

دکتر ناصر توکلی

گروه مواد داروئی دانشکده داروسازی

دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

اختلالات کلیوی ناشی از مصرف داروها



داروها در حضور بیماریهای کلیوی؛ مسائل مربوط به تغییر دوز داروها در نارسایی کلیه و بالاخره اختلالات کلیوی که در اثر مصرف داروها پیدا می‌شود. (۵) مقاله حاضر در حد کلیات برآنست تا قسمت اخیر یعنی اختلالات کلیوی ناشی از مصرف داروها را مرور و بررسی نماید. برخی خصوصیات منحصر بفرد اندام‌های لویبایی

ارتباط کلیه و داروها از آنجا سرچشمه می‌گیرد که اولاً کلیه اصلی‌ترین عضو دفعی بسیاری از داروها و متابولیت‌های سمی آنها از بدن است و ثانیاً محل اثر تعدادی از داروها، اختصاصاً کلیه است. (۴) در این ارتباط مسائل مهمی قابل طرح و بحث است: از آن جمله دفع کلیوی داروها؛ تغییرات جذب، پخش، متابولیسم، دفع و فراهمی زیستی (bioavailability)

آنتی بیوتیک‌ها	سایر داروها
تتراسایکلین	پائین آورنده‌های قندخون خوراکی
نالیدیکسیک اسید	لیتیوم کربنات
نیتروفرانتوئین	استازولاماید
	اسپیرونولاکتون
	تریامترن
	آسپیرین

جدول ۴- داروهاییکه در بیماران با نارسایی کلیه منع مصرف دارند.

شکل بدن انسان باعث می‌شود آنها نسبت به اثرات زیانبخش داروها آسیب پذیر باشند. بطور خیلی مختلف.

- توانایی انباشتن غلظت‌های بالای از دارو در توپولها، پایپلا و مدولای کلیه با مکانیسم‌های مختلف.

- آسیب پذیری روندهای آنزیماتیک و متابولیک فعال بخصوص در لوله‌های پروکسیمال.

- و بالاخره آسیب پذیری توسط واکنش‌های ایمنی. (۴، ۲۱)

میزان شیوع اختلالاتی که توسط داروها در کلیه ایجاد می‌شود، دقیقاً مشخص نیست، لیکن گزارشات تصریح می‌کنند که حدود ۲۰-۵ درصد از موارد نارسایی حاد کلیه (ARF، Acute Renal Failure)

شکل بدن انسان باعث می‌شود آنها نسبت به اثرات زیانبخش داروها آسیب پذیر باشند. بطور خیلی مختلف.

■ در بیماران کلیوی، پنی سیلین‌های داخل وریدی بایستی با احتیاط کامل مصرف گردند.

خلاصه این عوامل و خصوصیات عبارتند از:

- دریافت حدود ۲۵ درصد از برون‌ده قلبی توسط کلیه‌ها، علیرغم اینکه تنها ۰/۴ درصد از کل وزن بدن را این اندام تشکیل می‌دهد.

- سطح گسترده اندوتلیال موجود در گلو مریول.

آنتی بیوتیکها	سایر داروها
کلوگزاسیلین	کدئین
نفسیلین	مرفین
کلیندامایسین	بنزودیازپین‌ها
اریترومایسین	لیدوکائین
ریفامپین	پروپرانولول
ایزونیازید	پرازوسین
کلرامفنیکل	تئوفیلین

جدول ۵- داروهاییکه در بیماران با نارسایی کلیوی نیازی به تغییر مقدار آنها نمی‌باشد.

■ یکی از علل مهم نارسائی مزمن کلیه را اعتیاد به آنالژیکها تشکیل می دهد.

می تواند مستقیماً از داروها و مواد شیمیایی ناشی شود. آنتی بیوتیکها در این میان خود از علل عمده اند. همینطور نقرپاتی مربوط به ضد دردها در بسیاری از ممالک ظاهراً پیشرفته یکی از علل عمده نارسائی مزمن کلیه است. (۲)

