داروها و کلیه

دکتر مرتضی ثمینی
گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی ـ دانشگاه علوم پزشکی تهران

مصرف توأم ضد دردها مثلاً آسپیرین و ایندومتاسین همراه با پیدایش نکروز 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.

کلیه راه نهایی 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 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 جزیی 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

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

«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.»

داروها و متابولیت‌های آنها بطور انتخابی توسط سلولهای لوله‌های کلیوی گرفته و تغلیظ می‌شوند. غلظت‌های زیاد داخل سلولی مخصوصاً در قسمت مرکزی کلیه بوجود می‌آید که هیپرتونیک و نسبتاً بدون رگ می‌باشد. بنابراین تعجب‌آور 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 می‌تواند منجر به واسکولیت، نفریت بینابینی یا گلومرولونفریت شود. بعضی از داروها نیز با دهیدراته کردن یا انسداد حالبها منجر به آسیب کلیوی می‌شود.

اثرات اصلی داروها روی کلیه شامل موارد زیر است که به ترتیب شرح داده می‌شوند:

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

۲ـ بیماری انسدادی مجاری ادراری

۳ـ آسیب آلرژیک یا ایمونولوژیک (که منجر به واسکولیت، نفریت بینابینی و گلومرولونفریت می‌شود)

۴ـ سمیت کلیوی مستقیم (که منجر به آسیب حاد لوله‌ای یا بینابینی و نکروز نوک هرمهای کلیوی می‌شود)

۱ ـ اثرات پیش کلیوی

دفع آب و الکترولیت: با مصرف زیاد داروهای مدر و مسهل ایجاد می‌شود. درمان با مدرها یکی از علل مهم پذیرش به بیمارستان با آسیب کلیوی بویژه در افراد مسن است ولی بندرت نارسایی شدید کلیوی ایجاد می‌شود 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 می‌توانند با کم کردن بیشتر پرفیوژن کلیوی اثرات پیش کلیوی را تشدید نمایند.

افزایش کاتابولیسم: گلوکوکورتیکوئیدها با افزایش دادن کاتابولیسم باعث افزایش اوره خون می‌شوند. عملکرد کلیوی (که با اندازه‌گیری کردن کلیرنس کره‌آتی‌نین مشخص می‌شود) معمولاً تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد مگر آنکه دهایدریشن یا آسیب کلیوی وجود داشته باشد. تتراسایکلین‌ها شرکت اسیدهای امینه در سنتز پروتئین‌ها را مهار کرده (اثر آنتی ـ آنابولیک) و موجب آسیب کلیوی و افزایش اوره خون

می‌شوند. 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 می‌یابد. بنابراین در بیماران با آسیب کلیوی باید از مصرف تتراسایکلین‌ها اجتناب شود جز داکسی - سایکلین که اثرات آنتی - آنابولیک حداقل دارد و حتی در صورت وجود نارسایی کلیوی نیز بسرعت از بدن دفع می‌شود.

انسداد رگ : انسداد شریانی یا وریدی می‌تواند با استروژن درمانی از جمله قرصهای ضد بارداری خوراکی اتفاق افتد. این عارضه معمولاً برگشت‌پذیر است ولی گاهی منجربه نارسایی حاد کلیوی می‌شود.

تغییر در همودینامیک کلیوی : داروهای مهار کننده آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین (ACEI) می‌توانند از طریق اثرات گشادکنندگی خودروی شریان وابران گلومرولی، تغییر در همودینامیک کلیوی ایجاد کنند.

۲ - بیماری انسدادی مجاری ادراری

انسداد در کلیه‌ها ممکن است با فیبروز، پیدایش سنگ ریزه‌ها یا لخته خون در حالبها ایجاد شده و یا بوسیله مسدود شدن لوله‌ها (Tubular blockage) ایجاد شود که همه اینها می‌توانند از مصرف دارو نتیجه شود. در جستجو برای بیماری کلیوی باید وجود انسداد ترجیحاً توسط Ultrasound Scanning، رد شده 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 هرمهای کلیوی ریخته شده از عوارض نفروتاپی مربوط به ضد دردها هستند.

