

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

دو فصلنامه جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران

سال بیستم / شماره دوازدهم / پاییز و زمستان ۱۴۰۴

ISSN:1560-8239

جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران



دو فصلنامه طب داخلی

سال بیستم / شماره دوازدهم / پاییز و زمستان ۱۴۰۴

شاپا: ۸۲۳۹-۱۵۶۰

صاحب امتیاز: جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران

مدیر مسؤول: دکتر ایرج خسرونی

ویرایش: دکتر نعمت اله حسینی

سرمدیر: 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.

به نام خداوند جان و خرد

همکاران ارجمند

خوشحالم که مجدد در خدمت شما عزیزان می باشم. آگاه هستید که اردیبهشت سال آینده انتخابات هیأت مدیره همزمان با کنگره داخلی برگزار می گردد. حضور تک تک شما در کنگره موجب خوشحالی و پشت گرمی ما می باشد هر چه تعداد شرکت کننده بیشتر باشد، قدرت چانه زنی و خواسته های ما بیشتر می شود. در این برهه از زمان که گروه های نسخه نویس باید از حقوق پایمال شده خود دفاع نمایند و در مجمع عمومی خواست خود را بیان نمایند، جایی بهتر از کنگره وجود ندارد. اکثر رشته ها که موفق شدند تعرفه بیشتری دریافت کنند نتیجه همبستگی و اتحاد بوده است.

موضوع بعدی انتخابات هیأت مدیره جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران و انجمن درون بین می باشد. باید بطور فعال شرکت کنیم و هیأت مدیره را فعال کنیم و یا کاندید هیأت مدیره شویم و یا رأی به افراد شناخته شده و فعال بدهیم. متأسفانه سالهای قبل کسانی که رأی دادند بسیار کم بود و من از مسئولین وزارت خانه خجل و شرمنده شدم.

امسال از اکثر استانها کاندید داریم و باید به آنها رأی بدهیم. ما در کنگره و انتخابات که به صورت الکترونیک برگزار می گردد، منتظر شما هستیم.

دکتر ایرج خسرونی

رئیس هیأت مدیره جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران

مروری جامع بر اثر بخشی و ایمنی و ونوپرازان در مدیریت بیماری های مرتبط با اسید معده

نویسندگان:

Vishal Padwale, Vijendra Kirnake Ravi Daswani, Akshay Kodmalwar, Anusha Gupta

مترجم: گیلدا خسرو نیا

چکیده

در مقایسه با مهارکننده های پمپ پروتون، اسید معده را به طور موثرتر و پایدارتری سرکوب می کند و منجر به تسکین سریع و پایدار علائم و بهبود مخاط می شود. کارآزمایی های بالینی اثربخشی آن را در درمان PUD، GERD و عفونت H. pylori نشان داده اند، و در صورت استفاده در درمان های ترکیبی، میزان ریشه کنی H. pylori بالاتر است.

مشخصات ایمنی و ونوپرازان مطلوب است و در مقایسه با PPI ها، عوارض جانبی و تداخلات دارویی کمتری دارد. و ونوپرازان جایگزین امیدوارکننده ای برای PPI های سنتی برای مدیریت بیماری های مرتبط با اسید معده ارائه می دهد. مکانیسم عمل منحصر به فرد و اثربخشی برتر آن، آن را به گزینه ای ارزشمند برای بیمارانی که نیاز به سرکوب مؤثر و قابل اعتماد اسید دارند، تبدیل می کند. تحقیقات بیشتر برای بررسی پتانسیل آن در کاربردهای بالینی گسترده تر و ایجاد داده های ایمنی دراز مدت ضروری است.

بیماری های مرتبط با اسید معده، از جمله بیماری رفلاکس معده به مری (GERD)، بیماری زخم معده (PUD) و عفونت هلیکوباکتر پیلوری (H. pylori)، به دلیل شیوع و پتانسیل ایجاد عوارض شدید، چالش های بالینی قابل توجهی را ایجاد می کنند. مدیریت مؤثر این شرایط برای تسکین علائم، بهبود مخاط و پیشگیری از عوارض ضروری است. هدف این بررسی، ارزیابی اثر بخشی و ایمنی و ونوپرازان، یک مسدود کننده اسید رقابتی پتاسیم (P-CAB)، در درمان بیماری های مرتبط با اسید معده و مقایسه آن با مهارکننده های پمپ پروتون (PPI) سنتی است. یک تجزیه و تحلیل جامع از آزمایش ها و مطالعات بالینی برای ارزیابی اثر بخشی و ونوپرازان در مدیریت PUD، GERD و عفونت H. pylori انجام شد. مشخصات ایمنی و ونوپرازان نیز بررسی شد و مقایسه هایی با PPI ها و سایر سرکوب کننده های اسید معده انجام شد. و ونوپرازان



مقدمه و پیش زمینه

بیماری‌های مرتبط با اسید معده شامل طیف وسیعی از شرایط هستند که ناشی از تولید بیش از حد یا تنظیم نامناسب اسید معده می‌باشند. این بیماری‌ها شامل بیماری رفلاکس معده به مری (GERD)، بیماری زخم معده (PUD) و عفونت‌های ناشی از هلیکوباکتر پیلوری (*H. pylori*) می‌شوند. GERD با جریان رو به عقب اسید معده به مری مشخص می‌شود که منجر به علائمی مانند سوزش سر دل، برگشت اسید و در موارد شدید، آسیب مری می‌شود. زخم‌های گوارشی (PUD) شامل تشکیل زخم در پوشش معده یا قسمت اول روده کوچک است که اغلب باعث درد و ناراحتی قابل توجهی می‌شود. عفونت هلیکوباکتر پیلوری یکی از علل اصلی گاستریت مزمن و زخم‌های گوارشی است و در صورت عدم درمان می‌تواند منجر به عوارض شدیدتری مانند سرطان معده شود.

مدیریت مؤثر بیماری‌های مرتبط با اسید معده به دلیل احتمال ابتلا به عوارض قابل توجه و در برخی موارد، مرگ و میر مرتبط با این بیماری‌ها بسیار مهم است. رفلاکس مزمن معده می‌تواند منجر به عوارضی مانند ازوفازیت، مری بارت و افزایش خطر ابتلا به سرطان مری شود. زخم‌های گوارشی می‌توانند منجر به پیامدهای جدی از جمله خونریزی، سوراخ شدن و انسداد خروجی معده شوند. علاوه بر این، عفونت هلیکوباکتر پیلوری درمان نشده می‌تواند در ایجاد سرطان معده نقش داشته باشد. بنابراین، استفاده از عوامل درمانی که باعث تسکین علائم، تسریع بهبودی و جلوگیری از عوارض می‌شوند، ضروری است. هدف از درمان معمولاً شامل کاهش ترشح اسید معده، تسریع بهبود مخاط و ریشه کن کردن عفونت هلیکوباکتر پیلوری در صورت وجود است. وونوپرازان یک مسدود کننده اسید رقابتی پتاسیم (P-CAB) جدید است که به عنوان جایگزینی برای مهار کننده‌های پمپ پروتون سنتی (PPI) برای مدیریت بیماری‌های مرتبط با اسید معده توسعه داده شده است. برخلاف مهارکننده‌های پمپ پروتون

(PPIs)، که آنزیم $H^+/K^+ATPase$ را به شیوه‌ای تأخیری و اغلب نامنظم مهار می‌کنند، وونوپرازان مستقیماً و به طور رقابتی محل اتصال پتاسیم آنزیم را مسدود می‌کند و منجر به سرکوب سریع‌تر و پایدارتر ترشح اسید معده می‌شود. این مکانیسم عمل به وونوپرازان اجازه می‌دهد تا سرکوب اسید معده را مؤثرتر و مداوم‌تر ارائه دهد، و آن را به گزینه‌ای امیدوار کننده برای بیماران مبتلا به بیماری‌های مرتبط با اسید معده تبدیل می‌کند.

هدف اصلی این بررسی، ارزیابی جامع اثربخشی و ایمنی وونوپرازان در مدیریت بیماری‌های مرتبط با اسید معده است. این شامل تجزیه و تحلیل عمیق کارآزمایی‌های بالینی و مطالعاتی است که اثر بخشی وونوپرازان را در درمان PUD، GERD و عفونت *H. pylori* ارزیابی کرده‌اند. علاوه بر این، هدف این بررسی مقایسه مشخصات ایمنی وونوپرازان با PPI های سنتی و سایر سرکوب‌کننده‌های اسید معده است. با ترکیب شواهد موجود، این بررسی درک دقیقی از مزایا و خطرات بالقوه وونوپرازان را در اختیار پزشکان قرار می‌دهد و از این طریق به تصمیم‌گیری آگاهانه برای مدیریت بیماران مبتلا به بیماری‌های مرتبط با اسید معده کمک می‌کند.

بررسی مشخصات فارماکولوژیک وونوپرازان

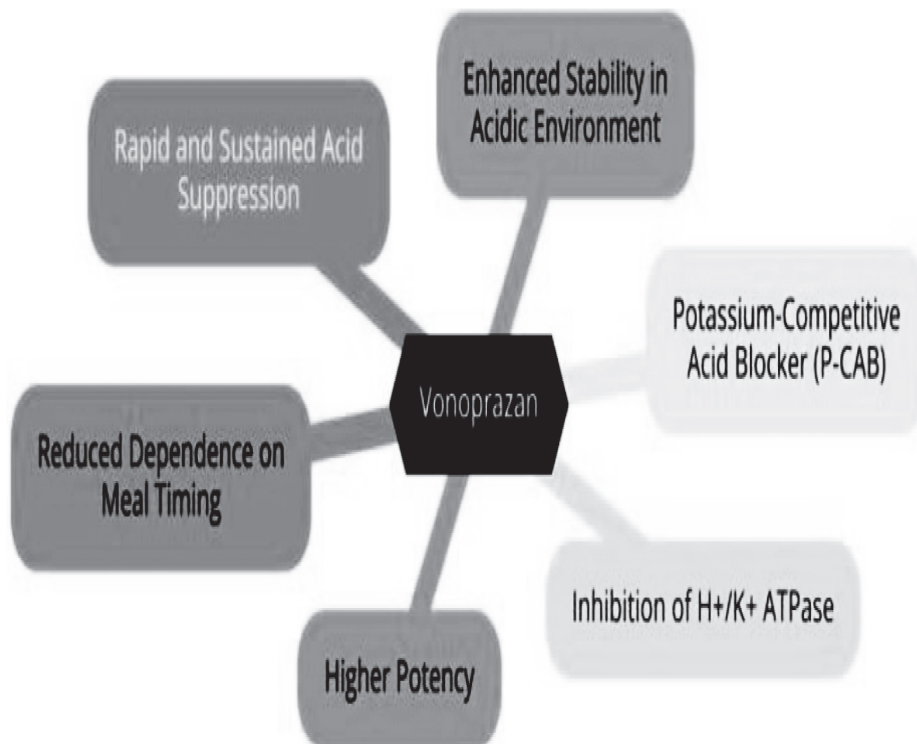
مکانیسم اثر

وونوپرازان یک P-CAB است که با اتصال برگشت‌پذیر به پمپ پروتون معده و مسدود کردن آن، که به عنوان آنزیم $H^+, K^+-ATPase$ شناخته می‌شود، ترشح اسید معده را مهار می‌کند. برخلاف PPI ها، وونوپرازان نیازی به فعال‌سازی اسید ندارد و می‌تواند سرکوب سریع و پایدار اسید را فراهم کند. مکانیسم عمل وونوپرازان با مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPI) متفاوت است، زیرا با یون‌های پتاسیم رقابت می‌کند تا H^+ و $K^+-ATPase$ را به طور برگشت‌پذیر مهار کند. در مقابل، PPI ها اثر برگشت‌ناپذیری بر پمپ پروتون دارند. مهار

برگشت‌پذیر فعالیت $H^+, K^+-ATPase$ توسط وونوپرازان منجر به کاهش ترشح اسید معده می‌شود، که ۳۵۰ برابر قوی‌تر از PPI‌ها است. این اتصال برگشت‌پذیر وونوپرازان را قادر می‌سازد تا سریع‌تر عمل کند و سرکوب اسید را برای مدت طولانی‌تری نسبت به PPI‌ها حفظ کند. علاوه بر این، توانایی آن در مهار پمپ پروتون در تمام مراحل چرخه کاتالیزوری خود بدون نیاز به فعال‌سازی اسیدی، اثرات سرکوب‌کننده قوی و پایدار اسید آن را افزایش می‌دهد.

فارماکوکینتیک

وونوپرازان، یک P-CAB، ترشح اسید معده را با اتصال برگشت‌پذیر به پمپ پروتون معده و مسدود کردن آن، که به عنوان آنزیم $H^+, K^+-ATPase$ نیز شناخته می‌شود، مهار می‌کند. برخلاف PPI‌ها، وونوپرازان نیازی به فعال‌سازی اسیدی ندارد و سرکوب سریع و طولانی مدت اسید را فراهم می‌کند. مکانیسم عمل آن شامل رقابت با یون‌های پتاسیم برای مهار برگشت‌پذیر $H^+, K^+-ATPase$ است، در حالی که PPI‌ها به صورت برگشت‌ناپذیر عمل می‌کنند. مهار فعالیت $H^+, K^+-ATPase$ توسط وونوپرازان منجر به کاهش ترشح اسید معده ۳۵۰ برابر قوی‌تر از PPI‌ها می‌شود. پس از مصرف خوراکی، وونوپرازان به سرعت جذب می‌شود و زمان متوسط رسیدن به حداکثر غلظت ۱-۲ (Tmax) ساعت است. در موش‌های صحرایی، وونوپرازان فراهمی زیستی تقریباً ۹٪ را نشان می‌دهد که نشان‌دهنده متابولیسم عبور اول قابل توجه است. با حجم توزیع بالا که در موش‌ها ۱۰ برابر حجم بدن است، وونوپرازان توزیع بافتی گسترده‌ای را نشان می‌دهد. این دارو تحت متابولیسم اولیه توسط آنزیم‌های $CYP3A4$ و $CYP2C19$ قرار می‌گیرد. نیمه عمر حذف متوسط تخمین زده شده وونوپرازان تا نه ساعت است. کلیرانس وونوپرازان در موش‌ها از جریان خون کبدی پیشی می‌گیرد که نشان‌دهنده دخالت متابولیسم خارج کبدی است. هیچ تفاوت قابل تشخیصی در فارماکوکینتیک وونوپرازان بین جمعیت ژاپنی و غیر ژاپنی وجود ندارد. انتظار نمی‌رود وزن، سن و نژاد از نظر بالینی بر میزان تاثیر وونوپرازان تأثیر بگذارند.



مقایسه با PPI های سنتی

وونوپرازان، یک P-CAB به عنوان یک جایگزین امیدوار کننده برای PPI های سنتی در درمان اختلالات مرتبط با اسید معده ظهور کرده است و اثر بخشی برتر را در چندین جنبه حیاتی نشان می دهد. برای ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری خط اول، رژیم های مبتنی بر وونوپرازان به طور قابل توجهی نرخ های ریشه کنی بالاتری (۸۹/۰٪ تا ۹۷/۴٪) نسبت به رژیم های مبتنی بر (۶۶/۹٪) PPI تا ۸۲/۰٪ به دست می آورند. در درمان ازوفازیت فرسایشی، وونوپرازان در مقایسه با لانسوپرازول (۹۳/۲٪ تا ۹۵/۵٪) میزان بهبودی بالاتری (۹۲/۳٪ تا ۹۹/۰٪) نشان می دهد.

همچنین در اثربخشی برای زخم های معده یا دوازدهه، با نرخ های ریشه کنی ۹۲/۶٪ در مقابل ۷۵/۹٪، از لانسوپرازول عملکرد بهتری دارد.

علاوه بر این، وونوپرازان در مدیریت (ESD) مؤثرتر از PPI ها است و نرخ های بهبودی ۹۴/۴٪ در مقایسه با ۷۸٪ برای PPI ها به دست می آورد. در حالی که وونوپرازان در چندین زمینه اثر بخشی برتری نشان می دهد، یک متاآنالیز نشان می دهد که اثربخشی آن در درمان زخم های گوارشی پس از ESD با PPI ها قابل مقایسه است و هیچ تفاوت آماری معنی داری مشاهده نشده است. از نظر ایمنی، مشخصات ایمنی کوتاه مدت وونوپرازان به طور کلی مشابه PPI ها به نظر می رسد، با نرخ های مشابهی از عوارض جانبی ناشی از درمان (۳۳/۳٪) (AES) در مقابل ۲۶/۴٪. با این حال، نگرانی هایی در مورد مسائل ایمنی احتمالی در درازمدت به دلیل سرکوب اسید قوی و پایدار آن وجود دارد که ممکن است منجر به هیپرگاسترینمی شود.

احتیاط به ویژه در هنگام استفاده از وونوپرازان در بیماران مبتلا به زخم اثنی عشر توصیه می شود، زیرا داده های ایمنی در این جمعیت خاص محدود است.

اثر بخشی بالینی وونوپرازان

درمان GERD (بیماری ریفلاکس معده به مری) وونوپرازان، یک P-CAB (مسدود کننده رقابتی اسید پتاسیم)، در مدیریت شرایط خاص مرتبط با اسید معده، اثربخشی برتری نسبت به PPI ها (مهار کننده های پمپ پروتون) نشان داده است. در ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری خط اول، رژیم های مبتنی بر وونوپرازان به طور قابل توجهی نرخ های ریشه کنی بالاتری نسبت به درمان های مبتنی بر PPI (۸۹/۰٪ تا ۹۷/۴٪ در مقابل ۶۶/۹٪ تا ۸۲/۰٪) به دست می آورند. در درمان ازوفازیت فرسایشی، وونوپرازان اثربخشی بیشتری نسبت به لانسوپرازول نشان می دهد، با نرخ های بهبودی که از ۹۲/۳٪ تا ۹۹/۰٪ متغیر است در مقایسه با ۹۳/۲٪ تا ۹۵/۵٪ برای لانسوپرازول. برای زخم های معده یا دوازدهه، وونوپرازان اثر بخشی برتری نسبت به لانسوپرازول نشان می دهد و نرخ های ریشه کنی ۹۲/۶٪ در مقابل ۷۵/۹٪ را به دست می آورد. در مدیریت زخم های پس از ESD نیز، وونوپرازان مؤثر واقع می شود و نرخ های بهبودی ۹۴/۴٪ در مقایسه با ۷۸٪ برای PPI ها دارد. مشخصات ایمنی کوتاه مدت وونوپرازان به طور کلی با PPI ها قابل مقایسه است و نرخ های مشابهی از عوارض جانبی ناشی از درمان (۳۳/۳٪) در مقابل ۲۶/۴٪) را نشان می دهد. با این حال، نگرانی ها در مورد مسائل ایمنی احتمالی در درازمدت به دلیل سرکوب اسید قوی و پایدار وونوپرازان، که می تواند منجر به هیپرگاسترینمی شود، همچنان وجود دارد. احتیاط به ویژه در هنگام استفاده از وونوپرازان در بیماران مبتلا به زخم اثنی عشر ضروری است، زیرا داده های ایمنی در این جمعیت خاص محدود باقی می ماند. وونوپرازان در درمان خط اول عفونت هلیکوباکتر پیلوری، ازوفازیت فرسایشی و زخم های معده/دوازدهه، اثربخشی برتری نسبت به PPI ها نشان می دهد، در حالی که در سایر اختلالات مرتبط با اسید معده عدم برتری آن حفظ می شود. در حالی که مشخصات ایمنی کوتاه مدت آن با PPI ها همخوانی دارد، بررسی بیشتر ایمنی طولانی مدت آن، به ویژه

در زیرگروه‌های خاص بیماران، ضروری است.

مدیریت PUD (بیماری زخم پپتیک)

در درمان زخم‌های معده یا دوازدهه، وونوپرازان اثربخشی برتری نسبت به لانسوپرازول نشان داده است و نرخ‌های ریشه‌کنی ۹۲/۶٪ در مقابل ۷۵/۹٪ برای لانسوپرازول به دست آورده است. برای زخم‌های پس از ESD، وونوپرازان همچنین اثربخشی نشان داده است و نرخ بهبودی ۹۴/۹٪ دارد که از نرخ ۷۸٪ مشاهده شده با PPIها فراتر می‌رود. با این حال، یافته‌های یک متآنالیز از کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی شده و کنترل شده نشان می‌دهد که بین وونوپرازان و PPIها برای زخم‌های ناشی از ESD، تفاوت معنی‌داری در نرخ‌های بهبودی زخم در چهار هفته (۱.۶۵-۰.۷۲ RR: ۱.۰۹، ۹۵٪ CI) یا هشت هفته (۱.۰۸-۰.۹۴ CI: ۱.۰۱، ۹۵٪ PR) وجود ندارد. برای بیماران که تحت درمان طولانی مدت با NSAIDها قرار دارند، وونوپرازان با دوزهای ۱۰ میلی‌گرم (۳/۳٪) و ۲۰ میلی‌گرم (۳/۴٪) در مقایسه با لانسوپرازول ۱۵ میلی‌گرم (۵/۵٪)، نسبت‌های کمتری از زخم‌های پپتیک عود کننده تایید شده با آندوسکوپی را در طی ۲۴ هفته نشان داد. میزان بروز تجمعی عود زخم معده و خونریزی معده بر اساس روش کاپلان-مایر، در گروه‌های وونوپرازان در مقایسه با گروه لانسوپرازول در طول ۱۰۴ هفته، مشابه یا کمتر بود.

ریشه‌کنی عفونت هلیکوباکتر پیلوری

وونوپرازان، یک P-CAB اثربخشی برتر خود را نسبت به PPIها در مدیریت بیماری‌های خاص مرتبط با اسید معده نشان داده است. در ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری در خط اول، رژیم‌های درمانی مبتنی بر وونوپرازان به میزان ریشه‌کنی بسیار بالاتری نسبت به درمان‌های مبتنی بر PPI دست می‌یابند (۸۹/۰٪ - ۹۷/۴٪ در مقابل ۶۹/۶٪ - ۸۲/۰٪). در درمان ازوفازیت فرسایشی، وونوپرازان در مقایسه با لانسوپرازول اثربخشی بالاتری نشان می‌دهد، با

نرخ‌های بهبودی که از ۹۲/۳ تا ۹۹/۰ متغیر است در حالی که این میزان برای لانسوپرازول از ۹۳/۲٪ تا ۹۵/۵٪ است.

برای زخم‌های معده یا دوازدهه، وونوپرازان در مقایسه با لانسوپرازول اثر بخشی برتری نشان می‌دهد و نرخ ریشه‌کنی ۹۲/۶٪ در مقابل ۹/۷۵ را به دست می‌آورد. علاوه بر این، وونوپرازان در مدیریت زخم‌های پس از ESD نیز مؤثر بوده است و نرخ‌های بهبودی ۹۴/۴٪ در مقایسه با ۷۸٪ برای PPIها داشته است. نمایه ایمنی کوتاه مدت وونوپرازان عموماً با PPIها قابل مقایسه است و نرخ‌های مشابهی از عوارض جانبی ناشی از درمان (۳۳/۳٪ در مقابل ۲۶/۴٪) را نشان می‌دهد. با این حال، نگرانی‌هایی در مورد مسائل ایمنی احتمالی طولانی مدت به دلیل سرکوب اسید قوی و پایدار وونوپرازان وجود دارد که می‌تواند منجر به هیپرگاسترینمی شود.

توصیه می‌شود در مصرف وونوپرازان در بیماران مبتلا به زخم اثنی عشر احتیاط شود، زیرا داده‌های ایمنی در این جمعیت خاص محدود است.

مشخصات ایمنی وونوپرازان

داده‌های ایمنی کوتاه مدت

به نظر می‌رسد مشخصات ایمنی کوتاه مدت وونوپرازان، یک P-CAB، به طور کلی با PPIها قابل مقایسه است.

داده‌های جمع‌آوری شده نشان می‌دهد که میزان بروز هرگونه عارضه جانبی، عوارض جانبی مرتبط با دارو عوارض جانبی جدی و عوارض جانبی منجر به قطع دارو در بیماران تحت درمان با وونوپرازان به ترتیب ۲۰٪، ۷٪، ۱٪ و ۱٪ بوده است که تفاوت معنی‌داری را در مقایسه با بیماران که PPI مصرف می‌کردند، نشان نمی‌دهد. عوارض جانبی شایع مرتبط با وونوپرازان شامل اختلالات کبدی و پوستی مشابه مواردی است که با مصرف PPI مشاهده می‌شود. با این حال، وونوپرازان به شدت با خطر بالاتر انتروکولیت خونریزی دهنده مرتبط

است، با نسبت شانس گزارش شده (۸۶.۵) (POR) برخلاف برخی از PPI ها، وونوپرازان ارتباط معنی داری با بیماری بینابینی ریه نشان نمی‌دهد. در بین PPI ها، لانسوپرازول بالاترین خطر ابتلا به کولیت میکروسکوپی را دارد. به دلیل سرکوب قوی و پایدار اسید معده توسط وونوپرازان، که می‌تواند منجر به هیپرگاسترینمی شود، نگرانی‌هایی در مورد ایمنی دراز مدت آن وجود دارد.

داده‌های ایمنی بلند مدت

داده‌های ایمنی بلند مدت برای وونوپرازان، یک P-CAB بر اساس مطالعات متعدد، نشان‌دهنده‌ی یک پروفایل کلی مطلوب است.

یک مطالعه بر روی بیمارانی که داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAIDs) را به مدت طولانی دریافت می‌کردند، متمرکز بود که در آن بیش از ۸۵٪ توانستند درمان با وونوپرازان را حداقل به مدت شش ماه ادامه دهند و میزان بروز عوارض جانبی دارویی (ADR) در آنها ۰/۷۱٪ بود.

این مطالعه همچنین میزان پایین ضایعات خونریزی‌دهنده (۱/۰۴٪) را گزارش کرد که ایمنی و اثر بخشی وونوپرازان را در محیط‌های بالینی دنیای واقعی تأیید می‌کند. کارآزمایی VISION که طی سه سال، وونوپرازان را به عنوان درمان نگهدارنده برای ازوفازیت فرسایشی بهبود یافته ارزیابی کرد، هیچ نگرانی جدیدی در مورد ایمنی آن پیدا نکرد. ارزیابی هیستوپاتولوژیک مخاط معده، هیپرپلازی جداری، فوئولار و سلول‌های G را با وونوپرازان در مقایسه با لانسوپرازول شایع‌تر نشان داد، اما با گذشت زمان افزایش قابل توجهی نداشت. هیچ تغییر نئوپلاستیکی در هیچ یک از گروه‌های درمانی مشاهده نشد، که این امر اطمینان خاطری در مورد ایمنی طولانی مدت وونوپرازان ایجاد می‌کند. یک متآنالیز که ایمنی وونوپرازان را بررسی می‌کرد، میزان بروز عوارض جانبی عوارض جانبی مرتبط با دارو، عوارض جانبی جدی و عوارض جانبی منجر به قطع دارو را به ترتیب ۲۰٪، ۷٪، ۱٪ و ۱٪

گزارش کرد. بیشتر عوارض جانبی خفیف بودند و مشخصات ایمنی آنها با PPI ها قابل مقایسه بود. تجزیه و تحلیل زیرگروه‌ها نشان داد که بروز عوارض جانبی در بیماران مبتلا به زخم معده (PUD) در مقایسه با بیماران مبتلا به GERD، عفونت H. pylori و زخم‌های مصنوعی پس از ESD معده، بیشتر است. مطالعه دیگری با استفاده از داده‌های سیستم گزارش عوارض جانبی (FAERS) FDA، ایمنی دراز مدت را تجزیه و تحلیل کرد و عوارض جانبی بالقوه‌ای مانند افزایش پلاکت خون، نئوپلاسم خوش خیم دوازدهه، ولولوس کیسه صفرا، مشکلات غدد درون ریز میوپاتی و سرما سوزک را شناسایی کرد. با این حال این سیگنال‌ها به عنوان نگرانی‌های قابل توجه تأیید نشدند. این مطالعه تأکید کرد که در حالی که وونوپرازان ممکن است مزایایی داشته باشد، ایمنی طولانی مدت و عوارض جانبی آن نیاز به بررسی بیشتری دارد.

عوارض جانبی شایع

عوارض جانبی شایع مرتبط با وونوپرازان شامل طیف وسیعی از مشکلات گوارشی و سایر موارد می‌شود. عوارض جانبی گوارشی شامل اسهال، درد شکم، حالت تهوع، استفراغ، نفخ شکم، سوء هاضمه (دیس پپسی) و GERD است. در مقایسه با PPI ها، وونوپرازان خطر بیشتری برای ابتلا به انتروکولیت خونریزی‌دهنده دارد. علاوه بر این، اختلالات کبدی، مانند افزایش تست‌های عملکرد کبد، و اختلالات پوستی، از جمله بثورات، درماتیت و کهیر، معمولاً گزارش می‌شوند. سایر عوارض جانبی شایع شامل سردرد، سرگیجه، خستگی، تب، کاهش اشتها و شکستگی استخوان است. عفونت‌ها، به ویژه عفونت‌های دستگاه تنفسی فوقانی و دستگاه ادراری، در بین مصرف‌کنندگان وونوپرازان نیز شایع است. اگرچه به نظر می‌رسد مشخصات ایمنی کوتاه مدت وونوپرازان به طور کلی با PPI ها قابل مقایسه است، اما نگرانی‌هایی در مورد مشکلات ایمنی بلند مدت بالقوه به دلیل سرکوب قوی و پایدار اسید

معدۀ توسط آن وجود دارد.

سرکوب طولانی مدت اسید معدۀ با وونوپرازان می‌تواند منجر به هایپرگاسترینمی شود که ممکن است خطر عوارض جانبی خاص را در طول زمان افزایش دهد. پزشکان باید در مورد این خطرات بالقوه هوشیار باشند و بیماران را از نزدیک تحت نظر داشته باشند، به خصوص بیمارانی که از قبل بیماری‌های زمینه‌ای دارند یا داروهای دیگری مصرف می‌کنند که ممکن است با وونوپرازان تداخل داشته باشد.

ملاحظات مربوط به بیماران مبتلا به بیماری‌های همراه

وونوپرازان، یک P-CAB، در مدیریت بیماری‌های مختلف مرتبط با اسید معدۀ برتری خود را نسبت به PPI‌ها نشان داده است، در حالی که در شرایط دیگر نه. برای مثال، رژیم‌های مبتنی بر وونوپرازان در مقایسه با رژیم‌های مبتنی بر PPI نرخ ریشه‌کنی بسیار بالاتری را برای ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری در خط اول (۹۷/۴٪ - ۸۹/۰٪ در مقابل ۸۲/۰٪ - ۶۹/۶٪) به دست می‌آورند.

همچنین در درمان از وفاژیت فرسایشی (میزان بهبودی ۹۹/۰٪ - ۹۲/۳٪ در مقابل ۹۵/۵٪ - ۹۳/۲٪) و زخم معدۀ/اثنی عشر (میزان ریشه‌کنی ۹۲/۶٪ در مقابل ۷۵/۹٪) از لانسوپرازول بهتر عمل می‌کند. علاوه بر این، وونوپرازان به طور موثری زخم‌های پس از ESD را با نرخ بهبودی ۹۴/۴٪ در مقایسه با ۷۸٪ برای PPI‌ها مدیریت می‌کند. از نظر ایمنی، وونوپرازان به طور کلی مشخصات قابل مقایسه‌ای با PPI‌ها نشان می‌دهد، با نرخ‌های مشابه عوارض جانبی ناشی از درمان (۳۳/۳٪ در مقابل ۲۶/۴٪). با این حال، نگرانی‌هایی در مورد مشکلات ایمنی بالقوه دراز مدت به دلیل سرکوب قوی و پایدار اسید معدۀ وجود دارد که به طور بالقوه منجر به هایپرگاسترینمی می‌شود. وونوپرازان فارماکوکینتیک و اثر بخشی ثابتی را در جمعیت‌های آسیایی و غیر آسیایی نشان می‌دهد.

اگرچه این دارو در شرایط مختلف، از جمله از وفاژیت فرسایشی، زخم معدۀ/اثنی عشر و زخم‌های پس از ESD، اثر بخشی بهتری نسبت به PPI‌ها نشان می‌دهد، اما به دلیل داده‌های ایمنی محدود، بررسی دقیق در بیماران مبتلا به زخم اثنی عشر ضروری است. اثر بخشی این دارو در بین گروه‌های سنی مختلف یکسان است و نتایج بهتری در بیماران جوان‌تر نسبت به PPI‌ها مشاهده شده است، اگرچه اثربخشی آن ممکن است در بیماران بالای ۷۰ سال کمتر مشخص باشد. هنگام تجویز وونوپرازان، به ویژه برای بیمارانی که بیماری‌های همراه دارند، بررسی دقیق تداخلات دارویی بالقوه، افزایش خطر عوارض جانبی و نیاز به نظارت دقیق ضروری است. این امر به ویژه در بیماران مسن‌تر با بیماری‌های همراه متعدد بسیار مهم است و نیاز به انتخاب دقیق بیمار و احتمالاً تنظیم دوز برای بهینه‌سازی ایمنی و اثربخشی دارد.

تداخلات دارویی بالقوه

وونوپرازان، به عنوان یک P-CAB قوی، به دلیل مهار چندین آنزیم سیتوکروم P450 از جمله CYP2B، CYP2C9، CYP2D6 و CYP3A4 با داروهای مختلفی تداخل دارویی دارد. این نشان می‌دهد که هنگام تجویز همزمان وونوپرازان با داروهایی که توسط این آنزیم‌ها متابولیزه می‌شوند، باید احتیاط کرد، زیرا وونوپرازان ممکن است فارماکوکینتیک و اثر بخشی آنها را تغییر دهد. علاوه بر این، اثرات سرکوب کننده قوی اسید وونوپرازان می‌تواند جذب و اثربخشی داروهایی را که برای جذب مناسب به محیط اسیدی نیاز دارند، مانند آتازاناویر، ارلوتینیب و برخی از ضد قارچ‌های آزول، کاهش دهد. توصیه می‌شود هنگام مصرف همزمان وونوپرازان با این داروها، بیماران کاملاً تحت نظر باشند. از سوی دیگر، مشخص شده است که وونوپرازان هیچ تداخل فارماکوکینتیک بالینی قابل توجهی با آسپرین با دوز پایین یا NSAID‌های رایج مانند لوکسوپروفن، دیکلوفناک و ملوکسیکام



ندارد. نکته مهم این است که این دارو بر فعالیت ضد پلاکتی آسپرین با دوز پایین تأثیر نمی‌گذارد، که نشان می‌دهد این ترکیبات را می‌توان به طور کلی بدون نیاز به تنظیم دوز استفاده کرد.

