

نارسایی کلیوی از دیدگاه فارماکولوژیک

ترجمه: دکتر فریدون دریایی: دانشکده داروسازی - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

می‌نمایند. آن‌ها در ضمن تولید کننده اریتروپوئتین، رنین و شکل فعال ویتامین D₃، تنظیم کننده سطح کلسیم و فسفات بدن، دفع کننده مواد زاید شیمیایی و متابولیت‌ها از خون و ترشح آن‌ها در ادرار و تولید کننده گلوکز از طریق گلوکونئوژنز می‌باشند.

نارسایی کلیوی (Renal failure) حالتی است که با کاهش سطح عملکرد کلیوی شامل کاهش سرعت فیلتراسیون گلومرولی (GFR) و افزایش سطح اوره خون (BUN) و یا سطح کراتی نین سرم تعریف می‌شود.

عدم کارآیی کلیوی (Renal insufficiency) به حالتی اطلاق می‌شود که کاهش متوسطی در GFR بدون هیچ علامت و یا نشانه مشخصی بروز نماید. نارسایی کلیوی حاد (Acute renal failure) به یک کاهش ناگهانی در عملکرد کلیوی به دلیل صدمه دیدن کلیه‌ها، خونریزی شدید یا مصرف بعضی

اهداف بازآموزی

بعد از مطالعه این مقاله باید بتوانید:

- ۱- درباره عوامل پیشگیری کننده از پیشرفت نارسایی کلیه بحث کنید.
- ۲- میزان کلیرانس کراتینین را برای تعیین شدت نارسایی محاسبه کنید.
- ۳- تنظیم دوز مورد نیاز داروهای مختلف را بر اساس فارماکوکینتیک تغییر یافته آن داروها در نارسایی کلیه توصیف نمایید.
- ۴- مهم‌ترین داروهای ایجاد کننده سمیت کلیوی را نام ببرید.
- ۵- نقش داروساز را در بیماری کلیوی شرح دهید.

کلیه‌ها با واسطه تنظیم فشار خون (از طریق تنظیم حجم مایعات بدن و الکترولیت‌ها) به عنوان تثبیت کننده محیط داخلی بدن عمل می‌کنند و همچنین تعادل بین اسید و باز را برقرار



این بیماران با نارسایی کلیوی یا ESRD در سال ۱۹۹۹، ۶۵ ساله یا مسن‌تر بودند، که یک افزایش ۱۳۲ درصدی از سال ۱۹۹۰ را به نمایش گذاشتند. تقریباً در ۱/۳ از بیماران ESRD، دیابت شیرین تشخیص داده شده بود. جالب توجه این که، اگرچه جنسیت یک عامل خطرنا برای بیماری کلیوی محسوب نمی‌شود، اما مردان جمعیت بزرگتری را در این سری بیماران داشتند (۵۹ درصد).

پاتوفیزیولوژی

CRF یک بیماری غیرقابل برگشت است که معمولاً آهسته شروع می‌شود و طی ماه‌ها و سال‌ها گسترش می‌یابد. اورمی، یک سندرم بالینی منتج از تجمع فرآورده‌های زاید حاوی نیتروژن، معمولاً هنگامی که عملکرد کلیوی به پایین‌تر از ۱۰ درصد حالت طبیعی کاهش یابد، بروز می‌نماید. مشکلات و علائم متوسط CRF نظیر آنمی، پرفشاری خون و به هم خوردن تعادل شیمیایی ممکن است زودتر بروز نمایند. نمایش و نشانه‌های مرتبط با اورمی در جدول (۱) گزارش شده‌اند و می‌توانند از طریق فارماکولوژیک یا توسط دیالیز مزمن (همودیالیز یا دیالیز صفاقی) درمان شوند.

اتیولوژی CRF به دو دسته تقسیم می‌گردد: به‌طور ثانویه در اثر وجود یک بیماری سیستمیک (دیابت، فشار خون بالا، لوپوس اریتماتوز سیستمیک، هیپراوریسمی) رخ می‌دهد یا در اثر صدمه غیرقابل بازگشت حاد به کلیه‌ها گلوومرولونفریت، بیماری کیست کلیوی، عفونت

داروها یا سموم اطلاق می‌گردد که ممکن است برگشت‌پذیر یا غیرقابل برگشت باشد. نارسایی کلیوی مزمن (CRF \equiv Chronic renal failure) هنگامی بروز می‌نماید که عملکرد کلیوی به حدی کاهش یافته باشد که بهبودی و برگشت به حالت طبیعی غیر محتمل به نظر برسد. در بیمارانی که برای ادامه زندگی خود به دیالیز محتاج می‌گردند اصطلاحاً گفته می‌شود، این بیماران به مرحله آخر بیماری کلیوی رسیده‌اند. (ESRD = End - Stage Renal Disease) این مبحث اثرات CRF بر روی متابولیسم داروها را شرح خواهد داد و میزان دوزی از یک دارو که باید در این حالت کاسته شود را مورد بحث قرار می‌دهد. بحث در مورد نارسایی کلیوی حاد و مشکلات مشاهده شده در ESRD، فراتر از نقطه نظرات این مبحث است.

اپیدمیولوژی

بروز و شیوع ESRD در کانادا به‌طور گسترده‌ای طی دهه اخیر افزایش یافته است، انتظار می‌رود که یک افزایش متوسط ۵/۸ درصدی در انتهای سال ۲۰۰۵ در کانادا تظاهر نماید. حالت مشابه‌ای نیز در ایالات متحده دیده شده است. پیش‌بینی می‌شود تعداد بیماران با نارسایی کلیوی تا سال ۲۰۱۰ تقریباً به ۲ برابر برسد. مطابق گزارشات ارایه شده توسط موسسه آمار تندرستی کانادا (Canadian Institute for Health Information) تعداد بیماران جدید با ESRD بین سال‌های ۱۹۹۰ تا ۱۹۹۹ در حدود ۷۳ درصد افزایش یافت، نیمی از



مجاری ادرار، داروها و مواد شیمیایی [جدول ۲]) بروز می‌کند. نارسایی کلیوی ممکن است همچنین در اثر افزایش سن به‌طور طبیعی ایجاد شود.

