



تأثیر بیماریهای کلیوی بر فارماکوکینتیک داروها

دکتر بیژن شفق

گروه سم‌شناسی دانشکده داروسازی - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

جذب

در بیماران دچار نارسایی مزمن کلیوی همزمان با تجمع و هیدرولیز اوره، تولید آمونیاک در معده شدت می‌یابد. آمونیاک با اسیدکلریدریک واکنش داده و باعث افزایش pH

معدی می‌شود. به دنبال این پدیده جذب داروهایی که در محیط اسیدی جذب می‌شوند کاهش می‌یابد، مهمترین این داروها عبارتند از: سولفات آهن، کلرپروپامید، اسیدفولیک، پیندولول و کلوکزاسیلین. در این گونه بیماران

مصرف هیدروکسید آلومینیوم به عنوان عامل جاذب و دافع فسفات، معمول است. از طرف دیگر آلومینیوم هیدروکسید می‌تواند داروهای متعددی از جمله آهن، آسپیرین و سیپروفلوکساسین را نیز به خود جذب و دفع کند به همین علت بهتر است از مصرف همزمان این داروها احتراز نمود.

گزارش شده که در بیماران دچار سندرم نفروتیک، مقاومتی نسبت به داروهای مدر قوسی (مانند فوروسماید) دیده می‌شود. این امر را به کاهش جذب مدر قوسی از بافت ملتهب روده نسبت می‌دهند. تجویز داخل وریدی این مدرها می‌تواند این مقاومت را در هم شکند. البته به غیر از مسئله سوءجذب، افزایش اتصال به داخل توپول ادراری، وجود نارسایی مزمن کلیوی به صورت همزمان و افزایش حجم انتشار ظاهری مدرها نیز در این پدیده سهیم هستند. به هر حال همراه کردن یک مدر تیازیدی با مدر قوسی می‌تواند بسیار موثر واقع شده و همین امر مکانیسم سوءجذب را زیر سوال می‌برد.

از نظر جذب داروها از راه داخل صفاقی می‌بایست در نظر داشت که سطح صفاق محل جذب خوبی برای اکثر داروها بوده و بیشتر ترکیبات، مسیری یک طرفه از مایع دیالیز به سمت خون را طی می‌کنند جذب آن‌تی بیوتیک‌ها از راه صفاق تقریباً کامل می‌باشد. در بسیاری از بیماران اورمیک انسولین از راه صفاقی تجویز می‌گردد. نشان داده شده است که مصرف انسولین در یک صفاق خالی جذب بهتری دارد و رقیق کردن آن در مایع دیالیز از جذب آن می‌کاهد. در پریتونیت به علت تخریب سلولهای مزوتلیال

جذب انسولین افزایش یافته و لازم است دوز انسولین کاهش یابد.

در آن دسته از بیماران دچار نارسایی مزمن کلیوی که حال عمومی خوبی نداشته و بیمار دچار افت فشارخون و یا شوک می‌باشد، جذب داروها از راه داخل پوستی و داخل عضلانی ممکن است از نظر زمانی به تعویق افتد.

توزیع

در نارسایی مزمن کلیوی ترکیب پروتئینهای خون و تا حدی بافت‌های دیگر تغییر کرده و به همین علت اتصال پروتئینی داروها در این بیماران تغییر می‌یابد. مهمترین تغییرات در داروهای دیده می‌شود که سه خاصیت داشته باشند: ۱- اسید ضعیف ۲- حجم انتشار ظاهری پایین و ۳- درصد جذب پروتئین زیاد. مکانیسم تغییرات توزیع، توجه بسیاری از مطالعات را به خود جلب کرده است. گزارش کرده‌اند که در نارسایی مزمن کلیوی موادی در بدن تولید شده و تجمع می‌یابند که خاصیت اتصال پروتئینی داشته و از این رو با اتصال پروتئینی داروها تداخل می‌کنند که عبارتند از: ایندوکسیل سولفات، ۲- هیدروکسی هیپوریک اسید، ۳- کربوکسی ۴- متیل ۵- پروپیل - فورانو پروپانوئیک اسید (با فنی توئین تداخل دارد)، ۲- هیدروکسی بنزوئیل گلیسین و اسیدهای چرب آزاد که این تداخل باعث افزایش غلظت داروی آزاد می‌گردد.