ملاحظات عملی برای استفاده بالینی:

مقدار مصرف و نحوه مصرف:

وونوپرازان به دو شکل دارویی موجود است: قرص‌های روکش دار ۱۰ میلی گرمی و ۲۰ میلی گرمی. دوز توصیه شده برای درمان از وفاژیت فرسایشی، ۲۰ میلی گرم یک بار در روز به مدت هشت هفته است. برای حفظ بهبودی، دوز ۱۰ میلی گرم یک بار در روز تا شش ماه توصیه می‌شود. در مورد عفونت هلیکوباکتر پیلوری، وونوپرازان با آنتی بیوتیک‌ها ترکیب می‌شود. برای درمان دوگانه، رژیم توصیه شده ۲۰ میلی گرم دو بار در روز به همراه آموکسی سیلین ۱۰۰۰ میلی گرم سه بار در روز به مدت ۱۴ روز است.

درمان سه‌گانه شامل مصرف ۲۰ میلی گرم وونوپرازان دو بار در روز به همراه ۱۰۰۰ میلی گرم آموکسی سیلین سه بار در روز و ۵۰۰ میلی گرم کلاریترومایسین دو بار در روز به مدت ۱۴ روز است. وونوپرازان را می‌توان همراه با غذا یا بدون آن مصرف کرد و مهم است که قرص‌ها را به طور کامل و بدون جویدن یا خرد کردن ببلعید.

اگر یک دوز فراموش شود، دستورالعمل‌های خاصی بر اساس اندیکاسیون و زمان سپری شده از دوز فراموش شده ارائه می‌شود.

فارماکوکینتیک وونوپرازان با رفتار مستقل از زمان مشخص می‌شود، و غلظت‌های حالت پایدار معمولاً تا ۳-۴ روز پس از دوز مصرفی حاصل می‌شوند. نیمه عمر حذف وونوپرازان از ۶/۸ تا ۷/۹ ساعت متغیر است و عمدتاً از طریق ادرار (۶۷٪) و مدفوع (۳۱٪) دفع می‌شود.

نظارت و پیگیری

ارائه‌دهندگان خدمات درمانی باید به دلیل نگرانی‌های احتمالی در مورد ایمنی، بیمارانی را که وونوپرازان دریافت می‌کنند، تحت نظر داشته باشند. قبل از شروع درمان با وونوپرازان و به صورت دوره‌ای پس از آن، سطح منیزیم باید ارزیابی شود، به خصوص در بیمارانی که پیش‌بینی می‌شود تحت درمان طولانی مدت قرار گیرند، زیرا هیپومنیزیمی با PPI مرتبط بوده است. بیمارانی که پس از اتمام درمان با وونوپرازان، پاسخ نامطلوب یا عود علائم اولیه را تجربه می‌کنند، به ویژه بیماران مسن، باید تحت پیگیری بیشتر و آزمایش‌های تشخیصی برای رد بدخیمی معده قرار گیرند. نفريت توبولو ایتترستیشیال حاد (TIN) با مصرف وونوپرازان گزارش شده است، و در صورت مشکوک بودن، دارو باید فوراً قطع شود و بیمار باید تحت ارزیابی قرار گیرد. وونوپرازان همچنین ممکن است خطر ابتلا به اسهال مرتبط با کلستریدیوم دیفیسیل (CDAD)، مشابه PPI‌ها را افزایش دهد و بیماران مبتلا به اسهال مداوم یا رو به وخامت باید از نظر CDAD ارزیابی شوند. مشابه PPI‌ها وونوپرازان ممکن است خطر شکستگی‌های مرتبط با پوکی استخوان را افزایش دهد، به خصوص با مصرف طولانی مدت و با دوز بالا. بیماران در معرض خطر باید بر اساس دستورالعمل‌های درمانی تعیین شده، تحت درمان قرار گیرند. به دلیل داده‌های محدود در مورد ایمنی در این جمعیت خاص، هنگام تجویز وونوپرازان به بیماران مبتلا به زخم اثنی عشر، احتیاط لازم است. علاوه بر این، نظارت دقیق بر هیپرپلازی سلول‌های غدد درون ریز و احتمال ایجاد تومورهای سلول‌های غدد درون ریز در طول درمان طولانی مدت با وونوپرازان ضروری است.

دستورالعمل‌ها و توصیه‌ها برای پزشکان:

ونوپرازان به عنوان درمان اولیه برای از وفاژیت شدید ناشی از رفلاکس توصیه می‌شود. در عین حال، برای موارد خفیف، هم وونوپرازان و هم

وونوپرازان آماده است تا به بخشی جدایی ناپذیر از استراتژی‌های درمانی مدرن تبدیل شود و امیدی برای بهبود مدیریت و کیفیت زندگی بیمارانی که از این بیماری‌های شایع و اغلب ناتوان‌کننده رنج می‌برند، ارائه دهد.

مهارکننده‌های پمپ پروتون درمان‌های اولیه مناسبی هستند و وونوپرازان برای درمان نگهدارنده پیشنهاد شده است. در ژاپن، درمان نگهدارنده برای جلوگیری از عود بیماری رفلاکس فرسایشی شامل دوز روزانه ۱۰ میلی گرم وونوپرازان است. وونوپرازان در ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری به عنوان درمان خط اول و درمان از وفاژیت فرسایشی، برتری خود را نسبت به PPI ها نشان می‌دهد، اما در سایر بیماری‌های مرتبط با اسید معده، برتری خود را نشان نمی‌دهد. با این حال، تحقیقات بیشتری برای تعیین اثربخشی و ایمنی مقایسه‌ای با سایر P-CAB ها مورد نیاز است. دستورالعمل‌های انجمن گوارش آمریکا به دلیل نگرانی‌های ایمنی بالقوه مرتبط با مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPI) در مورد افزایش مصرف کلسیم ویتامین B یا سایر مکمل ها هشدار می‌دهد. پزشکان باید بیماران را به دقت تحت نظر داشته باشند و هنگام تجویز وونوپرازان، مسائل ایمنی بالقوه دراز مدت را در نظر بگیرند.

نتیجه‌گیری‌ها

در نتیجه، وونوپرازان به دلیل مکانیسم عمل منحصر به فرد و اثربخشی برتر در سرکوب اسید در مقایسه با PPI های سنتی، پیشرفت قابل توجهی در مدیریت بیماری‌های مرتبط با اسید معده نشان می‌دهد. آزمایش‌ها و مطالعات بالینی، اثربخشی آن را در درمان بیماری‌هایی مانند PUD، GERD و عفونت *H. pylori* نشان داده‌اند و باعث تسکین سریع و پایدار علائم و بهبود مخاط می‌شوند. علاوه بر این، مشخص شده است که مشخصات ایمنی وونوپرازان با PPI های معمولی قابل مقایسه است، با تداخلات دارویی کمتر و نتایج درمانی مداوم. این یافته‌ها نشان می‌دهد که وونوپرازان یک جایگزین امیدوارکننده برای بیمارانی است که به اندازه کافی به PPI ها پاسخ نمی‌دهند یا عوارض جانبی آنها را تجربه می‌کنند.

همچنان که تحقیقات برای بررسی پتانسیل آن در بیماری‌های مختلف مرتبط با اسید معده ادامه دارد،

تغذیه روده‌ای در بزرگسالان بستری در بیمارستان

نویسندگان:

Leah Gramlich, M.D., and Peggi Guenter, Ph.D., R.N.

مترجم: گیلدا خسرونی

مورد بحث قرار می‌دهد.

مراقبت‌های تغذیه‌ای برای بیماران بستری در بیمارستان

سوء تغذیه مرتبط با بیماری یک سندرم پیچیده است که شامل دریافت ناکافی مواد مغذی، استفاده ناکافی از مواد مغذی و التهاب سیستمیک مرتبط با بیماری است، عواملی که منجر به تغییر ترکیب بدن و کاهش عملکرد جسمانی می‌شود. این اختلال با خطر بالای پیامدهای نامطلوب بهداشتی و اقتصادی، از جمله مرگ، بستری طولانی مدت، بستری مجدد در بیمارستان و هزینه‌های بالای مراقبت‌های بهداشتی همراه است. در سطح جهان، ۳۰ تا ۴۵ درصد از بزرگسالان بستری در بیمارستان در بدو ورود دچار سوء تغذیه هستند. داده‌های منتشر شده در ۵ سال گذشته نشان می‌دهد که تغذیه روده‌ای

تغذیه روده‌ای به عنوان تامین مواد مغذی ضروری از طریق لوله روده برای پیشگیری یا درمان سوء تغذیه مرتبط با بیماری در بیمارانی که قادر به مصرف مواد مغذی کافی از طریق دهان نیستند، تعریف می‌شود. تأثیر متقابل دریافت ناکافی رژیم غذایی و التهاب که مشخصه سوء تغذیه مرتبط با بیماری است، بر پاسخ بیمار به درمان تغذیه پزشکی، تأثیر می‌گذارد. کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی شده و کنترل شده انجام شده در ۱۵ سال گذشته، که عمدتاً شامل بیماران بدحال بود و همچنین مطالعات اخیر شامل بیماران پزشکی و جراحی که وضعیت بحرانی نداشتند، به درک فعلی ما از تغذیه روده‌ای کمک کرده است. این مطالعه تغذیه روده‌ای را در زمینه سوء تغذیه مرتبط با بیماری بررسی می‌کند، شواهدی را برای استفاده از تغذیه روده‌ای در بیماران بستری در بیمارستان ارائه می‌دهد و ملاحظات عملی را



در ایالات متحده و اروپا به ترتیب در ۵/۲ درصد و ۴/۹ درصد از بیماران بستری در بیمارستان‌ها که مبتلا به سوء تغذیه بودند استفاده شده است. این یافته‌ها بر لزوم شناسایی بیماران مبتلا به سوء تغذیه ناشی از بیماری به منظور پیشگیری از ادامه روند نزولی تغذیه، با استفاده از تغذیه روده‌ای در صورت لزوم تأکید می‌کنند. در طول بستری بیشتر بیماران در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) و ۱ بیمار از ۲۰ بیمار پزشکی یا جراحی غیر بحرانی تغذیه روده‌ای دریافت می‌کنند. اصطلاحات "Medical Nutrition Therapy" یا تغذیه درمانی پزشکی و "Nutrition Support" با حمایت تغذیه‌ای اغلب به جای یکدیگر استفاده می‌شوند. در حالی که "Medical Nutrition Therapy" علاوه بر تغذیه روده‌ای و وریدی شامل مشاوره بیمار و استفاده از مکمل‌های غذایی خوراکی نیز می‌شود، "Nutrition Support" تنها به تغذیه روده‌ای و وریدی اشاره دارد. فواید "Medical Nutrition Therapy" در بیماران دچار سوء تغذیه در تحقیق برجسته EFFORT (مطالعه اثر حمایت تغذیه‌ای زودهنگام بر ضعف، نتایج عملکردی و بهبودی بیماران بستری مبتلا به سوء تغذیه) نشان داده شده است. پژوهشگران EFFORT به طور تصادفی بیش از ۲۰۰۰ بیمار در معرض خطر تغذیه‌ای را که تغذیه روده‌ای دریافت نمی‌کردند، به دریافت "Medical Nutrition Therapy" فردی یا مراقبت استاندارد تخصیص دادند.

"Medical Nutrition Therapy" منجر به دریافت میانگین کالری و پروتئین روزانه بالاتری نسبت به مراقبت استاندارد شد (تقریباً ۲۲ در مقابل ۱۸ کیلوکالری به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و ۰/۸ در مقابل ۰/۷ گرم پروتئین به ازای هر کیلوگرم در روز، به ترتیب)، همچنین، "Medical Nutrition Therapy" منجر به کاهش شانس پیامد نامطلوب و کاهش مرگ و میر شد. طبق پروتکل کارآزمایی، در صورتی که حداقل ۷۵٪ از نیاز روزانه به انرژی و پروتئین از طریق تغذیه خوراکی در طی

۵ روز تأمین نمی‌شد، از تغذیه روده‌ای یا وریدی استفاده می‌گردید. مطالعات بیشتر درک ما را از مزایای "Medical Nutrition Therapy" ارتقا می‌بخشند. یک فراتحلیل در سال ۲۰۱۹ از داده‌های ۶۸۰۳ بیمار نشان داد که "Medical Nutrition Therapy" در مقایسه با مراقبت معمول، به طور قابل توجهی خطر مرگ (تا ۲۷٪) را تا ۶ ماه پس از ترخیص از بیمارستان کاهش داد، بستری مجدد در بیمارستان را کم کرد، دریافت پروتئین و انرژی را بهبود بخشید و وزن بدن را افزایش داد. با این حال تفاوت‌های معناداری در نتایج عملکردی یا طول مدت بستری در بیمارستان مشاهده نشد.

یک متاآنالیز توسط کاگی - براون و همکاران، که مرگ و میر داخل بیمارستانی را در میان بیماران پزشکی دچار سوء تغذیه بر اساس داده‌های ادعاها ارزیابی کردند، نشان داد که خطر مرگ و میر داخل بیمارستانی در میان ۶۹۰۰۰ بیماری که

"Medical Nutrition Therapy" دریافت کردند، ۲۱٪ کمتر از بیماران مشابهی بود که چنین درمانی دریافت نکردند. این فراتحلیل بعداً به روزرسانی شد تا شامل ۱۶ کارآزمایی تصادفی کنترل شده با حضور بیماران پزشکی با دو یا چند عارضه شود و نشان داد که "Medical Nutrition Therapy" (اغلب تغذیه خوراکی و تغذیه روده‌ای) با شانس مرگ و میر به طور قابل توجهی کمتری نسبت به عدم دریافت "Medical Nutrition Therapy" همراه بود. همچنین با شانس بستری مجدد غیر منتظره در بیمارستان به طور قابل توجه کمتری همراه بود. تغذیه در بیماران بستری می‌تواند از طریق مسیرهای مبتنی بر شواهد مورد توجه قرار گیرد؛ نمونه‌ای از آن در شکل ۱ نشان داده شده است.

در بدو پذیرش، بیماران می‌توانند با ابزارهای معتبر مانند ابزار غربالگری سوء تغذیه (Malnutrition)

تغذیه (Screening Tool Malnutrition Universal Screen-)

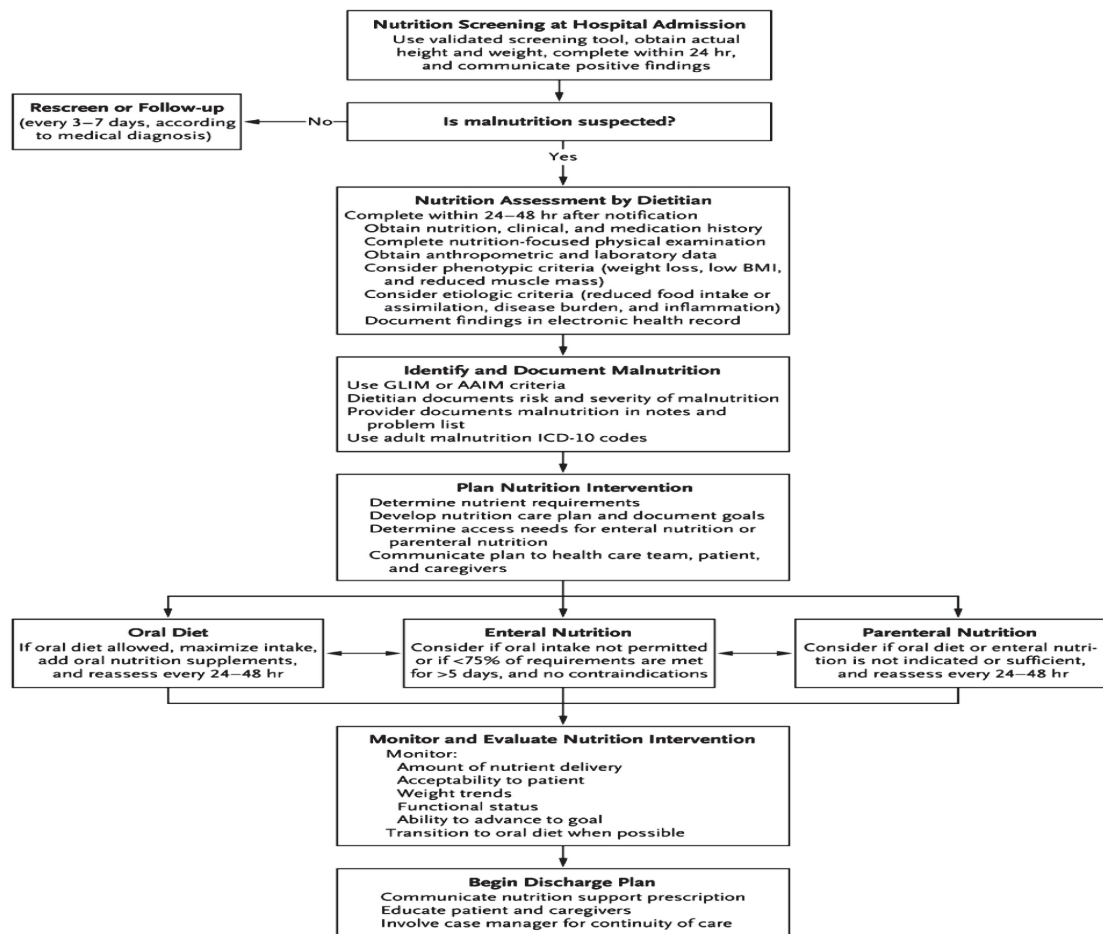


ing Tool) یا غربالگری خطر تغذیه ۲۰۰۲ (Nutrition Risk Screening 2002) از نظر سوء تغذیه غربالگری شوند. بیمارانی که در معرض خطر سوء تغذیه تشخیص داده می‌شوند، باید توسط یک متخصص ماهر تحت ارزیابی تغذیه‌ای قرار گیرند. معیارهای تشخیصی سوء تغذیه مرتبط با بیماری شامل معیارهای جهانی در سوء تغذیه (GLIM) و معیارهای نشانگرهای سوء تغذیه آکادمی تغذیه و رژیم غذایی - انجمن آمریکایی تغذیه روده‌ای و وریدی (AAIM) می‌باشد. معیارهای GLIM هنگامی که در یک تجزیه و تحلیل ثانویه از داده‌های EFFORT به کار گرفته شدند، پیامدهای بالینی نامطلوب و پاسخ به درمان تغذیه‌ای را پیش‌بینی کردند. هنگامی که به "Medical Nutrition Therapy" نیاز است، تمام استراتژی‌های موجود برای بهبود دریافت خوراکی، از جمله اصلاح رژیم غذایی و مکمل‌های غذایی خوراکی توصیه می‌شوند. اگر دریافت خوراکی همچنان ناکافی باشد، به طوری که کمتر از ۷۵٪ از نیاز روزانه به کالری و پروتئین تامین شود، تغذیه روده‌ای، در صورت عدم وجود موارد منع مصرف آشکار، توصیه می‌شود. زمان شروع تغذیه روده‌ای بستگی به میزان توانایی بیمار در تامین نیازهای خود از طریق دریافت خوراکی، وضعیت بالینی بیمار و درجه سوء تغذیه دارد. اگر تغذیه روده‌ای با اثرات منفی غیر قابل قبول برای بیمار یا نگرانی‌های دیگر همراه باشد، ممکن است از تغذیه وریدی استفاده شود.

نقش تغذیه روده‌ای

تغذیه روده‌ای باید در بیمارانی با شرایطی مانند بیماری بحرانی، دیسفاژی (اختلال در بلع)، بیماری عصبی، بیماری گوارشی یا کبدی، سرطان (به ویژه سرطان سر و گردن یا مری)، فیبروز کیستیک، بیماری مزمن انسدادی ریه و بیماری کلیوی در نظر گرفته شود. چنین بیمارانی ممکن است قادر به غذا خوردن از راه دهان نباشند یا ممکن است دچار بی‌اشتهایی مزمن مرتبط با بیماری باشند.

تضادهای مصرف تغذیه روده‌ای شامل انسداد یا ایلئوس روده، شوک شدید، ایسکمی روده، فیستول‌ها با خروجی مایع بالا و خونریزی شدید روده می‌باشند. مراقبت هماهنگ بین رشته‌ای و تصمیم‌گیری بیمار محور برای تغذیه روده‌ای مؤثر مورد نیاز است. تغذیه روده‌ای به طور مکرر در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) استفاده می‌شود، که تقریباً ۱۴ درصد از تخت‌های بیمارستان‌های ایالات متحده را تشکیل می‌دهد. ممکن است تغذیه روده‌ای در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) به دلیل نسبت بالای پرسنل به بیمار، رویکردهای چندرشته‌ای به مراقبت و تمرکز بر مراقبت تغذیه‌ای، مؤثرتر از سایر بخش‌های بیمارستان باشد. مطالعات متعدد با کیفیت بالا، بینش‌های دقیقی در مورد دوز، روش، زمان‌بندی و ترکیب حمایت تغذیه‌ای در بیماران بدحال ارائه داده‌اند. تغذیه روده‌ای کمتر در درمان بیماران عمومی پزشکی و جراحی استفاده می‌شود و مطالعات با کیفیت بالای کمتری برای ارزیابی نقش و اثرات تغذیه روده‌ای در محیط‌های غیر مراقبت‌های ویژه انجام شده است.



پاتوفیزیولوژی سوءتغذیه و پاسخ التهابی حاد:

توسعه سوءتغذیه مرتبط با بیماری در بیماران بستری چند عاملی است و شامل کاهش اشتها و دریافت غذا، اختلالات غدد درون ریز، تحلیل عضلانی مرتبط با بی حرکتی، سن بالا، عوارض جانبی درمان های بیماری، مصرف چند دارو و التهاب مرتبط با بیماری می شود. بیماری حاد بر پاسخ های تطابقی به گرسنگی که به طور معمول به حفظ توده عضلانی و کاهش مصرف انرژی کمک می کنند، غلبه می کند. التهاب از طریق چندین مکانیسم بر متابولیسم تأثیر می گذارد، از جمله افزایش انتشار سیتوکین های پیش التهابی (مانند فاکتور نکروز توموری α ، اینترلوکین-6 و اینترلوکین β) و پروتئین واکنشی (CRP). متابولیسم تغییر یافته که ناشی از فعال شدن محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال است، با آزادسازی کورتیزول و کاتکول آمین ها، افزایش گلیکوژنولیز و گلوکونئورنز کبدی و مقاومت به انسولین محیطی همراه است. در مطالعه EFFORT یک تجزیه و تحلیل زیرگروه نشان داد که درمان تغذیه ای پزشکی در بیمارانی که سطح CRP آنها بالاتر از 100 میلی گرم در لیتر بود، اثر مفیدی نداشت، یافته ای که نشان می دهد وجود التهاب بر اثر بخشی درمان تغذیه ای پزشکی تأثیر گذاشته است. علاوه بر این، بیانیه اجماع اخیر GLIM اشاره می کند که التهاب عامل اصلی سوء تغذیه است و یکی از معیارهای مورد استفاده برای تشخیص است؛ هم التهاب حاد و هم مزمن ممکن است

دخیل باشند، که با علائم بالینی و نشانگرهایی مانند سطوح بالای CRP نشان داده می‌شود. در بیماران بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) پاسخ‌های متابولیک با شدت آسیب یا بیماری متناسب است.

در مرحله حاد بیماری بحرانی، مصرف انرژی کاهش می‌یابد و متابولیسم درشت مغذی‌ها تغییر می‌کند تا گلوکز مورد نیاز اندام‌های حیاتی مانند قلب، مغز و گلبول‌های قرمز را تأمین کند. علاوه بر این، تولید گلوکز درون‌زا افزایش می‌یابد و گردش گلوکز در کبد، روده و کلیه‌ها بیشتر می‌شود.

تجزیه بیش از حد پروتئین در مرحله حاد بیماری بحرانی در نتیجه فعال شدن بیش از حد مسیر پروتئازوم - یوبیکوئیتین رخ می‌دهد. تحلیل عضلانی به سرعت و در اوایل هفته اول بیماری بحرانی رخ می‌دهد و در افراد مبتلا به نارسایی چند ارگانی شدیدتر از کسانی است که نارسایی تک ارگانی دارند. اسیدهای آمینه حاصل از کاتابولیسم پروتئین، لایه‌های اصلی گلوکونئوز کبدی هستند، اما در طول بیماری بحرانی برای تولید پروتئین‌های فاز حاد منحرف می‌شوند. در اواخر مرحله حاد بیماری بحرانی، مصرف اکسیژن و مصرف انرژی افزایش می‌یابد و تجزیه مداوم بافت‌ها، بسترهایی را برای حفظ عملکرد اندام‌های حیاتی فراهم می‌کند. در مرحله بهبودی، پاسخ‌های متابولیک به حالت عادی باز می‌گردند و ذخایر پروتئین و چربی به تدریج دوباره پر می‌شوند. مدت زمان مرحله حاد بیماری بحرانی موضوع بحث است، اما به طور کلی تصور می‌شود که در حد چند روز باشد.

مرحله حاد منجر به مقاومت آنابولیک، سرکوب فرآیندهای ترمیم سلولی و مقاومت به انسولین می‌شود. فقدان تغذیه کامل زودهنگام (تأمین ۷۰ تا ۱۰۰ درصد از نیازهای کالری تخمینی) ممکن است با ناتوانی بدن در مقابله با کاتابولیسم و بار متابولیکی اضافی ناشی از تغذیه، همانطور که با افزایش اوره‌زایی، هایپرگلیسمی و هایپرتری‌گلیسریدمی نشان داده می‌شود، توضیح داده شود. فرض بر این است که کم خوراکی (تغذیه با کمتر از ۷۰ درصد از

نیازهای انرژی محاسبه شده یا اندازه‌گیری شده) با فراهم کردن امکان کتوزنز، جلوگیری از هایپرگلیسمی و ترویج پاکسازی اتوفاژیک آسیب سلولی، از یک پاسخ متابولیک تطبیقی پشتیبانی می‌کند. با این حال، نشانگرهای زیستی و مانیتورهای کنار تخت که بتوانند برطرف شدن فاز حاد بیماری بحرانی و مقاومت آنابولیک را که می‌تواند نشان دهنده‌ی پاسخ بالقوه به تغذیه باشد، شناسایی کنند، در حال حاضر وجود ندارند.

تغذیه روده‌ای در جمعیت‌های خاص بیماران:

دستورالعمل‌های مبتنی بر شواهد برای مراقبت‌های تغذیه‌ای در حال تحول هستند. چندین کارآزمایی با طراحی خوب که طی ۱۵ سال گذشته انجام شده‌اند، دستورالعمل‌ها را شکل داده و بینشی در مورد مسیر، زمان‌بندی و دوز تغذیه در ICU ارائه کرده‌اند. با این حال، دستورالعمل‌های قبلی ICU و دستورالعمل‌های مربوط به بیماران پزشکی و جراحی غیر بحرانی با اختلالات متعدد، فاقد حمایت شواهد بالینی با کیفیت خوب بودند، داده‌های اخیر حاصل از کارآزمایی‌های با طراحی خوب را شامل نمی‌شدند و در معرض خطر بالای سوگیری ناشی از نفوذ تجاری و ناهمگونی قرار داشتند (جدول ۱). تفاوت‌های بین دستورالعمل‌های مراقبت‌های ویژه اروپا و ایالات متحده، منعکس‌کننده عدم اطمینان در مورد استراتژی تغذیه مناسب برای جمعیت‌های مختلف بیماران، به ویژه در رابطه با دوز توصیه شده انرژی و پروتئین در مرحله حاد بیماری بحرانی است.

Table 1. Considerations for the Use of Enteral Nutrition in Clinical Practice Guidelines for Specific Patient Populations.*				
Patient Population and Applicable Organization	Timing	Dose		EN-Specific Recommendations
		Energy	Protein	
Critically ill adults ESPEN ^{17,44}	Initiate EN within 48 hr.	Days 1–3, ≤70% goal; days 3–7, 20–25 kcal/kg/day	1.3 g/kg/day	EN use should be delayed in patients with uncontrolled shock. ⁴⁵
ASPEN and SCCM ^{46,47}	Initiate EN within 24–48 hr.	12–25 kcal/kg/day	1.2–2.0 g/kg/day	EN is not preferred over PN. Implement enteral feeding protocols. When EN is not feasible or sufficient in high-risk or poorly nourished patients, start PN early.
Medical patients with multiple coexisting conditions ²¹	In patients with inadequate oral intake, initiate EN early (<48 hr after admission).	27–30 kcal/kg/day	1.2–1.5 g/kg/day (0.8 g/kg/day in patients with impaired kidney function [eGFR <30 ml/min/1.73 m ² of body surface area])	
Surgical patients ^{48,49}	Use EN or PN if preoperative oral intake <50% of requirements. In perioperative period, use EN if patient unable to eat for >5 days. In postoperative period, use EN if intake <50% of requirements for >7 days.	25–30 kcal/kg/day	1.5 g/kg/day	

* For more detail on these guidelines, see Table S1 in the Supplementary Appendix. ASPEN denotes American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, eGFR estimated glomerular filtration rate. EN enteral nutrition. ESPEN European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. ICU intensive care unit. PN parenteral nutrition. and SCCM Society of Critical Care

تغذیه روده‌ای در ICU

بیماران در ICU معمولاً کمتر از میزان مورد نیاز تغذیه می‌شوند و در طول هفته اول حدود ۵۰ تا ۶۰ درصد از اهداف توصیه شده انرژی و پروتئین را دریافت می‌کنند. کارآزمایی CALORIES در سال ۲۰۱۴، که در آن ۲۴۰۰ بزرگسال بدحال به طور تصادفی برای دریافت تغذیه روده‌ای یا وریدی ایزوکالریک در عرض ۳ روز پس از بستری در ICU قرار گرفتند، هیچ تفاوت معنی داری در مرگ و میر ۳۰ روزه بین دو گروه نشان نداد. پژوهشگران در کارآزمایی ۲--NUTRIREA تعداد ۲۴۱۰ بیمار دچار شوک و تحت تهویه مکانیکی را به طور تصادفی برای دریافت تغذیه روده‌ای یا وریدی ایزوکالریک در عرض ۲۴ ساعت پس از بستری در ICU، با هدف کالری ۲۰ تا ۲۵ کیلوکالری به ازای هر کیلوگرم در روز، اختصاص دادند. اگرچه تفاوت معنی داری در مرگ و میر ۳۰ روزه بین گروه‌ها وجود نداشت، تغذیه روده‌ای با دوز بالا در مراحل اولیه با عوارض گوارشی بیشتری نسبت به تغذیه وریدی همراه بود. در سه کارآزمایی تصادفی کنترل شده که شامل بیماران بدحال بودند و به طور تصادفی برای دریافت دوز کمتر یا بیشتر تغذیه روده‌ای، که در مرحله حاد بیماری بحرانی شروع شده و به مدت ۶، ۱۴ یا ۲۸ روز ادامه یافت، اختصاص داده شده بودند، دوز بالاتر با مرگ و میر کمتر نسبت به دوز پایین‌تر همراه نبود و نتایج پیامدهای ثانویه نشان داد که دوز بالاتر احتمالاً مضر است. در کارآزمایی اخیر ۳--NUTRIREA تعداد ۳۰۴۴ بیمار که دچار شوک و تحت درمان تهویه مکانیکی بودند به طور تصادفی برای دریافت تغذیه با دوز بالا (۲۵ کیلوکالری به ازای هر کیلوگرم در روز و ۱/۰ تا ۱/۳ گرم پروتئین به ازای هر کیلوگرم در روز) یا تغذیه با دوز پایین (۶ کیلوکالری به ازای هر کیلوگرم در روز و ۰/۲ تا ۰/۴ گرم پروتئین به ازای هر کیلوگرم در روز) اختصاص داده شدند که از طریق تغذیه روده‌ای یا وریدی در طول هفته اول بستری در ICU ارائه شد. این کارآزمایی نشان داد که گروه تغذیه با دوز بالا دچار آسیب بیشتری شده‌اند، به طوری که مدت اقامت در ICU طولانی‌تر و عوارض بیشتر بوده است. برای برآورده کردن بهتر نیازهای کالری، کالری‌سنج‌های غیر مستقیم با کاربری آسان که می‌توانند نیازهای انرژی در بیماران را اندازه‌گیری کنند، توسعه یافته‌اند. با این حال، استفاده از کالری سنجی غیر مستقیم برای هدایت میزان انرژی دریافتی، در مقایسه با یک معادله پیش‌بینی کننده، به طور معنی‌داری بر میزان بروز عفونت ($P=0/17$) در یک کارآزمایی تصادفی کنترل‌شده که شامل ۴۱۷ بیمار ICU بود، تأثیر نگذاشت. کارآزمایی EFFORT Protein اثرات تجویز دوز بالای پروتئین ($\geq 2/2$ گرم به ازای هر کیلوگرم در روز) در مقایسه با دوز معمول ($\leq 1/2$ گرم به ازای هر

ملاحظات کاربردی در استفاده از تغذیه روده‌ای:

برای ترویج پذیرش تغذیه روده‌ای، مهم است که ارزش‌ها، باورها و اهداف بیمار در تصمیم‌گیری مشترک گنجانده شود تا پذیرش، آسایش و تجربه کلی بهبود یابد. ممکن است بیماران بر این باور باشند که تغذیه روده‌ای یک گزینه درمانی قابل قبول نیست، به ویژه اگر به شدت بیمار نباشند.