مسدود شدن لوله‌های کلیوی

کریستالوری : در ضمن درمان بیماریهای میلوپرولیفراتیو توسط داروهای ضد سرطان، اسیداوریک ممکن است در لوله‌های کلیوی رسوب کند. اگر آلوپورینول چند روز قبل از درمان با داروهای ضد سرطان تجویز شده و بیمار مقدار زیاد مایعات دریافت کند، ممکن است ار 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 می‌تواند باعث کریستالوری شود ولی نارسایی کلیوی

بندرت اتفاق می‌افتد.

پروتئین بنس جونس (Bence - Jones) می‌تواند در لوله‌های کلیوی بیماران مبتلا به مالتیپل میلوما[1] یا میلومای پراکنده، رسوب کند، بویژه موقعی که بدن آنها کم آب شده باشد. در بیماران مبتلا به میولما، عکس‌برداری از دستگاه ادراری با بکار بردن مواد حاجب اشعه ایجاد نارسایی‌های کلیوی می‌کند، که سابقاً به دهایدریشن بیمار نسبت داده می‌شد ولی امروزه معلوم شده که در بیمارانی که بخوبی آب به بدن آنها می‌رسد نیز آسیب عملکرد کلیوی ایجاد می‌شود. 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 ـ هورس فال (Tamm - Horsfall) توسط لوله‌های دیستال کلیوی ترشح می‌شود و پایه همه استوانه‌های لوله‌های ادراری را تشکیل می‌دهد. رسوب و انسداد مجاری لوله‌ای ممکن است در ضمن استفاده از مواد حاجب جهت مطالعات رادیولوژیک در بیماران دِهیدراته یا بیماران مبتلا به میلوما اتفاق افتد.

هموگلوبین: همولیز ناشی از دارو گاهی منجر به نارسایی حاد کلیوی می‌شود. این حالت در بیماران مبتلا به کمبود G6PD رخ می‌دهد که پریماکین، سولفونامیدها، کوتریموکسازول، آسپیرین و پاراستامول (استامینوفن) دریافت می‌کنند. ریفامپین گاهی ایجاد همولیز شدید می‌کند.

نفروپاتی کلسیم و سنگریزه‌های کلیوی: ویتامین D می‌تواند ایجاد هیپرکالسمی و رسوب کلسیم در کلیه شود و باید با احتیاط مصرف شود. ۱ و ۲۵ ـ دی هیدروکسی کالسیفرول (کلسی تریول) و آلفاکلسیدول سالمتر از فرآورده‌های اولیه ویتامین D هستند ولی غلظت کلسیم پلاسما باید زیر نظر باشد. استازولامید می‌تواند اسیدوز لوله‌های کلیوی ایجاد کند که می‌تواند همراه با نفروکالسینوز و سنگریزه‌های فسفات کلسیم باشد. سنگریزه‌های کلیوی گاهی پس از مصرف مقادیر زیاد ویتامین D، آنتاسیدهای حاوی کلسیم، سیلیکاتها (سنگهای سیلیسی) و داروهای افزایش دهنده دفع اورات (سنگهای اورات) گزارش شده‌اند. گاهی نفروپاتی گزانتین در درمان با آلوپورنیول ایجاد می‌شود.

«داروهای مختلفی که از لحاظ ساختمانی ارتباطی با هم ندارند، موجب آسیب گلومرولی می‌شوند که همراه با رسوب ایمونو-گلوبولین‌ها و کمپلمان در طول غشاء پایه گلومرولی و در عروق خونی است.»

اثرات کلیوی ACEIs

مهار کننده‌های ACE به صورت روزافزونی برای درمان هیپرتانسیون و نارسایی قلبی نسخه می‌شوند ولی در بیماران مبتلا به آسیب

کلیوی یا آترواسکلروز عمومی باید با احتیاط مصرف شوند. مهار کننده‌ای ACE، تبدیل آنژیوتانسین I 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، مهار کننده‌های 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 مهار کننده‌های ACE کم می‌شود، ولی در بیماران با آسیب کلیوی شدیدتر یا تنگی شریان کلیوی، مهار کننده‌های ACE می‌تواند موجب آسیب ناگهانی عملکرد کلیوی شده و گاهی منجر به نارسایی برگشت‌ناپذیر کلیوی شود. در این بیماران، آنژیوتانسین II در کلیه برای منقبض کردن شریان گلومرولی وابران و ابقاء فیلتراسیون گلومرولی عمل می‌کند. مهار کننده‌های ACE، با از بین بردن این اثر و ایجاد گشادی شریان وابران، 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 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 بیمارانی 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 مهار کننده‌های ACE احتمالاً کمتر از ۱ در صد است ولی ممکن است در بیماران با بیماری کلیوی دو طرفه به ۲۵ درصد برسد. مصرف همزمان داروهای مدر یا داروهای شبه آسپیرینی با مهار کننده‌های ACE، خطر آسیب کلیوی را زیاد می‌کند. مصرف توام مدرهای نگهدارنده پتاسیم با این داروها خطرناک است زیرا مهار کننده‌های ACE نیز باعث هیپرکالمی می‌شوند. کاپتوپریل با دوزهای بزرگ می‌تواند باعث نفروپاتی مامبرانوس شود

