 0.741-3.704).

DISCUSSION

The present study was conducted to investigate the effectiveness of the colistin/levofloxacin combination compared to the colistin/meropenem combination in the treatment of VAP caused by carbapenem-resistant *A. baumannii* in 55 patients. The two research groups were identical in terms of basic demographic and clinical characteristics at the beginning of the study.

The patients' clinical responses indicated that a higher percentage of patients responded completely to the treatment in the colistin/levofloxacin group, and the rate of treatment failure was higher in the colistin/meropenem group. The colistin/levofloxacin regimen may have been superior, even though the differences were not statistically significant, according to the apparent difference in the ratios and the proximity of the P-value to the significant limit. Probably a larger sample size could shed much light on the difference. Furthermore, 70% of patients in the colistin/levofloxacin group and 48% of the patients in the colistin/meropenem showed microbiological responses to the treatment. Despite the lack of statistically significant difference, it seems that the success of the test combination was greater in



removing the pathogen (CRAB) that could contribute to the higher rate of complete clinical response. The effect might be due to the synergistic effect between levofloxacin and colistin. Wei et al. reported the synergistic effects of the levofloxacin/colistin combination against clinical isolates of MDR *Acinetobacter*. This study indicated the effect of this combination against the biofilm that contains these strains (13). Since the biofilm formation contributes to the pathogenesis of VAP and its resistance to treatment (due to insufficient penetration of antibiotics and the lack of host defense mechanisms) (22), this effect can also be involved in the effect of the colistin/levofloxacin regimen.

In a laboratory study, Safarika et al. demonstrated that the levofloxacin/colistin combination had a synergistic effect on 90.9% of *P. aeruginosa* isolates and on 84.8% of *A. baumannii* isolates isolated from patients with VAP at the first four hours after growth. In the first four days after growth, the combination of levofloxacin and imipenem had a synergistic effect on 55.3% of *P. aeruginosa* isolates, but the synergistic effect of the colistin/imipenem combination was minimum inhibitory concentration (MIC)-dependent. According to the research, levofloxacin may be utilized to treat resistant infections brought on by these bacteria (14). Based on our research, this is the first clinical study on the comparison of the effectiveness of colistin/levofloxacin combination with colistin/meropenem combination, and only one clinical study compared the effectiveness of this combination with the levofloxacin/ampicillin/sulbactam regimen. Mosaed et al. studied the safety and effectiveness of the levofloxacin/colistin combination compared to the combination of levofloxacin with a high dose of ampicillin/sulbactam in treating patients with VAP caused by MDR *Acinetobacter* and reported that the combination of levofloxacin (intravenous 750 mg daily) with high-dose ampicillin/sulbactam (24 g per day) as a continuous infusion was associated with greater effectiveness and lower risk of nephrotoxicity than the levofloxacin/colistin combination in patients with MDR *Acinetobacter* VAP (17). Therefore, consistent with our results, this study shows potentiating effect of levofloxacin with another antibiotic for the treatment of this infection.

In a retrospective study on the effectiveness of four combined drug regimens in the treatment of VAP caused by resistant *Acinetobacter*, the levofloxacin/sulbactam combination led to improvement in 71.4% of cases, while levofloxacin/meropenem combination caused improvement in 63.6% of cases. Among the regimens, there were no discernible differences in the improvement rates (23). The rates of desirable clinical response with levofloxacin-containing regimens in this study are somewhat similar to our results (80% overall improvement rate). A laboratory study examined the effect of levofloxacin in combination with ampicillin/sulbactam

and tigecycline against resistant strains of *Acinetobacter* and it was reported that levofloxacin with ampicillin/sulbactam had a synergistic effect on 90% of isolates, while the combination of ampicillin/sulbactam and tigecycline did not have any significant synergistic effect (24). Even though the two aforementioned studies did not use colistin as a combination drug, the potential of levofloxacin to improve the clinical response of VAP is consistent with the present study. Furthermore, an in vitro study by Kheshti et al. reported that the combination of colistin with each of the six antibiotics including ciprofloxacin, levofloxacin, imipenem, meropenem, ampicillin/sulbactam, and rifampin had a synergistic effect against *A. baumannii* strains (25). Therefore, the acceptable response, observed in the present study, could be due to the synergistic effect of both evaluated regimens against CRAB.

In this study, the rate of nephrotoxicity was more common in the colistin/levofloxacin group than in the colistin/meropenem group. Although the difference was not statistically significant, this finding might serve as a caution about the potential drawbacks of this regimen (colistin/levofloxacin). However, as some of our study patients might suffer from sepsis following VAP during the intervention, the AKI rate might have been affected by this factor. Thus, the risk of nephrotoxicity should be researched in future trials with a larger sample size. Consistent with our result, the incidence of AKI in the study of Moesad et al. mentioned previously, was considerably lower in the ampicillin/sulbactam group than in the colistin/levofloxacin group (17). Nephrotoxicity is not a common side effect of fluoroquinolones, but there are some case reports of this complication (26). A case-control study reported a slight significant increase in the risk of AKI in men who consumed oral fluoroquinolones, and the risk increased with the simultaneous use of these drugs with renin-angiotensin system inhibitors (27). Therefore, the combination of levofloxacin with other nephrotoxic drugs (e.g. colistin) may be associated with a higher risk of kidney injury.

Although this study evaluated APACHE II and SOFA indices, the evaluation of changes in these parameters was only a secondary goal of the study because these indices are not useful for determining the type of treatment and evaluation of the treatment outcomes. APACHE II index helps determine the risk of death, and the SOFA score only helps identify patients who have a high risk of death due to infection. To be sure that the patients in the two groups had the same mortality risk, these two indices were determined. As seen, the scores for both criteria were statistically equal between the two groups at the start of the study, suggesting that the patients in the two groups had similar levels of organ involvement and critical condition severity at baseline. The lack of significant difference in the scores of the two indices between the two groups at the end of the intervention

indicated that the status remained the same during the study and the interventions did not affect the determinants of these indices.