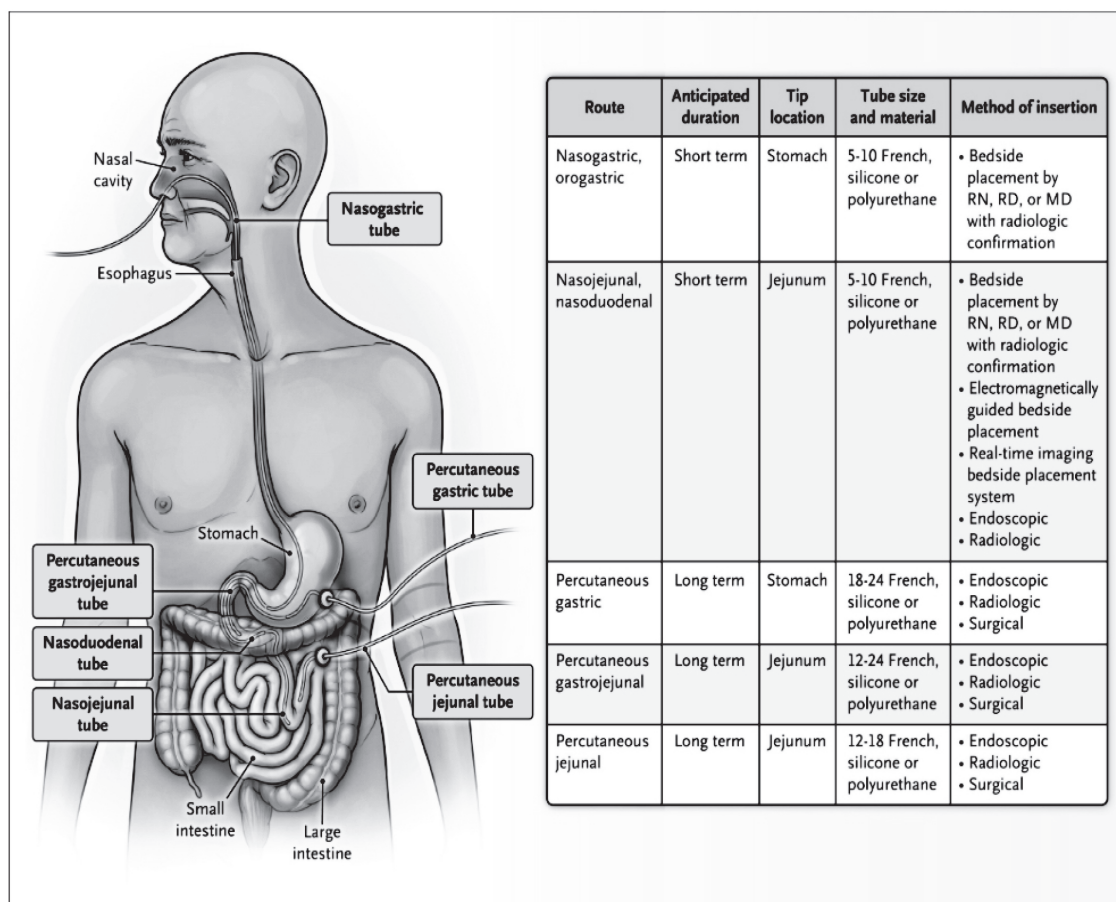
تغذیه روده‌ای یک گزینه در بیماران مبتلا به زوال عقل خفیف یا متوسط است، اما دستورالعمل‌های حرفه‌ای استفاده از تغذیه روده‌ای را در بیماران مبتلا به زوال عقل شدید یا در مرحله پایانی زندگی توصیه نمی‌کنند.

دسترسی روده‌ای:

انتخاب مسیر برای دسترسی روده ای بستگی به بیماری، آناتومی و عملکرد دستگاه گوارش و مدت زمان مورد انتظار درمان دارد (شکل ۲). قرار دادن لوله‌های نازوانتریک در کنار تخت بیمار می‌تواند بدون کمک یا با استفاده از فناوری‌های پیشرفته مختلف، مانند دستگاه الکترومغناطیسی یا تصویربرداری ریل تایم، انجام شود. دسترسی کوتاه مدت روده‌ای (برای مدت زمان حداکثر ۶ هفته) معمولاً از طریق سوراخ‌های بینی انجام می‌شود و نوک لوله در معده یا فراتر از پیلور در دوازدهه یا ژژونوم قرار می‌گیرد.

کیلوگرم در روز) را در ۱۳۰۱ بیمار بدحال تحت درمان تهویه مکانیکی که حمایت تغذیه‌ای برای آنها ظرف ۹۶ ساعت پس از بستری در ICU آغاز شده و تا ۲۸ روز ادامه یافته بود را ارزیابی کرد. تجویز پروتئین با دوز بالاتر، زمان ترخیص از بیمارستان را کوتاه نکرد یا میزان مرگ و میر را کاهش نداد و در بیماران مبتلا به آسیب حاد کلیوی و با نمرات بالای نارسایی ارگان‌ها مضر بود. در مقابل، یک متآنالیز اخیر از ۲۹ مطالعه منتشر شده بین سال‌های ۲۰۱۲ و ۲۰۲۲ نشان داد که تجویز بیش از ۱/۲ گرم پروتئین به ازای هر کیلوگرم در روز، کاهش اندکی در مرگ و میر داشته و هیچ ضرری به همراه نداشته است. در مجموع، داده‌های موجود فعلی، آسیب‌های احتمالی تغذیه با دوز کامل در مراحل اولیه بیماری بحرانی در بیماران را نشان می‌دهد. چنین داده‌هایی نشان می‌دهند که تغذیه روده‌ای، در مقایسه با تغذیه وریدی، ممکن است بر میزان مرگ و میر در بین بیماران در ICU تأثیر نگذارد، اما تغذیه روده‌ای با عوارض گوارشی بیشتری همراه است. علاوه بر این، تغذیه روده‌ای و تغذیه وریدی با دریافت کالری بالاتر با آسیب همراه هستند، به ویژه در بیماران مبتلا به نارسایی ارگان‌ها. شکاف‌هایی در دانش ما در مورد تغذیه در بیماران بدحال همچنان وجود دارد. مطالعات مشاهده‌ای ارتباطاتی را بین کمبود تجمعی پروتئین و انرژی و پیامدهای بدتر در بیماری بحرانی نشان داده‌اند، یافته‌هایی که مزایای بالقوه اطمینان از دریافت دوز مناسب تغذیه در طول مدت اقامت در ICU را روشن می‌کنند. هیچ دستورالعملی برای هدایت مراقبت‌های تغذیه‌ای در طول دوره نقاهت پس از بیماری بحرانی که تقریباً بین روزهای ۹ تا ۱۶ در نظر گرفته می‌شود، در دسترس نیست.

تحقیقات بیشتری برای تطبیق پروتکل‌های تغذیه روده‌ای مورد استفاده در مرحله حاد بیماری بحرانی، جهت استفاده در دوره نقاهت زمانی که بیماران از ICU منتقل می‌شوند، مورد نیاز است.



تغذیه پس از پیلور (پست پیلوریک) ممکن است برای بیمارانی که قادر به دریافت تغذیه با سرعت مورد نظر از طریق معده نیستند، مفید باشد. در یک متاآنالیز که شامل ۴۱ مطالعه با ۳۲۴۸ شرکت کننده بود، تغذیه معده با تغذیه پس از پیلور مقایسه شد. تغذیه پس از پیلور با شیوع کمتر آسپیراسیون ریوی، رفلاکس معده و پنومونی (برای هر پیامد $P < 0.001$)؛ شیوع کمتر عوارض گوارشی ($P < 0.05$) و زمان کوتاه تر برای رسیدن به اهداف تغذیه ای ($P < 0.05$) همراه بود. لوله های باریک (۸ تا ۱۲ فرنچ) ساخته شده از سیلیکون یا پلی یورتان نرم تر و راحت تر از لوله های با قطر بزرگ هستند، اما ممکن است مستعد گرفتگی باشند. لوله های با قطر بزرگ، سفت تر هستند، احتمال گرفتگی آنها کمتر است و آسپیراسیون محتویات معده را تسهیل می کنند، اما باید ظرف ۵ تا ۷ روز با لوله های تغذیه انعطاف پذیرتر جایگزین شوند. هدف اصلی اغلب انتقال بیماران بستری از تغذیه روده ای کوتاه مدت به تغذیه خوراکی است، اما اگر تغذیه روده ای برای بیش از ۴ تا ۶ هفته مورد نیاز باشد، باید قرار دادن لوله تغذیه طولانی مدت در نظر گرفته شود. انتخاب متخصص برای قرار دادن لوله تغذیه طولانی مدت اغلب بر اساس الگوهای ارجاع در یک مؤسسه، محدودیت های برنامه ریزی و در دسترس بودن منابع صورت می گیرد. در یک مطالعه که شامل ۱۸۴۰۶۸ بیمار در پایگاه داده بستری مجدد سراسری بود، لوله هایی که به روش آندوسکوپی قرار داده شدند بودند، در مقایسه با لوله هایی که به روش فلوروسکوپی یا جراحی قرار داده شدند، با خطر به طور قابل توجهی کمتری از عوارض جانبی بستری، مرگ و بستری مجدد همراه بودند.

تامین نیازهای مواد مغذی

فرمول‌های تغذیه روده‌ای معمولاً در صورت رساندن حداقل ۱۵۰۰ کیلوکالری در روز از مواد مغذی درشت، نیازهای ریز مغذی‌ها و پروتئین را تامین می‌کنند. با این حال، تغذیه روده‌ای اغلب با دوزی کمتر از این هدف تجویز می‌شود و دوز ۱۰۰۰ کیلوکالری در روز شایع‌ترین دوز تحویلی است. در بیمارانی که کمتر از ۱۵۰۰ کیلوکالری در روز دریافت می‌کنند، ممکن است پروتئین و ریز مغذی‌های مکمل مورد نیاز باشد. انواع مختلفی از محصولات تغذیه روده‌ای آماده تجاری در دسترس هستند که از نظر غلظت، ترکیب مواد مغذی درشت و ریز، محتوای فیبر و گنجاندن سایر مواد مغذی متفاوت هستند.

تجویز و ایمنی

تغذیه مداوم با کمک پمپ رایج‌ترین روش رساندن تغذیه روده‌ای است که معمولاً به آرامی شروع شده و به تدریج افزایش می‌یابد در حالی که بیمار از نظر علائم عدم تعادل الکترولیت یا سایر اثرات منفی احتمالی تحت نظر قرار می‌گیرد. راهکارهای کاهش آسیب و به حداقل رساندن فواید تغذیه روده‌ای در جدول ۲ شرح داده شده است. پیشرفت اخیر در ایمنی، استفاده از اتصالات مخصوص تغذیه روده‌ای (ENFit) برای جلوگیری از اتصالات اشتباه در تغذیه روده‌ای است. حذف اندازه‌گیری حجم باقیمانده معده، میزان تغذیه روده‌ای دریافتی را نیز بهبود بخشیده است.

یک کارآزمایی نشان داد که بیمارانی که اندازه‌گیری حجم باقیمانده معده برای آنها انجام نشده، نسبت به بیمارانی که این اندازه‌گیری برایشان انجام شده، احتمال بیشتری داشت که ۱۰۰٪ اهداف کالری دریافتی خود را دریافت کنند و خطر ابتلا به پنومونی مرتبط با ونتیلاتور در آنها بالاتر نبود. هیچ تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها در سایر عفونت‌های اکتسابی در بخش مراقبت‌های ویژه مدت زمان تهویه مکانیکی، طول مدت اقامت در بخش مراقبت‌های

ویژه یا مرگ و میر وجود نداشت. در بیمارستان‌هایی که همچنان حجم باقیمانده معده را اندازه‌گیری می‌کنند، دستورالعمل‌ها پیشنهاد می‌کنند که تغذیه فقط زمانی متوقف شود که حجم آن بیشتر از ۵۰۰ میلی لیتر باشد.

تغذیه روده‌ای معمولاً با سرعت ثابت تزریق می‌شود (تغذیه مبتنی بر سرعت). در مقابل، تغذیه مبتنی بر حجم بر رساندن کل مقدار تجویز شده در یک دوره ۲۴ ساعته تمرکز دارد و سرعت تزریق برای رساندن حجم کل تجویز شده تنظیم می‌شود. این روش می‌تواند به جبران اثرات قطع تغذیه روده‌ای به منظور انجام اقدامات یا تجویز درمان‌ها کمک کند، ممکن است در بیماران بدحال و غیر بدحال مورد استفاده قرار گیرد و برای رسیدن به اهداف کالری دریافتی، بر تغذیه مبتنی بر سرعت ارجحیت دارد. در بیمارانی که شروع به دریافت تغذیه روده‌ای می‌کنند، ممکن است تشدید کنترل قند خون و درمان سندرم تغذیه مجدد مورد نیاز باشد.

سندرم تغذیه مجدد، که با وجود کمبود فسفات، کمبود پتاسیم و کمبود منیزیم تعریف می‌شود، با نظارت دقیق، مکمل‌های الکترولیت‌ها و ویتامین‌ها و افزایش آهسته کالری مدیریت می‌شود.

نتیجه‌گیری

تغذیه روده‌ای به طور مکرر در بخش مراقبت‌های ویژه استفاده می‌شود و همچنین می‌تواند جنبه مهمی از درمان در بیماران پزشکی و جراحی غیر بد حال باشد. وظیفه اصلی تغذیه روده‌ای پیشگیری و درمان کمبود تغذیه‌ای است که به سوء تغذیه مرتبط با بیماری و پیامدهای آن کمک می‌کند. تجویز تغذیه روده‌ای نیازمند مراقبت چند رشته‌ای و رویکردی بیمار محور است.

درک ما از متابولیسم مواد مغذی در طول بیماری حاد و اثرات تغذیه روده‌ای به عنوان یک راهبرد تغذیه در بیماران بستری همچنان در حال تکامل است.



Table 2. Reducing Harm and Maximizing Benefit in Patients Receiving EN.	
Potential Harm	Strategies to Maximize Benefit
Metabolic	
Poor glycemic control ^{83,84}	Incorporate EN into insulin protocol. Reduce carbohydrate delivery. Consider using diabetes-specific formulas, fiber-containing formulas, or both.
Refeeding syndrome ^{85,86}	Monitor and replete potassium, phosphorus, and magnesium. Supplement thiamine, at least 100 mg daily, for 7–10 days. Restrict initial caloric intake to a maximum of 500 kcal/day and then gradually increase caloric intake.
Gastrointestinal	
Bowel ischemia ^{1,55}	Delay EN or introduce cautiously, watching for gastrointestinal intolerance. Consider trophic feeding only or withholding EN in patients with uncontrolled shock.
Dysmotility (including acute colonic pseudo-obstruction) ⁵¹	Use prokinetic agents to increase motility. Reduce, replace, or discontinue medications that slow motility (e.g., opiates). Consider switching to a type of formula that is more easily digested and absorbed.
Nausea or vomiting ⁸³	Provide a scheduled antiemetic regimen. Use promotility strategies. Prioritize glucose control. Obtain postpyloric enteral access.
Diarrhea ⁸³	Discontinue or reduce dose of medications that may cause diarrhea. Identify and treat underlying medical or surgical issues and infections. Rule out other causes, such as exocrine pancreatic insufficiency.
Constipation ⁸⁷	Adjust medications that decrease gastrointestinal motility. Add or adjust bowel regimen.
Infectious	
Aspiration pneumonia ⁸⁸	Elevate head of bed 30–45 degrees. Use prokinetic medications. Consider postpyloric feeding.
Mechanical	
Clogged feeding tube ^{89,90}	Flush enteral tube after administration of medications and during tube feeding. Avoid frequent checking of gastric residual volumes.
Tube displacement ⁸⁷	Consider use of a device that secures nasal feeding tube (bridle). Consider need for use of patient restraints on the basis of hospital policy.

واکنش دارویی با ائوزینوفیلی و علائم سیستمیک (DRESS)

نویسندگان:

Daniela Kroshinsky, M.D., M.P.H., Adela Rambí G. Cardones, M.D.,
M.H.Sc., and Kimberly G. Blumenthal, M.D.

مترجم: گیلدا خسرونی

است و مرگ و میر ویژه ایالات متحده ۵٪ در سال ۲۰۱۹ ثبت شده است. برآورد هزینه فعلی برای یک مورد DRESS که منجر به بستری شدن در بیمارستان در ایالات متحده می‌شود ۲۲۴۹۳ دلار است.

تظاهرات بالینی

بیماران مبتلا به DRESS با فاز پرودرومال شامل تب، کسالت، گلودرد، دیسفاژی، خارش، احساس سوزش پوستی یا ترکیبی از این علائم مراجعه می‌کنند. سپس این مرحله معمولاً با یک حالت ناخوشایند دنبال می‌شود که از تنه و اغلب صورت شروع می‌شود و در نهایت گسترش می‌یابد و بیش از ۵۰٪ از کل سطح بدن را در بر می‌گیرد. ادم صورت، که می‌تواند منجر به پیدایش چین‌های مورب جدید لاله گوش شود، یک مشخصه است و به تشخیص DRESS از بشورات دارویی بدون عارضه کمک می‌کند. ضایعات پوستی مانند کهیر، اگزما، لیکنوئید، اکسفولیاتیو، اریترودر میک، پورپورا، تاولی، پوسچولار یا ترکیبی از اینها و چندین ویژگی مورفولوژیک ممکن است در طول زمان وجود داشته

واکنش دارویی با ائوزینوفیلی و علائم سیستمیک (DRESS) یک واکنش جانبی شدید پوستی با واسطه سلول‌های T است که با بشورات پوستی، تب، درگیری اندام‌های داخلی و تظاهرات سیستمیک پس از قرار گرفتن طولانی مدت در معرض دارو مشخص می‌شود. DRESS همچنین به عنوان سندرم حساسیت ناشی از دارو شناخته می‌شود (جزئیات مربوط به اصطلاحات بیماری در جدول S1 در پیوست تکمیلی ارائه شده است که با متن کامل این مقاله در NEJM موجود است. org). شیوع DRESS تقریباً ۲ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر و بروز ۱ مورد در ۱۰۰۰ نفر تا ۱ مورد در ۱۰۰۰۰ نفر در بیمارانی که دارو دریافت کرده‌اند بسته به نوع دارو می‌باشد. داروهای ضد تشنج بیشترین خطر DRESS مرتبط را به همراه دارند و پس از آن آلپورینول و سولفونامیدها قرار دارند. در ایالات متحده پنج دارو بیشترین موارد DRESS را تشکیل می‌دهند. این داروها شامل آلپورینول، وائکومایسین، لاموتریژین، کاربامازپین و تری متوپریم - سولفا متوکسازول هستند. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که میزان مرگ و میر ناشی از DRESS در سراسر جهان از ۱.۲ تا ۷.۱

باشند یا ایجاد شوند (شکل ۱۸). اریتم اولیه ممکن است از نظر ظاهری در بیمارانی که پوستی با رنگدانه‌های عمیق‌تر دارند کمتر آشکار باشد، بنابراین معاینه دقیق با نور مناسب مهم است. پوسچول‌ها در صورت وجود فولیکولار هستند و به طور کلی به صورت، گردن و قفسه سینه محدود می‌شوند. در مطالعه آینده نگر و معتبر اروپایی واکنش‌های نامطلوب شدید جلدی (۵۶)، (RegiSCAR) درصد از بیماران مبتلا به DRESS التهاب و فرسایش مخاطی خفیف داشتند و ۱۵ درصد از بیماران دارای موکوزیت بودند که بیش از یک سطح مخاطی را درگیر می‌کرد، که معمولاً اوروفارنکس را در بر می‌گرفت.



لنفادنوپاتی عمومی در اکثر بیماران مبتلا به DRESS در مطالعه ۵ RegiSCAR وجود داشت و در برخی از بیماران حتی قبل از تظاهرات پوستی به وجود آمده بود. بثورات معمولاً بیش از ۲ هفته باقی می‌ماند و اغلب دارای یک مرحله رفع طولانی مدت بود که با پوسته پوسته شدن سطحی مشخص می‌شد. DRESS می‌تواند بدون راش یا ائوزینوفیلی رخ دهد، اما این تظاهرات نادر است.

قرار گرفتن در معرض دارو

برخی از داروها بیشتر از سایرین با DRESS مرتبط بوده‌اند (جدول ۱). اگرچه در بیشتر موارد پس از ۲ تا ۶ هفته مواجهه مداوم با دارو رخ داده است برخی از کلاس‌های دارویی با تأخیر مشخص در بیماری همراه بوده‌اند. آلپورینول با طولانی‌ترین زمان تأخیر بیماری و آنتی بیوتیک‌های بتالاکتام و مواد حاجب یددار کوتاه‌ترین زمان را نشان می‌دهند. دوره‌های تأخیر بیش از ۳ ماه در موارد نادر گزارش شده است. در جدول ۱ به نظر می‌رسد عوامل ژنتیکی جمعیت شناختی و بالینی بر ایجاد DRESS تأثیر بگذارند. به عنوان مثال، افزایش سطح پایین و انکومایسین سرم و سن کمتر از ۵۰ سال با افزایش خطر DRESS مربوط به وانکومایسین مرتبط

است و نارسایی کلیه با DRESS مربوط به آلپورینول مرتبط است.

درگیری سیستمی

درگیری سیستمیک در DRESS معمولاً سیستم‌های خونی، کبدی، کلیوی، ریوی و قلبی را درگیر می‌کند، اگرچه درگیری تقریباً در هر سیستم ارگانی - از جمله سیستم‌های غدد درون ریز، گوارشی، عصبی، چشمی و روماتولوژیک - گزارش شده است. در مطالعه RegiSCAR سی و شش درصد از بیماران درگیری یک عضو خارج جلدی و ۵۶ درصد از بیماران درگیری دو یا چند عضو داشتند.

لنفوسیتوز آتپیک شایع‌ترین و اولیه‌ترین یافته هماتولوژیک بود، در حالی که ائوزینوفیلی معمولاً دیرتر اتفاق می‌افتد و پایدارتر است. پس از پوست، کبد بیشترین عضو جامد درگیر است. افزایش سطح آنزیم کبدی ممکن است قبل از شروع بثورات باشد. اگرچه افزایش‌ها معمولاً خفیف هستند، اما گاهی اوقات ممکن است به ۱۰ برابر حد بالای محدوده طبیعی برسند. شایع‌ترین الگوی آسیب کبدی کلستاتیک است و پس از آن ترکیب کلستاتیک و هپاتوسلولار و سپس هپاتوسلولار است. در موارد نادر، نارسایی حاد کبد عمیق بوده و منجر به پیوند کبد می‌شود.

آنتی بیوتیک‌ها رایج‌ترین گروه دارویی هستند که در ایجاد DRESS مرتبط با اختلال عملکرد کبد نقش دارند. یک بررسی سیستماتیک شامل ۷۱ بیمار (۶۷ بزرگسال و ۴ کودک) با DRESS منجر به آسیب کلیه را نشان داد که از هر ۵ بیمار ۱ نفر درگیری مجزای کلیه داشتند، در حالی که اکثر بیماران آسیب کبدی همزمان داشتند.

آنتی بیوتیک‌ها شایع‌ترین داروهای مرتبط با آسیب کلیوی در بیماران مبتلا به DRESS بودند که وانکومایسین در ۱۳ موارد علت آن بود.

Table 1. Common Causes of DRESS.

Drug Category and Drug

Antiinflammatory and analgesic

Celecoxib

Diclofenac

Ibuprofen

Antiarrhythmic

Mexiletine*

Antibiotic

Amoxicillin

Ampicillin

Ceftriaxone

Dapsone*

Ethambutol*

Isoniazid*

Levofloxacin

Minocycline*

Piperacillin-tazobactam*

Pyrazinamide

Rifampin*

Streptomycin

Trimethoprim-sulfamethoxazole*†

Vancomycin*†

Anticonvulsant

Carbamazepine*†

Lamotrigine*†

Oxcarbazepine*

Phenobarbital*

Phenytoin*

Antiviral

Boceprevir

Nevirapine*

Telaprevir

Antidepressant

Amitriptyline

Immunomodulator

Hydroxychloroquine

Sulfasalazine*

Iodinated contrast medium

Iodixanol*

Iohexol*

Iomeprol*

Ioversol*

Proton-pump inhibitor

Omeprazole

Targeted anticancer therapy‡

Daclizumab

Imatinib

Sorafenib

Vemurafenib

Xanthine oxidase inhibitor

Allopurinol*†



آلوپورینول و داروهای ضد تشنج نیز از عوامل مکرر بودند. اکثر بیماران مبتلا به آسیب حاد کلیه در مطالعه سیستماتیک افزایش مجزا در سطح کراتینین سرم یا کاهش در میزان فیلتراسیون گلومرولی را نشان دادند. در برخی موارد، درگیری کلیه شامل آسیب حاد کلیه همراه با پروتئینوری، لیگوری، هماچوری یا ترکیبی از پروتئینوری، هماچوری و آنوری بود. درمان جایگزین برای درمان ۳۰٪ از بیماران مبتلا (۲۱ از ۷۱) استفاده شد. به نظر می‌رسد بسیاری از بیماران بهبودی کامل عملکرد کلیه را داشته‌اند، اگرچه مشخص نبود که آیا اثرات طولانی مدت ایجاد می‌شود یا خیر. درگیری ریوی که اغلب به صورت تنگی نفس، سرفه خشک یا هر دو ظاهر می‌شود، در ۳۲ درصد از بیماران مبتلا به DRESS گزارش شده است.

بیماری بینایی ریه، سندرم دیسترس تنفسی حاد، و پلورال افیوژن ناهنجاری‌های ریوی هستند که اغلب در تصویربرداری مشخص می‌شوند، عوارض شامل پنومونی بینایی، پنومونی بینایی لنفوسیتی و پلوریت می‌باشد. از آنجا که DRESS ریوی اغلب به اشتباه به عنوان پنومونی تشخیص داده می‌شود، شناسایی آن مستلزم سطح بالایی از سوطن است. علاوه بر این، تقریباً در تمام مواردی که شامل درگیری ریوی است، سایر اختلالات عملکرد اندام جامد نیز وجود دارد. در یک مرور سیستماتیک دیگر، میوکاردیت در ۲۱ درصد از بیماران مبتلا به DRESS گزارش شد. نمود میوکاردیت در برخی از بیماران ماه‌ها به تعویق افتاده است، حتی پس از رفع سایر ویژگی‌های DRESS. طیف بیماری از میوکاردیت ائوزینوفیلیک حاد که با سرکوب کوتاه مدت سیستم ایمنی برطرف شد تا میوکاردیت ائوزینوفیلیک حاد نکروزان که منجر به مرگ بیش از ۵۰ درصد از بیماران مبتلا شد متغیر است. بیماران مبتلا به میوکاردیت به طور کلی با تنگی نفس، درد قفسه سینه، تاکی کاردی، افت فشار خون یا ترکیبی از این علائم و نشانه‌ها، همراه با افزایش سطح آنزیم قلبی، تغییرات الکتروکاردیوگرافی و ناهنجاری‌های

اکوکاردیوگرافی، از جمله افیوژن پریکارد، اختلال عملکرد سیستمولیک، هیپرتروفی سپتوم و نارسایی دو بطنی مراجعه کرده‌اند. تصویر برداری رزونانس مغناطیسی قلب ممکن است امکان مشاهده ضایعات اندومیوکارد را فراهم کند. اگرچه چنین ارزیابی‌هایی از تشخیص میوکاردیت پشتیبانی می‌کند، تشخیص قطعی نیاز به بیوپسی اندومیوکارد دارد. درگیری ریوی و میوکارد در DRESS شایع نیست و گزارش شده است که اغلب توسط ماینوسایکلین ایجاد می‌شود.

امتیازدهی و ارزیابی آزمایشگاهی

سیستم امتیازدهی معتبر اروپایی RegiSCAR برای تشخیص DRESS استفاده می‌شود (جدول ۲). معیار RegiSCAR شامل هفت ویژگی است - دمای مرکزی بالاتر از ۳۸.۵ درجه سانتیگراد (۱۰۱.۳ درجه فارنهایت)، لنفادنوپاتی در حداقل دو مکان متمایز، ائوزینوفیلی، لنفوسیتوز آتیپیک، بثورات پوستی (پوشش بیش از ۵۰٪ از سطح بدن، ویژگی‌های مورفولوژیکی مشخص، یا یافته‌های بافت شناسی منطبق با حساسیت به دارو در نمونه برداری) درگیری اندام‌های خارج جلدی و زمان طولانی تا رفع (بیش از ۱۵ روز). این امتیاز از -۴ تا ۹ متغیر است و چهار سطح از اطمینان تشخیصی را امکان پذیر می‌کند، نمره کمتر از ۲ نشان دهنده عدم وجود بیماری امتیاز ۲ تا ۳ نشان دهنده امکان بیماری احتمالی، امتیاز ۴ تا ۵ نشان دهنده بیماری احتمالی و امتیاز بیش از ۵ نشان دهنده DRESS قطعی است. امتیاز دهی RegiSCAR برای اعتبار سنجی گذشته نگر موارد احتمالی بسیار مفید است، زیرا ممکن است بیماران در ابتدا واجد شرایط نباشند یا واجد شرایط ارزیابی برای همه معیارهای موجود در امتیاز نباشند.

تشخیص افتراقی

DRESS را باید از سایر عوارض جانبی شدید پوستی مانند - یعنی سندرم استیونز - جانسون و بیماری مربوط به آن، نکروز اپیدرمال سمی، و



پوسچولوز اگزانتما توز عمومی حاد متمایز کرد. (AGEP) (شکل B ۱ و جدول S۲). دوره نهفتگی DRESS عموماً طولانی تر از سایر عوارض جانبی شدید پوستی است. سندرم استیونز - جانسون و نکرولیز اپیدرمال سمی تکامل سریعی دارند و معمولاً در طی ۳ تا ۴ هفته برطرف می‌شوند. درگیری مخاطی در DRESS می‌تواند باعث نگرانی در مورد یکی از این شرایط شود، اما بیماری مخاط دهان در DRESS خفیف تر و خونریزی کمتری دارد. ادم پوستی مشخص در DRESS می‌تواند منجر به تشکیل تاول‌های ثانویه شود که برای نشانه نیکولسکی منفی است. بر خلاف جداسازی اپیدرمی با اعمال کشش جانبی که در سندرم استیونز جانسون و نکرولیز اپیدرمال سمی دیده می‌شود، که با علامت نیکولسکی مثبت همخوانی دارد. پوسچولوز اگزانتما توز عمومی حاد (AGEP) ظرف چند ساعت تا چند روز پس از قرار گرفتن در معرض دارو ظاهر می‌شود و معمولاً در طی یک دوره ۱ تا ۲ هفته‌ای برطرف می‌شود. یک ارزیابی آینده نگر از بیماران مبتلا به DRESS نشان داد که ۶۸٪ دارای ویژگی‌های سندرم استیونز - جانسون، نکرولیز اپیدرمی سمی یا AGEP بودند، که در ۲۰۵ موارد واکنش‌ها به دلیل یکی از این شرایط علاوه بر DRESS (همپوشانی عوارض جانبی شدید پوستی) در نظر گرفته شد. استفاده از معیارهای اعتبار سنجی RegiSCAR ممکن است به تشخیص این شرایط کمک کند. ضایعه پوستی شبیه سرخک متداول معمولاً ۱ تا ۲ هفته پس از قرار گرفتن در معرض دارو ظاهر می‌شوند و معمولاً با افزایش سطح آمینوترانسفراز، اتوزینوفیلی یا زمان بهبودی طولانی تر همراه نیستند. DRESS همچنین باید از لنفوهیستوسیتوز هموفاگوسیتیک، سلول T آنژیوایمونوبلاستیک لنفوم و بیماری پیوند در مقابل میزبان متمایز شود (به ضمیمه تکمیلی مراجعه کنید).

Table 2. RegiSCAR Scoring System for Diagnosis of DRESS.*

Criterion	Subtract 1 Point	0 Points	Add 1 Point	Add 2 Points	Minimum Scorable Points†	Maximum Scorable Points†
Acute skin eruption					-2	+2
Rash is extensive		No or unknown	>50% BSA			
Rash morphology consistent with DRESS	No	Unknown	Yes			
Biopsy suggesting DRESS	No	Yes or unknown				
Fever ≥38.5°C	No or unknown	Yes			-1	0
Lymphadenopathy		No or unknown	Yes		0	+1
Internal organ involvement					0	+2
Liver‡		No or unknown	Yes			
Kidney		No or unknown	Yes			
Lung		No or unknown	Yes			
Muscle or heart		No or unknown	Yes			
Pancreas		No or unknown	Yes			
Other		No or unknown	Yes			
Eosinophilia					0	+2
Eosinophil count — ×10 ⁹ per liter		<0.7	0.7–1.49	≥1.5		
Eosinophil percentage, if leukocyte count <4.0×10 ⁹ per liter — %			19.9	≥20		
Atypical lymphocytes		No or unknown	Yes		0	+1
Resolution time >15 days	No or unknown	Yes			-1	0
Absence of signs of alternative diagnoses		No or unknown	Yes		0	+1
Presence of antinuclear antibodies						
Positive blood culture						
Positive serologic test for hepatitis A, B, or C viruses						
Positive test for <i>Chlamydia pneumoniae</i> or <i>Mycoplasma pneumoniae</i>						

ایمونوپاتوژن DRESS

DRESS به عنوان یک واکنش حساسیت مفرط نوع IV طبقه‌بندی می‌شود که به واسطه فعال شدن سلول‌های T و گسترش و آزادسازی سیتوکین‌ها پس از ارائه آنتی ژن توسط سلول‌ها یا تحریک مستقیم سلول‌های T انجام می‌شود.

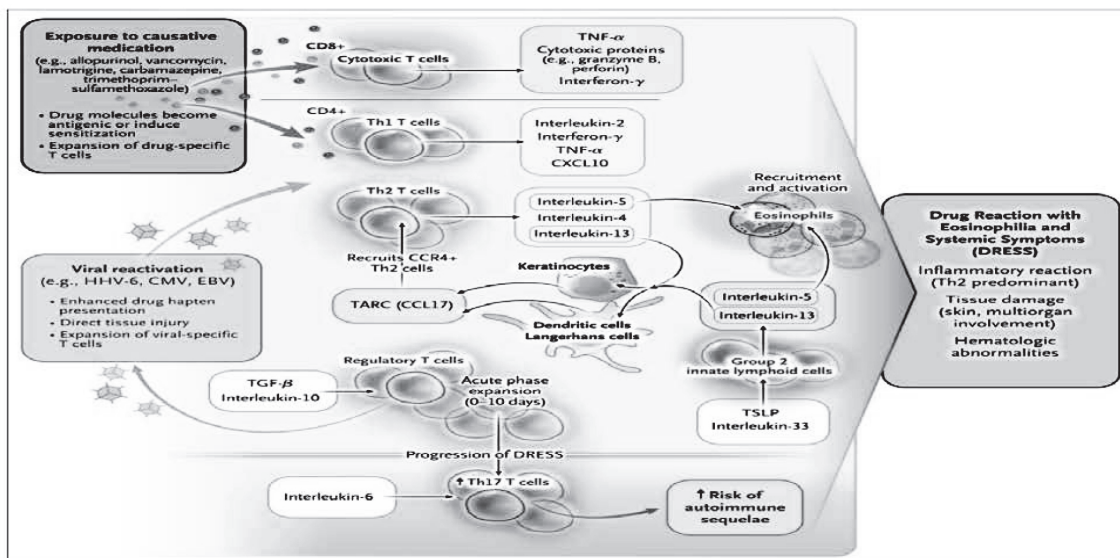
با این حال، ایمونوپاتوژن DRESS پیچیده در نظر گرفته می‌شود و بسیاری از آنها ناشناخته باقی مانده است. داروهای دارای مولکول کوچک عموماً غیر ایمنی‌زا هستند و منجر به DRESS نمی‌شوند. چندین طرح که از طریق آنها داروها قادر به ایجاد یک پاسخ ایمنی ناسازگار با DRESS هستند پیشنهاد شده است (شکل ۲) در DRESS مانند سایر عوارض جانبی شدید پوستی، تصور می‌شود که سلول‌های T سیتوتوکسیک واسطه آسیب هستند. سلول‌های $CD4^+ T$ فعال شده قادر به تولید مقادیر قوی فاکتور نکروز تومور (TNF- α) هستند. در یک مطالعه آینده نگر، سطح سیتوکین‌های سلول T کمکی نوع ۱ ($Th1$)، ایتترفرون γ و ایتترلوکین - ۲ در خون بیماران مبتلا به DRESS در مقایسه با سطوح در داوطلبان سالم افزایش داشت. شکل ۲ سلول T کمکی نوع ۲ ($Th2$) DRESS را از سایر عوارض جانبی شدید پوستی متمایز می‌کند. بر خلاف یافته‌های دیگران Choquet-Kastylevsky و همکاران مشاهده کردند که سطوح ایتترلوکین - ۵ در بیماران مبتلا به واکنش‌های دارویی مرتبط با ائوزینوفیلی افزایش یافته است. اوگاوا و همکاران مشاهده کردند که سطح یکی از لیگاند‌های گیرنده کموکاین (CCR4، TARC) ۴ یا CCL17 در سرم بیماران مبتلا به DRESS افزایش می‌یابد اما در بیماران مبتلا به سندرم استیونز جانسون یا نکرولیز اپیدرمال سمی افزایش نمی‌یابد. سلول‌های دندریتیک پوستی منبع TARC در نظر گرفته می‌شوند.