از جمله عوامل موثر بر حجم انتشار ظاهری داروها می‌توان از احتباس مایعات و افزایش

خون در گردش، تغییر در اتصال به پروتئینهای پلاسما و پروتئینهای بافتی و تغییر در نسبت چربی و عضلات بدن نام برد. در سالمندان نسبت چربی بدن به وزن کل در آقایان ۲۵ درصد و در خانمها ۴۰ درصد افزایش نشان می‌دهد و این امر حجم انتشا رظاهری داروهای محلول در چربی را افزایش می‌دهد.

غلظت آلبومین در بیماران دچار سندرم نفروتیک کم بوده و در بیماران کاشکتیک و سالمندان نیز ممکن است کم شود و در نتیجه محل‌های اتصال دارو را کاهش دهد. نتیجتاً نسبت داروی آزاد به کل دارو افزایش یافته و متعاقب آن نوسانات غلظت خونی تشدید می‌گردد. این پدیده می‌تواند منجر به آن شود که عوارض جانبی بیشتری از دارو دیده شود. تحقیقات متعددی نشان داده‌اند که کاهش غلظت پلاسمایی آلبومین باعث تشدید نوسان غلظت خونی و اثر درمانی در درمان با وارفارین، فنی‌توئین، سولفونیل‌اوره‌ها و سالی‌سیلاتها می‌شود اما می‌بایست در نظر داشت که این اثرات معمولاً ارزش بالینی چندانی ندارند. از این نظر فنی‌توئین مهمترین دارو می‌باشد. در نارسایی کلیوی به موازات کاهش سرعت فیلتراسیون گلومرولی درصد اتصال پروتئینی این دارو کاهش می‌یابد. با کاهش اتصال پروتئینی درصد داروی آزاد افزایش یافته و در یک غلظت خونی خاص میزان داروی آزاد بیش از مقدار مورد انتظار است. اگر از اقدامات آزمایشگاهی برای اندازه‌گیری غلظت خونی دارو استفاده شود، نتایج، گمراه‌کننده بوده و عملاً غلظت خونی فنی‌توئین با مقادیر معمول منجر به مسمومیت خواهد شد.

متابولیسم

اورمی می‌تواند قدرت متابولیسمی بدن را کاهش داده و دفع غیرکلیوی ترکیباتی مثل آسیکلوویر، موکسالاکتام، سفوتاکسیم، کاپتوپریل، سایمتیدین و متوکلوپرامید را کاهش دهد. متابولیسم عبور اول کبدی برخی داروها به مانند سایمتیدین و پروپروانولول در نارسایی مزمن کلیوی کاهش می‌یابد و در نتیجه درصد بیشتری از دارو به بدن می‌رسد و غلظت خونی دارو در بیماران بیش از افراد سالم خواهد بود. اما به هر حال اثر اورمی بر متابولیسم عبور اول کبدی ارزش بالینی چندانی ندارد.

در نارسایی کلیوی تبدیل پیش داروها به مواد فعال دارویی نیز تحت تاثیر قرار می‌گیرد. به طور مثال تبدیل سولینداک به متابولیت سولفید (متابولیت فعال) کاهش یافته و این امر می‌تواند اثر بخشی و همچنین عوارض جانبی آن را کاهش دهد. ویتامین D مهمترین ترکیبی است که فعال شدن آن در نارسایی کلیوی مختل می‌گردد. این ویتامین به صورت طبیعی بیشتر به شکل - 25 D₃ - (OH) به بدن رسیده و در کلیه تبدیل به فرم فعال - 1,25 D₃ - (OH)₂ می‌گردد. در نارسایی کلیوی این تبدیل صورت نگرفته و به همین علت در این بیماران یا از شکل فعال - 1,25 D₃ - (OH)₂ مستقیماً استفاده گشته و یا شکل - 1α - (OH) - D₃ استفاده می‌شود که خود در بدن تبدیل به فرم فعال می‌گردد.

