

القصور الكلوي الحاد التالي للعلاج بالأمينوغليكوزيدات

الدكتور حسين سعيد *

(قبل للنشر في 2003/9/15)

□ الملخص □

تمت دراسة /51/ حالة قصور كلوي حاد (ق.ك.ح) تالٍ للعلاج بالأمينوغليكوزيدات خلال أعوام 1998-2001 حيث تميزت هذه الحالات بشح البول وارتفاع نواتج الاستقلاب الأزوتي مع بعض الاضطرابات في شوارد الدم. لوحظ ازدياد خطر حدوث هذه الحالة عند بعض المرضى خاصة الكبار في السن وفي بعض الأمراض الكلوية المستبطنة مثل (اعتلال الكلية السكري ، الاعتلال البولي الانسدادي ، الكلية عديدة الكيسات) وأحياناً أقل عند المشاركة الدوائية مع السيفالوسبورينات وأقل من ذلك مع مدرات الفيروسميد.

تم إيقاف الدواء مباشرة بعد التشخيص وتم قبول الجميع في المشفى حيث أجريت لهم دراسة وظائف الكلية ، والتصوير بالأشعة فوق الصوتية. احتاج تسعة من المرضى للتحال الدموي أو البريتواني ، وتوفي سبعة منهم (13.7% من المجموع العام للمرضى) وتحسنت حالة بقية المرضى ، مع عودة الوظيفة الكلوية إلى الطبيعي خلال عدة أيام من إيقاف الأمينوغليكوزيد.

Acute Renal Failure, Induced by Aminoglycosides

Dr. Hussein Said*

(Accepted 15/9/2003)

□ ABSTRACT □

The use of aminoglycosides is fairly often complicated by acute renal failure (A R F), particularly so if normal doses are used and baseline renal function is impaired. The course of A R F and outcome of treatment have been analyzed in 51 patients. Hyperazotemia with marked oliguria is a specific feature of A R F, induced by nephrotoxic action of aminoglycosides. A R F was caused by a nephrotoxic effect of aminoglycosides or a combination of other factors: diabetic nephropathy, obstructive nephropathy, polycystosis kidney, or with drugs, Cephalosporin, and furosemid. 9 Patients died in spite of peritoneal dialysis or hemodialysis.

*Associate Prof –Faculty of Medicine – Tishreen University – Lattakia- Syria.

مقدمة :

تشكل الصادات الحيوية الأمينوغليكوزيدية حجر الزاوية في معالجة الإنتانات بسلبيات الغرام خلال العقدين الأخيرين ، وخاصة الإنتانات المكتسبة في المشافي ولقد تبين أن الامينوغليكوزيدات هي في الواقع سامة للكلى حتى بالجرعة العلاجية (1) ومن المعروف أن 16-30% من حالات ق.ك.ح ناجمة عن السمية الكلوية للعديد من الأدوية ، تشكل الأمينوغليكوزيدات العامل الرئيسي بينها (1-3). لذلك يبدو أن الإنسمام الكلوي بالأمينوغليكوزيدات في ازدياد مستمر وسوف يزداد خلال السنوات القادمة (4) ، ويتعلق هذا الارتفاع الواضح في حدوث السمية الكلوية بعدة عوامل : الاستخدام المتزايد للأمينوغليكوزيدات بجرعات عالية وازدياد مدة استخدامها. ولقد سهلت المراقبة الدورية (سريرياً ومخبرياً) الأكثر تواتراً للوظيفة الكلوية التعرف على هذه المشكلة.

ولقد تبين أن الإنسمام الكلوي بالأمينوغليكوزيدات يرتبط بكل من عدد المجموعات الأمينية الحرة في جزيئة الصاد الحيوي (5) وبدرجة الترابط بين الدواء والنسيج القشري الكلوي ، ونتيجة لهذه العلاقة قد يصل تركيز الدواء في المتن الكلوي حتى 20 ضعف تركيزه في المصل (6) ، فبعد حقنة مفردة يكون العمر النصفى للجنتاميسين في المصل 30 دقيقة ، بينما يكون في النسيج الكلوي 109 ساعات، ويفسر ازدياد العمر النصفى لهذه الأدوية في النسيج حدوث ق.ك.ح أحياناً بعد إيقاف الأمينوغليكوزيدات (5).