جلوگیری از گسترش CRF

بیمارانی که سطح کراتینین سرم بالایی دارند، بهتر است به نفرولوژیست مراجعه نمایند. این ارجاع منافع بسیاری دارد که شامل: تشخیص و درمان عوامل برگشت‌پذیر نارسایی کلیوی، آهسته نمودن سرعت کاهش عملکرد کلیوی و کنترل حالت‌های مرتبط با CRF می‌باشند. بحث و بررسی عمیق در مورد جلوگیری از گسترش CRF فراتر از محدوده این مبحث می‌باشد. آنچه به دنبال می‌آید مهم‌ترین عوامل افزایشدهنده گسترش CRF می‌باشند. این عوامل شامل: دیابت کنترل نشده (یا درست کنترل نشده)، فشار خون بالا، رژیم غذایی با پروتئین بالا، سیگار کشیدن، چربی خون بالا و مصرف عوامل نفروتوکسیک می‌باشند.

۱- دیابت

نفروپاتی دیابتی به‌عنوان اساسی‌ترین عامل در بروز ESRD در کانادا خود را نشان داده است کنترل دیابت بیانگر وجود رابطه‌ای بین کنترل قند خون و تأخیر در پیشرفت و گسترش مشکلات متعاقب دیابت از جمله نفروپاتی می‌باشد. تصور می‌گردد که در صورت کنترل قند خون با تثبیت غلظت Hb_{1c} در حدود کمتر از ۸ درصد خطر بروز نفروپاتی کاهش یابد. علاوه بر این، تصور می‌شود استفاده از مهارکنندگان ACE یا آنتاگونیست‌های گیرنده آنژیوتانسین II (ARBs) گسترش CRF در بیماران دیابتی را به تأخیر بیاندازد.

۲- فشار خون بالا

یک کاهش گسترده در عملکرد کلیوی اغلب با یک فشار خون بالای ناهنجار همراه می‌باشد، که آن نیز به نوبه خود گسترش بیماری کلیوی را شتاب می‌دهد. تصور می‌شود که این امر در نتیجه افزایش فشار خون سیستمیک که آن نیز به نوبه خود موجب بروز افزایش فشار خون

جدول ۱- نمایش بالینی اورمی

اختلال رفتاری یا اختلال در الگوی خواب، صرع، لتارژی، انسفالوپاتی.	نورولوژیک
بی‌اشتهایی، تهوع و استفراغ، اسهال، بی‌بوست، خونریزی	گوارشی
نارسایی احتقانی قلب، فشار خون بالا، آریتمی، پریکاردیت.	قلبی-عروقی
ادم، هیپرکالمی، هیپوناترمی (وابسته به افزایش حجم مایع داخلی) هیپو یا هیپرکلسمی.	بهم خوردن تعادل الکترولیت و مایعات
مقاومت به انسولین، Fatigue (خستگی)، بیماری استخوانی، درد، اختلال تنفسی، Pruritis.	سایر تظاهرات



مهارکنندگان ACE و ARBs بر روی عملکرد کلیوی مستقل از اثرات کاهشنده فشار خون آنها است.

۳- رژیم غذایی با میزان پروتئین بالا

در گذشته تصور می‌شد که محدود کردن مصرف پروتئین در رژیم غذایی گسترش بیماری کلیوی را به تأخیر می‌اندازد. با مطالعه رابطه تغییر رژیم غذایی و بیماری کلیوی و مطالعات تصادفی و چند مرکز (Random, multi-centre) میزان تأثیرگذاری محدودیت مصرف پروتئین و فسفر در رژیم غذایی را بر روی گسترش عدم کارایی کلیوی در بیماران غیردیابتی با نارسایی کلیوی شدید یا متوسط ارزیابی کردند. نتایج مطالعه ثابت کردند که کاهش پروتئینوری مرتبط با کاهش در سرعت سقوط GFR بوده است. به هر حال رژیم غذایی کم پروتئین تأثیر مشخص و مؤثری در تأخیر گسترش بیماری کلیوی نداشت. مطالعات دیگر هم، چنین نتیجه‌ای را نشان داده‌اند.

گلوامرولی می‌گردد، اتفاق می‌افتد. این مسأله خود در نتیجه اسکروز عروق گلوامرولی و ناکارآمدی کلیوی موجب افزایش فشار همودینامیک بروی عروق کلیوی و گلوامرولی می‌گردد.

به‌عنوان یک نتیجه، اثرات سودمند کنترل فشار خون نه تنها شامل کاهش خطر مرگ و میر حاصل از اختلال قلبی - عروقی بلکه موجب کاهش سرعت پیشرفت نارسایی مزمن کلیوی می‌گردد. برای مبتلایان به بیماری کلیوی غیردیابتی فشار خون هدف کمتر از $\frac{130}{80}$ میلی‌متر جیوه و برای بیماران با پروتئینوری بزرگتر از ۱ گرم در روز، کمتر از $\frac{125}{75}$ میلی‌متر جیوه می‌باشد. عوامل کاهشنده فشار خون از جمله مهارکنندگان ACE، ARBs و مسددهای کانال کلسیم غیر دی‌هیدروپیپیدینی اثرات محافظت‌کنندگی بر روی عملکرد کلیوی هم در بیماران دیابتی و هم در بیماران غیردیابتی از خود نشان می‌دهند. در واقع تأثیر

جدول ۲ - عوامل مرتبط با سمیت کلیوی

قبل از کلیه (pre-renal)	(ACE - inhibitors)، داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی (NSAIDs)، بتابلاکرها.
داخلی	گلوامرولی ← آلپورینول، کاپتوپریل، طلا، هیدرالازین، پنی سیلین، ریفامپین، تiazیدها. توبولی ← آمینوگلیکوزیدها، سفالوسپورین‌ها، سولفانامیدها، ترکیبات حاجب، آمفوتریسین B، سیکلوسپورین، عوامل شیمی درمانی. بینابینی (Interstitial) ← سایمتیدین، سیپروفلوکساسین، پنی سیلین‌ها، سولفونامیدها، فورزماید، لیتیوم، استامینوفن، ASA.
انسداد پس از کلیه	اِندیناویر (Indinavir)، آسیکلوویر، سولفونامیدها.