معمولترین راههای متابولیسم داروها عبارتند از: اکسیداسیون، احیا، سنتز و هیدرولیز. مطالعات جامعی در خصوص این راههای متابولیسمی انجام نشده اما شواهدی وجود دارد که برخی از این راهها در

نارسایی کلیوی مهار شده و گروهی نیز تسریع می‌گردند. آن دسته از تغییرات متابولیک که ممکن است ارزش بالینی داشته باشند در زیر لیست شده‌اند:

تغییرات راههای متابولیکی در نارسایی کلیوی	
متابولیسیم	اثر
اکسیداسیون	
فنی تولین	افزایش
بروزپرتولول	افزایش یا بدون تغییر
احیا	
کورتیزول	کاهش
سنتز	
■ کلوگوروتینداسیون	
کلوفیبرات	کاهش
■ استیل‌اسیون	
پاراآمینوسالیسیلات	کاهش
ایزونیازید	کاهش یا بدون تغییر
سولفی سوکسازول	کاهش
هیدرولیز	
انسولین	کاهش
پروکلین	کاهش
سفالوتین	کاهش

است مانند آسپیرین و فنوباربیتال. به همین علت هیچ قاعده کلی برای پیش‌بینی اثر نارسایی کلیوی بر دفع داروها قابل ارائه نیست. به نظر می‌رسد که اگر درصد مشارکت کلیه در دفع تمام دارو کمتر از ۳۰-۲۰ درصد باشد، می‌توان دارو را در افراد دچار نارسایی کلیوی با همان دوز معمول استفاده نمود و این مقدار مشارکت از نظر بالینی ارزش زیادی ندارد به خصوص در مصارف تک‌دوز یا کوتاه مدت.

در دفع ترکیبات از راه کلیه سه مکانیسم در کار هستند:

۱- فیلتراسیون

۲- بازجذب و ترشح فعال توپولی

۳- انتشار غیرفعال بین توپول و مویرگ

بسیاری از محققان بر این نظر هستند که از نظر مصرف دارو در نارسایی کلیوی می‌توان نقش بازجذب و دفع فعال توپولی را در مقابل فیلتراسیون گلوبولی ناچیز دانست. گرچه این مسئله ساده انگاری به نظر می‌آید اما در عمل نارسایی کلیوی طبیعتی دارد که در آن فیلتراسیون، بازجذب و دفع دارو در توپول به موازات هم پیش رفته یا تخریب می‌شوند. به همین علت در مجموع می‌توان دفع را تابعی از فیلتراسیون گلوبولی دانست. بنابراین میزان تخریب مکانیسم‌های بازجذب و ترشح فعال را می‌توان حداقل از نظر کاربردی ناچیز انگاشت.

داروهایی که بین مویرگ و توپول کلیوی انتشار غیرفعال دارند می‌توانند در شرایط خاصی مشکل‌زا باشند. بسیاری از داروها اسیدها یا بازهای ضعیفی هستند که به

دفع

کلیه در دفع تمام داروها به صورت یکسان عمل نمی‌کند و عملاً در مورد هر دارو میزان مشارکت کلیه در دفع متفاوت است. دفع برخی داروها اصلاً متکی بر کلیه نیست مثل میکونازول، مبندازول و برخی از داروها نیز برای دفع، کاملاً متکی بر کلیه هستند به مانند لیستیم و جنتامایسین که بیش از ۹۹/۵ درصد از کلیه دفع می‌گردند. در مورد برخی داروها مشارکت کلیه نسبی است مانند اریترومایسین که ۴۰ درصد مشارکت کلیوی دارد. در برخی داروها نیز مشارکت کلیه در دفع تمام دارو وابسته به شرایط

صورت مخلوطی از فرمهای یونیزه و غیر یونیزه وجود دارند. نسبت این دو فرم وابسته به pH و pka ادرار است. از آنجایی که فرم غیر یونی این داروها حلالیت در چربی بیشتری دارد، راحت تر از غشاهای رد شده و نتیجتاً راحت تر باز جذب می گردد. به این ترتیب اسیدهای ضعیف مثل آسپیرین و فنوباربتال در ادرار اسیدی به صورت غیر یونیزه درآمده و باز جذب می شوند و برعکس بالا بردن pH ادرار شکل یونیزه را زیاد کرده و دفع دارو زیادتر می گردد به همین علت در این دسته از داروها pH ادرار در میزان دفع دارو از راه کلیوی و دفع تام دارو در بدن تاثیر به سزایی خواهد داشت. نمونه دیگر این داروها کوتریموکسازول می باشد. این دارو مخلوطی از تری متوپریم و سولفامتوکسازول است. تری متوپریم خاصیت بازی دارد و دفع آن در ادرار اسیدی بیشتر است و سولفامتوکسازول خاصیت اسیدی دارد و دفع آن در ادرار قلیایی بیشتر است. تغییرات شدید در pH ادرار می تواند دفع آنها را تحت تاثیر قرار داده و در نتیجه نسبت لازم برای اثر سینرژستیک آنها را از بین ببرد. البته باید در نظر داشت که در بسیاری از عفونتهای ادراری تری متوپریم به تنهایی موثر است.

