



# داروها و کلیه

دکتر مرتضی ثمینی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

مصرف توأم ضد دردها مثلاً آسپیرین و ایندومتاسین همراه با پیدایش نكروز پاپیلری کلیوی بوده و از طرف دیگر دلیلی وجود ندارد که مخلوط ضد دردها مزیتی به یک داروی ضد درد تنها داشته باشد. لذا باید به مردم، در باره خطر مصرف طولانی مخلوط‌های ضد درد آگاهی لازم داده شود و بیماری که نیاز به درمان طولانی با ضد درد دارد، باید از خوردن ضد دردهای ترکیبی یا انواع ضد دردها به صورت همزمان اجتناب کرده و از فرآورده‌های ساده یا فقط یک داروی ضد درد استفاده کنند.

## بیماری کلیوی ناشی از دارو

بنا به گزارشات موجود، ۵ تا ۲۰ درصد موارد نارسایی حاد کلیوی می‌تواند مستقیماً به داروها و مواد شیمیایی مربوط بوده ولی آسیب‌های جزئی اغلب بدون تشخیص نادیده گرفته می‌شوند. آسیب مزمن ممکن است به صورت بی‌سر و صدا و غافل گیرانه اتفاق افتاده و نقش داروها شناخته نشود. مشخصات بالینی بیماریهایی ناشی از دارو شبیه مشخصات بالینی بیماری کلیوی خود بخودی است و لذا از هر

کلیه راه‌نهایی دفع اکثر داروها و متابولیت‌های آنها است و لذا در معرض غلظت بالایی از مواد سمی می‌باشد. به این جهت، بیشتر گروه‌های دارویی می‌توانند آسیب کلیوی ایجاد کنند. در صورت وجود بیماری کلیوی از پیش موجود، میزان آسیب افزایش پیدا می‌کند. داشتن اطلاعات در باره متابولیسم و دفع داروها، بویژه، موقعی که دارو در بیمار با کلیه‌های آسیب دیده مصرف می‌شود، سودمند می‌باشد.

بیماری که مشکل کلیوی دارد باید یک تاریخچه مصرف دارویی گرفته شود.

**99 بیماریهای ناشی از دارو شبیه مشخصات بالینی بیماری کلیوی خودبخودی است، لذا از هر بیماری که مشکل کلیوی دارد باید یک تاریخچه مصرف دارویی گرفته شود.**

۲- بیماری انسدادی مجاری ادراری  
۳- آسیب آلرژیک یا ایمنونولوژیک (که منجر به واسکولیت، نفریت بینابینی و گلومرولونفریت می شود)

۴- سمیت کلیوی مستقیم (که منجر به آسیب حاد لوله ای یا بینابینی و نکروز نوک هرمهای کلیوی می شود)

#### ۱- اثرات پیش کلیوی

**دفع آب و الکترولیت:** با مصرف زیاد داروهای مدر و مسهل ایجاد می شود. درمان با مدرها یکی از علل مهم پذیرش به بیمارستان با آسیب کلیوی بویژه در افراد مسن است ولی بندرت نارسایی شدید کلیوی ایجاد می شود مگر آنکه بیمار از قبل آسیب کلیوی داشته باشد. کربنات لیتیم اثرات مشابهی دارد و ممکن است اثر آن با مصرف همزمان با داروهای مدر تشدید شود. داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی می توانند با کم کردن بیشتر پرفیوژن کلیوی اثرات پیش کلیوی را تشدید نمایند.

**افزایش کاتابولیسم:** گلوکوکورتیکوئیدها با افزایش دادن کاتابولیسم باعث افزایش اوره خون می شوند. عملکرد کلیوی (که با اندازه گیری کردن کلیرنس کره آتی نین مشخص می شود) معمولاً تحت تأثیر قرار نمی گیرد مگر آنکه دهایدریشن یا آسیب کلیوی وجود داشته باشد. تتراسایکلین ها شرکت اسیدهای آمینه در سنتز پروتئین ها را مهار کرده (اثر آنتی-آنابولیک) و موجب آسیب کلیوی و افزایش اوره خون

داروها و متابولیت های آنها بطور انتخابی توسط سلولهای لوله های کلیوی گرفته و تغلیظ می شوند. غلظت های زیاد داخل سلولی مخصوصاً در قسمت مرکزی کلیه بوجود می آید که هیپرتونیک و نسبتاً بدون رگ می باشد. بنابراین تعجب آور نیست که آسیب سمی مستقیم تمایل به تحت تأثیر قرار دادن سلولهای لوله کلیوی و نوک هرمهای کلیوی را دارد. سمیت کلیوی مستقیم از این نوع، معمولاً وابسته به دوز است.

آسیب کلیوی همچنین به صورت قسمتی از یک واکنش حساسیت مفرط بوده و می تواند منجر به واسکولیت، نفریت بینابینی یا گلومرولونفریت شود. بعضی از داروها نیز با دهیدراته کردن یا انسداد حالیه منجر به آسیب کلیوی می شود. اثرات اصلی داروها روی کلیه شامل موارد زیر است که به ترتیب شرح داده می شوند:

۱- اثرات پیش کلیوی (مثل از دست رفتن آب و الکترولیت، افزایش کاتابولیسم، انسداد رگ یا تغییر همودینامیک کلیوی)

باشد.

**خونریزی:** داروهای ضد انعقاد یا حل کننده لخته ممکن است باعث خونریزی در قسمت خلفی صفاق یا انسداد حالب توسط لخته خون شوند. فیبروز قسمت خلفی صفاق به داروهای متعددی از جمله متی سرژید و متیل دوپا نسبت داده شده است و ممکن است همراه با یک زمینه استعداد ژنتیکی باشد. فیبروز حالب و انسداد مربوط به هرماه های کلیوی ریخته شده از عوارض نفروتاپی مربوط به ضد دردها هستند.

### مسدود شدن لوله های کلیوی

**کریستالوری:** در ضمن درمان بیماریهای میلوپرولیفراتیو توسط داروهای ضد سرطان، اسیداوریک ممکن است در لوله های کلیوی رسوب کند. اگر آلپورینول چند روز قبل از درمان با داروهای ضد سرطان تجویز شده و بیمار مقدار زیاد مایعات دریافت کند، ممکن است از رسوب اورات جلوگیری کند.

سولفونامیدهای اولیه که نسبتاً غیر محلول بودند تمایل به کریستالیزه شدن در ادرار اسیدی را داشتند. سولفانامیدهای جدید، بندرت این مشکل را دارند ولی باید به افزایش مصرف مایعات زیاد بیمار توجه شود. استازولامید که از لحاظ شیمیایی وابسته به سولفونامیدها است ممکن است گاهی در ادرار رسوب کند. دوز بزرگ مرکاپتوپورین و متوترکسات نیز می تواند باعث کریستالوری شود ولی نارسایی کلیوی

می شوند. این داروها همچنین دفع سدیم از ادرار را زیاد کرده و ممکن است موجب تهوع، استفراغ و اسهال شوند.

