



נייר עמדה

האיגוד הישראלי לנפרולוגיה ויתר לחץ דם

מניעה, אבחון וטיפול

במחלת כליות כרונית

2024

עורכים

פרופ' יוסי חביב, ד"ר נעמי לוין-יינה

כותבים

פרופ' יוסי חביב, ד"ר נעמי לוין-יינה, פרופ' לינדה שביט, ד"ר שלי
ליכטנברג קשת, ד"ר שרון מיני, פרופ' קרן כהן-חגי, פרופ' סידני בן
שטרית, פרופ' איילת גרופר, פרופ' איליה ביברשווילי, ד"ר דוד טובבין,
ד"ר יעל גולומב, ד"ר ויקטור פרחויקי, ד"ר אלי גולן, ד"ר אורית קלוק-בן
בסט, פרופ' ג'ייסון רפפורט, פרופ' רותי רחמימוב, ד"ר קרן צוקהרט,
ד"ר תמי הוד, פרופ' אנטוני היימן



תוכן העניינים

5	רקע
10	חלק ראשון – אבחון והערכה של מחלת כליות כרונית
11	1. הגדרת מחלת כליות כרונית
13	2. הערכת הסיכון של חולים עם מחלת כליות כרונית
14	3. חיזוי הסיכון להתקדמות מחלת הכליות
15	חלק שני – האטת התקדמות מחלת כליות כרונית וטיפול בסיבוכי המחלה
16	1. שינויים באורח החיים
18	2. טיפול בתרופות להאטת קצב התקדמות מחלת הכליות הכרונית
21	3. טיפול ביתר לחץ דם
23	4. טיפול בסוכרת
26	5. טיפול בדיסליפידמיה
29	6. טיפול בהיפראוריצמיה
30	7. טיפול באנמיה
36	8. טיפול בהפרעות מינרלים ומחלת עצם
40	9. טיפול בחמצת מטבולית
40	10. טיפול בהיפרקלמיה כרונית
45	חלק שלישי – התאמת הטיפול התרופתי בחולים עם מחלת כליות כרונית
46	1. תרופות המשפיעות על תפקוד הכליות
46	2. תרופות OTC
47	3. התאמת הטיפול התרופתי בחולים עם מחלת כליות כרונית
49	4. חשיפה לחומרי ניגוד על בסיס יוד
50	5. חשיפה לחומרי ניגוד על בסיס גדוליניום
50	6. טיפול בנוגדי קרישה למניעת שבץ מוחי בחולים עם פרפור פרוזדורים



53 חלק רביעי – הטיפול בחולים עם מחלת כליות כרונית בדרגות G4-G5

- 54 .1 הגדרה של מחלת כליות כרונית בדרגות G4-G5
- 54 .2 תדירות המעקב הנפרולוגי
- 54 .3 המלצות כלליות
 - 54 3.1 הגבלת חלבונים בתזונה
 - 54 3.2 טיפול ביתר לחץ דם
 - 55 3.3 טיפול טיפול בסוכרת
 - 55 3.4 טיפול בדיסליפידמיה
 - 55 3.5 התאמת מינון הטיפול התרופתי ומניעת טיפול נפרוטוקסי
 - 55 3.6 מתן חיסונים
- 56 .4 טיפול בסיבוכים של מחלת כליות כרונית מתקדמת
 - 56 3.1 צבירת נוזלים ובצקת
 - 56 3.2 אנמיה
 - 56 3.3 הפרעות במינרלים ומחלת עצם
 - 57 3.4 חמצת מטבולית
 - 57 3.5 היפרקלמיה כרונית
 - 57 3.6 טיפול בתסמינים וסימני אורמיה
- 57 .4 הכנה לטיפול כלייתי חליפי
- 58 .5 הערכה לקראת השתלת כליה טרום-דיאליזה
- 58 .6 הכנת גישה לדיאליזה
- 59 .7 החלטה על מועד התחלת דיאליזה

62 חלק חמישי – הריון בנשים עם מחלת כליות כרונית

- 63 .1 טיפול בנשים עם מחלת כליות כרונית בגיל הפוריות
- 64 .2 ייעוץ נפרולוגי טרום הריוני
- 64 .3 טיפול בגורמי סיכון הקשורים לתוצאי ההריון לפני ההריון
- 65 .4 מעקב במהלך ההריון
- 65 .5 תרופות במהלך הריון והנקה
- 68 .6 הערכת תפקוד הכליות במהלך ההריון
- 68 .7 מניעת פרה-אקלמפסיה
- 69 .8 הטיפול ביל"ד במהלך ההריון
- 70 .9 מניעת פקת ורידית



- 70 10. טיפול באנמיה במהלך ההריון
- 70 11. טיפול בהפרעות מינרלים ומחלת עצם במהלך ההריון
- 71 12. ביצוע ביופסיית כליה במהלך ההריון
- 71 13. התחלת דיאליזה במהלך ההריון
- 72 14. לידה
- 72 15. המהלך לאחר הלידה
- 72 16. טיפול במצבים רפואיים ספציפיים במהלך ההריון
- 72 16.1 מושתלות כליה
- 74 16.2 לופוס נפריטיס ווסקוליטיס
- 74 16.3 נפרופתיה סוכרתית
- 75 16.4 Reflux Nephropathy ו-CAKUT

76 חלק שישי – הטיפול במחלת כליות כרונית במושתלי כליה

- 77 1. יתר לחץ דם לאחר השתלת כליה
- 78 2. סוכרת לאחר השתלת כליה
- 79 3. דיסליפידמיה לאחר השתלת כליה
- 81 4. בדיקות סקר לממאירות לאחר השתלת כליה
- 82 5. מתן חיסונים סביב השתלת כליה
- 85 6. הפרעות במשק המינרלים והעצם לאחר השתלת כליה

91 חלק שביעי – הטיפול במחלת כליות כרונית ברפואת המשפחה

- 92 1. אבחון והערכה של מחלת כליות כרונית ע"י רופא המשפחה
- 93 2. האטת התקדמות מחלת כליות כרונית וטיפול בסיבוכי המחלה
- 95 3. דגשים בטיפול ביתר לחץ דם בחולים עם מחלת כליות כרונית
- 96 4. דגשים בטיפול בסוכרת בחולים עם מחלת כליות כרונית
- 96 5. דגשים בטיפול באנמיה בחולים עם מחלת כליות כרונית
- 97 6. דגשים בטיפול בסטיינים בחולים עם מחלת כליות כרונית

רקע

כ-850 מיליון אנשים ברחבי העולם סובלים ממחלת כליות כרונית. באופן לא פרופורציונלי, עיקר הנטל הוא על קבוצות מוחלשות חברתית וקבוצות פגיעות אחרות. שכיחות מחלת כליות כרונית גבוהה יותר בקרב אוכלוסיות במצב סוציאקונומי נמוך, עם גישה מוגבלת לטיפול ותוצאות גרועות יותר. זיהוי מוקדם של מחלת כליות כרונית ע"י ביצוע סקר ובעקבותיו ריבוד הסיכון וטיפול בגורמי הסיכון, מובילים להפחתה משמעותית בתחלואה ובתמותה הקשורים למחלת כליות כרונית וסיבוכיה, כגון מחלות לב וכלי דם. יחד עם זאת, נכון להיום לא מיושמת אסטרטגיה שיטתית מקובלת לסקירה וטיפול במחלה זו.

על פי נתונים מהעולם וקביעת ארגונים ועמותות העוסקות במחלת כליות כרונית, שיעור הימצאות מחלת כליות כרונית, על כל שלביה, עומד על כ-10% מהאוכלוסייה הבוגרת וכ-33% בקרב אוכלוסיית בני 65 ומעלה. מרבית החולים נמצאים בשלבים המוקדמים יותר של המחלה ורק מיעוטם מפתחים אי ספיקת כליות סופנית, המצריכה טיפול כלייתי חליפי. מרבית המטופלים נפטרים מסיבוכי המחלה ותחלואה קרדיווסקולרית לפני הגעתם לאי ספיקת כליות סופנית. שכיחות מחלת כליות כרונית מהווה אינדיקטור חשוב לקביעת המעמסה על שירותי הבריאות והמשק כמכלול. למרות חשיבות מידע זה, לא מתבצע בישראל איסוף מידע שיטתי וסדור ברמה הלאומית לגבי היקף המחלה, על שלביה השונים.

במקרים רבים מחלת כליות כרונית מתקדמת בהדרגה ומובילה להתפתחות של כשל כלייתי. במחקרים רבים נמצא כי הסיכון לתמותה מוגבר במטופלים עם מחלת כליות כרונית בהשוואה לאוכלוסייה ללא מחלת כליות. סיכון זה הולך וגובר ככל שתפקוד הכליות יורד. עיקר הסיכון העודף לתמותה קשור לתחלואה קרדיווסקולרית. מרבית החולים הסובלים ממחלת כליות כרונית נפטרים לפני הגיעם לטיפול כלייתי חלופי. נתונים על התפלגות שלבי מחלת כליות כרונית בישראל מוגבלים, אולם מספר החולים הסובלים מאי ספיקת כליות סופנית ומטופלים בטיפול כלייתי חליפי (חולי דיאליזה ומושתלי כליות), מהווה רק קצה הקרחון של מספר החולים האמיתיים הסובלים ממחלת כליות כרונית. מספר המטופלים בדיאליזה מהווה פחות מ-2% מכלל החולים עם מחלת כליות כרונית.



על פי הערכה המבוססת על כלל האוכלוסיה בישראל, ישנם כמיליון חולים עם מחלת כליות כרונית בשלבים השונים, וסביר להניח כי חלוקת החולים עפ"י שלבי המחלה דומה להערכות העולמיות. מערכת הבריאות בישראל, מרכזת את כל המאמצים והמשאבים למתן מענה לחולים הסובלים מאי ספיקת כליות סופנית ונדרשים לטיפול כלייתי חליפי, אולם טרם הקימה לעצמה פרוטוקול טיפולי מוסדר עבור 97.9% מהחולים הסובלים ממחלת כליות כרונית בשלבים המוקדמים יותר של המחלה, אצלם טיפול יוכל למנוע ולהאט את התקדמות המחלה וסיבוכיה.

על פי מחקר ישראלי שהתמקד במשמעויות הכלכליות של מחלת כליות כרונית, נמצא כי בהיעדר מאמצים למנוע, לאבחן ולנהל את הטיפול במחלת הכליות עוד בשלביה המוקדמים, אנו כחברה נושאים בעלויות גבוהות שאינן מחויבות המציאות. הוכח גם ברחבי העולם וגם בישראל, כי טיפול מוקדם והפנייה מוקדמת לנפרולוג משפרים את הישרדות החולים עם מחלת כליות כרונית ואת הפרודוקטיביות של חולים אלו.

נכון לתחילת שנת 2022 חברים באיגוד הישראלי לנפרולוגיה ויתר לחץ דם 219 חברים, מתוכם כ-160 הם נפרולוגים פעילים (השאר - חוקרים ואנשי מעבדה או רופאים שאינם נפרולוגים). מרבית הנפרולוגים מועסקים ב-19 בתי חולים כלליים וביחידות הדיאליזה בקהילה. רק מיעוט הנפרולוגים מעניקים טיפול לחולים עם מחלת כליות כרונית שאינם בדיאליזה בקהילה. עם השנים מקצוע הנפרולוגיה הפך לפחות אטרקטיבי. מטבע הדברים יש יותר נפרולוגים מומחים שיוצאים לגמלאות מאשר מומחים נפרולוגים צעירים הממלאים את מקומם, ולמעשה בשנים האחרונות מספר הנפרולוגים בארץ לא גדל.

ניסיון בעבר להסדרת ההפנייה ליעוץ נפרולוגי לא צלח. התור לנפרולוג במקומות רבים בארץ הוא ארוך מדי. קיימים הבדלים מרחיקי לכת בין מרכז ופריפריה, במיוחד בצפון ודרום הארץ, שם תור לנפרולוג יכול להידחות אפילו עד שנה. קיים מחסור בתקנים, הן בקהילה, הן ביחידות הדיאליזה והן בבתי החולים, הן למומחיות/ים בנפרולוגיה, אחיות/ים דיאליזה, דיאטניות/ים נפרולוגיים ועובדות/ים סוציאליים עם התמקצעות מתאימה. אין כלל הכרה ותיקנון של נפרולוגים ואחיות לדיאליזה ציפיקת.

כבר בשנת 2012 מבקר המדינה התייחס לנושא:

"איחור בהפניית חולי כליות לרופא נפרולוג ותוצאותיו: חולים רבים מגיעים באיחור לאבחון וטיפול אצל רופא נפרולוג - אם בשל תורים ארוכים עקב מחסור ברופאים נפרולוגים, אם בשל אי-זיהוי הבעיה כנפרולוגית על ידי רופאי המשפחה. כתוצאה מעיכוב זה איכות הטיפול בחולים נפגעת ונגרם להם נזק רפואי..."

מחסור ברופאים נפרולוגים: אף שמספר חולי הכליות בארץ גדל מאד.... מספר הרופאים הנפרולוגים לא גדל בהתאם... על אף המחסור במספר הרופאים הנפרולוגים, מקצוע הנפרולוגיה לא הוגדר כמקצוע רפואי במצוקה. יש לציין כי בעיית התקנים של רופאים נפרולוגים נסקרה בהרחבה כבר בביקורת הקודמת שנעשתה בשנת 1996. משמע שמדובר בבעיה מתמשכת שטרם באה על פתרונה".

המבקר גם המליץ:

"אי ספיקת כליות סופנית: על משרד הבריאות ועל הקופות לנקוט את הצעדים הדרושים לצורך זיהוי מוקדם ככל האפשר של בעיית כליות בקרב החולים והפנייתם המיידית לרופא נפרולוג; נוכח המחסור ברופאים נפרולוגים והעיוותים בתקינה הקיימת, ממליץ משרד מבקר המדינה למשרד הבריאות לבחון פעולות לשיפור המצב".

האיגוד הישראלי לנפרולוגיה ויתר לחץ דם התריע על מציאות זו פעמים חוזרות, בפני כל פורום אפשרי בכנסת, במשרד הבריאות, בהסתדרות הרפואית בישראל, בקופות החולים וכן פנה לנציגי האחיות, התזונאיות, עובדות סוציאליות ועמותות המטופלים.

ללא ספק יש צורך בתכנית כוללת לטיפול בחולים עם מחלת כליות כרונית שתכלול –

- סקירה נכונה של אוכלוסיות יעד
- איסוף נתונים על היארעות ושכיחות מחלת כליות כרונית, על שלביה
- נקיטת אמצעים להורדת תחלואה ותמותה בכל שלבי המחלה, במיוחד בשלבים 3-4

- קביעת קריטריונים לסיקור, ניטור וטיפול בחולים עם מחלת כליות כרונית
- זמינות הולמת של נפרולוגים
- הקצאת משאבים מתאימים, במיוחד ברפואת הקהילה, בהתחשב בחלוקה בין מרכז לפריפריה, על מנת לתת מענה הולם לבעיה הקלינית
- עידוד מחקר קליני/אפידמיולוגי בנפרולוגיה ויתר לחץ דם

References

1. Jager KJ. et al. A single number for advocacy and communication—worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney Int* 2019; 96, 1048–105
2. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020; 395:709-733.
3. Palmer Alves T, Lewis J. Racial differences in chronic kidney disease (CKD) and end-stage renal disease (ESRD) in the United States: a social and economic dilemma. *Clin Nephrol*. 2010; 74 Suppl 1:S72-77.
4. Caskey FJ. Prevalence and incidence of renal disease in disadvantaged communities in Europe. *Clin Nephrol* 2016; 86:34-36.
5. Garcia M, Hernandez B, Ellington TG, et al. A lack of decline in major nontraumatic amputations in Texas: Contemporary trends, risk factor associations, and impact of revascularization. *DiabetesCare*. 2019; 42:1061-1066
6. Crews DC, Bello AK, Saadi G, World Kidney Day Steering C. Burden, access, and disparities in kidney disease. *Kidney Int Rep*. 2019; 4:372-379.
7. Curtis S, Komenda P. Screening for chronic kidney disease: moving toward more sustainable health care. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2020; 29:333-338
8. Li PK, Garcia-Garcia G, Lui SF, et al; World Kidney Day Steering Committee. Kidney health for everyone everywhere—from prevention to detection and equitable access to care. *Kidney Int*. 2020; 97:226-232
9. Shlipak MG, Tummalaipalli SL, Boulware LE, Grams ME, Ix JH, Jha V, Kengne AP, Madero M, Mihaylova B, Tangri N, Cheung M, Jadoul M, Winkelmayer WC, Zoungas S, for Conference Participants, The Case for Early Identification and Intervention of Chronic Kidney Disease: Conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference, *Kidney International* (2021) 99, 34–47
10. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health*. 2008;8:117
11. National Kidney Foundation (2002) K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification *Am J Kidney Dis* 2002;38(1):S1-266.
12. Collins AJ, Li S, Gilbertson DT, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in the Medicare population. *Kidney Int* 2003;64(87):S24-31.
13. Levin A, Djurdev O, Barret TB, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: Getting to the heart of the matter. *Am J Kidney Dis* 2001;38:1398-407.
14. Levin A, Tonelli M, Bonventre J, Coresh J, Donner J-A, Fogo AB et al. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *Lancet*. 2017; 390(10105):1888-917.
15. <https://inkf.org.il/research-the-economic-significance-of-kidney-disease/>
16. K et al. The importance of early referral for the treatment of chronic kidney disease: a Danish nationwide cohort study. *BMC Nephrol* 2012;13:108.



17. Arora P et al. Prevalence, predictors, and consequences of late nephrology referral at a tertiary care center. J Am Soc Nephrol 1999 ;1281-6.
18. Stack AG. Impact of timing of nephrology referral and pre-ESRD care on mortality risk among new ESRD patients in the United States. Am J Kidney Dis. 2003;41(2):310-8
19. Berer-Yanay N. et al. Effect of early nephrology referral on the mortality of dialysis patients in Israel. Isr Med Assoc J 2014;16:479-82
20. Savira F, et al. The Preventable Productivity Burden of Kidney Disease in Australia. J Am Soc Nephrol. 2021;32:938-49
21. Canney M, Levin A. QALYs, DALYs and Now PALYs: Strengthening the Argument for Prevention of CKD. J Am Soc Nephrol. 2021;32:771-73
22. דיאליזה והשתלות במערכת הבריאות. דו"ח מבקר המדינה מס' 62

<https://www.mevaker.gov.il/sites/DigitalLibrary/>

מוכ"ל: ד"ר שירה גולדמן | מכון נפרולוגי בית חולים בלינסון, מרכז רפואי רבין, פתח תקוה
General Secretary: **Dr. Shira Goldman** | Department of Nephrology
Rabin Medical Center
Tel: 03-9376666 | shiragold@clalit.org.il

יו"ר: פרופ' בניה רוזן צבי | מנהל המערך הנפרולוגי מרכז רפואי רבין, פתח תקוה
President: **Benaya Rozen Zvi** | Head of the Nephrology Department,
Rabin Center, Petach Tikva
Tel: 03-9377414 | Bnair@clalit.org.il



איני ISNH
האיגוד הישראלי
לנפרולוגיה ויתר לחץ דם
THE ISRAELI SOCIETY OF
NEPHROLOGY AND HYPERTENSION

חברי הנהלה: פרופ' גיל צ'רנין | יו"ר יוצא
ד"ר פזית בקרמן | ד"ר נעמי לוין יינה | ד"ר ויקטור פרחויקי | ד"ר קרן כהן חגי
Executive Board: **Prof. Gil Chernin** | Past President
Dr. Nomy Levin Iaina | **Dr. Victorl Frajewicki** | **Dr. Keren Cohen-Hagai** | **Pazit Beckerman**

נזבר: פרופ' גיל צ'רנין | המסן הנפרולוגיה וי"ד, מרכז רפואי קפלן
Treasurer: **Prof. Gil Chernin** | Department of Nephrology and Hypertension,
Kaplan Medical Center, Rechovoth
Tel: 08-9441381 | gilch@clalit.org.il

חלק ראשון

אבחון והערכה של מחלת כליות כרונית

1. הגדרת מחלת כליות כרונית

1.1 מחלה כליתית כרונית מוגדרת כהפרעה באחד או יותר מהפרמטרים הבאים שנמשכת

מעל ל-3 חודשים –

1.1.1 ירידה ב- $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$

1.1.2 הפרשת אלבומין בשתן בבדיקת $UACR > 30 \text{ mg/g}$

1.1.3 סימנים לנזק כלייתי –

1.1.3.1 הפרעות במשקע השתן

1.1.3.2 המטוריה מתמשכת (שאינה נובעת מהפרעה בכיס השתן או דרכי

השתן, כגון ציסטיטיס כרוני, אבן, גידול)

1.1.3.3 הפרעות אלקטרוליטריות ואחרות משניות לפגיעה טובולרית

1.1.3.4 ממצאים פתולוגיים בביופסיית כליה

1.1.4 שינוים במבנה הכליה בבדיקות הדמייה של הכליות

1.1.5 השתלת כליה

1.2 מומלץ להגדיר מחלת כליות כרונית על בסיס הסיבה למחלת הכליות, חומרת הירידה

ב- $eGFR$ וחומרת האלבומינוריה

1.2.1 כדי לקבוע את הסיבה למחלת הכליות הכרונית, יש לבצע הערכה קלינית

ומעבדתית, הכוללת אנמנזה אישית ומשפחתית, גורמים חברתיים וסביבתיים,

תרופות, בדיקה גופנית, בדיקות מעבדה, הדמייה ובמידת הצורך ביופסית

כליה ו/או אבחון גנטי

1.2.2 כדי לקבוע את חומרת הירידה ב- $eGFR$, יש לחשב את ה- $eGFR$ על בסיס

ערכי הקריאטינין בסרום, גיל ומין המטופל, ולהשתמש במשוואת CKD-EPI

2021 מתוקנת לגובה ומשקל, כפי שמופיעה באתר ה-NKF

1.2.3 השימוש במשוואת Cockcroft-Gault להערכת פינוי הקריאטינין אינו מדויק

באופן משמעותי בחולים עם משקל גוף גדול או קטן בצורה קיצונית ועל כן אינו

מומלץ

1.2.4 כאשר משתמשים במשוואת CKD-EPI לצורך התאמת מינון תרופה בחולים

עם משקל גוף גדול או קטן בצורה קיצונית, יש להכפיל את ה- $eGFR$ בשטח

הגוף של המטופל ולאחר מכן לחלק ב-1.73, בכדי לקבל את ה- $eGFR$

ביחידות של מ"ל/דקה

1.2.5 בחולים עם מסת שריר, הרגלי אכילה ומשקל חריגים (למשל השמנה חולנית, קטועי גפיים), חולים המועמדים לתרומת کلیה או תורמי کلیה, משוואות להערכת ה-GFR אינן מדויקות ובחולים אלו מומלץ לבצע איסוף שתן 24 שעות ולחשב פינוי קריאטינין

1.2.6 כדי לקבוע את חומרת הפרשת האלבומין בשתן, יש לבדוק הפרשתו בדגימת UACR, ללא צורך באיסוף שתן 24 שעות. במידה והפרשת האלבומין בשתן פתולוגית, יש לחזור על הבדיקה 1-2 פעמים במהלך 3 חודשים

1.2.6.1 אין לבצע את הבדיקה בזמן זיהום, מחלת חום, לאחר מאמץ גופני, בזמן מחזור או מאקרוהמטוריה

1.2.6.2 יש לבצע את הבדיקה בדגימת שתן טריה או בדגימת שתן שנשמרה בקירור של 4 מעלות צלזיוס עד 7 ימים

1.3 יש לסקור לקיום מחלת כליות כרונית חולים בסיכון הגבוה ביותר, כולל חולים עם סוכרת, יתר לחץ דם שאינו מאוזן ומחלת לב - אחת לשנה. חולים עם גורמי סיכון אחרים, כולל יתר לחץ דם מאוזן, השמנת יתר, סיפור משפחתי של מחלת כליות – יש לסקור אחת ל-3 שנים

1.4 יש לקבוע דרגת מחלת כליות כרונית על בסיס ה-eGFR וחומרת האלבומינוריה, כפי שמופיע בטבלאות 1 ו-2 בהתאמה

טבלה 1 - קטגוריות GFR במחלת כליות כרונית

GFR category	eGFR (ml/min/1.73m ²)	Terms
G1	≥90	Normal/High
G2	60-89	Mildly decreased*
G3a	45-59	Mildly-moderately decreased
G3b	30-44	Moderately-severely decreased
G4	15-29	Severely decreased
G5	<15	Kidney failure

*Relative to young adult level

In the absence of evidence of kidney damage, neither GFR category G1 nor G2 fulfill the criteria for CKD

טבלה 2 - קטגוריות אלבומינוריה במחלת כליות כרונית

Albuminuria Category	Albumin excretion rate (mg/24 hours)	Urinary ACR (mg/g)	Terms
A1	<30	<30	Normal/Mildly increased*
A2	30-300	30-300	Moderately increased**
A3	>300	>300	Severely increased***

*In patient with risk factors for CKD, even values <30mg/gr may be associated with increased risk

Relative to young adult level * including nephrotic syndrome

2. הערכת הסיכון של חולים עם מחלת כליות כרונית

2.1 חולים עם מחלת כליות כרונית נמצאים בסיכון מוגבר לסיבוכים קרדיווסקולריים, התקדמות מחלת הכליות עד כדי כשל כלייתי, צורך בטיפול כלייתי חליפי או השתלת כליה ותמותה מוגברת

2.2 יש להעריך את הסיכון להתקדמות מחלת הכליות הכרונית על סמך בדיקות eGFR ו-UACR, על פי טבלת הערכת הסיכון (טבלה 3)

2.2.1 יש להעריך את ה-eGFR וה-UACR לפחות אחת לשנה, בהתאם למידת הסיכון להתקדמות המחלה

2.2.2 יש להעריך את ה-eGFR וה-UACR לעיתים תכופות יותר בחולים בסיכון גבוה להתקדמות מחלת הכליות וכאשר תוצאות הבדיקות ישפיעו על החלטות טיפוליות

2.2.3 ירידת eGFR > 20% בבדיקות עוקבות מצריכה הערכה נוספת

2.2.4 ירידת eGFR > 30% לאחר התחלת טיפול בתרופות בעלות השפעה המודינמית מצריכה הערכה נוספת

2.2.5 הכפלת האלבומינוריה בבדיקות עוקבות מצריכה הערכה נוספת

טבלה 3 – הערכת הסיכון להתקדמות מחלת הכליות

KDIGO: Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories				Persistent albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased <30 mg/g <3 mg/mmol	Moderately increased 30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	Severely increased >300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60–89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44			
	G4	Severely decreased	15–29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red: very high risk. GFR, glomerular filtration rate.



