Preventive effect of Trimetazidine on contrast induced Acute Kidney Injury in patients with chronic kidney disease undergoing coronary angiography and angioplasty

Dr. Eyas Alkhayer*
Dr. Abdulfattah Abbas**
Kinan Esmail***

(Received 29 / 3 / 2024. Accepted 23 / 5 / 2024)

□ ABSTRACT □

Background: Contrast induced Acute Kidney Injury (CI-AKI) may be defined as Acute Renal Failure (ARF) that occurs within 24-72 hours of exposure to intra-venous or intra-arterial iodinated contrast media that cannot be attributed to other causes. CI-AKI occurs in up to 5% of hospitalized patients with normal renal function prior to injection of contrast media. It occurs more frequently in patients with renal impairment particularly if associated with diabetic nephropathy. Among all procedures utilizing contrast agents for either diagnostic or therapeutic purposes, coronary angiography and percutaneous coronary interventions are associated with the highest rates of CI-AKI. Trimetazidine has been described as a cellular anti-ischemic agent. Previous studies demonstrated that Trimetazidine prevents the deleterious effects of ischemia-reperfusion at both the cellular and mitochondrial levels and exerts an anti-oxidant effect. It inhibits excess release of oxygen free radicals, limits cellular acidosis, protects Adenosine Triphosphate (ATP) stores, reduces membrane lipid peroxidation and inhibits neutrophil infiltration.

Aim: to determine if adding TMZ to standard hydration therapy consistently reduces CI-AKI in patients with chronic kidney disease undergoing coronary angiography CAG and angioplasty

Methods and Results: This study was conducted on 94 patients having a eGFR between 89 and 30 ml/min and presenting for coronary angiography procedures. The patients were divided into two equal groups each including 47 patients where both groups received parenteral hydration in the form of isotonic saline at a rate of 1 mg/kg body weight per hour starting 12 hours before angiography and up to 12 hours thereafter. In Group 1, patients received additional medication in the form of trimetazidine 35 mg po twice daily for 72 hours and starting 48 hours before the procedure which was not received in group 2 (control). There was a significant difference regarding the rate of CI-AKI among TMZ versus control groups (8.5% vs 23.4%).

Conclusion: Administration of trimetazidine in a dose of 35mg twice daily orally in conjunction with standard early saline hydration is an effective method to prevent or reduce the incidence of contrast-induced Acute Kidney Injury following the administration of contrast media during coronary angiography procedures in patients with mild-moderate basal renal insufficiency.

Keywords: Trimetazidine, Acute Kidney Injury, contrast, coronary angiography and angioplasty.

Copyright **:**Tishreen University journal-Syria, The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

***Associate Professor – Department of Internal Medicine (Cardiology) – Faculty of Medicine – Tishreen University– Lattakia– Syria**
****Associate Professor – Department of Internal Medicine (Nephrology) – Faculty of Medicine – Tishreen University– Lattakia– Syria**
*****Postgraduate Student– Department of Internal Medicine (Cardiology) – Faculty of Medicine – Tishreen University– Lattakia– Syria**

دور التريميتازيدين في الوقاية من الأذية الكلوية الحادة المحدثة بالمادة الظليلة عند مرضى الداء الكلوي المزمن والذين سيخضعون لقسطرة قلبية تشخيصية وتداخلية

د. إياس الخير*

د. عبد الفتاح عباس**

كنان اسماعيل***

(تاريخ الإيداع 29 / 3 / 2024. قبل للنشر في 23 / 5 / 2024)

□ ملخّص □

المقدمة: يمكن تعريف الأذية الكلوية الحادة المحدثة بالمادة الظليلة (CI-AKI) على أنها قصور كلوي حاد (ARF) يحدث خلال 24-72 ساعة من التعرض للمادة الظليلة داخل الوريد أو داخل الشريان والتي لا يمكن أن تعزى إلى سبب آخر. تحدث CI-AKI في حوالي 5٪ من المرضى مع وظيفة كلوية طبيعية قبل حقن المادة الظليلة، وتحدث أيضاً بشكل أكبر عند المرضى الذين يعانون من تدني في الوظيفة الكلوية وخاصة مرضى اعتلال الكلية السكري. من بين جميع الإجراءات التي تستخدم المادة الظليلة سواء لأغراض تشخيصية أو علاجية، ترتبط القسطرة القلبية التشخيصية أو التداخلية بأعلى معدلات الإصابة ب CI-AKI.