إن الأمينوغليكوزيدات (ستربتوميسين ، كاناميسين ، جنتاميسين ، توبراميسين ، أميكاسين) المستخدمة عملياً بشكل يومي ، تطرح بشكل رئيسي عن طريق الرشح الكبي ، مع حدوث عودة امتصاص جزئية لهذه الأدوية في الأنابيب الكلوية ، مع تراكمها في الجسيمات الحالة Lysosomes في البرانشيم الكلوي ، مما قد يؤدي إلى اضطراب وظيفي خلوي يسبب اضطراباً في المتقدرات مع نقص وظيفة عودة الامتصاص في الأنبوب القريب وبنقص الرشح الكبي خلال 5-7 أيام (2). ويترافق نقص عودة الامتصاص في الأنبوب القريب بزيادة أنزيمات الجسيمات الحالة وازدياد B2-Microglobulin في الدم (8،9) ولقد اعتبر J.Gatall (8) هذه الواسمات أكثر حساسية من الكرياتينين وقد تسمح بالتشخيص التفريقي بين الإنسمام الكلوي التالي للعلاج بالأمينوغليكوزيدات وبين ق.ك.ح الوظيفي.

يتظاهر الإنسمام الكلوي بالأمينوغليكوزيدات سريرياً بظهور ق.ك.ح غير مترافق عادة مع شح البول أو مع الزرام (7،8) مما يؤخر التشخيص. وتظهر الفحوص المخبرية شذوذات مميزة (مثل بيلة بروتينية خفيفة بيلة سكرية ،بيلة اسطوانية ، بيلة أنزيمية (9) مع آزوتيمية ، وشذوذات كهربية ، كما تضعف القدرة على تركيز البول (4). يختلف معدل حدوث الإنسمام الكلوي بالأمينوغليكوزيدات بين 5-25% (1،8) ويفسر هذه الاختلاف الكبير بتعدد اختلاف الواسمات المستخدمة في التشخيص (1،3) وبغض النظر عن ملاحظة ق.ك.ح التالي للعلاج بالجنتاميسين بجرعاته العلاجية الصحيحة (9) فإن الأذية الكلوية مرتبطة بالجرعة ، وبمدة العلاج وبنقص حجم الدم الجائل ، وبعدم المريض وبنقص الوارد من المغنزيوم والبوتاسيوم (4) وبالمشاركة الدوائية مع السيفالوسبورينات (8) ويوجد أمراض كلوية مستبنة (9).

أهمية البحث:

بما أن ق.ك.ح مرض هام يتطلب الاستشفاء وعلى الرغم من تطبيق التحال المكلف مادياً فما يزال معدل الوفيات العالي حتى الآن 15-20% (10،3) وبما أن فرصة الوقاية من حدوث ق.ك.ح التالي للعلاج بالأمينوغليكوزيدات والمقدرة بـ 5-25% (1، 8) من المرضى المعالجين هي بين أيدي الأطباء الذي قد يحدث عن جرعات زائدة غير مقصودة أو حتى في غياب عوامل خطورة ممهدة (11) من هنا تتبع الأهمية العملية لهذا البحث السريري خاصة أنها المرة الأولى التي يتم فيها مقارنة هذا الموضوع في سوريا.

أهداف البحث:

- 1- الملامح السريرية لـ ق.ك.ح التالي للعلاج بالأمينوغليكوزيدات .
- 2- دراسة عوامل الخطر : جرعة الدواء ،مدة العلاج ،عمر المريض ، المشاركة مع أدوية أخرى سامة ، وجود أمراض كلوية سابقة مستبطنة.
- 3- مراقبة تطور السمية الكلوية للأمينوغليكوزيدات.
- 4- اقتراح خطوط إرشادية للمعالجة بالأمينوغليكوزيدات وسبل الوقاية من ق.ك.ح التالي للعلاج بها.