مسئله کاهش دفع کلیوی داروها صرفاً در دفع خود داروها خلاصه نمی شود بلکه می بایست دفع متابولیت های دارویی را نیز در نظر گرفت. متابولیسم همیشه به ایجاد ترکیبی بی اثر ختم نمی شود بلکه بسیاری از داروها دارای متابولیت هایی هستند که از کلیه دفع می شوند و این متابولیت ها فعال بوده و

اثر درمانی دارند و یا حتی برخی اثر سمی نیز دارند. مهمترین متابولیت هایی که دفع آنها در نارسایی کلیوی ارزش دارد در جدول زیر آمده اند:

تاثیر نارسایی مزمن کلیوی بر دفع برخی متابولیتها		
دارو	متابولیت	اثر متابولیت
Allopurinol	Oxyipurinol	ایجاد بثورات پوستی
Clofibrate	Chlo isobutyric acid	سمیت عضلانی و عصبی
Nitriprusside	Thiocyanate	سمیت سیانیدی
Primidone	Phenoarbirone	داروی فعال
Procainamide	N-acetyl procainamide	داروی فعال ضد آریتمی
Sulphonamides	Acetilsulfonamides	بثورات جدی
Pethidine	Norpethidine	ایجاد تشنج
Morphine	Morphine-6-glucuronide	طولانی شدن اثر ضد دردی و تضعیف نمعی
Codeine	Morphine	
Propoxyphene	Norpropoxyphene	سمیت قلبی
Nitrofurantoin	Metabolite	نوروتاتی محیطی

تداخل داروها با علایم نارسایی کلیوی

بیمارانی دچار نارسایی مزمن کلیوی به دلایل مختلف داروهای مختلفی مصرف می کنند و مصرف بیش از هشت دارو در روز در این بیماران آنچنان غیر معمول نیست. علایم اورمی نیز غیر اختصاصی هستند و در عمل نمی توان به راحتی مشخص کرد که بروز یک عارضه مربوط به دارو است و یا مربوط به سیر بالینی بیماری می باشد. علایمی مانند تهوع، استفراغ، زخمهای دستگاه گوارشی بسیار عمومی بوده و توسط بسیاری از داروهای ایجاد می گردند.

تتراسیکلین ها و گلوکوکورتیکوئیدها باعث افزایش کاتابولیسم پروتئین ها شده و از ترمی را تشدید می کنند. آنتی بیوتیکها،

آنستی‌هایپرتنسیوها و داروهای موثر بر مخاط دستگاه گوارش (NSAIDs) همگی تهوع و استفراغ می‌دهند. آسپیرین و تمامی داروهای NSAID، دی‌پیریدامول و ترکیبات سولفونین پیرازول فعالیت انعقادی را کاهش می‌دهند.

بیماران دچار اورمی تظاهرات تضعیف سیستم اعصاب مرکزی از خود نشان می‌دهند و عملاً تفکیک تضعیف سیستم اعصاب مرکزی ناشی از داروها و ناشی از بیماری در این بیماران امکان ندارد.

مسئله تداخل عوارض جانبی داروها و عوارض نارسایی کلیوی در خصوص تضعیف مغز استخوان، همولیز، نوروپاتی محیطی و تشنجات نیز مطرح است. با توجه به این گونه مسائل در تجویز هر داروی جدید می‌بایست توجه زیادی به علائم و سیر آنها داشت.