3. חיזוי הסיכון להתקדמות מחלת הכליות

- 3.1 בחולים עם מחלת כליות כרונית בדרגות G3-G5, מומלץ להעריך את הסיכון להתקדמות מחלת הכליות ע"י שימוש במשוואה מתוקפת – Kidney Failure Risk Equation (KFRE) (<https://kidneyfailurerisk.com/#assessment>)
- 3.1.1 יש להפנות לנפרולוג חולים הנמצאים בסיכון גבוה להתקדמות המחלה על סמך eGFR, UACR (על סמך טבלה 3) ושיקולים קליניים נוספים
- 3.1.2 מומלץ להפנות לנפרולוג חולים עם סיכון של 3-5% להתקדם לאי ספיקת כליות תוך 5 שנים (על סמך KFRE)
- 3.1.3 מומלץ להפנות למרפאת טרום-דיאליזה חולים עם סיכון של מעל 10% להתקדם לאי ספיקת כליות תוך שנתיים (על סמך KFRE)
- 3.1.4 מומלץ להכין לדיאליזה ו/או השתלת כליות חולים עם סיכון של מעל 40% להתקדם לאי ספיקת כליות תוך שנתיים (על סמך KFRE), בנוסף לקריטריונים על סמך eGFR ושיקולים קליניים נוספים

References

1. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease Volume 3 issue 1 JANUARY 2013
2. Delgado C, Baweja M, Crews DC et al. A Unifying Approach for GFR Estimation: Recommendations of the NKF-ASN Task Force on Reassessing the Inclusion of Race in Diagnosing Kidney Disease. Am J Kidney Dis. 2022;79(2):268.
3. NKDEP: CKD and Drug Dosing: Information for Providers. <http://nkdep.nih.gov/resources/CKD-drug-dosing.shtml> (Accessed on May 13, 2014).



איני ISNH

האיגוד הישראלי
לנפרולוגיה ויתר לחץ דם
THE ISRAELI SOCIETY OF
NEPHROLOGY AND HYPERTENSION

חברי הנהלה: פרופ' גיל צ'רנין | יו"ר יוצא
ד"ר פזית בקרמן | ד"ר נעמי לויין יינה | ד"ר ויקטור פרחויקי | ד"ר קרן כהן חגי
Executive Board: **Prof. Gil Chernin** | Past President
Dr. Nomy Levin Iaina | **Dr. Victorl Frajewicki** | **Dr. Keren Cohen-Hagai** | **Pazit Beckerman**

נזבר: פרופ' גיל צ'רנין | המכון הנפרולוגי וי"ד, מרכז רפואי קפלן
Treasurer: **Prof. Gil Chernin** | Department of Nephrology and Hypertension,
Kaplan Medical Center, Rechovoth
Tel: 08-9441381 | gilch@clalit.org.il

חלק שני

האטת התקדמות מחלת כליות כרונית וטיפול בסיבוכי המחלה

חולים עם מחלת כליות כרונית נמצאים בסיכון מוגבר להתקדמות מחלת הכליות, התפתחות של סיבוכים קרדיווסקולריים ותמותה מוגברת. מטרת הטיפול בחולים עם מחלת כליות כרונית היא להאט את התקדמות מחלת הכליות, למנוע את התפתחותם של סיבוכים קרדיווסקולריים והפחתת תמותה ממחלת הכליות וסיבוכיה

1. שינויים באורח החיים

1.1 פעילות גופנית סדירה

- 1.1.1 מומלץ לעודד חולים עם מחלת כליות כרונית להימנע מאורח חיים יושבני ולבצע פעילות גופנית סדירה
- 1.1.2 מומלצת פעילות גופנית מתונה לפחות 150 דקות בשבוע
- 1.1.3 יש להתאים את הפעילות הגופנית לכושר הגופני, לתחלואה קרדיווסקולרית, למחלות הרקע, הסיכון לנפילות והמצב הגופני הכללי

1.2 הפסקת עישון

- 1.2.1 מומלץ לעודד חולים עם מחלת כליות כרונית להימנע מעישון אקטיבי ופאסיבי
- 1.2.2 יש להציע להצטרף לתוכניות להפסקת עישון

1.3 שמירה על משקל גוף תקין

- 1.3.1 מומלץ לעודד חולים עם מחלת כליות כרונית לשמור על משקל גוף ו-BMI תקינים
- 1.3.2 יש להציע להצטרף לתוכניות לירידת משקל
- 1.3.3 יש לשקול טיפול תרופתי להורדת משקל, תוך התאמתו לתפקוד הכליות

1.4 המלצות תזונתיות

1.4.1 הערכה תזונתית

- 1.4.1.1 מומלץ לחולים עם מחלת כליות כרונית לעבור הערכה תזונתית ע"י דיאטן/ית נפרולוגית/ת מקצועית, בשיתוף פעולה הדוק עם הרופא המטפל

- 1.4.1.2 מטרת הטיפול התזונתי היא לשפר את המצב התזונתי, להתאימו למידת תפקוד הכליות ולבדיקות המטופל
- 1.4.1.3 מומלץ לבצע הערכה תזונתית שגרתית בחולים עם מחלת כליות כרונית בדרגות G3-G5 שאינם בדיאליזה פעמיים בשנה
- 1.4.1.4 ההערכה התזונתית תיעשה עפ"י כלים מתוקפים, בהתאם לשיקול דעתו של הדיאטן/ית הנפרולוגי/ת, ותכלול הערכת תאבון, אנמנזה של צריכה תזונתית, משקל הגוף ו-BMI, מדדים ביוכימיים תזונתיים, מדידות אנתרופומטריות וממצאים פיזיקליים ממוקדי תזונה

1.4.2 המלצות תזונתיות

- 1.4.2.1 בחולים עם מחלת כליות כרונית בדרגות G1-G2 בסיכון להתקדמות מחלת הכליות, מומלץ להימנע מצריכה חלבונים מעל 1.3 גרם לק"ג ליום
- 1.4.2.2 בחולים עם מחלת כליות כרונית בדרגות G3-G5 שאינם בדיאליזה, מומלץ להגביל צריכת חלבונים ל-0.8 גרם לק"ג ליום, תחת פיקוח צמוד של הרופא המטפל ודיאטן/ית נפרולוגי/ת
- 1.4.2.3 בהחלטה משותפת עם החולה ניתן להגביל חלבונים עד ל-0.3-0.4 גרם לק"ג ליום, אולם זה מחייב פיקוח צמוד של הרופא המטפל ודיאטן/ית נפרולוגי/ת וכן יש לשקול במקרים אלו תוספת של חומצות אמינו חיוניות
- 1.4.2.4 מומלצת צריכה אנרגיה של 25-35 קק"ל לק"ג ליום, בהתבסס על גיל, מין, רמת פעילות גופנית, משקל היעד, שלב מחלת הכליות, מחלות רקע ונוכחות מצב דלקתי
- 1.4.2.5 יש להמליץ על תזונה ים תיכונית, עשירה במזונות מן הצומח ופחות מן החי וצמצום צריכת מזונות מעובדים
- 1.4.2.6 מומלץ להגביל צריכת נתרן לפחות מ-2 גרם ביממה (פחות מ-5 גרם מלח ביממה)

- 1.4.2.7 בחולים בסיכון גבוה או בתת תזונה, שאינם מגיעים לצריכת האנרגיה והחלבונים המומלצת למרות תדרוך תזונתי, מומלץ לנסות לפחות 3 חודשים תוספי תזונה דרך הפה
- 1.4.2.8 בחולים אצלם קיים חסר של חומצה פולית או ויטמין B12, מומלץ לתת תוספת של חומצה פולית ו/או תכשיר של B12
- 1.4.2.9 בחולים עם חסר של ויטמין D (25-OHD) מומלץ לתת תוספת של ויטמין D בצורה של Cholecalciferol או Ergocalciferol.
- 1.4.2.10 בחולים עם מחלת כליות כרונית בדרגות G3-G4, שאינם נוטלים אנלוגים פעילים של ויטמין D, מומלצת צריכת סידן כוללת של 800-1,000 מ"ג ליממה (כולל סידן בתזונה, תוספי סידן וקושרי זרחן מבוססי סידן)
- 1.4.2.11 מומלץ להתאים את צריכת הזרחן בתזונה, כך שתישמר רמת זרחן תקינה בסרום
- 1.4.2.12 מומלץ להתאים את צריכה האשלגן בתזונה, כך שתישמר רמת אשלגן תקינה בסרום

2. טיפול בתרופות להאטת קצב התקדמות CKD

2.1 הטיפול להאטת התקדמות המחלה כולל טיפול בגורם למחלת הכליות במידה וניתן, מניעת אירועים של אי ספיקת כליות חריפה, איזון לחץ דם, סוכרת וגורמי סיכון נוספים ומתן תרופות המורידות את הלחץ התוך-גלומרולרי ואשר מפחיתות פרוטאינוריה

2.2 עיכוב ציר הרנין-אנגיוטנסין-אלדוסטרון (RAAS)

2.2.1 בחולים עם CKD ופרוטאינוריה מעל 500 מ"ג ליממה, מומלץ לטפל במעכבי RAAS במינון מקסימלי נסבל, תוך מעקב לחץ הדם, תפקוד הכליות ורמות האשלגן

2.2.2 מומלץ לבדוק קריאטינין ואשלגן 2-4 שבועות לאחר התחלת הטיפול במעכבי ACE או ARB, או לאחר שינוי מינון



2.2.2.1 מומלץ להעלות בהדרגה את המינון של מעכבי RAAS כל עוד עליית הקריאטינין פחותה מ-30% מהבסיס

2.2.2.2 במידה ועלית הקריאטינין לאחר התחלת הטיפול היא מעל 30%, יש לברר קיום סיבות הפיכות, כגון דהידרציה, תרופות שמעלות קריאטינין וכן יש לשלול היצרות של עורק הכליה

2.2.2.3 במידה ומתפתחת היפרקלמיה תחת הטיפול, מומלץ לטפל ע"י שינויים תזונתיים, משתנים וקושרי אשלגן במערכת העיכול, ורק אם אין תגובה לשקול להפחית או להפסיק את הטיפול במעכבי RAAS

2.2.3 מטרת הטיפול הינה להפחית את הפרוטאינוריה לפחות מ- 500-1000 מ"ג ליממה

2.2.4 יש להימנע מהשילוב של מעכב ACE ו-ARB, מחשש להתפתחות אי ספיקת כליות חריפה ו/או היפרקלמיה

2.2.5 בחולים עם CKD G5 ותסמינים אורמיים, ניתן לשקול הפסקת הטיפול במעכבי RAAS, עד להערכות לטיפול כלייתי חליפי

2.2.6 יש להמליץ על שימוש באמצעי מניעה בנשים השוקלות הריון או עשויות להיכנס להריון במהלך הטיפול במעכב RAAS

2.3 מעכבי SGLT2

2.3.1 מומלץ לטפל במעכבי SGLT2 בחולים עם CKD עם וללא סוכרת –

2.3.1.1 eGFR 20-45ml/min/1.73m², ללא תלות בנוכחות אלבומינוריה

2.3.1.2 eGFR 45-90ml/min/1.73m² עם UACR≥200mg/gr

2.3.2 לשיקול דעתו של הרופא המטפל, לבדוק את תפקוד הכליות 2-4 שבועות לאחר התחלת הטיפול במעכב SGLT2

- 2.3.2.1 במידה וערכי הקריאטינין עולים בפחות מ-50% מהבסיס או
ה- $eGFR > 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$, ניתן להמשיך בטיפול
- 2.3.2.2 במידה וערכי הקריאטינין עולים ביותר מ-100% מהבסיס או
שה- $eGFR < 20 \text{ ml/min/1.73m}^2$, יש לוודא הידרציה מספקת ולשלול
סיבות נוספות להחמרה בתפקוד הכליות. במידה ולא נמצאות סיבות
הפיכות להחמרה בתפקוד הכליות יש להפסיק את הטיפול
- 2.3.2.3 יש להיוועץ עם רופא סוכרת ו/או נפרולוג לגבי המשך הטיפול
- 2.3.3 מומלץ להשהות את הטיפול במעכבי SGLT2 במצבים שעלולים להגביר את
הסיכון לפגיעה כלייתית חריפה או קטואצידוזיס, כגון דהידרציה וצום ממושך,
ניתוח ו/או מצב רפואי חריף
- 2.3.4 יש לשקול להפחית טיפול בתיאזידים או משתני לולאה לפני התחלת טיפול
במעכבי SGLT2 בחולים בסיכון להיפוולמיה, ולהדריך את החולים על
תסמינים של חסר נפח ולחץ דם נמוך במהלך הטיפול
- 2.3.5 ניתן להמשיך טיפול במעכבי SGLT2 עד להתחלת הטיפול בדיאליזה, תוך
מעקב קפדני של המצב הוולמי, תסמינים אורמיים ובדיקות המעבדה
- 2.3.6 אין מספיק מידע על בטיחות הטיפול ב-SGLT2i במושתלי כליה, ולכן המלצות
טיפול אלו אינן חלות כרגע על מושתלי כליה

2.4 אנטגוניסטים לא סטרואידליים לרצפטור למינרלוקורטיקואידים (ns-MRA)

- 2.4.1 מומלץ לטפל ב-ns-MRA עם הוכחה להגנה כלייתית וקרדיווסקולרית
(Finerenone – Kerendia) בחולים עם סוכרת סוג 2, מחלת כליות כרונית
עם $eGFR \geq 25 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ואלבומינוריה של $UACR > 30 \text{ mg/gr}$
- 2.4.1.1 לפני התחלת הטיפול החולה צריך לקבל מינון מקסימלי נסבל של
מעכב RAAS ומעכב SGLT2
- 2.4.1.2 החולה צריך להיות עם רמת אשלגן תקינה

2.4.2 יש לחזור על קריאטינין ואשלגן 2-4 שבועות לאחר התחלת הטיפול ולנטר את

רמות האשלגן באופן סדיר במהלך הטיפול

2.4.2.1 יש להפסיק זמנית את הטיפול כאשר רמת האשלגן היא מעל

5.5mEq/L

2.4.2.2 ניתן לחדש את הטיפול כאשר רמת האשלגן יורדת חזרה מתחת

ל-5mEq/L

3. טיפול ביתר לחץ דם

3.1 מדידת לחץ דם

3.1.1 יש למדוד לחץ דם במרפאה בטכניקה מתוקפת על פי פרוטוקול קבוע וכמתואר

בתמונה מס' 1. פרוטוקול מדידה במרפאה מופיע ב-

<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.08.030>

3.1.2 יש למדוד עם מד לחץ דם אוסצילומטרי אוטומטי

3.1.3 בכל מקרה של מד לחץ דם שונה, יש להשוות למכשיר אחר שעבר תיקוף,

במיוחד במטופלים עם פרפור עליות

3.1.4 מאחר וכ-30% מהנבדקים מציגים שוני משמעותי בין ערכי לחץ דם במרפאה

לעומת ערכי לחץ הדם בבית, יש להשלים את המדידה במרפאה ע"י מדידות

לחץ דם ביתיות או ע"י ביצוע הולטר לחץ דם 24 שעות

3.1.5 יש לחשב ממוצע של לפחות 2 מדידות מלפחות 2 בדיקות במועדים שונים

3.1.6 יש להדגיש כי מדידה סטנדרטית במרפאה הינה לרוב גבוהה ב-10-5 מ"מ

כספית ממדידה מתוקפת, אולם לא ניתן להסתמך על הפרש זה ויש להקפיד

על מדידה מתוקפת

3.1.7 יתר לחץ דם ממוסך (masked hypertension) נפוץ יותר בחולים עם מחלת

כליות כרונית וקשור עם פרוגנוזה פחות טובה

3.2 יעדי איזון לחץ הדם

3.2.1 מטופלים עם $eGFR > 20 \text{ ml/min/1.73m}^2$

3.2.1.1 יעד האיזון של לחץ הדם בחולים עם מחלת כליות כרונית הוא מתחת ל-

130/80 מ"מ כספית, במדידה סטנדרטית במרפאה

3.2.1.2 במידה ונעשית מדידה מתוקפת במרפאה, ניתן לנסות ולשאוף ליעד איזון

של לחץ הדם הסיסטולי של מתחת ל-120 מ"מ כספית

3.2.1.3 יש לשקול יעד איזון לחץ דם פחות אינטנסיבי בקשישים, בחולים עם סיכון

לנפילות ושברים, חולים עם אורך חיים צפוי קצר וחולים עם orthostatic

hypotension תסמיני

3.2.1.4 יש לשים לב ל"איזון ביתר" בשל חשש להחמרה בתפקוד הכליות. במקרה

של orthostatic hypotension תסמיני מומלץ לשקול למתן את הטיפול

להורדת לחץ הדם

3.2.2 מטופלים עם $eGFR < 20 \text{ ml/min/1.73m}^2$

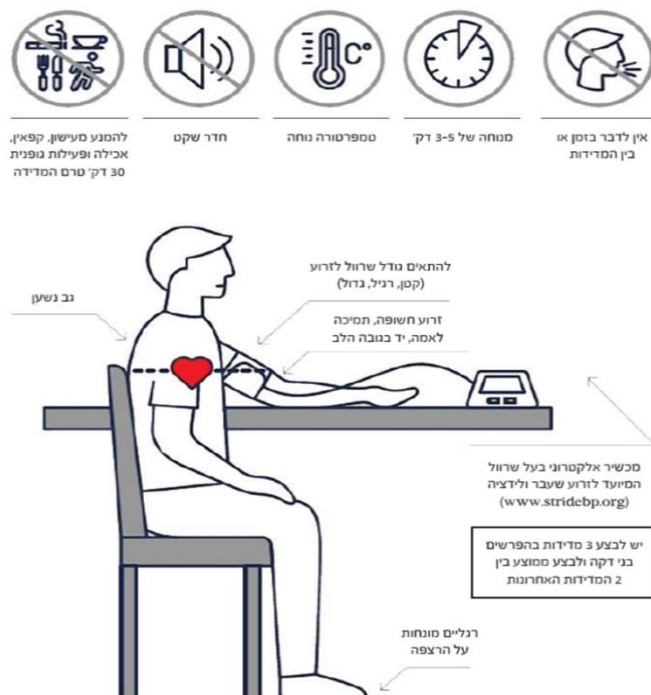
3.2.2.1 במטופלים עם $eGFR < 20 \text{ ml/min/1.73m}^2$ יש לשקול את יעד האיזון של

לחץ הדם כנגד הצורך במספר רב של תרופות לצורך השגת האיזון והסיכון

ל-AKI והתדרדרות של תפקוד הכליות, עד כדי צורך בטיפול כלייתי חליפי

3.2.3 יעד לחץ הדם הסיסטולי במושתלי כליה הינו מתחת ל-130/80 מ"מ כספית

תמונה מס' 1 – מדידת לחץ דם מתוקפת במרפאה



3.3 בחירת תרופות להורדת לחץ הדם

- 3.3.1 תרופת הבחירה הראשונה לטיפול ביתר לחץ דם בחולים עם מחלת כליות כרונית, עם וללא סוכרת, הינה מעכב של ציר ה-RAAS במינון המקסימלי הנסבל
- 3.3.2 משתנים וחוסמי סידן מקבוצת הדיהידרופירידינים הם אופציה טובה בחולים שאינם מאוזנים מספיק עם טיפול במעכב ציר ה-RAAS
- 3.3.3 במקרים של יתר לחץ דם עמיד לטיפול, מומלץ להוסיף טיפול ב-MRA, תוך מעקב אחר רמות האשלגן וטיפול בהיפרקלמיה במידה ומתפתחת
- 3.3.4 בחולים עם CKD G4-G5 עם יתר לחץ דם עמיד לטיפול, הנוטים להיפרקלמיה ולא יכולים לקבל MRA, יש לשקול הוספת טיפול בחוסמי אלפא, קלונידין או חוסמי ביתא, בהתאם למחלות הרקע האחרות וערכי האשלגן
- 3.3.5 תרופת הבחירה לטיפול ביתר לחץ דם במושגתלי כליה הינה ARB ו/או חוסמי סידן מקבוצת הדיהידרופירידינים

4. טיפול בסוכרת

4.1 מבוא

- 4.1.1 כ-40% מהחולים עם סוכרת מפתחים מחלת כליות כרונית ורבים מהם מפתחים כשל כלייתי ונזקקים לטיפול כלייתי חליפי
- 4.1.2 מטרת הטיפול בחולים עם סוכרת ו-CKD היא לאזן את הסוכרת, להפחית תחלואה קרדיווסקולרית ולהאט את התקדמות מחלת הכליות
- 4.1.3 הצוות המטפל צריך להיות רב-מקצועי ולכלול רופאים מומחים (רופא סוכרת / אנדוקרינולוג, רופא משפחה, קרדיולוג, נירולוג, אופתלמולוג, אורתופד, נפרולוג ועוד), צוות סיעודי, תזונאים ובני משפחה
- 4.1.4 קיימת חשיבות גדולה לפיתוח והטמעת תוכניות הדרכה מובנות לטיפול עצמי עבור המטופל ובני משפחתו

4.2 ניטור האיזון הגליקמי

- 4.2.1 מומלץ לנטר את מידת האיזון הגליקמי ע"י בדיקת HbA1C לפחות פעמיים בשנה ועד 4 פעמים בשנה בחולים שלא הגיעו ליעד הטיפול ו/או לאחר שינוי בטיפול התרופתי

4.2.2 בחולים עם CKD מתקדם (דרגות G4 ו-G5), במיוחד בחולי דיאליזה וחולים המטופלים לאנמיה, ערכי HbA1C המתקבלים במעבדה נמוכים מהערכים האמיתיים

4.2.3 מומלץ לנטר את האיזון הגליקמי ע"י Continuous Glucose Monitoring (CGM) כאשר אין התאמה בין ערכי HbA1C לבין ערכי הסוכר הנמדדים ישירות ו/או כאשר קיימים תסמינים של היפרגליקמיה או היפוגליקמיה

4.2.4 ניטור סוכר יומי באמצעות CGM או Self Monitoring Blood glucose (SMBG) עשוי למנוע היפוגליקמיות ולשפר את איזון הסוכרת, במיוחד כאשר נוטלים תרופות הקשורות עם סיכון גבוה להיפוגליקמיות

4.3 יעדי הטיפול בסוכרת

4.3.1 יעד הטיפול בסוכרת בחולים עם CKD צריך להיות מותאם אישית למטופל ובדר"כ הינו HbA1C בין 6.5%-8%