۴- سیگار کشیدن

در یک مطالعه گذشته‌نگر، دیده شده که سیگار کشیدن یک عامل خطر مستقل برای گسترش ESRD در مردان با بیماری کلیوی تشخیص داده شده است. به علاوه، یک مطالعه بزرگتر نیز نشان داد که سیگار یک عامل افزایش‌دهنده قوی غلظت کراتینین سرم در افراد غیردیابتی مسن‌تر از ۶۵ سال بود. بر اساس این مطالعات حدس زده می‌شود که توقف سیگار کشیدن ممکن است یک عامل مهم در به تأخیر انداختن پیشرفت CRF باشد.

۵- هیپرلیپیدمی

علی‌رغم اینکه مطالعات نشان داده‌اند درمان اختلالات چربی خون (dyslipidemia) هیچ پیشرفتی در عملکرد کلیوی ایجاد نمی‌نماید، اما این حالت (dyslipidemia) بیماران مبتلا به CRF را مستعد بروز آترواسکلروز و بیماری‌های قلبی-عروقی مرتبط با آن می‌نماید که این‌ها هم به نوبه خود می‌توانند گسترش بیماری کلیوی را جلو بیندازند. به هر حال توصیه‌های داده شده برای درمان dyslipidemia مانند: تغییر رژیم غذایی و تغییر روش زندگی، باید دنبال شوند. انتخاب داروهای کاهنده چربی خون باید بر اساس نوع اختلال چربی بیمار باشد.

فارماکوکینتیک در نارسایی کلیوی

صدمه به عملکرد کلیوی ممکن است موجب تغییراتی در بدن گردد، که مهم‌ترین آن‌ها از دیدگاه فارماکوکینتیک تاثیر بر روی توزیع،

متابولیسم و دفع دارو می‌باشد. آنچه در ذیل می‌آید توضیح مختصری است از راه‌های گوناگونی که نارسایی کلیوی بر روی کینتیک دارو اعمال می‌کند.

فراهمی زیستی

جذب داروها در مبتلایان به بیماری کلیوی می‌تواند به وسیله اختلالات گوارشی (تهوع و استفراغ) ناشی از اورمی مهار شود. به همراه آن، فرآورده‌های حاوی کلسیم یا آهن که برای درمان هیپر فسفاتمی یا آنمی استفاده می‌گردند، به‌طور موثری می‌توانند به داروهای خاصی باند شوند و کمپلکس‌های نامحلول ایجاد نمایند، مانند کینولون‌ها که در نتیجه جذب آن‌ها کاهش می‌یابد.

توزیع

در حالت‌هایی از صدمات کلیوی مانند ادم ممکن است حجم ظاهری توزیع داروهای هیدروفیل یا متصل به پروتئین افزایش یابند. به همین دلیل دوزهای معمول داده شده به بیماران دارای ادم می‌توانند سطح خونی کمی را ایجاد نمایند. در مقابل، دهیدراتاسیون یا از دست دادن توده عضلانی معمولاً حجم ظاهری توزیع را کاهش می‌دهند و ممکن است غلظت پلاسمایی دارو را افزایش دهند.

اتصال به پروتئین‌های پلاسما

در اورمی، تجمع لیگاندهای داخلی (آندوژن) می‌تواند داروهای اسیدی را از محل‌های اتصالشان به آلبومین جدا نمایند و خود به جای آن‌ها بنشینند یا می‌توانند موجب تغییراتی در



محاسبه عملکرد کلیوی

تصور می‌شود، کلیرانس کراتینین (CrCl) بهترین شاخص برای برآورد عملکرد کلیوی چه در حالت تندرستی و چه در بیماری باشد. کلیرانس کراتینین یک تخمین خوب از CRF و حذف کلیوی داروها به دست می‌دهد، این شاخص همچنین قبل از بروز علایم مربوط به نارسایی کلیوی و بیماری مزمن کلیوی کاهش می‌یابد که میزان کاهش کلیرانس کراتینین مرتبط با شدت بیماری می‌باشد. یکی از فرمول‌هایی که در کلیرانس کراتینین استفاده می‌شود فرم تغییر یافته فرمول Cockcroft and Gault می‌باشد که در انتهای این صفحه ملاحظه می‌فرمایید.

وزن مطلوب (ایده آل) برای مردان با قد ۱۵۰ سانتیمتر، ۵۰ کیلوگرم می‌باشد که به ازاء هر اینچ (۲/۵ سانتیمتر) افزایش قد، ۲/۳ کیلوگرم به وزن ایده آل آن‌ها اضافه می‌شود. در مورد زنان نیز برای ۱۵۰ سانتیمتر قد ۴۵/۵ وزن ایده آل به حساب می‌آید که با هر اینچ افزایش قد، ۲/۳ کیلوگرم به وزن ایده آل آن‌ها اضافه می‌گردد. هنگام محاسبه کلیرانس کراتینین بر اساس سطح کراتینین سرم، فرض می‌شود. عملکرد کلیوی پایدار بوده و میزان کراتینین سرم ثابت می‌باشد. از آنجاییکه کراتینین سرم وابسته به توده عضلانی می‌باشد، یک بیمار با توده

آلبومین پلاسما گردند در نتیجه افزایش سطح داروی آزاد (غیر متصل به آلبومین) را خواهیم داشت. در مقابل، اتصال پروتئینی داروهای قلیایی در پلاسما در نارسایی کلیوی دست نخورده باقی می‌ماند.

متابولیسم

عدم کفایت (ناکارآمدی) کلیوی ممکن است موجب کاهش کلیرانس غیرکلیوی تعدادی از داروها و افزایش کلیرانس غیرکلیوی بعضی دیگر گردد. هیدرولیز و استیلاسیون داروها به‌طور گسترده‌ای آهسته می‌شوند، اما کونژوگاسیون با سولفات یا گلوکونیک اسید ممکن است نرمال بمانند یا آهسته گردند. به‌عنوان نتیجه، اثر تعدادی از پرودراگ‌هایی که برای اعمال اثر درمانی خود و یا برای دفع شدن احتیاج به متابولیسم دارند، مهار می‌شوند.