TARC با واکنش‌های التهابی غالب $Th2$ مرتبط است و سطوح بالای TARC با ائوزینوفیلی

محیطی و فعال‌سازی مجدد ویروس هرپس انسانی ۶ - (HHV) در بیماران مبتلا به DRESS مرتبط است. شواهد نشان می‌دهد که عدم تعادل در تعداد سلول‌های T تنظیم‌کننده، DRESS را از سایر واکنش‌های جانبی شدید پوستی متمایز می‌کند تاکاهاشی و همکاران مشاهده کردند که سلول‌های T تنظیم‌کننده در طول فاز حاد (به عنوان مثال، روزهای ۰ تا ۱۱)

DRESS گسترش می‌یابند. این نویسندگان فرض کردند که چنین نوساناتی سلول‌های T تنظیم‌کننده ناشی از غلبه نسبی مونوسیت‌های کلاسیک در اوایل بیماری و مونوسیت‌های پاترولینگ در اواخر بیماری است. علاوه بر این، آنها فرض کردند که فراوانی نسبی سلول‌های T تنظیم‌کننده در اوایل DRESS حاد، محیطی را برای فعال‌سازی مجدد HHV ایجاد می‌کند. فعال شدن مجدد ویروس، به ویژه فعال‌سازی مجدد HHV-۶ ارتباط نزدیکی با DRESS دارد، که معمولاً ۲ تا ۳ هفته پس از شروع DRESS به اوج خود می‌رسد. با این حال، نقش دقیق ویروس‌ها در شروع و تکامل DRESS نامشخص است. علاوه بر این، فعال شدن مجدد ویروسی در سایر عوارض جانبی شدید پوستی نیز مشاهده شده است. برعکس DRESS ممکن است در غیاب فعال شدن مجدد ویروس نیز رخ دهد. فعال شدن مجدد HH-۶ با شعله‌ور شدن و افزایش شدت بیماری و فعال شدن مجدد سیتومگالوویروس با افزایش مرگ و میر در DRESS همراه بوده است. پیکارد و همکاران فعال شدن مجدد HHV را در ۷۶ درصد از بیماران مبتلا به DRESS یافتند و سلول‌های T جدا شده مخصوص ویروس اپشتین بار (EBV) را حتی در بیمارانی که شواهدی از فعال شدن مجدد EBV نداشتند، یافتند. این محققان پیشنهاد کردند که داروهای محرک DRESS ممکن است باعث فعال شدن مجدد ویروس و ارائه آنتی ژن ویروسی شوند که به نوبه خود باعث ایجاد یک پاسخ التهابی چند عضوی در افراد مستعد ژنتیکی می‌شود. لی و همکاران فراوانی سلول‌های $CD4^+ T$ حاوی گیرنده ورودی اختصاصی

CD134 مربوط به HHV-6 را در پوست بیماران مبتلا به DRESS نسبت به پوست بیماران مبتلا به اریتم مولتی فرم مشاهده کردند دستورالعمل‌های روش دلفی، آزمایش برای فعال شدن مجدد HHV-6 در بیماران مبتلا به DRESS را توصیه می‌کنند، اگرچه اعتبار سنجی برای تعیین سودمندی بالینی چنین آزمایشی مورد نیاز است.



ارتباط ژنتیکی

تغییرات ژنتیکی که بر متابولیسم دارو و پاسخ‌های ایمنی تأثیر می‌گذارند، ممکن است حساسیت به ایجاد عوارض جانبی شدید پوستی را افزایش دهند. عملکرد اصلی HLA ها ارائه پپتیدها و آنتی ژنها به گیرنده‌های سلول T و ایجاد پاسخ ایمنی یا ایجاد تحمل ایمنی است. برخی داروها یا متابولیت‌های آنها می‌توانند مستقیماً به کمپلکس‌های HLA متصل شوند و پاسخ سلول‌های T را تحریک کنند. انواع HLA با انواع خاصی از واکنش‌های دارویی، از جمله DRESS (جدول ۳) مرتبط است. شناسایی ژنوتیپ‌های در معرض خطر HLA از طریق آزمایش ممکن است برای غربالگری بیماران قبل از تجویز داروهای پرخطر یا در ایجاد تشخیص DRESS مفید باشد.

درمان

در حال حاضر رهنمودها یا دستورالعمل‌هایی با توافق اکثریت برای درمان DRESS وجود ندارد. توصیه‌ها بر اساس داده‌های مشاهده‌ای و نظر کارشناسان است. مطالعات تطبیقی برای اطلاع از درمان نیز وجود ندارد و بنابراین درمان‌ها یکنواخت نیستند.

حذف داروهای مسبب

اولین و حیاتی‌ترین گام در درمان DRESS شناسایی و قطع محتمل‌ترین دارو یا داروهای مسبب است. ایجاد نمودار دارویی برای بیمار مبتلا ممکن است مفید باشد (جدول ۴). با استفاده از چنین نموداری،

پزشکان ممکن است عوامل ایجاد کننده احتمالی و رابطه زمانی بین قرار گرفتن در معرض دارو و شروع بثورات، ائوزینوفیلی و درگیری اندام را مستند کنند. سپس محتمل ترین داروی مقصر شناسایی و قطع می شود. انطباق الگوریتم های علیت دارویی که برای سایر واکنش های جانبی شدید پوستی استفاده می شوند نیز می تواند در نظر گرفته شود.

درمان دارویی:

گلوکوکورتیکوئیدها:

گلوکوکورتیکوئیدهای سیستمیک پایه اصلی درمان هم برای القای بهبودی و هم برای درمان عود DRESS هستند. اگرچه دوز اولیه معمولی گلوکوکورتیکوئیدها ۰.۵ تا ۱ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن برای دارویی مانند پردنیزون است مطالعات تجربی که کارایی گلوکوکورتیکوئیدها را در این زمینه بالینی ارزیابی کنند، وجود ندارد، همانطور که مطالعات دوزها و دوره های مختلف نیز وجود ندارد. دوز گلوکوکورتیکوئید تا زمانی که بهبود بالینی مشاهده نشود کاهش نمی یابد (یعنی کاهش راش، کاهش ائوزینوفیلی و بهبودی از نارسایی اندام). کاهش تدریجی گلوکوکورتیکوئید در طول ۶ تا ۱۲ هفته برای کاهش خطر عود توصیه می شود. هنگامی که القای بهبودی با ۱ میلی گرم در کیلوگرم در روز حاصل نشود می توان از درمان گلوکوکورتیکوئیدی پالس (معادل ۲۵۰ میلی گرم در روز پردنیزون به مدت ۳ روز) استفاده کرد که به دنبال آن کاهش تدریجی نیز انجام می شود.

بیماران مبتلا به DRESS خفیف با موفقیت با گلوکوکورتیکوئیدهای موضعی با قدرت بالا درمان شده اند. به عنوان مثال، اوهارا و همکاران گزارش دادند که ۱۰ بیمار مبتلا به DRESS بدون استفاده از گلوکوکورتیکوئیدهای سیستمیک به طور کامل بهبود یافتند. رویکرد موضعی در حال حاضر به طور گسترده توصیه نمی شود زیرا مشخص نیست که کدام بیماران می توانند با خیال راحت از درمان سیستمیک

چشم پوشی کنند. درمان گلوکوکورتیکوئید با دوز پایین را می توان برای DRESS در نظر گرفت، به ویژه در بیمارانی که در معرض خطر بالای عوارض ناشی از مصرف گلوکوکورتیکوئید با دوز بالا مانند عفونت هستند. ایمونوگلوبولین داخل وریدی در موارد منتخب مفید گزارش شده است، اگرچه یک مطالعه برچسب باز خطر بالای عوارض جانبی (عمدتاً ترومبوازمبولی) را که منجر به تبدیل به درمان با گلوکوکورتیکوئیدهای سیستمیک شد، نشان داد. فرض بر این است که مزایای بالقوه ایمونوگلوبولین داخل وریدی در DRESS مربوط به پاکسازی آنتی بادی است که ممکن است مرتبط به مبارزه با عفونت و ویروسی باشد و یا به فعال شدن مجدد کمک کند.

ایمونوگلوبولین وریدی در حجم زیاد تجویز می شود که ممکن است برای بیماران مبتلا به نارسایی احتقانی قلب، نارسایی کلیه یا نارسایی کبد ایده آل نباشد. مایکوفنولات موفتیل، سیکلوسپورین و سیکلوفسفامید نیز برای درمان DRESS استفاده شده اند. سیکلوسپورین با مسدود کردن رونویسی ژنهای کدکننده سیتوکین ها از جمله اینترلوکین - ۵ فعال سازی سلول های T را مهار می کند. در یک مطالعه شامل ۵ بیمار تحت درمان با سیکلوسپورین و ۲۱ بیمار تحت درمان با گلوکوکورتیکوئیدهای سیستمیک، استفاده از سیکلوسپورین با بروز کمتر پیشرفت بیماری، یافته های بالینی و آزمایشگاهی بهتر و مدت اقامت کوتاه تر در بیمارستان نسبت به گلوکوکورتیکوئیدها همراه بود. با این حال، سیکلوسپورین در حال حاضر به عنوان درمان خط اول برای DRESS در نظر گرفته نمی شود. آزاتیوپرین و مایکوفنولات موفتیل تا حد زیادی برای درمان نگهدارنده به جای درمان القایی استفاده شده اند. آنتی بادی های مونوکلونال برای درمان DRESS استفاده شده اند. از جمله عوامل مسدود کننده محور گیرنده اینترلوکین - ۵ (مانند مپولیزوماب، رز لیزوماب و بنرالیزوماب) مهارکننده های جانوس کیناز (مانند توفاسیتینیب و آنتی CD۲۰۸) و آنتی بادی های مونوکلونال (به عنوان مثال، ریتوکسیماب). از این



میان، به نظر می‌رسد که عوامل ضد اینترلوکین-۵ در دسترس‌ترین، مؤثرترین و ایمن‌ترین برای درمان القایی هستند. با توجه به مکانیسم اثر بخشی، سطوح اینترلوکین-۵ در اوایل DRESS افزایش می‌یابد و گمان می‌رود که این سطوح افزایش یافته توسط سلول‌های T خاص دارو ایجاد شود.

اینترلوکین-۵ همچنین سیتوکین اصلی مسئول رشد و تمایز، جذب، فعال‌سازی و بقای ائوزینوفیل‌ها است. عوامل ضد اینترلوکین-۵ معمولاً برای درمان ائوزینوفیلی یا اختلال عملکرد اندامی که علیرغم استفاده از گلوکوکورتیکوئیدهای سیستمیک در DRESS ادامه دارد اضافه می‌شوند.

مدت زمان درمان

درمان بسیار فردی است و با نظارت بر پیشرفت بیماری و پاسخ به درمان هدایت می‌شود. بیماران مبتلا به DRESS معمولاً در بیمارستان بستری می‌شوند و تقریباً یک چهارم بیماران تحت مراقبت‌های ویژه قرار می‌گیرند. ارزیابی علائم روزانه، معاینات فیزیکی و اندازه‌گیری یافته‌های آزمایشگاهی که نشان‌دهنده درگیری اندام و ائوزینوفیلی است معمولاً در زمانی که بیمار بستری است ضروری است و ارزیابی‌های هفتگی پس از ترخیص از بیمارستان ادامه می‌یابد. نظارت طولانی و جامع ممکن است ضروری باشد، زیرا عود مجدد ممکن است با شروع کاهش گلوکوکورتیکوئید یا خود به خود پس از بهبودی، دوباره رخ دهد.

تست تشخیصی

اگرچه هیچ ویژگی بافت‌شناسی پاتوژنومیک برای DRESS وجود ندارد، پانچ بیوپسی پوستی می‌تواند برای رد شرایط دیگر انجام شود. یک تست تشخیصی تایید شده برای تعیین علت دارویی در DRESS وجود ندارد. با این حال، بسته به تاریخچه بالینی، ویژگی فنوتیپ بیماری و داروی دخیل، ممکن است آزمایش آلرژی دارویی با تزریق یا پچ تست در شرایط خاصی مناسب باشد. تست‌های

داخل جلدی و هم پچ تست فقط زمانی انجام می‌شود که بیماران دیگر گلوکوکورتیکوئیدهای سیستمیک دریافت نمی‌کنند. تست داخل جلدی شامل قرار دادن مقدار کمی از دارو به صورت داخل پوستی روی بازو است که پس از ۴۸ ساعت واکنش ارزیابی می‌شود. شیوع بیماران با نتیجه تست پوستی مثبت بسته به دارو متفاوت است، بنابراین چنین آزمایشی فقط در شرایط خاصی مفید است. اگرچه آزمایش داخل جلدی در DRESS ایمن و به طور بالقوه مفید در نظر گرفته می‌شود (۶۰٪) از بیماران آزمایش شده نتایج آزمایش مثبت را دریافت می‌کنند، برخی دستورالعمل‌ها هنوز بیان می‌کنند که همه آزمایش‌های داخل جلدی در زمینه واکنش‌های جانبی شدید پوستی فعلی یا قبلی باید منع شوند. پچ تست شامل قرار دادن دارو به طور معمول در وازلین محلول زیر یک پانسمان چسبانده شده به پوست قبل از ارزیابی واکنش پوستی است. اگرچه پچ تست به طور گسترده برای تشخیص درماتیت تماسی آلرژیک استفاده می‌شود خواص تشخیصی آن در DRESS ناشناخته است. با این حال حساسیت پچ تست بسته به دارو یا کلاس دارویی مورد بررسی تا ۶۵٪ گزارش شده است. برای کاهش خطر نتیجه آزمایش منفی کاذب، پچ تست باید حداقل ۶ ماه پس از رفع DRESS حاد انجام شود. پچ تست می‌تواند برای DRESS ناشی از داروهای ضد تشنج، بتالاکتام‌ها (به ویژه آموکسی سیلین)، مواد حاجب یددار و مهارکننده‌های پمپ پروتون مفید باشد. اگرچه آلوپورینول و سولفاسالازین اغلب با DRESS همراه هستند، به نظر نمی‌آید که پچ تست در تشخیص DRESS مرتبط با این داروها مفید باشد. آزمایش HLA همچنین ممکن است علت دارویی را در موارد خاص مانند DRESS ناشی از وانکومایسین نشان دهد.

سنجش ایمنی جاذب مرتبط با آنزیم (ELISpot) یک سنجش آزمایشگاهی است که برای تشخیص سلول‌های تولیدکننده سیتوکین اختصاصی آنتی ژن سرم (معمولاً اینترفرون γ) در حضور دوزهای

دارویی یک دارو یا متابولیت یک دارو استفاده می‌شود. نشان داده شده است که روش ELISpot رهاسازی اینترفرون - γ در اکثر موارد DRESS مثبت بوده و می‌تواند برای شناسایی علت در تقریباً ۲۰٪ موارد بیشتر از آزمایش پوستی به تنهایی استفاده شود. LTT آزمایش دیگری است که در حال حاضر فقط در محیط‌های تحقیقاتی استفاده می‌شود و تکثیر سلول‌های T را در حضور دارو اندازه‌گیری می‌کند. LTT ممکن است در DRESS مفید باشد، اما حساسیت کم آن باعث می‌شود در مرحله حاد کمتر مفید باشد. از آنجایی که اکثر بیماری‌های رایج پزشکی که می‌توانند با دارو درمان شوند را می‌توان با چندین داروی غیر مرتبط از نظر ساختاری درمان کرد، چالش دارویی با مصرف یک داروی مسبب تقریباً در همه بیمارانی که DRESS داشته‌اند غیر ضروری است و در واقع منع مصرف دارد. با این حال، در موارد نادر، مزیت چالش دارویی ممکن است بیشتر از خطر باشد (به عنوان مثال، در یک بیمار مبتلا به سل مقاوم به دارو که باید یک داروی خاص ضد سل دریافت کند). عدم وجود واکنش به یک دوز از یک داروی دخیل، DRESS را رد نمی‌کند زیرا معمولاً تحریک چنین واکنش‌هایی نیازمند دوزهای متعدد است. علائم و نشانه‌های DRESS عموماً در زمان کوتاه‌تری پس از قرار گرفتن مجدد در معرض دارو عود می‌کنند.

عود مجدد و عواقب طولانی مدت

علیرغم قطع داروی مسبب و شروع سریع درمان DRESS می‌تواند یک دوره طولانی با دوره‌های بهبودی و عود داشته باشد. بیمارانی که DRESS داشته‌اند باید متعاقباً از داروی مسبب و تمام داروهای مرتبط با ساختار آن خودداری کنند. اگرچه دلایل عود معمولاً ناشناخته است، فعال شدن مجدد ویروسی به عنوان یک عامل فرض می‌شود. یک تصور جایگزین این است که سرکوب سیستم ایمنی ناشی از مصرف طولانی مدت گلوکوکورتیکوئید ممکن است منجر به اختلال در تنظیم ایمنی طولانی

مدت شود. اگرچه بسیاری از بیماران به طور کامل از DRESS بهبود می‌یابند، اما برخی از آنها دارای عوارض مداوم هستند. عوارض مزمن، که بیش از ۱۰ درصد از بهبود یافتگان را تحت تاثیر قرار می‌دهد، شامل اختلال عملکرد اندام، بیماری خودایمنی جدید (مانند تیروئیدیت خود ایمنی، آلپسی آره آتا، ویتیلیگو، دیابت نوع ۱، لوپوس اریتماتوز سیستمیک و کم خونی همولیتیک خودایمنی) و عوارض روانپزشکی (مانند افسردگی، اضطراب و فوبیا از مصرف دارو) است. چنین عوارضی می‌تواند سال‌ها پس از یک دوره DRESS رخ دهد. اگرچه مطالعات طولی بیشتری برای اطلاع‌رسانی به توصیه‌های بعدی مورد نیاز است، نظارت باید بلافاصله پس از ترخیص از بیمارستان آغاز شود و در صورت نیاز برای رسیدگی به عواقب فیزیولوژیکی و روانی DRESS ادامه یابد.

مهارکننده‌های پمپ پروتون (Proton pump inhibitors)

نویسنده:

دکتر احمد عرب کیا متخصص داخلی

استاد افتخاری دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

اختصاصی و انتخابی در کانال ترشحی سلول جداری تجمع می یابند که با اتصال کووالانس و به صورت غیرقابل برگشت $H-K-ATPase$ را مهار می کنند. در آن فضا، آنها تحت یک تبدیل کاتالیزور اسیدی به یک گونه فعال، به نام سولفونامیدهای تیوفیلیک، که کاتیون های دائمی هستند، تبدیل می شوند. سرعت تبدیل در بین ترکیبات متفاوت است و با pKa بنزیمیدازول (رابپرازول < امپرازول، اسومپرازول و لانسوپرازول < پانتوپرازول) نسبت معکوس دارد.

• فارماکوکینتیک (Pharmacokinetics):

اگرچه PPI ها از نظر ساختار و مکانیسم اثر مشابه همدیگر هستند، اما تفاوت هایی در خواص فارماکوکینتیک آنها از جمله فراهمی زیستی (bioavailability)، حداکثر سطح پلاسمایی، نیمه عمر و pKa وجود دارد (جدول ۱). اگرچه

مقدمه (INTRODUCTION):

مهارکننده های پمپ پروتون (PPIs) به طور موثری ترشح اسید معده را با اتصال برگشت ناپذیر و مهار پمپ هیدروژن پتاسیم $ATPase$ که در سطح مجرای غشای سلول جداری (parietal cell) قرار دارد، مسدود می کنند.

فارماکولوژی (PHARMACOLOGY):

• مکانیسم اثر (Mechanism of action):

PPI ها $H-K-ATPase$ ، مرحله نهایی ترشح اسید معده توسط سلول های جداری را مهار می کنند. این داروها قویترین مهارکننده های ترشح اسید موجود می باشند.

PPI ها مشتقات بنزیمیدازولی هستند که به طور



این تفاوت ها قابل ملاحظه نبوده و قلیل می باشد همچنین ارتباط بالینی آنها نیز ثابت نشده است.

به طور کلی، PPI ها پس از مصرف خوراکی به سرعت جذب می شوند و حداکثر مهار اسید آنان در طی ۲ تا ۶ ساعت پس از تجویز حاصل می شود و مدت مهار اسید نیز ۷۲ تا ۹۶ ساعت خواهد بود و پس از ۱ هفته درمان، بیش از ۹۵ درصد از ترشح اسید پایه و تحریک شده، مهار می گردد. نیمه عمر PPI ها در حدود ۱۸ ساعت است. بنابراین به دنبال قطع مصرف آنها، ۲ تا ۵ روز طول خواهد کشید تا ترشح اسید معده به سطح اولیه خود برسد. اگر PPI ها با غذا مصرف شوند، حداکثر غلظت پلاسمایی آنها ممکن است به تأخیر بیفتد و از آنجائیکه فعال بودن پمپها برای اثرگذاری این داروها لازم است، حداکثر کارایی آنها زمانی خواهد بود که قبل از غذا مانند صبح قبل از صبحانه مصرف شود. اکثر PPI ها در داخل یک پوشش روده (enteric-coating) یا سیستم دیگری با رهش تاخیری (delayed-release system) فرموله می شوند که به پیش دارو (prodrug) این امکان را می دهد که در برابر اسیدیته بالای لومن معده مقاومت کرده و به طور دست نخورده به مکان های جذب در دوازدهه که دارای $\text{pH}=6$ می باشد، منتقل شود. پس از ورود به گردش خون سیستمیک، پیش داروی PPI پروتونه می شود تا به بخش فعال که همان سولفن آمید تیوفیل است، در کانال ترشحی فعال شده بسیار اسیدی سلول های جداری تبدیل شود.

PPI ها در کبد عمدتاً توسط سیتوکروم P450 CYP3A4 و به میزان کمتری توسط CYP2A8 به متابولیت های غیر فعال متابولیزه می شوند که عمدتاً از طریق ادرار و صفرا دفع می شوند. خواص فارماکوکینتیکی PPI ها در جدول (جدول ۱) فهرست شده است.

• فارماکودینامیک (Pharmacodynamics):

PPI ها زمانی موثرتر هستند که سلول جداری برای ترشح اسید پس از غذا تحریک شود، رابطه ای

که پیامدهای بالینی مهمی برای زمان مصرف دارد. از آنجایی که مقدار H-K-ATPase موجود در سلول جداری بعد از یک روزه طولانی مدت بیشترین مقدار را دارد، PPIs باید قبل از اولین وعده غذایی در روز تجویز شود. در بیشتر افراد، دوز یک بار در روز برای ایجاد سطح مطلوب مهار اسید کافی است و دوز دوم، که گاهی اوقات ضروری است، باید قبل از وعده غذایی عصر تجویز شود.

مصرف PPI به مدت پنج روز و به میزان یک بار در روز، حداکثر برون ده اسید معده را تقریباً ۶۶ درصد مهار می کند. از آنجایی که PPI ها تنها آنزیم فعال موجود در غشای کانالی را مهار می کنند، لذا پس از دوز اولیه، کاهش ترشح اسید معده احتمالاً کمتر از حد مطلوب خواهد بود. پس از تجویز دوز دوم در روز بعد، H-K-ATPase بیشتری جذب شده و متعاقباً مهار می شود، و پس از دوز سوم، احتمالاً جذب اضافی و مهار اسید بیشتری رخ خواهد داد. بنابراین، استفاده گهگاهی از یک PPI که بر اساس «در صورت نیاز» در نظر گرفته می شود، به طور قابل اعتماد و کافی، اسید معده را مهار نمی کند و در نتیجه پاسخ بالینی سازگار یا رضایت بخشی ایجاد نمی کند و این برخلاف آنتاگونیست های H_2 می باشد، که شروع اثر سریع تری دارند.

موارد مصرف PPI ها

(INDICATIONS FOR PPI THERAPY):

PPI ها در درمان موارد بالینی زیر به کار می روند:

• بیماری زخم پپتیک (Peptic ulcer disease)

- PPI ها به عنوان اولین خط درمان ضد ترشحی بیماری زخم پپتیک مصرف می شوند.

• بیماری ریفلاکس معده (Gastroesophageal reflux disease)

- PPI ها در بیماران مبتلا

به بیماری ریفلاکس معده به مری، از جمله برای

درمان ازوفازیت اروزو (erosive esophagitis)

و همچنین به عنوان درمان نگهدارنده در بیماران

مبتلا به ازوفازیت اروزو شدید یا مری بارت



، باعث کاهش فراهمی زیستی (bioavailability) خوراکی برخی از داروها شوند.

مواردی که PPI با تعدیل اسیدیته معده موجب اختلال در جذب یک داروی خوراکی می شود، عبارتند از:

- ضد قارچ های آزول (Azole antifungals) PPI - ها می توانند فراهمی زیستی خوراکی برخی از فرمول های آزول را کاهش دهند: سوسپانسیون خوراکی پوزاکونازول (posaconazole) و کپسول های ایتراکونازول (itraconazole)

- ضد ویروس های با اثر مستقیم HCV HCV (direct acting antivirals) PPI- ها می توانند جذب رژیم های حاوی ولپاتاسویر (velpatasvir) و لدی پاسویر ledipasvir را کاهش دهند.

- ضد رتروویروسی HIV antiretroviral - ها به دلیل اختلال در جذب ریلپویرین (rilpivirine)، استفاده این داروها همراه با PPI منع مصرف دارند. از مصرف آتازاناویر (atazanavir) در بیمارانی که به دوز بیش از ۲۰ میلی گرم امپرازول در روز یا معادل آن نیاز دارند، باید اجتناب شود.

- مایکوفنولات موفتیل (Mycophenolate mofetil) PPI ها می توانند جذب مایکوفنولات موفتیل (MMF) را تا ۲۵ درصد یا بیشتر کاهش دهند. به نظر می رسد مایکوفنولات سدیم با پوشش روده ای (EC-MPS) با احتمال کمتری تداخل داشته باشد.

- مهارکننده های تیروزین کیناز Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) (nase inhibitors) - کاهش جذب تا ۷۸ درصد برای TKI dasatinib هنگام تجویز همزمان با PPI گزارش شده است. این تداخل ممکن است با سایر TKI هایی که به اسیدیته معده برای حل شدن و جذب شدن نیاز دارند نیز رخ دهد به عنوان مثال bosutinib ، dacomitinib ، erlotinib ، gefitinib ، neratinib ، nilotinib ، pazopanib ، pexidartinib ، قرص های -acalabrutinib با PPI ها تداخل ندارند.

اطلاعات کامل تر در مورد تداخلات دارویی به

(Barrett's esophagus) ، اندیکاسیون دارند.

- سندرم زولینگر-الیسون Zollinger-Ellison syndrome) - PPI ها ، اغلب در دوزهای بالا، برای کنترل ترشح بیش از حد اسید معده در بیماران مبتلا به تومورهای ترشح کننده گاسترین مورد نیاز هستند.

- زخم های مرتبط با NSAID - (NSAID-associated ulcers) PPI ها در پیشگیری اولیه از زخم های گوارشی مرتبط با استفاده از NSAID مفید می باشند.

- ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری Eradication of Helicobacter pylori PPI- ها جزء چندین رژیم درمانی خط اول برای عفونت هلیکوباکتر پیلوری هستند.

تداخلات دارویی (Drug interactions) :

PPI ها مانند هر دارویی که باعث هیپوکلریدی شدید می شوند ، ممکن است با جذب داروهایی مانند کتوکونازول ، آمپی سیلین ، آهن و دیگوکسین تداخل کنند. PPI های قدیمی ترمانند امپرازول ، لانسوپرازول ممکن است سیتوکروم P450 را مهار نمایند اما به نظر نمی رسد که رابپرازول ، پنتوپرازول و اس اوپرازول تداخل قابل توجهی با داروهایی که توسط سیستم سیتوکروم P450 متابولیزه میشوند، داشته باشند. اگرچه PPI ها به ندرت موجب تداخلات دارویی که از نظر بالینی اهمیت دارند ، می شوند، اما UpToDate پیشنهاد می کند به دلیل کاهش اثرات مهار اسید، از مصرف همزمان آنها با عوامل ضد ترشح اسید مانند آنتاگونیست های گیرنده هیستامین ۲ - [H₂Receptor Antagonists] اجتناب شود. علاوه بر این، القا کننده های قوی CYP2C19 به عنوان مثال، ریفامپین می تواند منجر به کاهش کارایی برخی از PPI ها از قبیل امپرازول، اسموپرازول، لانسوپرازول شوند، لذا از مصرف همزمان این PPI ها با ریفامپین باید اجتناب شود.

PPI ها می توانند از طریق تعدیل اسیدیته معده و در برخی موارد از طریق مهار متابولیسم CYP2C19



دلیل تعدیل اسیدیته معده با PPI در جدول ارائه شده است (جدول ۲).

مواردی که PPI به دلیل مهار متابولیسم CYP2C19 با برخی داروها تداخل دارند، عبارتند از:

- کلپیدوگرل (Clopidogrel) - کلپیدوگرل از طریق متابولیسم CYP2C19 به شکل فعال خود تبدیل می شود. برخی از داده ها حاکی از کاهش فعال شدن کلپیدوگرل در هنگام استفاده همراه با امپرازول به دلیل متابولیسم مشترک CYP2C19 در کبد است. پنتوپرازول، لانسوپرازول و رابپرازول احتمال کمتری برای تداخل دارند. در سال ۲۰۰۹، سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) به این نتیجه رسید که بیمارانی که کلپیدوگرل مصرف می کنند، در صورت مصرف یا در نظر گرفتن مصرف PPI، از جمله داروهای PPI بدون نسخه، باید با پزشک خود مشورت کنند. با این حال، ارتباط این داده ها بسیار بحث برانگیز است. ما به بیمارانی که نیاز به درمان با PPI دارند و کلپیدوگرل مصرف می کنند، توصیه می کنیم که از امپرازول یا اسموپرازول استفاده نکنند و PPI را در صبح و کلپیدوگرل را حداقل چهار ساعت بعد، مثلاً هنگام خواب، مصرف کنند.

- سیتالوپرام (Citalopram) - امپرازول می تواند از طریق مهار متابولیسم CYP2C19 باعث افزایش فرم فعال سیتالوپرام تا ۹۰ درصد شود، لذا توصیه می شود در صورت استفاده با امپرازول، دوز سیتالوپرام را به ۲۰ میلی گرم در روز محدود کنید.

- سیلوستازول (Cilostazol) - امپرازول می تواند غلظت سرمی سیلوستازول را از طریق مهار متابولیسم CYP2C19 افزایش دهد. در صورت استفاده با امپرازول، تنظیم دوز سیلوستازول توصیه می شود.

سایر تداخلات دارویی مشاهده شده با PPI ها که مکانیسم آنان به خوبی مشخص نشده است عبارتند از:

- متوترکسات (Methotrexate) - به نظر می رسد مصرف همزمان PPI ها با متوترکسات با

دوز بالا با دفع تاخیری متوترکسات ارتباط دارد و اگر به طور مناسب نظارت نشود ممکن است منجر به سمیت با متوترکسات شود.

- وارفارین (Warfarin) - در برخی از گزارشها، لانزوپرازول و امپرازول با افزایش ملایمی در غلظت سرمی وارفارین همراه بوده اند.

اطلاعات تکمیلی در مورد تداخلات دارویی به دلیل مهار متابولیسم CYP2C19 و مکانیسم های دیگر توسط PPI در جدول ارائه شده است (جدول ۲).

تستهای آزمایشگاهی (Laboratory testing):

آزمایش های معمول آزمایشگاهی را می بایستی صرفاً به بیماران منتخب تحت درمان با PPI محدود کرد.

- منیزیم (Magnesium) - در بیمارانی که انتظار می رود تحت درمان طولانی مدت (بیش از ۱ سال) باشند یا در بیمارانی که PPI را همراه با سایر داروهای مرتبط با هیپومنیزیمی (مثلاً دیورتیک ها) مصرف می کنند، می بایستی سطح سرمی منیزیم را قبل از شروع PPI اندازه گیری نمود. علاوه بر این، در چنین بیمارانی که از PPI استفاده می کنند، توصیه می شود سطوح منیزیم را به صورت دوره ای اندازه گیری کرد. فراوانی آزمایش بر اساس سابقه بالینی و وجود علائم هیپومنیزیمی است. به عنوان مثال، در بیمارانی که سابقه آریتمی یا طولانی شدن فاصله QT دارند، باید سطح منیزیم را هر شش ماه یکبار کنترل کرد.

- ویتامین B12 (Vitamin B12) - همچنین در بیمارانی که PPI طولانی مدت دریافت می کنند، توصیه می شود سطوح ویتامین B12 را سالانه اندازه گیری نمود. با این حال، مانیتورینگ سطح ویتامین B12 به طور معمول بحث برانگیز (controversial) است.