تاثیر دیالیز بر دفع داروها

فاکتورهای مختلفی بر میزان دیالیز داروها تاثیر دارند از جمله وزن مولکولی، حلالیت در آب و جنس غشا دیالیز. داروهای با وزن مولکولی بیش از ۵۰۰ دالتون با غشاهای همودیالیز معمولی به ندرت دیالیز می‌شوند. داروهایی که به شدت به پروتئین‌ها یا بافت‌های بدن متصل شده‌اند و یا حلالیت در چربی بالا دارند در داخل بدن تجمع پیدا کرده و در واقع از خون خارج می‌شوند (حجم انتشار ظاهری بالا) و در نتیجه درصد داروی موجود در خون آنقدر نیست که حتی با دیالیز تمامی آن مقدار قابل توجهی از آن از بدن خارج

شود. گرچه برخی مولکولهای بزرگتر از ۵۰۰ دالتون در دیالیز صفاقی کلیرانس بالاتری دارند، از نظر عملی بعید است که دیالیز صفاقی بتواند دارویی را از بدن خارج سازد که همودیالیز قادر به دفع آن نیست.

غشاهای دیالیز عمدتاً از دو جنس پلی‌سولفون (Polysulfone) و کوپروفان (Cuprophane) می‌باشند. این دو جنس در غالب موارد کلیرانس مشابهی در مورد داروها از خود نشان می‌دهند. البته گاهی دیده می‌شود که یکی از این دو، کلیرانس بهتری نسبت به یک دارو داشته باشد. مثلاً در مورد وانکومايسين غشاهای پلی‌سولفون کلیرانس بهتری دارند و بهتر است که بعد از دیالیز با این نوع غشا، یک دوز جبرانی از دارو داده شود.

از نظر تئوریک شاید لازم باشد که در مورد هر دارو کلیرانس دستگاه دیالیز محاسبه شده و در مورد هر بیمار با کلیرانس خودش مقایسه شود آنگاه بر اساس کلیرانس مجموع بیمار و دستگاه، دوز دارو تصحیح گردد و یا دوز جبرانی بعد از دیالیز داده شود. در عمل اگر نسبت کلیرانس ناشی از همودیالیز به کلیرانس کل بدن کمتر از ۳۰ درصد باشد، الزامی به دادن دوز جبرانی از دارو بعد از دیالیز نیست.

تجویز دارو در نارسایی مزمن کلیوی

در تجویز دارو در بیماران دچار نارسایی مزمن کلیوی و به خصوص بیماران که تحت دیالیز قرار می‌گیرند می‌بایست جوانب احتیاط را رعایت کرد. در هنگام شروع دارو درمانی معمولاً دوز اولیه‌ای تجویز می‌شوند

تغییر رژیم دارویی در نارسایی مزمن کلیوی				
دارو	تغییر رژیم	دوز جبرانی		ملاحظات
		P	H	
عوامل ضد عفونی کننده				
Ethambutol	48	بلی		کاهش قدرت بینایی
Isoniazid	50	بلی		نوریت محیطی
Pyrazinamide				از مصرف آن اجتناب شود.
عوامل ضد ویروسی				
Acyclovir	50	24	بلی	
Amantadine	168	خیر	خیر	
عوامل ضد هیپرکلسیم و داروهای قلبی عروقی				
Methyldopa	12-24	بلی		افت فشار خون وضعیتی، هیپرورتروریسم، نالیفت فشار خون طولانی باعث متغیبات فعال، تداخل با اندازه گیری کراتینین
Captopril	50	24	بلی	بسیار پروتئین اوری، مسنوم نفروتیک و گرگولوسیتونی افزایش غلظت خونی دیگروکسین
Enalapril	50		بلی	دارای متغیبات فعال میباشد که از کلیه دفع میشود.
Lisinopril	25-50		بلی	
Atenolol	50	48	بلی	تجمع ششیه و نارسایی کلیوی
Hydralazine	8-16	خیر	خیر	
Bretylium	25	خیر	خیر	
Disopyramide	24-40	خیر	خیر	
Procainamide	8-24	بلی	خیر	متغیبات فعال آن تجمع میدهد
Quinidine	75	بلی	خیر	
گلیکوزیدهای قلبی				
Digitoxin	50-75	خیر	خیر	علامت گوارشی اوری را بدتر میکند با دلیلی و خارج شدن بتسم و سمیوم اثر و سمیت آنها افزایش میدهد. حجم کمتر ظهیری این ترکیبات در اوری کم می شود.
Digoxin	10-25	48	خیر	با دلیلی گسترده به پروتئین آنها کم میشود
			خیر	در اوری ریشه های RIA غلظت آن را زیاد تر از واقع نشان میدهند. دفع آن توسط کینیدین، استیروئیدها و وراپامیل کم میشود.
داروهای عصبی، ضد درد و متفرقه				
Phenobarbitone	12-16	بلی	بلی	
Lithium	25-50	بلی	?	
Allopurinol	25	خیر	خیر	
Cimetidine	25	خیر	خیر	
Methodoperamide	50	خیر	خیر	
Acetaminophen	8	خیر	خیر	
Aspirin	6-12	بلی	بلی	
Codine	50	?	?	
Meperidine	50	خیر	خیر	
Morphine	50	خیر	خیر	
Pentazocine	50	خیر	خیر	
Propoxyphen		خیر	خیر	از مصرف آن اجتناب کنید. متغیبات فعال آن در نارسایی کلیوی تجمع می یابند.