تم وصف التريميتازيدين كعامل حامي للخلية وخاصة من أذية نقص التروية حيث أظهرت الدراسات أن التريميتازيدين يمنع التأثيرات الضارة لحوادث (إعادة التروية – نقص التروية) على المستويين الخلوي والمتقدري ويمارس تأثيراً مضاداً للأكسدة، ويمنع الإنتاج الزائد للجذور الأكسجينية الحرة، ويقلل من الحماض الخلوي، ويقلل الاستجابة الالتهابية ويمنع الارتشاح بالعدلات.

الهدف: تقييم دور التريميتازيدين (TMZ) في الوقاية من الأذية الكلوية الحادة المحدثة بالمادة الظليلة (CI-AKI) في المرضى الذين يعانون من قصور كلوي مزمن خفيف لمتوسط ويخضعون لقسطرة قلبية تشخيصية وتداخلية.

الطرق والنتائج: أجريت هذه الدراسة على 94 مريض لديهم تصفية الكرياتينين المقدرة بين 89 و30 مل / دقيقة والذين سيخضعون لقسطرة قلبية تشخيصية أو تداخلية. تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين متساويتين تضم كل منهما 47 مريضاً حيث تلقت كلا المجموعتين إماهة وريدية على شكل محلول ملحي فيزيولوجي بمعدل 1 مل / كغ من وزن الجسم في الساعة بدءاً من 12 ساعة بل القسطرة وحتى 12 ساعة بعد ذلك. في المجموعة الأولى، تلقى المرضى دواءاً إضافياً هو تريميتازيدين 35 ملغ مرتين يوميا لمدة 72 ساعة ويبدأ قبل 48 ساعة من الإجراء حتى يوم بعده ولم يتلقى مرضى المجموعة الثانية أي دواء (مجموعة المقارنة). كان هناك اختلاف كبير فيما يتعلق بمعدل CI-AKI بين مجموعة TMZ ومجموعة المراقبة (8.5% مقابل23.4%).

الخلاصة: إعطاء التريميتازيدين بجرعة 35 ملغ مرتين يوميا عن طريق الفم بالتزامن مع الإماهة الجيدة قبل القسطرة هو وسيلة فعالة لمنع أو تقليل حدوث الأذية الكلوية الحداة المحدثة بالمادة الظليلة عند المرضى الذين يعانون من قصور كلوي مزمن خفيف إلى متوسط ويخضعون لقسطرة قلبية تشخيصية وتداخلية.

الكلمات المفتاحية: التريميتازيدين، الأذية الكلوية الحادة، المادة الظليلة، قسطرة قلبية تشخيصية وتداخلية.

حقوق النشر :مجلة جامعة تشرين- سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص CC BY-NC-SA 04

* **أستاذ مساعد – قسم الأمراض الباطنة (أمراض القلب والأوعية) – كلية الطب البشري –جامعة تشرين – اللاذقية – سورية**

** **أستاذ مساعد – قسم الأمراض الباطنة (أمراض الكلية) – كلية الطب البشري –جامعة تشرين – اللاذقية – سورية**

*** **طالب ماجستير– قسم الأمراض الباطنة (أمراض القلب والأوعية) – كلية الطب البشري –جامعة تشرين – اللاذقية – سورية**

مقدمة:

يمكن تعريف الأذية الكلوية الحادة المحدثة بالمادة الظليلة (CI–AKI) على أنها قصور كلوي حاد (ARF) يحدث خلال 24–72 ساعة من التعرض للمادة الظليلة بالحقن داخل الوريد أوالشريان والتي لا يمكن أن تعزى إلى سبب آخر. (1)

في معظم الحالات CI–AKI يكون انخفاض عابر غير عرضي في وظيفة الكلية ولا يتظاهر بقلة تبول. (2)

مخبرياً تعرف بأنها زيادة مطلقة بمقدار 0.5 ملغ / دل (أو أكثر) أو زيادة نسبية بنسبة 25٪ (أو أكثر) في كرياتينين المصل القاعدي أو انخفاض إدرار البول إلى 30–60 مل / دقيقة. يصل الارتفاع في كرياتينين المصل إلى ذروته في اليوم الثالث إلى الخامس بعد التعرض للمادة الظليلة ويعود إلى القيمة القاعدية خلال 10–14 يومًا. (3)

يحدث CI-AKI فيما يصل إلى 5% من المرضى في المستشفى ذوي الوظيفة الكلوي الجيدة قبل حقن المادة الظليلة. (4)

يحدث هذا بشكل أكبر في المرضى الذين يعانون قصور كلوي مزمن خاصة إذا كان مرتبطًا باعتلال الكلية السكري. (5)

من بين جميع الإجراءات التي تستخدم المادة الظليلة سواء للأغراض التشخيصية أو العلاجية، ترتبط القسطرة القلبية التشخيصية أو التداخلية بأعلى معدلات CI–AKI. (6)

ويرتبط هذا بشكل رئيسي بحقن المادة الظليلة داخل الشريان، واستخدام جرعات عالية من المادة الظليلة.