- 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 موجوددر ساختمان این دارو است. این عارضه امروز با مصرف دوزهای کمتر این دارو بندرت ایجاد می‌شود.

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

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

۳ـ 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.

نفریت بینابینی حاد عادی‌تر از واسکولیت 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 منجربه 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. نفریت بینابینی بیشتر با پنی‌سیلین‌ها مخصوصاً متی سیلین، آمپی‌سیلین و بنزیل پنی‌سیلین و مدرها (مخصوصاً فروزومایدِ) دیده می‌شود. همچنین توسط آلوپورینول ریفامپین، سولفونامیدها، کوتریموکسازول، سفالوسپورینها، لیتیم، فنی - توئین و فن ایندیون ایجاد می‌شود. نفریت بینابینی یکی از اثرات جانبی مهم داروهای شبه آسپیرینی است.

آسیب گلومرولی

گلومرولونفریت ناشی از دارو : داروهای

مختلفی که از لحاظ ساختمانی، ارتباطی با هم ندارند موجب آسیب گلومرولی می‌شوند که همراه با رسوب ایمونوگلوبولین‌ها و کمپلمان در طول غشاء پایه گلومرولی و در عروق خونی است، آسیب ایمونولوژیک یا توسط ایمون کمپلکس‌های موجود در جریان خون و یا توسط القاء یک سری اُتوآنتی بادیها واسطه‌گری می‌شوند که با آنتی‌ژنهای کلیوی ترکیب می‌شوند. گلومرولونفریت 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 گلومرول را نشان نمی‌دهد ولی ممکن است همراه با نفریت بینابینی باشد. املاح طلا و پنی‌سیلامین 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 ایزونیازید. این سیندرم با متیل دوپا، پنی‌سیلامین، فنی‌توئین، پریمیدون و اتوسوکسیمید به دفعات کمتر دیده می‌شود. 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 C_3 در مزانگیوم گلومرولی است. تظاهرات LE ناشی از دارو خفیف‌تر از LE خودبخودی است و معمولاً برگشت‌پذیر 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 اتوآنتی - بادیها در LE ناشی از دارو بیشتر بر علیه یک کمپلکس هیستون دی مر H_{2A} - H_{2B} و DNA ساخته می‌شوند. وجود آنتی‌بادیهای آنتی - هیستون در غیاب سایر آنتی‌بادیها نشان می‌دهد که سیندرم LE ناشی از دارو است.

۴ـ سمیت کلیوی مستقیم

الف ـ 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 نوموگرامهایی وجود دارد که با توجه به سن، وزن و غلظت کره‌آتی‌نین پلاسمایی بیمار به راحتی دوز آغازی دارو برای بیمار را بدست می‌دهند و دوزهای بعدی باید بر حسب غلظت پلاسمایی دارو تنظیم گردد. اثرات سمی آنها روی کلیه با مصرف همزمان سایر داروهای نفروتوکسیک تشدید می‌شود.