دفع کلیوی

دفع کلیوی به فیلتراسیون گلومرولی، ترشح توبولی و بازجذب وابسته می‌باشد. وسعت تاثیرگذاری بیماری کلیوی بر روی دفع یک دارو به درصدی از دارو که در شرایط طبیعی به‌صورت دست نخورده در ادرار وارد می‌شود و درجه صدمه کلیوی بستگی دارد. برای یک دارو به‌صورت بالقوه صدمه کلیوی میزان تجمع دارو و میزان سمیت حاصل از آن را افزایش می‌دهد.

$$\text{CrCl (ml / min)} = \frac{(140 - \text{age}) \times \text{ideal body weight (kg)} \times 60}{50 \times \text{Serum Creatinine in } \mu\text{mol/L}} \times 0.85 \text{ [for women]}$$

عضلانی تحلیل رفته علی‌رغم عملکرد کلیوی نقصان یافته ممکن است کلیرانس کراتینی نین طبیعی از خود نشان دهد. سرعت کلیرانس کراتینی نین در حالت طبیعی برای مردان ml/min ۹۷-۱۳۷ و برای زنان ml/min ۸۸-۱۲۸ می‌باشد.

کاهش دوز در نارسایی کلیوی

اولین عاملی که بر اساس آن میزان کاهش دوز یک دارو تعیین می‌شود، بخشی از دارو است که از کلیه‌ها دفع می‌گردد. داروهایی که به صورت دست نخورده از کلیه‌ها دفع می‌شوند (بیش از ۷۵ درصد دارو)، دوز آن‌ها به صورت تجربی بر اساس ارزیابی عملکرد کلیوی بیمار کاسته می‌شود، این حالت همچنین برای داروهایی که متابولیت‌های فعال یا سمی دارند باید لحاظ شود. برای آن دسته از داروها که بخش قابل ملاحظه‌ای از آن‌ها به وسیله مکانیسم غیرکلیوی دفع می‌گردند (بین ۵۰ تا ۷۴ درصد حذف کلیوی دارند) دوز مناسب بر اساس محاسبه کلیرانس کراتینی نین تعیین می‌گردد. در مورد داروهایی که کمتر از ۵۰ درصد توسط کلیه‌ها دفع می‌گردند کاهش دوز به صورت تجربی نیاز نیست و در اینجا فرض بر این است که دارو متابولیت‌های فعال یا سمی ندارد. در واقع از آنجایی که سرعت دفع داروهایی که توسط کلیه‌ها حذف می‌شوند متناسب با سرعت فیلتراسیون گلومرولی می‌باشد، میزان کلیرانس کراتینی نین می‌تواند به عنوان راهنمای کاهش دوز یا افزایش فواصل

مصرف دارو در نارسایی کلیوی مورد استفاده قرار گیرد.

کاهش دوز در نارسایی کلیوی اغلب به صورت افزایش فاصله مصرف بین دو دوز یا کاهش میزان مصرف یک دوز دارو اعمال می‌شود. با افزایش فاصله مصرف بین دوزها، غلظت سرمی دارو بین ماکزیمم غلظت پایدار (Steady State) و می‌نیمم غلظت کفه نوسان می‌کند. (در مورد آمینوگلیکوزیدها با محدوده درمانی باریک این حالت صادق است). اگر هدف دسترسی به یک غلظت کفه‌ای ثابت باشد، میزان دوز باید کاهش داده شود (در مورد عوامل کاهنده فشار خون بالا این حالت به کار برده می‌شود).

منابع اطلاعاتی برای کاهش دوز دارویی شامل مونوگراف‌های محصولات دارویی برای هر داروی خاص و مقاله Aronoff GR و همکاران تحت عنوان: «Drug prescribing in renal failure»
Dosing guidelines for adults می‌باشد.

دو روش مختلف برای کاهش دوز دارو مورد استفاده قرار می‌گیرد یکی بر اساس شواهد تجربی مثل کلیرانس کراتینی نین و دیگری بر اساس اثر دوز مصرفی یک داروی خاص. برای داروهایی که به صورت تجربی دوز مصرفی آن‌ها تجویز می‌گردد (مانند عوامل ضد میکروبی) یک دوز ثابت بر اساس کلیرانس کلیوی بیمار انتخاب می‌شود و همان دوز ادامه داده می‌شود. برای داروهایی که بر اساس میزان اثردهی آن‌ها تجویز می‌گردند (مثل داروهای پایین آورنده فشار خون) یک دوز اولیه کوچک‌تر



سیپروفلوکساسین ($RE = 50-70\%$) در نارسایی کلیوی دو برابر می‌شود. در نتیجه دوز مصرفی را باید نصف کرد یا فواصل مصرف را دو برابر نمود و به ۲۴ ساعت رساند. دوز لووفلوکساسین ($RE = 67-87\%$) در نارسایی کلیوی معمولاً نصف می‌شود و فواصل مصرف آن به ۴۸ ساعت افزایش می‌یابد. به هر حال، دوز اولیه باید همان دوز استاندارد باقی بماند. در مورد کلیه کینولون‌ها، از آنجایی که جذب آن‌ها همراه با آنتی‌اسیدها و داروهای حاوی فسفات کاهش می‌یابد، بین مصرف کینولون‌ها با این فرآورده‌ها باید ۱ تا ۲ ساعت فاصله باشد.