شواهد کافی وجود ندارد که به دلیل مصرف PPI بصورت روتین تراکم استخوان را بررسی نمود ویا از مکمل کلسیم برای حمایت از نظارت روتین تراکم



استخوان یا مصرف مکمل کلسیم به دلیل استفاده از PPI به تنهایی وجود ندارد.

تجویز دارو (ADMINISTRATION):

• رژیم داخل وریدی (Intravenous regi- men) PPI- های IV در بیمارانی که از نظر بالینی مبتلا به خونریزی قابل توجه دستگاه گوارش فوقانی ناشی از زخم معده مشکوک بوده و قبل از ارزیابی و انجام آندوسکوپی، اندیکاسیون دارد. پانتوپرازول و اسومپرازول تنها PPI های موجود به عنوان یک فرمول IV در ایالات متحده هستند. امپرازول IV در کشورهای دیگر موجود است.

• رژیم خوراکی (Oral regimen):

- انتخاب یک PPI خوراکی خاص، اغلب با اولویت بیمار تعیین می شود. دریک مرور سیستماتیک از ۱۲ کارآزمایی انجام شده که اثربخشی نسبی دوزهای مختلف PPI را بررسی می کرد، هیچ تفاوت ثابتی در رفع علائم و میزان بهبودی ازوفازیت مشخص نگردید.

دوز و زمان مصرف (Dose and timing of administration) PPI- ها باید ۳۰ تا ۶۰ دقیقه قبل از صبحانه تجویز شوند تا حداکثر مهار پمپ های پروتون انجام شود. کاهش دوز، به ویژه برای حفظ بهبودی ازوفازیت اרוزیو ممکن است در جمعیت های آسیایی امکان پذیر باشد.

اجتناب از داروهای ضد ترشحي همزمان

Avoidance of concurrent antise-
cretory agents:

PPI ها را نباید همزمان با عوامل ضد ترشحي از جمله آنتاگونیست های گیرنده هیستامین ۲- (H₂RA)، آنالوگ های پروستاگلندین E مانند میزوپروستول، و آنالوگ های سوماتوستاتین مثل اکترتید تجویز کرد، زیرا اثر مهارکنندگی ترشح اسید را کاهش می دهند. داروهای ضد ترشح را می توان با PPI استفاده کرد، مشروط بر اینکه فاصله زمانی

کافی بین مصرف آنها وجود داشته باشد. به عنوان مثال، H₂RA را می توان قبل از خواب یا در طول شب توسط افرادی که علائم پیشرفت شبانه مانند سوزش سر دل را پس از مصرف PPI در صبح یا قبل از شام گزارش می دهند، مصرف کرد.

قطع مصرف (Discontinuing PPIs) PPI ها را می بایستی با کمترین دوز و برای کوتاه ترین مدت مناسب تجویز نمود.

در بیمارانی که بیش از شش ماه با PPI درمان می شوند، می باید به تدریج درمان با PPI را کاهش داد. برای بیمارانی که از PPI استاندارد یا با دوز بالا استفاده می کنند مثلاً امپرازول ۴۰ میلی گرم در روز یا دو بار در روز، دوزدارو را باید هر هفته ۵۰ درصد کاهش داد. بیمارانی که دو بار در روز دارو را مصرف می کنند، می توان دارو را به یک بار در صبح قبل از صبحانه، کاهش داد و سپس با کمترین دوز به مدت یک هفته، به بیمار دستور داده می شود که PPI را قطع کند. با این حال، هیچ روش خاصی برای قطع درمان با PPI ثابت نشده است، و هیچ رویکردی به طور جهانی پذیرفته نشده است.

مطالعات نشان داده اند در بیمارانی که به صورت طولانی مدت PPI مصرف می کنند، پس از قطع دارو ترشح اسید معده افزایش می یابد. دلایل کاملاً مشخص نیستند، اما به نظر می رسد تا حدی به دلیل سرکوب سوماتوستاتین آنترال (antral soma- tostatin)) باشد که منجر به افزایش آزادسازی گاسترین آنترال می شود.

اثرات نامطلوب (ADVERSE EFFECTS):

• اثرات دستگاه گوارش (Gastrointestinal effects):

Clostridioides difficile و سایر عفونت های روده ای - استفاده از PPI با افزایش خطر عفونت C. difficile، حتی در غیاب استفاده از آنتی بیوتیک، مرتبط است. ارتباط با سایر عفونت های روده، از

جمله سالمونلوز و کمیلوباکتریوز، نیز گزارش شده است. با این حال، مکانیسم پاتوفیزیولوژیکی که موجب افزایش خطر عفونت می شود، نامشخص است.

یک متآنالیز در سال ۲۰۱۷ از ۵۰ مطالعه نشان داد که استفاده از PPI به طور قابل توجهی با افزایش خطر عفونت *C. difficile* همراه بوده است. به نظر می رسد خطر عفونت *C. difficile* با PPI در مقایسه با آنتاگونیست های گیرنده هیستامین-۲ (*H2RAs*) بیشتر باشد. استفاده از PPI همچنین با افزایش خطر عفونت مکرر *C. difficile* همراه است. یک متآنالیز حاکی از افزایش ۷۴ درصدی خطر عفونت *C. difficile* و افزایش خطر ۵/۲ برابری خطر عفونت مجدد در مصرف کنندگان PPI در مقایسه با افرادی است که این داروها را مصرف نمی کنند. با توجه به این نگرانی ها، FDA هشدار ایمنی را در خصوص رابطه بین عفونت کلسترییدیوم دیفسیل و مصرف PPI منتشر کرد.

کولیت میکروسکوپی (*Microscopic colitis*) - استفاده از PPI با کولیت میکروسکوپی، از جمله کولیت لنفوسیتی و کلاژنی همراه می باشد. در یک مطالعه *case-control* که شامل ۹۵ مورد کولیت میکروسکوپی بود، استفاده از PPI در بیماران مبتلا به کولیت میکروسکوپی به طور قابل توجهی در مقایسه با گروه شاهد بیشتر بود. نتایج مشابهی در سایر مطالعات *case-control* گزارش شده است، با این حال، مشخص نیست که آیا این عارضه ارتباطی با نوع PPI، میزان دوز و یا مدت استفاده از دارو وجود دارد یا خیر.

اسهال نیز با مصرف PPI در ارتباط است که در برخی موارد با ایجاد کولیت کلاژنی خصوصاً در صورت مصرف لانسوپرازول همراه بوده است. مکانیسم ایجاد کولیت کلاژنی ناشی از PPI مشخص نیست اما مطالعات آزمایشگاهی نشان می دهند که PPI ممکن است باعث القای بیان ژن کلاژن شوند. کولیت معمولاً با قطع PPI ها برطرف می شود.

هیپرگاسترینمی (*Hypergastrinemia*) - القای هیپرگاسترینمی با تومورهای کارسینوئید معده در موش صحرایی همراه است. با این حال، این مشاهدات قابل تعمیم به گونه هایی با فیزیولوژی گاسترین شبیه به انسان نیستند. در حالی که بیماران تحت درمان با امپرازول تا ۱۱ سال، مقداری هیپرپلازی سلولی شبه انتروکرومافین (*entero-chromaffin-like cell*) را نشان دادند، اما هیچ دیسپلازی یا تغییرات نئوپلاستیک مشاهده نگردید. افزایش خطر کانسر کولون به دلیل هیپرگاسترینمی نیز ثابت نشده است.

گاستریت آتروفیک (*Atrophic gastritis*) - بیماران که تحت درمان طولانی مدت با PPI قرار می گیرند، تمایل به ایجاد گاستریت آتروفیک مزمن دارند. با این حال، خطر گاستریت آتروفیک اندک است و در بیماران نادری که به گاستریت آتروفیک مبتلا می شوند، پیامدهای بالینی آنان نیز نامشخص است.

کلونیزاسیون روده ای ارگانیسم های مقاوم به چند دارو

Intestinal colonization of multi-drug resistant organisms

PPI ها ممکن است خطر کلونیزاسیون روده را با ارگانیسم های مقاوم به چند دارو افزایش دهند. در یک متآنالیز از ۱۲ *observational studies* که شامل ۲۲۳۰۵ بیمار بود، سرکوب اسید شانس حمل روده ای ارگانیسم های مقاوم به چند دارو از راسته انتروباکترال ها را افزایش داد. مکانیسم های احتمالی شامل افزایش باکتری هایی است که در گذر از معده به روده به دلیل کاهش اسید معده توسط PPI و تغییر مستقیم ترکیب میکروبیوتای روده زنده می ماند، که منجر به کاهش میانگین تنوع گونه ها می شود.

بیماری التهابی روده (*Inflammatory bowel disease*) - در مطالعه ای که داده های سه

گروه مشاهده‌ای را جمع‌آوری کرد و شامل بیش از ۶۰۰۰۰۰ نفر بیمار بود و به مدت میانگین ۱۲ سال بررسی شدند، خطر ابتلا به بیماری التهابی روده (IBD) در مصرف‌کنندگان PPI در مقایسه با افرادی که PPI را استفاده نمی‌کردند، افزایش یافت. با این حال، خطر مطلق IBD کم بود.

• سوء جذب مواد معدنی و ویتامین ها

Malabsorption of minerals and vitamins:
سوء جذب منیزیم (Magnesium malabsorption) - PPI ها می‌توانند به دلیل کاهش جذب روده ای منیزیم، منجر به هیپومنیزیمی شوند. در یک متاآنالیز از ۹ مطالعه مشاهده‌ای که در مجموع شامل ۱۰۹۷۹۸ بیمار بود، نشان داد افرادی که PPI مصرف می‌کردند در مقایسه با افرادی که PPI استفاده نمی‌کردند به طور قابل توجهی در معرض خطر ابتلا به هیپومنیزیمی بودند. تظاهرات بالینی هیپومنیزیمی شامل تحریک پذیری عصبی عضلانی مانند، لرزش، تتان، تشنج، ضعف و آپاتی است. هیپومنیزیمی شدید ناشی از PPI با طولانی شدن فاصله QT و تورساده پوینتز (torsades de pointes) همراه است. به نظر می‌رسد خطر هیپومنیزیمی عمدتاً در بیمارانی مشاهده می‌شود که به مدت طولانی و معمولاً بیش از یک سال از PPI استفاده کرده‌اند، اما مواردی در طی یک سال از شروع درمان با PPI نیز گزارش شده است. به علت وجود این خطر بالقوه، در بیماران خاصی که در معرض خطر بالای هیپومنیزیمی هستند، توصیه می‌شود بر سطوح منیزیمی این بیماران نظارت شود.

Calcium and fracture risk: کلسیم و خطر شکستگی - اگرچه از نظر تئوری، هیپوکلریدریا می‌تواند باعث کاهش جذب کلسیم شود، اما به نظر می‌رسد این اثر فقط در کاهش جذب کلسیم نامحلول در آب مانند کربنات کلسیم موثر است و می‌توان با خوردن یک وعده غذایی کمی اسیدی بر آن غلبه کرد. جذب نمک های کلسیم محلول

در آب یا کلسیم موجود در محصولات لبنی تحت تأثیر هیپوکلریدری ناشی از PPI قرار نمی‌گیرند. هنگامی که مکمل کلسیم در بیمارانی که PPI مصرف می‌کنند ضروری باشد، می‌بایستی از مکمل های کلسیم مانند سیترات کلسیم که برای جذب نیازی به اسید نداشته باشند، استفاده نمود. نتایج یک مطالعه جمعیت شناختی نشان داد مصرف طولانی مدت داروهای PPI با ایجاد شکستگی های لگن در زنان مسن همراه بوده است. خطر مطلق بروز شکستگی پایین می‌باشد و ممکن است صفر باشد. هیپوکلریدری ناشی از PPI می‌تواند فعالیت استئوکلاستیک را افزایش داده و در نتیجه باعث کاهش تراکم استخوان شود. اگرچه ارتباط بین استفاده از PPI و شکستگی استخوان قابل قبول می‌باشد اما علت آن ثابت نشده است. با این وجود، FDA اطلاعات ایمنی را در مورد احتمال افزایش خطر شکستگی لگن، مچ دست و ستون فقرات با استفاده از این داروها در مورد همه PPI ها الزامی کرده است.

Sوء جذب ویتامین B۱۲ Vitamin B۱۲ malabsorption: سوء جذب ویتامین B۱۲ - درمان طولانی مدت با PPIs با سوء جذب ویتامین B۱۲ همراه می‌باشد. با این حال، جذب مکمل های خوراکی B۱۲ تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد.

Iron malabsorption (Iron): سوء جذب آهن - اسید معده در جذب آهن غیرهم (nonheme) نقش دارد و استفاده از PPI با کاهش جذب آهن همراه است. با این حال، به نظر نمی‌رسد در بیشتر موارد کاهش جذب آهن اهمیت بالینی داشته باشد. یک استثنا ممکن است در بیمارانی باشد که نیاز به مکمل آهن خوراکی دارند. چنین بیمارانی ممکن است نیاز به دوز بالاتر یا مدت طولانی تری از مکمل داشته باشند.

بیماری کلیوی (Kidney disease) PPI ها می‌توانند باعث نفریت بینابینی حاد (AIN) شوند. مشابه سایر موارد AIN ناشی از دارو، AIN بدنبال استفاده از PPI وابسته به دوز نبوده و عود یا تشدید

AIN می تواند با قرار گرفتن در معرض بار دوم با همان دارو یا داروی مرتبط رخ دهد.

استفاده از PPI همچنین با افزایش خطر ابتلا به بیماری مزمن کلیوی (CKD)، پیشرفت CKD و بیماری کلیوی در مرحله نهایی (ESRD) مرتبط است. با این حال، مکانیسم ارتباط بین استفاده از PPI و خطر CKD شناخته نشده است و ارتباط ضعیفی که در این مطالعات مشاهده شده است ممکن است به دلیل محدودیت های روش شناختی باشد و در نتیجه مطالعات بیشتری برای کمک به تعریف بهتر رابطه اتیولوژیک بین استفاده از PPI و ایجاد و بدتر شدن CKD مورد نیاز است.

لوپوس ناشی از دارو (Drug-induced lupus) - در نظارت ایمنی، شروع جدید لوپوس اریتماتوز جلدی (CLE) و لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE) و تشدید بیماری موجود در بیماران مبتلا با PPI گزارش شده است. اکثر موارد CLE مرتبط با استفاده از PPI تحت حاد هستند و در عرض چند هفته تا سال ها پس از درمان مداوم با PPI رخ می دهند. SLE مرتبط با PPI معمولاً روزها تا سالها پس از شروع درمان PPI رخ می دهد و معمولاً با راش ظاهر می شود. اکثر بیماران ظرف ۴ تا ۱۲ هفته پس از قطع درمان با PPI بهبود می یابند.

سایر ارتباطات با اهمیت نامشخص

Other associations of unclear significance
COVID-۱۹ - آیا استفاده از PPI با افزایش خطر COVID-۱۹ ارتباط دارد یا خیر، مشخص نمی باشد. در یک بررسی انجام شده از ۸۶۶۰۲ نفر، ۵۳۱۳۰ نفر درد قبلی شکم، رفلاکس اسید، سوزش سر دل و علائم رگورژیتاسیون را گزارش کردند و داده هایی را در مورد استفاده از H₂RA و PPI ارائه کردند. از این تعداد، ۳۳۸۶ نفر (۶.۴ درصد) آزمایش کووید-۱۹ - خود را مثبت گزارش کردند. مطالعات دیگر نشان داده اند که بیمارانی که PPI مصرف می کنند در معرض افزایش خطر پیامدهای بالینی شدید COVID-۱۹ هستند، اما افزایش حساسیت

به عفونت SARS-CoV-۲ را نشان نداده اند. این داده ها نیاز به اعتبار سنجی بیشتری دارند.

زوال عقل (Dementia)) - اگرچه برخی از مطالعات ارتباط قابل توجهی بین استفاده از PPI و زوال عقل یافته اند، اما برخی دیگر ارتباطی بین استفاده از PPI و عملکرد شناختی (cognitive function)) را پیدا نکرده اند.

ذات الریه (Pneumonia)) - در حالی که مطالعات مشاهده ای ارتباط بین استفاده از PPI و ذات الریه را نشان می دهد، اما این ارتباط ممکن است به این علت باشد که افراد مصرف کننده PPI در مقایسه با افراد غیر مصرف کننده دارای ویژگی های بهداشتی مشاهده نشده ای باشند که آنها را مستعد ابتلا به پنومونی می کند.

مرگ و میر (Mortality)) - مشخص نیست که آیا استفاده از PPI با افزایش خطر مرگ و میر همراه است یا خیر. در یک مطالعه کوهورت (cohort) که شامل ۲۷۵۹۷۷ نفر مصرف کننده جدید PPI و ۷۳۳۳۵ نفر مصرف کننده جدید آنتاگونیست گیرنده هیستامین ۲- (H₂RA) بود، طی یک پیگیری متوسط ۵.۷ سال، میزان مرگ و میر ناشی از حادثه در میان کاربران جدید PPI در مقایسه با افرادی که H₂RA دریافت می کردند بالاتر بود. (۴.۵ در مقابل ۳.۳ در هر ۱۰۰ نفر در سال). مصرف کننده جدید PPI در مقایسه با مصرف کننده جدید H₂RA در زمان ورود به مطالعه به طور قابل توجهی مسن تر بودند (۶۱.۷ در مقابل ۵۸.۵ سال). مصرف کنندگان PPI همچنین در مقایسه با افراد بدون استفاده از PPI و افراد بدون استفاده از سرکوب اسید در معرض خطر مرگ و میر بودند. در میان مصرف کننده جدید PPI، خطر مرگ و میر با طول مدت استفاده از PPI افزایش می یابد. مبنای اصلی این افزایش خطر مرگ و میر با استفاده از PPI مشخص نیست و مطالعات بیشتری برای ارزیابی اینکه آیا این ارتباط اپیدمیولوژیک ناشی از مخدوش کننده های اندازه گیری نشده است، مورد نیاز است.

راهنمای تشخیص بالینی تیروتوکسیکوز

نویسندگان:

دکتر فرهاد حسین پناه، دکتر حسین دلشاد، دکتر بابک شفیعی، دکتر مهتاب نیرومند

مترجم: گیلدا خسرونی

پیش گفتار:

شهید بهشتی با استفاده از جدیدترین راهنماهای بالینی و مقالات این حوزه تدوین شده و در آن استفاده از نتایج مطالعات کشوری نیز لحاظ گردیده است.

مدارک و موارد به صورت پرسش و پاسخ آمده تا پزشکان راحت تر از آن استفاده و به فراخور مشکل خود به قسمت مربوطه مراجعه نمایند و مشتمل بر ۴۹ سؤال و ۸۸ توصیه است.

امید است مجموعه حاضر بتواند در پاسخ به سئوالات رایج و برطرف کردن نیاز پزشکانی که بیماران دچار تیروتوکسیکوز و پرکاری تیروئید را اداره می نمایند و ارتقا خدمات استاندارد پزشکی به مردم کشورمان مفید و موثر واقع شود.

اختلالات عملکرد تیروئید به ویژه تیروتوکسیکوز از جمله مواردی است که گروههای مختلف پزشکان (عمومی، تخصص های مختلف) با آن مواجه می شوند. داشتن رویه نسبتا یکسان در مواجهه با این اختلالات و درخواست حداقل آزمایشات لازم موجب افزایش اعتماد بیماران به جامعه پزشکی و همچنین کاهش هزینه های درمانی خانواده ها و کاهش در اتلاف بودجه های درمانی کشور خواهد شد.

راهنمای بالینی حاضر به سفارش دفتر ارزیابی فن آوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی و با همت گروهی از متخصصین و پژوهشگران دانشگاه علوم پزشکی



شیوه جستجو و بازیابی منابع و تدوین راهنمای بالینی:

در ابتدا یک کارگروه تخصصی شامل ۴ نفر از اعضای هیات علمی و محققین برجسته دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی ۳ فوق تخصص غدد، ۱ متخصص طب هسته ای تشکیل گردید و طی جلسه ای در مورد ضرورت تهیه راهنمای بالینی از جمله: شیوع بالای مشکلات تیروئید تحمیل هزینه های بی مورد به سیستم درمانی کشور و بیماران برای تشخیص و پیگیری با تستهای غیرموثر (و همچنین روش کار) بحث و تبادل نظر انجام گرفت. پس از شور تصمیم گرفته شد که این راهنما به بحث در حوزه های ۱-آموزش علل تیروتوکسیکوز، ۲- افتراق و روش تشخیص علل تیروتوکسیکوز از پرکاری تیروئید، ۳- شناسایی درمانهای موجود برای درمان و مزایا و معایب هر روش درمانی، ۴- روش انتخاب بهترین درمان برای هرکدام از علل پرکاری تیروئید در بالغین و اطفال و نوجوانان به تفکیک ۵- آموزش روشهای پیشگیری و درمان عوارض هرکدام از درمانها پردازد. در مرحله بعد جستجوی منابع لازم برای به دست آوردن الگو جهت بومی سازی انجام شد.

یکی از اعضای گروه با گرایش غدد به همراه یک Librarian ماهر جستجوی منابع مربوط را بر عهده گرفتند. این جستجو با کلید واژه های:

“Thyrototoxicosis” OR “thyroid disorders” OR “hyperthyroidism” AND “guidelines”

در پایگاههای اطلاعاتی “Google” scholar، Pubmed و “Scopus” با محدودیت های زبان انگلیسی و تاریخ بالاتر از سال ۲۰۰۰ انجام گردید. همچنین در خانه پایگاههای اطلاعاتی آورده شده در جدول ۱ که راهنماهای بالینی معتبر در آنها ثبت و ارزیابی می شوند جستجو انجام شد. بدون شک در دسترس بودن نسخه کامل راهنمای بالینی یکی از شروط استفاده از آن بود. به علاوه جهت بومی سازی، استفاده از نتایج مطالعات کشوری در زمینه اداره و درمان پرکاری تیروئید نیز به منابع موجود افزوده شد.

جستجوی راهنما		
تعداد راهنماها	نشانی اینترنتی	منبع راهنما
۳	http://www.guideline.gov/	<i>National Guidelines Clearinghouse (NGC)</i>
۱	http://www.g-i-n.net/	<i>Guidelines International Network (G-I-N)</i>
۰	http://www.nice.org.uk/	<i>National Institute for Clinical Excellence (NICE)</i>
۰	http://www.sign.ac.uk/	<i>Scottish Intercollegiate Clinical Excellence (NICE)</i>
۲	http://www.thyroid.org/thyroid-guidelines/	<i>ATA</i>
۱	https://www.aace.com/publications/guidelines	<i>AACE</i>

با توجه به اینکه حیطه توصیه های هر راهنمای بالینی تا حدود زیادی مجزا بود، به عنوان نمونه انجمن بیوشیمیستهای بالینی در حیطه مسائل مرتبط با تشخیص وارد شده بود، لذا از تمام راهنماها برای نوشتن قسمت مربوطه کمک گرفته شد. در ابتدا تعداد ۴۹ سوال در تمام حوزه های مربوط به تیروتوکسیکوز استخراج

شد و تلاش گردید با توجه به اطلاعات و شرایط کشوری توصیه های مربوط به این سوالات مطابق شرایط بومی کشور ارائه گردد. برای پاسخ دادن به هر سؤال علاوه بر استفاده از راهنمای بالینی و منابع آن، مقالاتی که از سال ۲۰۱۱ به بعد در زمینه کم کاری تیروئید به چاپ رسیده بودند نیز جستجو و مطالعه گردیدند. به صورت اختصاصی جستجوی منابع در هر یک از حوزه های مورد نظر پس از تفکیک به یکی از اعضای گروه سپرده شد. همچنین هر یک از اعضای گروه موظف گردیدند که مقالات کشوری را با مقالات دیگر مقایسه کرده و با توجه به شرایط موجود به سوالات مطرح شده پاسخ دهند. سپس سوالات به همراه پاسخ های داده شده در جلسات کارگروه مورد بحث قرار گرفتند. در فرایند اجماع از روش دلفی و جلسات بحث گروهی استفاده شد. در ادامه پیش نویس اولیه راهنمای بالینی به دست آمد و طی جلسات متعدد با حضور اعضای کارگروه مورد بحث قرار گرفت و نهایتاً در مورد هر توصیه به روش اجماع و در نظر گرفتن آراء حاضرین تصمیم نهایی اتخاذ شد.

درجه بندی اهمیت توصیه ها:

قوت هر توصیه و کیفیت شواهد موجود، بر اساس سیستم درجه بندی راهنمای Physicians of College American تعیین گردید.

قوت توصیه		کیفیت شواهد
بین فواید و مضرات، تعادل وجود دارد.	بین فواید و مضرات، واضح، یکی بر دیگری برتری دارد.	
ضعیف (Low)	قوی (Strong)	بالا (High)
ضعیف (Low)	قوی (Strong)	متوسط (Moderate)
ضعیف (Low)	قوی (Strong)	پایین (Low)
برای تعیین قطعیت فایده یا ضرر، شواهد، ناگافی (Insufficient) است.		

مقدمه:

(Back ground) بیماری زمینه A-

در کل تیروتوکسیکوز به چند علت میتواند بروز نماید که این علل عبارتند از: ۱- تحریک نامتناسب و زیاد غده تیروئید بوسیله فاکتورهای محرک، ۲- فعال سازی سرشتی سنتز و ترشح هورمونهای تیروئید که منجر به آزاد سازی اتونوم مقادیر زیاد هورمونهای تیروئید میشود، ۳- آزاد سازی غیر فعال و پاسیو ذخایر هورمونی تیروئید به دنبال یک محرک عفونی، اتوایمیون، شیمیایی یا مکانیکال، ۴- دسترسی و تماس با منابع غیر تیروئیدی هورمون تیروئید شامل منابع داخلی مثل استروما اواری، متاستازهای فانکشنال سرطانهای متمایز تیروئید و منابع خارجی شامل تیروئیدیت ساختگی.

هیپرتیروئیدی تحت بالینی در اکثر موارد در نتیجه افزایش آزادسازی هورمون تیروئید از غده تیروئید ایجاد میشود و به صورت TSH پایین و یا غیرقابل بررسی در حضور T₄ و T₃ نرمال تعریف میگردد. هردو مورد پرکاری تیروئید آشکار و یا تحت بالینی منجر به یک سری علائم و نشانه های مشخصی می گردد.

بیماری گریوز یک اختلال خود ایمنی بوده که در آن (TRAb) آنتی بادی بر علیه گیرنده تیروتروپین (با تحریک گیرنده TSH موجب افزایش تولید هورمون تیروئید می گردد. تاریخچه بیماری گرهی تیروئید شامل



رشد ندولهای موجود در تیروئید و یا ایجاد ندولهای جدید و بروز اتونومی در طول زمان می باشد. (۱)
در آدنوم توکسیک، تولید اتونوم هورمونهای تیروئید به علت موتاسیون فعال کننده سوماتیک ژنهای تنظیم کننده سنتز هورمون تیروئید می باشد. موتاسیون Germeline در ژنهای کد کننده رسپتور TSH میتواند منجر به پرکاری تیروئید اسپورادیک و یا فامیلیال غیر اتوایمیون همراه با بزرگی منتشر غده تیروئید شود. (۲)

تولید اتونوم هورمون، به علت موتاسیون فعال کننده سوماتیک ژن تنظیم کننده فعالیت سلولهای فولیکولار ایجاد میگردد. تولید هورمون میتواند از حالت تحت بالینی تا پرکاری تیروئید آشکار پیشرفت نماید. و تجویز دوزهای دارویی (فارماکولوژیک) ید به چنین بیمارانی میتواند منجر به پرکاری تیروئید وابسته به ید (Iodine-Induced) گردد. (۳)

به طور کلی، بیماری گریوز شایعترین علت پرکاری تیروئید در آمریکا می باشد. (۴). (۵) گرچه گواتر گره ای سمی شیوع کمتر از بیماری گریوز دارد، شیوع آن با افزایش سن و در حضور کمبود ید افزایش می یابد. بنابراین، در واقع گواتر ندولر سمی در افراد مسن ساکن نواحی با کمبود ید، ممکن است شایعتر از بیماری گریوز باشد. (۶) برخلاف گواتر ندولر سمی که پیشرونده است (به جز موارد وابسته به ید، خاموشی (رمیشن) بیماری گریوز تا یک سوم موارد بیماری، بدون درمان گزارش شده است. (۷)

مکانیسم پرکاری تیروئید در تیروئیدیت های حاد و بدون درد، التهاب بافت تیروئید و آزادسازی هورمونهای موجود به داخل گردش خون می باشد. تیروئیدیت بدون درد علت حداقل ۱۰٪ هیپرتیروئیدی در بیماران بوده (۸) و در دوران پس از زایمان (تیروئیدیت پس از زایمان (۹))، در جریان درمان با لیتیوم (۱۰) و یا سیتوکین ها (ایتروفون آلفا (۱۱)) و در ۵ تا ۱۰٪ افراد تحت درمان با آمیودارون (۱۲) بروز می نماید. تیروئیدیت تحت حاد به نظر میرسد به علت عفونت ویروسی بوده و با تب و درد تیروئید

مشخص می گردد. (۱۳)

هورمون های تیروئید تقریباً "همه بافتها و ارگانهای بدن را تحت تاثیر قرار میدهد. موجب افزایش تولید حرارت در بافتها، سرعت متابولیسم پایه (BMR) و کاهش سطح کلسترول خون و مقاومت عروقی سیستمیک می گردد. یکی از اثرات عمیق افزایش هورمونهای تیروئید در بدن بر روی سیستم قلبی و عروقی می باشد. (۱۴) عوارض عدم درمان تیروتوکسیکوز به صورت کاهش وزن، پوکی استخوان، فیبریلاسیون دهلیزی (AF)، حوادث آمبولیک و حتی کلاپس قلبی-عروقی و مرگ می باشد. (۱۵، ۱۶) عملکرد سلولی هورمون تیروئید بوسیله T_3 که فرم فعال هورمونهای تیروئید می باشد اعمال میگردد. T_3 به پروتئین های رسپتور هسته ای باند شده و به عنوان فاکتور ترانس کریپشن عمل کرده و منجر به تنظیم بروز بسیاری از ژنها می گردد. به علاوه عملکرد غیر ژنومی هورمون تیروئید پارامترهای فیزیولوژیک مهمی را تنظیم می نماید.

علائم و نشانه های تیروتوکسیکوز آشکار و خفیف یا ساب کلینیکال مشابه بوده و فقط از نظر شدت متفاوت می باشد. تیروتوکسیکوز آشکار با منشاء اندوزن یا اگزوزن با افزایش هورمونهای تیروئید در سرم و کاهش ($< 0.1 \text{ mIU/l}$) TSH مشخص می گردد. همچنین تغییرات فابل اندازه گیری در سرعت متابولیسم پایه، همودینامیک قلبی-عروقی و عملکرد روانی و عصبی-روانی وجود دارد. (۱۷) فقط ارتباط متوسطی بین افزایش غلظت هورمونهای تیروئید و علائم و نشانه های بالینی وجود دارد، شکایات و علائم ناشی از افزایش تحریک آدرنژیک شامل تائیکاردی و اضطراب بوده و به نظر میرسد در افراد جوانتر و با گواتر بزرگتر واضح تر می باشد. (۱۸)

B چگونگی بررسی و درمان اولیه تیروتوکسیکوز بالینی یا انسیدنال

۱- چگونه میتوان شدت بیماری را در پرکاری تیروئید تعیین نمود؟

بررسی تظاهرات تیروتوکسیکوز و به

خصوص عوارض احتمالی کاردیوواسکولار و نوروماسکولار برای تصمیم گیری و تعیین برنامه درمانی اساسی است. اگرچه به نظر میرسد شدت علائم تیروتوکسیکوز با افزایش میزان سطح سرمی هورمونهای آزاد تیروئید (free T₄ free T₃) مرتبط می باشد، در یک مطالعه بر روی ۲۵ بیمار مبتلا به گریوز نشان داده شد که شدت علائم مربوط به بیماری گریوز ارتباطی با سطح سرمی هورمونهای آزاد تیروئید نداشته و ارتباط معکوس با سن بیمار دارد. (۱۸) اهمیت سن به عنوان عامل تعیین کننده شیوع و شدت علائم پرکاری تیروئید اخیراً اثبات شده است. (۱۹) بررسی قلبی بخصوص در افراد مسن تر ممکن است ضروری بوده و نیاز به انجام نوار قلب، اکوکاردیوگرافی، هولترمونیترینگ و مطالعات پرفیوژن میوکارد باشد. علاوه بر تجویز بلوک کننده های گیرنده بتا (β-Blocker)، درمانهای اختصاصی قلبی-عروقی در جهت درمان ایسکمی همزمان میوکارد، نارسایی احتقانی قلبی و یا آریتمی های دهلیزی (۱۴) و درمان ضد انعقادی ممکن است برای بیماران با آریتمی دهلیزی ضروری باشد. (۲۱) ساینز گواتر، علائم انسدادی و شدت افتالموپاتی (گریوز) بیماری التهابی در حفره اوربیت که همزمان با بیماری خود ایمنی تیروئید ایجاد می گردد) میتواند متناسب با شدت هیپرتیروئیدی و علائم پرکاری تیروئید نباشد.

از همه بیماران با پرکاری تیروئید مشکوک و یا شناخته شده باید شرح حال دقیق گرفته شده و معاینه فیزیکی شامل اندازه گیری سرعت ضربان نبض، فشارخون، سرعت تنفس و اندازه گیری وزن به عمل آید. به علاوه ساینز غده تیروئید، وجود ویا عدم وجود تندرنس در تیروئید، منظم بودن غده و یا وجود ندول در تیروئید، عملکرد قلبی، ریوی و عصبی (عضلانی، ۱۷)، ۲۰ (۲۲)، وجود یا عدم وجود ادم محیطی، علائم چشمی و میگزدم جلوی تبیا باید بررسی گردد.

۲- برای تعیین علت پرکاری تیروئید از چه روشهایی میتوان استفاده نمود؟

توصیه: ۱- در مواقعی که تابلوی بالینی تیروتوکسیکوز برای بیماری گریوز تشخیصی نمیباشد، اندازه گیری میزان جذب ید رادیواکتیو ضروری است. به علاوه در مواقع وجود ندولاریته در تیروئید، اسکن تیروئید هم باید انجام گردد (۱/۰۰+).