تغییر رژیم دارویی در نارسایی مزمن کلیوی				
دارو	تغییر رژیم	دوز جبرانی		ملاحظات
		P	H	
عوامل ضد میکروبی				
اسیدوکلیدین				
سمیت شدیدی، سمیت کلیوی بدتر فلج تنفسی، میزان دوز بعد از دیالیز در این ترکیبات 2/3 دوز معمول میباشد. حجم گسترده ظهیری این ترکیبات در اندام است و جلی بلا می رود.				
Gentamicin	20-30	24-48	بلی	مصرف همزمان بلی-سپالین ها غلظت خونی را کاهش میدهد
Netilmicin	10-20	24-48	بلی	
Tobramycin	20-30	24-48	بلی	مصرف همزمان بلی-سپالین ها غلظت خونی را کاهش میدهد
سفالوسپورین ها				
Cefamandole	12	بلی	بلی	
Cefazolin	24-48	بلی	بلی	
Cefoxitin	24-48	بلی	بلی	با اندازه گیری غلظت کراتینین تداخل دارد (افزایش کراتینین).
Cefazidim	48-72	بلی	بلی	
Ceftriaxone	24	خیر	خیر	بهتر است بر اساس غلظت خونی تجویز شود.
Cefuroxime	24	بلی	بلی	
Cephalotin	12	بلی	بلی	
Cephradme	12	بلی	بلی	
بلی-سپالین ها				
این ترکیبات در مقادیر خیلی بالا می توانند موجب نرفیت بینایی، تشنج و اختلالات گفادی گردند.				
Amoxicillin	12-16	بلی	بلی	
Ampicillin	12-16	خیر	بلی	
Penicillin G	25-50	بلی	بلی	مدال $1.7 \text{ meq}/10^6 \text{ unit}$ بتسم در نمک بتسم در مقادیر زیاد تشنج جواب مثبت کاذب در پروتئین اوری.
Piperacilin	8	بلی	بلی	
Ticarcillin	12	خیر	بلی	1 g
انتی-بیوتیک های متفرقه				
Ciprofloxacin	33	بلی	بلی	با آنتی-اسیدها و عوامل جاذب فسفات جذب آن کم میشود.
Erythromycin	50-75	بلی	بلی	در دوزهای بالا سمیت شدیدی
Metronidazole	50	بلی	بلی	
Norfloxacin				از مصرف آن اجتناب شود. در صورت لزوم فواصل مصرف زیاد گردد.
Sulf methoxazole	24	بلی	بلی	
Trimethoprim	24	بلی	بلی	فعالیت ضد فولاتی دارد.
Vancomycin	15 mg/kg	7-10	خیر	در غلظت های بیسی از 50 mg/ml سمیت شدیدی 40-70 درصد جذب صفقی
عوامل ضد قارچی				
Amphotericin	24-36	خیر	خیر	سمیت کلیوی، اسیدوز متابولیک، هیپوکالمی، دیابت قندی نفروتیک
Fluconazol	48-72	بلی	بلی	
Flucytosine	24-48	بلی	بلی	نارسایی کبدی، نارسایی مغز استخوان در نارسایی کلیوی شایع تر میباشد.

