

نارسایی حاد کلیوی در مراقبت‌های ویژه

دکتر مجتبی مجتهد زاده - دکتر مجید شهرتی - پونه رضوی

گروه فارماکوتراپی، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

خلاصه

نارسایی پارانشیمال بر حسب نوع اختلال اولیه در کلیه‌ها به انواع واسکولر، گلوبولوی، اینترستیشیل و توبولر طبقه بندی می‌شود. در این مقاله به منظور درک بیشتر و آشنا شدن با منطق فارماکوتراپی به گونه اجمالی به بررسی تابلوی بالینی، علل و تشخیص ARF پرداخته و سپس به ذکر تدابیر درمانی خواهیم پرداخت. منطبق بر آخرین گزارشات مندرج در مقالات، مرگ و میر ناشی از بحران نارسایی حاد کلیه، کماکان بالاست (حدوداً ۵۸ درصد). به همین خاطر آشنایی با وجوه تشخیصی انواع ARF، چگونگی پیشگیری و روند درمانی حایز اهمیت محسوب می‌گردند.

نارسایی حاد کلیه گاهاً بر اساس مقدار ادرار تعریف و طبقه بندی می‌شود، به این صورت که اگر مقدار ادرار کمتر از 100ml در روز باشد بیمار به عنوان آنوریک (ANURIC) و اگر میزان ادرار بین 100 - 500 ml در روز باشد، بیمار تحت عنوان الیگوریک (OLIGURIC) طبقه بندی می‌گردد و اگر میزان ادرار بیش از 500 ml در روز باشد، مشکل الیگوری وجود ندارد (۲ و ۳).. اگر چه عموماً تصور بر این است که ARF همراه با کاهش میزان ادرار مطرح می‌شود، ولی ۲۵٪ بیماران با نارسایی حاد کلیه بدون مشکل الیگوری می‌باشند و علی‌رغم برون ده ادراری بیش از 1200 ml/day در تصفیه مواد زاید نیتروژنی کاهش قابل ملاحظه‌ای وجود داشته،

اختلال در عملکرد کلیه‌ها که در طی چند ساعت تا چند روز، پس از ورود بیماران به بخشهای مراقبتهای ویژه بروز کرده و موجب افزایش پیشرونده غلظت ترکیبات نیتروژن دار در پلاسما می‌شود را نارسایی حاد کلیه می‌گویند و معمولاً بحران فوق همراه با اختلال الکترولیتی، اسید و باز و اختلال در فعالیت اکثر ارگانهای بدن می‌باشد.

Acute Renal Failure (ARF) در ۳ تا ۲۰ درصد بیماران بستری در بخش ICU (Intensive Care Unite) بروز می‌کند. در این بیماران شایعترین علت ARF کاهش پرفیوژن خون جاری کلیه ثانویه به اختلالات همودینامیک بوده و اکثر موارد قابل پیشگیری و درمان است. لذا شناخت کامل علل و انواع ARF از اهمیت خاصی برخوردار است. برای این‌که عملکرد کلیه‌ها طبیعی باشد، سه شرط لازم است:

۱- پرفیوژن کافی کلیه‌ها

۲- ساختمان و عملکرد طبیعی پارانشیم کلیه‌ها

۳- باز بودن مجرای خروجی ادرار.

بر همین اساس، برحسب این‌که کدام قسمت دچار اشکال باشد، ARF به سه نوع پره رنال (PRERENAL)، نارسایی پارانشیمال (RENAL) و نارسایی انسدادی (POST RENAL) تقسیم می‌شود (۱).

به طوری که قادر به تغلیظ ادرار نخواهد بود و این مسأله منجر به احتباس اوره و کراتینین می‌گردد. لازم به ذکر است که برون ده 500 ml/day حداقل برون ده لازم جهت دفع مواد زاید نیتروژنی می‌باشد و با توجه به این که نحوه حذف کراتینین توسط تصفیه گلوامرولی انجام می‌گیرد، سنجش کراتینین، معیار خوبی برای توجیه وضعیت کلیه بیمار می‌باشد.

افزایش غلظت کراتینین سرم به مقدار بیش از 0.2 - 0.3 mg/dl به عنوان درجه خفیف نارسایی حاد کلیه و موارد شدید آن با افزایش غلظت کراتینین سرم به بیش از 0.5 mg/dl تعریف شده است و یا به عبارت دیگر افزایش حاد 25% غلظت کراتینین سرم و یا کاهش حاد 25% از کلیرانس کراتینین را به عنوان معیاری برای بوجود آمدن ARF در نظر می‌گیرند.

لازم به ذکر است که تغییرات برون ده قلبی، وضعیت تغذیه‌ای و وضعیت کاتابولیکی بیماران بدحال باعث تغییر مقدار کراتینین می‌شود که بایستی در نظر گرفته شوند (۲).

پاتوفیزیولوژی

علل ARF را به سه دسته تقسیم‌بندی می‌کنند:

علل پیش کلیوی (Pre Renal)، علل بعد از کلیه (Post Renal) و علل مربوط به کلیه (Intrinsic).
ARF با علت Prerenal ناشی از کاهش جریان خون کلیه بوده و ARF با علت Post Renal ناشی از انسداد جریان ادراری می‌باشد و همچنین ARF به علت Intrinsic در اثر آسیب مستقیم به بافت کلیه است. علتهای Pre Renal و Post Renal ابتدا بایستی پیگیری شود، زیرا که درمان آنها به

سهولت میسر می‌باشد و به این ترتیب شاید بتوان از وقوع نوع Intrinsic جلوگیری به عمل آورد.
اگر چه پاتوفیزیولوژی دقیق برای علتهای مختلف ARF هنوز کاملاً درک نشده ولیکن نقطه اشتراک هر مکانیسم پیشنهاد شده کاهش جریان خون کلیوی و میزان تصفیه گلوامرولی همراه با آسیب به سلولهای گلوامرولی و توبولی می‌باشد (در جدول شماره ۱ اشاره مختصری به عوامل ایجاد کننده ARF شده است).