The main limitations of the present study were small sample size, lack of placebo (open-label design), lack of MIC determination for the tested antibiotics, and no exclusion of patients with possible sepsis which may affect the evaluated outcome variables. Furthermore, the use of low-dose meropenem could be another limitation of this study; because, currently, high-dose extended-infusion meropenem has been considered a component of combination therapy for the treatment of moderate to severe CRAB infections (28). Therefore, future trials with high-dose meropenem (i.e. 2 to 3 g every 8 h) are suggested in this regard.

CONCLUSION

According to the results of the current study, both colistin/levofloxacin and colistin/meropenem combinations had the same effects on the clinical and microbiological improvement of VAP. Even though the key outcome factors in the current study did not significantly vary between the two regimens,. Compared to levofloxacin, meropenem is more expensive and its frequent use could lead to high drug resistance. Regarding the disadvantages caused by the overuse of meropenem and its occasional shortages in the pharmaceutical market and the same effectiveness of the two tested regimens, it is possible to consider levofloxacin/colistin combination as an alternative regimen to meropenem/colistin in the treatment of VAP caused by carbapenem-resistant *A. baumannii*.

Acknowledgment

The current study was a part of a Ph.D. thesis that was financially supported by the Vice-Chancellery of Research of Isfahan University of Medical Sciences through Grant No. 399645.

Conflict of interest statement

The authors declared no conflicts of interest in this study.

Authors' contribution

M. Momenzadeh was the principal investigator of the study. R. Soltani participated in preparing the concept and design. M. Momenzadeh, R. Soltani, F. Shafiee, A. Hakamifard, M. Pourahmad and S. Abbasi reviewed the manuscript and critically evaluated the intellectual contents. All authors participated in revising the manuscript and preparing the final draft of the manuscript. All authors have read and approved the content of the finalized manuscript and confirmed the accuracy and integrity of any part of the work.

REFERENCES

1. Wei W, Yang H, Hu L, Ye Y, Li J. Activity of levofloxacin in combination with colistin against *Acinetobacter baumannii*: in vitro and in a *Galleria mellonella* model. *J Microbiol Immunol Infect*. 2017;50(6):821-830.
DOI: 10.1016/j.jmii.2015.10.010.
2. Safarika A, Galani I, Pistiki A, Giamarellos-Bourboulis EJ. Time-kill effect of levofloxacin on multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: synergism with imipenem and colistin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(2):317-323.
DOI: 10.1007/s10096-014-2231-7.
3. Shafiee F, Naji Esfahani SS, Hakamifard A, Soltani R. In vitro synergistic effect of colistin and ampicillin/sulbactam with several antibiotics against clinical strains of multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii*. *Indian J Med Microbiol*. 2021;39(3): 358-362.



لیپو هیپرتروفی ناشی از انسولین

نویسندگان:

Nirmalya Roy, M.B., B.S., M.D., and Mainak Mandal, M.B., B.S.

مترجم: گیلدا خسرونی

هموگلوبین گلیکوزیله ۱۱/۴٪ قابل توجه بود (محدوده مرجع ۴۷). پس از ۴۸ ساعت درمان با انسولین و مایعات داخل وریدی، وضعیت هیپراسمولار هیپرگلیسمی بیمار برطرف شد. وی پس از دریافت دستورالعمل تجویز صحیح انسولین زیر جلدی، به منزل مرخص شد.

مردی ۶۵ ساله مبتلا به دیابت نوع ۲ با هیپرگلیسمی هیپراسمولار در بیمارستان بستری شد. دو هفته قبل از بستری، دوز انسولین بیمار به دلیل کنترل ناکافی قند خون افزایش یافته بود. در معاینه فیزیکی، گیجی و سارکوپنی قابل توجه بود. همچنین توده‌های زیر جلدی در دو طرف ناف وجود داشت که در آن بیمار مکرراً انسولین تزریق می‌کرد، یافته‌ای که به عنوان لیپوهایپرتروفی ناشی از انسولین شناخته می‌شود. لیپوهایپرتروفی ناشی از انسولین نوعی لیپودیستروفی موضعی است که از تزریق‌های زیر جلدی مکرر در همان محل ایجاد می‌شود که ممکن است منجر به کاهش پاسخ به انسولین درمانی و سطوح گلیسمی شود. تشخیص لیپوهایپرتروفی در بیماران مبتلا به چاقی ممکن است دشوار باشد اما توده‌ها معمولاً در معاینه شکمی قابل لمس هستند. بیمارانی که از انسولین زیر جلدی استفاده می‌کنند باید در هر ویزیت از نظر عوارض محل تزریق معاینه شوند و باید در مورد اهمیت چرخش محل‌های تزریق برای بهبود محل‌ها مشاوره دریافت کنند.

در این بیمار، نتایج آزمایشگاهی برای سطح



اثر بخشی و ایمنی Donidalorsen برای آنژیوادم ارثی

نویسندگان:

Marc A. Riedl, M.D., Raffi Tachdjian, M.D., M.P.H., William R. Lumry, M.D., Timothy Craig, D.O., Gül Karakaya, M.D., Asli Gelincik, M.D., Marcin Stobiecki, M.D., Ph.D.

مترجم: گیلدا خسرونی

فعالیت برادی کینین است. دستورالعمل‌های مدیریت فعلی درمان طولانی مدت با عوامل پیشگیری کننده را توصیه می‌کنند، اما باز بیماری می‌تواند ادامه یابد. بیماران ممکن است به ویزیت در بخش اورژانس و بستری شدن در بیمارستان برای مدیریت حملات آنژیوادم ارثی نیاز داشته باشند، رویدادهایی که نیاز به درمان خوراکی بر اساس تقاضای حملات آنژیوادم و درمان‌های پیشگیرانه با دوز کمتر و کنترل بهتر بیماری یافت می‌شود.