در نارسایی کلیوی، دفع تتراسایکلین به تاخیر افتاده و اثرات سمی آن افزایش می یابد. بنابراین در بیماران با آسیب کلیوی باید از مصرف تتراسایکلین ها اجتناب شود جز داکسی - سایکلین که اثرات آنتی - آنابولیک حداقل دارد و حتی در صورت وجود نارسایی کلیوی نیز بسرعت از بدن دفع می شود.

**انسداد رگ:** انسداد شریانی یا وریدی می تواند با استروژن درمانی از جمله قرصهای ضد بارداری خوراکی اتفاق افتد. این عارضه معمولاً برگشت پذیر است ولی گاهی منجر به نارسایی حاد کلیوی می شود.

**تغییر در همودینامیک کلیوی:** داروهای مهار کننده آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین (ACEI) می توانند از طریق اثرات گشادکنندگی خودروی شریان و ابران گلومرولی، تغییر در همودینامیک کلیوی ایجاد کنند.

### ۲ - بیماری افسدادی مجاری ادراری

انسداد در کلیه ها ممکن است با فیبروز، پیدایش سنگ ریزه ها یا لخته خون در حالبها ایجاد شده و یا بوسیله مسدود شدن لوله ها (Tubular blockage) ایجاد شود که همه اینها می توانند از مصرف دارو نتیجه شود. در جستجو برای بیماری کلیوی باید وجود انسداد ترجیحاً توسط Ultrasound Scanning، رد شده

بندرت اتفاق می افتد.

پروتئین بنس جونس (Bence - Jones) می تواند در لوله های کلیوی بیماران مبتلا به مالتیپل میلوما<sup>(۱)</sup> یا میلوما پراکنده، رسوب کند، بویژه موقعی که بدن آنها کم آب شده باشد. در بیماران مبتلا به میلوما، عکس برداری از دستگاه ادراری با بکار بردن مواد حاجب اشعه ایجاد نارسایی های کلیوی می کند، که سابقاً به دهاید ریشن بیمار نسبت داده می شد ولی امروزه معلوم شده که در بیمارانی که بخوبی آب به بدن آنها می رسد نیز آسیب عملکرد کلیوی ایجاد می شود. بنابراین از رادیوگرافی در بیماران مبتلا به میلوما باید اجتناب شود و در صورت لزوم انجام آن، باید بیمار بمقدار کافی مایعات دریافت کند.

موکوپروتئین تام - هورس فال (- Tamm Horsfall) توسط لوله های دیستال کلیوی ترشح می شود و پایه همه استوانه های لوله های ادراری را تشکیل می دهد. رسوب و انسداد مجاری لوله ای ممکن است در ضمن استفاده از مواد حاجب جهت مطالعات رادیولوژیک در بیماران دهیدراته یا بیماران مبتلا به میلوما اتفاق افتد. هموگلوبین: همولیز ناشی از دارو گاهی منجر به نارسایی حاد کلیوی می شود. این حالت در بیماران مبتلا به کمبود G6PD رخ می دهد که پریماکین، سولفونامیدها، کوتریموکسازول، آسپیرین و پاراستامول (استامینوفن) دریافت می کنند. ریفامپین گاهی ایجاد همولیز شدید می کند.

**نفروپاتی کلسیم و سنگریزه های کلیوی:**  
ویتامین D می تواند ایجاد هیپرکالسمی و رسوب کلسیم در کلیه شود و باید با احتیاط مصرف شود. ۱ و ۲۵ - دی هیدروکسی کالسیفرول (کلسی تریول) و آلفا کلسیدول سالمتر از فرآورده های اولیه ویتامین D هستند ولی غلظت کلسیم پلاسما باید زیر نظر باشد. استازولامید می تواند اسیدوز لوله های کلیوی ایجاد کند که می تواند همراه با نفروکالسینوز و سنگریزه های فسفات کلسیم باشد. سنگریزه های کلیوی گاهی پس از مصرف مقادیر زیاد ویتامین D، آنتاسیدهای حاوی کلسیم، سیلیکاتها (سنگهای سیلیسی) و داروهای افزایش دهنده دفع اورات (سنگهای اورات) گزارش شده اند. گاهی نفروپاتی گزانتین در درمان با آلوپورنیول ایجاد می شود.

**99 داروهای مختلفی که از لحاظ ساختمانی ارتباطی با هم ندارند، موجب آسیب گلومرولی می شوند که همراه با رسوب ایمونو- گلوبولین ها و کمپلمان در طول غشاء پایه گلومرولی و در عروق خونی است. 66**

#### اثرات کلیوی ACEIs

مهار کننده های ACE به صورت روزافزونی برای درمان هیپرتانسیون و نارسایی قلبی نسخه می شوند ولی در بیماران مبتلا به آسیب



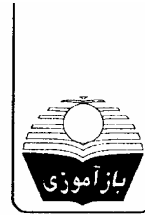
هر بیماری که آسیب دو طرفه کلیوی داشته باشد اثرات مشابهی ایجاد کنند. در همه بیماران، بایستی قبل از شروع درمان، عملکرد کلیوی اندازه‌گیری شده و ۱ تا ۳ هفته بعد نیز چک شود. اگر مصرف دارو سریع قطع شود آسیب کلیوی برگشت‌پذیر است. از بیماران که در معرض خطر هستند (بویژه افراد مسن) درمان باید با دوز کم یک داروی کوتاه اثر شروع شود.

## ● آمینوگلیکوزیدها تقریباً دست نخورده از ادرار دفع می‌شوند. آسیب کلیوی با این داروها وابسته به دوز است و بطور مشخص در بیماران دهیدراته یا در بیماران با آسیب عملکرد کلیوی ایجاد می‌شود. ●

درصد وقوع نارسایی حاد کلیوی ناشی از مصرف مهارکننده‌های ACE احتمالاً کمتر از ۱ درصد است ولی ممکن است در بیماران با بیماری کلیوی دو طرفه به ۲۵ درصد برسد. مصرف همزمان داروهای مدر یا داروهای شبه آسپیرینی با مهارکننده‌های ACE، خطر آسیب کلیوی را زیاد می‌کند. مصرف توأم مدرهای نگهدارنده پتاسیم با این داروها خطرناک است زیرا مهارکننده‌های ACE نیز باعث هیپرکالمی می‌شوند. کاپتوپریل با دوزهای بزرگ می‌تواند باعث نفروپاتی مامبرانوس شود

کلیوی یا آترواسکلروز عمومی باید با احتیاط مصرف شوند. مهارکننده‌های ACE، تبدیل آنژیوتانسین A به آنژیوتانسین II را بلوکه می‌کنند. آنژیوتانسین II اثرات داخل کلیوی متعدد از جمله تنظیم جریان خون کلیوی، تنظیم سرعت فیلتراسیون گلومرولی (GFR) و تنظیم بازجذب لوله‌ای و مهار آزاد شدن رنین را دارد.