4.3.2 ניתן להגיע ל-HbA1C < 6.5% או HbA1C < 7% באופן בטוח ע"י ניטור סוכרים עם CGM או SMBG ובחירת תרופות שאינן קשורות בסיכון גבוה להיפוגליקמיה

4.3.3 כאשר מגדירים יעדי הטיפול, בחלק מן החולים מומלץ להוסיף מדדים של CGM כגון "time in range" ו-"time in hypoglycemia" כאלטרנטיבה ל-HbA1C

4.4 תרופות להאטת התקדמות מחלת הכליות ומניעת תחלואה קרדיווסקולרית

4.4.1 מעכבי ציר הרנין-אנגיוטנסין-אלדוסטרון (RAAS)

4.4.1.1 מומלץ לטפל במינון מקסימלי נסבל של מעכב RAAS בכל החולים עם סוכרת, יתר לחץ דם ואלבומינוריה

4.4.1.2 יש לשקול טיפול במעכב RAAS בחולים עם סוכרת, אלבומינוריה ולחץ דם תקין

4.4.1.3 יש לנטר שינויים בלחץ הדם, רמת קריאטינין בסרום ורמת אשלגן בסרום 2-4 שבועות לאחר התחלת הטיפול או לאחר העלאת מינון של מעכב RAAS כמפורט בסעיפים 2.2.2 – 2.2.6 לעיל

4.4.2 מעכבי SGLT2

- 4.4.2.1 מומלץ לטפל במעכב SGLT2 בחולים עם סוכרת מסוג 2 ומחלת כליות כרונית, כאשר ה- $eGFR \geq 20 \text{ml/min/1.73m}^2$
- 4.4.2.2 יש לטפל כמפורט בסעיפים 2.3.2-2.3.6 לעיל

4.4.3 Mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs)

- 4.4.3.1 מומלץ לטפל ב-ns-MRA (פינרנון) בהתאם להנחיות בסעיפים 2.4.1-2.4.2 לעיל
- 4.4.3.2 מומלץ לטפל ב-steroidal MRA (אלדקטון, אפלרנון) בחולים עם אי ספיקת לב, היפראלדוסטרוניזם או יתר לחץ דם עמיד לטיפול, אולם טיפול זה עלול לגרום להיפרקלמיה או ירידה הפיכה ב-GFR, במיוחד בחולים עם GFR נמוך בבסיס

4.4.4 תרופות נוספות להורדת הסוכר

4.4.4.1 הנחיות כלליות

- 4.4.4.1.1 הטיפול להורדת הסוכר בחולים עם סוכרת מסוג 2 ומחלת כליות כרונית כולל שינויים באורח החיים, טיפול משולב במטפורמין ו-SGLT2i והוספת טיפולים נוספים לפי הצורך
- 4.4.4.1.2 מרבית החולים עם סוכרת סוג 2, מחלת כליות כרונית עם $eGFR \geq 30 \text{ml/min/1.73m}^2$ צריכים לקבל טיפול במטפורמין ו-SGLT2i
- 4.4.4.1.3 יש לקחת בחשבון את העדפות החולה, תחלואה נלווית, eGFR, ומחיר בעת בחירת טיפולים נוספים להורדת הסוכר, עם העדפה להוספת טיפול ב-GLP1-receptor agonist כטיפול קו-שני

4.4.4.2 Metformin

- 4.4.4.2.1 מומלץ לטפל במטפורמין בחולים עם סוכרת סוג 2, מחלת כליות כרונית עם $eGFR \geq 30 \text{ml/min/1.73m}^2$



- 4.4.4.2.2 מומלץ לטפל במטפורמין במושתלי כליה עם סוכרת סוג 2 עם $eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ בדומה להמלצות לחולים עם סוכרת סוג 2 עם CKD
- 4.4.4.2.3 יש לנטר eGFR בחולים המטופלים במטפורמין ולהגביר תכיפות הניטור כאשר $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$
- 4.4.4.2.4 יש להפחית מינון מטפורמין כאשר $eGFR < 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ובחלק מהחולים כאשר $eGFR 45-59 \text{ ml/min/1.73m}^2$
- 4.4.4.2.5 יש לנטר רמות ויטמין B12 בחולים המטופלים במטפורמין במשך למעלה מ-4 שנים

4.4.4.3 GLP1-receptor agonists (GLP1-RA)

- 4.4.4.3.1 מומלץ לטפל ב-GLP1-RA בחולים עם סוכרת סוג 2 ומחלת כליות כרונית, שאינם מגיעים ליעד הטיפול למרות הטיפול במטפורמין ומעכב SGLT2, או שאינם יכולים לקבל תרופות אלו
- 4.4.4.3.2 מומלץ לטפל ב-GLP1-RA ארוך טווח ובעל הוכחה לאפקט מגן קרדיווסקולרי (טרוליסטי, אוזמפיק)
- 4.4.4.3.3 בכדי לצמצם תופעות לוואי גסטרואינטסטינליות, מומלץ להתחיל במינון נמוך של GLP1-RA ולהעלות מינון בהדרגה
- 4.4.4.3.4 אין לשלב טיפול ב-GLP1-RA עם DPP4 inhibitor
- 4.4.4.3.5 הסיכון להיפוגליקמיה עם GLP1-RA בלבד נמוך, אולם עולה כאשר ניתן בשילוב עם סולפונילאוריאה או אינסולין, ויש לשקול להפחית מינון של סולפונילאוריאה או אינסולין
- 4.4.4.3.6 הטיפול ב-GLP1-RA מומלץ בעיקר לחולים עם השמנת יתר, סוכרת ומחלת כליות כרונית, בשל האפקט של ירידת המשקל

5. טיפול בדיסליפידמיה

5.1 מבוא

- 5.1.1 טיפול בהיפרכולסטרולמיה הוכח הן כמניעה ראשונית והן כמניעה שניונית בחולים עם מחלת כליות כרונית מעל גיל 50

5.1.2 אין ערך מטרה אבסולוטי ל-LDL כולסטרול בחולים עם מחלת כליות כרונית
וההנחייה היא לטפל בסטטין במטרה להפחית את רמת ה-LDL כולסטרול ב-
30-50%

5.2 הטיפול בדיסליפידמיה בחולי CKD שאינם בדיאליזה

5.2.1 מומלץ להתחיל טיפול בסטטין בחולה עם CKD מעל גיל 50 (מעל גיל 40
בסוכרתיים), עם Framingham Score מעל 10% לסיכוי לפתח אירוע
קרדיווסקולרי ב-10 השנים הקרובות

5.2.2 מומלץ להתחיל סטטין כאשר ה-eGFR < 60ml/min/1.73m², ללא עדות
קלינית למחלה טרשתית במינונים הבאים –

Atorvastatin 20 mg/day 5.2.2.1

Atorvastatin+Ezetimibe 20/10mg 5.2.2.2

Simvastatin 40mg/day 5.2.2.3

Rosuvastatin 10mg/day 5.2.2.4

Pravastatin 40mg/day 5.2.2.5

ל-2 התרופות האחרונות פחות אינטראקציות עם תרופות אחרות 5.2.2.6

5.2.3 מומלץ להתחיל סטטין כאשר ה-eGFR < 60/min/1.73m², ויש עדות קלינית
למחלה טרשתית במינונים הבאים –

Atorvastatin 40-80mg/day 5.2.3.1

Atorvastatin+Ezetimibe 40-80/10mg 5.2.3.2

Rosuvastatin 20-40mg/day (בחולים עם 5.2.3.3

eGFR < 30ml/min/1.73m² יש להגביל מינון ל-10mg/day)

5.2.4 אין הוכחה כי טיפול בפיברטים בהיפר-TG מפחית את הסיכון הקרדיווסקולרי
בחולים עם CKD

5.2.5 יש להמנע משילוב של סטטין עם פיברטים מחשש לרבדומיוליזיס

5.2.6 בחולי CKD עם רמת TG מעל 800mg/dl יש לשקול טיפול בסטטין במינון

גבוה, המפחית את רמת ה-TG בעד 40%, כגון –

Atorvastatin 80mg/day 5.2.6.1

Atorvastatin+Ezetimibe 40-80/10mg 5.2.6.2

Rosuvastatin 20-40mg/day (בחולים עם 5.2.6.3

eGFR<30ml/min/1.73m² יש להגביל מינון ל-10mg/day)

5.2.7 אם הטיפול אינו מספיק יש לשקול מתן מעכב PCSK9

5.2.8 יש לשלב עם איזון סוכרת, פעילות גופנית וירידת משקל

5.2.9 ניתן לשקול תוספת של אומגה-3 במינון של 4 גרם ליממה

5.3 הטיפול בדיסליפידמיה בחולי דיאליזה

5.3.1 אין הוכחה כי טיפול בסטטינים בחולי דיאליזה מפחיתים את הסיכון

הקרדיווסקולרי

5.3.2 קיימת אינדיקציה לטיפול בסטטין במקרים הבאים –

5.3.2.1 חולי דיאליזה לאחר אוטם שריר הלב או שבץ מוחי חריף

5.3.2.2 אין להפסיק טיפול בסטטין למטופל דיאליזה שטופל בסטטין לפני

התחלת הטיפול בדיאליזה

5.4 הטיפול בדיסליפידמיה במושתלי כליה

5.4.1 במושתלי כליה על פי רוב ה-eGFR<60ml/min/1.73m² וקיימים גורמי

סיכון קרדיווסקולריים

5.4.2 תרופות מעכבות קלציניורין (במיוחד CyclosporinA, אך גם Tacrolimus)

מעכבות מטבוליזם כבדי של סטטינים

5.4.3 במושתלי כליה מומלץ לטפל בסטטין במינונים הבאים –

- Atorvastatin 20 mg/day 5.4.3.1
- Atorvastatin+Ezetimibe 20/10mg 5.4.3.2
- Simvastatin 40mg/day 5.4.3.3
- Rosuvastatin 10mg/day 5.4.3.4
- Pravastatin 40mg/day 5.4.3.5
- 5.4.3.6 ל-2 התרופות האחרונות פחות אינטראקציות עם מעכבי קלציניורין ועל כן יש להן עדיפות

6. טיפול בהיפראוריצמיה

חומצה אורית הינה התוצר הסופית של מטבוליזם פורינים, המיוצרת ע"י האנזים Xanthine Oxidase. אנזים זה מעוכב ע"י 2 התרופות Allopurinol ו-Febuxostat. היפראוריצמיה מוגדרת כרמה של חומצה אורית מעל 7 מ"ג/ד"ל.

כ-75% מהחומצה האורית מפונים דרך הכליות וכ-25% נוספים במעי הגס, שם חיידקים של המעי מפרקים את החומצה האורית ל-Allantoin. בכליות, חומצה אורית מפונה באבובית הפרוקסימלית בתהליכים של ספיגה, סקרציה וספיגה מחדש. עליה ברמת חומצה אורית שכיחה בחולים עם מחלת כליות כרונית, יתר לחץ דם ותנגודת לאינסולין. כמו כן, שימוש בתרופות אשר גורמות לעליה בספיגת נתרן באבובית הפרוקסימלית עלול לגרום לעליה ברמת חומצה אורית בדם.

6.1 תסמונות הקשורות בהיפראוריצמיה

Gout 6.1.1

- 6.1.1.1 התקפים חוזרים של דלקת חריפה במפרק אחד או יותר, עקב שקיעה של גבישי חומצה אורית בתוך המפרק
- 6.1.1.2 מלווה בדר"כ ברמה מוגברת של חומצה אורית בדם

6.1.2 אבני UA בכליות או דרכי השתן

- 6.1.2.1 מלווה על פי רוב בשתן חומצי ולעיתים בהפרשה מוגברת של חומצה אורית בשתן

Acute Uric Acid Nephropathy 6.1.3

6.1.3.1 נגרם בד"ר כ כתוצאה מהפרשה מוגברת מאד של חומצה אורית בשתן

המלווה באי ספיקת כליות חדה

6.1.3.2 משני בד"ר כ למצבים כמו Tumor Lysis Syndrome, הקשור עם

שחרור כמויות עצומות של חומצה אורית עקב פירוק התאים כתוצאה

מהטיפול הציטוטוקסי

6.2 הקשר בין חומצה אורית והחמרה במחלת כליות כרונית

6.2.1 קיים קשר בין היפראוריצמיה ל-CKD

6.2.2 CKD שכיח בקרב חולים הסובלים מ-Gout ואבני כליות

6.3 טיפול בהיפראוריצמיה בחולים עם מחלת כליות כרונית

6.3.1 נכון להיום לא קיימת עדות חד משמעית כי הורדת רמת חומצה אורית ע"י

טיפול תרופתי משפיעה על התפתחות והתקדמות מחלת כליות כרונית

6.3.2 אין התוויה לטיפול ב-Allopurinol בחולים עם CKD, אלא במקרים של Gout

או מחלת אבנים של חומצה אורית

6.3.3 לשיקול דעתו של הרופא המטפל לתת טיפול כשיש ערכים קיצוניים גבוהים של

חומצה אורית, גם בחולה ללא תסמינים

7. טיפול באנמיה

אנמיה וחסר ברזל הן תופעות שכיחות בקרב חולים הסובלים ממחלת כליה כרונית. שכיחות

אנמיה וחומרתה משתנה בין מטופלים שונים. התפתחות אנמיה קשורה בתוצאים נחותים

מבחינת איכות חיים, תחלואה ותמותה. השכיחות של אנמיה עולה ככל שה-GFR יורד, ומגיעה

לכ-50% מהמטופלים כאשר ה-eGFR מתחת ל-1.73m²/1.30ml/min.

7.1 הגדרה ואבחון של אנמיה

7.1.1 אנמיה מוגדרת על פי ארגון הבריאות העולמי (WHO) כריכוז המוגלובין נמוך

מ-13 גרם/ד"ל בגברים ובנשים לאחר מנופאזה והמוגלובין נמוך מ-

12 גרם/ד"ל בנשים לפני מנופאזה

- 7.1.2 מומלץ לבצע סקר לשלילת אנמיה בחולים עם CKD בדרגה G3 לפחות אחת לשנה ולפחות פעמיים בשנה בחולים עם CKD בדרגות G4 ו-G5, שאינם מטופלים בדיאליזה
- 7.1.3 במידה והמטופל אובחן עם אנמיה, יש לנטר את רמת ההמוגלובין אחת ל-3 חודשים, בהתאם להחלטת הרופא המטפל ולטיפול שהמטופל מקבל

7.2 בירור אנמיה

- 7.2.1 במטופל שאובחן עם אנמיה מומלץ לבצע בירור לאיתור הסיבה לאנמיה
- 7.2.2 הבירור הראשוני לאנמיה תואם להמלצות לבירור הסיבה לאנמיה באוכלוסיה הכללית וצריך לכלול ספירת דם ובדיקות בסיסיות, כמפורט בטבלה מס' 1
- 7.2.3 במידה ונמצא חסר ברזל, יש לבצע בירור מורחב לסיבה לחסר ברזל
- 7.2.4 במידה ולא מוצאים חסר ברזל, יש לשלול סיבות אחרות לאנמיה, כמפורט בטבלה מס' 2
- 7.2.5 המשך ניטור ההמוגלובין מתבסס על החלטת הרופא המטפל בהתאם לדרגת התפקוד הכלייתי, מגמת ההמוגלובין, תוצאות הבירור והטיפול

טבלה מס' 1 – בירור ראשוני של אנמיה

ספירת דם מלאה עם דיפרנציאל וספירת רטיקולוציטים
iron, total iron-binding capacity, transferrin saturation - TSAT, ferritin
רמות חומצה פולית, ויטמין B12, TSH

טבלה מס' 2 – בירור מורחב של אנמיה

חסר ברזל או חסר תזונתי אחר
חסר יחסי באריתרופואיטין
איבוד דם
מצב דלקתי
זיהום
המוליזה, הישרדות קצרה יותר של הכדוריות האדומות
מחלה המטולוגית ו/או בעיה במח העצם



7.3 הטיפול באנמיה

- 7.3.1 אפשרויות הטיפול במטופלים עם CKD ואנמיה כוללות ברזל, תיקון חסרים של ויטמינים אחרים, אריתרופואטין, סטימוולטורים שאינם אריתרופואטין ועירוי דם
- 7.3.2 יש לשים לב כי תיקון מלא של האנמיה קשור בתוצאים פחות טובים ולכן יעד הטיפול מוגדר בסעיף 7.4.5 בהמשך
- 7.3.3 טיפול באנמיה יינתן על פי המלצת הנפרולוג, בהתאם לתוצאות בירור הסיבה לאנמיה כפי שפורט בסעיפים 7.2.2-7.2.3 לעיל
- 7.3.4 יש לתקן חסרים של ויטמינים, כגון חומצה פולית וויטמין B12 לפני התחלת טיפול
- 7.3.5 יש לטפל באנמיה וחסר הברזל על פי ההמלצות הטיפול מטבלה 3

טבלה מס' 3 – סיכום ההמלצות לטיפול בברזל בחולים עם CKD

Diagnosis of Iron deficiency	Treatment initiation	Hb target under ESAs	Ferritin and TSAT targets
Ferritin ≤ 100 ng/mL and TSAT ≤ 20%	<p><u>Non-Dialysis CKD</u> - When Hb < 10 g/dL - Individualize decision based on the rate of fall of Hb, risks and symptoms</p> <p><u>Dialysis CKD</u> - When Hb 9-10 g/dL Avoid Hb < 9 g/dL</p> <p>If Ferritin ≤ 500ng/mL and TSAT ≤ 30% - IV iron trial</p>	<p><u>Hb ≤ 11.5 g/dl</u></p> <p><u>Hb > 11.5 g/dl</u> If QoL improvement is foreseen and patient accepts risks</p> <p><u>Avoid Hb > 13 g/dL</u></p>	Stop iron supplements if Ferritin > 500 ng/mL and TSAT > 40%

7.3.6 טיפול בברזל

- 7.3.6.1 שכיחות חסר ברזל אבסולוטי ופונקציונלי גבוהה בקרב מטופלים עם CKD
- 7.3.6.2 חסר ברזל אבסולוטי מוגדר כרמות נמוכות של ברזל בסירקולציה ובמאגרי הברזל (TSAT > 20% ופריטין > 100 מק"ג לליטר)
- 7.3.6.3 חסר פונקציונלי של ברזל מוגדר כחסר ברזל בסירקולציה, שמגביל את תהליך האריתרופואזיס, למרות רמות תקינות או גבוהות של מאגרי ברזל (TSAT > 20-30% ופריטין < 200-500 מק"ג לליטר)



- 7.3.6.4 במטופלים עם CKD מאזן הברזל שלילי משנית לסיבות מרובות הקשורות ב-CKD עצמו, לרבות ירידה ב-INTAKE בדיאטה ובספיגה במערכת העיכול במקביל לאיבוד מוגבר
- 7.3.6.5 חסר ברזל פונקציונאלי הינו מולטיפקטוריאלי, בחלקו משני לעליית הפסידין כתוצאה ממצב דלקתי וירידה בפינוי הכלייתי, ייצור מופחת של אריתרופואטין וכן אגירה של ברזל במאקרופאגים
- 7.3.6.6 שימוש באריתרופואטין לכשעצמו תורם לחסר ברזל פונקציונאלי ומעלה את צריכת הברזל
- 7.3.6.7 במטופלים עם CKD וערכי TSAT >30% ופריטין >500 מק"ג לליטר יש להתחיל טיפול בברזל למשך 3-1 חודשים
- 7.3.6.8 טיפול בברזל IV (מתן iron sucrose, אלא אם פריטין <500 מק"ג לליטר ו/או TSAT ≤40%) נבדק והוכח כיעיל ובטוח, בעיקר בקרב מטופלי דיאליזה ובקרב מטופלים עם אי ספיקת לב
- 7.3.6.9 בעיות אפשריות במתן ברזל שצריכות להילקח בחשבון כוללות העמסת ברזל וסטרוס חימצוני, זיהומים, אירועים קרדיווסקולריים, תגובות אלרגיות ותופעות לוואי, בעיקר גסטרואינטסטינליות במתן ברזל פומי
- 7.3.6.10 קיימים תכשירים פומיים רבים המכילים ברזל אלמנטלי בכמויות שונות, כאשר החיסרון העיקרי של תכשירים פומיים הוא יעילות פחותה בהשוואה לתכשירים IV עם סבילות גסטרואינטסטינלית פחותה
- 7.3.6.11 ברזל IV יעיל יותר מברזל פומי, אולם מצריך גישה ורידית, עשוי לגרום לתגובה של רגישות-יתר, לגרות FGF23 ובכך לגרום להיפופוספטמיה, ואינו מומלץ במצבי זיהום פעיל
- 7.3.6.12 בניגוד לברזל IV, תכשירי ברזל פומיים אינם קשורים בתגובות של רגישות-יתר, עליה בשכיחות זיהומים או השפעה ישירה על FGF23

7.3.7 טיפול באריתרופואטין

- 7.3.7.1 לפני התחלת טיפול באריתרופואטין יש לבצע בירור אנמיה כמפורט בסעיף 7.2 לעיל ולתקן חסרים שנמצאו



- 7.3.7.2 טיפול באריתרופואטין יכול לתרום ו"לחשוף" חסר ברזל בשל ניצול הברזל, גם בנוכחות מאגרי ברזל תקינים לכאורה, במיוחד בנוכחות דלקת
- 7.3.7.3 התגובה לטיפול באריתרופואטין מושפעת מסטטוס הברזל והדלקת
- 7.3.7.4 לפני התחלת טיפול ובעת הטיפול באריתרופואטין יש לשקול את היתרונות הפוטנציאליים כגון הפחתת צורך במנות דם והקלת תסמינים הקשורים באנמיה, אל מול סיכונים אפשריים במטופל האינדידואלי (לדוגמא: יתר לחץ דם, שבץ מוחי, ממאירות פעילה)
- 7.3.7.5 ככלל, מומלץ לא להתחיל טיפול באריתרופואטין במטופל עם CKD וריכוז המוגלובין מעל 10.0 ג' לד"ל
- 7.3.7.6 מומלץ להתאים את הטיפול באופן אינדידואלי, מאחר ולמטופלים מסויימים כגון קשישים וחולים עם אי ספיקת לב, יתכן שיפור באיכות החיים עם ערכי המוגלובין גבוהים יותר
- 7.3.7.7 מומלץ להתחיל טיפול באריתרופואטין לאחר תיקון חסרים אפשריים של ויטמינים במטופלים עם CKD וריכוז המוגלובין 9-10 גרם/ד"ל
- 7.3.7.8 מינון האריתרופואטין הראשוני ייקבע על ידי הנפרולוג, בהתאם לריכוז ההמוגלובין של המטופל, משקל המטופל והנסיבות הקליניות
- 7.3.7.9 דרך מתן האריתרופואטין המועדפת במטופלי CKD שאינם מטופלים בהמודיאליזה ובמטופלים המטופלים בדיאליזה פריטונאלית היא תת-עורית (SC), ואילו במטופלי המודיאליזה הדרך המועדפת היא תוך ורידית (IV)
- 7.3.7.10 במטופל המקבל אריתרופואטין יש להעריך את מאגרי הברזל כל 3 חודשים

7.4 מעקב ויעדי הטיפול באנמיה

- 7.4.1 במטופל עם CKD הסובל מאנמיה ומטופל באריתרופואטין יש לבצע ספירת דם בכל ביקור מעקב מרפאתי, על מנת להבטיח שריכוז ההמוגלובין ביעד הרצוי, ולכל הפחות אחת ל-3 חודשים
- 7.4.2 בעת התחלת טיפול באריתרופואטין יש למדוד את ריכוז ההמוגלובין לכל הפחות אחת לחודש

- 7.4.3 התאמת מינון האריתרופואטין תיעשה על פי ערכי ההמוגלובין של המטופל, קצב השינוי בריכוז ההמוגלובין, מינון האריתרופואטין והנסיבות הקליניות
- 7.4.4 מומלץ לא לתקן את ההמוגלובין לערכים מעל 13 גרם/ד"ל
- 7.4.5 היעד המקובל של ההמוגלובין בחולים עם CKD הוא 10-11.5 גרם/ד"ל. יחד עם זאת, בנסיבות מסוימות יש לשקול ערכי יעד גבוהים יותר, כגון במטופלים עם מחלת לב פעילה