نارسایی حاد کلیه ناشی از علل پیش کلیوی
عامل اصلی در Pre Renal - ARF همان طور که در جدول شماره ۱ اشاره شده، کاهش جریان خون کلیوی ناشی از کاهش حجم خون و کاهش برون ده قلبی و یا انسداد عروق کلیوی می‌باشد و پاسخ طبیعی کلیه‌ها به جریان خون کاهش یافته کلیوی، نگهداری سدیم و آب برای ایجاد حجم کافی داخل عروقی می‌باشد (علل پیش کلیوی 55% موارد ARF را تشکیل می‌دهد).

نارسایی حاد کلیه ناشی از علل پس کلیوی
انسداد مجرای ادرار مسؤول 5% موارد ARF می‌باشد و برای این که انسداد بتواند باعث ARF شود، بایستی این انسداد در محلی بین دهانه پیشابراه و گردن مثانه در هر دو میزنای صورت گیرد.

شایعترین حالت انسداد آن است که گردن مثانه مسدود شده باشد و این انسداد می‌تواند ناشی از بیماری پروستات (هیپرپلازی، نفوپلازی یا عفونت)، مثانه نورولوژیک یا مصرف داروهای آنتی کولینرژیک باشد و همین طور از عللی که شیوع کمتری دارند وجود لخته‌های خون، سنگ یا

اورتریت یا اسپاسم می باشد.

نارسایی حاد کلیوی ناشی از اختلال در خود کلیه

Intrinsic Acute Renal Failure به صدمات گلومرولی و توبولی تقسیم می شود و عمدتاً نتیجه اختلال سیستمیک مانند عفونتهای خونی، افزایش فشارخون، کاهش فشارخون و یا در معرض نفروتوکسین هایی مثل آمینو گلیکوزیدها قرار گرفتن و یا یک بیماری اتوایمیون مثل لوپوس اریتماتوز سیستمیک است (جدول ۱) (۳). امروزه تقسیم بندی جدی سیر ARF ایسکمیک با سه مرحله مشخص می شود که شامل فاز شروع، فاز نگهداری و فاز بهبودی می باشد.

فاز شروع: که ظرف چند ساعت و یا چند روز به وجود می آید، به سه علت می تواند باشد.

۱- کاهش سرعت فیلتراسیون گلومرولی

۲- آسیب سلولهای توبولی

۳- انسداد توبولی

کاهش GFR بیشتر به دلیل کاهش فشارخون شریانی کلیه RBF (Renal Blood Flow) می باشد که به دنبال آن افزایش مقاومت عروق کلیوی در اثر تنگ کننده های عروقی نظیر آندوتلین، آدنوزین و آنژیوتانسین به وجود می آید و یا کاهش GFR به دلیل انقباض مزانژیال در اثر عوامل منقبض کننده عروق کلیه می باشد که در مقاومت داخل گلومرولی نقش دارد و یا این کاهش به دلیل عکس العمل توبولوگومرال می باشد.

در خصوص آسیب سلولهای توبولی لازم به ذکر است که این آسیب بیشتر در قسمت شاخه

ضخیم قوس بالا رونده هنله به وجود می آید که علت آسیب پذیری بیشتر در این قسمت، مربوط به نیاز زیاد به اکسیژن در این بافت می باشد. یکی از وقایعی که در توبول پروگزیمال در طول دقایقی بعد از افت اکسیژن (هیپوکسی) اتفاق می افتد، کاهش قدرت انتقال سلولهای اپی تلیال می باشد و مشابه این عمل، پارگی شبکه میکروفیلان توبول پروگزیمال می باشد که می تواند در طول ۵ دقیقه نخستین ایسکمی برگردد و بعد از ۱۰ دقیقه از شروع ایسکمی سلولها از بین می روند. صدمات ناشی از رادیکالهای آزاد اکسیژن که بعد از فاز Reperfusion به وجود می آید، در ایسکمی قابل توجه می باشد. این رادیکالهای آزاد اکسیژن نه تنها آسیب سلولی مستقیم ایجاد می کنند، بلکه ممکن است به صورت غیر مستقیم با افزایش تخریب آندوتلیال (که نیتریک اکسید را تولید می کند) باعث تنگی عروق شوند که در این خصوص روشهایی جهت کاهش رادیکالهای آزاد اکسیژن (نظیر Allopurinol, Superoxide Dismutase, Catalase) در نظر گرفته شده اند که البته اثرات پیشگیری کننده قطعی ندارد (۱ و ۲).

انسداد توبولی علت دیگر بوجود آورنده فاز شروع ARF می باشد و کیست های توبول پروگزیمال و دیستال می تواند از علل انسداد توبولی و به دنبال آن ARF باشد. از نظر تئوری افزایش مایع توبولی بایستی یک اثر پیشگیری کننده در ARF داشته باشد ولی در مطالعات قدرت اثر پیشگیری کننده فوروزماید و مانیتول محدود بوده است (۴).