با مشخص شدن اینکه بالارفتن فشار خون گلومرولی یکی از علائم اولیه نارسایی پیش رونده کلیوی است، مهارکننده‌های ACE برای ابقاء عملکرد کلیوی در بیماران دیابتی مبتلا به هیپرتانسیون یا نفروپاتی مقدماتی، بکار می‌رود. مطالعات اولیه نشان داده که در بیماران مبتلا به مرض قند که میکروآلبومینوری دارند، میزان دفع آلبومین توسط مهارکننده‌های ACE کم می‌شود، ولی در بیماران با آسیب کلیوی شدیدتر یا تنگی شریان کلیوی، مهارکننده‌های ACE می‌تواند موجب آسیب ناگهانی عملکرد کلیوی شده و گاهی منجر به نارسایی برگشت‌ناپذیر کلیوی شود. در این بیماران، آنژیوتانسین A در کلیه برای منقبض کردن شریان گلومرولی و ابران و ابقاء فیلتراسیون گلومرولی عمل می‌کند. مهارکننده‌های ACE، با از بین بردن این اثر و ایجاد گشادی شریان و ابران، باعث کم شدن سرعت فیلتراسیون گلومرولی می‌شوند. بیمارانی که تنگی دو طرفه شریانی کلیوی دارند و یا فقط یک کلیه با جریان شریانی ضعیف دارند (از جمله بیمارانی که پیوند کلیه شده‌اند) بیشتر در معرض این اثر می‌باشند ولی ممکن است در



### ۳- آسیب آلرژیک و ایمونولوژیک

واسکولیت آلرژیک نوعی آسیب کلیوی غیر عادی است که معمولاً بصورت قسمتی از واکنش آلرژیک عمومی اتفاق می‌افتد. این آسیب کلیوی با مدرهای تیازیدی، پنی‌سیلامین و به صورت قسمتی از سیندرم لوپوس اریتماتوز (LES) ناشی از دارو دیده می‌شود.

نفريت بينابيني حاد عادي‌تر از واسکوليت آلرژیک است و ممکن است همراه با تب و بثورات پوستی باشد. گاهی، ایمونوگلوبولین‌ها و کمپلمان در بافت بینابینی کلیوی پیدا می‌شوند و در موارد کمی نیز اسکارینگ شدید منجر به آسیب کلیوی می‌شود. اما در اغلب بیماران، اگر مصرف دارو قطع شود، عملکرد کلیوی اصلاح می‌شود. درمان با کورتیکواستروئیدها می‌تواند به برگشت و کم شدن فیبروز بینابینی کمک کند. نفريت بينابيني بیشتر با پنی‌سیلین‌ها مخصوصاً متی‌سیلین، آمپی‌سیلین و بنزیل‌پنی‌سیلین و مدرها (مخصوصاً فروزوماید) دیده می‌شود. همچنین توسط آلوپورینول ری‌فامپین، سولفونامیدها، کوتریموکسازول، سفالوسپورینها، لیتیم، فنی - توئین و فن‌ایندیون ایجاد می‌شود. نفريت بينابيني يکي از اثرات جانبي مهم داروهای شبه آسپیرینی است.

### آسیب گلومرولی

گلومرولونفريت ناشی از دارو: داروهای

- بیماری کلیوی از قبل موجود
- تنگی دو طرفه شریان کلیوی
- وجود فقط یک کلیه یا جریان خون کلیوی ضعیف
- پیوند کلیه
- بیماران مسن
- بیماران تحت درمان با دوز بزرگ مدرها
- مصرف همزمان یک داروی ضد التهاب غیراستروئیدی

جدول شماره (۱): عوامل خطر در پیدایش نارسایی کلیوی با مهارکننده‌های ACE

که احتمالاً مربوط به عامل سولفیدریل موجود در ساختمان این دارو است. این عارضه امروز با مصرف دوزهای کمتر این دارو بندرت ایجاد می‌شود.

عواملی که خطر پیدایش نارسایی کلیوی با مهارکننده‌های ACE را افزایش می‌دهند در جدول شماره (۱) نشان داده شده‌اند:

در بیماران با پیوند کلیوی، فقط در صورتی از مهارکننده‌های ACE باید استفاده شده که داروی مناسب دیگری در دسترس نباشد. در بیماران همودیالیزی که مهارکننده ACE دریافت می‌کنند با یک غشاء دیالیزه ویژه high - flux polyacrylonitrile (AN69)، واکنش‌های شبه آنافیلاکسی گزارش شده است.



سیندرم LE دیده شده با هیدرالازین، پروکائین آمید و INH بطور ژنتیکی تعیین می‌شود. این عارضه در افرادی که آهسته استیله کننده هستند و یا افرادی که تحت درمان طولانی قرار می‌گیرند بیشتر دیده می‌شود. میزان وقوع عارضه با هیدرالازین ۱۰ تا ۲۰ درصد بیماران درمان شده است و عوامل خطر شامل جنس مؤنث، دارا بودن ژنوتیپ HLA - DR4 و دوزهای بالای ۱۰۰ میلی گرم در روز هستند. با پروکائین آمید، سیندرم LE در ۳۰ درصد بیمارانی که درمان طولانی می‌شوند دیده می‌شود. گرفتار شدن کلیه عادی نیست ولی همراه با رسوب IgG و C3 در مزانگیوم گلوبرولی است. تظاهرات LE ناشی از دارو خفیف‌تر از LE خودبخودی است و معمولاً برگشت پذیر است. غلظت کمپلمان معمولاً طبیعی بوده و بندرت نارسایی کلیوی رخ می‌دهد.

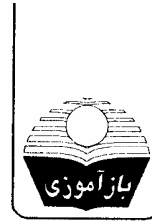
### ● در همه بیماران مسنی که داروهای شبه آسپیرینی می‌گیرند باید عملکرد کلیوی با احتیاط زیر نظر بوده و کره آتی نین خون به طور مرتب اندازه‌گیری شود. ●

مطالعات جدید نشان داده‌اند که اتوانتی - بادیها در LE ناشی از دارو بیشتر بر علیه یک کمپلکس هیستون دی مر H<sub>2</sub>B - H<sub>2</sub>A و DNA ساخته می‌شوند. وجود آنتی‌بادیهایی آنتی - هیستون در غیاب سایر آنتی‌بادیهایی نشان می‌دهد که سیندرم LE ناشی از دارو است.