7.5 עמידות או תנגודת לאריתרופואטין

- 7.5.1 עמידות או תנגודת לאריתרופואטין מוגדרת כאשר המוגלובין לא עולה למרות הטיפול באריתרופואטין (עמידות ראשונית), או כאשר יש צורך בהעלאות חוזרות של מינון האריתרופואטין ביותר מ-50% מהמינון הראשוני אליו הגיב בעבר (עמידות נרכשת)
- 7.5.2 לא מומלץ להשתמש באג'ובנטים לטיפול באריתרופואטין, כגון אנדרוגנים, קרניטין, ויטמין C וויטמין E
- 7.5.3 מומלץ לבצע בירור אנמיה מחודש בחולה עם תנגודת לאריתרופואטין ולוודא את היענות המטופל לטיפול
- 7.5.4 יש לשלול Pure Red Cell Aplasia (PRCA) כאשר –
 - 7.5.4.1 במטופל שקיבל טיפול באריתרופואטין במשך לפחות 8 שבועות וחווה ירידה פתאומית בהמוגלובין בקצב של 0.5-1 גרם/ד"ל לשבוע
 - 7.5.4.2 מטופל שנזקק לעירוי דם לפחות אחת לשבוע
 - 7.5.4.3 שאר השורות בספירת הדם תקינות
 - 7.5.4.4 ספירת הרטיקולוציטים האבסולוטית נמוכה מ-10,000/ μ L
- 7.5.5 במידה ויש פגיעה בשורות אחרות בנוסף לשורה האדומה, מומלץ להשלים בירור המטולוגי

7.6 עירוי דם

- 7.6.1 מומלץ להימנע ככל שניתן מהשימוש בעירוי דם, בכדי להקטין סיכונים כלליים הקשורים במתן מוצרי דם, כגון זיהומים ותגובות הקשורות למתן מוצרי דם
- 7.6.2 במטופלים המועמדים להשתלת כליה מומלץ במיוחד להימנע ממתן מוצרי דם, בכדי להקטין את הסיכון להיווצרות נוגדנים כנגד HLA (allosensitization)
- 7.6.3 יש לשקול מתן עירוי דם, בהתאם לנסיבות הקליניות, לדוגמא - תנגודת או סיכון מוגבר בטיפול באריתרופואטין, דימום כרוני, כשל של מח העצם, המוגלובינופתיות וכד'
- 7.6.4 ההחלטה על מתן עירוי דם במטופל עם CKD ואנמיה לא חריפה מתבססת על סימפטומים כתוצאה מאנמיה ולא על ערך סף
- 7.6.5 יש לשקול מתן עירוי דם בנסיבות קליניות חריפות בהן היתרון עולה על הסיכון (דימום חריף, מחלת לב לא יציבה), או מצבים בהם נדרש תיקון מהיר של האנמיה
- 7.6.6 בחולי CKD המועמדים להשתלת כליה, יש לשקול היטב מתן עירוי דם, ובמידה ועירוי דם הכרחי, יש לתת מנות דם מסוננות ומוקרנות

8. טיפול בהפרעות מינרלים ומחלת עצם (CKD-MBD)

אי ספיקת כליות קשורה פעמים רבות בהפרעות במינרלים ובמטבוליזם עצם, המתבטאות בהפרעות הבאות או שילובים שלהן -

- הפרעות במשק סידן, זרחן, הורמון הפרתיירואיד (Parathyroid Hormone - PTH), גורם גידול פיברובלסטי 23 (Fibroblast Growth Factor 23 – FGF23) ומטבוליזם של ויטמין D
 - הפרעות בשחלוף עצם, מינרליזציה של עצם, גדילת עצם או בחוזק שלה
 - הסתיידויות חוץ גרמיות (כגון כלי דם, מסתמים ורקמות רכות)
- כל אחת מההפרעות הנ"ל קשורה בעלייה בתמותה, בעיקר משנית לסיבוכים קרדיווסקולריים. הטיפול מורכב וכולל איזון של רמות זרחן, סידן, ויטמין D פעיל ולא פעיל ואיזון של רמות PTH.

8.1 הטיפול בהפרעות מינרלים ומחלת עצם (CKD-MBD)

8.1.1 במטופלים עם מחלת כליות כרונית בדרגות CKD G3a-5D, הטיפול צריך להתבסס על שיקלול של ערכי זרחן, סידן ורמות PTH

8.1.1.1 רמות זרחן

8.1.1.1.1 קיימות עדויות רבות לגבי הקשר בין זרחן מוגבר ותמותה בקרב

מטופלים עם מחלת כליות כרונית בדרגות CKD G3a-5
ובמושתלי כליה

8.1.1.1.2 מומלץ לשמור על רמת הזרחן בטווח התקין

8.1.1.1.3 בחולים עם היפרפוספטמיה, מומלץ להגביל את צריכת הזרחן

בתזונה, עם או בלי טיפולים נוספים, תוך התחשבות במקור הזרחן

8.1.1.1.4 קיימת עדיפות לצריכת חלבונים מן הצומח, ולהימנע מצריכת
מזונות מעובדים עתירי זרחן

8.1.1.1.5 במקרים של היפרפוספטמיה ממושכת ופרוגרסיבית, למרות
הטיפול התזונתי, מומלץ לתת קושרי זרחן

8.1.1.1.6 אין לתת קושרי זרחן כטיפול מניעתי להיפרפוספטמיה

8.1.1.1.7 הבחירה בתכשיר קושר זרחן תלויה בשלב של מחלת הכליות,
נוכחות הפרעות נוספות במינרלים ומחלת עצם ותופעות הלוואי

8.1.1.2 רמות סידן

8.1.1.2.1 בחולי CKD פעמים רבות רמות הסידן בדם נוטות להיות נמוכות.

מומלץ לתקן לערכים בטווח הנמוך של הנורמה

8.1.1.2.2 חשיפה לעודף סידן (בתזונה, תרופות, נוזל הדיאליזאט) עלולה

להיות מזיקה בכל רמות ה-CKD, ללא קשר לנוכחות סמנים
אחרים – כגון היפרקלצמיה, הסתיידויות עורקיות, מחלת עצם א-

דינמית או רמות PTH נמוכות

8.1.1.2.3 במטופלים עם מחלת כליות כרונית בדרגות G3a-5D מומלץ

להימנע מהיפרקלצמיה, גם אם מתפתחת היפוקלצמיה קלה
ואסימפטומטית (למשל במהלך טיפול בתרופות קלצימימטיות)

8.1.1.2.4 במטופלים המקבלים קושרי זרחן, מומלץ להגביל את המינון של

קושרי הזרחן מבוססי-הסידן

8.1.1.2.5 במטופלים בדיאליזה מומלץ להשתמש בדיאליזאט עם ריכוז סידן

של 1.25-1.5 מילימול/ליטר

8.1.1.3 רמות PTH

8.1.1.3.1 היפר-פרטירואידיזם שניוני קשור עם מחלת עצם, תחלואה

ותמותה מוגברים בחולים עם מחלת כליות כרונית, ועל כן חשוב

למנוע ולטפל בהפרעה זו

8.1.1.3.2 רמות PTH הרצויות בחולים עם מחלת כליות כרונית בדרגות

G3a-5 שאינם בדיאליזה, אינן ידועות וככל הנראה עליה קלה

ברמות ה-PTH משקפת תגובה אדפטיבית הולמת לירידה

בתפקוד הכליות

8.1.1.3.3 במטופלים עם רמות PTH שעולות באופן עקבי ופרוגרסיבי מעל

הרמות התקינות, מומלץ לבצע הערכה של גורמים הניתנים

לשינוי, כגון - היפרפוספטמיה, היפוקלצמיה, צריכה מוגברת של

זרחן וחוסר ויטמין D

8.1.1.3.4 מומלץ לתקן הפרעות אלה על פי ההמלצות בסעיפים 8.1.1.1 ו-

8.1.1.2 לעיל

8.1.1.3.5 מומלץ לטפל בוויטמין D פעיל ולא פעיל בחולים עם מחלת כליות

כרונית בדרגות G4-G5 עם היפר-פרטירואידיזם שניוני חמור

ומתקדם

8.1.1.3.6 יש להימנע ממכפלת CaXP מעל 56 תחת טיפול בוויטמין D

8.1.1.3.7 המלצות הטיפול לחולי דיאליזה יינתנו ע"י הנפרולוג המטפל

8.2 הטיפול באוסטיאופורוזיס בחולים עם מחלת כליות כרונית

8.2.1 מומלץ לבצע בדיקת צפיפות עצם (DEXA) בחולים עם CKD וגורמי סיכון

לאוסטיאופורוזיס. יש לקחת בחשבון כי בדיקת צפיפות עצם אינה מנבאת טוב

שברים במטופלים עם מחלת כליות כרונית בדרגות G4-G5, ועל כן יש לשקול

לבצע את הבדיקה כאשר תוצאותיה ישפיעו על ההחלטה הטיפולית



8.2.2 בחולים עם CKD ו- $eGFR > 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$, ללא עדות ל-CKD-MBD,

המלצות הטיפול באוסטיאופורוזיס הן כמו באוכלוסיה הכללית

8.2.3 בחולים עם CKD ו- $eGFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ללא הסטוריה של שברים או

בחולים עם $eGFR > 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ עם עדות ל-CKD-MBD, יש לטפל

ב-CKD-MBD, כמפורט בסעיפים 8.1.1.1-8.1.1.3, ללא טיפול ספציפי לאוסטיאופורוזיס

8.2.4 בחולים עם CKD ו- $eGFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$, ללא עדות ל-CKD-MBD

ועם הסטוריה של שברים, יש לשקול טיפול באוסטיאופורוזיס

8.2.5 יש להימנע מטיפול בביספוספונטים בחולים עם $eGFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$

8.2.6 הטיפול במעכבי RANK-L (Denosumab) עלול לגרום להיפוקלצמיה

משמעותית, ולרוב מוגבל למטופלים עם GFR מעל 30 מ"ל/דקה

8.2.6.1 יש לשקול את התועלת מול הסיכונים האפשריים

8.2.6.2 יש לתקן חסר בויטמין D ו/או היפוקלצמיה לפני התחלת הטיפול

8.2.6.3 במידה ומתפתחת היפוקלצמיה יש להוסיף ויטמין D או אנלוגים שלו

8.2.7 בחולים עם $eGFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ עם PTH נמוך וסיפור של שברים,

ניתן לשקול טיפול בתרופות אנבוליות בונות עצם, כגון פורטאו ורומוסוזמאב (Evenity)

8.2.8 בנשים עם מחלת כליות כרונית בדרגות G1-G4 וסיפור של שברים, ניתן

לשקול טיפול ברלוקסיפן

8.3 ביופסיית עצם

8.3.1 ביופסיית עצם הינה הבדיקה האבחנתית הדפיניטיבית לאבחון מחלת עצם

בחולים עם מחלת כליות כרונית

8.3.2 בהיעדר מידע מבוסס מחקרים ומערך מיומן לביצוע ביופסיות עצם, בדיקות

אלו כמעט ואינן מבוצעות

9. טיפול בחמצת מטבולית

- 9.1 חמצת מטבולית מתפתחת בחולים עם מחלת כליות כרונית מתקדמת מגבירה את הסיכון לקטבוליזם של חלבונים, דלדול שרירים, דלקת, הפרעה לתפקוד הלב ותמותה מוגברת
- 9.2 בחולים עם CKD G4-G5 מומלץ לבצע בדיקת גזים בדם לרמת ביקרבונט, pH ו- pCO_2 . כחלק מהמעקב הנפרולוגי השגרתי
- 9.3 יש לשקול טיפול תרופתי עם או בלי התערבות תזונתית, למנוע התפתחות של חמצת מטבולית עם ביקרבונט מתחת ל-18 mEq/L
- 9.4 כאשר מטפלים בחמצת, יש לנטר את רמות הביקרבונט ולא לעבור את הגבול העליון של הנורמה
- 9.5 כאשר מטפלים בחמצת, יש לעקוב אחר לחץ הדם, רמות האשלגן וסטטוס הנוזלים של המטופל
- 9.6 תזונה דלה באשלגן עשויה לצמצם התפתחות חמצת והיפרקלמיה

10. טיפול בהיפרקלמיה כרונית

- 10.1 לפני התחלת טיפול בהיפרקלמיה, יש לשלול מצבים של פסאודו-היפרקלמיה (דם המוליטי, שימוש ממושך בחסם ורידי וכד')
- 10.2 מומלץ להקפיד על דיאטה דלת אשלגן
- 10.3 מומלץ לתקן חמצת מטבולית, במידה וקיימת
- 10.4 במידה וניתן, יש להפסיק תרופות הגורמות להיפרקלמיה (ספירונולקטון, NSAIDs)
- 10.5 מומלץ לשקול הפחתת מינון או הפסקת טיפול במעכבי RAAS בהתאם למחלות הרקע ומצבו הקליני של המטופל
- 10.6 מומלץ לשקול מתן טיפול במשתנים שיגבירו הפרשת אשלגן בשתן (משתני לולאה, תיאזידים)
- 10.7 מומלץ לשקול טיפול בקושרי אשלגן ממערכת העיכול (קייקסלט, פטירומר)
 - 10.7.1 השימוש ב-Sodium Polystyrene Sulfonate (Kayexalate) אינו מומלץ כטיפול כרוני ממושך
 - 10.7.2 יש להזהר בשימוש בתרופה בעיקר באנשים עם מחלות מעי, המעלות סיכון לנמק של המעי

10.7.3 יש להימנע ממתן ביחד עם סורביטול (או לקטולוז) מחשש לנמק של המעי

10.7.4 בשל מיעוט בתופעות לוואי בהשוואה לקייקסלאט, מומלץ לטפל במשחלפי קטיונים במערכת העיכול, כדוגמת Patiromer, לטיפול כרוני בהיפרקלמיה

References

- Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W, Fouque D, Friedman AN, Ghaddar S, Goldstein-Fuchs DJ, Kaysen GA, Kopple JD, Teta D, Yee-Moon Wang A, Cuppari L. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis.* 2020 Sep;76(3 Suppl 1):S1-S107.
- Fouque D, Vennegeer M, ter Wee P, Wanner C, Basci A, Canaud B, Haage P, Konner K, Kooman J, Martin-Malo A, Pedrini L, Pizzarelli F, Tattersall J, Tordoir J, Vanholder R. EBPg guideline on nutrition. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 May;22 Suppl 2:ii45-87.
- Betz M, Steenes A, Peterson L, Saunders M. Knowledge Does Not Correspond to Adherence of Renal Diet Restrictions in Patients With Chronic Kidney Disease Stage 3-5. *J Ren Nutr.* 2021;31(4):351-360.
- Affret A, Wagner S, El Fatouhi D, et al. Validity and reproducibility of a short food frequency questionnaire among patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):297.
- Tan R, Long J, Fang S, et al. Nutritional Risk Screening in patients with chronic kidney disease. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2016;25(2):249-256.
- Kistler BM, Moore LW, Benner D, et al. The International Society of Renal Nutrition and Metabolism Commentary on the National Kidney Foundation and Academy of Nutrition and Dietetics KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Chronic Kidney Disease. *J Ren Nutr.* 2021;31(2):116-120.
- Ikizler TA, Cano NJ, Franch H, et al. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int.* 2013;84(6):1096-1107.
- Kalantar-Zadeh K, Joshi S, Schlueter R, et al. Plant-Dominant Low-Protein Diet for Conservative Management of Chronic Kidney Disease. *Nutrients.* 2020;12(7):1931.
- Mocanu CA, Simionescu TP, Mocanu AE, Garneata L. Plant-Based versus Animal-Based Low Protein Diets in the Management of Chronic Kidney Disease. *Nutrients.* 2021;13(11):3721.
- D'Alessandro C, Giannese D, Avino M, Cupisti A. Energy Requirement for Elderly CKD Patients. *Nutrients.* 2021;13(10):3396.
- Molina P, Gavela E, Vizcaíno B, Huarte E, Carrero JJ. Optimizing Diet to Slow CKD Progression. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:654250.
- MacLaughlin HL, Friedman AN, Ikizler TA. Nutrition in Kidney Disease: Core Curriculum 2022. *Am J Kidney Dis.* 2021 Dec 1:S0272-6386(21)00764-2.
- Bover J, Gunnarsson J, Csomor P, Kaiser E, Cianciolo G, Lauppe R. Impact of nutritional vitamin D supplementation on parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D levels in non-dialysis chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clin Kidney J.* 2021 Feb 5;14(10):2177-2186.
- Hernandez AV, Emonds EE, Chen BA, Zavala-Loayza AJ, Thota P, Pasupuleti V, Roman YM, Bernabe-Ortiz A, Miranda JJ. Effect of low-sodium salt substitutes on blood pressure, detected hypertension, stroke and mortality. *Heart.* 2019 Jun;105(12):953-960.
- 2021 KDIGO guidelines for CKD-treatment of hypertension
- 2022 KDOQI response to "KDIGO guidelines for CKD-treatment of hypertension"
- Arnett DK, Khera A, Blumenthal RS. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Part 1, Lifestyle and Behavioral Factors. *JAMA Cardiol* 2019; 4: 1043-1044.
- Perkovic V, Agarwal R, Fioretto P, et al. Management of patients with diabetes and CKD: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2016; 90: 1175-1183.
- Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 691-704.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347-357.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128.
- Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019; 393: 31-39.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 2295-2306.



24. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 1436-1446.
25. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 845-854.
26. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2021; 6: 148-158.
27. Bhatia K, Jain V, Gupta K, et al. Prevention of heart failure events with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors across a spectrum of cardio-renal-metabolic risk. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 1002-1008.
28. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383: 1413-1424.
29. Heerspink HJL, Karasik A, Thureson M, et al. Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 27-35.
30. Wheeler DC, Stefansson BV, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 22-31.
31. Chertow GM, Vart P, Jongs N, et al. Effects of Dapagliflozin in Stage 4 Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32: 2352-2361.
32. American Diabetes Association Professional Practice Committee, American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, et al. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022; 45: S175-S184.
33. American Diabetes Association Professional Practice Committee, American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, et al. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022; 45: S144-S174.
34. American Diabetes Association Professional Practice Committee, American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022; 45: S125-S143.
35. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2020; 98: S1-S115.
36. Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J* 2021; 42: 152-161.
37. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383: 2219-2229.
38. Agarwal R, Joseph A, Anker S, et al. Hyperkalemia Risk with Finerenone: Results from the FIDELIO-DKD Trial. *J Am Soc Nephrol* 2021; 33: 225-237.
39. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385: 2252-2263.
40. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2021; 43: 1-12.
41. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, et al. Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 314: 884-894.
42. Xia J, Wang L, Ma Z, et al. Cigarette smoking and chronic kidney disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32: 475-487.
43. Jhee JH, Joo YS, Kee YK, et al. Secondhand Smoke and CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14: 515-522.
44. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 653-662.
45. Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JR, et al. Clinical Outcomes of Metformin Use in Populations With Chronic Kidney Disease, Congestive Heart Failure, or Chronic Liver Disease: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2017; 166: 191-200.
46. de Jager J, Kooy A, Lehert P, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010; 340: c2181.
47. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 131-138.
48. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121-130.
49. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 605-617.
50. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381: 841-851.



51. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 776-785.
52. 2013 KDIGO guidelines for CKD-treatment of dyslipidemia
53. 2014 KDOQI response to "KDIGO guidelines for CKD-treatment of dyslipidemia"
54. Srivastava A, Kaze AD, McMullan CJ et al. Uric Acid and the Risks of Kidney Failure and Death in Individuals with CKD. *AJKD* 2018; 71: 362-370.
55. Ohno I, Hosoya T, Gomi H et al. Serum Uric Acid and renal prognosis in patients with IgA Nephropathy. *Nephron* 2001; 87: 333.
56. Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T et al. Significance of Hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *ADKD* 2004; 44: 642.
57. Li X, Meng X, Timofeeva M et al. Serum uric acid levels and multiple health outcomes: umbrella review of evidence from observational studies, randomized controlled trials, and Mendelian randomization studies. *BMJ* 2017; 357: 2376-2400.
58. Jordan DM, Choi HK, Verbanck M et al. No causal effects of serum urate levels on the risk of chronic kidney disease: a Mendelian randomization study. *PloS Med.* 2019; 16: e1002725.
59. Sato Y, Feig DI, Stack AG et al. The case for uric acid-lowering treatment in patients with hyperuricemia and CKD. *Nature Reviews Nephrology* 2019; 15: 767-775.
60. Ponticelli C, Podesta MA & Moroni G. Hyperuricemia as a trigger of immune response in hypertension and chronic kidney disease. *KI* 2020; 98: 1149-1159.
61. Sampson AL, Singer RF, Walters GD. Uric Acid Lowering therapies for preventing or delaying the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 10: CD009460.
62. Chen Q, Wang Z, Zhou J et al. Effect of Urate-Lowering Therapy on Cardiovascular and Kidney Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cli. J. Am. Soc. Nephrol.* 2020; 15: 1576.
63. Badve SV, Paascoe EM, Tiku A et al. Effects of Allopurinol on the Progression of Chronic Kidney Disease. *NEJM* 2020; 382: 2504-13.
64. Doria A, Galecki AT, Spino C et al. Serum Urate Lowering with Allopurinol and Kidney Function in Type 1 Diabetes. *NEJM* 2020; 382: 2493.-
65. World Health Organization. Anaemias:
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85839/WHO_NMH_NHD_MNM_11.1_eng.pdf?sequence=22&isAllowed=y
66. Babitt JL, Eisenga MF, Haase VH, Kshirsagar AV, Levin A, Locatelli F, Malyszko J, Swinkels DW, Targn DC, Cheung M, Jadoul M, Winkelmayer WC, Drüeke TB; Controversies in optimal anemia management: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2021 Jun;99(6):1280-1295. doi: 10.1016/j.kint.2021.03.020. Epub 2021 Apr 8. PMID: 33839163.
67. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease . *Kidney Int. sup. VOL 2, ISSUE 4, AUGUST (2) 2012*
68. Locatelli F, Bárány P, Covic A, De Francisco A, Del Vecchio L, Goldsmith D, Hörl W, London G, Vanholder R, Van Biesen W; ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Jun;28(6):1346-59. doi: 10.1093/ndt/gft033. Epub 2013 Apr 12. PMID: 23585588.
69. Berns JS. Interpretation of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines for iron therapy: commentary and emerging evidence. *Clin Kidney J.* 2017 Dec;10(Suppl 1):i3-i8. doi: 10.1093/ckj/sfx042. Epub 2017 Nov 28. PMID: 29225817; PMCID: PMC5716187.
70. Shutov E, Sulowicz W, Esposito C, Tataradze A, Andric B, Reusch M, Valluri U, Dimkovic N. Roxadustat for the treatment of anemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study (ALPS). *Nephrol Dial Transplant.* 2021 Aug 27;36(9):1629-1639. doi: 10.1093/ndt/gfab057. PMID: 33630072; PMCID: PMC8397511.
71. Akizawa T, Iwasaki M, Yamaguchi Y, Majikawa Y, Reusch M. Phase 3, Randomized, Double-Blind, Active-Comparator (Darbepoetin Alfa) Study of Oral Roxadustat in CKD Patients with Anemia on Hemodialysis in Japan. *J Am Soc Nephrol.* 2020 Jul;31(7):1628-1639. doi: 10.1681/ASN.2019060623. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32493693; PMCID: PMC7350993.
72. Akizawa T, Nangaku M, Yonekawa T, Okuda N, Kawamatsu S, Onoue T, Endo Y, Hara K, Cobitz AR. Efficacy and Safety of Daprodustat Compared with Darbepoetin Alfa in Japanese Hemodialysis Patients with Anemia: A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020 Aug 7;15(8):1155-1165. doi: 10.2215/CJN.16011219. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32723804; PMCID: PMC7409739.
73. Coyne DW, Roger SD, Shin SK, Kim SG, Cadena AA, Moustafa MA, Chan TM, Besarab A, Chou W, Bradley C, Eyassu M, Leong R, Lee TT, Saikali KG, Szczech L, Yu KP. Roxadustat for CKD-related Anemia in Non-dialysis Patients. *Kidney Int Rep.* 2020 Dec 5;6(3):624-635. doi: 10.1016/j.ekir.2020.11.034. PMID: 33732977; PMCID: PMC7938196.
74. Pfeffer MA, Burdman EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, Feyzi JM, Ivanovich P, Kewalramani R, Levey AS, Lewis EF, McGill JB, McMurray JJ, Parfrey P, Parving HH, Remuzzi G, Singh AK, Solomon SD, Toto R; TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2009 Nov 19;361(21):2019-32. doi: 10.1056/NEJMoa0907845. Epub 2009 Oct 30. PMID: 19880844.