در بیمار با بزرگی منظم غده تیروئید، شروع اخیر افتالموپاتی و پرکاری تیروئید متوسط تا شدید، تشخیص بیماری گریوز به اندازه کافی محتمل است و نیازی به بررسی بیشتر جهت تشخیص علت پرکاری تیروئید نمی باشد. در مواقعی که تشخیص مورد سوال می باشد اندازه گیری جذب ید رادیواکتیو (به جز در دوران بارداری) اندیکاسیون دارد و علل تیروتوکسیکوز با جذب ید بالا یا نزدیک نرمال را از علل بدون جذب ید افتراق میدهد. جدول (۱) جذب ید در بیماران مبتلا به بیماری گریوز افزایش داشته و در گواتر گره ای به جز در موارد تماس اخیر با ید (مثل رادیوکنتراست) نرمال تا افزایش دارد. الگوی جذب ید در بیماری گریوز به جز در موارد وجود همزمان ندول یا فیروز به صورت منتشر می باشد. الگوی جذب ید در بیمار مبتلا به آدنوم سمی به صورت جذب ید در قسمت آدنوم و مهار جذب دریافت اطراف آدنوم و در لوب مقابل تیروئید می باشد. تصویر جذب ید در گواتر مولتی ندولر سمی به صورت نواحی متعدد افزایش و مهار جذب ید می باشد و در صورتی که اتونومی به صورت منتشر باشد افتراق آن از بیماری گریوز مشکل می باشد. (۲۳)

میزان جذب ید در بیماران مبتلا به تیروئیدیت بدون درد، تیروئیدیت بعد از زایمان، تیروئیدیت تحت حاد، مصرف ساختگی هورمون تیروئید و مصرف اخیر مقادیر زیاد ید، نزدیک به صفر می باشد. میزان جذب ید بعد از تماس با مواد حاجب حاوی ید در ۱-۲ ماه قبل ویا با مصرف مواد غذایی حاوی مقادیر بالای غیر معمول ید مانند soup seaweed Kelp ممکن است پایین باشد. با وجود این به جز در موارد تماس مکرر با ید، مانند

زمان مصرف آمیودارون ندرتا" صفر میشود. در مواقعی که تماس با مقادیر زیاد ید مورد شک می باشد (مانند مواقعی که جذب ید رادیواکتیو کمتر از حد مورد انتظار است) ولی در تاریخچه بیمار به خوبی مشخص نمی باشد، اندازه گیری میزان ید ادراری میتواند کمک کننده باشد.

در سیتی گرافی تکنیسیموم از پرتکناات استفاده میشود که توسط غده تیروئید برداشت شده ولی متابولیزه نمی شود. در صورتی که نتایج آن در پایین محدوده جذب نرمال و فعالیت بالای زمینه ای باشد، میزان تماس کل بدن با اشعه کمتر از اسکن با ید ۱۲۳ می باشد. در صورت وجود ندول در تیروئید هر کدام از انواع اسکن ها در تعیین علت پرکاری تیروئید قابل استفاده می باشد. اولتراسونوگرافی در تشخیص افتراقی علت تیروتوکسیکوز قابل استفاده نمی باشد. در مواردیکه استفاده از جذب ید ممنوع است مانند دوران بارداری یا شیردهی ویا در مواردیکه انجام آن مفید نمی باشد مانند تماس اخیر با ید، سونوگرافی با نشان دادن افزایش جریان داپلر رنگی در اثبات تشخیص علت پرکاری تیروئید ممکن است کمک کننده باشد. (۲۴) جریان داپلر در افتراق انواع زیرگروههای تیروتوکسیکوز وابسته به آمیودارون و همچنین بیماری گریوز از تیروئیدیت تخریبی مورد استفاده قرار گرفته است.

یک روش جایگزین برای تشخیص بیماری گریوز اندازه گیری آنتی بادی بر علیه رسپتور TSH (TRAb) می باشد. این روش در مواردی که انجام اسکن یا جذب ید در دسترس نمی باشد ویا ممنوع است (مانند دوران بارداری و شیردهی) قابل استفاده می باشد. همچنین در موارد ممنوعیت استفاده از اسکن، اندازه گیری نسبت $T_3 \text{ total}$ به $T_4 \text{ total}$ در تعیین علت پرکاری تیروئید می تواند مفید باشد. از آنجایی که در یک غده پرکار T_3 نسبتا بیشتر از T_4 ساخته میشود، در بیماری گریوز و گواتر ندولر سمی این نسبت بیشتر از $20 \text{ (ng/}\mu\text{g)}$ و در تیروئیدیت بدون درد یا پس از زایمان کمتر از ۲۰ می باشد. (۲۵) در اکثر بیماران افتراق تیروئیدیت تحت حاد از

تیروئیدیت بدون درد مشکل نمی باشد. تیروئیدیت تحت حاد معمولا" دردناک بوده، غده تیروئید در لمس سفت و سخت بوده و سرعت رسوب گلبولهای قرمز (ESR) تقریبا" همیشه بیشتر از ۵۰ و گاهی بیشتر از ۱۰۰ میلیمتر در ساعت است. تیروئیدیت بدون درد ممکن است در دوران پس از زایمان بروز کرده و اغلب بیماران مبتلا سابقه

شخصی یا فامیلی بیماری خود ایمن تیروئید داشته و به طور تیپیک غلظت پاپین تا متوسط TPO-Ab دارند. (۲۶)

در تیروئیدیت های قابل لمس، تحت حاد و بدون درد همزمان با هورمونهای تیروئید، تیروگلوبولین هم از تیروئید آزاد میگردد در صورتی که در موارد مصرف اگزورژن هورمون تیروئید آزاد شدن آن سرکوب می گردد. بنابراین در صورتیکه با گرفتن تاریخچه پزشکی مشخص نگردد، با اندازه گیری سطح سرمی تیروگلوبولین و جذب ید رادیواکتیو نزدیک به صفر میتوان مصرف اگزورژن هورمون تیروئید را از سایر علل تیروتوکسیکوز افتراق داد. (۲۷)

در بیمارانی که آنتی بادی بر علیه تیروگلوبولین دارند به علت تداخل با اندازه گیری تیروگلوبولین سرم، یک روش جایگزین که خیلی در دسترس نمی باشد اندازه گیری میزان T_4 مدفوع می باشد. (۲۸)

نکته تکنیکی: اغلب اندازه گیری های TRAb برای بیماری گریوز اختصاصی است، اما اندازه گیری ایمونوگلوبولین محرک تیروئید (TSI) و جنراسیون اول ایمونوگلوبولین مهارکننده Thyrotropin-bind- (ing) (TBII) حساسیت کمتری دارد، (۲۹.۳۰)

برای مثال در یک مطالعه نشان داده شد که جنراسیون دوم اندازه گیری TBII با استفاده از گیرنده TSH Recombinant انسانی اختصاصیت ۹۹٪ و حساسیت ۹۵٪ در مقایسه با حساسیت ۶۸٪ جنراسیون اول روش اندازه گیری دارد. (۳۱)

جدول ۱- علل تیروتوکسیکوز

و تحمل ورزش می گردد. (۱۸)

نکته تکنیکی:

از آنجاییکه میزان اختصاصی بودن بلوک کننده‌های گیرنده β برای رسپتور β_1 با دوز پیشنهادی که در حال حاضر در دسترس می باشند، کافی نمی باشد، تجویز این داروها در بیماران مبتلا به برونکواسپاسم ناشی از آسم ممنوع است. با وجود این، در بیماران با آسم های برونکواسپاستیک خاموش، که کنترل ضربان قلب اساسی است و یا در بیماران مبتلا به بیماری انسدادی ریوی خفیف و یا فنومن رینود علامتدار، استفاده از بلوک کننده غیراختصاصی گیرنده β مثل نادولول، با کنترل دقیق وضعیت ریوی و با احتیاط قابل استفاده است. گاهی دوزهای خیلی بالای β بلوکر برای کنترل علائم تیروتوکسیکوز و برای کاهش ضربان قلب تا حد بالای طبیعی مورد نیاز است (جدول ۲). (۲۰) نشان داده شده که در بیماران با عدم تحمل بلوک کننده های گیرنده β و بیمارانی که کاندید مناسبی برای دریافت β بلوکر نیستند، مهارکننده های کانال های کلسیم، شامل وراپامیل و دیلتیازم، در صورت تجویز به روش خوراکی و نه تزریقی، در کنترل سرعت ضربان قلب موثر می باشد.

جدول ۲- بلوک کننده های رسپتور بتا آدرنرژیک

تیروتوکسیکوزیس همراه با RAIU نرمال یا افزایش یافته در ناحیه گردن:

- ۱- بیماری گریوز
- ۲- گواتر مولتی ندولر توکسیک یا آدنوم توکسیک
- ۳- بیماریهای ترو فوبلاستیک
- ۴- آدنوم هیپوفیزی مترشح TSH
- ۵- مقاومت به هورمون تیروئید موتاسیون گیرنده (T₃)

تیروتوکسیکوزیس همراه با RAIU نزدیک به صفر در ناحیه گردن

- ۱- تیروئیدیت بدون درد خاموش
- ۲- تیروئیدیت ناشی از آمیودارون
- ۳- تیروئیدیت نحت حاد گرانولوماتوز یا دکورون
- ۴- تیروتوکسیکوز ایاتروژنیک
- ۵- مصرف ساختگی هورمون تیروئید
- ۶- استروما اوواری
- ۷- تیروئیدیت حاد
- ۸- متاستاز وسیع کانسر فولیکولر تیروئید

۳- چگونه میتوان علائم بیمار را در تیروتوکسیکوز کنترل نمود؟

توصیه: ۲- بلوک کننده گیرنده های آدرنرژیک β در بیماران مسن با تیروتوکسیکوز علامتدار، به علاوه در سایر بیماران مبتلا به سایر علل تیروتوکسیکوز با سرعت ضربان قلب بیش از ۹۰ ضربه در دقیقه در حالت استراحت و یا وجود بیماری قلبی و عروقی همزمان توصیه میشود. (۱/۰+++)

توصیه: ۳- تجویز بلوک کننده گیرنده های آدرنرژیک β در تمام بیماران مبتلا به تیروتوکسیکوز علامتدار باید در نظر گرفته شود. (۱/۰++)

در بیمارانی که تشخیص تیروتوکسیکوز قویا" مورد شک بوده یا اثبات شده است، درمان با پروپرانولول، آتنولول، متوپرولول و یا سایر بکوک کننده های گیرنده β موجب کاهش ضربان قلب، فشارخون سیستمیک، ضعف عضلانی و ترمور شده و همچنین منجر به بهبود میزان تحریک پذیری، تغییرات هیجانی

متوپرولول	۲۵-۵۰ میلی گرم	چهار بار در روز	انتخاب نسبی برای ریسپتور بتا یک
نادولول	۴۰-۱۶۰ میلی گرم	یک بار در روز	بلوک کننده غیراختصاصی گیرنده بتا آدرنژیک یکبار در روز کمترین تجربه تا امروز ممکن است در دوزهای بالا تبدیل ۲۴ به ۳۳ را بلوک نماید
اسمولول	۵۰-۱۰۰ μg/kg/min طریق پمپ وریدی		در شرایط ICU برای تیروتوکسیکوز شدید یا طوفان تیروئیدی

C- چگونه میتوان هیپرتیروئیدی ناشی از بیماری گریوز را کنترل و درمان نمود؟

توصیه: ۴ بیمار مبتلا به هیپرتیروئیدی آشکار ناشی از بیماری گریوز باید با یکی از درمانهای زیر درمان شوند: درمان با ید ۱۳۱، داروهای آنتی تیروئید، و یا تیروئیدکتومی. (۱/۰++)

زمانیکه ثابت شد که بیمار پرکاری تیروئید دارد و علت آن بیماری گریوز است، بیمار و پزشک باید یکی از درمانهای موثر و نسبتاً ایمن زیر را انتخاب نمایند: درمان با ید (۱۳۱ ید رادیواکتیو)، داروهای ضد تیروئید (ATD)، تیروئیدکتومی. (۳۲) در ایالات متحده آمریکا، ید رادیواکتیو روش ترجیحی پزشکان برای درمان بیماری گریوز است. در اروپا و ژاپن ترجیح بیشتر پزشکان استفاده از داروهای ضد تیروئید و یا جراحی تیروئید می باشد. (۳۳) کیفیت طولانی مدت زندگی (QOL) بدنبال درمان بیماری گریوز در بیمارانیکه به صورت تصادفی در هریک از سه روش درمان قرار گرفته اند یکسان بوده است. (۳۴)

نکته تکنیکی (Technical Remark): وقتی تشخیص بیماری گریوز داده شد، پزشک درمانگر و بیمار باید هریک از روشهای درمانی را از نظرامکانات مورد نیاز (لوجیستیک)، فواید درمان، سرعت بهبود مورد انتظار، نقاط ضعف، عوارض احتمالی و قیمت درمان، مورد بحث قرار دهند. این کار موجب میشود که پزشک انواع درمان را براساس بهترین قضاوت بالینی مرحله بندی نماید و درتصمیم گیری نهایی، ارزشهای شخصی و ترجیحات بیمار هم در نظر گرفته شود.

چه عواملی در انتخاب هریک از روشهای درمانی بیماری گریوز کمک کننده است؟

الف- ید: ۱۳۱ خانم ها با برنامه ریزی بارداری برای آینده (بیش از ۴ تا ۶ ماه بعد از درمان با ید رادیواکتیو که عملکرد تیروئید طبیعی شده است)، در افراد با بیماریهای همراه که خطر جراحی را افزایش میدهد. بیمارانی که سابقه جراحی قبلی و یا رادیاسیون خارجی ناحیه گردن، عدم دسترسی به جراح ماهر تیروئید و یا در موارد منع مصرف داروهای ضد تیروئید.

ب- داروهای ضد تیروئید: در بیمارانی که احتمال بالای فروکش و یا بهبود کامل بیماری [بخصوص خانمهای مبتلا به بیماری خفیف، گواتر با سایز کوچک، و سطح سرمی پایین و یا فقدان آنتی بادی ضد گیرنده TSH (TRAb)]. در افراد مسن و یا در افراد با بیماریهای همراه که خطر جراحی را افزایش میدهد و یا در مواردیکه امید به زندگی کم است. افراد ساکن در آسایشگاه و یا سایر مکانهای مراقبتی که طول عمر محدودی داشته

و یا امکان تبعیت از قوانین ایمنی بدنبال مصرف ید رادیواکتیو را ندارند، بیماران با سابقه قبلی جراحی و یا رادیاسیون گردن، بیماران با عدم دسترسی به جراح ماهر تیروئید، بیماران با افتالموپاتی فعال ناشی از گریوز با شدت متوسط تا شدید.

بر اساس یک مطالعه RCT مصرف طولانی مدت متی مازول در مقایسه با ید رادیواکتیو در بیماران مبتلا به گواتر منتشر سمی (گریوز) از نظر بروز عوارض و همچنین عملکرد بعدی تیروئید ارجح می باشد. (۳۵)

ج- جراحی: اثر فشاری تیروئید که منجر به بروز علامت شده باشد و یا گواتر بزرگ (≥ 80 گرم)، جذب نسبتاً کم ید رادیواکتیو، در موارد مشکوک و یا اثبات شده بدخیمی تیروئید (سیتولوژی ناکافی و یا مشکوک به بدخیمی)، ندول بزرگ غیرفانکشنال و هیپوآکو و یا هیپوفانکشن، وجود همزمان پرکاری پاراتیروئید نیازمند جراحی، خانمهای با برنامه ریزی بارداری در کمتر از ۴ تا ۶ ماه آینده (قبل از نرمال شدن سطح هورمونهای تیروئید بدنبال تجویز ید رادیواکتیو، به طور اختصاصی در مواردیکه سطح سرمی TRAb واضحاً بالاست). بیماران با افتالموپاتی فعال ناشی از گریوز با شدت متوسط تا شدید.

موارد منع مصرف در هریک از روشهای درمانی هیپرتیروئیدیسم ناشی از بیماری گریوز چیست؟

الف- ید: ۱۳۱ موارد منع مصرف مطلق ید رادیواکتیو شامل دوران بارداری، شیردهی، وجود بدخیمی تیروئید همزمان، یا مورد مشکوک به بدخیمی تیروئید، در افراد با عدم امکان پیروی از توصیه های ایمنی ید رادیواکتیو، و خانمهای با برنامه ریزی برای بارداری در طی ۴ تا ۶ ماه آینده.

ب- داروهای ضد تیروئید: در صورت وجود منع مصرف مطلق برای مصرف طولانی مدت داروهای ضد تیروئید شامل عوارض جانبی مازور شناخته شده ی داروهای ضد تیروئید.

ج- جراحی: عواملی که بر علیه انتخاب جراحی به عنوان درمان گریوز می باشد عبارتند از: وجود بیماری همزمان مهم شامل بیماری قلبی- ریوی، مراحل انتهایی بدخیمی ها، و یا سایر اختلالات ناتوان کننده. بارداری یک منع مصرف نسبی جراحی است.

و در شرایطی که کنترل سریع پرکاری تیروئید مورد نیاز است ولی استفاده از درمانهای ضد تیروئید منع مصرف دارد توصیه می شود. تیروئیدکتومی در سه ماهه اول و سوم به علت عوارض تراژژن داروهای بیهوشی و افزایش احتمال سقط جنین در سه ماهه اول و افزایش خطر زایمان زودرس در سه ماهه سوم بارداری بهتر است انجام نگردد. بهترین زمان برای تیروئیدکتومی انتهای سه ماهه دوم بارداری است و گرچه این زمان ایمن ترین زمان جراحی است ولی باز هم بدون خطر نیست (۴/۵ تا ۵/۵٪ خطر زایمان زودرس (۳۶)، (۳۷).

چه عواملی بر انتخاب روش درمانی توسط بیمار موثر است؟

الف- ید: ۱۳۱ بیمارانی که ید رادیواکتیو را به عنوان درمان بیماری گریوز انتخاب می کنند، اهمیت بیشتری برای کنترل قطعی پرکاری تیروئید و پیشگیری از جراحی و عوارض احتمالی داروهای ضد تیروئید قائل هستند، ولی نیاز طولانی مدت و تا پایان عمر به جایگزینی هورمون تیروئید، بهبود سریع پرکاری تیروئید و احتمال ایجاد و یا بدتر شدن افتالموپاتی گریوز برایشان ارزش کمتری دارد. (۳۸)

ب- داروهای ضد تیروئید: کسانی که داروهای ضد تیروئید را به عنوان درمان پرکاری تیروئید ناشی از بیماری گریوز انتخاب می کنند اهمیت بیشتری برای احتمال بهبود، پیشگیری از درمان طولانی مدت با هورمون تیروئید و پیشگیری از جراحی و تماس با رادیواکتیویتی قائل هستند ولی بروز عوارض جانبی داروهای ضد تیروئید، نیاز به پیگیری طولانی مدت و عود بیماری برایشان ارزش کمتری دارد.

ج- جراحی: بیمارانی که جراحی تیروئید را به عنوان درمان پرکاری تیروئید ناشی از بیماری گریوز انتخاب می کنند اهمیت بیشتری برای کنترل سریع و

قطعی پرکاری تیروئید، عدم تماس با رادیواکتیویتی و جلوگیری از عوارض جانبی احتمالی داروهای ضد تیروئید قائل هستند ولی خطرات احتمالی جراحی و نیاز به جایگزینی طولانی مدت هورمونهای تیروئید برایشان ارزش کمتری دارد.

D - در صورت انتخاب ید رادیواکتیو (۱۳۱) جهت درمان بیماری گریوز، این رادیودارو چگونه باید تجویز شود؟

D۱- بیماران مبتلا به بیماری گریوز، چگونه باید جهت درمان با ید رادیواکتیو (۱۳۱) آماده شوند؟
توصیه: ۵ بیماران مبتلا به گریوز که در معرض ریسک عوارض به علت بدتر شدن پرکاری تیروئید هستند (به عنوان مثال، کسانی که کاملاً علامتدار هستند و یا T۴ آزاد بالاتر از ۳-۲ برابر حد بالایی نرمال دارند) باید قبل از درمان با ید رادیواکتیو با بلوک کننده های رسپتور بتا آدرنژیک درمان شوند. (۱/۰۰+)

توصیه: ۶: درمان ابتدایی با متی مازول قبل از درمان با ید رادیواکتیو جهت بیماران مبتلا به گریوز باید در بیمارانی که

در معرض ریسک عوارض به علت بدتر شدن پرکاری تیروئید هستند (به عنوان مثال، کسانی که کاملاً علامتدار هستند و یا T۴ آزاد بالاتر از ۳-۲ برابر حد بالایی نرمال دارند) در نظر گرفته شود. (۲/۰۰+)

توصیه: ۷: درمان دارویی هر بیماری همراه، باید قبل از تجویز ید رادیواکتیو انجام شود. (۱/۰۰+)
برای شش دهه است که از ید ۱۳۱ جهت درمان پرکاری تیروئید استفاده می شود. این درمان به خوبی تحمل شده و عوارض آن به جز برای کسانی که مبتلا به افتالموپاتی می باشند بسیار نادر است. طوفان تیروئیدی به ندرت بعد از تجویز ید رادیواکتیو رخ می

دهد، (۳۹). (۴۰) استفاده از متی مازول و یا کاربی مازول قبل و بعد از درمان با ید ۱۳۱ ممکن است در بیماران مبتلا به پرکاری

تیروئید شدید (به عنوان مثال، کسانی که کاملاً علامتدار هستند و یا T۴ آزاد بالاتر از ۳-۲ برابر حد بالایی نرمال دارند)، سالمندان، و کسانی که در معرض ریسک بالاتر جهت عوارض و وخیم تر شدن پرکاری تیروئید هستند، در نظر گرفته شود (۴۱)،

(۴۲) منظور از افراد با ریسک بالا برای ایجاد عوارض، بیماران مبتلا به عوارض قلبی و عروقی مانند فیبریلاسیون دهلیزی، نارسایی قلبی، یا هیپرتانسیون ریوی و افراد مبتلا به نارسایی کلیه، عفونت، تروما، دیابت کنترل نشده، و بیماری های مغزی و ریوی می باشد. (۳۹) بیماریهای همراه ذکر شده باید درمان شده و بیمار در هنگام تجویز ید ۱۳۱ stable باشد. به علاوه، بلوکهای بتا آدرنژیک باید در آمادگی این بیماران در درمان ید ۱۳۱ به کار گرفته شوند، (۲۰. ۴۳)

نکته تکنیکی (Technical Remarks): متی مازول باید ۳ تا ۵ روز قبل و ۳ تا ۷ روز بعد از درمان با ید ۱۳۱ قطع شده و با نرمال شدن تستهای تیروئیدی در طی ۴ تا ۶ هفته، دوز آن تعدیل شود.

D۲- در درمان بیماری گریوز، ید رادیواکتیو (۱۳۱) با چه دوزی و در چه شرایطی تجویز می شود؟
توصیه: ۸: جهت هیپوتیروئید کردن بیمار مبتلا به گریوز باید تابش کافی را با یک دوز (معمولاً ۱۰-۱۵mCi تجویز کرد). (۱/۰۰+)

توصیه: ۹: در تمام خانم هایی که در سن باروری هستند باید در طی ۴۸ ساعت قبل از تجویز ید رادیواکتیو تست بارداری انجام شود. پزشک معالج باید این تست را انجام داده و نتیجه منفی آن را قبل از تجویز ید رادیواکتیو تایید کند. (۱/۰۰+)

هدف از درمان با ید ۱۳۱، کنترل هیپرتیروئیدی با هیپوتیروئید کردن بیمار است. ید رادیواکتیو می تواند در دوز ثابت یا به میزان محاسبه شده بر اساس وزن و جذب غده تیروئید تجویز شود. (۴۴) روش



اول ساده است و می توان بر اساس تجربه از آن استفاده کرد. در روش دوم محاسبه میزان تجویز ید ۱۳۱ بر اساس سه فاکتور جذب ید، وزن تیروئید و مقدار تابش رادیواکتیو صورت می گیرد.

درمان با پروپیل تیواوراسیل، مقاومت تیروئید به ید رادیواکتیو را بالا می برد (۴۰). (۴۵) ولی این قضیه در درمان با متی مازول ناشناخته است (۴۰). استفاده از دوزهای بالاتر ید رادیواکتیو ممکن است این مقاومت به تشعشع را جبران کند (۴۱). (۴۲) رژیم غذایی خاصی قبل از تجویز ید رادیواکتیو لازم نیست ولی تجویز داروهای حاوی ید، مثل مولتی ویتامین های حاوی ید، باید تا ۷ روز قطع شوند. در عین حال رژیم غذایی با ید کم نیز می تواند مفید باشد.

نکته تکنیکی (Technical Remarks): هیپوتیروئید کردن بیماران با استفاده از هر دو روش دوز ثابت یا دوز محاسبه شده امکان پذیر است. تجویز ید ۱۳۱ بعد از هفته دهم یا یازدهم بارداری باعث از بین رفتن تیروئید (۷۷)(۴۶)، کاهش ضریب هوشی و افزایش ریسک بدخیمی در جنین و کودک شود. جهت جلوگیری از تابش پستانها در خانم های شیرده، ید ۱۳۱ باید حداقل ۶ هفته بعد از قطع شیردهی تجویز شود.

توصیه ۱۰: پزشک تجویز کننده ید رادیواکتیو باید بعد از درمان توصیه های حفاظت در برابر اشعه را به صورت کتبی به بیمار بدهد. در صورت عدم اطمینان از انجام موارد حفاظتی، درمان دیگری باید جایگزین شود. (۱/۰۰+)

D۳- پیگیری بیمار پس از درمان با ید رادیواکتیو (۱۳۱) جهت بیماری گریوز چگونه است؟ توصیه ۱۱: پیگیری در ۱-۲ ماه اول بعد از درمان با ید رادیواکتیو (۱۳۱) جهت بیماری گریوز باید شامل ارزیابی $free-T_4$ و $total-T_3$ باشد. اگر بیمار تیروتوکسیک باقی ماند، ارزیابی بیوشیمیایی باید در فواصل ۶-۴ هفته ادامه یابد.

اکثر بیماران با نرمال شدن آزمایشات تیروئیدی و

بهبود علائم بالینی در طی ۶ تا ۸ هفته به درمان با ید رادیواکتیو (۱۳۱) پاسخ می دهند. هیپوتیروئیدی ممکن است از ۴ هفته، ولی به طور معمول بین ۲ تا ۶ ماه بعد از درمان ایجاد شود. شروع درمان جایگزین با هورمون های تیروئیدی باید بر اساس نتایج آزمایشات تیروئیدی، علائم بالینی و معاینات بالینی صورت گیرد. دوز تجویزی هورمونهای تیروئیدی باید بر اساس نتایج $free-T_4$ تنظیم شود. با حصول هیپوتیروئیدی، اندازه گیری سالیانه و مادام العمر هورمون های تیروئیدی توصیه می شود.

نکته تکنیکی (Technical Remarks): آنجایی که TSH میتواند تا ماه ها بعد از بهبود هیپرتیروئیدی پایین باقی بماند، نتایج باید با همراهی $free-T_4$ & T_3 تفسیر شوند.

D۴- درمان پرکاری تیروئید در بیماری گریوز پایدار، پس از درمان با ید رادیواکتیو چگونه است؟ توصیه ۱۲: در صورتیکه پرکاری تیروئید ناشی از بیماری گریوز، ۶ ماه پس از درمان با ید رادیواکتیو (۱۳۱) همچنان ادامه داشته باشد، و یا اگر پس از ۳ ماه پاسخ جزئی به درمان مشاهده شود، درمان مجدد با ید رادیواکتیو (۱۳۱) توصیه می شود. (۲/۰۰+)

نکته تکنیکی (Technical Remarks): پاسخ به درمان با ید رادیواکتیو (۱۳۱) را می توان با بررسی اندازه تیروئید، کار تیروئید و علائم و نشانه های بالینی ارزیابی کرد. هدف از تکرار درمان با ید رادیواکتیو، کنترل هیپرتیروئیدی با ایجاد هیپوتیروئیدی در بیماران است. بیمارانی که TSH پایین و پایدار به همراه $total-T_3$ و $free-T_4$ نرمال دارند را نباید سریعاً تحت درمان مجدد قرار داد. این افراد باید به فواصل نزدیک از نظر عود هیپرتیروئیدی یا ایجاد هیپوتیروئیدی تحت پیگیری قرار گیرند. در درصد کمی از بیماران مقاوم به درمان مکرر با ید رادیواکتیو می توان جراحی را در نظر داشت. (۴۷)

E در صورت انتخاب داروهای ضد تیروئید به عنوان درمان اولیه بیماری گریوز، این داروها چگونه باید تجویز گردد؟

داروهای ضد تیروئید برای بیش از شش دهه استفاده میشود. (۴۸) هدف از درمان، ایجاد سریع وبدون عوارض یوتیروئیدی در صورت امکان می باشد. این نوع درمان قادر به بهبود قطعی پرکاری تیروئید ناشی از بیماری گریوز نمی باشد. با این وجود، در صورت تجویز دوزهای کافی در کنترل پرکاری تیروئید بسیار موثر است. در صورت عدم کنترل پرکاری تیروئید شایعترین علت عدم مصرف داروست. (۴۹) این درمان احتمالا "یک نقش مفید ساپرس کننده سیستم ایمنی دارد ولی مهمترین اثر آن کاهش تولید هورمون تیروئید و حفظ یوتیروئیدی تا زمان ایجاد بهبود خودبخود میباشد.

E۱ نحوه شروع داروهای ضد تیروئید برای درمان بیماری گریوز چگونه است؟

توصیه شماره ۱۳: در هر بیماری که داروهای ضد تیروئید را به عنوان درمان بیماری گریوز انتخاب می کند به جز در سه ماهه اول بارداری که پروپیل تیواوراسیل داروی ترجیحی است و همچنین در درمان طوفان تیروئیدی و در صورت بروز عوارض خفیف ناشی از متی مازول در بیمارانی که رضایت به مصرف ید یا انجام جراحی ندارند، متی مازول باید استفاده گردد. (۱/۱۰۰+).

توصیه شماره ۱۴: تمامی بیماران نسبت به عوارض جانبی داروهای ضد تیروئید و ضرورت نیاز به تماس سریع با پزشک، در صورت بروز راش خارش دار، زردی، مدفوع بیرنگ و یا ادرار پررنگ، آرترالژی، درد شکم، تهوع، خستگی، تب و یا گلودرد باید آگاهی داده شوند. قبل از شروع داروی ضد تیروئید و در زمان ویزیت های بعدی، بیماران باید نسبت به قطع سریع دارو و تماس با پزشک، در صورت بروز علائم نشان دهنده آگرانولوسیتوز و صدمات کبدی آگاهی داده شوند. (۱/۱۰۰+)

توصیه شماره ۱۵: قبل از شروع داروهای ضد تیروئید به عنوان درمان بیماری گریوز، پیشنهاد میکنیم که از همه بیماران شمارش گلبولهای خونی شامل شمارش گلبولهای سفید به تفکیک و تستهای عملکرد کبدی شامل بیلی روبین و ترانس آمینازها به عمل آید. (۲/۱۰۰+) در ایالات متحده متی مازول و پروپیل تیواوراسیل در دسترس می باشد و در برخی کشورها کاربی مازول پیش ساز متی مازول به طور وسیعی استفاده می شود. متی مازول و کاربی مازول که داخل سرم سریعاً به متی مازول متابولیزه میشود (۱۰) میلی گرم کاربی مازول به تقریباً ۶ میلی گرم متی مازول متابولیزه می شود) به روش یکسانی عمل کرده و در این متن به همان متی مازول اشاره می گردد. هر دو دارو به صورت یکبار در روز موثر می باشد.

در شروع درمان با متی مازول، دوزهای بالا (۲۰ - ۱۰ میلی) گرم روزانه برای ایجاد یوتیروئیدی توصیه میشود و پس از آن به دوز نگهدارنده (معمولاً ۵-۱۰ میلیگرم روزانه) قابل کاهش دادن است. ۴۸. ۵۰. فواید متی مازول در مقایسه با پروپیل تیواوراسیل شامل تجویز یک بار در روز و کاهش خطر عوارض جانبی آن می باشد. پروپیل تیواوراسیل (PTU) دوره اثر کوتاهتری داشته و معمولاً دو تا سه بار در روز تجویز میشود. براساس شدت پرکاری تیروئید با دوز شروع ۵۰-۱۵۰ میلیگرم سه بار در روز استفاده میشود. معمولاً "بعد از نرمال شدن علائم بالینی و تستهای عملکرد تیروئید به دوز نگهدارنده ۵۰ میلیگرم دو تا سه بار در روز قابل کاهش دادن است. گاهی اوقات دوزهای بالاتر داروهای ضد تیروئید به صورت مداوم و همزمان با لووتیروکسین با دوزی که منجر به یوتیروئید شدن بیمار گردد تجویز می گردد مهار و جایگزینی (block and replace) با این وجود، این روش به علت افزایش بروز عوارض داروهای ضد تیروئید به طور معمول توصیه نمیشود، (۴۸. ۵۱)

PTU ندرتاً "منجر به آگرانولوسیتوز میشود در صورتی که این احتمال در دوزهای کمتر MMI

پایین تر است (۴۴، ۵۲)

PTU در موارد بسیار نادری منجر به واسکولیت عروق کوچک ANCA+ میشود (۵۳، ۵۴)، که برخلاف سایر عوارض که در ابتدای شروع درمان بروز می کند خطر بروز این عارضه در طول زمان افزایش می یابد، (۵۵، ۵۶) PTU میتواند منجر به نکروز کبدی فولمینانت شده که میتواند کشنده باشد. پیوند کبدی در برخی از بیماران دریافت کننده PTU مورد نیاز بوده است. (۵۷) به همین دلیل انجمن غذا و داروی آمریکا (FDA) اخیرا در مورد استفاده از PTU با اشاره به ۳۲ مورد (۲۲ فرد بالغ و ۱۰ کودک) صدمه شدید کبدی در اثر مصرف PTU اختاریه ای منتشر کرد (۳۹، ۴۰)

مسمومیت کبدی (هیپاتوتوکسیسیته) ناشی از متی مازول معمولا "کلستاتیک است ولی ندرتا" بیماری هیپاتوسلولر هم ممکن است دیده شود. آپلازی پوست ناحیه سر (آپلازی کوتیس) ندرتا" در نوزادان متولد شده از مادران دریافت کننده MMI دیده شده است. مصرف MMI توسط مادران در سه ماهه اول بارداری همچنین همراه با سندرم امبریوپاتی ناشی از مصرف MMI شامل آترزی کوانال و ازوفازیا می باشد (۴۱). (۵۸) آرتروپاتی و سندرم شبه لوپوس ندرتا" میتواند با مصرف MMI و یا PTU ایجاد شود.