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

فروزومایید می‌تواند سمیت کلیوی آمینوگلیکوزیدها، سفالوسپورینها و پلی‌میکسین‌هارا تشدید کند. آمفوتریسین B، داروی ضد قارچی است که موجب آسیب حاد لوله پروکسیمال و دیستال شده و منجربه اسیدوز لوله‌ای، هیپوکالمی و نفروکالسینوز 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

بدنبال رادیوگرافی با ماده حاجب (Contrast radiography)، بویژه در بیماران مبتلا به دیابت، یرقان، میلوما، دهیدراته و یا در بیماران با بیماریهای قبلی کلیوی، نارسائی حاد کلیوی ممکن است ایجاد شود. بیماری کبدی، زمان دفع ماده حاجب از کلیه‌ها را طولانی می‌کند و منجربه 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 آیوپرومایید) 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

radiography) از جمله CT Scanning می‌شوند 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 می‌کنند : امروزه سیکلوسپورین وسیعاً برای جلوگیری از پس زده شدن عضو پیوند زده شده در بیماران پیوند زده شده بکار می‌رود. علاوه بر این برای درمان سوریازیس، اگزما، آرتریت روماتوئید و سیندرم نفروتیک صعب‌العلاج بکار می‌رود. سیکلوسپورین سمیت کلیوی دارد و دوز آن باید با احتیاط زیاد تنظیم شود تا اثر درمانی بدون آسیب کلیوی ایجاد کند. سیکلوسپورین با غلظت‌های خونی بیشتر از ۴۰۰ng/ml، ایجاد آسیب لوله‌ای و بینابینی می‌کند در حالی که غلظت‌های کمتر از ۲۰۰ng/ml در بیماران با پیوند عضو، همراه با افزایش خطر Chronic rejection بوده است. غلظت خونی سیکلوسپورین توسط آلوپورینول، سایمتیدین، امپرازول، اریترومایسین، مسدود کننده‌های کانال کلسیم، فلوکونازول، کتوکونازول و قرصهای ضد بارداری خوراکی افزایش می‌یابد. غلظت خونی سیکلوسپورین توسط ریفامپین، کاربامازپین و فنیتوئین کم می‌شود. سمیت کلیوی سیکلوسپورین با آمینوگلیکوزیدها، وانکومایسین و داروهای شبه آسپیرینی زیاد می‌شود، داروهای شبه آسپیرین باعث آسیب مستقیم لوله‌ای و بینابینی می‌شوند.

نفروز اسموتیک : مانیتول و دکسترانهای با وزن ملکولی کوچک باعث تورم و واکوئل‌سازی در سلولهای لوله پروکسیمال می‌شوند. دکسترانهای با وزن ملکولی کوچک باعث نارسایی حاد کلیوی شده‌اند و نباید در بیماران مبتلا به اولیگوری یا در شروع نارسایی کلیوی مصرف شوند.

سیندرمهای لوله دیستال : داروهای بیهوش کننده فلوردار مثل متوکسی فلوران می‌توانند بویژه در بیماران چاق باعث آسیب حاد لوله دیستال شده و منجربه پلی‌اوری و هیپرناترمی شوند. این عارضه با اینفلوران و هالوتان کمتر رخ می‌دهد.

«خوردن طولانی مدت مخلوطهای ضد درد باعث نکروز نوک هرمهای کلیوی و نفریت بینابینی می‌شود. آسیب کلیوی وابسته به دوز است، ولی حساسیت ژنتیکی نیز می‌تواند مهم باشد.»

املاح لیتیم می‌توانند باعث دیابت بی‌مزه نفروژنیک شوند که به وازوپرسین و آلدوسترون پاسخ نمی‌دهد. پلی‌اوری و کم آب شدن بدن منجربه سلسله حوادثی می‌شود که نهایتاً به آسیب کلیوی و بالا رفتن غلظت پلاسمایی لیتیم می‌شود. با این دارو نارسایی حاد و مزمن کلیوی هر دو ایجاد می‌شوند. املاح لیتیم، همچنین ممکن است ایجاد اسیدوز لوله‌ای،

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 کلرتتراسایکلین نیز باعث ایجاد دیابت بی‌مزه می‌شود. این دارو برای درمان سیندرم ترشح نامناسب هورمون ضد ادرار بکار می‌رود ولی باید برای اجتناب از کم آب شدن بدن و پیدایش نارسایی حاد کلیوی، احتیاط شود.

آسیب کلیوی ناشی از ضد دردها

فرآورده‌های ضد درد یکی از علل اصلی ایجاد آسیب حاد و مزمن کلیوی هستند. آسیب حاد کلیوی ممکن است از واکنشهای آلرژیک به اثرات سمی مستقیم یا یک کم شدن ناگهانی در جریان خون ایجاد شود. آسیب مزمن پس از مصرف طولانی مخلوطهای ضد درد دیده می‌شود (نفروپاتی آنالژزیک). داروهای شبه آسپیرینی را می‌توان به عنوان یک علت احتمالی نارسایی کلیوی در بیمار مسن یا مبتلا به آرتریت دانست. این داروها همچنین ممکن است خونریزی گوارشی ایجاد کنند و خونریزی ناشی از اورمی را تشدید می‌کند. در همه بیماران مسنی که داروهای شبه آسپیرینی می‌گیرند باید عملکرد کلیوی با احتیاط زیر نظر بوده و کره‌آتی‌نین خون بطور مرتب اندازه‌گیری شود.