مختلفی که از لحاظ ساختمانی، ارتباطی با هم ندارند موجب آسیب گلوبرولی می‌شوند که همراه با رسوب ایمونوگلوبولین‌ها و کمپلمان در طول غشاء پایه گلوبرولی و در عروق خونی است، آسیب ایمونولوژیک یا توسط ایمون کمپلکس‌های موجود در جریان خون و یا توسط القاء یک سری اتوانتی‌بادیهایی واسطه‌گری می‌شوند که با آنتی‌ژنهای کلیوی ترکیب می‌شوند. گلوبرولونفریت ناشی از دارو شاید ۱ تا ۲ درصد موارد سیندرم نفروتیک را شامل می‌شود.

**سیندرم نفروتیک (نفروپاتی با حداقل تغییر و نفروپاتی مامبرانوس):** فنوپروفن و سایر داروهای شبه آسپیرینی از علل غیر عادی پروتئینوری شدید هستند. بیوپسی کلیوی تغییر ساختمانی مربوط به گلوبرولی را نشان نمی‌دهد ولی ممکن است همراه با نفریت بینابینی باشد. املاح طلا و پنی‌سیلین موجب نفروپاتی مامبرانوس می‌شوند و موقع درمان با آنها باید ادرار از لحاظ وجود پروتئین بطور مرتب تست شود. اگر پروتئینوری شدید ایجاد شود باید درمان قطع شود. نفروپاتی با حداقل تغییر با لیتیم درمانی نیز گزارش شده است.

**سیندرم LE ناشی از دارو:** مصرف سه دارو بطور ویژه‌ای همراه با سیندرم LE است. این سه دارو عبارتند از هیدرالازین، پروکائین آمید و ایزونیاژید. این سیندرم با متیل دوپا، پنی‌سیلین، فنی‌توئین، پرمیدون و اتوسوکسیمید به دفعات کمتر دیده می‌شود.



#### ۴- سمیت کلیوی مستقیم

الف - داروهایی که نکروز حاد ایجاد می‌کنند:

آمینوگلیکوزیدها تقریباً دست نخورده از ادرار دفع می‌شوند. آسیب کلیوی با این داروها وابسته به دوز است و بطور مشخص در بیماران دهیدراته یا در بیماران با آسیب عملکرد کلیوی ایجاد می‌شود. برای محاسبه دوز این داروها نمودگرمایی وجود دارد که با توجه به سن، وزن و غلظت کره‌آنتی‌نین پلاسما می‌بیمار به راحتی دوز آغازی دارو برای بیمار را بدست می‌دهند و دوزهای بعدی باید بر حسب غلظت پلاسما می‌دارو تنظیم گردد. اثرات سمی آنها روی کلیه با مصرف همزمان سایر داروهای نفروتوکسیک تشدید می‌شود.

دوز سفالوسپورینها باید در نارسایی کلیوی تعدیل شود. اعضاء اولیه این آنتی‌بیوتیکها سمیت کلیوی داشتند ولی نسل‌های دوم و سوم این داروها بمراتب سالم‌تر هستند. کولیسیتین و پلی‌میکسین B حتی با دوزهای درمانی می‌توانند آسیب لوله پروکسیمال بکنند.

فروزوماید می‌تواند سمیت کلیوی آمینوگلیکوزیدها، سفالوسپورینها و پلی‌میکسین‌ها را تشدید کند. آمفوتریسین B، داروی ضد قارچی است که موجب آسیب حاد لوله پروکسیمال و دیستال شده و منجر به اسیدوز لوله‌ای، هیپوکالمی و نفروکالسیون می‌شود.

ترکیبات طلا و جیوه ایجاد آسیب لوله پروکسیمال می‌کنند.

پاراستامول و آسپیرین ممکن است در صورت مصرف دوز زیاد باعث نکروز لوله کلیوی شوند. دوز بیش از حد پاراستامول (استامینوفن) بطور مشخص‌تری ایجاد آسیب کبدی می‌کند.

داروهای شبه آسپیرینی ایجاد نکروز لوله‌ای در بیماران دهیدراته و مسن می‌کنند.

#### مواد حاجب رادیولوژی

بدنیال رادیوگرافی با ماده حاجب ( Contrast radiography)، بویژه در بیماران مبتلا به دیابت، یسرقان، میلوما، دهیدراته و یا در بیماران با بیماریهای قبلی کلیوی، نارسایی حاد کلیوی ممکن است ایجاد شود. بیماری کبدی، زمان دفع ماده حاجب از کلیه‌ها را طولانی می‌کند و منجر به آسیب لوله‌ای می‌شود و عوامل حاجبی که برای عکسبرداری از کیسه صفرا یا مجاری صفراوی بکار می‌روند بطور ویژه‌ای نفروتوکسیک هستند.

مواد حاجب جدیدی که برای عکسبرداری از دستگاه ادراری بکار می‌روند (مثل آیوتالامیت، آیوپامیدول و آیوپروماید) حتی در مواردی که نارسایی کلیوی وجود دارد و دوزهای بزرگ این مواد لازم است نسبتاً سالم هستند ولی باید از کم آب شدن بدن اجتناب شود. در اطفال و بیماران مسن که آنژیوگرافی می‌شوند و یا در بیماران دهیدراته شده یا دیابتیک اورمیک خطرات افزایش می‌یابد. در همه بیماران بدحال یا اورمیک که رادیوگرافی با ماده حاجب ( Contrast





وزن ملکولی کوچک باعث تورم و واکوئل سازی در سلولهای لوله پروکسیمال می شوند. دکسترانهای با وزن ملکولی کوچک باعث نارسایی حاد کلیوی شده اند و نباید در بیماران مبتلا به اولیگوری یا در شروع نارسایی کلیوی مصرف شوند.

سیندرمهای لوله دیستال: داروهای بیهوش کننده فلوردار مثل متوکسی فلوران می توانند بویژه در بیماران چاق باعث آسیب حاد لوله دیستال شده و منجر به پلی اورمی و هیپرناترمی شوند. این عارضه با اینفلوران و هالوتان کمتر رخ می دهد.

## ✪ خوردن طولانی مدت مخلوطهای ضد درد باعث نکروز نوک هرمهای کلیوی و نفریت بینابینی می شود. آسیب کلیوی وابسته به دوز است، ولی حساسیت ژنتیکی نیز می تواند مهم باشد. ❁

املاح لیتیم می توانند باعث دیابت بی مزه نفروژنیک شوند که به وازوپرسین و آلدوسترون پاسخ نمی دهد. پلی اورمی و کم آب شدن بدن منجر به سلسله حوادثی می شود که نهایتاً به آسیب کلیوی و بالا رفتن غلظت پلاسمایی لیتیم می شود. با این دارو نارسایی حاد و مزمن کلیوی هر دو ایجاد می شوند. املاح لیتیم، همچنین ممکن است ایجاد اسیدوز لوله ای،

(radiography) از جمله CT Scanning می شوند باید از کم آب شدن بدن اجتناب شود و مواد حاجب در بیماران high - risk در هفته بیش از یکبار مصرف نشوند.