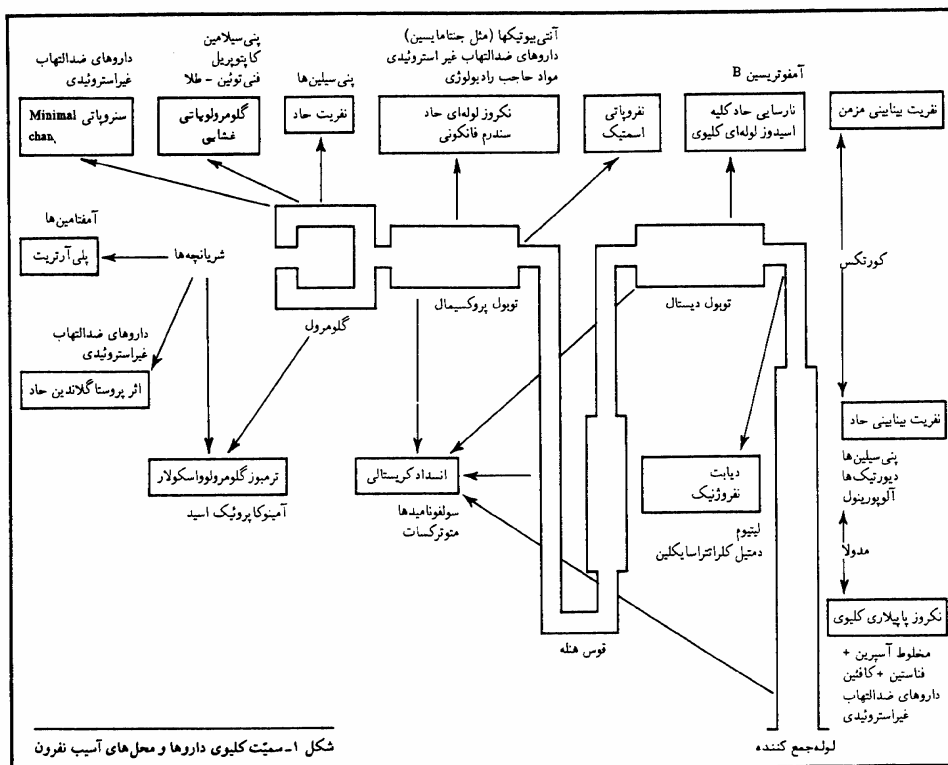
انواع سندرم های بالینی مختلف که می توانند توسط داروها ایجاد شوند و نیز محل های آسیب نفرون بطور شماتیک در شکل ۱ دیده می شود. (۱)

بعنوان نمونه اختلالات می تواند در کورتکس، مدولا، لوله های دیستال و پرکسیمال، قوس هنله،

گلو مریول و شریانچه ها بوجود آید. مثلاً آسفوتریسین B با اثر بر لوله های دیستال باعث ایجاد نارسائی حاد کلیه و اسیدوز کلیوی می شود. آنتی بیوتیکها، داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی و مواد حاجب رادیوگرافی بر لوله های پرکسیمال اثر سمی داشته و نکروز حاد لوله ای و سندرم فانکونی را باعث می شود. داروهای دیگری نظیر سولفونامیدها و متوترکسات در قسمت های مختلفی نظیر لوله های دیستال، پرکسیمال، قوس هنله و لوله های جمع کننده ادرار، انسداد بلوری را سبب می شوند.

الف - نارسائی حاد کلیه (ARF)

داروهاییکه عموماً باعث ARF می شوند عبارتند از: آنتی بیوتیکها، استامینوفن (در دوزهای بالا) و مواد



حاجب مورد استفاده در رادیولوژی (۱).

سمیت کلیوی ناشی از آنتی بیوتیکها علت حدود ۲۵ درصد از موارد نارسایی حاد کلیه است. آمینوگلیکوزیدها، آمفوتریسین B، سفالوریدین، متی سیلین و پلی میکسین بیشترین سمیت را دارند. آمینوگلیکوزیدها اثرات سمیت کلیوی قابل ملاحظه‌ای بر لوله‌های پروکسیمال دارند و جنتامایسین و نفومایسین سمی‌ترین داروهای این گروهند.

این داروها برای تجویز تزریقی بسیار سمی می‌باشند و مصرف آنها بایستی به موارد موضعی و خوراکی (برای استریل نمودن روده) محدود شود. توبرامایسین و نیتل میسین حداقل سمیت را دارند.

در بیماران با نارسایی کلیه، سمیت دارو حتی با سطح خونی در حد درمانی دارو نیز، بوجود می‌آید. در میان سفالوسپورین‌ها، سفالوریدین (از

■ تتراسایکلین‌ها را هرگز نباید در افراد یا بیماریهای زمینه‌ای کلیه و آنهایی که نارسایی کلیه دارند استفاده کرد.