عادةً ما يكون المرضى الذين يخضعون للقسطرة والمصابون بالأمراض الاكليلية في سن متقدمة ويعانون من أمراض أخرى مرافقة مثل أمراض الأوعية الدموية المحيطية وقصور القلب وارتفاع ضغط الدم والسكري والقصور الكلوي المزمن.

لقد ثبت أن استخدام المواد الظليلة منخفضة الأسمولية (LOCM) بدلاً من المواد الظليلة عالية الأسمولية (HOCM) مفيد في تقليل حدوث CI-AKI عند المرضى الذين يعانون من قصور كلوي مزمن خفيف لمعتدل سابق.

تتراوح نسبة حدوث CI-AKI حسب نوع المادة الظليلة المستعملة من 5% إلى 12% لـ HOCM و1–3% لـ LOCM. (7)

ذكرت الجمعية الأوروبية للتشخيص الشعاعي أن عوامل الخطر للقصور الكلوي الحاد يتمثل في وجود قصور كلوي مزمن موجود مسبقاً خاصة عندما يكون ثانوياً لاعتلال الكلية السكري، وأيضًا التجفاف، وقصور القلب الاحتقاني، والتقدم في العمر أكثر من 79 عاماً والاستخدام المتزامن للأدوية السامة للكلية. (8)

من الضروري استخدام كل الاحتياطات اللازمة لمنع الانسمام الكلوي بالمادة الظليلة. (8)

وقد تبين أن التريميتازيدين، الذي تم وصفه كعامل مضاد لنقص التروية الخلوية، يمنع التأثيرات الضارة لنقص التروية على المستويين الخلوي والمتقدري ويمارس تأثيرًا مضادًا للأكسدة. (8) فهو يمنع الإطلاق الزائد للجذور الأكسجينية الحرة، ويحد من الحماض الخلوي، ويحمي مخازن ATP، ويقلل من أكسدة دهون الغشاء الخلوي ويمنع تجمع العدلات والاستجابة الالتهابية. (8) يعتبر إعطاء تريميتازيدين (35 ملغ مرتين يومياً) وسيلة فعالة لمنع الأذية الكلوية الحادة الناجمة عن المادة الظليلة.

الهدف من التجربة:

تقييم تأثير التريميتازيدين فيما يتعلق بالوقاية من الأذية الكلوية الحادة الناجمة عن المادة الظليلة بعد القسطرة القلبية التشخيصية أو التداخلية عند مرضى القصور الكلوي المزمن الخفيف إلى المتوسط.

المرضى والطرق:

أجريت هذه الدراسة التجريبية في مستشفى تشرين الجامعي في الفترة ما بين نيسان 2023 ونيسان2024. تم قبول المرضى المسجلين في الدراسة لإجراء القسطرة القلبية مع تصفية الكرياتينين المقدرة eGFR بين 89 و30 مل / دقيقة والتي تعتبر قصور كلوي مزمن خفيف لمتوسط.

المرضى

تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين:

المجموعة الأولى: شملت 47 مريضاً تلقوا إماهة بالوريد على شكل محلول ملحي فيزيولوجي متساوي التوتر بمعدل 1 مل/كغ من وزن الجسم في الساعة بدءاً من 12 ساعة قبل القسطرة وحتى 12 ساعة بعدها بالإضافة إلى تريميتازيدين 35 ملغ مرتين يومياً عن طريق الفم لمدة 72 ساعة تبدأ قبل 48 ساعة من الإجراء.

المجموعة الثانية: ضمت 47 مريضاً تلقوا الإماهة الوريدية فقط كما هو مذكور أعلاه وتم اعتبارهم مجموعة المراقبة(الشاهد). أعطى جميع المرضى موافقة كتابية قبل تسجيلهم في الإجراء.