نکته تکنیکی (Technical Remarks): قبل از شروع درمان با داروهای ضد تیروئید، انجام آزمایشات خونی پایه باید برای کمک به تفسیر آزمایشات در آینده در نظر گرفته شود. این پیشنهاد بخشی به این علت است که پایین بودن شمارش گلبولهای سفید در بیماریهای اتوایمیون ودر آمریکایی های افریقایی تبارشایع است، همچنین اختلالات آنزیمهای کبدی در تیروتوکسیکوز به کرات دیده می شود. به علاوه شمارش مطلق نوتروفیل های خون کمتر از ۵۰۰ عدد در هر سی سی یا افزایش سطح سرمی آنزیمهای ترانس آمیناز کبدی به میزان بیش از ۵ برابر بالاترین حد نرمال، ممنوعیت شروع درمان با داروهای ضد

تیروئید می باشد. توصیه میشود که آگاهی لازم درباره عوارض احتمالی داروها هم به صورت شفاهی و هم به صورت نوشته به منظور اطمینان از درک آن در اختیار بیمار قرار گیرد و انجام این پروسه حتما" ثبت گردد. این اطلاعات در وب سایت date to Up قابل دستیابی است. (۴۲)

(۴۲) نحوه پیگیری بیماران دریافت کننده داروهای ضد تیروئید چگونه است؟

بررسی دوره ای وضعیت تیروئید از نظر بالینی و آزمایشگاهی در بیماران دریافت کننده داروهای ضد تیروئید مورد نیاز است و درک اهمیت آن برای بیمار ضروری است. بررسی سطح سرمی T₄ Free تقریبا" ۴ هفته بعد از شروع درمان باید انجام گیرد و تنظیم دوز دارو بر اساس آن صورت میگردد. اندازه گیری سطح سرمی T₃ هم ممکن است بررسی شود چرا که سطح سرمی تخمینی برای T₄ free در حضور افزایش مداوم T₃ ممکن است نرمال باشد. فواصل مناسب پیگیری تا زمان نرمال شدن عملکرد تیروئید با حداقل دوز نگهدارنده دارو هر ۴ تا ۸ هفته توصیه میشود. بعد از نرمال شدن عملکرد تیروئید در بیمار، تستهای آزمایشگاهی و بررسی های بالینی میتواند به فواصل هر ۲ تا ۳ ماه انجام گردد. بررسی سطح سرمی T₄ آزاد و TSH قبل از درمان و در فواصل منظم بعد از شروع درمان مورد نیاز است. سطح سرمی TSH تا چندین ماه بعد از شروع درمان ممکن است ساپرس باقی بماند بنابراین پارامتر خوبی برای کنترل درمان در ابتدای دوره درمانی نمی باشد. توصیه ۱۶: شمارش گلبولهای سفید خون به تفکیک، در مدت بروز بیماری تب دار ودر ابتدای بروز فارنژیت در تمامی بیماران دریافت کننده داروهای ضد تیروئید توصیه میشود. شمارش منظم گلبولهای خونی توصیه نمی شود. (۱/۰۰+)

هیچ اجماعی در زمینه استفاده از کنترل دوره ای شمارش گلبولهای سفید خون و تستهای عملکرد کبد جهت پیشگویی شروع سریع واکنشهای دارویی وجود ندارد. (۴۳) اگرچه کنترل روتین شمارش

گلوبولهای سفید خون ممکن است آگرانولوسیتوز را سریعاً "شناسایی نماید، به علت بروز ناگهانی و شیوع بسیار پایین تا (۰/۵ - ۰/۲) آن، احتمال شناسایی بیماران با این روش بسیار کم می باشد. به علت اینکه بیماران به صورت تیپیک علامتدار هستند، اندازه گیری شمارش گلوبولهای سفید در طی بیماری تب دار و در زمان شروع گلودرد روش استاندارد کنترل عوارض می باشد. در بیماری که در طی دریافت هریک از دو داروی متی مازول یا PTU دچار آگرانولوسیتوز و یا سایر عوارض جانبی جدی میشود استفاده از داروی دیگر به علت خطر واکنش متقاطع بین دو دارو منع مصرف مطلق دارد. (۵۹)

توصیه شماره ۱۷: در صورت بروز راش خارش دار، زردی، مدفوع کمرنگ و ادرار پررنگ، درد مفصل و درد شکم و یا نفخ شکم، بی اشتها، تهوع و یا خستگی، در بیمارانی که PTU دریافت می کنند، عملکرد کبد و یکپارچگی هپاتوسلولار باید بررسی گردد (+۱/۰۰).

پرکاری تیروئید خود می تواند موجب افزایش خفیف آنزیمهای کبدی گردد و مصرف PTU ممکن است موجب افزایش گذرای ترانس آمینازهای سرم در حداکثر یک سوم بیماران گردد. افزایش واضح ترانس آمینازهای سرم تا سه برابر بیشتر از بالای حد نرمال در حداکثر ۴٪ از بیماران دریافت کننده (۶۰ PTU) دیده میشود، که شیوع آن در مقایسه با متی مازول بیشتر است. همانطور که در بالا اشاره شد از آنجایی که PTU می تواند منجر به نکروز کبدی کشنده گردد این امر موجب گردید که برخی افراد کنترل مرتب تستهای عملکرد کبد بخصوص در شش ماه اول درمان با داروهای ضد تیروئید را پیشنهاد کنند.

افتراق این اختلالات از اثرات ناشی از تیروئیتوکسیکوز مقاوم، به جز از طریق پیگیری بیماران مشکل است. در بیمار با تیروئیتوکسیکوز در حال بهبود، افزایش آلکانن فسفاتاز همراه با نرمال بودن سایر تستهای کبدی نشان دهنده بدتر شدن

سمیت کبدی نمی باشد. شروع توکسیسیته ناشی از PTU ممکن است حاد بوده، تشخیص بالینی آن مشکل است و سریعاً "پیشرونده می باشد. اگر تشخیص داده نشود میتواند منجر به نارسایی کبدی و مرگ گردد، (۳۹). ۶۱-۶۳ کنترل (معمول روزمره) تستهای عملکرد کبد در تمام بیماران دریافت کننده داروهای ضد تیروئید نمیتواند منجر به پیشگیری از توکسیسیته شدید کبدی گردد.

نکته تکنیکی (Technical Remarks): در صورتیکه ترانس آمینازهای کبدی به دو تا سه برابر بالاترین حد نرمال رسیده (چه در ابتدای درمان و چه به صورت اتفاقی کشف شود و چه در مواردی که به علت بروز علائم آزمایشات چک شود) و بعد از یک هفته تکرار آزمایش بهبود نیابد درمان با PTU باید قطع شود. بعد از قطع دارو، تستهای عملکردی کبدی تا نرمال شدن آنها باید به صورت هفتگی بررسی شود. در صورت عدم بهبود، ارجاع بیمار به متخصص بیماریهای گوارش و کبد ضروری است. به جز در موارد هپاتوتوکسیسیته شدید ناشی از مصرف PTU، جهت کنترل تیروئیتوکسیکوز می توان از MMI بدون اثرات بیماری استفاده کرد، (۶۴، ۶۵)

۲۳ چگونه میتوان در بیماران دریافت کننده داروهای ضد تیروئید راکسیونهای آلرژیک را کنترل نمود؟

توصیه ۱۸: عوارض پوستی خفیف، ممکن است با استفاده همزمان از داروهای آنتی هیستامین بدون قطع داروهای ضد تیروئید کنترل شود. عوارض خفیف و مقاوم داروهای ضد تیروئید باید با قطع داروهای ضد تیروئید و جایگزینی ید رادیواکتیو و یا جراحی و در صورت عدم امکان استفاده از این روشها تغییر به داروی دیگر ضد تیروئید کنترل گردد. در موارد راکسیونهای شدید آلرژیک تجویز داروی دیگر ضد تیروئید توصیه نمیشود (+۱/۰۰).

عوارض آلرژیک خفیف مثل راش های خفیف و محدود در ۵٪ بیماران دریافت کننده PTU و یا



MMI ممکن است بروز کند. (۴۸)

E۴ طول مدت درمان با داروهای ضد تیروئید در بیماری گریوز چقدر است؟

توصیه: ۱۹ در صورت انتخاب متی مازول به عنوان درمان اولیه بیماری گریوز، درمان باید به مدت تقریباً ۱۲ تا ۱۸ ماه ادامه یابد سپس در صورت نرمال شدن TSH به صورت تدریجی و یا ناگهانی قطع گردد. (۱/+++).

توصیه: ۲۰ اندازه گیری سطح TRAb قبل از قطع داروی ضد تیروئید برای پیش بینی فردیکه میتواند دارو را قطع کند پیشنهاد میشود، نرمال بودن سطح آن نشان دهنده شانس بالاتر ریشش می باشد. (۱/۰۰+).

توصیه: ۲۱ در صورتیکه بیمار مبتلا به بیماری گریوز بعد از کامل شدن دوره درمان با متی مازول مجدداً دچار پرکاری تیروئید شود، درمان با ید رادیواکتیو و یا تیروئیدکتومی باید در نظر گرفته شود. ممکن است درمان با دوز کم متی مازول برای پیش از ۱۲ تا ۱۸ ماه در بیمارانی که در ریشش نیستند و این روش را ترجیح میدهند در نظر گرفته شود. (۲/۰۰+).

بیمار در صورتی در ریشش در نظر گرفته میشود که به مدت یکسال بعد از قطع داروی ضد تیروئید سطح fT_4 ، TSH و T_3 نرمال داشته باشد. میزان ریشش به طور قابل توجهی در نواحی مختلف جغرافیایی متفاوت است. در ایالات متحده ۲۰ تا ۳۰٪ بیماران بعد از ۱۲ تا ۱۸ ماه درمان ریشش طولانی دارند. (۳۲) به نظر می رسد میزان ریشش در اروپا و ژاپن بالاتر باشد. یک مطالعه طولانی مدت در اروپا میزان ریشش ۵۰-۶۰٪ را بعد از ۵ تا ۶ سال درمان نشان داد. (۶۶) یک مطالعه متا آنالیز نشان داد که میزان ریشش در بالغین با دوره ی درمان طولانی تر از ۱۲ تا ۱۸ ماه با داروی ضد تیروئید افزایش نمی یابد. (۵۱) میزان کمتر ریشش در مردان، افراد سیگاری (به خصوص مردان) و در افراد با گواتر بزرگ (>80 گرم) دیده شده است (۴۵). ۶۷-۷۰

همچنین سطوح بالای TRAb به صورت مداوم و جریان خون زیاد غده تیروئید که با سونوگرافی داپلرنگی شناسایی میشود همراه با میزان بالای عود می باشد، (۴۵) (۷۱-۷۳ و این بیماران باید بعد از قطع درمان ضد تیروئید با تواتر بیشتر و با فواصل کوتاهتر مورد بررسی قرار گیرند. برعکس بیماران با بیماری خفیف، گواتر کوچک و TRAb منفی، میزان ریشش بیش از ۵۰٪ داشته و استفاده از داروهای ضد تیروئید را در این گروه از بیماران مفیدتر می کند. (۷۴)

نکته تکنیکی (Technical Remarks): وقتی متی مازول قطع شد برای شناسایی سریع عود، تستهای عملکرد تیروئید به مدت ۶ تا ۱۲ ماه به فواصل هر ۱ تا ۳ ماه باید کنترل گردد. بیماران در صورت شناسایی شکایات ناشی از پرکاری تیروئید باید با پزشک درمان کننده مشاوره نمایند.

F چگونه انجام جراحی، در صورت انتخاب جراحی به عنوان درمان اولیه بیماری گریوز:

F۱ نحوه ی آماده سازی بیماران مبتلا به بیماری گریوز برای تیروئیدکتومی به چه صورت می باشد؟ توصیه: ۲۲ در صورت امکان، قبل از جراحی، عملکرد تیروئید در بیماران مبتلا به بیماری گریوز با متی مازول نرمال گردد. یدید پتاسیم در دوره بلافاصله قبل از جراحی باید تجویز شود. (۱/۰۰+).

توصیه: ۲۳ در شرایط استثنایی که امکان نرمال کردن عملکرد تیروئید قبل از جراحی تیروئید وجود ندارد، در موارد نیاز به تیروئیدکتومی اورژانس و یا در موارد آلرژی به درمانهای ضد تیروئید، باید بیمار در دوره بلافاصله قبل از جراحی به میزان کافی با داروهای بلوک کننده گیرنده بتا و یدید پتاسیم درمان گردد. جراح و متخصص بیهوشی باید تجربه کافی برای این شرایط خاص را داشته باشند (۱/۰۰+)

طوفان تیروئیدی ممکن است در اثر استرس جراحی، بیهوشی و یا دستکاریهای تیروئید بروز نماید و ممکن است بوسیله درمان قبلی با داروی ضد تیروئید پیشگیری شود. در صورت امکان بیماران مبتلا به تیروتوکسیکوز با برنامه جراحی تیروئید، قبل از جراحی تیروئید باید با متی مازول

یوتیروئید شوند. قبل از عمل جراحی تیروئید، یدید پتاسیم، محلول غنی شده یدید پتاسیم (SSKI) و یا ید غیرارگانیک در اکثر بیماران مبتلا به گریوز باید تجویز شود. این درمان از طریق کاهش جریان خون تیروئید، کاهش واسکولاریتی و کاهش از دست دادن خون در ضمن جراحی مفید می باشد، (۷۵). (۷۶ به علاوه آماده سازی سریع برای عمل جراحی اورژانس میتواند با تجویز داروهای کورتیکواستروئید تسهیل گردد. (۷۷)

نکته تکنیکی (Technical Remarks): یدید پتاسیم با دوز ۵ تا ۷ قطره (۰/۲۵-۰/۳۵) میلی لیتر محلول لوگل (۰/۸ میلی گرم در هر قطره) یا ۱ تا ۲ قطره (۰/۱-۰/۰۵ میلی لیتر) SSKI (۵۰ میلی گرم یدید در هر قطره) سه بار در روز مخلوط در آب یا آب میوه برای ۱۰ روز قبل از عمل می توان تجویز کرد.

F۲ روش جراحی انتخابی در بیماران مبتلا به بیماری گریوز چیست؟ توصیه: ۲۴ در صورتیکه جراحی به عنوان درمان اولیه بیماری گریوز انتخاب شود، روش انتخابی جراحی، تیروئیدکتومی کامل و یا در حد امکان کامل می باشد (۱/۰۰+).

میزان بهبود هیپرتیروئیدی در بیماری گریوز با تیروئیدکتومی بالاست. خطر عود در تیروئیدکتومی کامل نزدیک صفر است در صورتیکه در تیروئیدکتومی سبب توتال شانس تداوم بیماری و یا عود در طی ۵ سال حدود ۸٪ می باشد. (۴۶)

شایعترین عوارض به دنبال تیروئیدکتومی کامل و یا نزدیک کامل شامل هیپوکلسمی (گذرا یا دائم)، آسیب به عصب لارنژیال فوقانی و یا راجعه (به صورت موقت و یا دائم)، خونریزی بعد از جراحی و عوارض مرتبط با بیهوشی می باشد.

توصیه: ۲۵ در صورتیکه جراحی به عنوان درمان اولیه بیماری گریوز انتخاب شود، بیمار باید به یک جراح ماهر تیروئید ارجاع داده شود (۱/۰۰+). نشان داده شده که پیش آگهی بیمار به طور مستقل

همراه با افزایش مهارت جراح تیروئید بهبود می یابد. به طور اختصاصی میزان عوارض، مدت بستری در بیمارستان و هزینه درمان در صورتیکه جراحی توسط یک جراح ماهر انجام شود کاهش می یابد. ارتباط واضحی بین افزایش حجم تیروئیدکتومی توسط جراح و بهبود پیش آگهی بیمار دیده شده است. این ارتباط با افزایش تعداد تیروئیدکتومی واضح تر و قطعی تر می شود، (۷۸). (۷۹)

جراح باید واقعا "برای انجام این عمل آموزش دیده باشد و در زمینه جراحی تیروئید طبابت فعال داشته و تعداد زیاد جراحی تیروئید با تعداد عوارض کم انجام داده باشد. ارتباط قطعی و آماری واضح بین افزایش تعداد جراحی و پیش آگهی بهتر بیمار در جراحی تیروئید وجود دارد. مدارک نشان می دهند که جراحی که بیش از ۳۰ جراحی تیروئید در سال انجام می دهد پیش آگهی بیماران از نظر بالینی و اقتصادی بهتر از جراحانی است که کمتر از این تعداد جراحی در سال دارند، و در جراحی که بیش از ۱۰۰ جراحی تیروئید در سال انجام می دهند پیش آگهی باز هم بهتر است، (۳۴). (۷۹) بدنبال جراحی تیروئید در بیماری گریوز توسط یک جراح تیروئید ماهر تخمین میزان هیپوکلسمی مداوم کمتر از ۲٪ و آسیب مداوم عصب رکورنت لارنژیال کمتر از ۱٪ می باشد. (۸۰) شیوع خونریزی نیازمند جراحی مجدد حدود ۰/۷-۰/۳٪ می باشد. (۴۷) و میزان مرگ و میر به دنبال جراحی تیروئید ادر ۱۰۰۰۰ تا ۵ در ۱۰۰۰۰۰ می باشد. (۸۱)

F۳ چه اقداماتی پس از جراحی تیروئید در بیماران مبتلا به بیماری گریوز توصیه میشود؟ توصیه: ۲۶ بدنبال عمل جراحی تیروئید (تیروئیدکتومی) برای درمان بیماری گریوز، ما پیشنهاد می کنیم که کلسیم سرم و سطح iPTH اندازه گیری شود و کلسیم خوراکی و کلسیتریول کمکی بر اساس نتایج این آزمایشات تجویز گردد. (۲/۰۰+)

تخمین موفقیت آمیز سطح کلسیم بعد از تیروئیدکتومی کامل با استفاده از اندازه گیری سطح

کلسیم سرم ۶ و ۱۲ ساعت بعد از عمل جراحی و اندازه گیری iPTH بعد از عمل جراحی امکان پذیر می باشد. (۸۲-۸۷) بیماران در صورتیکه بدون علامت بوده و سطح سرمی کلسیم آنها بیشتر یا مساوی ۷/۸ میلیگرم در دسی لیتر (۱/۹۵ میلی مول در لیتر) و بدون افت باشد قابل ترخیص می باشند. (۸۸) استفاده از اندازه گیری کلسیم یونیزه (یا کلسیم سرم تصحیح شده براساس آلبومین) را برخی افراد ترجیح می دهند و بخصوص در بیمارانی که سطح پروتئین های سرمی غیر طبیعی دارند اساسی است. به نظر میرسد سطوح پایین iPTH سرم (کمتر از ۱۰-۱۵ پیکوگرم در میلی لیتر) بلافاصله بعد از عمل، هیپوکلسمی علامتدار و نیاز به تجویز کلسیم و کلسیتریول ۲ (OH) ۱,۲۵ (D۳) کمکی را پیش بینی می کند، (۸۹، ۹۰)

تجویز منظم کلسیم و کلسیتریول خوراکی بعد از عمل جراحی بروز علائم هیپوکلسمی و نیاز به کلسیم وریدی را کاهش می دهد و موجب ترخیص ایمن و سریعتر بیمار میشود. (۹۱) گلوکونات کلسیم وریدی باید به راحتی در دسترس باشد و ممکن است در صورتیکه علائم هیپوکلسمیک بیمار علیرغم تجویز خوراکی بدتر شد و یا در کسانی که علیرغم تجویز کلسیم خوراکی سطح کلسیم همزمان سرم افت می نماید تجویز گردد. هیپوکلسمی مقاوم در دوران بعد از عمل باید منجر به اندازه گیری منیزیم سرم و جایگزینی احتمالی منیزیم سرم گردد (۹۲) (۹۳) بدنبال ترخیص بیمار، سطح سرمی iPTH در شرایط هیپوکلسمی مقاوم جهت تعیین اینکه هیپوپاراتیروئیدیسم دائمی واقعا وجود دارد و یا سندرم استخوان گرسنه در حال پیشرفت می باشد باید اندازه گیری شود. در صورتیکه سطح iPTH در گردش متناسب با سطح سرمی کلسیم باشد درمان با کلسیم و کلسیتریول را میتوان به صورت تدریجی قطع کرد.

نکته تکنیکی (Technical Remarks): جایگزینی پیشگیرانه کلسیم با کلسیم خوراکی (معمولا کربنات کلسیم ۲۵۰۰-۱۲۵۰ میلیگرم روزانه) چهاربار در روز، با کاهش دوز ۵۰۰ میلی گرم هر دو روز و یا ۱۰۰۰ میلیگرم هر چهار روز در صورت تحمل قابل تجویز است. به علاوه کلسیتریول

با دوز ۰/۵ میکروگرم روزانه ممکن است شروع شده و تا ۲-۱ هفته ادامه یابد (۸۸) و بر اساس سطح سرمی کلسیم و iPTH قابل افزایش و یا کاهش می باشد. بیماران در صورتیکه بدون علامت بوده و سطح سرمی کلسیم بیمار ثابت باشد قابل ترخیص می باشد. بررسی بعد از عمل جراحی ۱ تا ۲ هفته بعد از ترخیص با ادامه مکمل ها بر اساس پارامترهای بالینی به صورت معمول قابل انجام است.

توصیه ۲۷: در بیمار مبتلا به بیماری گریوز در زمان تیروئیدکتومی داروهای ضد تیروئید باید قطع شده و بلوک کننده های گیرنده بتا بعد از عمل جراحی قطع شود (۱/۰۰+).

توصیه ۲۸: بدنبال تیروئیدکتومی برای بیماری گریوز، لووتیروکسین با دوز متناسب برای وزن بیمار (۱/۷ میکروگرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن) باید شروع شده و TSH سرم ۶-۸ هفته بعد از عمل چک شود (۱/۰۰+).

نکته تکنیکی (Technical Remarks): بعد از نرمال و ثابت شدن TSH، به فواصل هر سال یکبار و در موارد با اندیکاسیون بالینی به فواصل کمتر TSH باید اندازه گیری شود.

G- نحوه بررسی گره های تیروئید در بیمار مبتلا به بیماری گریوز چگونه است؟

توصیه ۲۹: چنانچه گره تیروئید نزد بیمار مبتلا به بیماری گریوز عارض گردد، نحوه بررسی و درمان آن بر اساس راهنمای بالینی منتشر شده اخیر در مورد گره های تیروئید در افراد با عملکرد طبیعی تیروئید خواهد بود (۱/۰۰+).

شیوع سرطان تیروئید در بیماری گریوز ۲٪ است. گره های تیروئید بزرگتر از ۱ تا ۱/۵ سانتی متر قبل از تجویز ید رادیو آکتیو باید تحت بررسی قرار گیرند. اگر در اسکن تیروئید بیمار مبتلا به بیماری گریوز گره سرد یافت شود بعلت شیوع بیشتر بدخیمی در آنها باید تحت نمونه برداری سوزنی (FNA) قرار گیرد. چنانچه نتیجه سیتولوژی مشکوک به بدخیمی (Suspicious) یا بدخیم (Malignant) باشد پس از طبیعی نمودن عملکرد تیروئید با داروهای ضد تیروئید انجام عمل جراحی تیروئیدکتومی ضروری است. بقاء ۲۰ ساله بعد از تیروئیدکتومی در این بیماران با تومورهای با قطر کمتر از یک سانتی

متر ۹۹٪ است. (۹۴)

اولتراسونوگرافی تیروئید بیشتر از لمس یا اسکن رادیو ایزوتوپ تیروئید در بیماران مبتلا به بیماری گریوز به تشخیص گره ها و سرطان های تیروئید منجر خواهد شد. با این وجود چون اکثر این سرطان ها از نوع سرطان پاپیلری کوچک (Micro-carcinoma) با تاثیر بالینی جزئی می باشند قبل از توصیه به اولتراسونوگرافی روتین بر رسی های دیگر ضروری هستند، (۹۵، ۹۶)

نکته تکنیکی (Technical Remarks):
انجمن تیروئید آمریکا (ATA) و انجمن آندوکرینولوژیست های بالینی امریکا (AACE) به همراه انجمن تیروئید اروپا (ETA) راهنما های بالینی برای چگونگی برخورد با بیماران مبتلا به گره تیروئید را منتشر نموده اند که برای دسترسی به آنها به منابع زیر رجوع شود:

- 1- American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM 2009 Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 19:1167-1214.
- 2- Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedus L, Vitti P; AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules 2010 American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 16:468-475.

H- نحوه کنترل و درمان طوفان تیروئیدی چگونه است؟

توصیه ۳۰: بیماران مبتلا به طوفان تیروئیدی (Thyroid storm) نیاز به یک پروتکل درمانی چند گانه از جمله استفاده از داروهای مهار کننده

گیرنده های بتا آدرنرژیک 'داروهای ضد تیروئیدی' 'ید غیر ارگانیک' 'کورتیکو استروئید' 'خنک نمودن بدن با پتو های خنک کننده یا تجویز استامینوفن' 'تجویز مایعات به منظور جایگزین نمودن حجم از دست رفته' 'حمایت های تنفسی و مراقبت در بخش مراقبت های ویژه (ICU) دارند (+۱/۰۰).

تیروتوکسیکوز تهدید کننده حیات یا طوفان تیروئیدی یک پدیده نادر و اغلب ناشی از دارو (iatrogenic) بوده که با درگیری سیستم های مختلف بدن در صورت عدم درمان سریع با مرگ و میر بالایی توأم خواهد بود. (۲۰) بیماران مبتلا به تیروتوکسیکوز توأم با شواهدی از نارسایی سیستمیک به احتمال زیاد مبتلا به طوفان تیروئیدی هستند. خصوصیات طوفان تیروئیدی در جدول ۳ آورده شده (۲۱) که شامل تائیکاردی 'آریتمی های قلبی' 'نارسایی احتقانی قلب' 'کاهش فشار خون شریانی' 'هیپر پیرکسی' 'اضطراب' 'دلیریوم' 'پسیکوز' 'اختلال سطح هوشیاری و اغماء' 'تهوع و استفراغ' 'اسهال و نارسایی کبد می باشند. عوامل مساعد کننده طوفان تیروئیدی نزد بیماری که تیروتوکسیکوز وی در کنترل بوده شامل قطع ناگهانی داروی ضد تیروئید 'جراحی تیروئید یا غیر تیروئیدی نزد بیمارانی که تیروتوکسیکوز آنها مورد تشخیص قرار نگرفته یا در کنترل مناسبی نباشند و تعدادی از بیماریهای حاد بدون ارتباط با بیماری تیروئید می باشند (۹۷). طوفان تیروئیدی همچنین می تواند به ندرت به دنبال درمان با ید رادیو آکتیو بروز کند.

مصرف ید از طریق مواد حاجب ید دار ممکن است یک عامل مضاعف در بروز طوفان تیروئیدی در بیماران مبتلا به بیماریهای غیر وابسته به تیروئید باشد. در درمان طوفان تیروئیدی از هر یک از عوامل فارماکولوژیک موثر بر مراحل مختلف تولید هورمون تیروئید باید استفاده نمود. جدول (۴)

نکته تکنیکی (Technical Remarks): درمان با ید غیر ارگانیک (SSKI) / محلول لوگل یا مواد حاجب رادیوگرافی خوراکی (منجر به کاهش سریع غلظت خونی T_3 و T_4 شده که توأم با داروهای ضد تیروئیدی باعث کنترل سریع بیماری گریوز گردیده و می تواند در بیماران مبتلا به تیروتوکسیکوز شدید مورد استفاده قرار گیرد. مواد حاجب رادیو گرافی

خوراکی مثل Iodate و acid Iopanoic ممکن است در بسیاری از کشور ها موجود نباشند.

شاخص	امتیاز	شاخص	امتیاز
اختلال سیستم درجه حرارت		اختلال عملکرد دستگاه گوارش- کبد	
• درجه حرارت (فارنهایت)		• تظاهرات بالینی	
- ۹۹/۹ - ۹۹	۵		
- ۱۰۰/۹ - ۱۰۰,۰	۱۰	- وجود ندارد	۰
- ۱۰۱/۹ - ۱۰۱	۱۵	- متوسط (اسهال درد شکم تهوع/استفراغ)	۱۰
- ۱۰۲/۹ - ۱۰۲	۲۰	- شدید (یرقان)	۲۰
- ۱۰۳/۹ - ۱۰۳	۲۵		
- ۱۰۴ >	۳۰	اختلال سیستم اعصاب مرکزی	
		• تظاهرات بالینی	
سیستم قلبی-عروقی			
• تاکیکاردی (هریان قلب در دقیقه)		- وجود ندارد	۰
۱۰۰ - ۱۰۹	۵	- خفیف (آریتاسیون)	۱۰
۱۱۰ - ۱۱۹	۱۰	- متوسط (دلریوم پسیکوز لتارژی)	۲۰
۱۲۰ - ۱۲۹	۱۵	- شدید (تشنج اغماء)	۳۰
۱۳۰ - ۱۳۹	۲۰		
< ۴۰	۲۵	شرایط مساعد کننده	
		• وضعیت	
• فیبریلاسیون دهلیزی		- منفی	۰
		- مثبت	۱۰
- وجود ندارد	۰		
- وجود دارد	۱۰		
		امتیاز کلی :	
• نارسایی احتقانی قلب			
		• بیشتر از ۴۵	طوفان تیروئیدی
- وجود ندارد	۰	• بین ۴۴ - ۲۵	در معرض طوفان تیروئید
- خفیف	۵	• کمتر از ۲۵	طوفان تیروئید غیر محتمل
- متوسط	۱۰		
- شدید	۲۰		

جدول ۴ - درمان طوفان تیروئیدی: داروها و مقادیر مصرف آنها

دارو	مقدار مصرف	ملاحظات
پروپیل تیوراسیل	۵۰۰ تا ۱۰۰۰ میلی گرم یکجا سپس ۲۵۰ میلی گرم هر ۴ ساعت	- مهار سنتز هورمون جدید - مهار تبدیل محیطی T_4 به T_3
می مازول	۶۰ تا ۸۰ میلی گرم روزانه	- مهار سنتز هورمون جدید



افزایش سطح پتاسیم در بیماران با خطر بالای آریتمی های بطنی

نویسندگان:

Christian Jøns, M.D., Ph.D., ChaoqunZheng, M.D., Ulrik C.G. Winslow, M.D., Ph.D., Elisabeth M. Danielsen, M.D., Tharsika Sakthivel, M.D., Emil A. Frandsen, M.D., Hillah Saffi, M.D

مترجم: گیلدا خسرو نیا

خطر بالای رویدادهای قلبی عروقی، جایگزین کردن بخشی از نمک خوراکی (کلرید سدیم) با کلرید پتاسیم، موجب کاهش رویدادهای قلبی عروقی - از جمله کاهش مرگ و میر کلی - می شود. سطح آگاهی بالینی درباره مدیریت هیپوکالمی یا هایپرکالمی آشکار بالا است، اما دستورالعمل ها به فواید احتمالی افزایش پتاسیم پلاسما تا حد بالای محدوده طبیعی توجه نکرده اند. این افزایش ممکن است از بروز آریتمی ناشی از هیپوکالمی جلوگیری کند. بسیاری از بیماری های قلبی می توانند با آریتمی های بطنی خطرناک همراه شوند که ممکن است منجر به سنکوپ یا مرگ ناگهانی قلبی شوند. راهکارهایی برای کاهش آریتمی های بطنی همچنان یک نیاز حیاتی و برآورده نشده در حوزه درمانی است. آزمایش POTCAST (هدف گذاری سطوح پتاسیم برای کاهش آریتمی در بیماران با خطر بالای بیماری های قلبی عروقی) با هدف بررسی ایمنی و اثربخشی افزایش پتاسیم پلاسما تا محدوده بالای طبیعی طراحی شد. این افزایش می تواند از طریق

پتاسیم نقشی اساسی در عملکرد الکتریکی و مکانیکی قلب ایفا می کند و میان سطح پتاسیم پلاسما و میزان مرگ و میر، یک رابطه U شکل گزارش شده است. در میان بیماران مبتلا به اختلالات قلبی عروقی، میزان مرگ و میر در افرادی که سطح پتاسیم پلاسما بین ۳/۵ تا ۴/۰ میلی مول در لیتر است (با آن که این مقدار در محدوده طبیعی ۳/۵ تا ۵/۰ قرار دارد) بیشتر گزارش شده است؛ در مقابل، سطوح پتاسیم پلاسما در بازه بالای محدوده طبیعی یعنی ۴/۵ تا ۵/۰ میلی مول در لیتر با کاهش مرگ و میر همراه است. در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی، آنتاگونیست های گیرنده مینرالوکورتیکوئید و مهارکننده های آنزیم مبدل آنژیوتانسین نه تنها خطر مرگ و میر - از جمله مرگ ناگهانی با منشأ قلبی - را کاهش می دهند، بلکه بروز فیبریلاسیون دهلیزی را نیز کم می کنند. هر دو دسته دارویی موجب افزایش سطح پتاسیم پلاسما شده و خطر بروز هیپوکالمی را کاهش می دهند. یک کارآزمایی تصادفی سازی شده نشان داد که در افراد در معرض



تغییرات رژیم غذایی، مصرف مکمل‌های پتاسیم یا استفاده از آنتاگونیست‌های گیرنده مینرالوکورتیکوئید در بیمارانی که در معرض خطر بالای آریتمی‌های بطنی هستند، انجام شود بیمارانی که دستگاه دفیبریلاتور قابل کاشت (ICD) داشتند، صرف نظر از نوع یا علت بیماری قلبی، در گروه پرخطر برای آریتمی‌های بطنی قرار گرفتند.

روش‌ها

طراحی و نظارت بر مطالعه

آزمایش POTCAST یک مطالعه تصادفی‌سازی شده، چند مرکزی، برچسب باز و مبتنی بر رویداد بود که توسط محققان آغاز شده و با هدف بررسی برتری درمان انجام شد.

شرکت‌کنندگان به طور متوالی در سه مرکز در دانمارک که در آن‌ها دفیبریلاتورهای قلبی (ICD) کاشته می‌شد، جذب مطالعه شدند. این مطالعه توسط کمیته راهبری طراحی و نظارت شد که نمایندگان از هر سه مرکز در آن حضور داشتند.