احتقان و پرخون شدن مویرگهای مدولاری

یک علامت متداول و معمول در ARF می باشد که به نظر می رسد آسیب ایجاد شده توسط رادیکالهای اکسیژن باعث افزایش در نفوذپذیری مویرگها شده و متعاقب آن نشست مایع به خارج از مویرگ پیش می آید. در حالی که اریتروسیتها در همان محل باقی مانده و تجمع پیدا کرده و در نهایت باعث بسته شدن مویرگ می گردند و انسداد توبولی در طی یکساعت اول ARF به وجود می آید.

فاز نگهداری: این مرحله عموماً یک یا دو هفته بعد شروع می شود و در جریان آن آسیب سلول اپی تلیال تثبیت شده و GFR در پایین ترین حد خود ثابت می ماند (۵ تا ۱۰ میلی لیتر در دقیقه) و برون ده ادراری به کمترین حد خود می رسد که در این مرحله عوارض اورمی را نیز خواهیم داشت و به نظر می رسد آدنوزین در انقباض عروق در فاز نگهدارنده دخالت دارد.

فاز بهبودی: وجه مشخصه این فاز، بهبود در فعالیت کلیه، طبیعی شدن عملکرد همودینامیکی آن، رفع انسداد و بازسازی سلولهای توبولی و بازگشت GFR به مقادیر قبل از بیماری و یا نزدیک به آن می باشد.

۵٪ از علل ARF را داروها تشکیل می دهند و از آنجا که ۲۵ - ۲۰ درصد برون ده قلبی را کلیه دریافت می کند، از این رو عواملی که سبب کاهش جریان خون اکسیژن دار و به دنبال آن کاهش اکسیژن رسانی به سلولهای کلیوی گردند، در بروز و شدت ARF دخیل خواهند بود و چنین بر می آید که با طولانی شدن دوره درمان با داروها، مسمومیت دارویی ایجاد شده و تعداد نفرونهای عمل کننده در این بیماران کاهش یافته و نفرونهای باقی مانده نیز به واسطه افزایش غلظت

دارو و فعالیت بیش از حد، در معرض نابودی قرار می گیرند.

داروهایی که منجر به ARF می شوند می توانند کلیه را در مناطق مختلف تحت تاثیر قرار دهند که لیست تعدادی از این داروها در جدول شماره ۲ آورده شده است.

آمینوگلیکوزیدها سبب نکروز حاد توبولی، از طریق سمیت سلولی در توبول پروگزیمال می شود و آمفوتریسین B باعث سمیت سلولی مستقیم و ایجاد نکروز توبولی حاد می شود (۱).

تشخیص

افتراق نارسایی حاد کلیه احتیاج به توجه به ساختار آناتومیکی و عملکرد کلیوی بیمار دارد و هیچ پارامتر منفردی دقیقاً مشخص کننده نوع نارسایی حاد کلیه نمی باشد.

تشخیص بالینی بر اساس تاریخچه بیمار، حجم ادرار و نتایج آزمایشگاهی پلاسما و ادرار، تست های رادیوگرافی و در صورت لزوم بیوپسی کلیه می باشد. تاریخچه بیمار شامل دارودرمانی در گذشته و در حال حاضر می باشد که می تواند در تشخیص ARF نوع پیش کلیوی، پس کلیوی و داخل کلیوی سودمند باشد. سوء پیشینه بیماری های دیگر نظیر نارسایی احتقانی قلب، سابقه نقرس و یا در معرض مواد حاجب رادیوگرافی (Radio contrast drugs) قرار گرفتن، می تواند تشخیص ما را به سوی نوع خاصی از نارسایی حاد کلیه سوق دهد. توجه به حجم ادرار می تواند معیار مناسبی برای نارسایی حاد کلیه، یا نارسایی در اثر انسداد سرخرگی و سیاهرگی دو کلیه (Pre Renal) و یا گلوومرولونفریت حاد باشد.

جدول ۱ - علل نارسایی حاد کلیه (ARF)

۱ - علل قبل کلیوی (Pre Renal)

- از دست دادن حجم مایعات بدن از طریق
 - خونریزی و دهیدراتاسیون
 - اسهال، استفراغ، درناژ جراحی
 - دیورتیکها و از دست دادن املاح
 - سوختگی‌ها، پانکراتیت و پریتونیت، هیپوآلبومینمیا
 - کاهش حجم موثر از طریق سیروز و نفروز
 - وازودیلاتاسیون در اثر عفونت و داروهای وازودیلاتور
- کاهش برون ده قلبی در اثر
 - نارسایی احتقانی قلب (CHF)
 - آمبولی ریوی حاد، هیپرتانسیون ریوی، تھویه مکانیکی با فشار مثبت
 - انفارکتوس میوکارد (MI)
 - داروها (بتابلاکرها)
 - تامپوناد قلبی
 - انسداد عروقی
 - انسداد دو طرفه شریان کلیوی (ترومبوز و آمبولی)
 - وازوپرسورها
- تنگ شدن عروق کلیه:
 - هیپرکسمی
 - نوراپی نفرین، اپی نفرین، سیکلوسپورین و آمفوتریسین B
 - کاهش خون رسانی کلیوی یا اختلال در واکنشهای خود تنظیم کلیه (مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز، ACEIs)

۲ - علل پارانشیمال (Intrinsic)