طريقة البحث :

- قمنا بدراسة /51 حالة / ق.ك.ح ناجمة عن العلاج بالأمينوغليكوزيدات عند مرضى لم يتلقوا معالجة سابقة بمثل هذه الأدوية من الأمينوغليكوزيدات ولم يتلقوا -قبل هذه المعالجة- أية أدوية أخرى ذات سمية كلوية مثل مواد التخدير أو مواد التباين الشعاعي ، والتي راجعت مشفى الأسد الجامعي باللاذقية والوحدة المهنية لأمراض الكلية خلال أعوام 1998-2001 م حيث قمنا بتحليل أسباب حدوث ق.ك.ح آخذين بالاعتبار التاريخ المرضي للمرضى ، جرعة ومدة العلاج بالأمينوغليكوزيدات ، كما قمنا بإجراء الفحوص التالية لجميع المرضى
- 1- معايرة وظائف الكلية (البولة الدموية ، الكرياتينين ، حمض البول ، تصفية الكرياتينين) والمراقبة الدورية للتغيرات الحاصلة. بالإضافة للفحوص المخبرية المتممة مثل (سكر الدم ، شوارد الدم P, Ca, k, Na ، غازات الدم) .
 - 2- فحص بول وراسب مع جمع بول 24 ساعة لمراقبة تطور الإدرار ومعايرة البروتينات فيه ولحساب تصفية الكرياتينين .
 - 3- إجراء التصوير بالأشعة فوق الصوتية.

كانت جميع حالات الدراسة ناجمة عن الجنتاميسين والأميكاسين مع العلم أنها بالإضافة للتوبراميسين هي المتوفرة في سورية فقط من الأمينوغليكوزيدات وننوه إلى أن الستربتوميسين يستخدم في سوريا فقط في علاج التدرن حسب توجيه منظمة الصحة العالمية لم تسجل خلال فترة البحث أية حالة انسمام كلوي به .

النتائج والمناقشة :

درست حالات ق.ك.ح الناجمة عن العلاج بالجنتاميسين بجرعة 3-5 مغ/كغ/باليوم وعن الأميكاسين بجرعة 10-15 مغ/كغ/باليوم وأعطى كلا الدوائين بالحقن العضلي. وكان عدد الحالات الناجمة عن الجنتاميسين 24 حالة (47.06%) وعن الأميكاسين 27 حالة (52.94%) ونظراً للتقارب بين المجموعتين قررنا عدم الفصل بين الدوائين في دراسة العلاقة مع العوامل التي ستدرس لاحقاً.

ولم نلاحظ فرقاً هاماً في جنس المرضى حيث بلغ عدد المرضى الذكور 24 مريضاً (47.06%) وعدد المرضى من النساء 27 امرأة 52.94%. تم توزيع المرضى حسب العمر وفقاً للمجموعات الأربع التالية :

- المجموعة الأولى : 4 مرضى أعمارهم > 35 سنة أي 7.85%
- المجموعة الثانية : 8 مرضى أعمارهم بين 35-50 سنة 15.7%
- المجموعة الثالثة : 12 مريض أعمارهم بين 51-65 سنة 23.5%
- المجموعة الرابعة : 27 مريض أعمارهم < 65 سنة 52.94%

ويتضح مما سبق أن أعلى نسبة للإصابة هي عند الذين أعمارهم < 65 سنة وهذه النتيجة تتوافق مع الدراسات الأخرى (1 ، 8 ، 9) أي أنه كلما تقدم عمر المريض كلما زاد خطر حدوث ق.ك.ح التالي للأمينوغليكوزيدات ويعود السبب عادة للفشل في تحديد الجرعة الدوائية بما يتناسب مع انخفاض الرشح الكبي المشاهد مع التقدم في السن.

كما قمنا بدراسة العلاقة بين العلاج بالأمينوغليكوزيدات ضمن المنزل وبين العلاج ضمن المشفى مع العلم أن جميع المرضى قد قبلوا في المشفى لاحقاً بعد تشخيص ق.ك.ح. فلاحظنا أن ق.ك.ح خارج المشفى قد حدث عند 40 مريضاً (78.4%) وحدث داخل المشفى عند 14 مريضاً (21.6%) ويعزى هذا الفرق الواضح جداً إلى المراقبة الدورية المخبرية لوظائف الكلية لجميع مرضى المشفى منذ لحظة قبولهم ، بينما في المعالجة المنزلية غالباً ما يتم البدء بالأمينوغليكوزيدات دون مراقبة وظائف الكلية أو إجراء الدراسة بالأموح فوق الصوتية ، حيث لوحظ ذلك عند 31 مريض من أصل الأربعين.