(به مقاله Riedl و همکاران، که اکنون در مجله منتشر شده است مراجعه کنید). Donidalorsen، یک الیگونوکلوئید آنتی سانس تحقیقاتی است، که به صورت زیر جلدی تجویز می‌شود، برای اتصال انتخابی به RNA پیام‌رسان پرکالیکرئین (mRNA) و در نتیجه تجزیه آن با استفاده از ریبونوکلاز H1 طراحی شده است که منجر به کاهش تولید پروتئین پرکالیکرئین، یک پیش‌ساز کلیدی در سیستم کالیکرئین-کینین می‌شود. در یک کارآزمایی فاز ۲، که Donidalorsen با دوز ۸۰ میلی گرم هر ۴ هفته یکبار تجویز شد، به میزان قابل توجهی منجر به کاهش حملات آنژیوادم ارثی نسبت به دارونما شد. در اینجا ما نتایج حاصل از OASIS-HAE (مطالعه‌ای

آنژیوادم ارثی یک بیماری نادر مزمن است که معمولاً توسط انواع بیماری‌زای ژن مهارکننده مکمل ۱ (C1) (SERPING1) ایجاد می‌شود که منجر به کمبود مهارکننده C1 (نوع I) یا اختلال در عملکرد (نوع II) می‌شود. پروتئین مهارکننده C1 تنظیم کننده اصلی چندین پروتئاز از جمله فاکتور XII است. از دست دادن عملکرد بازدارنده C1 منجر به تولید غیر قابل تنظیم فاکتور XIIa می‌شود که منجر به فعال شدن کنترل نشده پری کالیکرئین پلاسما به کالیکرئین می‌شود. سپس این آنزیم می‌تواند کینینوژن با وزن مولکولی بالا را جدا کند که برادی کینین که گشادکننده قوی عروق است را آزاد می‌کند. در موارد نادر، آنژیوادم ارثی ممکن است در بیماران با عملکرد طبیعی مهارکننده C1 به دلیل جهش در سایر پروتئین‌های دخیل در این مسیر، ایجاد شود. اتساع عروق ناشی از برادی کینین، نفوذ پذیری عروق را افزایش می‌دهد، که باعث تورم مکرر، غیر قابل پیش‌بینی، دردناک و بالقوه تهدید کننده زندگی می‌شود (حملات آنژیوادم ارثی) که می‌تواند به طور قابل توجهی بر کیفیت زندگی بیمار تأثیر بگذارد. هدف اصلی درمان‌های آنژیوادم ارثی، تثبیت سامانه کالیکرئین-کینین برای جلوگیری از تولید بیش از حد برادی کینین است و برخی نیز هدفشان کاهش

برای ارزیابی ایمنی و اثر بخشی Donidalorsen در شرکت‌کنندگان مبتلا به آنژیوادم ارثی، یک کارآزمایی محوری فاز ۳ Donidalorsen، که به صورت زیر جلدی انجام شد را با دوز ۸۰ میلی گرم هر ۴ یا ۸ هفته در بیماران مبتلا به آنژیوادم ارثی گزارش می‌کنیم.

روش‌ها

طراحی و نظارت آزمایشی

OASIS-HAE یک کارآزمایی فاز ۳، چند ملیتی، دوسوکور، تصادفی‌سازی شده و کنترل شده با دارونما بود که برای ارزیابی اثربخشی و ایمنی Donidalorsen (۸۰ میلی گرم به صورت زیر جلدی) در بیماران مبتلا به آنژیوادم ارثی طراحی شد. پروتکل و اصلاحات آن که با متن کامل این مقاله در NEJM omg موجود است، توسط یک کمیته اخلاقی مستقل یا هیئت بررسی نهادی در هر سایت شرکت‌کننده تأیید شد. همه بیماران آگاهانه رضایت‌نامه کتبی امضا کردند. این آزمایش توسط Lonis Pharmaceuticals-cals تأمین مالی و طراحی شد. داده‌ها توسط محققین جمع‌آوری و توسط یک سازمان مستقل، Parexel International تجزیه و تحلیل شد. اولین پیش‌نویس توسط نویسندگانی نوشته شده است که توسط Nucleus یک آژانس ارتباطات پزشکی که مخارج آن توسط Lonis Pharmaceuticals تأمین می‌شود، استخدام شده بودند. نویسندگان نتایج را تفسیر کردند، دست نوشته را برای ارسال آماده کردند و کامل بودن و دقت داده‌ها و وفاداری کارآزمایی به پروتکل را تضمین کردند. نویسندگان موافقت کردند که محرمانه بودن داده‌ها را در طول توسعه نسخه خطی حفظ کنند. بیماران به صورت تصادفی تقسیم شدند. بیماران ۱۲ ساله یا بالاتر در زمان غربالگری که آنژیوادم ارثی نوع I یا II تأیید شده داشتند، واجد شرایط شرکت در کارآزمایی بودند. بیماران باید حداقل دو حمله آنژیوادم ارثی تأیید شده توسط محقق در طول دوره اجرا (۵۶ روز تا ۱ روز قبل از شروع تصادفی‌سازی) داشته باشند تا واجد شرایط ثبت نام شوند فهرست

کاملی از معیارهای ورود و خروج در ضمیمه تکمیلی موجود در NEJM.org ارائه شده است. بیماران تا ۵۶ روز غربالگری شدند و به طور تصادفی به نسبت ۲:۱ به فاصله دوز ۴ هفته (گروه ۴ هفته) یا فاصله دوز ۸ هفته (گروه ۸ هفته) تقسیم شدند. در هر گروه، بیماران مجدداً به طور تصادفی، به نسبت ۳:۱ برای دریافت Donidalorsen با دوز ۸۰ میلی گرم یا دارونما به صورت زیر جلدی تقسیم شدند. (داده‌های بیماران دریافت‌کننده دارونما در گروه‌های ۴ و ۸ هفته‌ای برای تجزیه و تحلیل جمع شدند). بازدید از محل کارآزمایی در هفته‌های ۱ (پایه)، ۵، ۹، ۱۳، ۱۷، ۲۱ و ۲۵ در طول دوره درمان و متعاقباً در هفته‌های ۴، ۸ و ۱۳ پس از پایان دوره درمان انجام شد (شکل S۱ در پیوست تکمیلی).