ب - داروهایی که آسیب بینابینی ایجاد می کنند: امروزه سیکلوسپورین وسیعاً برای جلوگیری از پس زده شدن عضو پیوند زده شده در بیماران پیوند زده شده بکار می رود. علاوه بر این برای درمان سوریاژیس، اگزما، آرتريت روماتوئید و سیندرم نفروتیک صعبالعلاج بکار می رود. سیکلوسپورین سمیت کلیوی دارد و دوز آن باید با احتیاط زیاد تنظیم شود تا اثر درمانی بدون آسیب کلیوی ایجاد کند. سیکلوسپورین با غلظت های خونی بیشتر از ۴۰۰ ng/ml، ایجاد آسیب لوله ای و بینابینی می کند در حالی که غلظت های کمتر از ۲۰۰ ng/ml در بیماران با پیوند عضو، همراه با افزایش خطر Chronic rejection بوده است. غلظت خونی سیکلوسپورین توسط آلپورینول، سایمتیدین، امپرازول، اریتروماکسین، مسدود کننده های کانال کلسیم، فلوکونازول، کتوکونازول و قرصهای ضد بارداری خوراکی افزایش می یابد. غلظت خونی سیکلوسپورین توسط ریفامپین، کاربامازپین و فنیتوئین کم می شود. سمیت کلیوی سیکلوسپورین با آمینوگلیکوزیدها، وانکوماکسین و داروهای شبه آسپیرینی زیاد می شود، داروهای شبه آسپیرین باعث آسیب مستقیم لوله ای و بینابینی می شوند.

نفروز اسموتیک: مانیتول و دکسترانهای با

کم شدن دفع کلسیم از ادرار و نفروپاتی مامبرانوس کنند. درمان با لیتیم باید همراه با مانیتور کردن غلظت پلاسمایی لیتیم و تستهای مرتب عملکرد کلیوی باشد.

دمتیل کلرتراسایکلین نیز باعث ایجاد دیابت بی مزه می شود. این دارو برای درمان سیندرم ترشح نامناسب هورمون ضد ادرار بکار می رود ولی باید برای اجتناب از کم آب شدن بدن و پیدایش نارسایی حاد کلیوی، احتیاط شود.

### آسیب کلیوی ناشی از ضد دردها

فرآورده های ضد درد یکی از علل اصلی ایجاد آسیب حاد و مزمن کلیوی هستند. آسیب حاد کلیوی ممکن است از واکنش های آلرژیک به اثرات سمی مستقیم یا یک کم شدن ناگهانی در جریان خون ایجاد شود. آسیب مزمن پس از مصرف طولانی مخلوط های ضد درد دیده می شود (نفروپاتی آنالژزیک). داروهای شبه آسپیرینی را می توان به عنوان یک علت احتمالی نارسایی کلیوی در بیمار مسن یا مبتلا به آرتروز دانست. این داروها همچنین ممکن است خونریزی گوارشی ایجاد کنند و خونریزی ناشی از اورمی را تشدید می کند. در همه بیماران مسنی که داروهای شبه آسپیرینی می گیرند باید عملکرد کلیوی با احتیاط زیر نظر بوده و کره آتی نین خون بطور مرتب اندازه گیری شود.

### الف - آسیب حاد

بی کفایتی کلیوی : داروهای شبه آسپیرینی

عمدتاً از طریق مهار سنتز پروستاگلاندین ها عمل می کنند. پروستاگلاندین ها در کلیه ها به عنوان مواد گشادکننده رگ عمل می کنند که در شخص سالم احتمالاً نقش کوچکی را ایفا می کنند ولی در شرایطی که پرفیوژن کلیوی کم شود (جدول ۲) تولید پروستاگلاندین های کلیوی زیاد می گردد تا پرفیوژن کلیوی، حجم ادرار و دفع سدیم را در سطح مطلوبی حفظ کند. جریان خون کلیوی و GFR ممکن است وابسته به سنتز پروستاگلاندین شوند. در چنین مواردی. مصرف داروهای شبه آسپیرینی، می تواند باعث کم شدن ناگهانی در جریان خون کلیوی، GFR و حجم ادرار، همراه با خیز و هیپرتانسیون شوند. افراد پیر در مواردی که تحت درمان با مدر باشند یا دچار گاستروآنتزیت شوند، اگر به مصرف داروهای شبه آسپیرینی ادامه دهند به طور ویژه ای در معرض خطر هستند. قطع فوری مصرف شبه آسپیرینی ها و آبرسانی به بدن معمولاً باعث برگشت عملکرد کلیه می شود. وگرنه آسیب دائمی کلیوی می تواند ایجاد شود. نکروز لوله ای : نارسایی کلیوی بایا بدون کم شدن حجم ادرار ممکن است بدنبال دوز زیاد پاراستامول ایجاد شود. این عارضه در مواقعی نیز که داروهای شبه آسپیرینی در افراد مسن یا در افرادی که آب بدن آنها کم شده، ایجاد می شود. آسیب لوله ای از ساخته شدن متابولیت های سمی از طریق منواکسیژناز وابسته به سیتوکرم P450 نتیجه می شود.

نفزیت بینابینی : داروهای شبه آسپیرینی



فنو پرو فن ایجاد می شود. پروتئینوری معمولاً در محدوده نفروتیک است و بیوپسی، foot Process fusion را نشان می دهد. این غالباً با نفریت حاد بینابینی همراه است. مصرف دارو باید قطع شود و درمان با کورتیکواستروئید می تواند برای کمک به برگشت عارضه مصرف شود.

#### ب - آسیب مزمن (نفروپاتی ضد درد)

نفروپاتی ضد درد عادی ترین نوع آسیب کلیوی مزمن ناشی از دارو است و علت ۵ تا ۳۰ آسیب های کلیوی در بیمارانی است که دیالیز و یا پیوند کلیه می شوند. در کشورهایی که مصرف سرانه ضد دردها بالا است وقوع نفروپاتی آنالژیک در اتوپسی زیاد می باشد.

اهمیت نفروپاتی ضد درد مربوط به سه مورد است:

الف - یکی قابل جلوگیری نارسایی مزمن کلیوی است.

ب - قطع مصرف ضد درد غالباً منجر به تثبیت یا اصلاح عملکرد کلیوی می شود.

ج - ادامه مصرف ضد درد منجر به آسیب پیشرونده کلیوی می شود.

خوردن طولانی مدت مخلوط های ضد درد باعث نکرروز نوک هرمهای کلیوی و نفریت بینابینی می شود. آسیب کلیوی وابسته به دوز است ولی حساسیت ژنتیکی نیز می تواند مهم باشد. نکرروز پاپیلری می تواند بدنبال مصرف ۱ تا ۲ کیلوگرم ضد درد ایجاد شود که معادل ۶ قرص در روز به مدت ۲ تا ۵ سال می باشد.