كما قمنا بدراسة الملامح السريرية والمخبرية وفقاً لما يلي :

1- شح البول (>400مل/باليوم)	50 مريضاً	%100
2- الزرام >50مل/باليوم	مريض واحد	%100
3- نقص الرشح الكبي	51 مريض	%100
4- ضعف تركيز البول	45 مريض	%88.2
5- بيلة بروتينية >1غ/بول 24 ساعة	30 مريض	%58.8
6- بيلة دموية مجهرية	15 مريض	%29.3
7- ازوتيميا	51 مريض	%100
8- ارتفاع K^+	12 مريض	%23.5
9- نقص Ca^{++}	8 مرضى	%15.7

وكما هو واضح فإن شح البول والزرارام مع ارتفاع نواتج الاستقلاب الأزوتي قد سجلت عند جميع المرضى. وهو ما يتناقض مع العديد من الدراسات التي لوحظ فيها عدم حدوث شح البول (7 ، 8 ، 11). بينما يمكن لتحليل البول أن يظهر بيلة بروتينية لم تصل للمستوى النفروزي ، وبنسبة أقل بيلة دموية مجهرية.

يضعف تركيز البول عند 88.2% من المرضى وبنسبة مختلفة كما تحدث بشكل قليل شذوذات كهربية تتجلى بفرط K^+ ونقص Ca^{++} ، ولقد تم ملاحظة نمطين سريرين للسمية الكلوية : ولقد تميز النمط الأول ببداية تدريجية مع ارتفاع عابر لكرياتينين المصل والذي تراجع بسرعة بعد إيقاف الدواء ولقد شوهد عند ثمانية مرضى (15.7%) ولم يكن هنالك عوامل خطر مرافقة وكانوا جميعاً من المرضى الذين عولجوا في المشفى منذ البداية بينما تميز النمط الثاني بفقدان حاد ومتسارع للوظيفة الكلوية عند 43 مريض (84.3%) كان لدى معظمهم عوامل خطر مصاحبة (عمر متقدم ، تجفاف ، أمراض كلوية أخرى ، مشاركة دوائية) ، ولقد احتاج تسعة مرضى من النمط الثاني للعلاج بالتحال (أجري لستة منهم جلسة تحال بيريتواني اسعافي ولثلاثة منهم التحال الدموي). ولقد شفي مريضين فقط من الذين عولجوا بالتحال البريتواني وتوفي الباقون من الذين عولجوا بالتحال البريتواني بالإضافة للذين عولجوا بالتحال الدموي ، أي بلغ عدد الوفيات سبعة مرضى أي ما يعادل (13.7%) ويمكن تفسير ذلك بأن المرضى الذين عولجوا بالتحال كانت حالتهم السريرية سيئة للغاية وكلهم تجاوزوا الـ 60 سنة والجميع عولجوا في البدء ضمن الظروف المنزلية مما أخرج طلب الاستشارة الكلوية والاستشفاء ، لذلك نؤكد على ضرورة الاستشفاء المبكر لمثل هذه الحالات كي يسمح ذلك لنا بالبدء المبكر للتحال بنوعيه عند وجود حاجة له.

علاقة ق.ك.م مع الجرعة الدوائية ومدة المعالجة :

استعمل الجنتاميسين بجرعة 3-5 مغ /كغ/اليوم والاميكاسين بجرعة 10-15مغ /كغ/اليوم) بجرعتين أو ثلاثة جرعات يومياً وبالحقن العضلي عند جميع المرضى مما يؤكد ما ذكر في الأدب الطبي بأن الأمينوغليكوزيدات هي في الواقع مسلمات للكلية بالجرعات العلاجية. لقد لاحظنا أنه كلما طالقت فترة المعالجة لهذه الأدوية كلما زاد خطر السمية الكلوية كما هو موضح في الجدول التالي :

مدة العلاج	عدد المرضى	النسبة المئوية
1-3 أيام	8	15.6%
4-6 أيام	12	23.5%
7-10 أيام	13	25.4%
< 10 أيام	18	37.5%

ونشير هنا بأن المرضى الثمانية الذين كانت مدة معالجتهم أقل من 3 أيام كانوا في المشفى وسمحت المراقبة الدورية لوظائف الكلية بالتشخيص السريع وإيقاف العلاج ، أما المرضى الذين تجاوزت مدة العلاج العشرة أيام فلقد كانوا جميعهم قيد العلاج في الظروف المنزلية بدون مراقبة طبية دورية.