نقاط پایانی:

نقطه پایانی اولیه، تعداد حملات آنژیوادم ارثی تأیید شده توسط محقق در هر ۴ هفته (نرخ حمله) از هفته ۱ تا هفته ۲۵ بود. نقاط پایانی ثانویه، ارزیابی شده از هفته ۵ تا هفته ۲۵، شامل نرخ حمله در طول آن دوره زمانی، بروز حملات متوسط یا شدید، پاسخ بالینی (تعریف شده به عنوان $\geq 50\%$ ، $\geq 70\%$ یا $\geq 90\%$ کاهش در نرخ حمله از پایه است)، تعداد حملات در هر ۴ هفته که منجر به دریافت درمان بر اساس تقاضا شد، و وضعیت بدون حمله بود. نقاط پایانی ثانویه اضافی شامل تغییر از پایه به هفته ۲۵ در نمره کل پرسشنامه کیفیت زندگی آنژیوادم (AE-QOL) و امتیاز در تست کنترل آنژیوادم (AECT؛ نمرات از ۰ تا ۱۶ با نمره ≥ 10 نشان‌دهنده بیماری به خوبی کنترل شده) در هفته ۲۵ بود. پرسشنامه AE QOL از ۱۷ آیتم و ۴ حوزه (عملکرد، خستگی، خلق، ترس/ شرم و تغذیه) تشکیل شده است. در هر دامنه، آیتم‌ها از ۰ تا ۴ امتیاز می‌گیرند، با امتیازات بالاتر نشان‌دهنده حملاتی است که بیشتر اتفاق می‌افتد یا تأثیر بدتری دارند. نمرات خام برای هر حوزه و نمره کل محاسبه شده و به یک مقیاس خطی که از ۰ تا ۱۰۰ متغیر است تبدیل می‌شود

که نمره ۱۰۰ نشان‌دهنده بدترین کیفیت زندگی ممکن است.

نتایج

بیماران

از ۱۱۶ بیمار که غربالگری شدند، ۹۱ بیمار در تصادفی سازی قرار گرفتند. یک بیمار قبل از شروع تجویز Donidalorsen یا دارونما کناره‌گیری کرد و ۹۰ بیمار حداقل ۱ دوز Donidalorsen یا دارونما دریافت کردند. ۴۵ بیمار Donidalorsen را هر ۴ هفته ۲۳ بیمار هر ۸ هفته یکبار و ۲۲ بیمار دارونما دریافت کردند. ویژگی‌های بیماران در ابتدا در جدول ۱، شکل S2 و جدول S1 نشان داده شده است. پس از شروع دوره دوز، ۵ بیمار (۱ نفر در هر گروه Donidalorsen و ۳ نفر در گروه دارونما) به دلیل نداشتن اثر بخشی، (مطابق با پروتکلی که مقرر می‌کرد اگر ۵ حمله آنژیوادم ارثی در هر ماه به مدت ۲ ماه متوالی پس از هفته ۵ اتفاق بیفتد، بیماران می‌توانند کنار بکشند) کناره‌گیری کردند. بیماران که به دلیل عدم کارایی پس از هفته ۵ کناره‌گیری کردند، واجد شرایط ثبت نام در برنامه تمدیدی برچسب باز (شماره NCT۰۴۳۰۷۳۸۱ Clinical Trials.gov) مطابق با قضاوت پزشکی محققان بودند. علاوه بر این، ۱ بیمار (در گروه دارونما) به دلیل بارداری و دیگری (در گروه ۸ هفته) به دلیل یک عارضه نامطلوب کناره‌گیری کردند. میانگین سنی بیماران ۳۷ سال (محدوده ۱۲ تا ۶۸) و ۷ بیمار کمتر از ۱۸ سال (میانگین سن بیماران کمتر از ۱۸ سال، ۱۴ سال بود) بودند (جدول ۱ و جدول S1). در مجموع ۸۴ نفر از ۹۰ بیمار (۹۳٪) آنژیوادم ارثی نوع I و ۶ بیمار (۷٪) آنژیوادم ارثی نوع II داشتند. در مجموع ۴۷ بیمار (۵۲٪) سابقه حملات حنجره داشتند و ۱۶ نفر (۱۸٪) قبلاً درمان پیشگیرانه برای آنژیوادم ارثی دریافت کرده بودند. دنازول به طور همزمان توسط ۶ بیمار در این کارآزمایی استفاده شد: ۱ نفر (۵٪) در گروه دارونما، ۲ نفر (۴٪) در گروه ۴ هفته و ۳ نفر (۱۳٪) در گروه ۸ هفته.