سفالوسپورینهای نسل اول) می‌تواند به لوله‌های پروکسیمال آسیب رسانده و نارسایی کلیه را بارآورد. سفالوسپورین‌های دیگر مثل سفالوتین کمتر نفروتوکسیک‌اند و نسل دوم‌ها مانند سفاماندول و سفوکسیتین بنظر می‌رسد که سالم باشند. سمیت کلیوی سفالوسپورینها وابسته به مقدار بوده و با کاهش مقدار به حداقل می‌رسد. دیورتیکها و آمینوگلیکوزیدها سمیت کلیوی آنها را تشدید می‌کنند و از مصرف همزمانشان باید اجتناب کرد. همچنین دهیدراتاسیون یا کاهش حجم پلاسما از عوامل تسریع کننده سمیت کلیوی می‌باشند.

تتراسایکلین‌ها را هرگز نباید در افراد با بیماریهای

زمینه‌ای کلیه و آنهایی که نارسایی کلیه دارند استفاده کرد. (۵) زیرا در بدن تجمع یافته و با اثرات آنتی‌آنابولیک‌شان مانع مصرف اسیدهای آمینه برای ساخت پروتئین‌ها شده و تولید اوره را بالا می‌برند. چنانچه تجویز تتراسایکلین در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه لازم شود، انتخابی‌ترین آنها داکسی‌سایکلین و ماینوسایکلین است، چون اینها از طریق متابولیسم کبدی و راه روده‌ای دفع می‌شوند. این دو دارو هر چند دارای اثرات آنتی‌آنابولیک هستند، اما موجب تشدید نارسایی کلیه در بیماران کلیوی نمی‌شوند.

پلی میکسین‌ها دسته‌ای دیگر از مواد ضد میکروبی می‌باشند که شدیداً نفروتوکسیک بوده و بیش از ۲۵ درصد از بیماران تحت درمان با آنها مبتلا به نوعی ARF وابسته به دوز می‌شوند که بالای ۱۰ درصدشان احتیاج به دیالیز پیدا می‌کنند. علاوه بر آنتی‌بیوتیکها، مواد شیمی درمانی و داروهای ضد سرطان نظیر سیس پلاتین نیز اثر نفروتوکسیک مستقیم داشته و تقریباً همیشه باعث ضایعات حاد کلیه می‌شوند. داروهای چون هیدرالازین، کینین و کینیدین نیز بطور غیرمستقیم با ایجاد همولیز داخل عروقی و هموگلوبینوری می‌توانند باعث ARF شوند.

موارد دیورتیک اسموتیک مانند دکسترانهای با

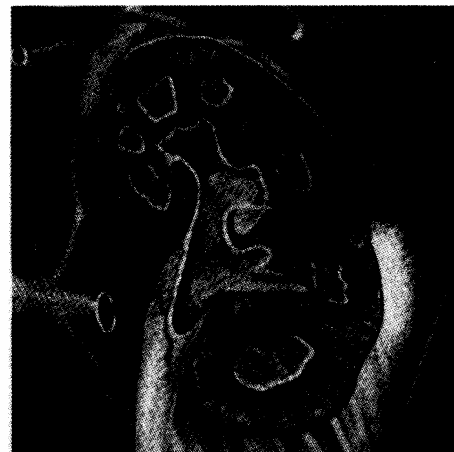
آنتی‌بیوتیکها	سایر داروها
آمینوگلیکوزیدها	دیگوکسین
سفالوسپورین‌ها	پروکائین آمید
کاربنی سیلین / تی کارسیلین	سایمتیدین
پنی سیلین G	
سولفونامیدها	
وانکومایسین	

جدول ۳- داروهای که در بیماران با نارسایی کلیه نیاز به تعدیل مقدار دارند.

وزن ملکولی پائین شکل دیگری از تغییر لوله‌های پروکسیمال و ARF را موجب می‌شوند. این نفروپاتی اسموتیک با تورم سلولهای اپیتلیال لوله‌ای، انسداد مجرای توبول و ARF مشخص می‌شود. در بعضی افراد حساس تجویز داخل وریدی مواد با اثر منقبض‌کنندگی قوی مثل نوراپی‌نفرین می‌تواند منجر به صدمات ایسکمیک حاد لوله‌ای گردد. درمان ARF با علت سمی شامل قطع سریع داروی مربوطه و درمانهای حمایتی از جمله دیالیز است.

ب - نارسایی حاد کلیه انسدادی

این نوع ARF می‌تواند از انسداد داخلی میکروتوبولها در اثر تشکیل کریستال ناشی شود. داروهائی که می‌توانند باعث کریستالوری شوند عمدتاً



عبارتند از (۲): سولفونامیدها، متوترکسات (ضد سرطان) و برخی مواد حاجب، کریستالوری ناشی از سولفونامیدها اغلب با ترکیبات قدیمی‌تر یعنی سولفادiazین، سولفاپیریدین و سولفاتiazول به خصوص در حضور دهیدراتاسیون وجود داشته و با ترکیبات محلولتر امروزی کمتر دیده می‌شود. کوتری - موکسازول هر چند می‌تواند این واکنش‌ها را ایجاد کند

■ میزان شیوع اختلالاتی که توسط داروها در کلیه ایجاد می‌شود، دقیقاً مشخص نیست، لیکن گزارشات تصریح می‌کنند که حدود ۵ تا ۲۰ درصد از موارد نارسایی حاد کلیه می‌تواند مستقیماً از داروها و مواد شیمیائی ناشی شود.