الف ـ آسیب حاد

بی کفایتی کلیوی : داروهای شبه آسپیرینی عمدتاً از طریق مهار سنتز پروستاگلاندین‌ها عمل می‌کنند. پروستاگلاندین‌ها در کلیه‌ها به عنوان مواد گشادکننده رگ عمل می‌کنند که در شخص سالم احتمالاً نقش کوچکی را ایفا می‌کنند ولی در شرایطی که پرفیوژن کلیوی کم شود (جدول ۲) تولید پروستا گلاندین‌های کلیوی زیاد می‌گردد 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، می‌تواند 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 گاستروآنتریت شوند، اگر به مصرف داروهای شبه آسپیرینی ادامه دهند به طور ویژه‌ای در معرض خطر هستند. قطع فوری مصرف شبه آسپیرینی‌ها و آبرسانی به بدن معمولاً باعث برگشت عملکرد کلیه می‌شود وگرنه آسیب دائمی کلیوی می‌تواند ایجاد شود.

نکروز لوله‌ای : 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 می‌شود. آسیب لوله‌ای از ساخته شدن متابولیتهای سمی از طریق منواکسیژناز وابسته به سیتوکرم P_{450} نتیجه می‌شود.

نفریت بینابینی : داروهای شبه آسپیرینی

- 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
- آرتریوا سکلروزیس
- بیماران مسن
  دیابتی‌ها
- لوپوس اریتماتوزسیتمیک
- مصرف همزمان با مهار کننده‌های ACE

جدول شماره (۲): عوامل خطر در پیدایش نارسایی حاد کلیوی توسط داروهای شبه آسپیرینی

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

گلومرولونفریت: نفروپاتی با حداقل تغییر با داروهای شبه آسپیرینی مختلف بویژه فنوپروفن ایجاد می‌شود. پروتئینوری معمولاً در محدوده نفروتیک است و بیوپسی، foot Process fusion را نشان می‌دهد. این غالباً با نفریت حاد بینابینی همراه است. مصرف دارو باید قطع شود و درمان با کورتیکواستروئید می‌تواند برای کمک به برگشت عارضه مصرف شود.

ب ـ آسیب مزمن (نفروپاتی ضد درد)

نفروپاتی ضد درد عادی‌ترین نوع آسیب کلیوی مزمن ناشی از دارو است و علت ۵ تا ۳۰ آسیب‌های کلیوی در بیمارانی است که دیالیز و یا پیوند کلیه می‌شوند. در کشورهایی که مصرف سرانه ضد دردها بالا است وقوع نفروپاتی آنالژریک در اُتوپسی زیاد می‌باشد.

اهمیت نفروپاتی ضد درد مربوط به سه مورد است:

الف ـ یکی قابل جلوگیری نارسایی مزمن کلیوی است.

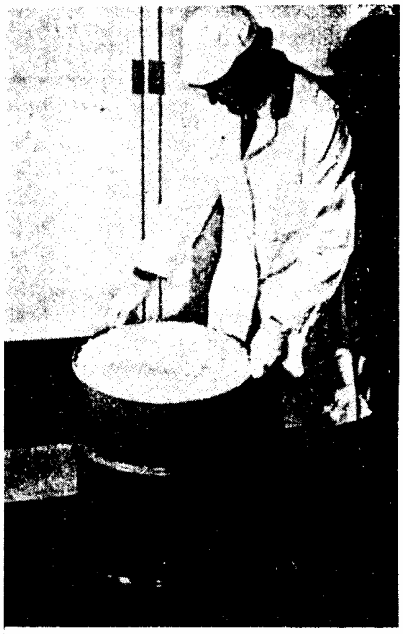
ب ـ قطع مصرف ضد درد غالباً منجربه تثبیت یا اصلاح عملکرد کلیوی می‌شود.