- نکروز توبولی حاد
- صدمات بعد از ایسکمی (Hypotension)
- نفروتوکسین‌ها (مواد حاجب رادیوگرافی، بعضی از آنتی بیوتیکها، فلزات سنگین، بیهوش کننده‌ها)
- سموم (اتیلن گلیکول، متانول و تتراکلریدکربن)، حلالهای آلی، داروها
- آزاد شدن رنگدانه‌ها (میوگلوبین و هموگلوبین)
- حوادث زایمانی (سقط عفونی، اکلامپسی، خونریزی از رحم)
- انسداد توبولی (اسید اوریک، سولفونامید، پروتئین بنس جونز، هیپرکلیسمی)
- صدمات گلوMERولی
- گلوMERونفریت سریع پیش رونده (RPGN)
- واسکولیت‌ها (لوپوس اریتماتوز SLE، پلی آرتریت نودوزا)
- گلوMERونفریت بعد از عفونت استرپتوکوکی

۳ - علل بعد کلیوی (Post Renal)

- انسداد مثانه
- انسداد مجرای ادرار
- انسداد گردن مثانه (هیپرتروفی یا سرطان پروستات، عفونت مثانه)
- انسداد دو طرفه حالبها
- سنگ یا کریستال (اوریک اسید)
- لخته خون
- تومور
- نکروز پاپیلار
- فیبروز بعد صفاتی
- انسداد بعد از عمل جراحی

جدول ۲ - علل دارویی بوجود آمدن

نارسایی حاد کلیه

■ داروهای موثر در توبول پروگزیمال

□ آمینوگلیکوزیدها

□ گلیکولها

□ آمفوتریسین - B

□ پنی میکسین - B

□ سفالوریدین

□ ریفاپین

■ داروهای موثر بر گنومرولها

□ هرویین

□ پروبنسید

□ هیدرالازین

□ پروکابین آمید

□ پنی سیلامین

■ داروهای موثر بر شریانچه‌های کلیوی

□ آلوپورینول

□ سولفونامیدها

□ پنی سیلین G

□ تیازیدها

□ پروپیل تیواوراسیل

■ داروهای موثر بر توبول دیستال

□ آمفوتریسین - B

□ لیتیم

□ مسمومیت با ویتامین D

■ داروهای موثر بر اینتر استیشیال

□ استامینوفن

□ پنی سیلین

□ آسپیرین

□ متی سیلین

□ ریفاپین

بیماران ARF با مشکل Pre Renal یا Intrinsic

اصولاً دچار الیگوری می‌شوند، در حالی که

بیماران با مشکل Post Renal دچار آنوری و یا

نوسانی بین آنوری یا پلی اوری می‌شوند.

یک کلیه سالم برای تولید برون ده ادراری

طبیعی روزانه ۱۸۰ لیتر خون را تصفیه کرده و

۹۹٪ آن را باز جذب می‌کند که تفکیک انواع

نارسایی حاد کلیه به وسیله علایم و نشانه‌های

مشتمل شده از غلظت مواد در ادرار و پلاسما

امکان پذیر می‌گردد. به طوری که اسمولالیت

ادرار علامت مطمئنی برای تشخیص قابلیت دفع

کلیه است و غلظت بیش از ۵۰۰ میل اسمول در

لیتر نشانه‌ای برای کاهش مایع وارد شونده به

کلیه است و غلظت کمتر از 250 mos/lit علامت

کاهش عملکرد خود کلیه می‌باشد.

در نکرول توبولی حاد، نفرون توانایی خود

را در باز جذب سدیم سدیم فیلتره شده از دست می‌دهد

بنابراین غلظت سدیم ادرار بیش از ۴۰ mEq/Lit

خواهد بود. غلظت کمتر احتمالاً هنگامی است که

شدت ناتوانی کلیه زیاد نباشد و در نارسایی

حاد پیش کلیوی غلظت سدیم ادرار کمتر از

۲۰ mEq/Lit می‌باشد.

نسبت‌های غلظت مواد موجود در ادرار و

پلاسما ما را در تشخیص نوع نارسایی حاد کلیه

یاری می‌دهد. نسبت کراتینین ادرار بر پلاسما

کمتر از ۲۰ و نسبت اوره ادرار بر پلاسما کمتر از

۳ نشان دهنده نارسایی حاد کلیوی مربوط به

خود کلیه است، زیرا توانایی خود کلیه در باز

جذب مجدد مواد فیلتر شده کاهش پیدا کرده و در

بیماران Pre Renal - ARF نسبت کراتینین ادرار

بر پلاسما بیش از ۴۰ و نسبت اوره ادرار بر

پلاسما بیش از ۸۰ می‌باشد (۹).

افزایش حدود ۲-۱ mg/dl در روز در کراتینین سرم نشانگر کاهش شدید عملکرد گلومرولی است. افزایش بیشتر ممکن است با تجزیه فیبرهای عضلانی (رابدومیولیز) در ارتباط باشد و افزایش کمتر نشانگر این است که شدت بیماری زیاد نبوده و یا بیمار از نارسایی حاد کلیه Pre Renal رنج می‌برد.

اوره و هموستاز کراتینین به صورت قابل توجهی در ARF تغییر نمی‌کند. اورمی و هایپرکلیسمی امکان دارد باعث افزایش غلظت کراتینین سرم شود. داروهای مثل تری متوپریم و سولفامتوکسازول و سایمتیدین باعث افزایش کراتینین سرم می‌شوند و کلیرانس کراتینین را بدون تغییر در GFR از راه رقابت برای ترشح توبولی کاهش می‌دهند.

Flucytosine و تعدادی از سفالوسپورین‌ها از جمله: Ceforanide, Cephalotin, Cefoxitin با تعیین آزمایشگاهی کراتینین سرم و ادرار تداخل دارند در حالی که: Ceftazidime, Cefamandole, Cefotaxime, Moxalactam, Cefotaxime این تداخل را ندارند.