معايير الإدخال:

1. المرضى المرشحون لقسطرة قلبية انتخابية غير إسعافية
2. لديهم قصور كلوي مزمن خفيف إلى متوسط
3. التصفية الكلوية بين 30و89
4. العمر بين 18 و75 سنة

معايير الاستبعاد:

- قصور كلوي حاد
- قصور كلوي مزمن مع تصفية أقل من

30 مل /د

- وظيفة كلوية غير مستقرة
- فرط نشاط درق
- قصور قلب احتقاني NYHA IV
- – قصور قلب EF اقل من 35 %
- احتشاء قلب حاد يتطلب تدخل إسعافي
- صدمة قلبية
- تعرض سابق للمادة الظليلة لأي سبب كان خلال3ل7 أيام
- أي دواء للوقاية من CIN مثل ن أستيل سيستيين
- او أي دواء ضار كلويا خلال 24 ساعة قبل الى 24 ساعة بعد الاجراء
- مريض عولج ب حمض الاسكوربيك فيتامين سي خلال شهر من الاجراء
- مريض معروف بحساسية على تريمتازيدين
- باركنسون ...

ب. الطرق:

خضع جميع المرضى إلى ما يلي:

أولاً: التاريخ المرضي الكامل

ثانياً: الفحص السريري الكامل

ثالثاً: تخطيط القلب

رابعاً: التحاليل المخبرية الضرورية

تم تقييم كرياتينين المصل القاعدي وتصفية الكرياتينين المقدرة خلال أسبوع قبل الإجراء، و24 ساعة و72 ساعة بعد القسطرة القلبية. تم تقدير تصفية الكرياتينين من خلال معادلة كوكروفت–جولت. تساوي تصفية الكرياتينين المقدرة {((140– العمر بالسنوات) × الوزن بالكيلو جرام)/ (72xكرياتينين المصل بالمجم / ديسيلتر)}. يتم ضرب النتيجة بـ 0.8 عند الإناث.

خامساً: إجراء إيكو قلب للمرضى لتقييم الوظيفة الانقباضية

سادساً: البروتوكول المتبع:

تلقى جميع المرضى إماهة وريدية على شكل محلول ملحي متساوي التوتر بمعدل 1 مل/كج من وزن الجسم في الساعة بدءاً من 12 ساعة قبل الإجراء وحتى 12 ساعة بعد الإجراء والإجراء كان قسطرة تشخيصية أو تداخلية. المرضى الذين يعانون من تدني وظيفة البطين الأيسر مع قصور قلب تلقوا الإماهة الوريدية بمعدل 0.5 مل/كج من وزن الجسم في الساعة. تلقت الحالات في مجموعة تريميتازيدين 35 ملجم مرتين يومياً من تريميتازيدين عن طريق الفم لمدة 72 ساعة تبدأ قبل 48 ساعة من الإجراء وتستمر لمدة 24 ساعة أخرى بعد الإجراء.

تم مراقبة جميع المرضى لتطور CI–AKI، كزيادة مطلقة في كرياتينين المصل بمقدار 0.5 ملغ / دل، أو زيادة نسبية قدرها 25٪ في كرياتينين المصل القاعدية أو انخفاض تصفية الكرياتينين بمعدل 25% بعد 24 أو 72 ساعة بعد الإجراء مقارنةً بالمستوى القاعدي. المادة الظليلة المستعملة لدينا كانت سوية الأسمولية (Omnipaque 350 iohexol 755mg/ml).

النتائج والمناقشة

النتائج:

تم قبول 94 مريض يعانون من الخناق المستقر (الداء الإكليلي المزمن) ولديهم قصور كلية مزمن خفيف إلى متوسط في هذه الدراسة. خضع جميع المرضى لـ PCI على أساس اختياري. تضم هذه الدراسة 47 مريضاً تم تعيينهم بشكل عشوائي لمجموعة التريميتازيدين والذين أخذو الدواء وفق الجرعة الموصوفة سابقاً و47 آخرين تم تعيينهم عشوائياً لمجموعة الشاهد.

كانت المعالجة باستخدام الدواء (التريميتازيدين) جيدة التحمل دون أي أثار جانبية خطيرة أثناء المتابعة داخل المستشفى أو خارجها.

تراوحت أعمار المرضى بين 44 و77 بمتوسط عمر سنة 61، وشكل الذكور أغلب المرضى بنسبة 65%.

تمت مطابقة مجموعتي الدراسة فيما يتعلق بالعمر والجنس وعوامل الخطر الداء الإكليلي، ولم يتم العثور على فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين فيما يتعلق بمتوسط مستويات الهيموجلوبين والكوليسترول، والكرياتينين في الدم، ومعدل الرشيح الكبي (eGFR)، ومؤشر كتلة الجسم، ونوع الأدوية وتواتر تناولها عن طريق الفم قبل الإجراء وكذلك الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر عن طريق إيكو القلب.