سفاکسر ($RE = 70\%$) و سفیکسیم ($50-80\%$) در نارسایی کلیوی حدود ۷۵-۵۰ درصد تعدیل دوز نیاز دارند، در صورتی که سفالکسین ($RE = 98\%$) و سفوروکسیم ($RE = 90\%$) نیاز به افزایش فواصل مصرف به ترتیب هر ۱۲-۸ ساعت و هر ۲۴-۱۲ ساعت دارند. تتراسیکلین ($RE = 48-60\%$) پروتئین باندینگ بالایی دارد و در نارسایی کلیوی با فواصل مصرف هر ۲۴-۸ ساعت مورد استفاده قرار می‌گیرد. در حالت ESRD باید از مصرف تتراسیکلین اجتناب کرد زیرا نیمه عمر آن در این بیماران تقریباً به ۱۰ برابر حالت عادی می‌رسد. داکسی‌سیکلین ($RE = 33-45\%$) در بیماران با عملکرد کلیوی کاهش یافته، یک تتراسیکلین انتخابی است و ما افزایش BUN یا هیپرفسفاتی که به طور رایج با تتراسیکلین دیده می‌شود را نخواهیم داشت. یک کاهش دوز ۷۵-۵۰ درصدی برای اریترومايسين

یا فواصل مصرف طولانی‌تر ممکن است انتخاب شود اما دوز دارو در نهایت بر اساس پاسخ درمانی بیمار یا عوارض جانبی بروز نموده، کاسته می‌شود یا به عبارت درست‌تر تصحیح می‌گردد. در مورد داروهایی که بر اساس میزان اثردهی آن‌ها تنظیم دوز انجام می‌گردد، دوز مصرفی دارو برای یک بیمار، خاص آن بیمار می‌باشد در حالی که در مورد تنظیم دوز بر اساس شواهد تجربی این طور نیست.

عوامل ضد میکربی

بیشتر عوامل ضد میکربی توسط کلیه‌ها دفع می‌شوند. آمینوگلیکوزیدها باریک‌ترین محدوده درمانی را در میان عوامل ضد میکربی دارند. این‌ها تقریباً به‌طور انحصاری از طریق فیلتراسیون گلومرولی دفع می‌شوند و تجمع آن‌ها در بدن ممکن است موجب بروز سمیت کلیوی و سمیت شنوایی گردد. در حین مصرف آمینوگلیکوزیدها کاهش دوز دقیق، تنظیم سطح خونی دارو و اندازه‌گیری مکرر عملکرد کلیوی ضروری می‌باشد. پنی‌سیلین که ۶۰ تا ۹۰ درصد توسط کلیه‌ها حذف می‌گردد (Renally Excreted) و نیمه عمر ۵/۰ ساعته دارد، در بیماران کلیوی نیمه عمر آن به ۴ ساعت افزایش می‌یابد. این مسأله حائز اهمیت است که سطح بالای پنی‌سیلین در بدن می‌تواند صرع و حملات صرعی را القاء نماید بنابراین در موارد افزایش فواصل مصرف دوزها ضرورت می‌یابد.

کینولون‌ها توسط فیلتراسیون گلومرولی و ترشح توبولی حذف می‌گردند. نیمه عمر

(RE = ۱۵%) هنگامی که در بیماران با ESRD مصرف می‌شود، ضروری است زیرا بروز سمیت شنوایی در تعدادی از بیماران مشاهده شده است. کلیندامایسین (RE = ۱۰%) ترجیحاً توسط کبد متابلیزه می‌شود، بنابراین کاهش دوز لازم نیست مگر این که نارسایی کبدی در امتداد ESRD بروز نماید. هر چند ممکن است متابلیت‌های سمی مترونیدازول (RE = ۲۰%) در نارسایی کلیوی تجمع یابند، یک کاهش دوز ۵۰ درصد تنها در صورتی ضروری خواهد بود که کلیرانس کراتینی نین به کمتر از ۱۰ ml/min برسد. فارماکوکینتیک اکثر ترکیبات ضد قارچ نظیر کتوکونازول (RE = ۱۳%) و میکونازول (RE = ۱%) تحت تاثیر نارسایی کلیوی قرار نمی‌گیرد و کاهش دوز برای این ترکیبات لازم نیست. به هر حال، دوز مصرفی فلوکونازول (RE = ۷۰%) باید حدود ۵۰ درصد کاهش داده شود یا فاصله مصرف بین دو دوز آن به ۴۸ ساعت در نارسایی کلیوی افزایش یابد.

داروهای کاهشنده فشار خون و داروهای قلبی - عروقی

کلیه‌ها تعدادی از عوامل کاهشنده فشار خون را حذف می‌کنند. دیورتیک‌ها به‌طور عمده در درمان ادم همراه با فشار خون بالا به‌کار می‌روند. دوز بالای دیورتیک‌های لوپ نظیر فورزماید (RE = ۶۷%) این امتیاز را دارد که حتی در مواردی که سرعت فیلتراسیون گلومرولی خیلی پایین است، اثر دیورتیک خود را اعمال

می‌نماید. به هر حال به همراه ضرورت افزایش دوز خطر، بروز سمیت شنوایی نیز افزایش می‌یابد. در مواردی که حالت ESRD بروز می‌نماید و GFR به کمتر از ۳۰ ml/min نزول می‌نماید دیورتیک‌های تیازیدی (RE > ۹۵%) معمولاً نمی‌توانند دیورز ایجاد نمایند. دیورتیک‌های نگهدارنده پتاسیم نظیر اسپیرینولاکتون (RE = ۲۰ - ۳۰%) و تریامترن (RE = ۵ - ۱۰%) نه تنها حداقل فعالیت و اثر را بر روی حذف آب و سدیم نشان می‌دهند، بلکه می‌توانند در بیماران با CrCl کمتر از ۳۰ ml/min ایجاد هیپرکالمی نمایند. در نتیجه این عوامل به‌طور کل باید در بیماران کلیوی با احتیاط مصرف شوند.