ج ـ ادامه مصرف ضد درد منجربه آسیب پیشرونده کلیوی می‌شود.

خوردن طولانی مدت مخلوطهای ضد درد باعث نکروز نوک هرمهای کلیوی و نفریت بینابینی می‌شود. آسیب کلیوی وابسته به دوز است ولی حساسیت ژنتیکی نیز می‌تواند مهم باشد. نکروز پاپیلری می‌تواند بدنبال مصرف ۱ تا ۲ کیلوگرم ضد درد ایجاد شود که معادل ۶ قرص در روز به مدت ۳ تا ۵ سال می‌باشد.

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 آنالرژیک 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 "Lift" Psychological 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 هرمهای 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)

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

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

۲ ـ سیستم آنزیمی دخیل در دفاع بافتها در مقابل آسیب اکسید اتیورا مهار می‌کند.

مصرف ضد دردهای توام دیگر مثل آسپیرین و ایندومتاسین نیز همراه با پیدایش نکروز پاپیلری 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 ـ جذب بعضی از داروها از دستگاه گوارش آسیب می‌بیند.

۲ ـ حجم انتشار دارو ممکن است کم شود.

۳ ـ در اورمی و هیپوپروتئینمی، برای تعداد زیادی از داروها، درجه اتصال به پروتئین کم می‌شود و این منجربه 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 برای آن غلظت‌های پلاسمایی پائین همراه با اثر درمانی رضایت بخش است مهم می‌باشد و غلظت‌های طبیعی ممکن است همراه با سمیت دارو باشد.

۴ ـ سرعت متابولیسم ممکن است کم شود.

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

۶ ـ 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 پاسیو 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 پلاسما یک راهنمای خوبی برای GFR

می‌باشد ولی ذکر این نکته مهم است که گرچه GFR با بالا رفتن سن کم می‌شود ولی غلظت پلاسمایی کره‌آتی‌نین به علت کم شدن توده عضلات بالا نمی‌رود.

داروهایی که اسیدهای آلی هستند به طور فعال توسط لوله‌های کلیوی ترشح می‌شوند و داروهای اسیدی مختلف برای این مکانیسم ترشحی با همدیگر رقابت می‌کنند. به عنوان مثال اگر همراه متوترکسات، از سالیسیلاتها، سولفونامیدها، پنی‌سیلین‌ها، ایندومتاسین، تیازیدها و مدرهای لوپ استفاده شود غلظت‌های سمی متوترکسات ایجاد می‌شود. داروهایی که بازهای آلی هستند (مثل پروکائین‌آمید، کینین و آمیلورایدِ) نیز به طور فعال ترشح می‌شوند. 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. راهنمایی‌های زیر مهم هستند:

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

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

۳ ـ در صورت امکان از اندازه‌گیری غلظت خونی دارو برای تنظیم دوز استفاده کنید.

۴ ـ 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 ـ از دوره‌های درمان طولانی با داروهای سمی خودداری کنید.

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

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

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

پانویس :

۱ – میلومای پراکنده یا تومور بدخیم مغز استخوان که همراه با دفع پروتئین بنس ـ 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 ـ شینی، م و همکاران. شیمی درمانی (۹۷ ـ ۹۶، ۱۳۷۴)

DRUGS AND THE KIDNEY

جدول شماره ۳

Drug	Major excretion route[2]	Dosage modification in renal failure	Toxic effects and comments[3]
Anti-fungal drugs			
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	
Ketoconazole	Hepatic	Unchanged	Interacts with cyclosporin causing high plasma levels
Fluconazole	Renal	↑ dosing interval if GFR <40 ml/minute	
Anti-arrhythmics and anti-hypertensives			
β-blockers			
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	
Calcium channel blockers			
Diltiazem	Hepatic	Unchanged	Maintain renal blood flow
Nifedipine			Blood levels increased in renal failure
Nicardipine			
Verapamil			
ACE-inhibitors			
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
Enalapril			
Lisinopril			
Ramipri	Hepatic/renal	Reduce dose if GFR <30 ml/minute	Anaphylactoid reaction with AN69 haemodialysers
Fosinopril	Hepatic/renal	Reduce dose if GFR <10 ml/minute	Increased hepatobiliary elimination in renal failure
Others			
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	
Diuretics			
Thiazides	Renal	Avoid if GFR <25 ml/minute	Ineffective in renal failure
Frusemide	Renal	Increase dose in renal impairment	Higher doses needed in renal failure. Interstitial nephritis
Spironolactone	Hepatic	Avoid if GFR <25 ml/minute	Ineffective in renal failure. Interstitial nephritis. Danger of hyperkalaemia
Analgesics and drugs used in arthritis			
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

