

# کینتیک دارو در بیماری کلیوی

دکتر محمد حسین پورغلامی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

## مقدمه

در نوشتار زیر به بعضی از داروهایی که در بیماران کلیوی «کینتیک تغییر یافته» پیدا می‌کنند پرداخته شده است.

## جذب و زیست دستیابی

زیست دستیابی نشاندهنده میزان ورود دارو به جریان عمومی خون می‌باشد. در ارتباط با زیست دستیابی داروها در بیماران کلیوی مطالعه کمی صورت گرفته است.

❖ یکی از عوامل مهم تعیین کننده غلظت دارو در بدن، چگونگی توزیع آن در بدن است. ❖

بعضی از مطالعات نشان داده‌اند که در بیماران اورمیک تخلیه معده کند می‌شود. از آن جا که اکثر داروها عمدتاً از روده کوچک جذب می‌شوند، بنابراین کاهش سرعت تخلیه معده منجر به تاخیر در رسیدن دارو به جریان عمومی خون و تاخیر در بروز اثرات درمانی خواهدگشت. از طرف دیگر نارسایی کلیوی ممکن است توان روده در جذب داروها را نیز کاهش دهد. اختلالات گوارشی نظیر تهوع و استفراغ و اسهال نیز در بیماران اورمیک شایع بوده که این مسئله

اثرات دارو در بدن رابطه مستقیم با مقدار داروی موجود در بدن دارد.

غلظت دارو در بدن علاوه بر دوز مصرفی به جذب، توزیع و به خصوص به سرعت دفع آن از بدن هم وابسته می‌باشد. دو راه عمده دفع دارو از بدن، دفع کبدی (متابولیزم و تغییر ساختمان) و یا کلیوی (بدون تغییر ساختمان) می‌باشد.

البته متابولیتهای حاصل از متابولیزم کبدی نیز عمدتاً از طریق کلیوی دفع خواهند گشت. به طور کلی معمولاً داروهای محلول در آب دفع کلیوی دارند. به عنوان مثال داروهای بسیار زیادی داریم که از میان آنها می‌توان به آنتی‌بیوتیکهایی چون آمینوگلیکوزیدها، پنی‌سیلین‌ها، سفالوسپورین‌ها، داروهای ضداسید نظیر  $H_2$  - بلوکرها، داروهای قلبی نظیر آتنولول و ... اشاره نمود. بسیاری از این داروها برای دفع از بدن وابسته به عملکرد طبیعی کلیه‌ها می‌باشند. بر این اساس کاهش عملکرد کلیوی منجر به کاهش سرعت دفع، افزایش غلظت پلاسمايي و به دنبال آن مسمومیت دارویی می‌شود. میزان تغییرات حاصل در کینتیک دارو بستگی به نوع داروی مصرفی، نوع بیماری کلیوی و شدت بیماری خواهد داشت.



نارسایی کلیوی تغییر یابند. تغییر در میزان اتصال دارو به پروتئینهای پلاسما می‌تواند مهم باشد زیرا درجه اتصال دارو بر حجم ظاهری توزیع دارو، میزان داروی آزاد برای اعمال اثرات فارماکولوژیک و میزان و سرعت دفع دارو از بدن تاثیر گذار است. در بیماران اورمیک سطح سرمی  $\alpha_1$  اسید گلیکوپروتئین تا ۳ برابر افزایش می‌یابد. این افزایش منجر به اتصال بیشتر دارو و در نتیجه کاهش درصد داروی آزاد در جریان خون خواهد شد. نکته قابل ذکر آن که داروی آزاد است که می‌تواند در بدن اثرات فارماکولوژیک خود را اعمال کند و همینطور از طریق ارگانهای دفعی از بدن خارج گردد. در این زمینه می‌توان به کاهش اتصال کلیندامایسین اشاره نمود.

برعکس، در این بیماران میزان اتصال به دیگر پروتئین پلاسما یعنی آلبومین کاهش می‌یابد. علت این کاهش را کاهش سطح آلبومین، جابجا شدن دارو از آلبومین توسط متابولیت‌های تجمع یافته دارو، تغییر در ساختمان آلبومین و تولید سموم ناشی از اورمی ذکر کرده‌اند. پیش‌بینی میزان تغییر در اتصال دارو به آلبومین در بیماران با درجات مختلف نارسایی کلیوی امری دشوار است.