کاهش دوز عوامل تحریک کننده آدرنرژیک نظیر کلونیدین (RE = ۴۵%) یا دوکسازوسین (Doxazosin) (RE < 5%) در بیماران کلیوی ضروری نیست. علیرغم اثرات محافظت کننده کلیوی ACEI (Renoprotective) ها، حذف کلیوی آن‌ها در نارسایی کلیوی کاهش می‌یابد. کاپتوپریل (RE = ۳۰ - ۴۰%) و انالاپریل (RE = ۴۳%) به یک کاهش دوز ۷۵ - ۵۰ درصدی نیاز دارند، در عوض لیزینوپریل (RE = ۸۰ - ۹۰%) و رامسپریل (RE = ۱۰ - ۲۱%) به یک کاهش دوز ۷۵ - ۲۵ درصدی در مواردی که CrCl کمتر از ۵۰ ml/min باشد نیاز دارند. ACEI ها باید در تنگ شدگی (Stenosis) دو طرفه یا یک طرفه سرخرگ کلیوی با احتیاط مصرف شوند و دوز مصرفی آن‌ها کاسته شود. بتابلاکرهاهی که احتیاج به



می‌رود به علاوه بنزودیازپین‌های مشخصی برای سایر مشکلات متعاقب CRF می‌توانند به کار روند. یکی از این‌ها کلونازپام می‌باشد که در سندرم بی‌قراری پا (Restless leg syndrom) که یک حالت متعاقب CRF می‌باشد استفاده می‌شود. بنزودیازپین‌ها توسط کبد متابولیزه می‌شوند و در نتیجه در نارسایی کلیوی کاهش دوز ضروری نمی‌باشد. به هر حال متابولیت‌های فعال آن‌ها توسط کلیه‌ها حذف می‌گردند و محتمل است به دنبال نارسایی کلیوی تجمع یابند و ایجاد سداسیون طولانی مدت نماید، به همین علت مصرف طولانی اغلب توصیه نمی‌شود اگر چه هیچ کدام از بنزودیازپین‌ها به دیگری در نارسایی کلیوی ترجیح داده نمی‌شوند، این مسأله حائز اهمیت است که نیمه عمر لورازپام و اکسازپام در این بیماری طولانی می‌شود.

فنتیازین‌ها، ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای و مهارکننده‌های بازجذب سروتونین توسط کبد دفع می‌شوند، بنابراین کاهش دوز در نارسایی کلیوی ضروری نمی‌باشد. به هر حال، نیمه عمر paroxetine در نارسایی کلیوی تقریباً ۳ برابر می‌شود و کاهش دوزی در حدود ۷۵-۵۰ درصد دوز طبیعی در کلیرانس کراتینی نین کمتر از ۵۰ ml/min توصیه می‌شود، کاهش دوز برای کاربامازپین، اتوسوکسیمید، لاموتریجین و سدیم والپروات معمولاً در بیماران کلیوی ضروری نمی‌باشد. به هر حال این نکته قابل توجه است که کلیرانس Topiramate، Vigabatrin و Gabapentin در نارسایی کلیوی

کاهش دوز دارند شامل آتنولل^(۱)، اسبوتل^(۲) (Acebutolol) و سوتالل^(۳) (به ترتیب ۶۰٪^(۳)، ۵۵٪^(۲)، ۹۰٪^(۱)) $RE >$ می‌باشند. گشاد کننده‌های عروق نظیر دیازوکساید (RE = ۵۰٪) و ماینوکسیدیل (RE = ۱۵-۲۰٪) به کاهش دوز احتیاج ندارند. به هر حال مصرف آن‌ها همراه با احتیاط آب و سدیم بوده است. اگر چه تمام مسددهای کانال کلسیم پروتئین بان‌دینگ بالایی دارند، کمتر از ۱۰ درصد آن‌ها توسط کلیه‌ها از بدن پاک می‌شوند و به کاهش دوز در نارسایی کلیوی نیاز ندارند.

دیگوکسین (RE = ۷۶-۸۵٪) به‌طور عمده توسط کلیه‌ها حذف می‌گردد. حجم توزیع و کلیرانس تام در ناکارآمدی کلیوی کاهش می‌یابد. به‌عنوان یک نتیجه، دوز بارگیری دیگوکسین باید در حدود ۵۰ درصد در ESRD کاهش داده شود. برای بیماران با کلیرانس کراتینی نین ۵۰-۱۰، دوز نگهدارنده به حدود ۷۵-۲۵ درصد دوز طبیعی کاسته می‌شود یا فواصل مصرف به هر ۳۶ ساعت افزایش می‌یابد. نکات مهمی که باید به خاطر سپرده شوند این است که آمیودارون، کینیدین، اسپیریینولاکتون و وراپامیل می‌توانند کلیرانس دیگوکسین را کاهش دهند و اختلال در تعادل الکترولیت‌ها نظیر هیپوکالمی و هیپومنیزیمی می‌توانند سمیت آن را افزایش دهند.

داروهای مورد استفاده در بیماری‌های عصبی بنزودیازپین‌ها (BDZ) اغلب در درمان اضطراب حاصل از کاهش عملکرد کلیوی به کار



کاهش می‌یابد. صرع‌هایی که در بیماران اورمیک اتفاق می‌افتند همگی با مصرف فنی تویین (۲٪ RE=) درمان می‌شود، از آنجایی که پروتئین - باندینگ فنی تویین کاهش می‌یابد و حجم توزیع آن در نارسایی کلیوی افزایش پیدا می‌کند در بیماران که اورمی دارند و به درمان با فنی تویین پاسخ نمی‌دهند افزایش دوز باید اندک باشد تا سطح غلظت کفه دارو حاصل گردد و اندازه‌گیری غلظت سرمی داروی آزاد نیز باید مکرراً انجام گردد، تظاهرات سمیت فنی تویین به صورت نیستاگموس و صرع می‌باشند.

عوامل ضد درد

متداول‌ترین عوامل ضد درد به‌طور عمده توسط متابولیسم کبدی دفع می‌گردند و کاهش دوز کمی در موارد نارسایی کلیوی خفیف تا متوسط احتیاج می‌گردد. اسید سالسیلیک از مسیرهای متابولیسمی قابل اشباع (کبدی) و غیر قابل اشباع (کلیوی) دفع می‌شود، که تفاوت‌های بین فردی قابل ملاحظه‌ای را نشان می‌دهد. در دوزهای ضد التهاب اهمیت دفع کلیوی به‌علت اشباع مسیر کبدی بیشتر می‌باشد. به‌عنوان یک نتیجه در نارسایی کلیوی شدید به‌علت خطر بالای خونریزی گوارشی و اثرات نفروتوکسیک دارو باید از مصرف دوزهای بالای دارو خودداری کرد. استامینوفن با واسطه متابولیت فعال آلکیله خود به نام phenacetin در دوزهای بالا می‌تواند ایجاد سمیت کلیوی بنماید هر چند متابولیت دیگر آن توسط کبد دفع می‌گردد.

داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی ایجاد سمیت کلیوی می‌نمایند و مصرفشان در بیماران کلیوی باید با احتیاط توأم باشد یک مکانیسم محتمل برای سمیت کلیوی حاصل از NSAIDها مهار سنتز پروستاگلاندین کلیوی می‌باشد که در نتیجه جریان خون کلیوی را تغییر داده و موجب اختلالات ایسکمیک و کاهش GFR می‌شوند. از آنجایی که پروستاگلاندین‌ها برای تثبیت مایع و الکترولیت بدن اهمیت به‌سزایی دارند، کاهش تولید آن‌ها می‌تواند موجب احتباس آب، سدیم و پتاسیم شود.

ضد دردهای مخدر سداسیون ایجاد می‌کنند که ممکن است در بیماران با نارسایی کلیوی عمیق‌تر شود، در حالت ایده آل دوز مصرفی باید تیتراژ شود و حداقل دوز ممکن برای حداقل زمان ممکن مصرف شود. مورفین در کبد به فرم فعال خود یعنی morphin-6-glucuronide متابولیزه می‌شود که در بیماری کلیوی این متابولیت فعال تجمع می‌یابد. این متابولیت که توسط کلیه‌ها حذف می‌شود می‌تواند خیلی راحت‌تر از مورفین از سد خونی - مغزی عبور نماید و فعالیت ضد دردی آن ۳/۷ بیشتر از مورفین می‌باشد در نتیجه در بیماران کلیوی با CrCl کوچک‌تر از ۵۰ ml/min کاهش دوزی معادل ۷۵ - ۵۰ درصد توصیه می‌گردد که شبیه همین قضیه در مورد کدیین نیز صادق است. فنتانیل و هیدرومورفین توسط کبد متابولیزه می‌شوند. فنتانیل شبیه مورفین و کدیین در نارسایی کلیوی به کاهش دوز احتیاج دارد، هیدرومورفین احتیاج به



مصرف طولانی آن در بیماران دارای GFR کمتر از 50 ml/min باید خودداری شود.

عوامل کاهشده قند خون

بیشتر عوامل کاهشده قند خون خوراکی (اما نه همه آنها) به طور گسترده‌ای به پروتئین‌های پلاسما باند می‌شوند و دوز مصرفی آنها باید در نارسایی کلیوی کاهش داده شود، سولفونیل اوره‌ها نظیر گلی‌بوراید ($RE = 50\%$) در بیماران دچار نارسایی کلیوی باید با احتیاط مصرف شوند اگر چه آنها توسط کبد متابولیزه می‌شوند، اما متابولیت‌هایشان با درجات مختلفی از طریق کلیه دفع می‌گردد. در بیماران دارای ازوتمی (حالتی که با احتباس فرآورده‌های زائد حاوی نیترोजن در خون مشخص می‌گردد) هنگام مصرف کلرپروپاماید ($RE = 47\%$) هیپوگلیسمی طولانی مدت می‌تواند بروز نماید در نتیجه در بیماران با GFR کمتر از 50 ml/min مصرف این دارو باید خودداری شود. عوامل غیر سولفونیل اوره‌ای نظیر Repaglinide همچنین به صورت اولیه توسط کبد متابولیزه می‌شوند ولی با وجود این احتباس دارو در بیماران با نارسایی کلیوی می‌تواند اتفاق افتد که سرنوشت متابولیت‌های آن نامشخص می‌باشد و یک تیتراسیون تدریجی برای دوز مصرفی مناسب به نظر می‌رسد تا مطالعات بیشتری در بیماران کلیوی راجع به مصرف این دارو انجام شود. مت فورمین توسط کبد متابولیزه نمی‌شود و متابولیت‌های شناخته شده‌ای ندارد. به هر حال

تیتراسیون برای رسیدن به اثر مناسب بدون توجه به عملکرد کلیوی دارد. مپریدین توسط کبد به نورمپریدین متابولیزه می‌شود که یک متابولیت فعال خیلی مهم محرک CNS می‌باشد. نورمپریدین در نارسایی کلیوی تجمع می‌یابد و در بیماران کلیوی که چندین نوبت دوز تزریقی دارو را دریافت می‌دارند می‌تواند خطر هالوسینوزن، دلیریوم، تره‌مور و صرع را افزایش دهد، در نتیجه باید از مصرف مپریدین در نارسایی کلیوی خودداری شود. ترکیبات تزریقی طلا ($RE = 90\% - 60\%$) که بعضی اوقات در بیماران با آرتريت روماتوئید مصرف می‌شوند می‌توانند ایجاد سمیت کلیوی بنمایند، در نتیجه باید از مصرف آنها در بیماران با GFR کوچکتر از 50 ml/min اجتناب نمود.

داروهای مورد استفاده در نقرس

افزایش اسید اوریک خون یکی از مشکلاتی است که متعاقب CRF بروز می‌نماید در نتیجه برای تسکین یا جلوگیری از حملات نقرس در بیماران کلیوی داروهای استفاده می‌شوند. حذف کلیوی متابولیت فعال آلپورینول ($RE = 30\%$) در نارسایی کلیوی به‌طور گسترده‌ای طولانی می‌شود در نتیجه خطر بروز exfoliative dermatitis افزایش می‌یابد به همین دلیل یک کاهش $25-50\%$ درصد در دوز آلپورینول توصیه می‌شود. دوز مصرفی کلشی‌سین ($RE = 5-17\%$) باید در حالت ESRD در حدود 50% درصد کاهش داده شود و از



۱۰۰-۹۰ درصد دارو توسط کلیه حذف می‌گردد و در حضور نارسایی کلیوی تجمع دارو را خواهیم داشت. اگر نگوئیم نباید دارو در بیماران کلیوی مصرف شود اما به علت خطر بروز لاکتوز اسیدوزیس باید با احتیاط در این بیماران مصرف شود. نارسایی کلیوی به نظر نمی‌رسد که یک اثر مشخصی بر روی فارماکوکینتیک تیازولیدین دیون‌ها نظیر Rosiglitazone داشته باشد. کاهش دوز این عوامل در نارسایی کلیوی غیر ضروری می‌باشد زیرا که آن‌ها به‌طور گسترده‌ای توسط کبد متابولیزه می‌شوند متابولیسم کلیوی انسولین با ازوتمی و هنگامی که CRF گسترش می‌یابد کاهش پیدا می‌کند. در نتیجه کاهش متابولیسم انسولین در سلول‌های تیوبولی پروکسیمال کلیوی و بافت‌های عضلانی محیطی انتظار می‌رود که نیاز به انسولین کاهش یابد، نیمه عمر انسولین زیرجلدی طولانی شود و فرم سریع‌الاثرا انسولین به فرم با سرعت اثر متوسط بدل گردد.