■ بیماری کلیوی از قبل موجود

■ کاهش مؤثر جریان خون کلیوی

کم شدن حجم در اثر مصرف مدرها

کم آب شدن بدن

نارسایی احتقانی قلب

بیماری کبدی (مثل سیروز)

سیندرم نفروتیک

■ آرتریواسکلروزیس

■ بیماران مسن

دیابتی ها

■ لوپوس اریتماتوز سیستمیک

■ مصرف همزمان با مهارکننده های ACE

جدول شماره (۲): عوامل خطر در پیدایش

نارسایی حاد کلیوی توسط داروهای

شبه آسپیرینی

می توانند موجب واکنش آلرژیک حاد همراه با نفریت بینابینی، تب، بثورات پوستی، پروتئینوری و وجود خون در ادرار شوند. بیوپسی کلیوی، تجمع سلولهای التهابی (غالباً لنفوسیت های T) را در بافت بینابینی نشان می دهد. التهاب معمولاً بسرعت پس از قطع مصرف دارو، فروکش می کند ولی ممکن است کورتیکواستروئیدها برای جلوگیری از فیبروز بینابینی لازم باشند.

گلو مرونفریت: نفروپاتی با حداقل تغییر با داروهای شبه آسپیرینی مختلف بویژه

بسیاری از بیماران بیش از ده برابر این مقدار را تا زمان تشخیص مصرف می‌کنند. شکل (۱) کلیه بیماری را که تا موقع تشخیص نفروپاتی آنالژزیک ۹۰ کیلوگرم قرص ضد درد خورده است نشان می‌دهد.

بیماران معمولاً خانم‌های با سابقه عفونت‌های راجعه دستگاه ادراری، سر دردها، زخم‌های گوارشی و سوء هاضمه و کم خونی هستند. آنها غالباً ضد دردها را به دلایل خوب شناخته نشده، مثل ایجاد "Psychological Lift" یا برای تسکین افسردگی مصرف می‌کنند. مطالعات حیوانی و

انسانی نشان داده که مصرف توام آسپیرین و فناستین یا آسپیرین و پاراستامول، خیلی سمی‌تر از تک‌تک این داروها است و این نشان دهنده یک اثر سینرژیستیک می‌باشد. فناستین در کبد به پاراستامول تبدیل می‌شود و پاراستامول بطور انتخابی در هر مهای کلیوی (محل آسیب کلیوی) تغلیظ می‌شود. پاراستامول تنها، با دوزهای درمانی، موجب آسیب کلیوی نمی‌شود ولی وقتی همراه با آسپیرین و بمدت طولانی مصرف شود می‌تواند نکروز پاپیلری ایجاد کند. فناستین و متابولیت‌های آن از جمله



شکل (۱)



۲- حجم انتشار دارو ممکن است کم شود.

۳- در اورمی و هیپروپروتئینمی، برای تعداد زیادی از داروها، درجه اتصال به پروتئین کم می‌شود و این منجر به ایجاد بالا رفتن قسمت آزاد دارو در خون می‌شود که غلظت حداکثر داروی آزاد را بالا برده و غلظت تراف آنها را کاهش می‌دهد. بنابراین اندازه‌گیری غلظت تام پلاسمایی نمی‌تواند بطور مطمئن فعالیت فارماکولوژیک را پیش بینی کند. این موضوع برای داروهایی مثل فنیتوئین که بزای آن غلظت‌های پلاسمایی پائین همراه با اثر درمانی رضایت بخش است مهم می‌باشد و غلظت‌های طبیعی ممکن است همراه با سمیت دارو باشد.

۴- سرعت متابولیسم ممکن است کم شود.

۵- دفع داروها یا متابولیت‌های آنها ممکن است کم شود.

۶- بیماران مبتلا به اورمی، به اثرات دارو حساس‌ترند. به عنوان مثال خونریزی دستگاه گوارش با ضد انعقادها یا سالیسیلاتها ایجاد شده و سد خونی مغزی به داروهای خواب‌آور قابل نفوذتر است.

کلیرنس دارو: کلیه در رابطه با داروها و متابولیت‌های آنها از طرق مختلف مثل فیلتراسیون گلومرولی، بازجذب فعال و یا ترشح لوله‌ای و انتشار پسیو وارد عمل می‌شود. در مواردی که انتقال فعال لوله‌ای وجود ندارد کلیرنس کلیوی یک دارو متناسب با کلیرنس کره‌آتی‌نین آندوژن است. در عمل، غلظت کره‌آتی‌نین پلاسمای یک راهنمای خوبی برای GFR

پاراستامول، باعث ایجاد آسیب اکسیداتیو مستقیم در سلولهای لوله‌های کلیوی می‌شوند. آسپیرین به دو طریق این آسیب را زیاد می‌کند:

۱- سنتز پروستاگلاندین‌های کلیوی را مهار کرده و از جریان خون مرکزی را کم می‌کند و باعث ایسکمی نسبی می‌شود.

۲- سیستم آنزیمی دخیل در دفاع بافتها در مقابل آسیب اکسیداتیو را مهار می‌کند.

مصرف ضد دردهای توام دیگر مثل آسپیرین و ایندومتاسین نیز همراه با پیدایش نکروز پاپیلاری کلیوی بوده است. دلیلی وجود ندارد که مخلوط ضد دردها مزیتی نسبت به داروهای ضد درد ساده داشته باشد. باید به مردم در باره خطر مصرف طولانی مدت چنین مخلوط‌های ضد درد آگاهی لازم داده شود و بیماری که نیاز به درمان طولانی با ضد درد دارد (مثل بیماران مبتلا به آرتریت مزمن) باید از خوردن ضد دردهای ترکیبی اجتناب کرده و فرآورده‌های ساده مثل فسفات کدئین یا پاراستامول تنها را بخورند.

### نسخه نویسی برای بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی

فارماکوکینتیک دارو در نارسایی کلیوی می‌تواند بروشهای مختلف تغییر کند و باید در موقع تجویز داروها به این بیماران به موارد زیر دقت شود:

۱- جذب بعضی از داروها از دستگاه گوارش آسیب می‌بیند.



می باشد ولی ذکر این نکته مهم است که گرچه GFR با بالا رفتن سن کم می شود ولی غلظت پلاسمایی کره آتی نین به علت کم شدن توده عضلات بالا نمی رود.