מוכ"ל: ד"ר שירה גולדמן | מכון נפרולוגי בית חולים בלינסון, מרכז רפואי רבין, פתח תקוה
General Secretary: **Dr. Shira Goldman** | Department of Nephrology
Rabin Medical Center
Tel: 03-9376666 | shiragold@clalit.org.il

יו"ר: פרופ' בניה רוזן צבי | מנהל המערך הנפרולוגי מרכז רפואי רבין, פתח תקוה
President: **Benaya Rozen Zvi** | Head of the Nephrology Department,
Rabin Center, Petach Tikva
Tel: 03-9377414 | Bnaiar@clalit.org.il



חברי הנהלה: פרופ' גיל צ'רנין | יו"ר יוצא
ד"ר פזית בקרמן | ד"ר נעמי לויין יינה | ד"ר ויקטור פרחויקי | ד"ר קרן כהן חגי
Executive Board: **Prof. Gil Chernin** | Past President
Dr. Nomy Levin Iaina | **Dr. Victorl Frajewicki** | **Dr. Keren Cohen-Hagai** | **Pazit Beckerman**

גזבר: פרופ' גיל צ'רנין | המכון הנפרולוגי וי"ד, מרכז רפואי קפלן
Treasurer: **Prof. Gil Chernin** | Department of Nephrology and Hypertension,
Kaplan Medical Center, Rehovot
Tel: 08-9441381 | gilch@clalit.org.il

75. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D; CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med. 2006 Nov 16;355(20):2085-98. doi: 10.1056/NEJMoa065485. PMID: 17108343.
76. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, Burger HU, Scherhag A; CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. N Engl J Med. 2006 Nov 16;355(20):2071-84. doi: 10.1056/NEJMoa062276. PMID: 17108342.



איני ISNH

האיגוד הישראלי
לנפרולוגיה ויתר לחץ דם
THE ISRAELI SOCIETY OF
NEPHROLOGY AND HYPERTENSION

חברי הנהלה: פרופ' גיל צ'רנין | יו"ר יוצא
ד"ר פזית בקרמן | ד"ר נעמי לויין יינה | ד"ר ויקטור פרחויקי | ד"ר קרן כהן חגי
Executive Board: **Prof. Gil Chernin** | Past President
Dr. Nomy Levin Iaina | **Dr. Victorl Frajewicki** | **Dr. Keren Cohen-Hagai** | **Pazit Beckerman**

נזבר: פרופ' גיל צ'רנין | המסן הנפרולוגיה וי"ד, מרכז רפואי קפלן
Treasurer: **Prof. Gil Chernin** | Department of Nephrology and Hypertension,
Kaplan Medical Center, Rechovoth
Tel: 08-9441381 | gilch@clalit.org.il

חלק שלישי

התאמת הטיפול התרופתי בחולים עם מחלת כליות כרונית



הטיפול התרופתי במטופלים עם CKD הינו מורכב ודורש התאמת מינוני תרופות המתפנות כלייתית למניעת רעילות, הימנעות מתרופות שעלולות לגרום להדרדרות התפקוד הכלייתית, הכנה מוקדמת ומעקב לאחר מתן תרופות בעלות השפעה כלייתית.

1. תרופות המשפיעות על תפקוד הכליות

1.1 תרופות מסויימות משפיעות על הפרשת הקריאטינין בכליה או משפיעות על תבחין המעבדה שבודק את הקריאטינין. במקרים אלו יש צורך בעדות נוספת לפגיעה אמיתית בתפקוד הכליות

1.2 תרופות המפחיתות הפרשת קראטינין

- 1.2.1 תכשירים אנטי מיקרוביאליים – Trimethoprim
 - 1.2.2 תרופות אנטי אריתמיות – Dronedarone
 - 1.2.3 חוסמי H₂ – Cimetidine
 - 1.2.4 תרופות לטיפול ב HIV - Dolutegravir, Cobicistat
 - 1.2.5 תרופות אנטי נאופלסטיות - Olaparib, Rucaparib
 - 1.2.6 מעכבי טירוזין קינאז - Imatinib, Bosutinib, Sorafenib, Sunitinib
- 1.3 תרופות המשפיעות על תבחין המעבדה שבודק קראטינין
- 1.3.1 תכשירים אנטי מיקרוביאליים – Cefoxitin, Flucytosine

2. תרופות (OTC) Over The Counter

- 2.1 מומלץ למטופלים עם CKD להתייעץ עם הרופא המטפל/נפרולוג לפני נטילת תרופות OTC, כולל ויטמינים ותוספי תזונה
- 2.2 תרופות OTC, כגון NSAIDs, עלולות לגרום לפגיעה כלייתית חריפה והתקדמות CKD
- 2.3 ויטמינים ותוספי תזונה שונים עלולים להחמיר מחלת כליות קיימת (למשל ויטמין C במטופלים עם אבני קלציום אוקסלאט), להצטבר לרמות מסוכנות כאשר התפקוד הכלייתית ירוד (למשל מגנזיום) או להשפיע על סיבוכי מחלת הכליות (למשל תוספי סידן)

3. התאמת הטיפול התרופתי בחולים עם CKD

3.1 מומלץ כי בחולים עם CKD הנוטלים תרופות בעלות פוטנציאל נפרוטוקסי יתבצע מעקב סדיר אחר אלקטרוליטים, תפקוד כליות ובדיקות שתן (למשל – ליתיום, מעכבי קלציניורין, NSAIDs, משתנים ועוד)

3.2 מומלץ כי בחולים עם CKD יתבצע מעקב אחת ל-6 חודשים לפחות של רמות תרופות המופרשות דרך הכליות, הן במתן קצר טווח והן בטיפול ארוך טווח, על מנת למנוע רעילות תרופתית ולהפחית את הסיכון לתופעות לוואי חמורות. תרופות לדוגמא –

3.2.1 תרופות אנטי אריתמיות – Digoxin

3.2.2 נוגדי קרישה – Dabigatran, Direct factor Xa inhibitors (Enoxaparin)

3.2.3 תרופות פסיכיאטריות – Lithium

3.2.4 אנטיביוטיקות – Aminoglycosides, Vancomycin

3.3 מומלץ בחולים עם eGFR נמוך מ- $60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ להשהות תרופות בעלות השפעה המודינמית כלייתית או תרופות המופרשות דרך הכליות בזמן מצבים המעלים את הסיכון לפתח כשל כלייתי חריף

3.3.1 מצבים בהם יש לשקול השהיית תרופות כוללים - דהידרציה קשה, זיהום חריף ומצבים הקשורים בשינויים במצב ההמודינמי

3.3.2 תרופות שיש לשקול להשהות במצבים אלו כוללות - מעכבי האנזים המהפך, חסם הרצפטור לאנגיוטנסין, מעכבי רנין ישירים, אנטגוניסטים לרצפטור למינרלוקורטיקואידים, מעכבי SGLT2, משתנים, NSAID, מטפורמין

3.3.3 יש להדריך את המטופלים להפסיק את התרופות במצבים אלו

3.4 מומלץ לעשות שימוש מושכל בתרופות בעלות פוטנציאל נפרוטוקסי במטופלים עם מחלת כליות כרונית או הנמצאים בסיכון לפתח אי ספיקת כליות

3.4.1 מומלץ לצמצם למינימום שימוש ב-NSAIDs בחולים עם eGFR נמוך מ- $60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, ולהימנע מהם בחולים עם eGFR נמוך מ- $30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$

3.4.2 מומלץ להימנע משימוש ב-NSAIDs בחולים עם שחמת כבד, אי ספיקת לב,

תסמונת נפרוטית ובמצבי דהידרציה

3.4.3 במידה והטיפול ב-NSAIDs הכרחי, יש להגביל את השימוש למינון הנמוך

ביותר הדרוש ולפרק הזמן הקצר ביותר

3.4.4 מומלץ להימנע משימוש בתכשירים המכילים זרחן המשמשים לריקון המעי

(כהכנה לקולונסקופיה או כחומר משלשל) במטופלים עם eGFR נמוך

מ- $60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$

3.4.5 יש לבחור באופן מושכל טיפול אנטיביוטי בחולים עם eGFR נמוך

מ- $60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, ולהימנע ככל שניתן מתרופות בעלות פוטנציאל

נפרוטוקסי

3.4.5.1 יש להתאים מינון האנטיביוטיקה לתפקוד הכלייתי

3.4.5.2 במידת האפשר, מומלץ לעקוב אחר רמות התרופה בדם

3.4.5.3 מומלץ לשמור על הידרציה טובה בעת הטיפול בתרופה

3.4.5.4 מומלץ על מתן איטי של תרופות העשויות לגרום לקריסטליזציה בשתן

(למשל אציקלוביר IV)

3.4.5.5 מומלץ להימנע משילוב תרופות נפרוטוקסיות נוספות בעת הטיפול

האנטיביוטי

3.4.5.6 במידה וקיימת אפשרות, מומלץ לעבור לתרופה שאינה נפרוטוקסית

3.4.6 במתן טיפולים כמותרפיים או ביולוגיים במטופלים אונקולוגים, יש להעדיף,

במידת האפשר, תרופות בעלות רעילות כלייתית פחותה, ולנטר תפקודי כליות

ואלקטרוליטים בעת מתן הטיפול

3.4.7 למרות האמור לעיל, אין למנוע טיפול מציל חיים ממטופלים עם אי ספיקת

כליות בשל חשש מהחמרה בתפקוד הכלייתי

4. חשיפה לחומרי ניגוד על בסיס יוד

4.1 יש להבדיל בין Contrast Induced Nephropathy, בו הפגיעה הכלייתית נובעת מהשימוש בחומר הניגוד בלבד, לבין Contrast Associated Nephropathy, בו ישנם גורמים נלווים נוספים העלולים לגרום לפגיעה כלייתית, בשילוב עם חומר הניגוד

4.2 במטופלים עם eGFR נמוך מ- $60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, ובמיוחד אלו עם eGFR נמוך מ- $30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, יש להעריך את נחיצות חומר הניגוד לבדיקה ולבחון חלופות לבדיקת ההדמיה

4.3 מומלץ לנקוט באמצעים להפחתת הסיכון לפגיעה כלייתית מחשיפה לחומר ניגוד, בחולים בסיכון גבוה

4.3.1 מומלץ להימנע משימוש בחומר ניגוד היפראוסמוטי

4.3.2 מומלץ להפחית את כמות חומר הניגוד ככל האפשר

4.3.3 מומלץ לתת עירוי של 0.9% NaCl לפני ואחרי החשיפה לחומר הניגוד –

4.3.3.1 חולים אמבולטוריים

4.3.3.1.1 3 ml/Kg שעה לפני החשיפה

4.3.3.1.2 1.5 ml/Kg/hour במשך 4-6 שעות אחרי החשיפה

4.3.3.2 חולים מאושפדים

4.3.3.2.1 1 ml/Kg/hour במשך 6-12 שעות לפני החשיפה

4.3.3.2.2 1 ml/Kg/hour במשך 6-12 שעות לאחר החשיפה

4.3.3.2.3 כאשר הבדיקה דחופה ניתן לתת בולוס של 300-500 מ"ל

4.3.4 מומלץ להשהות תרופות כגון מטפורמין ומשתנים סביב החשיפה לחומר הניגוד

4.3.5 אין הוכחה שדיאליזה לאחר החשיפה מונעת התפתחות פגיעה כלייתית

4.4 בחולים בסיכון לפתח פגיעה כלייתית, יש לעקוב אחר תפקוד הכליות 48 שעות לאחר הפרוצדורה

4.5 על אף האמור לעיל, אין למנוע חשיפה לחומר ניגוד במטופלים עם אי ספיקת כליות במקרים מצילי חיים, כגון צנתור דחוף, חשד לתרומבוזיס וכדומה

5. חשיפה לחומרי ניגוד על בסיס גדוליניום

5.1 חשיפת חולים עם אי ספיקת כליות מתקדמת וחולי דיאליזה לגדוליניום, קשורה עם התפתחות של Nephrogenic Systemic Fibrosis (NSF), מחלה חשוכת מרפא עם תחלואה ותמותה משמעותיים

5.2 הסיכון ל-NSF גבוה יותר בשימוש בגדוליניום מקבוצה I, ונמוך משמעותית בשימוש בגדוליניום מקבוצה II, בעיקר גדוליניום מאקרוציקלי. אין מספיק מידע לגבי בטיחות השימוש בגדוליניום מקבוצה III

5.3 בחולים עם eGFR נמוך מ- $30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, יש להימנע ככל שניתן משימוש בגדוליניום

5.4 במידה והתועלת עולה על הסיכון והשימוש בחומר הניגוד הכרחי, מומלץ להתמש בגדוליניום מקבוצה II (למשל DOTAREM)

5.5 במטופלי דיאליזה, מומלץ לבצע דיאליזה סמוך ככל הניתן לחשיפה לגדוליניום

6. טיפול בנוגדי קרישה למניעת שבץ מוחי בחולים עם פרפור פרוזדורים

6.1 חולי CKD בדרגות G1-G3 עם פרפור/רפרוף פרוזדורים ממקור שאיננו מסתמי

6.1.1 ההחלטה האם להתחיל טיפול נוגד קרישה הינה לפי CHADS-VASC וסיכון לדימום מג'ורי

6.1.2 בחירת נוגד הקרישה דומה לאוכלוסיה הרחבה, ותהיה לרוב טיפול ב-DOAC

6.1.3 מרבית החולים עם CKD מקבלים ניקוד CHAD VASC חיובי, אך גם ניקוד HAS BLED צפוי להיות משמעותי

6.2 חולי CKD בדרגות G4-G5 שאינם בדיאליזה, עם פרפור/רפרוף פרודורים

ממקור שאיננו מסתמי

- 6.2.1 ההחלטה האם להתחיל טיפול נוגד קרישה הינה בדומה לכלל האוכלוסייה
- 6.2.2 יש להפסיק טיפול ב-DOAC כאשר $eGFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ובמהלך AKI
- 6.2.3 אם בכל זאת מתקבלת החלטה לטפל ב-DOAC בחולים עם CKD בדרגות G4-G5, יש להתאים את מינון התרופה לתפקוד הכלייתי
- 6.2.4 תרופת הבחירה הינה אפיקסבן משום שפינויה ברובו אינו כלייתי ומשום ששיעור הדימום המג'ורי נמוך משמעותית מוורפרין
- 6.2.5 אין לטפל בדביגטרן בחולים עם CKD בדרגות G4-G5

6.3 חולי דיאליזה, עם פרפור/רפרוף פרודורים ממקור שאיננו מסתמי

- 6.3.1 לא ידוע אם יש תועלת בטיפול בנוגדי קרישה
- 6.3.2 יש לבחור לכל מטופל באופן אינדיבידואלי אחת מהאופציות הבאות –
 - 6.3.2.1 לא לטפל בנוגד קרישה
 - 6.3.2.2 לטפל ב-LMWH בימי דיאליזה בלבד
 - 6.3.2.3 לטפל ב-LMWH מדי יום
 - 6.3.2.4 לטפל בוורפרין
 - 6.3.2.5 לטפל באפיקסבן 2.5 מג פעמיים ביום
 - 6.3.2.6 לטפל באפיקסבן 5 מג פעמיים ביום.



References

1. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. KI suppl Jan 2013;3:5. [3b2b_npg_kisup_3_1_fmiii_3..3 \(kdigo.org\)](#)
2. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. KI October 2020. [KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease](#)
3. Van der Molen et al. Post-contrast acute kidney injury. Part 2: risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patients taking metformin and chronic dialysis patients. Eur Radiol. 2018; 28(7): 2856–2869. [Post-contrast acute kidney injury. Part 2: risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patients taking metformin and chronic dialysis patients - PMC \(nih.gov\)](#)
4. Weinreb et al. Use of Intravenous Gadolinium-based Contrast Media in Patients with Kidney Disease: Consensus Statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation. Radiology Vol 298. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020202903> [Use of Intravenous Gadolinium-based Contrast Media in Patients with Kidney Disease: Consensus Statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation | Radiology \(rsna.org\)](#)
5. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 2020; 383:1436.
6. Vassalotti et al. Practical approach to detection and management of chronic kidney disease for the primary care clinician. Am J Med. 2016 Feb;129(2):153-162.e7



חלק רביעי

הטיפול בחולים עם מחלת כליות כרונית בדרגות G4-G5

1. הגדרה

דרגת מחלת כליות כרונית נקבעת על פי חישוב ה-estimated GFR (eGFR) בנוסחת CKD-EPI – EPI

1.1 CKD G4 – eGFR 15-29 ml/min/1.73m²

1.2 CKD G5 – eGFR ≤ 15 ml/min/1.73m²

2. תדירות המעקב הנפרולוגי

- 2.1 כל מטופל עם eGFR ≤ 30 ml/min/1.73m² חייב לעבור הערכה על ידי נפרולוג להחלטה על המשך תדירות מעקב נפרולוגי קבוע
- 2.2 בחולים עם מחלת כליות כרונית בדרגות G4-G5 מומלץ מעקב נפרולוגי בתדירות של אחת ל-3 חודשים לפחות
- 2.3 ככל שהתפקוד הכלייתי יורד, מומלץ מעקב נפרולוגי בתדירות גבוהה יותר, על פי שיקול דעת הנפרולוג המטפל
- 2.4 על פי החלטת הנפרולוג יוחלט על מועד הפנייה למעקב במרפאת "טרומ דיאליזה", הכוללת ייעוץ וטיפול צוות רב מקצועי ייעודי (נפרולוג, צוות סיעודי מיומן, דיאטן/ית, עובדת סוציאלית ו/או שירות פסיכולוגי).

3. המלצות כלליות

3.1 הגבלת חלבונים בתזונה

3.1.1 ההמלצות להגבלת חלבונים בתזונה מפורטות בחלק שני סעיף 1.4

3.2 טיפול ביתר לחץ דם

- 3.2.1 יעדי הטיפול והמלצות לטיפול מפורטים בחלק 2 סעיף 3
- 3.2.2 בחולים הסובלים מצבירת נוזלים ובצקת, מומלץ להגביל שתיה ולהוסיף טיפול במשתנים (משתני לולאה ו/או תיאזידים פוטנטיים במינון גבוה), בהתאם להערכת המצב הוולמי (שקילה ובדיקת גופנית) בכל ביקור

3.3 טיפול בסוכרת

- 3.3.1 מומלץ לאזן את הסוכרת ליעד של HbA1C סביב 7% ובהתאם להמלצות בחלק שני סעיף 4
- 3.3.2 בחולים עם נטייה להיפוגליקמיה, מומלץ לאזן את הסוכרת ליעד של HbA1C פחות מ-8%
- 3.3.3 שיעור אירועי היפוגליקמיה בחולים המטופלים באינסולין, עולה ככל שתפקוד הכליות יורד
- 3.3.4 יש להפסיק טיפול במטפורמין
- 3.3.5 אין להתחיל טיפול ב-SGLT2 inhibitors ב-eGFR < 20ml/min/1.73m²
- 3.3.6 אין להתחיל טיפול ב-GLP1RA ב-eGFR < 15ml/min/1.73m²

3.4 טיפול בדיסליפידמיה

- 3.4.1 ההמלצות לטיפול מפורטות בחלק שני סעיף 5

3.5 התאמת מינון הטיפול התרופתי ומניעת טיפול נפרוטוקסי (ראה גם חלק שלישי)

- 3.5.1 המלצות על התאמת המינון הטיפול התרופתי ומניעת טיפול נפרוטוקסי מפורטות בחלק השלישי
- 3.5.2 יש לוודא התאמת כל טיפול תרופתי חדש ל-eGFR
- 3.5.3 בכל מחלה חריפה העלולה לגרום לירידה חדה בתפקוד הכלייתי, מומלץ להפסיק זמנית תכשירים תרופתיים המתפנים כלייתית או בעלי פוטנציאל נפרוטוקסי (מעכבי RAAS, מעכבי SGLT2, משתנים, מטפורמין, ליתיום, דיגוקסין וכד')

3.6 מתן חיסונים

- 3.6.1 מומלץ חיסון עונתי כנגד שפעת
- 3.6.2 במטופלים עם eGFR < 30ml/min/1.73m² ובחולים עם CKD ותסמונת נפרוטית, מומלץ חיסון כנגד זיהומים פנאומוקוקליים (PCV13 + PPSV23 או PCV20 בלבד)

- 3.6.3 במטופלים עם $eGFR < 30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ מומלץ חיסון כנגד HBV
- 3.6.3.1 יש לוודא תגובה סרולוגית הולמת ולתת מנת דחף במידה והתגובה הסרולוגית אינה מספקת (טיטר מתחת ל-10IU/L)

4. טיפול בסיבוכים של מחלת כליות מתקדמת

4.1 צבירת נוזלים ובצקות

- 4.1.1 המלצות לטיפול בצבירת נוזלים ובצקות מפורטות בחלק רביעי סעיף 3.2 לעיל

4.2 אנמיה

- 4.2.1 יש לעקוב אחר רמת ההמוגלובין לפחות אחת ל-3 חודשים
- 4.2.2 המלצות לטיפול באנמיה מפורטות בחלק שני סעיף 7
- 4.2.3 לאחר התחלת טיפול ב-ESA יש לעקוב אחר ספירת הדם אחת לחודש
- 4.2.4 לאחר התייצבות ההמוגלובין עם מינון אחזקה, יש לעקוב אחר ספירת הדם כל 3 חודשים לפחות
- 4.2.5 תחת טיפול ב-ESA יש לעקוב אחר מאגרי ברזל כל 3 חודשים ולהחליט על צורך בתוספת ברזל פומי או תוך ורידי

4.3 הפרעות במינרלים ומחלת עצם (ראה גם חלק שני סעיף 8)

- 4.3.1 במטופלים עם CKD בדרגה G4 –
- 4.3.1.1 מומלץ לעקוב אחר רמות סידן וזרחן אחת ל-3-6 חודשים
- 4.3.1.2 מומלץ לעקוב אחר רמת PTH אחת ל-6-12 חודשים
- 4.3.2 במטופלים עם CKD בדרגה G5 –
- 4.3.2.1 מומלץ לעקוב אחר רמות סידן וזרחן אחת ל-1-3 חודשים
- 4.3.2.2 מומלץ לעקוב אחר רמת PTH אחת ל-3-5 חודשים
- 4.3.3 מומלץ להעריך רמות 25(OH)D (calcidiol) ולטפל בהתאם להמלצות כלל האוכלוסייה, כתלות ברמות הסידן והזרחן

4.3.4 המלצות לטיפול בהפרעות מינרלים ומחלת עצם מפורטות בחלק שני סעיף 8

4.4 חמצת מטבולית

4.4.1 המלצות לטיפול בחמצת מטבולית מפורטות בחלק רביעי סעיף 9

4.5 היפרקלמיה כרונית

4.5.1 יש להגביל אשלגן בדיאטה עד 2.4 גרם ליממה

4.5.2 המלצות לטיפול בהיפרקלמיה כרונית מפורטות בחלק שני סעיף 10

4.6 טיפול בתסמינים וסימני אורמיה

4.6.1 תת תזונה – חוסר תאבון, בחילות (ראה גם חלק שני סעיף 1.4)

4.6.1.1 יש לבצע הערכה תזונתית תקופתית ע"י דיאטן/ית נפרולוגי/ת

4.6.1.2 יש להעריך משקל גוף וצריכה קלורית

4.6.1.3 יש לעקוב אחר רמת האלבומין

4.6.2 יש לעקוב אחר התפתחות סימני אורמיה ואנצפולופתיה אורמית

4.6.2.1 תסמינים נוירולוגיים/נוירופתיים חדשים

4.6.2.2 גרד

4.6.2.3 נטייה לדמם - עקב פגיעה בתפקוד טסיות

4.6.2.4 סימני פריקרדיטיס / סרוזיטיס

4.6.2.5 גסטריטיס אורמי

5. הכנה לטיפול כלייתי חליפי

5.1 מומלץ להתחיל הערכה בנוגע לסוג הטיפול הכלייתי החליפי במטופלים בעלי סיכון

של מעל 10-20% להגיע ל-CKD בדרגה G5 תוך שנה

5.2 יש לקיים שיחת הסבר מפורטת עם המטופל ובני משפחתו/מטפל עיקרי, ולהתייחס

לנושאים הבאים –

5.2.1 צפי להתדרדרות הכלייתית והמשמעות הקלינית של הגעה לאי ספיקת כליות

סופנית

- 5.2.2 הצגת האפשרויות של טיפול כלייתי חליפי, תוך התייחסות רלוונטית למטופל הספציפי, כולל השתלת כליה, המודיאליזה על סוגיה, דיאליזה ציפקית וטיפול תומך ללא דיאליזה
- 5.2.3 מומלץ מעקב וטיפול במסגרת מרפאת "טרומ דיאליזה", הכוללת צוות רב מקצועי של נפרולוג, צוות סיעוד נפרולוגי, ייעוץ תזונתי ועו"ס