دراسة المشاركة الدوائية :

أصبح من المعروف أن مشاركة الأمينوغليكوزيدات مع السيفالوسبورينات تزيد من التأثير السمي للأمينوغليكوزيدات (11،8) وفي دراستنا لوحظت هذه المشاركة عند عشرة مرضى أي (19.6%) وكانت هذه المشاركة مع مختلف أجيال السيفالوسبورينات. كما لاحظنا حدوث ق.ك.ح عند سبعة مرضى (13.7%) كان العلاج بالأمينوغليكوزيدات مشاركاً لمدرات الفيروسيמיד ويعتقد أن الفيروسيמיד يزيد السمية الدوائية للأمينوغليكوزيدات عبر تأثيره على نقص الحجم، ومع ذلك لا يمكن استبعاد السمية المباشرة.

دراسة المشاركة مع التجفاف :

لوحظ ق.ك.ح التالي للأمينوغليكوزيدات مشاركاً للتجفاف عند عشرة مرضى (19.6%) كانوا جميعهم من المجموعة العمرية الرابعة <65 سنة وكان سبب التجفاف هو نقص الوارد الفموي وبدون تعويض كافي للسوائل بالطريق الوريدي. لذلك نلفت النظر للأهمية الفائقة لدور الإماهة الوريدية في الوقاية من ق.ك.ح عند المتقدمين بالسن والذين يتلقون أدوية تملك سمية كلوية ونوه أن التجفاف كان موجوداً لدى جميع المرضى الذين احتاجوا للعلاج بالتحال.

دراسة المشاركة مع الأمراض الكلوية الأخرى :

تم استجواب المرضى بشكل جيد حول وجود العديد من الأمراض الكلوية المستتطنة مثل (اعتلال الكلية السكري ، الحصيات ...) وأجري للجميع دراسة بالأموح فوق الصوتية. ويبين الجدول التالي نسبة المشاركة للق.ك.ح التالي للأمينوغليكوزيدات مع الأمراض الكلوية الأخرى.

النسبة %	عدد المرضى	
9.8%	5	1- اعتلال كلية سكري مع وظيفة كلوية طبيعية
13.7%	7	2- اعتلال بولي انسدادى (حصيات، ضخامة بروتينات، أورام ، تشوهات خلقية)
3.9%	2	3- كلية عديدة الكيسات

أي أن ق.ك.ح التالي للأمينوغليكوزيدات شوهد عند 27.4% من المرضى مشاركاً لمرض كلوي آخر. وللأسف الشديد كانت هذه الأمراض معروفة في التاريخ المرضي للمرضى من قبلهم ومن قبل الأطباء المعالجين ولم يكن لديهم أي تدهور سابق لوظائف الكلية بحيث كان من الممكن الوقاية من حدوث ق.ك.ح عندهم في حال المعالجة بصادات حيوية أخرى لا تملك سمية كلوية.

مراقبة تطور السمية الكلوية بالأمينوغلوكوزيدات :

تم إيقاف الجنتاميسين أو الأميكاسين عند جميع المرضى لحظة وضع التشخيص وكما ذكر سابقاً حدثت الوفاة عند 13.7% على الرغم من معالجتهم بالتحال أما بقية المرضى فتمت متابعتهم سريرياً (عودة الإدرار وعودة الوظائف الكلوية إلى الطبيعي) وفقاً للجدول التالي :

7 أيام	4-6 أيام	1-3 أيام	
6 مرضى	15 مريض	23 مريض	عودة الإدرار
9 مرضى	20 مريض	15 مريض	عودة Cr والبولة للطبيعي

وكما هو واضح من الجدول فإن عودة الإدرار غالباً ما تسبق عودة الكرياتينين والبولة الدموية إلى مستوياتها الطبيعية ونود التنويه إلى أن الحالات التي تأخرت عن 7 أيام كانت تعاني من الاعتلال البولي الانسدادي والتي احتاجت لمداخلات جراحية (تفيم كلية أو مثانة وفي مراحل لاحقة استئصال الحصى أو البروستات جراحياً).