عوامل موثر در اختلالات چربی خون

عوامل مهارکننده جذب اسید صفراوی و مهارکنندگان HMG-CoA reductase احتیاج به کاهش دوز در نارسایی کلیوی ندارند اما دوز طبیعی نیکوتینیک اسید باید در حدود ۵۰-۲۵ درصد کاهش داده شود. مشتقات اسید فیبریک (فنوفیبرات اما نه جمفیبروزیل) به‌طور گسترده‌ای از کلیه‌ها حذف گردند و دوز مصرفی‌شان برای جلوگیری از میوپاتی

باید در حدود ۵۰ درصد کاهش داده شود.

داروهایی که خودسرانه مصرف می‌شوند

آنتی‌اسیدها نمک‌های غیرآلی و نامحلولی از آلومینیم، کلسیم، منیزیم، سدیم، یا یک ترکیبی از این‌ها می‌باشند. در میان آنتی‌اسیدها کربنات کلسیم علیرغم خطر هیپرکلسمی و اثرات بیوست آورش قوی‌ترین ترکیب بر اساس وزن می‌باشد. کلرید منیزیم در صدمات کلیوی باقی مانده و تجمع آن در مغز می‌تواند سمیت عصبی ایجاد نماید که به‌صورت آنسفالوپاتی تظاهر می‌کند. بی‌کربنات سدیم در نارسایی کلیوی به‌علت افزایش میزان بار سدیم و همچنین به‌علت خطر بروز الکالوز سیستیمیک و سندرم milk-alkali توصیه نمی‌شود. مهارکننده‌های گیرنده هیستامینی نوع-۲ (H_2) نظیر رانی‌تیدین (RE = ۸۰٪) که یک جایگزین مناسب برای درمان ریفلاکس می‌باشند احتیاج به کاهش دوز در نارسایی کلیوی دارند. در CrCl کمتر از ml/min ۵۰ دوز رانی‌تیدین باید به حدود ۵۰-۲۵ درصد دوز طبیعی کاهش داده شود. دوز فاموتیدین (RE = ۶۵-۸۰٪) نیز باید در نارسایی کلیوی به حدود ۵۰-۲۵ درصد دوز طبیعی کاهش داده شود. پزودوافدرین که در فرآورده‌های سرماخوردگی و ضد احتقان‌های بینی یافت می‌شود به‌صورت دست نخورده همراه با مقادیر اندک متابولیت خود یعنی نورپزودوافدرین از کلیه دفع می‌شود که در نارسایی کلیوی شدید و اسیدوز کلیوی تجمع



مشکلات عدیده‌ای مانند نارسایی کلیوی جلوگیری کند داروساز با مشورت به موقع خود با این بیماران می‌تواند در جلوگیری از بروز این مشکلات نقش مهمی ایفا نماید. با شناسایی علایم مشخص اورمی داروساز می‌تواند توصیه‌های مناسبی برای داروها داده و بیماران را برای بررسی عملکرد کلیوی به پزشکشان ارجاع دهد. بیماران در مراحل گوناگون نارسایی کلیوی معمولاً کمپلکسی از داروها را برای جلوگیری از پیشرفت بیماری و همچنین برای درمان علایمشان مصرف می‌کنند. برنامه‌ریزی مصرف این داروها می‌تواند کمی پیچیده باشد که اغلب موجب عدم پذیرش دارو درمانی و متعاقباً مشکلات مربوط به دارو می‌گردد. ابزارهای استفاده شده برای کامل شدن دارو درمانی می‌تواند شامل نمودارها و فهرست‌های دارو درمانی باشد. تدابیر افزاینده پذیرش دارو نظیر تعدیل دوز و مشورت درباره مصرف صحیح داروهای تجویزی و غیر تجویزی نظیر گیاهان می‌تواند توسط داروساز ارائه گردد.

منبع

Chin C, Renal failure: pharmacological issues. Pharmacy practice. March 2002: 31-36.



دارو را خواهیم داشت. برای ممانعت از بروز سمیت حاصل از دارو که به صورت اضطراب، بی‌قراری و یا فشار خون بالا خود را نشان می‌دهد، در بیماران با نارسایی کلیوی مصرف دارو باید با احتیاط همراه باشد.

نقش N-استیل سیستئین (NAC)

N-استیل سیستئین یک آنتی‌اکسیدان می‌باشد که به طور اولیه برای درمان مصرف بیش از حد استامینوفن استفاده می‌شود، مطالعات نشان داده‌اند که برای بیماران با ناکارآمدی کلیوی مزمن که می‌خواهند سی‌تی‌اسکن یا عکسبرداری از نواحی شکم انجام دهند تجویز پیشگیرانه NAC به همراه مصرف آب از بروز مشکلات حادی که عوامل حاجب بر روی عملکرد کلیوی ایجاد می‌کنند جلوگیری می‌کند. دوز توصیه شده از دارو ۶۰۰ میلی‌گرم به صورت خوراکی هر ۱۲ ساعت روز قبل و روز انجام پروسه می‌باشد. NAC یک مزه قوی گوگردی دارد، برای افزایش مطبوعیت آن می‌توان آن را با نوشیدنی‌های گازدار یا آب پرتقال مخلوط کرد.

نقش داروساز

هدف اولیه درمان CRF آهسته کردن میزان کاهش عملکرد کلیوی به وسیله کنترل عوامل اساسی ایجاد کننده نارسایی کلیوی می‌باشد. از آنجایی که کنترل صحیح بیماری‌های مزمنی نظیر فشار خون بالا و دیابت می‌تواند از بروز