اما اگر کار کلیه اختلالی نداشته باشد بندرت مسمومیت کلیوی شدید عارض می‌شود؛ با این حال در حضور نارسایی کلیه دوز دارو باید تعدیل شود.

در چنین مواردی (ARF انسدادی) دارو باید قطع شده، ادرار قلیائی گردد و جریان ادرار در سطح بالائی برقرار شود. در حالت کلی، نارسایی حاد کلیه ناشی از داروها با کاهش حجم داخل عروقی، بالا بودن سن، وجود بیماریهای زمینه‌ای کلیه، کاهش پتاسیم، مصرف همزمان نفروتوکسیک‌های قوی و دیورتیکها، تجویز تزریقی داروها و بالاخره اسیدوز سیستمیک افزایش می‌یابد. توجه دقیق به این فاکتورهای مستعدکننده که خطر سمیت کلیوی را افزایش می‌دهند، می‌تواند از شدت صدمات بکاهد.

ج - نفریت بینایی حاد

نفریت بینایی حاد در اثر مصرف داروها در واقع یک واکنش ازدیاد حساسیت همراه با التهاب است که در اصل بر قسمت بینایی کورتکس و مدولا اثر می‌کند و داروها اصلی‌ترین علت این عارضه می‌باشند. (۲)

اولین موردی که گزارش شده، بدنال مصرف سولفونامیدها بوده، ولی بهرحال متی‌سیلین، پنی‌سیلین، آمپی‌سیلین، دیورتیکهای تیازید، فورسماید، فنی‌توئین، آلپورینول، آزاتیوپرین و داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی در صورت مصرف مکرر و

زیاد ویتامین D و تجویز طولانی مدت استازولاماید
بوجود آید. (۲)

نفروپاتی مربوط به داروهای ضد درد در حقیقت
بخشی از سندرم بالینی گسترده تری است. بنام سندرم
آنالژزیک که در معتادین و مصرف کنندگان ضد دردها
دیده می شود. این سندرم با نکروز پایپلار کلیه،
تومرهای اپیتلیال و نفریت بینابینی مزمن مشخص
می شود.

مشخصات بالینی نفروپاتی آنالژزیک در جدول
(۱) نشان داده شده است.

ویژگیهای بالینی نفروپاتی ناشی از داروهای ضد درد

- زنان بیش از مردان
- سنین ۷۰-۳۰ سال
- سردرد
- مصرف ضد درد بیش از ۱ کیلوگرم در سال
- اختلالات روانی
 - افسردگی
 - شخصیت درون گرا
 - مصرف بیش از حد الکل
 - مصرف زیاد داروهای مسهل
- کم خونی
- سوء هاضمه
- بیماری ایسکمیک قلب
- پیری زودرس
- عفونت های ادراری راجعه

جدول-۱

این سندرم عمدتاً در زنان دیده می شود و در سنین
زیر ۳۰ سال نادر است. بیشتر با سردرد و اختلالات
روانی مثل افسردگی همراه است. احتمال نفروپاتی
مربوط به ضد دردها همواره بایستی در بیماران با
اختلال کلیه، فشار خون، زخم معده و کمخونی مدنظر

Clinical features of analgesic nephropathy

- More women than men
- Age 30 - 70 years
- Analgesic consumption > 1 kg
- Headache
- Psychiatric disturbances
 - Introversed personality
 - Depression
 - Alcohol abuse
 - Purgative abuse
- Anaemia
- Dyspepsia
- Ischaemic heart disease
- Premature ageing
- Recurrent urinary infections

زیاد باعث ایجاد نفریت بینابینی حاد می گردند.

خسوریزی از ادرار، تب، راش های پوستی و
آنوزینوفیلی از علائم مشخصه نفریت بینابینی حادند.

درمان شامل قطع مصرف دارو و استفاده از
استروئیدها است. قطع دارو در غالب اوقات باعث
بهبودی کامل ضایعه کلیوی شده ولی ندرتاً ممکن
است برگشتی وجود نداشته باشد. ارزش
کورتیکواستروئیدها که جهت درمان بکار می روند، در
این موارد بطور قطع و یقین مشخص نیست.
پردنیزولون با دوز ۱-۰/۵ میلی گرم / کیلوگرم روزانه
بمدت چند هفته تا زمانیکه اعمال کلیوی به حال
طبیعی برگردد، استفاده می شود.