6. הערכה לקראת השתלת כליה טרום דיאליזה (Pre-emptive)

- 6.1 בהעדר התווית נגד להשתלת כליה, מומלץ להפנות לאחר ממרכזי ההשתלות בארץ לביצוע הבדיקות הנדרשות להערכת ההתאמה למועמדות להשתלת כליה
- 6.2 המטופל ימשיך מעקב במרפאת "טרומ דיאליזה" במקביל להערכה במרכז ההשתלות
- 6.3 במידה שההערכה לקראת השתלת כליה תסתיים לפני הצורך להתחיל בדיאליזה, הנפרולוג המטפל יחד עם צוות מרכז ההשתלות יחליטו על מועד ההשתלה המומלץ (בדר"כ כאשר ה-eGFR < 20 ml/min/1.73m² או כ-6 חודשים מהצפי להגעה לדיאליזה)

7. הכנת גישה לדיאליזה

7.1 מטופל המועמד להמודיאליזה על סוגיה

- 7.1.1 מומלץ להפנות להתקנת נתיב גישה עורקי ורידי לדיאליזה כאשר ה-eGFR < 15-20 ml/min/1.73m² או כ-6 חודשים מצפי ההגעה לדיאליזה
- 7.1.2 יש להפנות לכירורג כלי דם לצורך ניתוח AV Fistula או AV Graft
- 7.1.3 ההערכה לסוג הניתוח ומיקומו תתבצע על ידי הכירורג, כולל הערכה קלינית, דופלר כלי דם בזרוע ו/או ונוגרפיה ובמידת הצורך אקו לב
- 7.1.4 יש לבצע הדרכה לשימור כלי דם בזרוע המיועדת לפני הניתוח ולתת הנחיות לשמירה על זרוע נתיב הגישה לאחריו (הימנעות מדיקור כלי דם ומדידת לחץ דם בזרוע האקסוס)

7.1.5 לאחר הניתוח יש לבצע מעקב קליני ומעקב סונר דופלר להערכת התפתחות האקסס – מעקב נפרולוג או כירורג כלי דם. הערכה ראשונית תתבצע כ-4-6 שבועות לאחר הניתוח

7.1.6 יש להפנות להכנסת צנתר ורידי מרכזי עם תעלה (Permcath Catheter) מטופל עם אינדיקציה לדיאליזה במקרים הבאים –

- 7.1.6.1 מטופל הזקוק להמודיאליזה תוך ימים ללא נתיב גישה קבוע
- 7.1.6.2 מטופל לאחר ניתוח AVF או AVG שעדיין לא ניתן להשתמש בהם לחיבור להמודיאליזה
- 7.1.6.3 מטופל לאחר ניתוח אקסס שנכשל
- 7.1.6.4 מטופל הזקוק לדיאליזה שנמצא עבורו תורם להשתלת כליה בעתיד הקרוב
- 7.1.6.5 מטופל עם תוחלת חיים קצרה
- 7.1.6.6 מטופל עם אי ספיקת לב קשה
- 7.1.6.7 מטופל עם מחלה טרשתית קשה ממושטת

7.2 מטופל המועמד לדיאליזה ציפקית

- 7.2.1 מומלץ להפנות להכנסת קטטר טנקוהוף לדיאליזה ציפקית כשבועיים מצפי הגעה לדיאליזה
- 7.2.2 הכנסת קטטר טנקוהוף תתבצע במרכז רפואי על ידי רופא המוסמך לכך (כירורג/נפרולוג/רדיולוג פולשני), עם הנחיות מרדים במידת הצורך על פי טכניקת ההכנסה

8. החלטה על מועד התחלת טיפולי דיאליזה

8.1 מומלץ להתחיל טיפול בדיאליזה בהופעת אחד או יותר מהבאים –

- 8.1.1 תסמינים או סימנים של אורמיה
- 8.1.2 היפרקלמיה שאינה נשלטת ע"י דיאטה ו/או קושרי אשלגן
- 8.1.3 חמצת מטבולית
- 8.1.4 היעדר יכולת לשלוט בעודף נוזלים (גודש ריאתי, בצקת קשה) או לאזן יתר לחץ דם

- 8.1.5 בדר"כ התחלת הדיאליזה תהיה בערכי eGFR בין 5-10ml/min/1.73m² עם תסמינים של אורמיה ו/או בחולה עם eGFR < 6ml/min/1.73m²
- 8.1.6 ההחלטה על התחלת הטיפול בדיאליזה תתקבל בנוכחות המטופל ובהסכמתו או בהסכמת אפוסטרופוס/מיופה כוח, כאשר המטופל אינו כשיר לחתום על הסכמה מדעת

8.2 התחלת טיפול בהמודיאליזה

- 8.2.1 מרפאת "טרומ דיאליזה" תדאג להפניית המטופל ליחידת המודיאליזה בבית חולים או בקהילה, על פי העדפת המטופל ובתיאום עם קופת החולים המבטחת
- 8.2.2 הכוונה להמודיאליזה ביתית במטופל המעוניין ומתאים לכך, תתבצע על ידי הצוות המטפל ביחידת הדיאליזה, לאחר תקופה של טיפולי המודיאליזה ביחידת דיאליזה

8.3 התחלת טיפול בדיאליזה ציפקית

- 8.3.1 מטופל המיועד לטיפול בדיאליזה ציפקית יופנה ליחידת דיאליזה ציפקית באחד מבתי החולים, על פי העדפתו ובתיאום עם קופת החולים המבטחת
- 8.3.2 באחריות צוות מרפאת "טרומ דיאליזה" להעביר סיכום רפואי וסיעודי עדכני ליחידה המקבלת את המטופל, בנוסף לתוצאות בדיקות דם עדכניות, תשובות סרולוגיה זיהומית (HBV, HCV, HIV) ונתונים לגבי הגישה לדיאליזה

8.4 מעקב אחר מטופל המיועד לטיפול תומך בלבד

- 8.4.1 טיפול תומך ללא דיאליזה יישקל במקרים הבאים –
- 8.4.1.1 מטופל הסובל מאי ספיקת כליות סופנית, שבעודו כשיר לקבל החלטות, מסרב לטיפול דיאליזה, למרות מתן הסבר על הצורך הרפואי בטיפול זה על כל המשמעויות הכרוכות באי ביצוע
- 8.4.1.2 במידה שקיים ספק לגבי כשירות המטופל להחליט, יש להפנותו לחוות דעת פסיכיאטר, על מנת לאשר כשירותו לקבל החלטות רפואיות בעניינו

- 8.4.1.3 מטופל הסובל מאי ספיקת כליות סופנית, שאינו צלול בדעתו שאפוטרופוס לענייני גוף קיבל החלטה עבורו, שלא להתחיל טיפולי דיאליזה
- 8.4.1.4 מטופל הנוטה למות שאינו כשיר לקבל החלטות, אשר מילא טופס הנחיות מקדימות בהן ביקש להימנע מטיפול דיאליזה, או שיש לו מיופה כוח למתן הנחיות רפואיות במצב זה, המבקש שלא להתחיל טיפול דיאליזה
- 8.4.2 הטיפול התומך יינתן תוך המשך מעקב נפרולוג, בשיתוף טיפול רופא משפחה או יחידה לטיפול בית או צוות מטפל במקום מגוריו של המטופל, תוך ליווי המטופל ובני משפחתו/ מקורביו
- 8.4.3 יש להתאים את הטיפול התומך על פי הקליניקה, מהלך השלבים השונים, כולל המלצות לטיפול בסוף חיים

References

1. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease
2. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease
3. Bhandari S, Mehta S, Khwaja A, et al. Renin-angiotensin system inhibition in advanced chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2022;387:2021-2032
4. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease
5. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)
6. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease
7. KDOQI Vascular Access Guideline Work Group. KDOQI clinical practice guideline for vascular access: 2019 update. *Am J Kidney Dis.* 2020;75(4)(suppl 2):S1-S164.
8. NICE guideline Chronic kidney disease: assessment and management. August 2021 www.nice.org.uk/guidance/ng203

מוכ"ל: ד"ר שירה גולדמן | מכון נפרולוגי בית חולים בלינסון, מרכז רפואי רבין, פתח תקוה
General Secretary: **Dr. Shira Goldman** | Department of Nephrology
Rabin Medical Center
Tel: 03-9376666 | shiragold@clalit.org.il

יו"ר: פרופ' בניה רוזן צבי | מנהל המערך הנפרולוגי מרכז רפואי רבין, פתח תקוה
President: **Benaya Rozen Zvi** | Head of the Nephrology Department,
Rabin Center, Petach Tikva
Tel: 03-9377414 | Bnair@clalit.org.il



איני ISNH

האיגוד הישראלי
לנפרולוגיה ויתר לחץ דם
THE ISRAELI SOCIETY OF
NEPHROLOGY AND HYPERTENSION

חברי הנהלה: פרופ' גיל צ'רנין | יו"ר יוצא
ד"ר פזית בקרמן | ד"ר נעמי לוין יינה | ד"ר ויקטור פרחויקי | ד"ר קרן כהן חגי
Executive Board: **Prof. Gil Chernin** | Past President
Dr. Nomy Levin Iaina | **Dr. Victorl Frajewicki** | **Dr. Keren Cohen-Hagai** | **Pazit Beckerman**

נזבר: פרופ' גיל צ'רנין | המסן הנפרולוגיה וי"ד, מרכז רפואי קפלן
Treasurer: **Prof. Gil Chernin** | Department of Nephrology and Hypertension,
Kaplan Medical Center, Rechovoth
Tel: 08-9441381 | gilch@clalit.org.il

חלק חמישי

הריון בנשים עם מחלת כליות כרונית

מוערך כי מחלת כליות כרונית קיימת בקרב כ-3% מהנשים ההרות. הימצאות זו צפויה לעלות נוכח העליה בגיל הנשים ההרות והעליה בשכיחות של השמנת יתר. מחלת כליות כרונית אינה מהווה בדר"כ מכשול להרות, עד לשלבים מתקדמים של המחלה. אי ספיקת כליות מתקדמת, פרוטאינוריה ויתר לחץ דם מהווים גורמי סיכון משמעותיים לסיבוכים הריוניים אימהיים, עובריים וכלייתיים.

לצורך שיפור תוצאות ההריון, קיימת חשיבות מכרעת להפנות את המטופלת ובן/בת זוגה להערכה ויעוץ נפרולוגי טרום הריוני, לטיוב גורמי סיכון, התאמת טיפול תרופתי, והפנייה ליעוץ נפרוגנטי לפי הצורך. הריונות של נשים עם CKD הם הריונות בסיכון גבוה, ולכן במהלך ההריון דרוש מעקב וניטור הדוק של צוות רב תחומי, שמנוסה בטיפול בנשים הרות עם CKD. לציין שהקווים המנחים לא מתייחסים לטיפול בנשים הרות המטופלות בדיאליזה כרונית.

1. טיפול בנשים עם מחלת כליות כרונית בגיל הפוריות

1.1 מומלץ להציע שימוש באמצעי מניעה בטוחים ויעילים לכל הנשים עם CKD בגיל הפוריות, לנשים המטופלות בתרופות טרטוגניות, סובלות מגלומרולופריטיס פעיל, נשים לאחר השתלת כליה (לפחות שנה לאחר ההשתלה ועד שיוחלט על תכנון הריון), או נשים שאינן מעוניינות להרות

1.2 יש להיוועץ עם הנפרולוג המטפל לגבי אמצעי המניעה המומלצים לנשים עם CKD

1.3 מרבית הנשים עם CKD, ללא קשר לחומרתה, יכולות להשתמש בהתקנים תוך רחמיים

1.4 פוריות

1.4.1 מומלץ להציע טיפול לשימור פוריות בנשים המיועדות לטיפול בציקלופוספמיד

1.4.2 מומלץ להפנות נשים עם CKD ליעוץ והערכת נפרולוג לפני התחלת טיפול פוריות

1.4.3 מומלץ על החזרת עובר בודד בלבד במסגרת טיפולי פוריות, בכדי להימנע מסיבוכים הקשורים בהריונות מרובי עוברים



2. יעוץ נפרולוגי טרום הריון

2.1 מומלץ להפנות מטופלות עם CKD ליעוץ טרום-הריוני, על מנת לתזמן את ההריון בכדי לשפר תוצאותיו, תוך הפחתת הסיכון להתדרדרות בתפקוד הכלייתי בעקבות ההריון

2.2 יעוץ טרום-הריוני יינתן ע"י נפרולוג (עדיפות לנפרולוג שמנוסה בטיפול בנשים הרות עם CKD), יחד עם רופא נשים המומחה להריון בסיכון גבוה

2.3 יש להסביר לנשים הרות עם CKD ובני/בנות זוגן על הסיכון המוערך לסיבוכים אימהיים, עובריים וכליתיים במהלך הריון

2.3.1 יש להסביר על הסיכון המוגבר ליתר לחץ דם הריוני, רעלת, פגות, פיגור בגדילה תוך רחמית, ואשפוזי יילוד ביחידה לטיפול נמרץ

2.3.2 בהתאם לדרגת מחלת הכליות וחומרת הפרוטאינוריה, מומלץ לדון על הסיכון המוערך להתדרדרות המחלה הכליתית בעקבות ההריון עד צורך בטיפול כליתי חליפי

2.3.3 מומלץ להפנות נשים עם מחלת כליות תורשתית ידועה ו/או חשד למחלה תורשתית, ליעוץ נפרו-גנטי, שמטרתו להעריך את ההסתברות להעברת המחלה לצאצא, הפרוגנוזה הצפויה ולדון על אפשרויות התערבותיות לרבות pre-implantation genetic diagnosis (PGD)

3. טיפול בגורמי סיכון הקשורים לתוצאי ההריון לפני ההריון

3.1 ייצוב מחלת הכליות ולפי הצורך החלפת הטיפול לתרופות הנחשבות לבטוחות

לשימוש בהריון

3.1.1 איזון לחץ דם לערכים של מתחת ל-140/90 מ"מ כספית והחלפת תרופות

להורדות לחץ הדם לתרופות הבטוחות לשימוש בהריון –

3.1.1.1 ניפדיפין

3.1.1.2 לבטולול

3.1.1.3 מתיל דופה

3.1.2 איזון קפדני של סוכרת

3.1.3 מומלץ להפסיק טיפול במעכבי RAAS כאשר מתוכנן הריון. במידה והטיפול חיוני, ניתן לשקול להמשיכו, בתנאי שתבצענה בדיקות הריון סדירות ומייד עם תיעוד הריון הטיפול יופסק, כבר בשליש הראשון להריון

3.1.4 יש למזער חשיפה לתרופות טרטוגניות ולהפסיקן או להחליפן

3.1.5 מומלץ לבצע לפני ההריון בדיקות מעבדה עדכניות, כולל רמת גלוקוז בצום, קראטינין, אוריאה, חומצה אורית, אלקטרוליטים, אנזימי כבד, ספירת דם, ביקרבוט, בדיקות שתן כללית, משקע שתן, דגימת שתן ליחס חלבון לקריאטינין ויחס מיקרואלבומין לקריאטינין

3.1.6 באם קיימת פרוטאינוריה מומלץ להשלים איסוף שתן 24 שעות לקראטינין, חלבון ואלבומין

3.1.7 מומלץ להשלים בירור סרולוגי במידה ורלוונטי ובנשים עם זאבת לבצע בדיקות להערכת פעילות המחלה

3.1.8 בנשים עם CKD מסיבה לא ידועה, מומלץ לבצע אולטרסאונד כליות ודרכי השתן

4. מעקב במהלך ההריון

4.1 במהלך ההריון דרוש מעקב וניטור תכופ של צוות רב תחומי

4.1.1 הצוות צריך לכלול נפרולוג (עדיפות לנפרולוג שמנוסה בטיפול בנשים הרות עם CKD) ומרפאת הריון בסיכון גבוה

4.1.2 דרושה זמינות ונגישות של חברי הצוות הרפואי זה לזה, ולרופאים מומחים מעורבים נוספים

4.2 מומלץ מעקב בתדירות תכופה

- 4.2.1 לפחות אחת לחודש בשליש הראשון להריון
 - 4.2.2 כל 2-4 שבועות (כתלות בחומרת מחלת הכליות) בשליש השני להריון
 - 4.2.3 לעיתים תכופות יותר בשליש השלישי להריון
- 4.3 יש לנטר את לחץ הדם ובדיקות המעבדה
- 4.4 מומלץ לבצע ניטור עוברי וביצוע בדיקות סקר, בהתאם להמלצות באוכלוסייה הכללית ולהמלצות של מומחה בהריון בסיכון גבוה
- 4.5 בנשים עם CKD יתכנו תשובות חיוביות כוזבות בבדיקות סקר, כולל רמת bHCG ובמקרים אלו יש לשקול הערכה ע"י בדיקות חלופיות
- 4.6 מומלץ להעריך את מורפולוגית השיליה ואת הזרימה בדופלר בשבוע 22 להריון
- 4.7 החל משבוע 26 (וכתלות בחומרת מחלת הכליות), מומלץ לבצע הערכה דו שבועית של גדילה עוברית, והערכה חד שבועית של פרופיל ביופיזיקלי, בהתאם לאינדיקציות
- 4.8 במקרים של החמרה משמעותית בתפקוד הכלייתי במהלך ההריון, יש לדון על אפשרות של הפסקת ההריון (בהריון בשלבים מוקדמים), על יילוד אלקטיבי (בהריון מתקדם) או על התחלת טיפול בדיאליזה

5. תרופות במהלך הריון והנקה

5.1 התרופות הבאות נחשבות בטוחות לשימוש בהריון

- 5.1.1 אספירין במינון נמוך
- 5.1.2 קלקסן
- 5.1.3 הידרוכלורוקווין
- 5.1.4 תרופות להורדת לחץ דם - לבטולול, ניפדיפין, מתיל-דופה
- 5.1.5 תרופות מדכאות חיסון - פרדניזון, אימורן, ציקלוספורין, טקורלימוס

5.1.5.1 הריכוז בדם של ציקלוספורין וטקורלימוס נוטה להשתנות במהלך ההריון ולאחר הלידה, ולכן דרוש ניטור תכוף של רמת התרופה בדם בשפל והתאמת המינון בהתאם להשגת רמה טיפולית בדם

5.2 טיפול בתרופות מדכאות חיסון במהלך ההריון

- 5.2.1 תרופות שנחשבות טרטוגניות ומומלץ להימנע משימוש בהן בהריון כוללות - מטוטרקסט, ציקלופוספמיד, מיקופנולט מופטיל (סלספט/מיפורטיק)
- 5.2.2 הטיפול בסלספט/מיפורטיק קשור עם שכיחות גבוהה של מומים מולדים (חיך ושפה שסועים, העדר תעלת שמע ועוד)
- 5.2.3 מומלץ להפסיק תרופות אלו כ-3 חודשים לפני ההתעברות
- 5.2.4 מומלץ להימנע מטיפול בסירולימוס ואברולימוס בהריון, בהעדר מידע מספק אודות בטיחותן
- 5.2.5 מומלץ להימנע מטיפול בריטוקסימב בהריון, במידה וקיים טיפול חליפי. טיפול זה קשור עם סיכון מוגבר להתפתחות של Neonatal B-cell depletion ולתוצאים ארוכי טווח בלתי ידועים
- 5.2.6 ככל הנראה התועלת בטיפול בהריון ב-eculizumab במחלות מאיימות איבר, עולה על הסיכון
- 5.2.7 בנשים הרות המטופלות בסטרואידים, ציקלוספורין או טקורלימוס, יש לסקור לסוכרת הריונית מוקדם במהלך ההריון
- 5.2.7.1 הטיפול במטפורמין נחשב בטוח בהריון בנשים עם eGFR טרום הריוני מעל $30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ותפקוד כלייתי יציב במהלך ההריון

5.3 התרופות הבאות מותרות לשימוש בזמן הנקה -

- 5.3.1 הידרוכלורוקווין
- 5.3.2 תרופות להורדת לחץ דם - אמלודיפין, אטנולול, לבטולול, אנלפריל, קפטופריל, ניפדיפין
- 5.3.3 תרופות מדכאות חיסון - פרדניזון, אימורן, ציקלוספורין, טקורלימוס

6. הערכת תפקוד הכליות במהלך ההריון

6.1 מומלץ להעריך את תפקוד הכליות בזמן הריון על פי רמת הקריאטינין בסרום, מאחר ונוסחאות להערכת ה-eGFR לא עברו תיקוף בנשים הרות

6.2 הערכת הפרשת חלבון ואלבומין בשתן במהלך ההריון

- 6.2.1 מומלץ להעריך את הפרוטאינוריה ע"י דגימת שתן ליחס חלבון לקריאטינין וליחס אלבומין לקריאטינין
- 6.2.2 יש לשקול לבצע איסוף שתן 24 שעות לקריאטינין, חלבון ואלבומין רק במקרים חריגים (למשל מטופלות עם מסת שריר מאד נמוכה)

6.3 בדיקות מעבדה במהלך ההריון

6.3.1 מומלץ לבצע בדיקות מעבדה אחת לטרימסטר בטרימסטרים הראשון והשני להריון ואחת ל-4-2 שבועות בטרימסטר השלישי להריון (לעיתים תכופות יותר, בהתאם לצורך)

6.3.2 בדיקות המעבדה המומלצות כוללות:

- 6.3.2.1 רמת גלוקוז בצום
- 6.3.2.2 אוריאה וקריאטינין
- 6.3.2.3 חומצה אורית
- 6.3.2.4 אלקטרוליטים וביקרבונט
- 6.3.2.5 אנזימי כבד
- 6.3.2.6 ספירת דם
- 6.3.2.7 בדיקת שתן כללית, משקע שתן, דגימות שתן ליחס חלבון לקריאטינין ויחס אלבומין לקריאטינין

7. מניעת פרה-אקלמפסיה

- 7.1 מומלץ לטפל באספירין במינון נמוך (75-150 מ"ג) להפחתת הסיכון לפרה-אקלמפסיה
- 7.2 מומלץ לטפל באספירין מניעתי במושגות כליה, ולהציע הטיפול לתורמות כליה
- 7.3 מומלץ להתחיל את הטיפול באספירין בשבוע 11 להריון ולהמשיך אותו עד לשבוע 35 להריון

8. הטיפול ביתר לחץ דם במהלך ההריון

8.1 מומלץ לנטר לחץ דם ביתי יומי ובכל ביקורת במרפאה

8.2 יש לתעד את ערכי לחץ הדם ברשומה הרפואית

8.3 ערכי המטרה של לחץ הדם הם מתחת ל-135/85 ≤ מ"מ כספית

8.4 במידה וערכי לחץ הדם יורדים מתחת ל-120/80 או במידה וישנם תסמינים של תת לחץ דם, מומלץ להפחית או להשהות את הטיפול בתרופות להורדת לחץ דם

8.5 התרופות הבאות מומלצות כטיפול קו ראשון ביתר לחץ דם בהריון

8.5.1 לבטולול

8.5.2 ניפדיפין

8.5.3 מתיל-דופה

8.5.4 ניתן לשקול טיפול באמלודיפין (אך לא לרקנידיפין) במקום ניפדיפין והידרלזין (לא בחולות עם לופוס)

8.6 יש לשלול **superimposed pre-eclampsia** במקרים הבאים

8.6.1 נשים עם CKD ללא פרוטאינוריה משבוע 20 ואילך המפתחות יתר לחץ דם חדש (>140/90) ו/או פרוטאינוריה (Urinary PCR>300mg/g או Urinary ACR > 70mg/g), או בנוכחות קריטריון נוסף אחר לאבחנה של pre-eclampsia

8.6.2 נשים עם CKD ופרוטאינוריה משבוע 20 ואילך המפתחות יתר לחץ דם חדש (>140/90) וקריטריון נוסף אחר לאבחנה של pre-eclampsia

8.6.3 נשים עם יתר לחץ דם כרוני ופרוטאינוריה המפתחות יתר לחץ דם שיוצא מאיזון (>160/110) ו/או צורך בהכפלת מינון התרופות להורדת לחץ הדם ו/או החמרה משמעותית בפרוטאינוריה (הכפלת ה-urinary ACR ו/או ה-urinary PCR ביחס לתחילת ההריון)

8.7 הטיפול ב-pre-eclampsia בנשים עם CKD הוא על פי הקווים המנחים לטיפול ב- pre-eclampsia בנשים באוכלוסיה הכללית