وجود سلولهای اپی تلیال و CAST در ادرار نشانگر نکروز توبولی حاد ATN (Acute Tubular Necrosis) بوده و پروتئین اوری واضح و هماچوری نشانگر گلومرولونفریت می‌باشد (۱۰).

B₂ میکروگلوبولین یک پروتئین با وزن مولکولی پایین است که به وسیله خیلی از سلولهای انسانی تولید می‌شود. این پروتئین در گلومرولها فیلتر شده، باز جذب می‌شود و همچنین به وسیله سلولهای لوله خمیده نزدیک متابولیزه می‌شود. در بیمارانسی که

آمینوگلیکوزید دریافت کرده‌اند، افزایش B₂ میکروگلوبولین ۵ برابر بیش از حد نرمال و حداقل برای ۵ روز قبل از ایجاد افزایش در غلظت کراتینین سرم دیده شده است که می‌تواند در تشخیص کمک کننده باشد.

امروزه از طریق تخمین کسر دفعی سدیم می‌توان پاکسازی سدیم را با پاکسازی کراتینین مرتبط کرد. سدیم در افراد دچار ازوتمی پیش کلیوی، به میزان زیاد از مایع تراوش شده در گلومرول باز جذب می‌شود تا حجم داخل عروقی افزایش یابد. ولی وضع در افراد دچار نارسایی حاد کلیه به این صورت نیست زیرا یاخته‌های اپی تلیال در افراد دچار ARF، صدمه دیده‌اند و از سوی دیگر در هر دو حالت، کراتینین کمتر از سدیم باز جذب می‌شود. نتیجه آن است که کسر دفعی سدیم در ازوتمی پیش کلیوی اصولاً کمتر از ۱٪ ولی در بیمارانی که دچار ARF ایسکمیک یا نفروتوکسیک هستند، کسر دفعی سدیم معمولاً بیش از ۱٪ است. فرمول بدست آوردن کسر دفعی سدیم به صورت زیر می‌باشد:

کراتینین ادرار X میزان سدیم پلاسما / 100
کراتینین پلاسما X میزان سدیم ادرار = کسر
دفعی سدیم (%) (۱۰).

پیش بینی بیماری Prognosis

پیشرفت در زمینه پزشکی منجر به گسترش بیشتر نارسایی حاد کلیه (ARF) در بیماران نسبت به گذشته شده است. در مطالعه‌ای میانگین زمان تشخیص ARF تا زمان مرگ ۱۲/۵ روز بوده و درصد مرگ و میر در این بیماران ۶۲٪ و در صورتی که با عفونت خونی همراه باشد به ۸۲٪ می‌رسد. ۶۷٪ مرگ‌های ایجاد شده ۷ روز یا

بیشتر بعد از تشخیص اتفاق افتاده است و همین‌طور ۸۵٪ مرگ و میرها، ناشی از نکروز توبولی حاد (ATN) بوده است.

ARF، در خونریزی گوارشی، سپتی سمی و اسیدوز متابولیک و بیماریهای نورولوژیک وخیم‌تر می‌شود که این مشکلات در بیماران الیگوریک بیشتر از بیماران غیر الیگوریک می‌باشد.

عوامل خطر مرتبط با مرگ و میر در بیماران ARF عبارتند از: نارسایی تنفسی، یرقان، مشکلات قلبی - عروقی، فشارخون پایین، افزایش کاتابولیسم، الیگوری، سن، کاهش هوشیاری و بیماری نئوپلاستیک (۱).

درمان

درمان ARF شامل موارد پیشگیری کننده، مراقبتهای حمایت کننده و درمانهای پیشنهاد شده می‌باشد.

درمان پیشگیری کننده Preventive therapy

نارسایی حاد کلیه (ARF) قابل پیشگیری است و یا به عبارتی امکان محدود کردن شدت بیماری با تشخیص سریع آن وجود دارد.

این درمان شامل تشخیص سریع علت (جدول ۱)، تصحیح سریع حجم، برون ده قلبی، انسداد عروقی در نارسایی حاد پره رنال و بر طرف کردن انسداد در موارد Post Renal می‌باشد. پیشگیری ARF شامل کنترل بیماریهای سیستمیک ایمنولوژیک و نیز جلوگیری از اثر نفروتوکسین‌ها می‌باشد که مانیتور نمودن صحیح آمینوگلیکوزیدها،

هیدراته نمودن بیمار قبل از درمان با سیس پلاتین و دادن آلوپورینول جهت کاهش میزان اسید اوریک و قلیایی نمودن ادرار در موارد مصرف دوزهای بالای متوترکسات از جمله این اقدامات پیشگیری کننده می‌باشد (۱).

درمان حمایت کننده Supportive therapy

از آنجایی که ARF تا هفته‌ها پس از شروعش نیز ادامه می‌یابد، توجه طولانی مدت به درمانهای حمایت کننده لازم است و محاسبه دقیق نوع و مقدار مایعات وریدی که باید روزانه تجویز شود، کاملاً حیاتی است و غلظت همه انفوزیونهای تجویز شده و مقدار سرم لازم در دوزهای متناوب باید ارزیابی شود و حجم جایگزین شونده می‌تواند با اندازه‌گیری مایع از دست رفته محاسبه گردد. مایع از دست رفته غیر محسوس در بیماران تب دار حدوداً به مقدار ۱۰٪ به ازای هر ۱ درجه فارنهایت در افزایش درجه حرارت، اضافه می‌شود. انتخاب سرم باید بر اساس نیاز بیمار به مایعات کلوییدی یا کریستالوئیدی و احتیاج بیمار به الکترولیت و کالری صورت گیرد. اختلالات مهم الکترولیتی در نارسایی حاد کلیوی شامل: هایپرکالمی، هایپرفسفاتمی، هایپرمیگزیمی و هایپراوریسمی می‌باشد.