يسرد الجدول 1 الخصائص الأساسية لمجموعتي الدراسة.

تم إجراء القسطرة لكل المرضى في مجموعتي الدراسة من خلال المدخل الفخذي.

تلقى المرضى في كلا المجموعتين حجم وسطي متماثل من المادة الظليلة مع وضع دعامات مناسب وعدد وسطي متماثل منها في كلا المجموعتين. لم يكن هناك فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين فيما يتعلق بالنتائج الوعائية الأولية والخصائص الإجرائية، مع وجود ميل نحو حدوث مضاعفات واختلاطات أقل في مجموعة التريميتازيدين، ولكن هذه النتائج لم تكن ذات دلالة إحصائية. يتم تلخيص البيانات المتعلقة بالقسطرة PCI في الجدول 2.

أظهر التحليل الإحصائي للكرياتينين في المصل المسجل وeGFR أن CI–AKI حدث في 4مرضى (8.5٪) في مجموعة تريميتازيدين، في حين أنه حدث في 11 مريضاً (23.4%) في مجموعة الشاهد (P <0.05).

على الرغم من أن مستوى الكرياتينين قبل الإجراء لم يختلف بشكل كبير بين كلا المجموعتين، كان مستواه ما بعد PCI أعلى في مجموعة الشاهد (P <0.05).

ويرد في الجدول 3 ملخص لقيم الكرياتينين وeGFR لكلتا مجموعتي الدراسة.

جدول.1 مقارنة الخصائص السريرية والدوائية والديموغرافية بين مجموعتي المرضى

المتغيرات	مجموعة التريميتازيدين +إماهة 47مريض	مجموعة المقارنة إماهة فقط 47مريض	P
العمر (سنة)	6.1±62.12	8.3±61.44	0.65
الجنس المذكر (ن%)	(%70.2)33	(%59.6)28	0.25
BMIمشعر كتلة الجسم كغ/م^2	2.05±24.89	1.6±24.60	0.42
التدخين (ن%)	(%80.9)38	(%63.8)30	0.06
ارتفاع التوتر الشرياني (ن%)	(%63.8)30	(%70.2)33	0.55
الداء السكري (ن%)	(%51.1)24	(%63.8)30	0.22
فرط كوليسترول الدم	(%31.9)15	(%42.6)20	0.25
أسبرين (ن%)	(%91.5)43	(%97.9)46	0.19
حاصرات قنوات الكلس (ن%)	(%4.3)2	(%14.9)7	0.08
ستاتينات (ن%)	(%87.2)41	(%95.7)45	0.19
حاصرات بيتا (ن%)	(%97.9)46	(%80.9)38	0.07
ACEI/ARB(ن%)	(%77)37	(%76.5)36	0.16
هيموغلوبين الدم غ/ل	1.1±12.74	1.5±12.64	0.72
كوليسترول المصل الكلي ملغ/دل	36.3±182.36	32.7±195.88	0.09
الكوليسترول منخفض الكثافة ملغ/دلLDL	41.7±104.63	31.5±110.53	0.41
CRP	0.4±0.8	0.2±0.5	0.15

ملاحظة: ACEI مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتنسين، ARB حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين، CRP البروتين الارتكاسي C (مشعر التهابي)

جدول.2 خصائص الإجراء المتبع والمتابعة

المتغيرات	مجموعة التريميتازيدين +إماهة 47 مريض	مجموعة المقارنة إماهة فقط 47 مريض	P
مدة الإقامة في المشفى (يوم)	1.3±4.9	0.9±5.8	0.32
كمية المادة الظليلة مل	29.9±87.12	28.3±89.33	0.91
وجود احتشاء سابق (ن%)	(%14.9)7	(%29.8)14	0.08
قسطرة سابقة (ن%)	(%14.9)12	(%44.7)21	0.05
عدد الشبكات المستعملة نسبة للشخص	0.2±1.3	0.6±1.5	0.81
مدة الإجراء	3.8±20.85	5.1±19.23	0.22
تداخل إكليلي عبر الجلد PCI	(%71.2)34	(%76.8)36	0.48
توزع الإصابة الإكليلية: (ن%)			
الجذع الإكليلي الأيسر	(%10.6)5	(%23.4)11	0.13
الشريان الأمام النازل	(%76.8)36	(%83)39	0.56
الشريان المنعكس	(%48.9)23	(%57.4)27	0.41
الشريان الإكليلي الأيمن	(%48.9)23	(%57.4)27	0.41
شرايين غير مصابة	(%15)7	(%10)5	0.21