8.8 יש להתאים את המינון של מגנזיום לתפקוד הכלייתי ולעקוב קלינית אחר הופעת סימני
היפרמגנזמיה ולנטר רמות מגנזיום בדם

9. מניעת פקת ורידית

9.1 מומלץ לטפל בקלקסן מניעתי בנשים עם CKD ופרוטאינוריה בטווח נפרוטי במהלך
ההריון ותקופת משכב הלידה, אלא אם קיימת הורייית נגד
9.2 יש לשקול טיפול בקלקסן מניעתי בנשים עם CKD ופרוטאינוריה שאינה נפרוטית, עם
רמות אלבומין בדם מתחת ל-2.5gr/dl

10. טיפול באנמיה במהלך ההריון

10.1 מומלץ לטפל בברזל פרנטרלי ו/או Erythropoiesis Stimulating Agents
בנשים הרות עם CKD הסובלות מאנמיה עם התוויה לטיפול
10.2 המוגלובין המטרה הוא 10-11gr/dl

11. טיפול בהפרעות מינרלים ומחלת עצם במהלך ההריון

11.1 מומלץ לתת תוסף של ויטמין D לנשים הרות עם CKD, כאשר קיימת עדות
לחסר של ויטמין D
11.2 מומלץ להפסיק טיפול בתרופות קלצימימטיות במהלך ההריון
11.3 מומלץ להפסיק קושרי זרחן שאינם מבוססי סידן במהלך ההריון
11.4 מומלץ להגביל צריכת זרחן בדיאטה ובמידת הצורך לתת קושרי זרחן מבוססי
סידן (קלציום קרבונט)
11.5 בנשים שטופלו לפני ההריון, מומלץ להמשיך טיפול בויטמין D (כולל
קלציטריוול) וקושרי זרחן, תוך ניטר רמות סידן, זרחן ו-PTH

12. ביצוע ביופסיית כליה במהלך ההריון

- 12.1 מומלץ לבצע ביופסיית כליה רק במקרים בהם אבחנה פתולוגית תשנה את ניהול הטיפול בהריון
- 12.2 מומלץ לבצע ביופסיית כליה עד שבוע 16 ולא מעבר לשבוע 23 להריון

13. התחלת דיאליזה במהלך הריון

- 13.1 מומלץ להתחיל טיפול בדיאליזה כאשר רמת ה-BUN האימהי מעל 50mg/dl בבדיקות חוזרות ומועד הלידה מרוחק
- 13.2 אי התחלת דיאליזה בשלב מוקדם של ההריון, למרות קיום אינדיקציה, קשורה עם תוצאי הריון גרועים, לרבות פגות מוקדמת, פיגור בגדילה תוך רחמית וריבוי מי שפיר

13.3 קריטריונים נוספים להערכת הצורך להתחיל דיאליזה כוללים -

- 13.3.1 מאזן נוזלים
- 13.3.2 איזון לחץ דם
- 13.3.3 פרמטרים ביוכימיים
- 13.3.4 תסמינים אורמיים
- 13.3.5 בריאות העובר (גדילה תוך רחמית, כמות מי שפיר)
- 13.4 מומלץ לבצע דיאליזה אינטנסיבית בנשים הרות המטופלות בדיאליזה כרונית ואין להן תפקוד כלייתי שארי
- 13.5 אין המלצה גורפת לבצע דיאליזה יומיומית ממושכת בנשים שהתחילו דיאליזה במהלך ההריון וההחלטה על כך היא קלינית
- 13.6 במהלך טיפול דיאליזה אינטנסיבית, יש להפחית את רמת הביקרבונט



14. לידה

- 14.1 מומלצת לידה נרתיקית, אלא אם קיימת התוויה מיילדותית ללידה בניתוח קיסרי
- 14.2 מומלץ ליילד אלקטיבית בין השבועות 38-40 להריון, כתלות בחומרת מחלת הכליות
- 14.3 במקרים של pre-eclampsia קשה, פיגור בגדילה עוברית או ניטור עוברי לא תקין, מומלץ ליילד גם לפני המועד (לפני שבוע 37), בהתאם להתוויות ליילוד באוכלוסייה הכללית
- 14.4 סביב הלידה מומלץ לעקוב בקפדנות אחר התפתחות pre-eclampsia, הופעת תלונות מבשרות רעלת, מעקב לחץ דם וחלבון בשתן

15. המהלך לאחר הלידה

- 15.1 יש להימנע משימוש ב-NSAIDs לאחר הלידה
- 15.2 במהלך השעות במחלקת יולדות דרוש מעקב קפדני אחר תסמינים מבשרי רעלת, מעקב תכוף של לחץ הדם ומעקב מעבדתי אחר תפקודי כליות, אנזימי כבד, ספירת דם ודגימת שתן ליחס חלבון לקראטינין
- 15.3 לפני השחרור ממחלקת יולדות יש לתאם ביקורת והמשך מעקב אצל הנפרולוג המטפל
- 15.4 במידת האפשר, מומלץ לתת לנשים עם CKD טיפול תרופתי שנחשב בטוח בהנקה

16. טיפול במצבים רפואיים ספציפיים

16.1 מושתלות כליה

- 16.1.1 מומלץ להמתין שנה לפחות לאחר השתלת כליה לפני תכנון הריון
- 16.1.2 ניתן לשקול הריון כאשר-
 - 16.1.2.1 תפקוד השתל יציב
 - 16.1.2.2 קריאטינין מתחת ל-1.5mg/dl
 - 16.1.2.3 אין פרוטאינוריה משמעותית
 - 16.1.2.4 לחץ הדם מאוזן
 - 16.1.2.5 אין אירועים של דחייה חריפה לאחרונה



16.1.2.6 ניתן לבצע שינויים תרופתיים ולהפסיק תרופות טרטוגניות

16.1.3 יש לייעץ על הסיכון המוגבר לסיבוכים אימהיים ועובריים בהריון, לרבות רעלת
ופגות

16.1.4 יש להתאים את הטיפול התרופתי לקראת ההריון כמתואר בסעיף 5

16.1.4.1 יש להפסיק טיפול ב-mycophenolate mofetil 3 חודשים לפני
הניסיון להרות

16.1.4.2 יש להפסיק טיפול בסירולימוס ואברולימוס לפני ההריון

16.1.4.3 מומלץ מעקב תכוף של רמות ציקלוספורין וטקורולימוס במהלך ההריון
ולאחר הלידה (רמת תרופות אלו נוטה לרדת במהלך ההריון, עם סיכון
מוגבר לדחיה של השתל)

16.1.4.4 מומלץ להחליף את הטיפול נוגד הדחיה שהופסק לטיפול שנחשב
בטוח בהריון

16.1.4.5 יש לשקול להחליף mycophenolate mofetil לאימורן

16.1.5 במהלך ההריון מומלץ מעקב נפרולוגי אחת ל-3 שבועות לפחות, עם ניטור
לחץ דם ובדיקות מעבדה תכופות

16.1.6 במהלך ההריון מומלץ לעקוב אחר תרבויות שתן והופעת תסמינים של זיהום
בדרכי השתן, ולטפל בכל מקרה של בקטרירוריה לא תסמינית או תסמינית

16.1.7 במהלך ההריון מומלץ מעקב תכוף של רופא מומחה בהריון בסיכון גבוה

16.1.8 במרבית המקרים מומלצת לידה נרתיקית

16.1.9 מומלץ ליילד בניתוח קיסרי בהתאם להתוויות מיילדותיות או לפי העדפת
היולדת. מומלץ כי הניתוח הקיסרי יבוצע ע"י רופא מיילד בכיר

- 16.1.10 בנשים שהושתלו 2 איברים (כליה-לבלב, כליה-כבד, 2 כליות) מומלץ לערוך מעקב הריון במרכז השתלות עם צוות הכולל רופאי השתלות, כירורג משתיל ורופאים מומחים בהריון בסיכון גבוה
- 16.1.11 במהלך ניתוח קיסרי מומלצת נוכחות של מיילד בכיר וכירורג השתלות

16.2 לופוס נפריטיס ווסקוליטיס

- 16.2.1 בנשים עם לופוס נפריטיס או וסקוליטיס מומלץ להמתין לפחות 6 חודשים עד לנסיון להרות מאז שהמחלה אינה פעילה
- 16.2.2 מומלץ לטפל בהידרוכלורוקוין במהלך ההריון, במידה ואין הורייט נגד
- 16.2.3 מומלץ ניטור קליני ומעבדתי אחר פעילות המחלה במהלך ההריון לפחות אחת ל-4-8 שבועות ולעיתים תכופות יותר אם קיים חשד להתלקחות המחלה
- 16.2.4 יש להפנות נשים הרות עם נוגדני anti-Ro (SSA) או anti-LA (SSB) לאקו לב עוברי בטרימסטר השני להריון
- 16.2.5 בנשים הרות עם antiphospholipid syndrome (APS) והיסטוריה של פקקת או סיבוך מיילדותי, יש לטפל בקלקסן במהלך ההריון ותקופת משכב הלידה
- 16.2.6 במידה ויש התלקחות של לופוס במהלך ההריון, יש לשקול טיפול בסטרואידים, אימורן, טקרולימוס, ציקלוספורין, IVIG ו/או פלסמפרזיס

16.3 נפרופתיה סוכרתית

- 16.3.1 יש לאזן באופן מיטבי את רמות הסוכר בדם, יחד עם איזון ערכי לחץ הדם וטיפול להפחתת הפרוטאינוריה לפני ההריון
- 16.3.2 מומלץ להמשיך את הטיפול ב-ACE inhibitors ו/או ARB עד להתעברות, תוך ביצוע בדיקות הריון חודשיות בתקופה בה מנסים להרות
- 16.3.3 מומלץ לבצע מעקב הריון ע"י מומחה להריון בסיכון גבוה ואנדוקרינולוג ולטפל בהתאם לקווים המנחים לטיפול בסוכרת בהריון, יחד עם מעקב נפרולוגי במהלך ההריון
- 16.3.4 מומלץ להפסיק טיפול במעכבי SGLT2 ו-GLP1RA בהריון

Reflux nephropathy-ו- CAKUT 16.4

16.4.1 בנשים שעברו ניתוחים אורולוגים (כגון השתלה מחדש של שופכן, שחזור

שלפוחית או ניתוחים אורולוגים מורכבים בילדות), יש להיוועץ עם אורולוג

מומחה לגבי אפשרויות הלידה המומלצות

16.4.2 לפני תכנון הריון ובמהלך ההריון מומלץ לעקוב אחר תרבויות שתן ותסמינים

המחשידים לזיהום בדרכי השתן ולטפל במידה ויש זיהום



חלק שישי

הטיפול

במחלת כליות כרונית

במושגתלי כליה

השתלת כליה היא טפול הבחירה לחולים באי ספיקת כליות סופנית. השתלת כליה מוצלחת משפרת את איכות החיים ומאריכה את תוחלת החיים, יחסית לדיאליזה. יחד עם זאת, מושתלי כליה נמצאים בסיכון מוגבר לזיהומים, מחלות ממאירות ומחלות קרדיווסקולריות, בשל הטיפול התרופתי המורכב למניעת דחיה ומחלות הרקע.

מושתלי הכליה נדרשים להיות במעקב כרוני הדוק של נפרולוגים במרכזי ההשתלות, לצורך הערכה וטיפול אחר תפקוד השתל, סיבוכי ההשתלה, התאמת טיפול נוגד הדחיה, ועוד.

הנחיות אלו מתמקדות בטיפול במחלת כליות כרונית במושתל הכליה המבוגר ואינן כוללות המלצות לטיפול נוגד הדחיה, שכן טיפול זה מותווה על ידי מרכזי ההשתלה, על פי המלצות מקובלות, פרוטוקולים של המרכז ושיקולים שקשורים למצב המושתל האינדיבידואלי.

1. יתר לחץ דם לאחר השתלת כליה

1.1 יתר לחץ דם נפוץ לאחר השתלת כליה ועלול להוביל לירידה בתפקוד השתל, תחלואה קרדיווסקולרית ותמותה

1.2 בנוסף לגורמים ליתר לחץ דם המשותפים לאוכלוסייה הכללית, ישנם גורמים נוספים להתפתחות יתר לחץ דם –

1.2.1 תרופות נוגדות דחיה - בעיקר CNIs וסטרואידים

1.2.2 renal artery stenosis של הכליה המושתלת

1.2.3 פרמטרים הקשורים לתורם

1.3 ערכי המטרה של לחץ הדם

1.3.1 ערכי המטרה לכלל המושתלים הם מתחת ל-130/80 מ"מ כספית

1.3.2 במושתלים ללא פרוטאינוריה וללא גורמי סיכון נוספים, ניתן להסתפק בערכי מטרה של מתחת ל-140/90 מ"מ כספית

1.3.3 במושתלים עם פרוטאינוריה יש לשקול ערכי מטרה נמוכים יותר, מתחת ל-125/75

1.4 הטיפול ביתר לחץ דם לאחר השתלת כליה

1.4.1 חוסמי תעלות סידן מקבוצת הדיהידרופירידינים

1.4.1.1 יעילים ובטוחים לאחר השתלת כליה

1.4.1.2 יעילים בהקטנת אפקט הואזוקונסטריקציה שמשרים CNIs בעורק

הכליה

1.4.2 מעכבי RAAS

1.4.2.1 ניתן לשקול טיפול בקבוצות אלו

1.4.2.2 תיתכן ירידת GFR והיפרקלמיה, במיוחד בשילוב עם CNIs

1.4.2.3 עלולים להחמיר אנמיה

1.4.2.4 יעילים בטיפול באריטרוציטוזיס לאחר השתלה

1.4.3 תיאזידים

1.4.3.1 במקרים של יתר לחץ דם המושרה ע"י טיפול ב-CNIs, ניתן להוסיף

טיפול בתיאזיד

2. סוכרת לאחר השתלת כליה

2.1 התפתחות סוכרת שכיחה לאחר השתלת כליה וקשורה בתחלואה ותמותה, בעיקר

מסיבוכים קרדיווסקולריים, זיהומים, סיבוכים מיקרווסקולריים ופגיעה בתפקוד השתל

2.2 גורמי הסיכון העיקריים להתפתחות סוכרת לאחר השתלה כוללים –

2.2.1 תרופות נוגדות דחיה – בעיקר סטרואידים, CNIs ו-mTORi

2.2.2 עלית משקל לאחר ההשתלה

2.2.3 גיל מבוגר

2.2.4 סיפור משפחתי של סוכרת

2.3 אבחנה של סוכרת לאחר ההשתלה

- 2.3.1 נעשית באופן דומה לזה של האוכלוסייה הכללית, לפי הקריטריונים המקובלים של גלוקוז בצום, מבחן העמסת סוכר, ו/או המוגלובין מסוכרר
- 2.3.2 יש להבדיל בין מצב של סוכרת לבין היפרגליקמיה זמנית, שעשויה להתפתח ב-6 השבועות הראשונים לאחר ההשתלה
- 2.3.3 אבחון סוכרת ייעשה כאשר המטופל מקבל טיפול נוגד דחיה כרוני, ובהעדר מחלה חריפה כגון זיהום או דחיה

2.4 הטיפול בסוכרת לאחר השתלת כליה

- 2.4.1 שינויים באורח החיים
 - 2.4.1.1 פעילות גופנית
 - 2.4.1.2 דיאטה דלת פחמימות וסוכרים
 - 2.4.1.3 ירידת משקל
- 2.4.2 תרופות להורדת סוכר
 - 2.4.2.1 אין מספיק מידע בספרות התומך בשימוש בתכשירים ספציפיים במושתלי כליה
 - 2.4.2.2 מקובל להתחיל בתרופות פומיות ובמידת הצורך להוסיף תרופות נוספות
 - 2.4.2.3 יש להתאים את הטיפול התרופתי ל-eGFR, בדומה לחולים עם CKD שאינם מושתלים
 - 2.4.2.4 בעת טיפול במטפורמין יש לשקול את הסיכון של חמצת לקטית במושתל עם תפקוד כלייתי לא יציב או ירוד
 - 2.4.2.5 המידע על טיפול במעכבי SGLT2 מוגבל ויש לשקול את התועלת מעבר לאיזון הסוכרת אל מול הסיכון לזיהומים בדרכי השתן

3 דיסליפידמיה לאחר השתלת כליה

- 3.1 דיסליפידמיה שכיחה לאחר השתלת כליה
 - 3.1.1 עליה של כולסטרול כללי
 - 3.1.2 עליה של LDL

3.1.3 עליה בטריגליצרידים

3.2 בנוסף לגורמים לדיסליפידמיה המשותפים לאוכלוסייה הכללית, ישנם גורמים נוספים להתפתחות של דיסליפידמיה לאחר השתלת כליה

3.2.1 תרופות נוגדות דחיה – בעיקר סטרואידים, mTORi ו-CNIs

3.3 מומלץ לבדוק פרופיל שומנים בצום באופן שגרתי מדי 12-3 חודשים, בהתאם לאינדיקציות הקליניות של ה-ACC/AHA מ-2013

3.4 הטיפול בדיסליפידמיה לאחר השתלת כליה

3.4.1 השפעת סטטינים לאחר השתלת כליה לא הוכחה באופן חד משמעי

3.4.2 המלצות הטיפול דומות לאלו של חולים עם CKD שאינם מושתלים (ראה חלק שני סעיף 5)

3.4.3 יש להתחיל סטטין במינון נמוך ולהעלות בהדרגה, תוך ניטור תופעות לוואי

3.4.4 יש לקחת בחשבון אינטראקציות בין סטטינים לתרופות נוגדות דחיה

3.4.4.1 ציקלוספורין עלול להעלות רמת סטטינים בדם ולהגביר סיכון למיופתיה

3.4.4.2 לפרבסטטין ורוסובסטטין פחות אינטראקציות בין תרופתיות

3.4.5 ניתן להוסיף Ezetimibe לסטטינים או לכאשר אין אפשרות לתת סטטינים

3.4.6 הטיפול בהיפר-טריגליצרידמיה דומה לזו שבאוכלוסייה הכללית

3.4.7 ניתן להוסיף חומצות שומן-אומגה 3 וניאצין

3.4.8 פיבראטים עלולים להוריד רמת ציקלוספורין ולהגביר סיכון למיופתיה ואף להוריד את תפקוד השתל

4 בדיקות סקר לממאירות לאחר השתלת כליה

4.1 הטיפול האימונוסופרסיבי הכרוני כרוך בעליה בסיכון להתפתחות ממאירויות לאחר

השתלת כליה

4.1.1 העליה בסיכון היא מולטיפקטוריאלי, וקשורה עם -

4.1.1.1 דרגה ומשך האימונוסופרסיה

4.1.1.2 סוג התכשיר שניתן בעת האינדוקציה

4.1.1.3 סוג האיבר המושתל

4.2 בדיקות סקר לממאירות לאחר השתלת כליה

4.2.1 מומלץ לבצע סקר לממאירויות כפי שמומלץ לאוכלוסיה הכללית

4.2.1.1 זיהוי סרטן שד

4.2.1.2 זיהוי סרטן ריאות

4.2.1.3 זיהוי סרטן ערמונית

4.2.1.4 זיהוי סרטן המעי הגס

4.2.2 בדיקות סקר ייחודיות למושתלי כליה

4.2.2.1 בדיקת רופא עור אחת לשנה לזיהוי סרטן עור, במיוחד מסוג SCC,

אך גם BCC, מלנומה וקפושי סרקומה

4.2.2.2 בדיקת רופא נשים ובדיקה לזנים פתוגנים של HPV

4.2.3 התועלת בביצוע בדיקות סקר לממאירות באוכלוסייה מבוגרת עם תוחלת

חיים מוגבלת לא הוכח, ויש לשקול כל מקרה לגופו

4.3 מניעת התפתחות ממאירויות לאחר השתלת כליה

4.3.1 מומלץ להימנע מחשיפה לשמש, להשתמש במסנני קרינה וביגוד מתאים

4.3.2 מומלץ להתחסן כנגד וירוס הפפילומה באוכלוסייה הרלוונטית

4.3.3 מומלץ להפסיק לעשן (עוד טרם השתלה)

5 מתן חיסונים סביב השתלת כליה (טבלה 1)

5.1 מושתלי כליה נמצאים בסיכון מוגבר למחלות זיהומיות, אשר ניתנות למניעה על ידי

מתן חיסונים

- 5.1.1 מומלץ לסיים את מתן החיסונים טרם ההשתלה
- 5.1.2 מתן החיסונים מונע תחלואה, מפחית את חומרת המחלה, מפחית צורך באשפוזים ותמותה
- 5.1.3 לאחר השתלה ניתן לחסן רק בחיסונים של נגיפים מומתים
- 5.1.4 ניתן לחסן החל מ-3-6 חודשים לאחר ההשתלה, פרט לחיסון נגיף מומת לשפעת, שניתן לתת כבר חודש לאחר ההשתלה
- 5.1.5 חיסון בנגיפים חיים מוחלשים צריך להינתן עד 2-4 שבועות טרם ההשתלה לכל המאוחר

5.2 חיסון לשפעת

- 5.2.1 מומלץ לקבל חיסון בנגיף מומת לשפעת מדי שנה
- 5.2.2 החיסון מפחית תחלואה בשפעת ותחלואה משנית, כגון דלקת ריאות
- 5.2.3 מומלץ לתת חיסון במינון כפול
- 5.2.4 מומלץ לחסן בני משפחה של מושתלים בנגיף חי מוחלש

5.3 חיסון להפטיטיס B

- 5.3.1 מומלץ לחסן מושתלים סרווגיטיביים ל-anti-HBs במקרים של סיכון לחשיפה גבוהה
- 5.3.2 התגובה החיסונית לחיסון נמוכה יותר מאשר לפני ההשתלה ועל כן מומלץ לבדוק את התגובה החיסונית ולתת מנת דחף במקרה של תגובה מוחלשת

5.4 חיסון לפנאומוקוק

- 5.4.1 קיימים שני סוגי חיסונים
 - 5.4.1.1 20-Prevenar (PCV20) – יוצר תגובה חיסונית חזקה יותר וניתן חד פעמית ולכן זו העדיפות הראשונה
 - 5.4.1.2 Pneumovax (PPSV23) –
 - 5.4.1.2.1 מכסה עוד 10 זנים וניתן פעמיים בהפרש של 5 שנים

5.4.1.2.2 המנה הראשונה ניתנת 8 שבועות לפחות לאחר ה--20

Prevenar

5.4.1.2.3 אם ניתן כבר חיסון Pneumovax יש להמתין 12 חודשים עד

למתן 20-Prevenar

5.5 חיסון לפפילומה

5.5.1 בעל חשיבות גדולה בשל השכיחות הגבוהה של נגעים טרום ממאירים

וממאירים בצוואר הרחם במושלתות וכן סרטן פי הטבעת, הפין, הנרתיק,

הפות והלוע וכן יבלות - קונדילומות של אברי המין

5.5.2 חיסון ה 9-GARDASIL רשום בארץ לבני שני המינים לגילאים 9-45

5.5.3 מומלץ לחסן את המועמדים עוד בטרם ההשתלה ובמידה ולא חוסנו, לחסן

לאחר השתלת הכליה

5.6 חיסון להרפס זוסטר (שלבקת חוגרת)

5.6.1 הרפס זוסטר שכיח במושטלי כליה וקיימת שכיחות גבוהה מהאוכלוסיה של

נוירלגיה פוסט-הרפטית כואבת

5.6.2 מומלץ לחסן ב-SHINGRIX

5.6.3 החיסון יעיל בהחפתת תדירות שלבקת ומפחית את הסיכון לפתח נוירלגיה

פוסט-הרפטית

5.7 חיסונים לוריצלה, אדמת, חזרת וחצבת

5.7.1 מומלץ לבדוק סטטוס חיסוני של מועמדים להשתלה לנגיפי וריצלה, אדמת,

חזרת וחצבת ולחסן במידת הצורך

5.7.2 אין לחסן לאחר השתלת הכליה

5.8 חיסונים לפני נסיעות לחו"ל

5.8.1 מומלץ להפנות את המושטלים למרפאת מטיילים לקבל הדרכה וחיסונים

מתאימים על פי האיזור אליו הם נוסעים



טבלה 1 – חיסונים מומלצים למושתלי כליה

חיסון	שם מסחרי	מסמנות	מרווחים בין המנות	מועמד להשתלה	מושתל	הערות
Influenza (שפעת)	INFLUVAC TETRA®, VAXIGRIP TETRA®, FLUARIX-TETRA®, EFLUELDA®	1	אחת לשנה	V	V	חיסונים מומתים, ניתן לחסן בחיסון הזמין עם עדיפות לחיסון EFUELDA (החיסון המוגבר)
Pneumococcal disease (דלקת ריאות)	Prevenar® 20	1		V	V	
	Pneumovax® 23	2	מנה 1: 8 שבועות אחרי Prevenar® 20 מנה 2: 5 שנים ממנה קודמת	V	V	מומלץ למי שלא חוסן בעבר
Herpes zoster	SHINGRIX®	2	מנה 2-6 חודשים אחרי מנה 1	V	V	מעל גיל 18, גם אם קיבל ZOSTAVAX® (לאחר חודשיים לפחות מקבלת ZOSTAVAX®)
	ZOSTAVAX® (חי מוחלש)	1		V	X	למועמד להשתלה, מעל גיל 50 VZV סרופוזיטיבי ל-HZ הלא קיבל חיסון בעבר נגד
Varicella	VARILRIX® MMR או יחד עם PRIORIX TETRA® (רק למועמד להשתלה סרוניגטיבי)	± 1 מנה נוספת	מנה נוספת רק אם אין רמת נוגדנים חיובית חודש לאחר מנה 1	V	X	יש להשלים את החיסון לפחות 4 שבועות לפני ההשתלה
Measles, Mumps, Rubella (MMR)	PRIORIX® MMR או יחד עם (PRIORIX TETRA®) (רק למועמד סרוניגטיבי)	± 1 מנה נוספת	מנה נוספת רק אם אין רמת נוגדנים חיובית חודש לאחר מנה 1	V	X	יש להשלים את החיסון לפחות 4 שבועות לפני ההשתלה
Diphtheria, Tetanus, Pertussis	BOOSTRIX®	1	מנת דחף אחת ל-10 שנים	V	V	מי שלא חוסן ב-10 השנים הקודמות

חיסון נגד Hepatitis A and B ניתן רק למועמד להשתלה או מושתל סרוניגטיבי (anti HBSAb שלילי, HVA IgG שלילי).