هایپرکالمی در ARF به سه شکل خفیف، متوسط و شدید می‌باشد که در موارد خفیف (کمتر از ۵/۵ میلی مول در لیتر) از طریق کم کردن پتاسیم غذا و اجتناب از مصرف مدرهای نگهدارنده پتاسیم می‌توان آن را درمان کرد. درجه متوسط هایپرکالمی (۵/۵ - ۶/۵ mmol/lit) را می‌توان از طریق مصرف رزینهای مبادله

کننده یون که به پتاسیم متصل می‌شوند، نظیر سدیم پلی استیرن سولفونات (Kayexalate) به میزان ۱۵ تا ۳۰ گرم (هر سه یا چهار ساعت) به همراه سوربیتول (۱۰۰-۵۰ میلی‌گرم از محلول ۲۰٪) از راه خوراکی کنترل نمود. درجه شدید هایپرکالمی ($K > 6.5 \text{ mmol/lit}$) که بیمار علائم الکتروکاردیوگرام (برادیکاردی، پهن شدن کمپلکس QRS، ایست قلبی و آریتمی بطنی) را نیز دارد، با تزریق کلسیم گلوکونات ۱۰٪ به میزان 10 ml به صورت وریدی از طریق سیاهرگ (ظرف مدت ۵ دقیقه) باعث می‌شود اثر هایپرکالمی بر روی قلب، اعصاب و عضله خنثی گردد و همین طور از انسولین کریستال به میزان ۱۰ واحد به اضافه دکستروز ۵۰٪ به میزان ۵۰ میلی‌لیتر استفاده می‌شود که ظرف مدت ۶۰-۳۰ دقیقه باعث ورود پتاسیم به داخل سلول گشته و اثرش تا چند ساعت باقی می‌ماند.

بی‌کربنات سدیم نیز به میزان ۸۰-۴۰ میلی‌اکی والان به صورت وریدی (که ظرف مدت ۵ دقیقه تزریق می‌شود) باعث ورود سریع پتاسیم به داخل سلول می‌شود و اثرش تا ۲ ساعت باقی می‌ماند و در صورتی که اقدامات درمانی فوق جهت کاهش هایپرکالمی موفق نباشد، اقدام به دیالیز می‌شود. هایپر فسفاتمی ناشی از کاهش دفع فسفات، عارضه رایج نارسایی حاد کلیه می‌باشد که جهت رفع این مشکل، محدودیت در دریافت فسفات و تجویز آنتی اسیدهای متصل شونده به فسفات (نمکهای آلومینیومی و یا سوکرافیت) لازم است.

آنتی اسیدهای حاوی منیزیم در ARF نباید استفاده شود زیرا که این بیماران بالقوه آمادگی ایجاد هایپر منیزیمی را دارند.

اسیدوز مشکل دیگر این بیماران است که اگر غلظت بیکربنات سدیم کمتر از 15 meq/lit یا PH آن کمتر از ۷/۲ باشد، درمان به وسیله سدیم بیکربنات صورت می‌گیرد (۱۲).

هایپراوریسمی نیز در این بیماران به وجود می‌آید که بهترین روش، محدود کردن غذا و کاهش پروتئین روزانه مصرفی تا حدود ۰/۶ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن می‌باشد.

خونریزی ناشی از اورمی معمولاً به تصحیح کم‌خونی، تجویز دسموپرسین یا استروژنها پاسخ می‌دهد. عفونت عامل اصلی مرگ و میر در بیماران ARF می‌باشد و در این میان مجاری ادراری و قسمت تنفسی تحتانی بیشتر در معرض عفونت خواهند بود. لازم به ذکر است که در صورت عدم وجود علائم بالینی عفونت، آنتی‌بیوتیک توصیه نمی‌شود.

درمانهای پیشنهادی Proposed therapy

برای درمان ازوتمی پیش کلیوی ناشی از کاهش حجم بایستی بر اساس ترکیب مایع از دست رفته این کاهش حجم جبران شود، مثلاً کاهش حجم ناشی از خونریزی، با تجویز RBC متراکم به اضافه نرمال سالین جبران می‌شود. در حالی که برای جبران پلاسما از دست رفته در سوختگی و پانکراتیت، محلول نرمال سالین به تنهایی مناسب می‌باشد.

مایعات دفع شده از طریق ادراری و گوارشی معمولاً هایپوتونیک هستند که اگر از دست دادن مایع از این طریق باشد از محلولهای سالین هایپوتونیک (محلول نمکی ۰/۴۵ درصد) به عنوان مایع جایگزین اولیه توصیه می‌شود و ادامه درمان بایستی بر اساس اندازه‌گیری حجم

و مقدار یون موجود در مایعات دفع شده و یا مایعات درناز شده صورت گیرد.