داروهایی که اسیدهای آلی هستند به طور فعال توسط لوله های کلیوی ترشح می شوند و داروهای اسیدی مختلف برای این مکانیسم ترشحاتی با همدیگر رقابت می کنند. به عنوان مثال اگر همراه متوترکسات، از سالیسیلاتها، سولفونامیدها، پنی سیلین ها، ایندومتاسین، گلیکوزیدها و مدره های لوپ استفاده شود غلظت های سمی متوترکسات ایجاد می شود. داروهایی که بازهای آلی هستند (مثل پروکائین آمید، کینین و آمیلوراید) نیز به طور فعال ترشح می شوند. نسخه کردن داروها برای بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی، نیاز به داشتن اطلاعات در باره متابولیسم و فعالیت دارو، اثر و راه دفع آن دارد. راهنمایی های زیر مهم هستند:

۱- داروها را در بیمار با نارسایی کلیوی فقط موقعی بکار ببرید که مورد مصرف قطعی برای آنها وجود دارد.

۲- دارویی را انتخاب کنید که حداقل سمیت کلیوی را دارد.

۳- در صورت امکان از اندازه گیری غلظت خونی دارو برای تنظیم دوز استفاده کنید.

۴- برای نارسایی کلیوی از دوزهای توصیه شده برای این مورد استفاده کنید. اگر دوز خاصی توصیه نشده باشد یک دوز سالم و با فواصل مناسب بین دوزها را انتخاب کنید.

۵- از دوره های درمان طولانی با داروهای سمی خودداری کنید.

۶- از مصرف توام داروهایی که سمیت کلیوی دارند اجتناب کنید.

۷- بیمار بدقت از لحاظ کارآیی بالینی و سمیت دارو چک شود.

غلظت درمانی دارو را می توان یا با کم کردن دوز و یا با افزایش دادن فاصله بین دوزها کم کرد. در بیشتر موارد اقدام به هر دو کار لازم می شود. در صورتی که غلظت پلاسمایی دارو قابل اندازه گیری باشد (مثل آمینو گلیکوزیدها) باید غلظت تراف و پیک اندازه گیری شود. غلظت تراف باید بلافاصله قبل از دوز بعدی و غلظت پیک باید یک ساعت پس از تزریق دارو، اندازه گیری شوند. جدول شماره (۳) که در پایان این مقاله از نظر شما می گذرد راهنمایی برای تغییر دوز داروهای پر مصرف برای بیماران با کلیه نارسا می باشد. می توان با در دست داشتن غلظت خونی کره آتی نین بیمار، با استفاده از فرمولهای تجربی پی به کلیرنس کلیوی بیمار برد. (به رفرنس شماره ۳ مراجعه فرمائید).

#### پانویس:

۱- میلوهای پراکنده یا تومور بدخیم مغز استخوان که همراه با دفع پروتئین بس - جونس از ادرار است.

#### منابع:

1. Cove - Smith , R. Drugs and The Kidney, Medicine, 23 (4): 165 - 173 , 1995.
2. Davies , D.M. Textbook of Advers Drug Reactions , 256-300 , 1990.
- ۳- شینی، م و همکاران. شیمی درمانی (۹۷-۹۶). (۱۳۷۴)



## DRUGS AND THE KIDNEY

جدول شماره ۳

Drug	Major excretion route <sup>2</sup>	Dosage modification in renal failure	Toxic effects and comments <sup>3</sup>
<b>Anti-fungal drugs</b>			
Amphotericin	Non-renal	↑ dosing interval if GFR <10 ml/minute	Nephrotoxic, especially with dehydration. Hypokalaemia and renal tubular acidosis. Measure plasma levels
Flucytosine	Renal	↑ dosing interval if GFR <40 ml/minute	Bone marrow suppression. Measure plasma levels
Miconazole	Hepatic (renal)	Unchanged	} Interacts with cyclosporin causing high plasma levels
Ketoconazole	Hepatic	Unchanged	
Fluconazole	Renal	↑ dosing interval if GFR <40 ml/minute	
<b>Anti-arrhythmics and anti-hypertensives</b>			
<i>β-blockers</i>			
Atenolol	Renal	Halve dose if GFR <35 ml/minute Alternate days if GFR <15 ml/minute	Most β-blockers have similar features May reduce renal blood flow
Metoprolol	Hepatic	Unchanged	
Labetalol	Hepatic/ gastrointestinal	Unchanged	
<i>Calcium channel blockers</i>			
Diltiazem	} Hepatic	Unchanged	} Maintain renal blood flow Blood levels increased in renal failure
Nifedipine			
Nicardipine			
Verapamil			
<i>ACE-inhibitors</i>			
Captopril	} Renal	Reduce dose if GFR <50 ml/minute Great caution if GFR <20 ml/minute	} Caution in renal insufficiency; may cause hyperkalaemia, proteinuria, rashes or fall in GFR Monitor renal function and potassium levels Renal failure may occur in patients with renal disease or on diuretics or NSAIDs Anaphylactoid reaction with AN69 haemodialysers Increased hepatobiliary elimination in renal failure
Enalapril			
Lisinopril			
Ramipril	Hepatic/renal	Reduce dose if GFR <30 ml/minute	
Fosinopril	Hepatic/renal	Reduce dose if GFR <10 ml/minute	
<i>Others</i>			
Digoxin	Renal	Reduce dose if GFR <50 ml/minute	Measure plasma levels
Lignocaine	Hepatic	Unchanged	
Disopyramide	Renal (hepatic)	↑ dosing interval if GFR <20 ml/minute	
Hydralazine	Hepatic	Unchanged	LE syndrome
Prazosin	Hepatic	Unchanged	
Doxazosin	Hepatic	Unchanged	
<i>Diuretics</i>			
Thiazides	Renal	Avoid if GFR <25 ml/minute	Ineffective in renal failure
Furosemide	Renal	Increase dose in renal impairment	Higher doses needed in renal failure. Interstitial nephritis
Spirolactone	Hepatic	Avoid if GFR <25 ml/minute	Ineffective in renal failure. Interstitial nephritis. Danger of hyperkalaemia
<b>Analgesics and drugs used in arthritis</b>			
Aspirin	Renal/hepatic	Unchanged	May exacerbate gastric bleeding in uraemia
Paracetamol	Hepatic	Unchanged	Metabolites accumulate in kidney
Codeine/ Dihydrocodeine	Hepatic	Unchanged	
Morphine/ Diamorphine	Hepatic	Unchanged	Caution in dialysis patients: metabolites accumulate and produce prolonged sedation