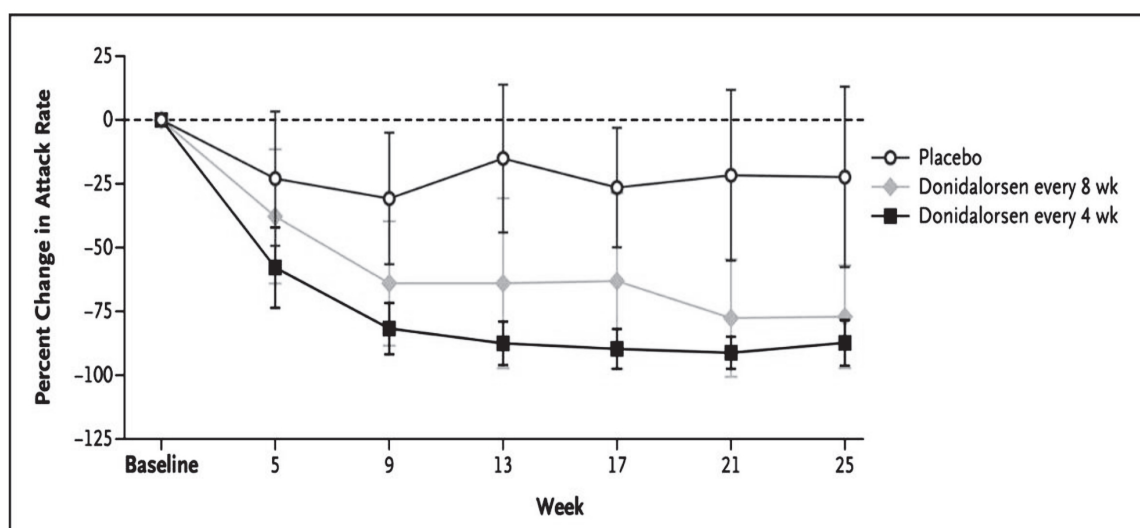


Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Donidalorsen 4-Wk Group (N=45)	Donidalorsen 8-Wk Group (N=23)	Placebo Group (N=22)
Age — no. (%)			
12–17 yr	4 (9)	3 (13)	0
18–39 yr	19 (42)	12 (52)	15 (68)
40–64 yr	21 (47)	7 (30)	7 (32)
≥65 yr	1 (2)	1 (4)	0
Sex — no. (%)			
Male	17 (38)	11 (48)	14 (64)
Female	28 (62)	12 (52)	8 (36)
Race or ethnic group — no. (%)†			
White	42 (93)	22 (96)	18 (82)
Asian	1 (2)	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0
Black or African American	1 (2)	0	1 (5)
American Indian or Alaska Native	0	1 (4)	2 (9)
Multiple	0	0	1 (5)
Other	1 (2)	0	0
Body-mass index‡	28±7	27±5	29±9
Hereditary angioedema — no. (%)			
Type I	42 (93)	22 (96)	20 (91)
Type II	3 (7)	1 (4)	2 (9)
Age at onset of hereditary angioedema symptoms — yr	12±10	11±8	13±7
No. of hereditary angioedema attacks in the 12 mo before screening	45.7±43.0	33.3±22.0	29.1±21.1
No. of hereditary angioedema attacks during run-in period§	3.6±2.2	3.2±2.2	2.9±1.7
AE-QoL total score¶	45.6±16.8	47.2±19.0	45.4±17.0

* Plus-minus values are means ±SD.

† Race or ethnic group was reported by the patients at screening.

‡ The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters. Data from one patient in the placebo group were missing.

§ The hereditary angioedema attack rate during the run-in period was calculated as the number of investigator-confirmed attacks that occurred during the run-in period divided by the number of days the patient contributed to the run-in period and then multiplied by 28 days.

¶ Scores on the Angioedema Quality of Life (AE-QoL) Questionnaire range from 0 to 100, with a score of 100 indicating the worst possible quality of life.

اثر بخشی

نقطه پایان اولیه

میانگین نرخ حمله در طول دوره اجرا در گروه‌های Donidalorsen در گروه ۴ هفته ۳/۶۱ و ۳/۱۸ در گروه ۸ هفته در مقایسه با ۲/۹۰ در گروه دارونما بود (جدول ۱). میانگین حداقل نرخ حمله نرمال شده با زمان ۰/۴۴ (۹۵٪ فاصله اطمینان [۰/۲۷، ۰/۷۳] در گروه ۴ هفته، ۱/۰۲ (۹۵٪ فاصله اطمینان [۰/۶۵، ۱/۵۹] در گروه ۸ هفته و ۲/۲۶ (۹۵٪ فاصله اطمینان [۱/۶۶، ۳/۰۹] در گروه دارونما بود. میانگین میزان حمله از هفته ۱ تا هفته ۲۵ در گروه ۴ هفته‌ای ۸۱٪ کمتر (۹۵٪ فاصله اطمینان [۶۵، ۸۹] نسبت به گروه دارونما و ۹۵٪ فاصله اطمینان [۲۲، ۷۴] در گروه ۸ هفته‌ای ۵۵٪ کمتر نسبت به گروه دارونما بود (شکل ۱، جدول ۲ و شکل S3A).



میانگین کاهش میزان حمله نسبت به سطح اولیه در گروه ۴ هفته‌ای ۹۰ درصد، در گروه ۸ هفته‌ای ۸۳ درصد و در گروه دارونما ۱۶ درصد بود. تغییر نسبت به خط پایه در نرخ حمله بر اساس بازدید آزمایشی در شکل S4 نشان داده شده است.

نقاط پایانی ثانویه

طی ۴ هفته پس از اولین دوز (هفته ۵) تا هفته ۲۵، میانگین حداقل نرخ حمله آنژیوادم ارثی نرمال شده با زمان ۰/۳۰ (۹۵٪ فاصله اطمینان ۰/۱۵ تا ۰/۵۸)، در گروه ۴ هفته و ۲/۲۵ (۹۵٪ فاصله اطمینان ۱/۵۹ تا ۳/۱۸) ۱/۵۹ در گروه دارونما بود. در مجموع ۳۷ بیمار (۸۲٪) در گروه ۴ هفته‌ای کاهش حملات ۷۰٪ یا بیشتر را نسبت به شروع اولیه داشتند (در مقایسه با ۴ بیمار [۱۸٪] در گروه دارونما؛ $P < 0.001$) و ۵۳٪ بیماران در گروه ۴ هفته‌ای هیچ حمله‌ای نداشتند، در مقایسه با ۹ درصد از بیماران در گروه دارونما. (جدول ۲ و شکل ۲). در گروه ۴ هفته‌ای نسبت به گروه دارونما میزان حملات متوسط یا شدید در هر ۴ هفته ۸۹ درصد کمتر بود (۹۵ درصد فاصله اطمینان، ۷۷ تا ۹۷) ($P < 0.001$) برای هر دو مقایسه). کاهش معنی‌دار بالینی (≥ 6 امتیاز) و بهبود قابل توجه ۲۴/۸ امتیاز در حداقل میانگین کل نمره AE-QOL از پایه تا هفته ۲۵ در گروه ۴ هفته‌ای مشاهده شد.