رویدادهای بالینی احتمالی و عوارض جانبی توسط کمیته‌ای بررسی شد که اعضای آن از کمیته راهبری انتخاب شده بودند، و هر رویدادی که به عنوان بخشی از نقطه پایان اصلی ترکیبی در نظر گرفته می‌شد، توسط کمیته‌ای خارجی بررسی شد. این کمیته شامل دو متخصص مستقل در الکتروفیزیولوژی قلب و بررسی دستگاه‌های قلبی بود که از تخصیص بیماران به گروه‌های مختلف اطلاع نداشتند. تحلیل داده‌ها توسط خود محققان انجام شد. این مطالعه با حمایت مالی صندوق تحقیقات مستقل دانمارک، بنیاد قلب دانمارک و بنیاد نوو نوردیسک تأمین شد. حامیان مالی هیچ‌گونه تأثیری بر طراحی یا اجرای مطالعه، جمع‌آوری یا تحلیل داده‌ها، تفسیر نتایج، یا نگارش و ویرایش مقاله نداشتند. این پروتکل توسط کمیته اخلاق دانمارک تأیید شد و مطالعه مطابق اصول بیانیه هلسینکی انجام شد. تمامی نویسندگان به داده‌ها دسترسی داشتند، در تهیه مقاله مشارکت

کردند و تصمیم گرفتند آن را برای انتشار ارسال کنند. تمام نویسندگان صحت و کامل بودن داده‌ها و همچنین رعایت دقیق پروتکل در اجرای مطالعه را تضمین کردند.

نسخه اولیه مقاله توسط نویسنده اول و آخر نوشته شد. این مطالعه توسط محققان هدایت شد و هیچ توافقی مبنی بر محرمانه بودن برقرار نبود. افراد بالای ۱۸ سال واجد شرایط شرکت در مطالعه بودند اگر دفیبریلاتور قابل کاشت (ICD) یا CRT-D داشتند و سطح پتاسیم پلاسما در ابتدای مطالعه برابر یا کمتر از $4/3$ میلی‌مول در لیتر بود. افراد در صورتی از مطالعه کنار گذاشته شدند که نرخ تخمین‌زده تصفیه گلوبروولی (eGFR) آنها کمتر از 30 میلی‌لیتر در دقیقه به ازای $1/73$ مترمربع سطح بدن بود، باردار بودند، یا توانایی درک و امضای فرم رضایت نامه را نداشتند. تمام شرکت‌کنندگان رضایت‌نامه کتبی آگاهانه را امضا کردند.

روند مطالعه

شرکت‌کنندگان به صورت تصادفی و با نسبت ۱ به ۱ به دو گروه تقسیم شدند: گروهی که علاوه بر مراقبت استاندارد، درمانی برای افزایش سطح پتاسیم پلاسما تا محدوده بالای طبیعی دریافت کردند و گروهی که فقط مراقبت استاندارد را دریافت کردند. برای تمامی شرکت‌کنندگان، درمان مناسب مطابق با دستورالعمل‌های علمی مربوطه تضمین شد. تمام شرکت‌کنندگان گروه پتاسیم بالای طبیعی، اطلاعات کتبی درباره رژیم غذایی غنی از پتاسیم دریافت کردند و درمان مطالعه را با مکمل‌های پتاسیم به شکل قرص کلرید پتاسیم (750 میلی‌گرم [تقریباً 10 میلی‌مول])، آنتاگونیست گیرنده مینرالوکورتیکوئید، یا ترکیبی از هر دو آغاز کردند تا سطح پتاسیم پلاسما را به محدوده هدف $4/5$ تا $5/0$ میلی‌مول در لیتر برسانند. حداکثر دوز روزانه آنتاگونیست‌های گیرنده مینرالوکورتیکوئید، 100 میلی‌گرم برای اسپرونولاکتون و 50 میلی‌گرم برای اپلرون بود؛ حداکثر دوز روزانه کلرید پتاسیم نیز $4/5$ گرم تعیین



شد. در صورت امکان دوز دیورتیک‌های تiazیدی و لوپ کاهش داده شد یا مصرف آنها قطع شد. شرکت‌کنندگان هر دو هفته یک بار برای انجام آزمایش خون و اندازه‌گیری فشار خون مراجعه می‌کردند تا نیاز به افزایش دوز مکمل‌های پتاسیم ارزیابی شود و میزان پایبندی به درمان و عوارض احتمالی بررسی گردد. پس از تنظیم درمان، شرکت‌کنندگان هر ۶ ماه یک بار برای ویزیت‌های پیگیری مراجعه می‌کردند.

تنظیم مجدد داروی مطالعه فقط در صورتی انجام می‌شد که سطح پتاسیم پلاسما بالاتر از ۰/۵ میلی‌مول در لیتر باشد و این موضوع در آزمایش خون دوم تأیید شود، یا اگر شرکت‌کننده عوارض جانبی غیر قابل تحملی گزارش کند. دوره درمان تا پایان مطالعه (۳۱ مارس ۲۰۲۵) ادامه یافت. دوره مشاهده، از زمان تصادفی‌سازی تا پایان مطالعه، انصراف شرکت‌کننده یا فوت وی در نظر گرفته شد.

نقاط پایان مطالعه و اندازه‌گیری ایمنی

نقطه پایان اصلی، ترکیبی از تاکی‌کاردی بطنی پایدار با سرعت بیش از ۱۲۵ ضربه در دقیقه و طول مدت بیش از ۳۰ ثانیه بود که با الکتروکاردیوگرافی (ECG) ثبت شده یا در الکتروگرام قلبی ICD مشاهده شده باشد. هر نوع درمان مناسب توسط ICD، که با ECG یا الکتروگرام قلبی ICD ثبت شده باشد. هر بستری غیر منتظره بیش از ۲۴ ساعت به دلیل آریتمی یا نارسایی قلبی که منجر به تغییر در دارو درمانی یا درمان تهاجمی شود یا مرگ ناشی از هر علت در طول دوره مطالعه. نقاط پایان ثانویه که در اینجا گزارش شده‌اند شامل مرگ ناشی از هر علت، بستری شدن به دلیل نارسایی قلبی، بستری شدن به دلیل نارسایی کلیه یا اختلالات الکترولیتی، بستری شدن به دلیل آریتمی‌های فوق بطنی، هر نوع درمان مناسب توسط ICD و درمان نامناسب توسط ICD است (سایر نقاط پایان ثانویه در اینجا گزارش نشده‌اند). اندازه‌گیری‌های ایمنی شامل هیپوکالمی و

هایپرکالمی، تغییرات سطح کراتینین پلاسما، بستری شدن به دلیل سایر علل قلبی عروقی، بستری شدن به دلیل علل غیر قلبی، بستری شدن به هر علت و ترکیبی از بستری شدن به هر علت یا مرگ بود.

نتایج

شرکت‌کنندگان

از مارس ۲۰۱۹ تا سپتامبر ۲۰۲۴، در مجموع ۱۲۰۰ شرکت‌کننده به صورت تصادفی انتخاب شدند، به طوری که ۶۰۰ نفر به هر گروه اختصاص یافتند. میانگین سنی شرکت‌کنندگان $12 \pm 62/7$ سال بود و $19/8$ آنان زن بودند. کاشت ICD به منظور پیشگیری اولیه در $43/3\%$ از شرکت‌کنندگان انجام شد. اکثر شرکت‌کنندگان ($64/4\%$) سابقه نارسایی قلبی داشتند و نیمی از آنها سابقه بیماری قلبی ایسکمیک داشتند. نیمه دیگر شرکت‌کنندگان دارای کاردیومیوپاتی یا اختلالات آریتمی اولیه بودند. در ابتدای مطالعه، میانگین سطح پتاسیم پلاسما $0/24 \pm 4/01$ میلی‌مول در لیتر بود (جدول ۱). میانگین مدت زمان پیگیری $39/6$ ماه بود. مقادیر گمشده برای ویژگی‌های پایه، داده‌های ICD و بستری شدن بسیار نادر بودند.

افزایش سطح پتاسیم پلاسما

از مجموع ۶۰۰ شرکت‌کننده، ۵۷۲ نفر ($95/3\%$) فرایند تنظیم دارو را تکمیل کردند. از این تعداد، ۲۲۲ شرکت‌کننده در ابتدای مطالعه آنتاگونیست گیرنده مینرالوکورتیکوئید مصرف می‌کردند و ۱۸۱ شرکت‌کننده دیگر نیز شروع به مصرف این دارو کردند. در پایان دوره تنظیم دارو، ۳۹۹ نفر آنتاگونیست گیرنده مینرالوکورتیکوئید دریافت می‌کردند و ۷۳ نفر تنها از همین دارو به عنوان درمان مطالعه استفاده کردند. در ابتدای مطالعه، ۱۳۱ شرکت‌کننده مکمل پتاسیم مصرف می‌کردند و ۳۴۳ شرکت‌کننده دیگر شروع به مصرف مکمل پتاسیم کردند. در پایان دوره تنظیم دارو، ۴۷۴ شرکت‌کننده مکمل پتاسیم دریافت

می کردند و ۱۴۸ نفر تنها از این مکمل به عنوان تنها درمان مطالعه استفاده می کردند. سطوح پتاسیم پلاسما در مجموع ۲۴۹ شرکت کننده به محدوده هدف ۴/۵ تا ۵/۰ میلی مول در لیتر رسید.

شایع ترین دلایلی که سطح پتاسیم پلاسما به محدوده هدف نرسید، شامل دریافت حداکثر دوز قابل تحمل توسط شرکت کننده (۱۴۶ نفر [۲۵۵/۵])، امتناع از مصرف داروهای بیشتر (۷۱ نفر [۱۲/۴])، رسیدن به حداکثر دوز روزانه مجاز داروهای مطالعه طبق پروتکل (۵۲ نفر [۹/۱]) و دلایل دیگر (۵۴ نفر [۹/۴]) بود. در گروه با پتاسیم بالای حد طبیعی، سطح پتاسیم پلاسما از میانگین 4.01 ± 0.24 میلی مول بر لیتر در ابتدا به 4.36 ± 0.36 میلی مول بر لیتر پس از دوره ی تعدیل میانه ی ۸۵ روزه (بازه ی بین چهارکی ۵۸ تا ۱۱۹ روز) افزایش یافت. در مقابل، در گروه مراقبت استاندارد این مقدار از 4.01 ± 0.24 به 4.05 ± 0.33 میلی مول بر لیتر پس از ۶ ماه افزایش پیدا کرد. در مجموع ۴۵۱ شرکت کننده (۷۵/۲٪) تا زمان فوت یا پایان مطالعه، به رژیم کارآزمایی پایبند بودند.

Table 1. Characteristics of Participants at Baseline.*

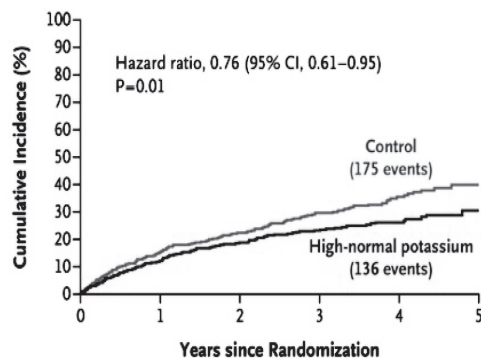
Characteristic	High-Normal Potassium (N=600)	Standard Care (N=600)
Age — yr	62.7±12.1	62.8±11.8
Male sex — no. (%)	483 (80.5)	480 (80.0)
ICD for secondary prevention — no. (%)	346 (57.7)	334 (55.7)
Median left ventricular ejection fraction (IQR) — %	45 (35–55)	45 (30–55)
Left ventricular ejection fraction ≤40% — no. (%)	256 (42.7)	256 (42.7)
NYHA class — no. (%)		
I	353 (58.8)	354 (59.0)
II	213 (35.5)	214 (35.7)
III	34 (5.7)	32 (5.3)
IV	0	0
Plasma potassium level — mmol/liter	4.01±0.24	4.01±0.24
History of ischemic heart disease — no. (%)†		
Ischemic heart disease	293 (48.8)	302 (50.3)
Previous myocardial infarction	208 (34.7)	227 (37.8)
Nonischemic cardiomyopathy and primary arrhythmia — no. (%)†		
Dilated cardiomyopathy	111 (18.5)	90 (15.0)
Nonischemic heart failure, unknown phenotype	40 (6.7)	61 (10.2)
Arrhythmogenic ventricular cardiomyopathy	36 (6.0)	36 (6.0)
Hypertrophic cardiomyopathy	32 (5.3)	34 (5.7)
Primary arrhythmia‡	75 (12.5)	74 (12.3)
Other diagnoses§	23 (3.8)	21 (3.5)
History of heart failure or atrial fibrillation — no. (%)		
Heart failure	390 (65.0)	385 (64.2)
Atrial fibrillation	199 (33.2)	191 (31.8)
History of ventricular tachyarrhythmias		
Previous ventricular tachycardia — no. (%)	414 (69.0)	390 (65.0)
Previous appropriate ICD therapy — no. (%)	181 (30.2)	160 (26.7)
Median time since last ICD therapy (IQR) — days	800 (271–1990)	631 (230–1714)

نقاط پایانی

در گروه پتاسیم بالای حد طبیعی، یک رویداد مربوط به نقطه پایانی اولیه در ۱۳۶ شرکت کننده (۲۲/۷٪) رخ داد. این میزان در گروه مراقبت استاندارد ۱۷۵ شرکت کننده (۲۹/۲٪) بود. (نسبت خطر برابر با ۰/۷۶ با فاصله اطمینان ۹۵٪ بین ۰/۶۱ تا ۰/۹۵ و مقدار $P=0.01$ گزارش شد) (جدول ۲، شکل ۱A و جدول S4). اختلاف دو گروه در پایان ۵ سال به ۷/۷ واحد درصد رسید. به نظر می رسد این اثر در تمام زیرگروه های از پیش تعیین شده ثابت بوده است (شکل ۲). به نظر می رسد اثر مداخله در میان ۴۰۹ شرکت کننده ای که در پایان دوره ی تعدیل از آنتاگونیست های گیرنده مینرالوکورتیکوئید استفاده کرده بودند، مشابه بوده است (نسبت خطر: ۰/۷۵؛ فاصله اطمینان ۹۵٪، ۰/۵۸ تا ۰/۹۷). به نظر می رسد اثر مداخله در میان ۴۰۹ شرکت کننده ای که در پایان دوره ی تعدیل از آنتاگونیست های گیرنده مینرالوکورتیکوئید استفاده کردند (نسبت خطر ۰/۷۵؛ فاصله اطمینان ۹۵٪، ۰/۵۸ تا ۰/۹۷) و ۱۹۱ شرکت کننده ای که از این داروها استفاده نکردند (نسبت خطر: ۰/۷۷؛ فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰/۵۶ تا ۱/۰۰) تفاوتی نداشت. همچنین، بین ۲۴۹ شرکت کننده ای که سطح پتاسیم پلاسما به محدوده هدف ۴/۵ تا ۵/۰ میلی مول بر لیتر رسید (نسبت خطر: ۰/۸۴؛ فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰/۶۳ تا ۱/۱۲) و ۳۵۱ شرکت کننده ای که سطح پتاسیم به این محدوده نرسید (نسبت خطر: ۰/۷۰؛ فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰/۵۳ تا ۰/۹۲) نیز تفاوت قابل توجهی مشاهده نشد. در گروه پتاسیم بالای حد طبیعی، ۹۲ شرکت کننده (۱۵/۳٪) دچار تاکی کاردی بطنی یا نیازمند درمان مناسب ICD شدند، در حالی که این تعداد در گروه مراقبت استاندارد ۱۲۲ نفر (۲۰/۳٪) بود (نسبت خطر: ۰/۷۵؛ فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰/۷۵ تا ۰/۹۸). مرگ ناشی از هر علت در گروه پتاسیم بالای حد طبیعی در ۳۴ شرکت کننده (۵/۷٪) و در گروه مراقبت استاندارد در ۴۱ شرکت کننده (۶/۸٪) رخ داد (نسبت خطر: ۰/۸۵؛ فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰/۵۴

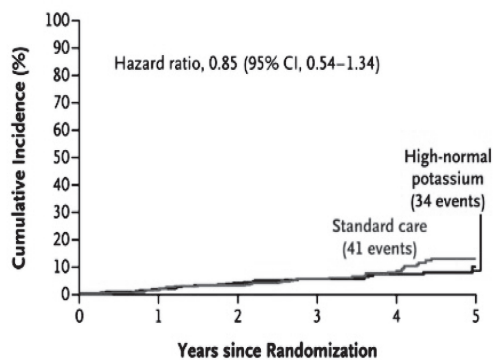
تا ۱/۳۴). بستری غیر منتظره به دلیل آریتمی قلبی در گروه پتاسیم بالای حد طبیعی در ۴۰ شرکت کننده (۶/۷٪) و در گروه مراقبت استاندارد در ۶۴ نفر (۱۰/۷٪) رخ داد (نسبت خطر: ۰/۶۳؛ فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰/۴۲ تا ۰/۹۳). همچنین، بستری غیر منتظره به دلیل نارسایی قلبی به ترتیب در ۲۱ (۳/۵٪) و ۳۳ (۵/۵٪) شرکت کننده رخ داد (نسبت خطر: ۰/۶۴؛ فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰/۳۷ تا ۱/۱۱) (شکل ۱ و جدول ۲). در گروه پتاسیم حد بالای طبیعی، ۱۷ بستری مربوط به ۱۷ شرکت کننده رخ داد که شامل هیپوکالمی (۱ نفر)، هایپرکالمی (۷ نفر) و نارسایی کلیه (۹ نفر) بود. در مقایسه، در گروه مراقبت استاندارد، ۱۲ بستری مربوط به ۱۰ شرکت کننده رخ داد که شامل هیپوکالمی (۴ نفر)، هایپرکالمی (۲ نفر) و نارسایی کلیه (۶ نفر) بود (نسبت خطر: ۱/۷۵؛ فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰/۸۰ تا ۳/۸۲). سایر نقاط پایانی ثانویه در جدول ۲ ارائه شده است.

A Primary Composite End Point



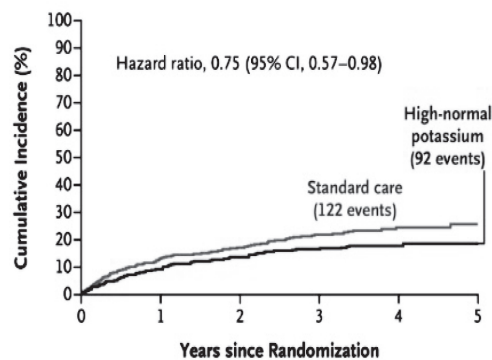
No. at Risk						
Standard care	600	443	371	254	121	34
High-normal potassium	600	452	386	277	131	34

B Death from Any Cause



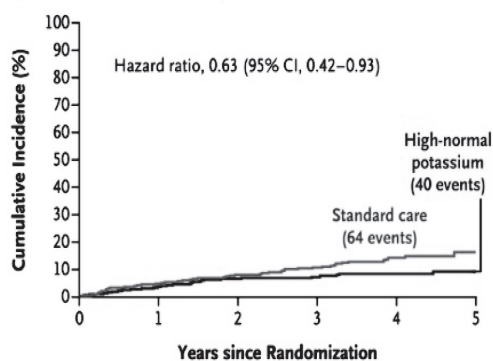
No. at Risk						
Standard care	600	518	467	345	175	48
High-normal potassium	600	507	456	338	166	45

C Appropriate ICD Therapy and Ventricular Tachycardia



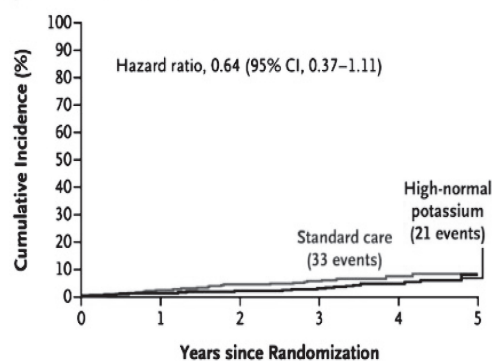
No. at Risk						
Standard care	600	451	388	272	134	38
High-normal potassium	600	462	396	287	138	37

D Hospitalization for Cardiac Arrhythmia



No. at Risk						
Standard care	600	494	434	312	152	41
High-normal potassium	600	490	430	318	153	40

E Hospitalization for Heart Failure



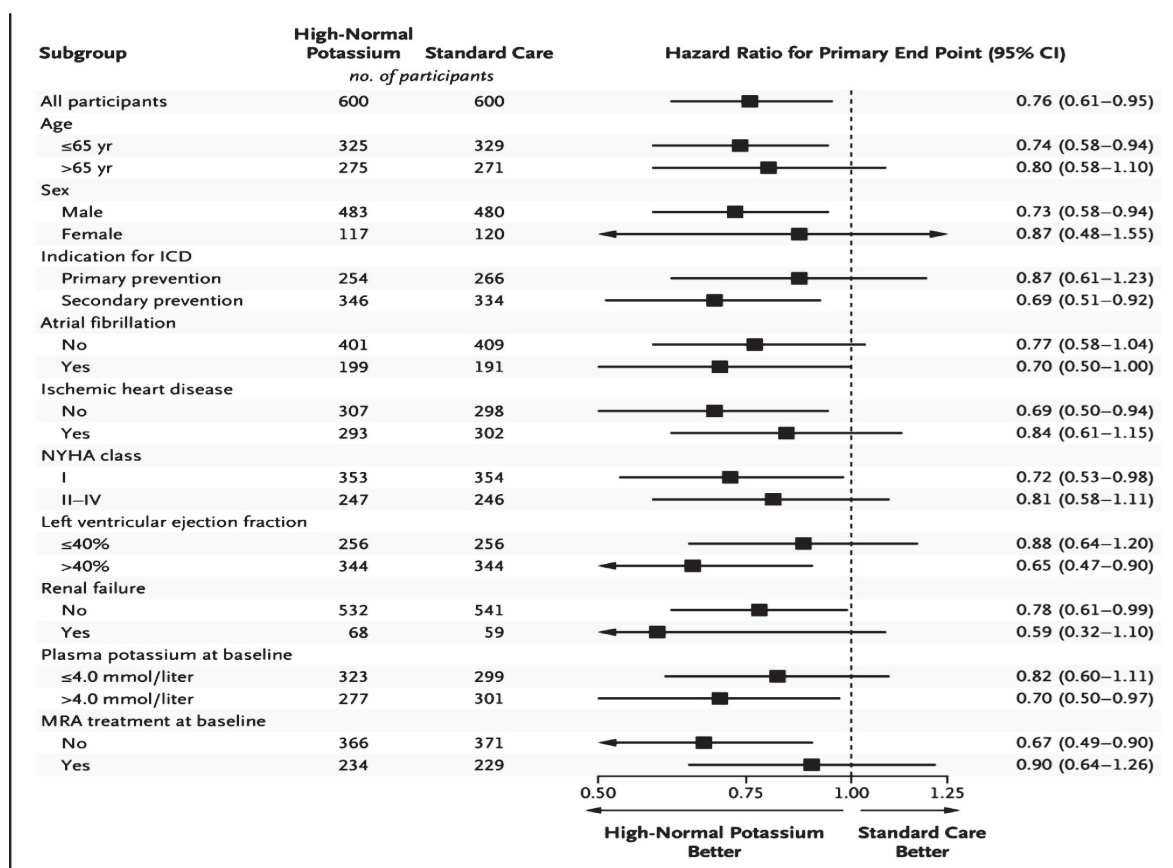
No. at Risk						
Standard care	600	509	451	332	166	47
High-normal potassium	600	504	451	331	158	41



Table 2. Primary and Secondary End Points and Safety Measurements.*

End Point or Measurement	High-Normal Potassium (N = 600)		Standard Care (N = 600)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no. of participants with event (%)	events per 100 person-years	no. of participants with event (%)	events per 100 person-years		
Primary composite end point	136 (22.7)	7.30	175 (29.2)	9.60	0.76 (0.61–0.95)	0.01
Components of the primary end point†						
Appropriate ICD therapy or documented ventricular tachycardia	92 (15.3)	5.05	122 (20.3)	6.69	0.75 (0.57–0.98)	—
Death from any cause	34 (5.7)	1.86	41 (6.8)	2.25	0.85 (0.54–1.34)	—
Hospitalization for cardiac arrhythmia	40 (6.7)	2.19	64 (10.7)	3.51	0.63 (0.42–0.93)	—
Hospitalization for heart failure	21 (3.5)	1.15	33 (5.5)	1.81	0.64 (0.37–1.11)	—
Other secondary end points						
Hospitalization for ventricular arrhythmias	31 (5.2)	1.70	41 (6.8)	2.25	0.76 (0.48–1.22)	—
Hospitalization for supraventricular arrhythmias	12 (2.0)	0.66	27 (4.5)	1.48	0.45 (0.23–0.89)	—
Inappropriate ICD therapy	28 (4.7)	1.54	30 (5.0)	1.65	0.95 (0.57–1.60)	—
Hospitalization for electrolyte disturbances or kidney failure	17 (2.8)	0.93	10 (1.7)	0.55	1.75 (0.80–3.82)	—
Safety measurements						
Hospitalization for other cardiovascular causes	35 (5.8)	1.92	31 (5.2)	1.70	1.15 (0.71–1.87)	0.56
Hospitalization for noncardiovascular causes	111 (18.5)	6.09	127 (21.2)	6.96	0.88 (0.68–1.14)	0.34
Hospitalization for any cause	168 (28.0)	9.21	190 (31.7)	10.42	0.88 (0.71–1.08)	0.21
Hospitalization for any cause or death	177 (29.5)	9.71	199 (33.2)	10.91	0.88 (0.72–1.08)	0.22

* Shown are the results for the primary composite end point, the components of the primary and secondary end points, and safety measurements during the trial period. The primary



اندازه‌گیری‌های ایمنی

هیچ مرگی مرتبط با رژیم کارآزمایی گزارش نشد.

بحث

نتایج کارآزمایی POTCAST نشان داد که در میان شرکت‌کنندگانی که در معرض خطر بالای آریتمی بطنی بودند (افرادی که دارای ICD بودند)، افزایش میانگین سطح پتاسیم پلاسما به میزان تقریباً ۰/۳ میلی‌مول بر لیتر از طریق رژیم غذایی و درمان، با کاهش قابل توجه خطر وقوع رویداد مرکب همراه بود. این رویداد مرکب شامل تاکی کاردی بطنی پایدار با نرخ بیش از ۱۲۵ ضربه در دقیقه به مدت بیش از ۳۰ ثانیه، درمان مناسب ICD، بستری غیر منتظره بیش از ۲۴ ساعت به دلیل آریتمی، نارسایی قلبی که منجر به تغییر درمان دارویی یا تهاجمی شود، یا مرگ ناشی از هر علت بود، و این کاهش خطر در مقایسه با مراقبت استاندارد قابل توجه بود. در میان اجزای نقطه پایانی اولیه، به نظر می‌رسد که درمان ICD (شامل شوک یا تنظیم ضربان ضد تاکی کاردی) یا تاکی کاردی بطنی، بیش‌ترین سهم را در وقوع رویدادها داشته است. اثر افزایش سطح پتاسیم پلاسما در تمام زیرگروه‌های از پیش تعیین شده مشابه بود و به نوع داروی مصرفی برای افزایش پتاسیم یا دریافت آنتاگونیست گیرنده مینرالوکورتیکوئید در شروع مطالعه وابسته نبود. چندین کارآزمایی مهم کنترل شده با دارونما درباره مصرف آنتاگونیست‌های گیرنده مینرالوکورتیکوئید در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی نشان داده‌اند که این درمان باعث بهبود بقا می‌شود و خطر مرگ ناگهانی ناشی از علل قلبی و خطر بدتر شدن نارسایی قلبی را کاهش می‌دهد. در کارآزمایی RALES (مطالعه تصادفی‌سازی شده ارزیابی آلداکتون) که شامل ۱۶۶۳ بیمار مبتلا به نارسایی قلبی شدید بود، درمان با اسپیرونولاکتون باعث افزایش میانگین سطح پتاسیم سرم به میزان ۰/۳ میلی‌مول بر لیتر شد، تغییری که به نظر نمی‌رسید از نظر بالینی اهمیت قابل توجهی داشته باشد. یافته‌های کارآزمایی‌های EPHEsus (مطالعه

اثر بخشی و بقا پس از انفارکتوس حاد میوکارد با اپلرنون، شامل ۶۶۳۲ بیمار) EMPHASIS-HF (مطالعه اپلرنون در بیماران با نارسایی قلبی خفیف، شامل ۲۷۳۷ بیمار) و FINEARTS-HF (کارآزمایی فینرنون برای بررسی اثربخشی و ایمنی نسبت به دارونما در بیماران با نارسایی قلبی، شامل ۶۰۰۱ بیمار) نشان داد که سطح پتاسیم سرم در گروه‌های مداخله بین ۰/۱ تا ۰/۲۳ میلی‌مول بر لیتر بالاتر از گروه‌های دارونما بوده است. در این کارآزمایی‌های مهم، تمرکز بر جنبه‌های ایمنی افزایش سطح پتاسیم سرم ناشی از مصرف آنتاگونیست‌های گیرنده مینرالوکورتیکوئید بود، هرچند در هیچ یک از این مطالعات موردی از مرگ ناشی از هایپرکالمی گزارش نشد. نتایج کارآزمایی POTCAST نشان می‌دهد که بخشی از اثرات مثبت درمان با آنتاگونیست‌های گیرنده مینرالوکورتیکوئید در مطالعات پیشین ممکن است ناشی از افزایش سطح پتاسیم پلاسما بوده باشد، نه صرفاً یک عارضه جانبی. در کارآزمایی POTCAST اثر مثبت افزایش سطح پتاسیم پلاسما هم در شرکت‌کنندگانی که نارسایی قلبی داشتند و هم در حدود ۴۰٪ از شرکت‌کنندگانی که نارسایی قلبی نداشتند مشاهده شد. افزایش سطح پتاسیم پلاسما که توسط دیگر کلاس‌های دارویی پرکاربرد در قلب و عروق مانند آنتاگونیست‌های گیرنده بتا و مهارکننده‌های محور رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون ایجاد می‌شود، ممکن است بخشی از پاسخ‌های مفید این داروها را نیز توضیح دهد. هایپر کالمی عمدتاً در بیمارانی با عملکرد کاهش یافته کلیه مشاهده می‌شود، و یافته‌های کارآزمایی‌های مهم نشان داده‌اند که کاهش دوز و پایش دقیق می‌تواند ایمنی این درمان را تضمین کند. علاوه بر این، کاهش خطر هیپوکالمی به طور کلی با بهبود نتایج بالینی مرتبط دانسته می‌شود. در کارآزمایی POTCAST، این اثر به رسیدن به محدوده‌ی بالای طبیعی پتاسیم پلاسما وابسته نبود، و به نظر می‌رسد افزایش پتاسیم بیشتر نقش پیشگیری از کاهش پتاسیم به سطح پایین یا هیپوکالمی را دارد. در



کارآزمایی POTCAST، درمان مورد استفاده - شامل راهنمایی‌های تغذیه‌ای، مکمل پتاسیم، آنتاگونیست گیرندهٔ مینرالوکورتیکوئید و در صورت امکان کاهش مصرف دیورتیک‌هایی که باعث دفع پتاسیم بودند - کم هزینه و در اکثر مراکز بهداشتی در دسترس بود. سطح هدف در کمتر از نیمی از شرکت‌کنندگان به دست آمد، اما تقریباً ۳ نفر از هر ۴ شرکت‌کننده دارو را در طول مدت کارآزمایی مصرف کردند. رژیم‌های غذایی اجداد انسان سرشار از پتاسیم و کم سدیم بودند، با نسبت پتاسیم به سدیم تا ۱۰ به ۱، حال آنکه این نسبت در رژیم‌های غذایی مدرن غربی به کمتر از ۱ به ۲ کاهش یافته است. یک متاآنالیز اخیر که شامل ۱۰/۷۰۹ شرکت‌کننده سالم بود، نشان داد که مصرف بالاتر سدیم و مصرف پایین‌تر پتاسیم به صورت وابسته به دوز با افزایش خطر قلبی - عروقی مرتبط است. بنابراین، جمعیت عمومی و همچنین بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی می‌توانند از مصرف بالاتر پتاسیم بهره‌مند شوند. لازم به ذکر است که اندازه‌گیری سطح پتاسیم پلاسما ممکن است تغییرات تدریجی پتاسیم کل بدن در طول ماه‌ها در پاسخ به افزایش مصرف پتاسیم را به طور کامل منعکس نکند. این کارآزمایی دارای برخی محدودیت‌ها بود. اول اینکه، تنها بیمارانی که دارای ICD بودند در مطالعه شرکت داده شدند و بنابراین نمی‌توان اثرات افزایش سطح پتاسیم پلاسما را در بیمارانی که در معرض خطر بالای آریتمی بطنی هستند اما ICD ندارند، نتیجه‌گیری کرد. دوم اینکه، تنها بیمارانی با $eGFR$ حداقل ۳۰ میلی‌لیتر در دقیقه به ازای هر ۱/۷۳ مترمربع در مطالعه شرکت داده شدند و در بیمارانی که برای هایپرکالمی درمان می‌شوند یا GFR پایین‌تری دارند، خطر هایپرکالمی بالاتر است و رژیم‌های پرپتاسیم ممکن است ایمن نباشند. سوم اینکه، کارآزمایی POTCAST تنها در یک کشور انجام شد و به دلیل تفاوت در جمعیت‌ها، نمی‌توان لزوماً نتایج را به دیگر کشورها و سیستم‌های بهداشتی تعمیم داد. چهارم اینکه، به شرکت‌کنندگان توصیه‌های تغذیه‌ای برای افزایش مصرف پتاسیم

داده شد.

با این حال، در این کارآزمایی، میزان پایداری به این توصیه‌ها یا تأثیرات آنها مورد بررسی قرار نگرفت. پنجم اینکه، برخی از زیرگروه‌های تشخیصی کوچک بودند و تعدد مقایسه‌ها در نظر گرفته نشده بود، بنابراین نمی‌توان نتایج مشخص و قابل اعتماد برای هر بیماری را ارائه کرد. ششم اینکه، این کارآزمایی غیر مستتر بود و ممکن است موجب سوگیری شده باشد، اما برای اجزای نقطه پایانی اولیه، داوری خارجی انجام شد تا دقت نتایج افزایش یابد. در نهایت، اکثریت قریب به اتفاق شرکت‌کنندگان اروپایی تبار بودند و اثرات درمان در سایر گروه‌های قومی ممکن است متفاوت باشد. در این کارآزمایی برچسب باز و تصادفی‌سازی شده که شامل بیمارانی با خطر بالای آریتمی بطنی و دارای ICD بود، افزایش سطح پتاسیم پلاسما ناشی از درمان در مقایسه با مراقبت استاندارد در کاهش خطر آریتمی‌های خطرناک، بستری به دلیل نارسایی قلبی یا آریتمی، و مرگ مؤثرتر بود.