## جدول شماره ۳ (ادامه) DRUGS AND THE KIDNEY

Drug	Major excretion route <sup>2</sup>	Dosage modification in renal failure	Toxic effects and comments <sup>3</sup>	
<b>NSAIDs</b>				
Azapropazone	Renal	Reduce dose if GFR <50 ml/minute	All members of this group may cause acute renal insufficiency in certain patients (see text). Also reported are acute interstitial nephritis, minimal change nephropathy, hyperkalaemia, gastrointestinal bleeding and renal papillary necrosis. Monitor renal function especially in elderly patients	
Diclofenac	Hepatic	Unchanged		
Diflunisal	Renal	Reduce dose if GFR <50 ml/minute		
Fenoprofen	Renal	Avoid if GFR <20 ml/minute		
Ibuprofen	Hepatic	Reduce dose if GFR <50 ml/minute		
Indomethacin	Hepatic	Reduce dose if GFR <30 ml/minute		
Ketoprofen	Renal	Reduce dose if GFR <30 ml/minute		
Mefenamic acid	Renal/hepatic	Reduce dose if GFR <50 ml/minute		
Naproxen	Renal/hepatic	Avoid if GFR <20 ml/minute		
Tolmetin	Renal	Reduce dose if GFR <50 ml/minute		
Pericillamine	Renal	Avoid if GFR <20 ml/minute		
Gold	Renal	Reduce dose if GFR <30 ml/minute		Membranous nephropathy. LE syndrome. Check for proteinuria
Allopurinol	Renal	Avoid if GFR <30 ml/minute		Membranous nephropathy. Tubular damage. Check for proteinuria
<b>Immunosuppressive and anti-neoplastic drugs</b>				
Azathioprine	Renal	Reduce dose if GFR <50 ml/minute	Interstitial nephritis	
Busulphan	Hepatic	Unchanged	Drug effect increased by allopurinol. Metabolites excreted by kidney	
Cyclophosphamide	Hepatic (renal)	Unchanged	Haemorrhagic cystitis, carcinoma of bladder	
Cytarabine	Hepatic (renal)	Unchanged	Metabolites excreted by kidney	
Doxorubicin	Hepatic	Unchanged		
Fluorouracil	Hepatic (renal)	Unchanged		
Melphalan	Hepatic	Unchanged		
Methotrexate	Renal (hepatic)	Avoid if GFR <30 ml/minute	Monitor renal and hepatic function. Nephrotoxic	
Vincristine	Hepatic	Unchanged	Nephrotoxicity reported. Inappropriate anti-diuretic hormone syndrome reported	
Cisplatin	Renal (hepatic, gastrointestinal)	Increase dose interval if GFR <50 ml/minute	Nephrotoxicity is cumulative. Pretreatment hydration essential	
Carboplatin	Renal	Avoid if GFR <20 ml/minute	?Less nephrotoxic than cisplatin	
Cyclosporin	Renal	Reduce dose if GFR <50 ml/minute	Tremor, hair growth, hypertension. Nephrotoxicity lower with smaller doses. Plasma levels helpful. Important drug interactions (see text)	

<sup>1</sup> This figure provides only guide-lines. Doses may need to be further modified for individual patients. More details may be available in drug data sheets.

<sup>2</sup> Major excretion routes: 'renal' denotes that the drug or a pharmacologically active metabolite is excreted via the kidney. Other important routes of excretion are given in parentheses.

<sup>3</sup> Toxic effects and comments relate to toxic effects on the kidney and any non-renal effects which may be enhanced in renal failure.

<sup>4</sup> GFR = glomerular filtration rate.

<sup>5</sup> LE = lupus erythematosus.





## DRUGS AND THE KIDNEY (جدول شماره ۳ ادامه)

Guide-lines for the modification of drug doses in renal failure<sup>1</sup>

Drug	Major excretion route <sup>2</sup>	Dosage modification in renal failure	Toxic effects and comments <sup>3</sup>
<b>Antimicrobial agents</b>			
<i>Aminoglycosides</i>	Renal	Give initial dose according to nomogram and adjust dose according to plasma levels ↑ dosing interval if GFR <sup>4</sup> <50 ml/minute	All members of this group are nephrotoxic and ototoxic. Avoid if possible in elderly or patients with renal impairment
Gentamicin			
Netilmicin			
Tobramycin			
Amikacin			
<i>Cephalosporins</i>			
Cephalexin	Renal	↑ dosing interval if GFR <10 ml/minute	Generally safe in patients with impaired renal function. Follow recommendations in data sheets Long half-life
Cefaclor	Renal (hepatic)	Reduce dose if GFR < 10 ml/minute	
Cefotaxime	Renal (hepatic)	↑ dosing interval if GFR <10 ml/minute	
Cefuroxime	Renal	↑ dosing interval if GFR <10 ml/minute	
Ceftazidime	Renal	↑ dosing interval if GFR <30 ml/minute	
Ceftriaxone	Renal	None required if hepatic function normal	
<i>Penicillins</i>			
Ampicillin/ Amoxicillin	Renal	↑ dosing interval if GFR <10 ml/minute	Interstitial nephritis
Co-amoxiclav			
Flucloxacillin	Renal (hepatic)	Unchanged	Penicillins are generally safe in patients with impaired renal function
Azlocillin	Renal (hepatic)	↑ dosing interval if GFR <30 ml/minute	
Mezlocillin	Renal (hepatic)	↑ dosing interval if GFR <30 ml/minute	
Ticarcillin	Renal	↑ dosing interval if GFR <30 ml/minute	
Piperacillin	Renal	↑ dosing interval if GFR <30 ml/minute	
<i>Others</i>			
Erythromycin	Hepatic	Unchanged	Maintain good hydration
Sulphonamides	Hepatic	Unchanged	
Trimethoprim	Renal	↑ dosing interval if GFR <40 ml/minute Halve dose if GFR <10 ml/minute	
Nalidixic acid	Renal (hepatic)	Avoid if GFR <20 ml/minute (Ineffective)	Toxic metabolites
Nitrofurantoin	Renal	Avoid if GFR <40 ml/minute (Ineffective)	Metabolites cause peripheral neuropathy
Ciprofloxacin	Renal	Halve dose if GFR <30 ml/minute	
Metronidazole	Gastrointestinal/ hepatic	Unchanged	
Vancomycin	Renal	↑ dosing interval if GFR <50 ml/minute	Nephrotoxic and ototoxic. Measure plasma levels
Tetracycline	Renal (hepatic)	Avoid if possible	Interstitial nephritis Safe in renal disease May cause renal impairment; red discoloration of urine in children
Minocycline	Hepatic	Avoid if possible	
Doxycycline	Renal (hepatic)	↑ dosing interval if GFR <50 ml/minute	
Imipenem/ Cilastatin	Renal	↑ dosing interval if GFR <30 ml/minute	
<b>Anti-tuberculous drugs</b>			
Ethambutol	Renal	↑ dosing interval if GFR <50 ml/minute	Visual damage (optic neuritis) dose-related. Measure plasma levels
Isoniazid	Hepatic/renal	Unchanged	LE <sup>3</sup> syndrome
Rifampicin	Hepatic	Unchanged	Hepatotoxic. Interstitial nephritis and acute tubular necrosis may occur
<b>Anti-viral drugs</b>			
Acyclovir	Renal	↑ dosing interval if GFR <25 ml/minute (IV) or <10 ml/minute (oral)	May cause renal impairment, especially in dehydrated patient. Maintain hydration