End Point	Donidalorsen 4-Wk Group (N=45)	Donidalorsen 8-Wk Group (N=23)	Placebo Group (N=22)
No. of hereditary angioedema attacks per 4 wk during run-in period†	3.61±2.24	3.18±2.15	2.90±1.66
Primary end point			
No. of hereditary angioedema attacks per 4 wk, wk 1 to wk 25 — LSM (95% CI)‡	0.44 (0.27 to 0.73)	1.02 (0.65 to 1.59)	2.26 (1.66 to 3.09)
Difference vs. the placebo group — % (95% CI)†	-81 (-89 to -65)	-55 (-74 to -22)	
P value	<0.001	0.004	
Secondary end points			
No. of attacks per 4 wk, wk 5 to wk 25 — LSM (95% CI)‡	0.30 (0.15 to 0.58)	0.90 (0.53 to 1.52)	2.25 (1.59 to 3.18)
Difference vs. the placebo group — % (95% CI)†	-87 (-94 to -72)	-60 (-79 to -25)	
P value	<0.001	0.004	
Clinical response, wk 5 to wk 25			
Reduction in attack rate $\geq 50\%$ per 4 wk — no. (%)	42 (93)	19 (83)	6 (27)
Odds ratio vs. placebo (95% CI)§	310 (12 to 8280)	15 (3 to 69)	
P value	NR	NR	
Reduction in attack rate $\geq 70\%$ per 4 wk — no. (%)	37 (82)	15 (65)	4 (18)
Odds ratio vs. placebo (95% CI)§	35 (7 to 165)	9 (2 to 41)	
P value	<0.001	0.004	
Reduction in attack rate $\geq 90\%$ per 4 wk — no. (%)	28 (62)	11 (48)	2 (9)
Odds ratio vs. placebo (95% CI)§	17 (3 to 86)	9 (2 to 49)	
P value	NR	NR	
Attack-free status, wk 5 to wk 25 — no. (%)	24 (53)	8 (35)	2 (9)
Odds ratio vs. placebo (95% CI)§	12 (2 to 59)	3 (0.5 to 23)	
P value	0.003	NS¶	
No. of moderate or severe attacks, wk 5 to wk 25 — LSM (95% CI)‡	0.12 (0.04 to 0.35)	0.68 (0.37 to 1.23)	1.15 (0.72 to 1.83)
Difference vs. the placebo group — % (95% CI)†	-89 (-97 to -66)	-41 (-72 to 26)	
P value	<0.001	NR	
No. of attacks per 4 wk that led to on-demand therapy, wk 5 to wk 25 — LSM (95% CI)‡	0.15 (0.06 to 0.39)	0.59 (0.31 to 1.15)	1.80 (1.23 to 2.62)
Difference vs. the placebo group — % (95% CI)†	-92 (-97 to -77)	-67 (-85 to -29)	
P value	<0.001	0.004	

* Plus-minus values are means $\pm$ SD. CI denotes confidence interval, LSM least squares mean, NR not reported, and NS not significant.

† The percent difference in the mean investigator-confirmed hereditary angioedema attack rate between the donidalorsen groups and the placebo group is calculated as $100\% \times (\text{mean rate ratio} - 1)$. Similarly, the estimated upper and lower confidence limits for the mean rate ratio can be transformed by subtracting 1 and multiplying by 100% to calculate 95% confidence intervals for the percent change.

‡ The Poisson regression model included treatment groups, baseline rate, and the interaction of trial group with baseline rate as covariates and the logarithm of time as an offset variable. Pearson chi-square scaling of standard errors was used in the Poisson regression model to account for potential overdispersion.

§ The odds ratio, its 95% confidence interval, and P value are calculated on the basis of a logistic regression with baseline rate and the interaction of trial group with baseline rate as a covariate.

¶ The first nonsignificant result in the hierarchical statistical testing procedure and all subsequent end points in the sequence were reported without P values. The 95% confidence intervals have not been adjusted for multiplicity and may not be used to draw inference.

کاهش قابل توجهی در میزان حمله آنژیوادم ارثی در گروه ۸ هفته‌ای نیز از هفته ۵ تا هفته ۲۵ گزارش شد. بیمارانی که هر ۸ هفته با Donidalorsen درمان شدند، حداقل میانگین کاهش $0.09/0.95\%$ فاصله اطمینان $(0.53/CI)$ تا $1.52/CI$ در میزان حمله در طول هفته‌های ۵ تا ۲۵ داشتند که با میزان 60% کمتر نسبت به گروه دارونما مطابقت داشت ($P=0.004$). در مجموع ۱۵ بیمار (65%) در مقایسه با ۴ بیمار (18%) در گروه دارونما ($P=0.004$) کاهش حملات نسبت به شروع اولیه داشتند (جدول ۲). تفاوت بین گروه ۸ هفته‌ای و گروه دارونما در درصد بیمارانی که بدون حمله باقی مانده بودند معنی‌دار نبود (جدول ۲). بر اساس نمرات AECT بیماری در ۴۱ بیمار (91%) در گروه ۴ هفته‌ای، در مقایسه با ۹ بیمار (41%) در گروه دارونما، در هفته ۲۵ به خوبی کنترل شده بود (امتیاز ≥ 10) داشتند. میانگین امتیاز کل AE-QOL از پایه تا هفته ۲۵ در گروه ۸ هفته‌ای $19/9$ امتیاز کاهش یافت (میانگین کمترین تفاوت، $13/7$ ؛ 95% فاصله اطمینان (CI) ، $3/3$ تا $24/0$).