روشهای زیادی در کاهش آسیب و یا تسریع بهبود نارسایی حاد نفروتوکسیک و ایسکمیک در کلیه مورد بررسی قرار گرفته اند که اگر چه بسیاری از آنها از لحاظ تجربی سودمند بوده اند و لیکن در مورد انسان، یا **کاملاً مؤثر** واقع نشده و یا سمیت بسیاری در پی داشته اند که استفاده از آنها را محدود کرده است که به بعضی از این درمانها در زیر اشاره می شود: (۶)

مانیتول Mannitol

از درمانهای پیشنهاد شده مانیتول می باشد که یک الکل ۶ کربنه و با وزن مولکولی ۱۸۲ می باشد که به عنوان دیورتیک اسموتیک عمل می کند. مدلهای حیوانی مفید بودن مانیتول را در افزایش برون ده ادراری و کاهش شدت ARF و به همان اندازه، عمل آن را به عنوان پیشگیری کننده در ARF متعاقب اختلال نفروتوکسیستی تایید می نمایند.

مکانیسم عمل مانیتول افزایش فشار فیلتراسیون، کاهش تورم سلولهای آسیب دیده، بهبود جریان خون کلیوی، کاهش ویسکوزیتی و تحریک پروستاگلاندینها یا گشادای عروق از طریق مهار سیستم رنین-آنژیوتانسین و از بین بردن سلول متعادل کننده کلسیم و کاهش فیلتراسیون آلبومین می باشد.

در یک مطالعه بیمارانی که مانیتول دریافت کرده بودند، غلظت کراتینین سرمشان متعاقب درمان به طور قابل توجهی کمتر از بیمارانی بود که کریستالوئید دریافت کرده بودند (۱۳).

دیورتیکهای لوپ Loop diuretics

دیورتیکهای لوپ همچون اتاکرینیک اسید، فوروزماید و بوتانید با اثر بر قسمت صعودی هنله، مقدار ادرار را افزایش می دهند. اثر مفید فوروزماید در نکروز توبولی حاد (ATN) به علت راندن ضایعات سلولی از توبولهای کلیوی، افزایش جریان خون کلیوی، بهبود فیلتراسیون و یا ترکیبی از مکانیسمهای فوق می باشد. افزایش RBF به علت گشادای آرتریولهای کورتکس کلیوی است که با مهار سیستم رنین-آنژیوتانسین به وسیله افزایش میزان سدیم موجود در توبول دیستال و شبکه juxtaglomerular ایجاد می شود. اتاکرینیک اسید با دوزهای 50 - 200 mg خاصیت دیورتیکی خود را در ATN نشان می دهد که گزارشات متعددی مبنی بر سمیت شنوایی این دارو، استفاده آن را محدود ساخته است.

بوتانید در دوزهای برابر، قویتر از فوروزماید می باشد و اثرات مفیدی در درمان CHF و ادم نشان داده است (۱۴).

دوپامین Dopamine

اثر دوپامین بر همودینامیک بدن از طریق افزایش برون ده قلبی است و مستقیماً در گشادای سرخرگهای کلیوی از طریق گیرندههای دوپامینرژیک در عروق کلیه نقش دارد. اثر دوپامین بر رسپتورهای دوپامینرژیک با دوزهای ۵-۱۰ mcg/kg/min امکان پذیر است. دوپامین RBF را تقویت می کند، باز جذب توبولی را مهار کرده و بنابراین به مقدار ادرار و کلیرانس کلیوی می افزاید. این دارو در دوزهای بالاتر از 20 mcg/kg/min با اثر بر رسپتورهای آلفا باعث تنگی عروق کلیوی می گردد.

تحقیقات نشان داده است که اگر چه فوروزماید به تنهایی با دوز (IV) 200 - 400 mg در طبیعی کردن ادرار با شکست مواجه شده ولیکن ترکیب دوپامین و فوروزماید در بیماران ARF با مشکل لیگوری متوالی، ادرار قابل توجه و یکنواخت ایجاد کرده است (۱۴).

گلیسین Glycine

مطالعات *In vitro* نشان داده است که گلیسین یک اثر پیشگیری کننده در آسیب به سلولهای توبولی کلیه را دارد که مکانیسم اثر آن به روشنی معلوم نیست و به نظر می آید که عمل آن غیر از افزایش کلسیم داخل سلولی باشد. اثرات قوی پیشگیری کننده گلیسین در *In vivo* می تواند در اثر وازودیلاتاسیون عروق کلیه صورت بگیرد که البته در بعضی از مطالعات حیوانی اثرات زیان آوری از این دارو مشاهده شده است (۱۵).

(ANP) Atrial Natriuretic Peptide

از آنجا که ANP با افزایش ضریب فیلتراسیون گلومرولی (Kf) و افزایش مقاومت شریان و ابران باعث افزایش GFR می شود، به نظر می آید که داروی انتخابی برای برطرف کردن اختلالات همودینامیکی در ARF باشد. مطالعاتی در خصوص مفید بودن ANP در ARF وجود دارد و لیکن در خصوص استفاده جامع از آن تحقیقات بیشتری لازم است (۱۶).

Growth Factors

در یک مطالعه در RAT مفید بودن EGF (Epidermal Growth Factor) در نارسایی حاد کلیه ایسکمیک مفید بوده است که مطالعات در

زمینه استفاده آن در انسان محدود می باشد و به نظر می آید به دنبال مصرف فاکتور رشد افزایش در سنتز DNA به وجود می آید و همین طور فاکتور رشد خاصیت میتوزنیک برای سلولهای توبول پروگزیمال را دارد (۱۷).

Nitric oxide synthese inhibitors

علی رغم نتایج دلگرم کننده در خصوص داروهای جلوگیری کننده از سنتز نیتریک اکسید بخصوص در شوک و سپتیک، مستندات موجود نشان می دهد که ممکن است به دنبال مصرف این داروها کارایی کلیه از دست برود که می تواند در اثر تشدید انقباض عروق کلیه به صورت غیر قابل برگشت باشد (۱۸).