جدول.3 قيم الكرياتينين والتصفية الكلوية للمرضى القاعدية وبعد 24 و72 ساعة

كرياتينين المصل ملغ/دل	مجموعة التريميتازيدين +إماهة 47 مريض	مجموعة المقارنة إماهة فقط 47 مريض	P
القيمة قبل الإجراء	0.2±1.44	0.4±1.41	0.28
بعد 24 ساعة	0.1±1.45	0.1±1.52	0.25
بعد 72 ساعة	0.3±1.47	0.4±1.68	0.04
التصفية الكرياتينين مل /د			
القيمة قبل الإجراء	15.9±54.19	12.9±52.91	0.60
بعد 24 ساعة	14.9±53.93	14.7±46.30	0.01
بعد 72 ساعة	16.5±52.46	17.5±44.07	0.001

جدول.4 الاختلاطات الحاصلة			
الاختلاطات	مجموعة التريميتازيدين +إماهة 47 مريض	مجموعة المقارنة إماهة فقط 47 مريض	P
نزف هضمي	(%0) 0	(%4.3) 2	0.10
هيماتوم مكان البزل	(%4.3)2	(%12.8)6	0.10
خثار حاد على الشبكة	(%0)0	(%4.3)2	0.42
الحاجة إلى التحال	(%0)0	(%2.1)1	0.61
وذمة رئة حادة	(%2.1)1	(%6.3)3	0.12

احتاج مريض واحد في مجموعة الشاهد إجراء التحال. ولم يظهر إدرار البول أي انخفاض في كلا المجموعتين طوال فترة المتابعة. حدث احتشاء (خثار حاد على الشبكة) لدى مريضين من مجموعة الشاهد خلال فترة المراقبة. حدث لدى مريضين في مجموعة تريميتازيدين وستة مرضى في مجموعة الشاهد ورم دموي مكان البزل وتم العلاج المحافظ، وحدث النزف الهضمي لدى مريضين في مجموعة الشاهد. مريض واحد من مجموعة الشاهد حدثت لديه أم دم كاذبة مكان البزل على الشريان الفخذي، وثلاث مرضى من مجموعة الشاهد ومريض من مجموعة التريميتازيدين حدث لديهم وذمة رئة حادة وتم تدبيرها بنجاح باستخدام الفيوروسيميد الوريدي. ما سبق موضح في الجدول 4.

قدمت الدراسة الحالية نقطة قوة فيما يتعلق بالعلاج بالتريميتازيدين عند المرضى الذين يعانون من قصور كلية مزمن خفيف إلى متوسط ويخضعون لقسطرة بشكل اختياري. وقد تجلى ذلك عندما أظهرت مجموعة المرضى الذين تناولوا تريميتازيدين انخفاضاً ملحوظاً في حدوث CI–AKI.

تمت مراجعة الجرعة اليومية من تريميتازيدين المستخدمة في هذه الدراسة (35 ملغ مرتين يوميًا) من قبل وكالة الأدوية الأوروبية في حزيران 2012 وتم اعتمادها كجرعة مضادة للخناق. (9) أيضاً تضيف نتائج الدراسة الحالية دليلاً على سلامة هذه الجرعة اليومية.

يعتمد حدوث CI–AKI بشكل كبير على وظيفة الكلية قبل استخدام المادة الظليلة وعوامل الخطر الإضافية، والتي يعد الداء السكري هو الأكثر أهمية منها، حيث يختلف معدل الإصابة من أقل من 2٪ في عموم السكان وتصل إلى 50% في المرضى الذين يعانون من قصور الكلية المتقدم. (10)

كان معدل الإصابة بـ CI–AKI في هذه الدراسة بين كلا الرقمين المذكورين أعلاه. تلقى المرضى في هذه الدراسة أيوهيكسول، وهو أحد عوامل التباين غير الأيونية سوية الأسمولية شائعة الاستخدام في القسطرة القلبية.

المناقشة:

كانت النتيجة الرئيسية لهذه الدراسة هي أن TMZ كان قادراً على تقليل حدوث CI–AKI وتقليل حدوث الاختلاطات في المرضى الذين يعانون من قصور كلوي مزمن ويخضعون لقسطرة قلبية خلال متابعتهم لمدة عام واحد بعد الإجراء.