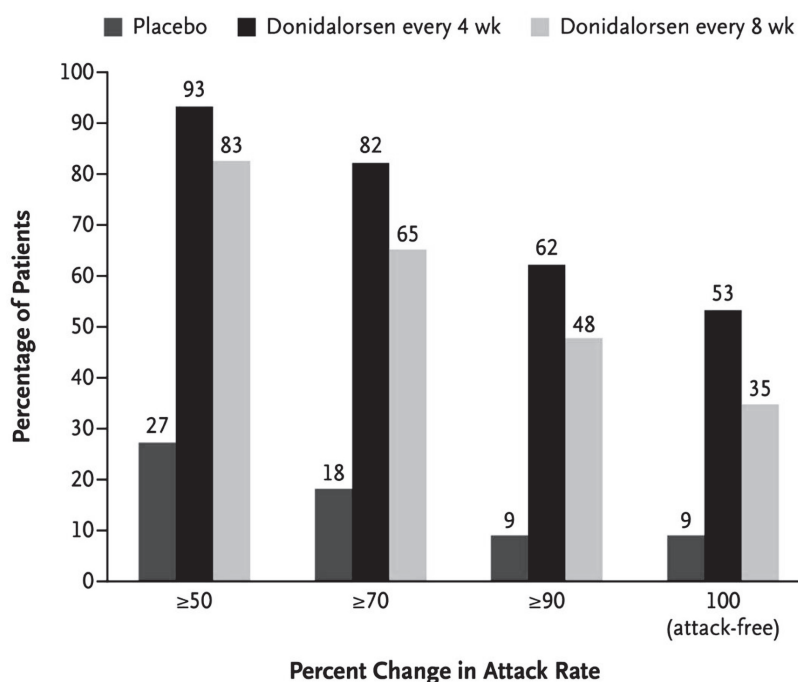
اکتشافات و سایر نقاط پایانی

از هفته ۱ تا هفته ۲۵، بیماران گروه ۴ هفته‌ای 93% (95% فاصله اطمینان، 63 تا 99) کمتر از بیماران گروه دارونما به هر دلیلی به بخش اورژانس مراجعه کردند و ویزیت‌های بخش اورژانس مربوط به حملات آنژیوادم ارثی 95% (95% فاصله اطمینان (CI) ، 48) تا 100 کمتر از بیماران گروه دارونما بود. (میانگین حداقل مربعات، $0.1/0$ در مقابل $0.22/0$). بیماران گروه ۸ هفته‌ای 92% به هر دلیلی کمتر (95% فاصله اطمینان، 33 تا 99) به نسبت به بیماران گروه دارونما به بخش اورژانس مربوط به حملات آنژیوادم ارثی مراجعه کردند.

بر اساس پاسخ‌های $PGI-C$ ، ۳۹ بیمار (95%) در گروه ۴ هفته‌ای و ۲۰ بیمار (91%) در گروه ۸ هفته‌ای در مقایسه با ۱۰ بیمار (56%) در گروه دارونما بهبودی را در هفته ۲۵ گزارش کردند. در مجموع ۳۴ بیمار

(83%) در گروه ۴ هفته‌ای و ۱۷ بیمار (77%) در گروه ۸ هفته‌ای در مقایسه با ۵ بیمار (28%) در گروه دارونما احساس "بسیار بهتری" داشتند.

کاهش غلظت پرکالیکرئین پلاسما (شکل S6) با آنچه در مطالعه فاز ۲ توضیح داده شد مطابقت داشت. میانگین غلظت پرکالیکرئین در گردش در ابتدا 128 میکروگرم در میلی‌لیتر (95% فاصله اطمینان (CI) 116 تا 141) در گروه ۴ هفته‌ای، 144 میکروگرم در میلی‌لیتر (95% CI ، 119 تا 169) در گروه ۸ هفته‌ای، و 118 میکروگرم در میلی‌لیتر (95% فاصله اطمینان (CI) ، 106 تا 129) در گروه دارونما بود. تا هفته ۵، میانگین غلظت از سطح پایه به میزان 46% (95% فاصله اطمینان (CI) ، 40 تا 53) در گروه ۴ هفته 52% فاصله اطمینان (CI) ، 42 تا 61) در گروه ۸ هفته کاهش یافته بود. اساساً در گروه دارونما بدون تغییر بود (افزایش 2% [95% CI تا 12]). کاهش غلظت اولیه پرکالیکرئین از ابتدا تا هفته ۲۵، 73% (95% فاصله اطمینان (CI) ، 68 تا 78) در گروه ۴ هفته‌ای و 47% (95% فاصله اطمینان (CI) ، 38 تا 56) در گروه ۸ هفته‌ای بود. میانگین غلظت پرکالیکرئین اساساً در گروه دارونما بدون تغییر باقی ماند (افزایش 2% [95% CI تا 10]). میانگین حداقل حملات آنژیوادم ارثی حنجره از هفته ۱ تا هفته ۲۵، $0.1/0.95\%$ فاصله اطمینان (CI) ، $0.03/0.052$) در گروه ۴ هفته‌ای، $0.1/0.95\%$ (95% CI ، 0.002 تا 0.114) در گروه ۸ هفته‌ای (95% CI ، 0.002 تا 0.114) و $0.05/0$ در گروه دارونما بود. حملات آنژیوادم ارثی حنجره در دو بیمار (4%) در گروه ۸ هفته و در یک بیمار (4%) در گروه ۸ هفته، در مقایسه با ۵ بیمار (23%) در گروه دارونما رخ داد.



هفت بیمار نوجوان (میانگین سن، ۱۴ سال) به طور تصادفی در گروه‌های Donidalorsen قرار گرفتند - چهار بیمار در گروه ۴ هفته‌ای و سه بیمار در گروه ۸ هفته‌ای (جدول ۱). میانگین میزان حمله در میان چهار بیمار نوجوان در گروه ۴ هفته‌ای ۹۷ درصد از ابتدا و در بین سه بیمار نوجوان در گروه ۸ هفته تا ۷۱ درصد کاهش یافت، یافته‌هایی که با یافته‌های بیماران بزرگسال در گروه Donidalorsen مطابقت داشت. مشخصات ایمنی Donidalorsen در بیماران نوجوان و بزرگسال مشابه بود. هیچ عارضه جانبی جدی گزارش نشد و همه عوارض گزارش شده توسط محققین غیر مرتبط با کارآزمایی در نظر گرفته شد. میانگین غلظت پرکالیکرین در گردش در ابتدا در بین نوجوانان، در گروه‌های ۱۳۴، Donidalorsen میکروگرم در میلی لیتر (۹۵٪ فاصله اطمینان (۹۲، CI تا ۱۷۶) در گروه ۴ هفته‌ای و ۱۳۲ میکروگرم در میلی لیتر (۹۵٪ CI ۱۶ تا ۲۴۸) در گروه ۸ هفته‌ای بود. در هفته ۵، میانگین غلظت پایین از سطح پایه به میزان ۷۳٪ (۹۵٪ فاصله اطمینان (۴۹، CI تا ۹۷) در گروه ۴ هفته‌ای و ۵۳٪ (۹۵٪ فاصله اطمینان (۹ تا ۱۱۵) در گروه ۸ هفته‌ای کاهش یافته بود. کاهش در غلظت‌های اولیه پرکالیکرین از ابتدا تا هفته ۲۵، ۹۳٪ (۹۵٪ فاصله اطمینان (۸۱، CI تا ۱۰۵) در گروه ۴ هفته‌ای و ۴۹٪ (۹۵٪ فاصله اطمینان (۲، CI تا ۹۶) در گروه ۸ هفته‌ای بود.