بنابراین لازم است که بیماران به صورت انفرادی و خصوصیات فردی مورد بررسی قرار گرفته و دوز مورد نیاز بیمار محاسبه و تجویز گردد. این مسئله به خصوص در مورد داروهایی که اتصال پروتئینی بالایی داشته و در بیماران

هم به نوبه خود ممکن است جذب داروها را تحت تاثیر قرار دهد. به علاوه در این بیماران، pH معده بالا می‌رود که دلیل این امر تبدیل اوره به

**☞ به نظر می‌رسد که نارسایی کلیوی تاثیری بر متابولیسم اکثر داروهایی که از طریق کونژوگاسیون یا اکسیداسیون دفع می‌شوند، نداشته باشد. ☞**

آمونیاک توسط آنزیم اوره‌آز و همینطور مصرف داروهای قلیایی کننده نظیر بی‌کربنات سدیم و سیترات می‌باشد. بر این اساس زیست دستیابی داروهایی که جذب وابسته به pH دارند ممکن است تغییر یابد. مصرف داروهای آنتی‌اسید در بیماران کلیوی رایج بوده و مصرف همزمان این داروها با بعضی آنتی‌بیوتیکها منجر به کاهش جذب و زیست دستیابی آنتی‌بیوتیک مربوطه خواهد گشت. در این رابطه کاهش زیست دستیابی داروهایی چون آمپی‌سیلین، ایزونیاژید، سولفونامیدها و فلوروکینولون‌ها تاکنون گزارش شده است.

### توزیع

یکی از عوامل مهم تعیین کننده غلظت دارو در بدن، چگونگی توزیع آن در بدن می‌باشد. حجم ظاهری توزیع دارو به عوامل متعددی از جمله اتصال دارو به پروتئینهای پلاسما، اتصال به و تجمع در بافتها و حجم کل آب بدن بستگی دارد. این فاکتورها ممکن است که در بیماران مبتلا به



اورمیک میزان اتصالشان به آلبومین تغییر یافته و همینطور دفع آنها از بدن از طریق کلیه‌ها می‌باشد اهمیت بیشتری دارد.

### متابولیزم

بعضی از داروها ابتدا در کبد متابولیزه شده و سپس متابولیت‌های حاصل از آن از طریق کلیه‌ها دفع می‌شوند و بعضی دیگر بدون متابولیزم یا تغییر شکل از طریق کلیه‌ها دفع می‌گردند. گزارشاتی در مورد تغییر میزان دفع کلیوی داروها به صورت متابولیت و یا به صورت اولیه (تغییر شکل نیافته) در نارسایی کلیوی وجود دارد.

### در ارزیابی فیلتراسیون گلومرولی، بهترین نشانگر، استفاده از اینولین داخل وریدی است. ۶۶

به نظر می‌رسد که نارسایی کلیوی تأثیری بر متابولیزم اکثر داروهایی که از طریق کونژوگاسیون یا اکسیداسیون دفع می‌شوند نداشته باشد.

البته در بعضی موارد تسریع در واکنش‌های اکسیداسیون دیده شده است. از طرف دیگر در نارسایی کلیوی امکان کاهش متابولیزم از طریق احیا و هیدرولیز داروهای استری وجود دارد. مکانیزم‌های مطرح شده برای این کاهش در متابولیزم را تجمع فاکتورهای مهار کننده ناشی از اورمی و رقابت این فاکتورها با اتصال پروتئینی

و انتقال داروهای آنیونی به درون کبد ذکر کرده‌اند.

از طرف دیگر، تجمع فاکتورهای ناشی از اورمی ممکن است اثری مهارتی بر متابولیزم داروها داشته باشد. در قسمت قشری کلیه بسیاری از آنزیم‌هایی که در متابولیزم داروها شرکت دارند یافت می‌شوند، گرچه تاکنون اثرات بیماری کلیوی بر این آنزیم‌ها به خوبی روشن نشده است اما گزارشاتی مبنی بر کاهش عملکرد این آنزیم‌ها در هیدرونفروز وجود دارد. از آن جا که بعضی از متابولیت‌های دارویی خود نیز دارای اثرات فارماکولوژیک می‌باشند، لذا در تجویز این قبیل داروها به بیماران کلیوی باید دقت نمود. به عنوان مثال بعضی متابولیت‌های کونژوگه (گلوکورونیده) مرفین دارای اثرات فارماکولوژیک هستند یا متابولیت‌های استیل سولفونامیدها اثرات فارماکولوژیک داروی اصلی را نداشته در حالیکه اثرات سمی آن را دارا می‌باشند.