5.9 מומלץ לחסן את בני המשפחה של המושתלים לפי ההמלצות בטבלה 2

טבלה 2 – חיסונים לבני משפחה של מושתלי כליה

מותר	אסור	הערות
Influenza (Inactivated vaccines)		אין הגבלת מתן
MMR vaccine		אין הגבלת מתן
Varicella vaccine		במידה ומופיעים נגעים עוריים יש להימנע ממגע עם המושתל עד שהפריחה חולפת
Zoster (Zostavax)		
Rotavirus		מומלץ לתת את החיסון, אך להימנע מהחלפת חיתולים 4 שבועות אחריו
	OPV (Oral polio vaccine)	יש לצמצם מגע עם בן משפחה שקיבל את החיסון למשך 6 שבועות. (מי שנחשף להפרשות של מחוסן חייב לשמור על הגיינת ידיים ולהימנע ממגע עם האוכל של המושתל)

* על בני המשפחה להשלים חיסון נגד קורונה בהתאם להנחיות משרד הבריאות העדכניות.

6 הפרעות במשק המינרלים והעצם לאחר השתלת כליה

6.1 הפרעות במשק המינרלים והעצם שכיחות לאחר השתלת כליה ומהוות גורם חשוב לתחלואה ותמותה בקרב מושתלי כליה

6.2 טיפול בהיפר-פרטירואידיזם מתמיד (Persistent Hyperparathyroidism) (pHPT)

6.2.1 היפר-פרטירואידיזם שניוני או שלישוני מתפתח מתוך צורך לשמור על הומאוסטזיס מטבולי למנוע היפוקלצמיה והיפרפוספטמיה

6.2.2 לאחר השתלת כליה, לוקח לעיתים עד שנה ואף יותר, עד שערכי ה-PTH חוזרים לערכים המותאמים לדרגת תפקוד שתל הכליה

6.2.3 הביטוי של pHPT לאחר השתלת כליה שונה מזה של חולי CKD שאינם מושתלים, ומאופיין בהיפרפוספטמיה והיפרקלצמיה

6.2.4 pHPT קשור לעליה בתמותה לאחר השתלה, ירידה בתפקוד והישרדות השתל ומעלה סיכון לשברים

6.2.5 הגישה הטיפולית ל-pHPT

6.2.5.1 מניעה

6.2.5.1.1 יש לטפל בהיפר-פרטירואידיזם בטרם ההשתלה בצורה

מיטבית

6.2.5.1.2 במקרים של היפר-פרטירואידיזם שלישוני, יש לשקול ניתוח

parathyroidectomy טרם ההשתלה

6.2.5.2 מעקב וטיפול לאחר השתלת הכליה

6.2.5.2.1 לאחר ההשתלה יש לעקוב אחר רמות הסיידן והזרחן בדם, וכן

אחר רמות PTH

6.2.5.2.2 יש לטפל בהפרעות בסיידן, זרחן, ויטמין D ו-PTH כבר כחודש

לאחר ההשתלה

6.2.5.2.3 במקרים של pHPT משמעותי יש לטפל בוויטמין D ו/או

קלצימימטיים, במטרה למנוע היפרקלצמיה ולהוריד את ערכי

ה-PTH

6.2.5.2.4 יש להפחית למינימום את הטיפול בתוספות סיידן וזרחן, מחשש

להתפתחות נפרוקלצינוזיס

6.2.5.2.5 במידה וטיפול שמרני מקסימלי אינו מספק, יש לשקול ניתוח

subtotal parathyroidectomy

6.3 טיפול במחלת עצם לאחר השתלת כליה

6.3.1 למושתלי כליה רבים פגיעה משמעותית בעצם בטרם ההשתלה

6.3.1.1 אוסטיאופניה

6.3.1.2 אוסטאופורוזיס

6.3.1.3 שברים

6.3.2 במהלך 12-18 החודשים הראשונים לאחר השתלת הכליה תיתכן פגיעה נוספת בחוזק העצם, עם התפתחות ו/או החמרה של אוסטיאופורוזיס ושבירים

6.3.3 גורמי הסיכון לאוסטאופורוזיס ושבירים לאחר ההשתלה –

6.3.3.1 גורמי סיכון מלפני ההשתלה

- 6.3.3.1.1 משך הזמן בדיאליזה
- 6.3.3.1.2 טיפול בסטרואידים
- 6.3.3.1.3 נוכחות חמצת
- 6.3.3.1.4 חסר ויטמין D
- 6.3.3.1.5 היפר-פרטירואידיזם

6.3.3.2 גורמים סיכון לאחר ההשתלה

- 6.3.3.2.1 טיפול בסטרואידים
- 6.3.3.2.2 תרופות אימונוסופרסיביות אחרות
- 6.3.3.2.3 השתלה מתורם מת
- 6.3.3.2.4 סוכרת
- 6.3.3.2.5 תפקוד ירוד של השתל
- 6.3.3.2.6 היפר-פרטירואידיזם

6.3.3.3 גורמי סיכון נוספים

- 6.3.3.3.1 מצב תזונתי
- 6.3.3.3.2 עישון וצריכת אלכוהול גבוהה
- 6.3.3.3.3 משקל נמוך
- 6.3.3.3.4 נשים
- 6.3.3.3.5 לבנים
- 6.3.3.3.6 גיל מבוגר
- 6.3.3.3.7 סיפור משפחתי של אוסטאופורוזיס ושבירים

6.3.4 הגישה האופטימלית למניעה ולטיפול במחלת עצם לאחר ההשתלה אינה

וודאית

6.3.5 מומלץ לבצע בדיקת צפיפות עצם (DEXA) להעריך את הסיכון לשברים

6.3.5.1 במושתלי כליה עם $eGFR > 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ וגורמי סיכון

לאוסטיאופורוזיס ושברים, או תחת טיפול בסטרואידים, מומלץ

לבצע בדיקות צפיפות עצם ב-3 החודשים הראשונים לאחר השתלת

הכליה

6.3.5.2 במושתלי כליה עם $eGFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ אין המלצה לבצע

בדיקת צפיפות עצם באופן שגרתי, משום שצפיפות העצם לא

מנבאת סיכון לשבר כמו באוכלוסייה הכללית, ומאחר שהבדיקה לא

מנבאת את סוג מחלת העצם במושתלי כליה

6.3.5.3 אם בדיקת צפיפות העצם תקינה הטיפול המומלץ הוא –

6.3.5.3.1 פעילות גופנית מתאימה

6.3.5.3.2 טיפול בהיפר-פרטירואידיזם

6.3.5.3.3 טיפול בסידן וויטמין D (אם רמת הסידן בדם תקינה)

6.3.5.4 אם בדיקת צפיפות העצם מדגימה אוסטיאופורוזיס –

6.3.5.4.1 יש לשקול טיפול תרופתי בהתאם להערכת שיחלוף העצם ע"י

סמנים סירקולטוריים של יצירת וספיגת עצם



References

- Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, Furth SL, Hou FF, Ix JH, Knoll GA, Muntner P, Pecoits-Filho R, Sarnak MJ, Tobe SW, Tomson CRV, Lytvy L, Craig JC, Tunncliffe DJ, Howell M, Tonelli M, Cheung M, Earley A, Mann JFE. Executive summary of the KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2021 Mar;99(3):559-569. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.026. PMID: 33637203.
- Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2004 May;43(5 Suppl 1):S1-290. PMID: 15114537.
- Ruzicka M, Quinn RR, McFarlane P, Hemmelgarn B, Ramesh Prasad GV, Feber J, Nesrallah G, MacKinnon M, Tangri N, McCormick B, Tobe S, Blydt-Hansen TD, Hiremath S. Canadian Society of Nephrology commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2014 Jun;63(6):869-87. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.03.003. Epub 2014 Apr 12. PMID: 24725980.
- EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.5.2. Cardiovascular risks. Arterial hypertension. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17 Suppl 4:25-6. PMID: 12091630.
- American Diabetes Association. Executive summary: standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care.* 2011 Jan;34 Suppl 1(Suppl 1):S4-10. doi: 10.2337/dc11-S004. PMID: 21193627; PMCID: PMC3006058.
- Lim JH, Kwon S, Jeon Y, Kim YH, Kwon H, Kim YS, Lee H, Kim YL, Kim CD, Park SH, Lee JS, Yoo KD, Son HE, Jeong JC, Lee J, Lee JP, Cho JH. The Efficacy and Safety of SGLT2 Inhibitor in Diabetic Kidney Transplant Recipients. *Transplantation.* 2022 Sep 1;106(9):e404-e412. doi: 10.1097/TP.0000000000004228. Epub 2022 Jun 30. PMID: 35768908.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jul 1;63(25 Pt B):2889-934.
- 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal* (2020) 41, 111-188.
- Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jan 28;2014(1):CD005019.
- Asch WS, Bia MJ. Oncologic issues and kidney transplantation: a review of frequency, mortality, and screening. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014 Jan;21(1):106-13. doi: 10.1053/j.ackd.2013.07.003. PMID: 24359993.
- Webster AC, Craig JC, Simpson JM, Jones MP, Chapman JR. Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15,183 recipients. *Am J Transplant.* 2007 Sep;7(9):2140-51. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01908.x. Epub 2007 Jul 19. PMID: 17640312.
- Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, Foster BJ, Kasiske BL, Kher V, Kumar D, Oberbauer R, Pascual J, Pilmore HL, Rodrigue JR, Segev DL, Sheerin NS, Tinckam KJ, Wong G, Knoll GA. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2020 Apr;104(4S1 Suppl 1):S11-S103. doi: 10.1097/TP.0000000000003136. PMID: 32301874.
- Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med.* 2003 Apr 24;348(17):1681-91. doi: 10.1056/NEJMra022137. PMID: 12711744.
- Evenepoel P, Naesens M, Claes K, Kuypers D, Vanrenterghem Y. Tertiary 'hyperphosphatoniemia' accentuates hypophosphatemia and suppresses calcitriol levels in renal transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2007, 7:1193-200.



15. Torres A, Lorenzo V, Salido E: Calcium metabolism and skeletal problems after transplantation. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2002, 13:551-8.
16. Isakov O, Ghinea R, Beckerman P, Mor E, Riella LV, Hod T: Early persistent hyperparathyroidism post-renal transplantation as a predictor of worse graft function and mortality after transplantation. Clinical transplantation 2020, 34:e14085.
17. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. "KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)." Kidney international. Supplement 76.113 (2009): S1-130.
18. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Kidney International Supplements, Volume 7, Issue 1, 1 - 59
19. Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, Dubovsky EV, Curtis JJ, Quarles LD: Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. The New England journal of medicine 1991, 325:544-50:
20. Nikkel LE, Mohan S, Zhang A, McMahon DJ, Boutroy S, Dube G, Tanriover B, Cohen D, Ratner L, Hollenbeak CS, Leonard MB, Shane E, Nickolas TL: Reduced fracture risk with early corticosteroid withdrawal after kidney transplant. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2012, 12:649-59.
21. Evenepoel P, Claes K, Meijers B, Laurent MR, Bammens B, Naesens M, Sprangers B, Pottel H, Cavalier E, Kuypers D. Bone mineral density, bone turnover markers, and incident fractures in de novo kidney transplant recipients. Kidney Int. 2019 Jun;95(6):1461-1470. doi: 10.1016/j.kint.2018.12.024. Epub 2019 Mar 4. PMID: 30922664.



חלק שביעי

הטיפול במחלת כליות

כרונית ברפואת

המשפחה



1. אבחון והערכה של מחלת כליות כרונית ע"י רופא המשפחה

1.1 מחלת כליות כרונית מוגדרת כהפרעה באחד או יותר מהפרמטרים הבאים, שנמשכת

מעל ל-3 חודשים:

1.1.1 $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$

1.1.2 Urinary Albumin-Creatinine-Ratio (UACR) $> 30 \text{ mg/g}$

1.1.2.1 אין חובה לבצע איסוף שתן של 24 שעות

1.1.2.2 יש לחזור על בדיקת ה-UACR לפחות פעמיים בהפרש של 3

חודשים

1.1.2.3 אין לבצע את הבדיקה כשיש עדות לזיהום בדרכי השתן, בעת מחלת

חום, לאחר מאמץ גופני וכאשר מטופלת בזמן וסת

1.1.3 סימנים לנזק כלייתי, כגון הפרעות במשקע השתן, המטוריה מתמשכת

ושינויים מבניים בכליות בבדיקות הדמייה

1.2 יש לסקור לקיום מחלת כליות כרונית אחת לשנה חולים בסיכון הגבוה ביותר – חולים

עם סוכרת, יתר לחץ דם שאינו מאוזן ומחלת לב

1.3 חולים עם גורמי סיכון אחרים, כולל יתר לחץ דם מאוזן, השמנת יתר, סיפור משפחתי

של מחלת כליות – יש לסקור באופן אופורטוניסטי (עם הגעתם לביקורת במרפאה)

אחת ל-3 שנים

1.4 יש לנסות ולהגדיר את הסיבה למחלת הכליות הכרונית ולהעריך את הפרוגנוזה

והסיכון להתקדמות מחלת הכליות על סמך ה-eGFR וחומרת האלבומינוריה

1.5 יש לרשום את האבחנה של מחלת כליות כרונית בתיק הרפואי של המטופל

1.6 נדרש בירור נוסף במקרים הבאים –

1.6.1 ירידת eGFR מעל 20% בבדיקות עוקבות

1.6.2 ירידת eGFR מעל 30% לאחר התחלת טיפול בתרופות בעלות אפקט

המודינמי (מעכבי ACE, ARB, מעכבי SGLT2 וכד')

1.6.3 הכפלת האלבומינוריה בבדיקות עוקבות

1.7 בחולים עם מחלת כליות כרונית בדרגות G3-G5 מומלץ להעריך את הסיכון להתקדמות מחלת הכליות והגעה לאי ספיקת כליות ע"י שימוש במשוואה מתוקפת – Kidney Failure Risk Equation (KFRE) (<https://kidneyfailurerisk.com/#assessment>)

1.8 יש להפנות לנפרולוג חולים הנמצאים בסיכון גבוה להתקדמות מחלת הכליות (על פי eGFR ו-UACR), בהתבסס על הטבלה הבאה ושיקולים קליניים נוספים

KDIGO: Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories				Persistent albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60–89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44			
	G4	Severely decreased	15–29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red: very high risk. GFR, glomerular filtration rate.

2. האסת התקדמות מחלת כליות כרונית וטיפול בסיבוכי המחלה

2.1 שינויים באורח החיים

- 2.1.1 מומלצת פעילות גופנית מתונה במשך 150 דקות בשבוע
- 2.1.2 מומלץ להפסיק לעשן
- 2.1.3 מומלץ לשמור על משקל גוף תקין ותזונה נכונה
- 2.1.4 מומלץ לתקן חסרים בויטמין B12, וחומצה פולית

- 2.1.5 מומלץ לתקן חסר של ויטמין D בצורה של Cholecalciferol או Ergocalciferol
- 2.1.6 מומלץ לשמור על רמות אשלגן וזרחן בגדר התקין ע"י שינוי התזונה וטיפול תרופתי מתאים בהתאם לצורך
- 2.1.7 מומלץ להפנות חולים עם מחלת כליות כרונית בדרגות G3-G5 לדיאטן/ית או דיאטן/ית נפרולוגית. יש לשקול להפנות לדיאטן/ית נפרולוגית חולים עם מחלת כליות כרונית בדרגות G1-G2 בהמלצת נפרולוג

2.2 טיפול תרופתי

- 2.2.1 מטרת הטיפול התרופתי היא לאזן את לחץ הדם, סוכרת, פרופיל השומנים בדם ולהאט את קצב התקדמות מחלת הכליות ולמנוע סיבוכים קרדיווסקולריים, תוך מניעת אירועים של פגיעה כלייתית חריפה (Acute Kidney Injury)
- 2.2.2 יש לטפל בתרופות המורידות את הלחץ התוך-גלומרולרי ומפחיתות את הפרוטאינוריה
- 2.2.3 עיצוב ציר הרנין-אנגיוטנסין-אלדוסטרון (RAAS)
 - 2.2.3.1 יש לטפל במעכבי ACE או ARB_במינון מקסימלי נסבל, תוך מעקב לחץ דם, תפקוד הכליות ורמת האשלגן
 - 2.2.3.2 יש לטפל בחולים עם פרוטאינוריה של מעל 500 מ"ג ליממה
 - 2.2.3.3 יש לחזור על בדיקת אשלגן וקריאטינין 2-4 שבועות לאחר התחלת הטיפול או לאחר שינוי מינון
 - 2.2.3.4 מומלץ להעלות את המינון של מעכבי RAAS בהדרגה, כל עוד קריאטינין לא עולה מעל 30% מערכי הבסיס וערכי האשלגן נשמרים בטווח התקין
 - 2.2.3.5 במידה וערכי הקריאטינין עולים מעל 30% מערכי הבסיס, יש לחפש סיבות הפיכות, לפני החלטה על הפסקת הטיפול (דהידרציה, תרופות משתנות, היצרות עורק הכליה וכד')

2.2.3.6 במידה ומתפתחת היפרקלמיה, יש לנסות ולתקנה ע"י שינויים תזונתיים, מתן משתנים או תרופות קושרות אשלגן, הפחתת מינון מעכבי RAAS ורק אם אף אחד מהאמצעים הללו לא עזר, להפסיק את הטיפול

2.2.3.7 יש להימנע משילוב של מעכב ACE עם ARB

2.2.3.8 אין לטפל במעכבי RAAS בהיריון

2.2.4 מעכבי SGLT2

2.2.4.1 מומלץ לטפל במעכבי SGLT2 בחולים עם מחלת כליות כרונית עם וללא סוכרת -

2.2.4.1.1 eGFR 20-45 ml/min/1.73m², ללא תלות באלבומינוריה

2.2.4.1.2 eGFR 45-90 ml/min/1.73m² עם UACR ≥ 200mg/g

2.2.4.2 יש לשקול לחזור על תפקוד הכליות 2-4 שבועות לאחר התחלת הטיפול במעכב SGLT2

2.2.4.3 במידה וערכי הקריאטינין עולים ביותר מ-50% מהבסיס או שה-eGFR יורד מתחת ל-30ml/min/1.73m², יש להתייעץ עם נפרולוג לגבי המשך הטיפול

2.2.4.4 יש להשהות את הטיפול במעכב SGLT2 במצבים של צום, היפוגליקמיה או מחלה חריפה ולשקול להפחית את הטיפול במשתנים

3. דגשים בטיפול ביתר לחץ דם בחולים עם מחלת כליות כרונית

3.1 יעד האיזון של לחץ הדם הוא מתחת ל-130/80 מ"מ כספית במדידה סטנדרטית במרפאה

3.2 ניתן להסתפק ביעד איזון פחות איטנסיבי של לחץ הדם במטופלים קשישים ובחולים עם סיכון לנפילות ושברים

3.3 תרופת הבחירה הראשונה לטיפול ביתר לחץ דם עם וללא סוכרת, היא מעכב של ציר ה-RAAS במינון המקסימלי הנסבל

3.4 חוסמי תעלות סידן מקבוצת הדיהידרופירידינים ותרופות משתנות, הן אופציה טובה להוספה בחולים שאינם מאוזנים

3.5 בחולים שעדיין לא מאוזנים מספיק, ניתן להוסיף Mineralocorticoid Receptor Antagonist (MRA), כגון אלדקטון או אפלרנון, תוך ניטור רמות האשלגן

4 דגשים בטיפול בסוכרת בחולים עם מחלת כליות כרונית

4.1 יש לטפל במינון מקסימלי נסבל של מעכב ציר ה-RAAS בחולה עם סוכרת, יתר לחץ דם ואלבומינוריה

4.2 מומלץ טיפול במעכב ציר ה-RAAS גם כאשר לחץ הדם תקין, תוך ניטור שינויים בלחץ הדם, רמת הקריאטינין והאשלגן, ועל פי ההנחיות בסעיף 2.2.3 לעיל

4.3 מומלץ טיפול במעכב SGLT2 בחולים עם סוכרת מסוג 2 ומחלת כליות כרונית עם $eGFR > 20 \text{ ml/min/1.73m}^2$. ניתן להמשיך בטיפול עד שהחולה נזקק לדיאליזה

4.4 מומלץ טיפול במטפורמין בחולים עם סוכרת מסוג 2 ומחלת כליות כרונית עם $eGFR > 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$. יש להפחית את המינון כאשר ה- $eGFR < 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$ מתחת ל-

4.5 יש לשקול להוסיף טיפול ב-GLP1RA במידה והסוכרת לא מאוזנת מספיק למרות טיפול במטפורמין ומעכב SGLT2, או כאשר לא ניתן לתת טיפולים אלו

5 דגשים בטיפול באנמיה בחולים עם מחלת כליות כרונית

5.1 יש לבצע סקר לשלילת אנמיה בחולים עם מחלת כליות כרונית בדרגה G3 לפחות, אחת לשנה ובחולים עם מחלת כליות כרונית בדרגות G4 ו-G5 שאינם בדיאליזה, לפחות פעמיים בשנה

5.2 במידה ומתפתחת אנמיה, יש לבצע בירור לסיבת האנמיה כמקובל בחולה ללא מחלת כליות כרונית

5.3 יש לתקן חוסרים של ברזל, חומצה פולית וויטמין B12 לפי הצורך

5.4 יש לשקול טיפול בתכשיר Erythropoiesis Stimulating Agent (ESA) במידה וערכי ההמוגלובין מתחת ל-10 g/dl

5.5 יעד ההמוגלובין במרבית החולים הוא בין 10-11.5 g/dl, אך יש לבצע התאמה אישית למטופל (למשל, במטופלים עם מחלת לב פעילה, ניתן לשקול יעד גבוה יותר)

5.6 המינון הראשוני ייקבע בשיתוף פעולה עם הנפרולוג המטפל

5.7 יש לנטר רמות המוגלובין ומאגרי ברזל בחולים המטופלים בתכשיר ESA, בתדירות בהתאם להמלצת הנפרולוג

6 דגשים בטיפול בסטטינים בחולים עם מחלת כליות כרונית

6.1 יעילות הטיפול בסטטינים להיפרליפידמיה הוכחה כמניעה ראשונית ושניונית בחולים עם מחלת כליות כרונית מעל גיל 50

6.2 לא נקבע ערך מטרה אבסולוטי של LDL כולסטרול בחולים עם מחלת כליות כרונית ומומלץ לטפל בסטטין במטרה להפחית את רמת ה-LDL כולסטרול ב-30-50%

6.3 קיימות עדויות סותרות לגבי יעילות הטיפול בסטטינים בהפחתת תמותה בחולי דיאליזה. ההחלטה על טיפול תהיה ע"י הנפרולוג המטפל