Endothelin Receptor Antagonists

در مطالعاتی در Rat نشان داده شده که آنتاگونیست گیرنده آندوتلین A₁ (BQ123) در نارسایی حاد کلیه ناشی از ایسکمی می تواند مفید باشد که مطالعات بیشتری در این خصوص در حال انجام است (۱۹).

دیالیز

همودیالیز، دیالیز صفاقی و هموفیلتراسیون در مراحل مختلف ARF به کار می رود. دیالیز در هائیرکالمی مقاوم به درمان، ادم ریوی به علت افزایش حجم، ازوتمی پیش رونده و شدید، انسفالوپاتی، تشنج، بروز تهوع و استفراغ (ثانویه به اورمی)، اختلالات خونریزی دهنده، پریکاردیت، اسیدوز مقاوم به درمان و خونریزی گوارشی ناشی از اولسرپپتیک که به درمان کلاسیک جواب ندهد، به کار می رود.

ویژه‌ای در تعیین دوز داروها در طی درمان ARF
مبذول داشته و تا زمانی که GFR بهبود نیافته، نباید
دوز داروهای مصرفی بالا برده شود. در ضمن
تشخیص ARF در حد امکان بایستی سریع انجام
شده و به درمان آن اقدام شود (۲۰).

بر اساس مطالعه‌ای که در ۲۱ بیمار ARF
صورت گرفته، دیالیز منجر به کاهش قابل
ملاحظه‌ای در BUN و سرم به همراه تنظیم حجم
و الکترولیت شده است.
با در نظر گرفتن موارد ذکر شده بایستی توجه

منابع:

1. Henry J. Mann, David W. Fuhs, and Carl A. Hemstr: Acute Renal Failure. Drug Intelligence and Clinical Pharmacy 1986; 20:421-437
2. Brivet F, Kleinknecht D, Landaï, P: Acute renal failure in intensive care units. Causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality. Crit Care Med 1996; 24:192-198
3. An etiology, diagnosis, treatment and prognosis of acute renal failure in an intensive care unit. Resuscitation 1979; 7:95-100
4. Kellerman PS, Bogusky RT: Microfilament disruption occurs very early in ischemic proximal tubule cell injury. Kidney Int 1992; 42:896-902
5. Bohle a, Christensen j, Kokot f, Osswald H, Schubert B, Kendziorra H, Pressler H, Marcovic-Lipkovski J: Acute renal failure in man: new aspects concerning pathogenesis. A morphometric study. Am J Nephrol 1990; 10 : 374-388
6. Ritz E. Zelerms, pathogenesis of Acute Renal Failure: New Aspects Nephron 1997; 76: 130-142
7. Peterson O W, Gabbai FB, Myers RR, Mizisin AP, Blantz RC: A single nephron model of acute tubular injury: Role of tubuloglomerular feedback, Kidney Int 1989; 36: 1037-1044
8. Harrison's Principles of Internal Medicine. Acute Renal Failure 14th. Edition 1998; Chap. 270
9. Miller TR, Anderson RJ., Linassl, et al. Urinary diagnostic indices in acute renal failure.
10. Guaydrp, Meatherali RCc, Macauley PA. Interference of selected second-and third generation cephalosporins with creatinine determination. Am J Hosp Pharm 1983; 40: 435-80
11. Schentag JJ> Aminoglycosides. In: Evans WE, Schentag JJ < Jusko WJ, eds. Applied pharmacokinetics. San Francisco: Applied Therapeutics Inc., 1981; 174-209
12. Ross AD., Angaran DM. Colloids vs. crystalloids-a continuing controversy. Drug Intell Clin Pharm 1984; 18: 202-12
13. Johnston PA, Bernard DB, Perrin NS, Levinskyng. Prostaglandins mediate the vasodilatory effect of mannitol in the hypoperfused rat kidney. J Clin Invest 1981; 68: 127-33
14. Epsteinm, Schneiders, Befeler B. Effect of intrarenal furosemide on renal function and intraenal hemodynamics in acute renal failure. Am J Med 1975; 58: 510-6
15. Heyman SN, Brezis M, Epstein FH, Spokes K, Rosen S: Effect of glycin and hypertrophy on renal outer medullary hypoxic injury in ischemia reflow and contrast nephropathy. Am J Kidney Dis 1992; 19: 578-586
16. Gianello p, Poelaert D, Ramboux A, Suifflet JP< Berbinschi A, Donckier J, Ketelslegers J<M, Lambotte L, Alexandre G: Beneficial effect of atrial natriuretic factor on ischemically injured kidneys in the rat. A new approach to improve early renal function. Transplantation 1988; 45: 860-863
17. Coimbra TM, Cieslinski DA, Humes HD: Epidermal growth factor accelerates renal repair in mercuric chloride nephrotoxicity. Am J Physiol 1990; 259: F438-F443
18. Petros A, Bennett D, Vallance P: Effect of nitric oxide synthase inhibitors on hypotension in patients with septic shock. Lancet 1991; 338: 1557-1558
19. Cantlèy LG, Spokes K, Clark B, Mc Mahon EC, Carter J, Epstein FH: Role of endothlin and prostaglandins in radiocontrast-induced renal artery constriction. Kidney Int 1993; 44: 1217-1223.
20. Teschanpe, Baxter CR, O'brien TF, Freyhof JN<Hall WH. Prophylactic hemodialysis in the treatment of acute renal failure. Ann Intern Med 1960; 53: 992-1016