المقترحات والتوصيات :

تسمح لنا هذه الدراسة بالعديد من المقترحات والتوصيات للوقاية من حدوث ق.ك.ح التالي للعلاج بالأمينوغلوكوزيدات :

- 1- عدم العلاج بالأمينوغلوكوزيدات إلا بعد دراسة وظائف الكلية مخبرياً (بولة دموية والكرياتينين) وإجراء التصوير بالأمواج فوق الصوتية خاصة لدى الكبار بالسن.
- 2- الابتعاد ما أمكن عن علاج الكبار بالسن بالأمينوغلوكوزيدات لفترة مديدة وخاصة في حالة التجفاف أو وجود مرض كلوي مستبطن وفي حالة الضرورة القصوى يجب الاستخدام بالجرعات الدنيا ولفترة قصيرة ومع إمامة وريدية جيدة.
- 3- عدم المشاركة بين الأمينوغلوكوزيدات والسيفالوسبورينات إلا في الحالات الخطيرة المهددة للحياة مثل الصدمة الإنتانية.
- 4- الإمامة الفموية الجيدة (3لتر باليوم) أو الوريدية عند العلاج بالأمينوغلوكوزيدات للوقاية من حدوث ق.ك.ح .
- 5- إدخال الطرق المخبرية التي تسمح بمعايرة المستويات المصلية للأمينوغلوكوزيدات أثناء المعالجة خاصة عند وجود عوامل الخطر (السن المتقدم والمرض الكلوي) واستخدام معايرة B2-Microglobulin في الدم لتقدير اضطراب الوظيفة الكلوية الأنبوبية عند هؤلاء المرضى.
- 6- الاستشفاء المبكر لهؤلاء المرضى مع البدء المبكر للتحال البريتواني أو الدموي عند الضرورة .

المراجع:

.....

- 1- Cronin R. E: Aminoglycoside nephrotoxicity; pathogenesis and prevention. Clin Nephro. Vol 11. P. 251, 1989
- 2- Bennett W.M.; plamp C: Drug- related syndromes. Ann Intern Med. Vol 87; P. 582, 1987 .
- 3- Anderson R j; Lians S L: Nonoliguric Acute Renal Failure. N. Engl. J med. Vol 296 P. 1134, 1987.
- 4- BrinKer K., Cronin R E. : potassium depletion: Risk factor and consequence of gentamycin nephrotoxicity in: American society of nephrology symposium Boston. 1989 P.79 A (abstract).
- 5- Luft F C, Kleit S A: Renal parenchymal accumulation of aminoglycaside antibiotics in rats. J infec Dis. Vol 130:P. 686, 1994
- 6- Bennet W.M., Hartnett M.M. : Effect of sodium itake on gentamycin nephrotoxicity in the rat proc Soc. Exp. Biol Med. Vol. 151, P.736, 1996.
- 7- R.Rivers Sierra, A. Martinez Torres: Acute renal failure iduced by cephalosporins, Kanamycin and gentamycin. Urology and Nephrology Vol 2, P.50, 1989 .
- 8- Gatall J.M., Zamora L.: Effect of gentamycin on renal function in the rat. Nephron. Vol.62, P.337, 1998
- 9- Appel G. B, Neu.H.C: the nephrotoxicity of antimicrobial agents. N.Eng J. Med. Vol. 296, P. 722, 1997.
- 10- Schrier R.W. et al: Acute renal failure. Kidney Ent. Vol. 15, P. 205, 1997 .
- 11- Kaloyanidis G. I : Aminoglycoside nephrotoxicity // Diseases of the kidney (5th ed.) Edit. R.W. Schrier, C.W. Gottschalk.- Boston, 1993- P. 1131- 1164.