### دفع کلیوی

بسیاری از داروها خصوصاً آنهایی که ساختمان شیمیایی نسبتاً آب دوست دارند، بدون تغییر شکل از طریق کلیه‌ها دفع می‌شوند. بنابراین غلظت این داروها در جریان خون بستگی مستقیم به عملکرد کلیوی دارد. دفع کلیوی داروها به سه فرآیند فیلتراسیون گلومرولی، ترشح توبولی و جذب مجدد بستگی دارد. بر حسب بیماری، یک یا همه این فرآیندها



یونیزاسیون دارو، تعداد نفرونهای سالم و سلامت غشاء زیرین گلومرولی بستگی دارد. در بیمارانی که تعداد قابل توجهی از نفرونهای خود را از دست داده‌اند سرعت دفع کلیوی داروهایی نظیر آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی کاهش می‌یابد. این داروها عمدتاً از طریق فیلتراسیون گلومرولی به همراه ادرار از بدن خارج می‌شوند. به همین لحاظ درمان عفونتهای مجاری ادراری بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی با آمینوگلیکوزیدها ممکن است دچار اشکال گردد، زیرا به علت کندی GFR غلظت دارو در سلولهای پارانشیم کلیوی و در ادرار به حد درمانی مناسب نخواهد رسید. از طرف دیگر مصرف همزمان داروهایی چون سالیسیلات‌ها، داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی و دیورتیک‌ها باعث رقابت در دفع از طریق ترشح توبولی خواهد شد. ترشح توبولی فرایندی اشباع‌پذیر است. بنابراین مصرف این آنتی‌بیوتیک‌ها به همراه داروهای ذکر شده در این دسته از بیماران باعث تاخیر هر چه بیشتر ورود آن به ادرار خواهد گشت.

عمده‌ترین رخداد در تغییر فارماکولوژیک داروها در بیماران اورمیک، در زمینه دفع کلیوی به وقوع می‌پیوندد. به طور کلی می‌توان گفت که تمامی داروهایی که دفع کلیوی بیش از ۵۰ درصد دارند به نحوی تحت تاثیر قرار خواهند گرفت. در قسمت بعد در مورد بعضی از داروهایی که در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی با تغییر کینتیک همراه هستند توضیحات مختصری داده خواهد شد.

در بیماران کلیوی می‌توانند تحت تاثیر قرار بگیرند.

## ●● عمده‌ترین رخداد در تغییر فارماکوکینتیک داروها در بیماران اورمیک، در زمینه دفع کلیوی به وقوع می‌پیوندد. ●●

بنابراین بسته به نوع بیماری، میزان تغییرات در دفع کلیوی داروها نیز تغییر خواهد یافت. به طور سنتی، بدون در نظر گرفتن ترشح توبولی، فقط میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR) اندازه‌گیری و در محاسبات تغییر دوز دارو منظور می‌گردد.

در ارزیابی فیلتراسیون گلومرولی، بهترین نشانگر، استفاده از اینولین داخل وریدی می‌باشد. در کلینیک از کلیرانس کراتینین به عنوان یک نشانگر داخلی جهت ارزیابی GFR استفاده می‌کنند اما از آن جا که کراتینین علاوه بر دفع از طریق فیلتراسیون گلومرولی از طریق ترشح توبولی و حتی راههای غیرکلیوی نیز دفع می‌شود لذا نشانگر دقیقی برای ارزیابی GFR نخواهد بود. با استفاده از جمع‌آوری ادرار و اندازه‌گیری غلظت کراتینین در آن و همینطور اندازه‌گیری غلظت سرمی کراتینین، کلیرانس کراتینین محاسبه می‌شود.

میزان حذف دارو از جریان خون توسط فیلتراسیون گلومرولی به وزن مولکولی دارو، درجه اتصال به پروتئینهای پلاسما،



## آمینوگلیکوزیدها

آمینوگلیکوزیدها عموماً بدون تغییر شکل از طریق ادرار دفع شده و دارای محدوده درمانی باریکی هستند. تجمع این داروها در بدن رابطه مستقیم با بروز عوارضی چون سمیت شنوایی و

● آمینوگلیکوزیدها عمدتاً بدون تغییر شکل از طریق ادرار دفع شده و دارای محدوده درمانی باریکی هستند. ●

سمیت کلیوی دارد. نارسایی کلیوی موجب افزایش احتمال بروز عارضه سمیت کلیوی می‌شود. به منظور استفاده صحیح از این داروها در بیماران کلیوی و تعیین دوز مناسب دارو بر حسب شرایط بیمار، نوموگرامهایی تهیه شده است. همچون سایر آمینوگلیکوزیدها، دوز درمانی استرپتومایسین در بیماران کلیوی را می‌بایست بر حسب شرایط تغییر داد، که در غیر این صورت بیمار ممکن است دچار صدمات غیر برگشت‌پذیر و ستیبولار گردد.