نیز کاهش داد. برای تصحیح سرعت ورود دارو می‌توان مقدار دارو را کاهش داده و یا فواصل مصرف را کاهش داده و یا فواصل مصرف را افزایش داد. در برخی موارد نیز می‌توان هر دو عمل را توأم نمود. در جدول زیر ترکیباتی را که احتیاج به تصحیح دوز ندارند مشاهده می‌کنید. این ترکیبات با همان مقادیر معمول در افراد دیگر در نارسایی مزمن کلیوی نیز قابل تجویز هستند.

در جدول همین صفحه فهرست خلاصه‌ای از داروهایی که تصحیح دوز لازم دارند ذکر گردیده است، میزان تغییر دوز به صورت درصد نسبت به دوز معمول و میزان فواصل نیز فواصل مصرف پیشنهادی بر حسب ساعت می‌باشد. اگر قسمت مربوط به دوز یا فواصل مصرف خالی باشد، بدان معنی است که دوز یا فواصل مصرف تغییر نمی‌کند. در ستون دوز جبرانی نیاز به تجویز دوز بعد از دیالیز (H همودیالیز و D دیالیز صفاقی) ذکر شده است.

منابع:

1. Bennet WM, Aronof GR, Gopler TA, Morrison G, Singer I, Barter DC. Prescribing in Renal Failure Dosing Guidelines for Adults. American College of Physicians, 1990.
2. Cutler RE, Forland SC, Hammond PG. Drugs in Renal Failure. In: Massru SG, Glasscock RJ(ed). Textbook of Nephrology. Williams Wilkins, 1995: 1597 - 1625
3. Carmichael DJS. Handling of Drugs in Kidney Disease. In: Camerons et al. (ed). Oxford Textbook of Nephrology: Oxford Medical Publications; 1992: 175 - 196.
4. Shuler CL, Bennet WM: Principles of Durg Usage in Dialysis Patients. In: Nissenson AR, Fine RN. Dialysis Therapy. Hanley and Belfus INC; 1993: 327 - 331.

که به آن Loading Dose گفته می‌شود. این دوز اولیه بر اساس حجم انتشار ظاهری دارو تعیین می‌گردد و در هنگامی که حجم انتشار ظاهری داروی مورد نظر تغییر زیادی در نارسایی مزمن کلیوی نداشته باشد دوز شروع دارو درمانی همان دوز معمول است. از آنجایی که حجم انتشار ظاهری داروها در این بیماری به ندرت تغییر فاحش پیدا می‌کند، دوز اولیه دارو درمانی در این بیماران معادل دوزهای معمول است.

داروهایی که در نارسایی مزمن کلیوی تصحیح دوز ندارند	
Antibiotics	Antituberculous drugs
Chloramphenicol	Rifampin
Clindamycin	Anticoagulants
Dicloxacillin	Dipyridamole
Doxycycline	Heparin
Nafcillin	Streptokinase
Antifungal drugs	Warfarin
Ketoconazole	Anticonvulsants
Miconazole	Carbamazepine
Antihypertensive and cardiovascular agents	Phenytoin
Amilorone	Valproate Sodium
Clonidine	Antineoplastic agents
Diltiazem	Bumetanide
Isosorbide	Cytarabine
Labetolol	Dactinomycin
Lidocaine	Doxorubicin
Metoprolol	Hypolipidemic Agents
Minocycline	Cholestyramine
Nisoldipine	Colistipol
Nifedipine	Gemfibrozil
Nitroglycerine	Loxalatin
Nitroprusside	Neurovascular agents
Pindolol	Fentanyl
Prazosin	Ketamine
Propafenone	Succinylcholine
Verapamil	Miscellaneous drugs
Sedative, Hypnotics	Bromocriptine
Acetylsalicylic acid	Carbidopa
Chlorpromazine	Corticosteroids
Clonazepam	Cyclosporine
Desipramine	Glipizide
Diazepam	Levodopa
Doxepin	Methimazole
Haloperidol	Nonsteroidal Anti-inflammatories
Imipramine	Propylthiouracil
Lorazepam	Theophylline
Nortriptyline	Tolazamide
Trazolan	Tolbutamide

در ادامه برنامه دارو درمانی، دارو بر اساس میزان دفع از بدن تجویز می‌گردد و از آنجایی که میزان دفع بسیاری از داروها در این بیماری کاهش می‌یابد می‌باید سرعت ورود دارو را