في السابق، أظهرت الدراسات أن حدوث CI–AKI يتراوح من 3% إلى 14% وأنه أعلى في المرضى الذين يعانون من قصور كلوي مزمن ومرض السكري (20%). وتكشف بعض التقارير أيضاً أنه يحدث في 11% إلى 44% من المرضى الذين يعانون من داء كلوي مزمن متوسط الشدة. (10)

في هذه الدراسة، كان معدل حدوث CI–AKI 23.4% (47/11) و8.5٪ (47/4)، على التوالي، في المرضى غير المعالجين سابقاً ب TMZ والذين كانوا متوافقين مع المعايير السابقة.

تم اقتراح العديد من الآليات لتفسير حدوث CI–AKI، بما في ذلك التقبض العابر للأوعية الكلوية المحدث بالمادة الظليلة واضطرابات الدورة الدموية الكلوية، وزيادة الإندوتيلين، وقلة إنتاج أكسيد النيتريك NO، وخلل وظيفة البطانة، والسمية الخلوية المباشرة للمادة الظليلة بسبب الأسمولية العالية نسبيا للأنسجة والأذية الناتجة عن زيادة انتاج الجذور الحرة والشدة التأكسدية. (11)

لا يزال هناك جدل حول الآليات المقترحة ل CI–AKI وفي دراسات سابقة تم استعمال أدوية عديدة مع الإماهة الجيدة واستعملت مادة ظليلة ناقصة الأسمولية لمنع CI–AKI، ولكن الكثير منها قد فشل في إظهار الفعالية. (11)

أفاد Akgüllü وآخرون لأول مرة أن التريميتازيدين TMZ لعب دوراً مهماً في منع الأذية الكلوية الحادة المحدثة بالمادة الظليلة CI–AKI، ربما بسبب خصائصه المضادة للأكسدة. (11)

في دراستهم، أظهرت النتائج أن التريميتازيدين يحمي من CI–AKI وكان له علاقة بحالة الأكسدة / مضادات الأكسدة في كلية الفئران. أظهرت العديد من الدراسات التجريبية أن TMZ يحافظ على تركيز ATP داخل الخلايا ويمنع تسرب البوتاسيوم خارج الخلية أثناء نقص التروية الخلوية. لقد تم إثبات التأثير القوي المضاد للأكسدة للتريميتازيدين في أذية (نقص تروية – إعادة تروية) في العضلة القلبية والكلية والكبد. وهذه تدعم الإمكانات العلاجية لـ TMZ في CI–AKI. (11)

أيضاً قام Onbasili et al و Rahman et al بالتحقيق في التأثير الوقائي لـ TMZ على CIN، ولكن لم يتم قبول هذه النتائج وتطبيقها في الممارسة السريرية.

حيث أبلغت الدراسات السابقة عن التأثير الإيجابي لتناول تريميتازيدين قبل PCI على تقليل حدوث CI-AKI، (12) لم تكن هذه الدراسات تتناول مرضى القصور الكلوي المزمن على وجه التحديد، وكانت جرعة تريميتازيدين المستخدمة يوميا مختلفة (20 ملغ ثلاث مرات يوميا) عن تلك المستخدمة في هذه الدراسة. علاوة على ذلك، فإن حالات الإصابة بـ CI-AKI المسجلة في هذه الدراسة أكبر نسبياً من تلك المسجلة في هذه الدراسات السابقة، نظراً لارتفاع خطورة المرضى المشمولين.

مقارنة مع دراسة مصرية SHEHATA ET ALأجريت على مرضى اعتلال الكليلة السكري وكانت حالات الإصابة ب CI-AKI أعلى حيث كانت 12% (50/6) بمجموعة التريميتازيدين و28% (50/14) في الشاهد نفسر ذلك بقلة حجم المادة الظليلة المستعمل في دراستنا لكل حالة مقارنة بها.

ميزة دراستنا استخدام العلاج بالتريميتازيدين وحده قبل القسطرة دون أي دواء آخر. وبالتالي، يمكن أن تعزى الاستنتاجات التي تم الحصول عليها من هذه الدراسة إليه وحده ويبرر استخدامه كخيار للوقاية من CI–AKI.

لقد تبين من الدراسات أن CI–AKI له علاقة بالوفيات على المدى الطويل وانه سبب رئيسي لها. (10) انخفض معدل حدوث CI–AKI والأحداث السلبية في مجموعة TMZ في دراستنا ولم تسجل أي وفاة في مجموعتي الدراسة خلال فترة المراقبة. من المحتمل أن المرضى الذين طوروا CI–AKI سيواجهون المزيد من الأحداث السلبية على المدى الطويل بسببه. ومع ذلك، لم يتم البحث في العلاقة الفيزيولوجية المرضية بين CI–AKI والأحداث السلبية في هذه الدراسة، مما قد يقوض المعقولية البيولوجية لهذا الارتباط.