ایمنی

در مجموع ۶۵ بیمار (۷۲٪) عوارض جانبی را گزارش کردند: ۳۳ نفر (۷۳٪) در گروه ۴ هفته‌ای، ۱۴ نفر (۶۱٪) در گروه ۸ هفته‌ای، و ۱۸ نفر (۸۲٪) در گروه دارونما. (جدول ۳ و جدول S3). همه به جز ۵ مورد از ۲۸۱ رویداد (۹۸٪) از نظر شدت خفیف یا متوسط بودند. همه به جز ۵ مورد از ۲۸۱ رویداد (۹۸٪) از نظر شدت، خفیف یا متوسط بودند. از پنج رویداد شدید، دو مورد سردرد (یک مورد در گروه ۴ هفته و دارونما)، یک مورد (در گروه ۸ هفته) افزایش سطح کراتین کیناز خون، یک مورد (در گروه ۸ هفته) اپی کندیلیت، و یک مورد (در گروه دارونما) آسیب اندام (شست) بود که نیاز به جراحی داشت و به عنوان یک عارضه جانبی جدی و غیر مرتبط با کارآزمایی در نظر گرفته شد (جدول S3). شایع‌ترین عوارض اریتم در محل تزریق (در ۱۳ درصد از بیماران)، سردرد (در ۱۳ درصد) و نازوفارنژیت (در ۱۱ درصد) در گروه ۴ هفته‌ای و نازوفارنژیت (در ۱۸ درصد)، آسیب اندام (در ۱۸ درصد) و سردرد (در ۱۸٪) در گروه دارونما بود. مشخصات ایمنی Donidalorsen در گروه‌های ۴ و ۸ هفته مشابه بود. تمام واکنشهای محل تزریق از نظر شدت خفیف بودند. ۹۰ نفر از

بیمار در گروه های Donidalorsen عفونت‌های دستگاه ادراری را گزارش کردند. دو بیمار (۹٪) در گروه ۸ هفته‌ای افزایش گذرا در سطح آلانین آمینوترانسفراز (ALT) داشتند. یک از دو بیمار سابقه بیماری کبدی داشت و سطح ALT این بیمار در طول کارآزمایی برطرف شد. بیمار دیگر افزایشی در سطح ALT داشت که احتمالاً مربوط به Donidalorsen گزارش شده بود. بیمار بیش از ۱۵ سال قبل از این کارآزمایی، درمان پیشگیری کننده آندروژن دریافت کرده بود (این درمان در روز غربالگری متوقف شد). هیچ تغییر بالینی معنی داری در کلیرانس کراتینین یا تعداد پلاکت‌ها مشاهده نشد.

Table 3. Adverse Events.*			
Event	Donidalorsen 4-Wk Group (N=45)	Donidalorsen 8-Wk Group (N=23)	Placebo Group (N=22)
	number (percent)		
Any adverse event	33 (73)	14 (61)	18 (82)
Related to trial regimen†	19 (42)	4 (17)	6 (27)
Leading to discontinuation of trial regimen	0	1 (4)	0
Any serious adverse event	0	0	1 (5)
Related to trial regimen†	0	0	0
Adverse events related to trial regimen in ≥5% of patients†			
Injection-site reactions	9 (20)	1 (4)	0
Headache	3 (7)	0	3 (14)

* Included are adverse events that began or worsened on or after the first dose of donidalorsen or placebo. A full summary of adverse events is provided in Table S3.

† Related events refer to those that were deemed by the investigators to be related or possibly related to donidalorsen or placebo or those for which data regarding the relatedness to the trial regimen were missing.

بحث

در کارآزمایی فاز ۳ OASIS-HAE Donidalorsen با دوز ۸۰ میلی گرمی که به صورت زیر جلدی هر ۴ یا ۸ هفته تجویز می‌شد، به طور قابل توجهی میانگین نرخ حمله آنژیوادم ارثی را در طول هفته ۱ تا هفته ۲۵ کاهش داد. Donidalorsen که هر ۴ هفته تجویز می‌شد، منجر به ۸۱ درصد حمله کمتر آنژیوادم ارثی نسبت به دارونما در طول هفته‌های ۱ تا ۲۵ و ۸۷ درصد حمله کمتر در طول هفته‌های ۵ تا ۲۵ شد. در هفته ۲۵ در گروه ۸ هفته‌ای کاهش نسبت به سطح پایه در میزان حمله آنژیوادم ارثی مشاهده شد. به نظر می‌رسد Donidalorsen با دوز ۸۰ میلی گرم که هر ۸ هفته تجویز می‌شود در کل مدت کارآزمایی نسبت به Donidalorsen با همان دوز تجویز شده هر ۴ هفته کمتر مؤثر باشد. زمان طولانی‌تر لازم برای رسیدن دارو به حالت پایدار ممکن است این یافته را توضیح دهد، زیرا در پایان کارآزمایی کاهش حملات آنژیوادم ارثی در گروه ۸ هفته‌ای به گروه ۴ هفته‌ای نزدیک شد. علاوه بر این عوارض جانبی کمتری در گروه ۸ هفته‌ای وجود داشت. پس این احتمال را افزایش می‌دهد که بیماران می‌توانند هر ۴ هفته یکبار دریافت Donidalorsen را شروع کنند تا به یک پاسخ بالینی اولیه و سریع دست یابند و سپس برای ادامه درمان هر ۸ هفته یکبار، با گزینه بازگشت به هر ۴ هفته یک بار در صورت حمله، تغییر کنند. داده‌های فاز ۲ برچسب باز در هشت بیمار دریافت‌کننده Donidalorsen هر ۸ هفته، کاهش ۸۳ درصدی حملات را پس از ۲ سال درمان نشان داد. دونیدالورسن با دوز ۸۰ میلی گرمی که به صورت زیر جلدی هر ۴ یا ۸ هفته تجویز می‌شود به طور قابل توجهی میزان حمله آنژیوادم ارثی را کاهش می‌دهد و هنگامی که هر ۴ هفته تجویز می‌شود، کیفیت زندگی گزارش شده توسط بیمار را بهبود می‌بخشد. در مجموع، نتایج حاصل از کارآزمایی OASIS-HAE از استفاده از Donidalorsen به عنوان یک درمان پیشگیرانه احتمالی برای آنژیوادم ارثی حمایت می‌کند.