DRUGS AND THE KIDNEY — جدول شماره ۳ (ادامه)

Drug	Major excretion route[2]	Dosage modification in renal failure	Toxic effects and comments[3]
NSAIDs			
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 Avoid if GFR <20 ml/minute	
Fenoprofen	Renal	Reduce dose if GFR <50 ml/minute	
Ibuprofen	Hepatic	Reduce dose if GFR <30 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 Avoid if GFR <20 ml/minute	
Naproxen	Renal/hepatic	Reduce dose if GFR <50 ml/minute Avoid if GFR <20 ml/minute	
Tolmetin	Renal	Reduce dose if GFR <30 ml/minute	
Penicillamine	Renal	Avoid if GFR <30 ml/minute	Membranous nephropathy. LE syndrome. Check for proteinuria
Gold	Renal	Avoid if GFR <30 ml/minute	Membranous nephropathy. Tubular damage. Check for proteinuria
Allopurinol	Renal	Reduce dose if GFR <20 ml/minute	Interstitial nephritis
Immunosuppressive and anti-neoplastic drugs			
Azathioprine	Hepatic	Unchanged	Drug effect increased by allopurinol. Metabolites excreted by kidney
Busulphan	Hepatic	Unchanged	
Cyclo-phosphamide	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 Avoid if GFR <20 ml/minute	Nephrotoxicity is cumulative. Pretreatment hydration essential
Carboplatin	Renal	Reduce dose if GFR <50 ml/minute Avoid if GFR <20 ml/minute	?Less nephrotoxic than cisplatin
Cyclosporin	Hepatic	Reduce dose if GFR falls	Tremor, hair growth, hypertension. Nephrotoxicity lower with smaller doses. Plasma levels helpful. Important drug interactions (see text)

[1] 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.

[2] 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.

[3] Toxic effects and comments relate to toxic effects on the kidney and any non-renal effects which may be enhanced in renal failure.

[4] GFR = glomeruler filtration rate.

[5] LE = lupus erythematosus.

DRUGS AND THE KIDNEY جدول شماره ۳ (ادامه)

Guide-lines for the modification of drug doses in renal failure[1]

Drug	Major excretion route[2]	Dosage modification in renal failure	Toxic effects and comments[3]
Antimicrobial agents			
Aminoglycosides			
Gentamicin	Renal	Give initial dose according to nomogram and adjust dose according to plasma levels ↑ dosing interval if GFR[4] <50 ml/minute	All members of this group are nephrotoxic and ototoxic. Avoid if possible in elderly or patients with renal impairment
Netilmicin			
Tobramycin			
Amikacin			
Cephalosporins			
Cephalexin	Renal	↑ dosing interval if GFR <10 ml/minute	Generally safe in patients with impaired renal function. Follow recommendations in data sheets
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	Long half-life
Ceftriaxone	Renal	None required if hepatic function normal	
Penicillins			
Ampicillin/ Amoxycillin Co-amoxiclav	Renal	↑ dosing interval if GFR <10 ml/minute	Interstitial nephritis
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	
Others			
Erythromycin	Hepatic	Unchanged	
Sulphonamides	Hepatic	Unchanged	Maintain good hydration
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	
Minocycline	Hepatic	Avoid if possible	Interstitial nephritis
Doxycycline	Renal (hepatic)	↑ dosing interval if GFR <50 ml/minute	Safe in renal disease
Imipenem/ Cilastatin	Renal	↑ dosing interval if GFR <30 ml/minute	May cause renal impairment; red discoloration of urine in children
Anti-tuberculous drugs			
Ethambutol	Renal	↑ dosing interval if GFR <50 ml/minute	Visual damage (optic neuritis) dose-related. Measure plasma levels
Isoniazid	Hepatic/renal	Unchanged	LE[5] syndrome
Rifampicin	Hepatic	Unchanged	Hepatotoxic. Interstitial nephritis and acute tubular necrosis may occur
Anti-viral drugs			
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