كان هناك العديد من القيود تجدر الإشارة إليها مثل أنها كانت دراسة مركزية واحدة وحجم عينة صغير نسبياً، مما قد يحد من استقراء النتائج. كان معظم المرضى الذين تم إدخالهم في هذه الدراسة يعانون من قصور كلوي خفيف لمتوسط. هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات السريرية المستقبلية ومزدوجة التعمية ذات حجم عينة كبير لتأكيد النتائج.
وأيضاً هنالك حاجة لدراسات واسعة النطاق لتقييم النتائج طويلة المدى لإدخال تريميتازيدين في نفس البيئة السريرية وأيضاً معرفة تأثيره على المرضى المحالين لجراحة المجازات الإكليلية وكذلك إجراء دراسات مستقبلية على المرضى مع متلازمة إكليلية حادة أو احتشاء.

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات:

تشير النتائج إلى أن التريميتازيدين TMZ يمارس تأثيراً وقائياً على الكلية لدى المرضى وإعطاءه بجرعة 35 ملغ مرتين يومياً عن طريق الفم بالتزامن مع الإماهة الجيدة قبل القسطرة هو وسيلة فعالة لمنع أو تقليل حدوث الأذية الكلوية المحدثة بالمادة الظليلة لدى المرضى الذين يعانون من القصور الكلوي المزمن الخفيف إلى المتوسط الشدة.

التوصيات:

1- تحضير مرضى القصور الكلوي المزمن خاصة اعتلال الكلية السكري جيداً قبل القسطرة الانتخابية بالإماهة الجيدة والتريميتازيدين عند عدم وجود مضاد استطباب

2- البدء ب تريميتازيدين فموياً بجرعة 35ملغ حبة كل 12 ساعة قبل الإجراء بيومين وتستمر يوم واحد بعد الإجراء

3- استشفاء المريض قبل يوم وإعطائه إماهة وريدية 1مل/كج/سا قبل 12 ساعة من الإجراء وتستمر 12 ساعة بعده و0.5 مل/كج/سا لمن لديه تدني في وظيفة البطين الأيسر

4- مراقبة لوظيفة الكلية بعد ثلاثة أيام من الإجراء.

5- التوقف عن تناول الأدوية السامة للكلية (أمينوجليكوزيدات، فانكومايسين،
أمفوتيريسين ب، ميتفورمين ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية) قبل الإجراء.

Reference

1. Richard Solomon et al. Contrast-Induced Acute kidney Injury: is there a risk after intravenous contrast? 2008.
2. Levey S, Bosch JP, Lewis JB, et al. "A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation," Annals of Internal Medicine, 1999
3. Andreucci M, Solomon R, Tasanarong A. "Side effects of radiographic contrast media: pathogenesis, risk factors, and prevention," BioMed Research International, 2014' Article
4. Curtis LM and Agarwal A. "HOpe for contrast-induced acute kidney injury," Kidney International, 2007; 72(8):907–909.
5. Katzberg RW and Newhouse JH. "Intravenous contrast medium induced nephrotoxicity: is the medical risk really as great as we have come to believe?" Radiology, 2010; 256(1):21–28, 2010.

6. Mehran R and Nikolsky E. "Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk," Kidney International. Supplement, 2006; 11–15.
7. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, et al. "Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography," The New England Journal of Medicine, 2003;
8. Tarek A. Ibrahim, M.Sc., Ramzy H. El-Mawardy, M.D., Ahmed S. El- Serafy, M.D., Ehab M. El-Fekky, M.D. Trimetazidine in the prevention of contrast-induced nephropathy in chronic kidney disease. Cardiovascular Revascularization Medicine (2017).
9. Questions and answers on the review of medicines containing trimetazidine (20 mg tablets, 35 mg modified release tablet and 20 mg/ml oral solution). Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Trimetazidine_31/WC500129195.pdf. Accessed on March 1, 2014.
10. Shehata M. Impact of trimetazidine on incidence of myocardial injury and contrast-induced nephropathy in diabetic patients with renal dysfunction undergoing elective percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol 2014; 114:389–94.
11. Liu W, Ming Q, Shen J, et al. Trimetazidine prevention of contrast induced nephropathy in coronary angiography. Am J Med Sci 2015; 350:398–402.
12. Rahman MM, Haque SS, Rokeya B, et al. Trimetazidine in the prevention of contrast induced nephropathy after coronary angiogram.Mymensingh Med J 2012;21:292–9.