غلظت این دارو در بدن را باید به دقت تحت نظر داشت زیرا حتی دوز درمانی یک گرم در روز آن که اکنون جهت درمان سل به کار گرفته می‌شود، می‌تواند در بیماران کلیوی به حد غلظت‌های سمی برسد. مصرف خوراکی، داخل صفاقی و یا حتی جلدی نئومایسین برای مدت طولانی در بیماران کلیوی، همراه با بروز عوارض سمی این دارو بوده است.

## سفالوسپورین‌ها

به طور کلی سفالوسپورین‌ها را به عنوان داروهایی امن با محدوده درمانی بزرگ در نظر می‌گیرند و تاکنون رابطه مشخصی بین مقدار مصرفی و بروز مسمومیت پیدا نشده است. اکثر سفالوسپورین‌ها از طریق فیلتراسیون گلومرولی و ترشح توبولی وارد ادرار می‌شوند. موارد استثنا، داروهای سفتریاکسون، سفتازیدیم، سفوپرازون و موکسالاکتام می‌باشند.

به طور کلی، در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی، کلیرانس سفالوسپورین‌ها کاهش می‌یابد. در بیماران با ESRD که دیالیز می‌شوند سفالوسپورین‌ها را می‌توان به صورت هر ۲۴ ساعت تا ۴۸ ساعت یک بار استفاده نمود.

## پنی‌سیلین‌ها

اکثر پنی‌سیلین‌ها دفع کلیوی قابل توجهی دارند. این دفع از طریق فیلتراسیون گلومرولی و ترشح توبولی صورت می‌گیرد. بنابراین، کاهش عملکرد کلیه موجب تغییر در فارماکوکینتیک پنی‌سیلین‌ها خواهد گشت. درجه اتصال به پروتئین‌های پلاسمایی، پنی‌سیلین G و کلوکساسیلین در بیماران اورمیک کم می‌شود. در نارسایی کلیوی کلیرانس پنی‌سیلین، آمپی‌سیلین، آموکسی‌سیلین و کاربنی‌سیلین، کاهش یافته، نیمه عمر این داروها طولانی می‌شود. از طرف دیگر اورمی موجب افزایش



انسداد گردد.

### مسددهای گیرنده $H_2$ هیستامینی

سایمتیدین، رانیتیدین و فاموتیدین هر سه دفع کلیوی بیش از ۷۰ درصد دارند. به همین لحاظ در بیماران اورمیک، دفع این داروها کندتر شده و منجر به افزایش قابل توجه نیمه عمر می‌شود. لذا تغییر دوز مصرفی این داروها در این گروه از بیماران ضروری می‌باشد.

### متفرقه

دیورتیک‌های لوپ با دوز بالا داروهای ترجیحی در درمان نارسایی حاد یا مزمن کلیوی می‌باشند. خصوصیات کینتیکی و دینامیکی این داروها باعث بروز اثر بخشی بسیار بالا در این گروه از بیماران می‌شود. نیمه عمر و مدت اثر اکثر دیورتیک‌های لوپ وابسته به سرعت فیلتراسیون گلومرولی بوده و به همین دلیل در مبتلایان به نارسایی کلیوی، طولانی می‌شود. در بیمارانی که مشکلات همودینامیکی کلیوی دارند نظیر مبتلایان به نارسایی کلیوی، بیماری‌های عروقی، هیپرتانسیون، دیابت، نارسایی احتقانی قلب، بیماری کرونر، هیپراورسمی یا هیپرلیپیدمی، سرعت دفع ایبوپروفن کاهش یافته و در نتیجه سطح سرمی آن بالا می‌رود. به همین دلیل عوارض کلیوی ایبوپروفن در این قبیل بیماران ممکن است شدیدتر از سایر بیماران باشد. علاوه بر موارد فوق الذکر، دهها داروی دیگر

نفوذپذیری پنی‌سیلین‌ها از سدخونی مغزی گشته و موجب می‌شود، تا غلظت این داروها در سیستم اعصاب مرکزی بالا رود. این امر ممکن است به بروز عوارضی چون تحریک‌پذیری، تشنج و کوما منجر گردد.

### تتراسیکلین‌ها

از آن‌جا که تتراسیکلین، دمکلوسیکلین و اکسی‌تتراسیکلین دفع کلیوی دارند لذا نیمه عمر این داروها در بیماران با نارسایی کلیوی طولانی می‌شود.

### کوآتریموکسازول

کاهش اتصال پروتئینی سولفامتوکسازول و تری‌متوپریم باعث بزرگ شدن حجم ظاهری توزیع می‌گردد. تری‌متوپریم، سولفامتوکسازول و متابولیت‌های حاصل از متابولیزم آنها از طریق فیلتراسیون گلومرولی و

●● اکثر پنی‌سیلین‌ها دفع کلیوی قابل توجهی دارند. این نوع دفع از طریق فیلتراسیون گلومرولی و ترشح توبولی صورت می‌گیرد. ●●

ترشح توبولی در ادرار دفع می‌شوند. به همین دلیل کلیرانس این داروها در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی کاهش می‌یابد. استفاده از کوآتریموکسازول ممکن است منجر به کریستال‌آوری، ساخته شدن سنگهای کلیوی و



در لیست دارویی وجود دارند که دفع کلیوی داشته و در نتیجه در مبتلایان به نارسایی کلیوی دفعشان کاهش یافته و در صورت عدم اصلاح دوز مصرفی، بیمار دچار مسمومیت با آن دارو خواهد گشت. در این زمینه یادآوری دوباره دیگوکسین و لیتیموم بی اهمیت نخواهد بود.

دیگوکسین عمدتاً بدون تغییر شکل از طریق کلیه‌ها دفع می‌شود. به همین دلیل کاهش عملکرد کلیه‌ها منجر به افزایش غلظت پلاسمایی و بروز عوارض سمی -کشنده این دارو می‌شود. از آن جا که کلیرانس تام آن از بدن رابطه‌ای نزدیک با کلیرانس کراتینین دارد لذا با استفاده از این نشانگر و نمودگرامهای موجود می‌توان در جهت تنظیم دوز دارو بهره جست. لیتیموم یک کاتیون تک‌ظرفیتی کوچک است که جهت دفع از بدن، اصلاً نیاز به متابولیزم نداشته و تماماً از طریق کلیه‌ها به همراه ادرار از بدن خارج می‌شود. کلیرانس لیتیموم حدوداً ۲۰ درصد کلیرانس کراتینین است. لیتیموم از جمله داروهایی است که رابطه‌ای نسبتاً خوب بین غلظت پلاسمایی و اثرات درمانی -سمی آن وجود دارد. به همین دلیل اندازه‌گیری سطح پلاسمایی لیتیموم کمک موثری در تنظیم دوز درمانی مناسب بیمار خواهد بود. از طرف دیگر لیتیموم خود دارای اثرات ناخواسته بر کلیه‌ها می‌باشد، افزایش دفع ادرار (دیابت بی‌مزه نفروژنیک) که مقاوم به وازوپرسین می‌باشد، نفرت مزمن سلولهای بینابینی، گلومرولوپاتی و سندرم نفروتیک از جمله عوارض کلیوی این

دارو می‌باشند. علاوه بر این، دیورتیک‌ها (به خصوص تیازیدها) دفع کلیوی لیتیموم را نیز کاهش می‌دهند. لذا در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی در صورت نیاز به استفاده از لیتیموم استفاده از این دارو می‌بایست با دقت هر چه بیشتر و نظارت مستمر صورت پذیرد.

### نتیجه‌گیری

در مبتلایان به نارسایی کلیوی بر حسب درجه نارسایی، دفع کلیوی داروها به خصوص داروهای محلول در آب کاهش می‌یابد. عدم توجه به این مهم، موجب مسمومیت و حتی مرگ بیمار خواهد شد. میزان تغییر در دفع کلیوی از دارویی به داروی دیگر و از بیماری به بیمار دیگر متفاوت خواهد بود. در نتیجه به هنگام استفاده از دارو در این بیماران نظارت و ارزیابی دقیق روند درمان و اصلاح دوز مصرفی امری اجتناب‌ناپذیر می‌باشد.

### منابع:

1. Chen , C.Y. Chen C.S. : Stereoselective disposition of ibuprofen in patients with compromised renal haemodynamics. Br.J. Clin. Pharmacol. 40(1): 1995; 67 - 72
2. Fillentre , J.P. : Singlas , E. & Pharmacokinetics of newer drugs in patients with renal impairment. Clin. Pharmacokinet. 1991; 20(4): 293 - 310
3. St Peter , W.L. Redic - Kill , K.A. & Halstesson , C.E. : Clinical Pharmacokinetics of antibiotics in patients with impaired renal function. Clin. Pharmacokinet. 1992; 22(3): 169 - 210
4. Rinler , T. Kramer , B. & Muller , G.A. : The efficacy of diuretics in acute and chronic renal failure. Durgs. 1991; 41(35): 69 - 79