د- نارسایی مزمن کلیه

(Chronic Renal Failure, CRF)

اصلی ترین علت CRF وابسته به دارو، نفروپاتی
مربوط به داروهای ضد درد است. گاهی نیز CRF
می تواند در اثر مصرف طولانی شیرمیزی، استفاده از مقادیر

ابعاد دیگر سندرم آنالژزیک و خوردن مقادیر زیاد مایعات بیش از ۲ لیتر در روز است.

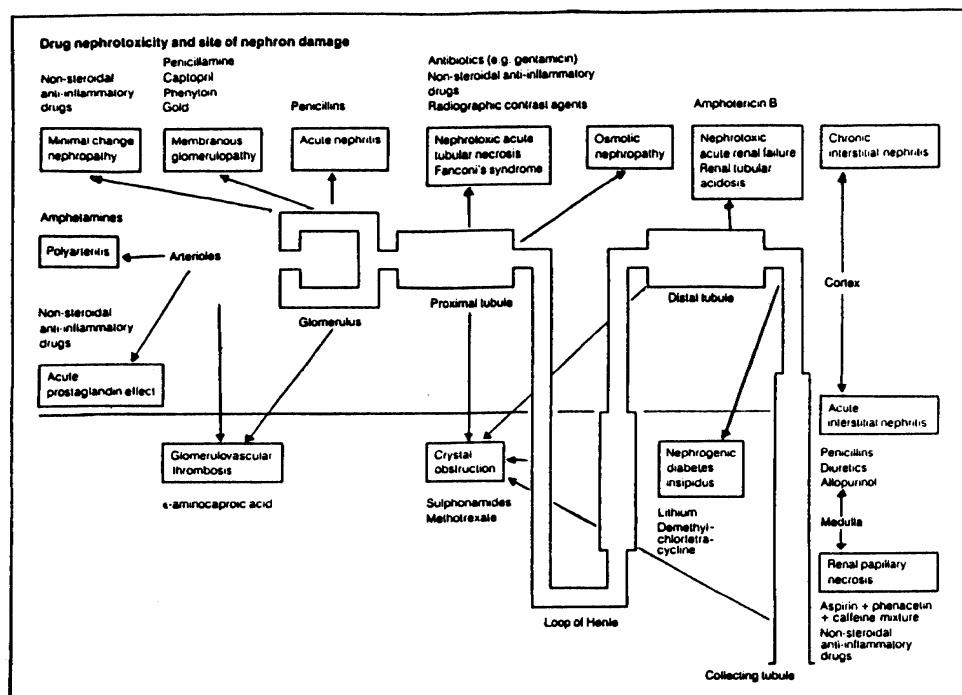
ه - تغییرات عملکرد کلیه متعاقب مصرف داروها

مهمترین این تغییرات هیپوناترمی، پلی‌اورمی و اختلالات اسید و باز است. اختلال در دفع آب و هیپوناترمی می‌تواند متعاقب مصرف داروهای مختلفی نظیر نازکوتیک‌ها، سیکلوفسفامید و مواد هیپوگلیسمیک خوراکی پیش آید. برعکس داروهای معینی می‌توانند باعث ایجاد پلی‌اورمی و دیابت بیمزه کلیوی شوند. اینکار با دخالت در عمل هورمون ADH روی نفرون دیستال و مکانیسم تغلیظ‌کننده ادرار توسط کلیه صورت می‌گیرد. این داروها شامل لیتیموم، فنی‌توئین، آمفوتریسین B و دم‌تیل کلرتراسایکلین است.

قرار گیرد. این سندرم می‌تواند در اثر مصرف طولانی مدت هر یک از داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی ایجاد شود. لیکن با فرآورده‌های ترکیبی که محتوی مخلوط آسپرین، فناستین، پاراستامول، سالیسیلامید و فنازون با کافئین یا کدئین هستند بیشتر دیده می‌شود.

نفروپاتی آنالژزیک را بیماری قرن بیستم نامیده‌اند. اعتیاد به این داروها در برخی مناطق به حد اپیدمیک رسیده که بیشتر ناشی از مسائل تبلیغاتی و تجارتهای بوده است. در سوئیس، سوئد، استرالیا و آمریکا یکی از علل مهم نارسایی مزمن کلیه را اعتیاد به آنالژزیکها تشکیل می‌دهد. (۱)

اصول درمان نفروپاتی آنالژزیک شامل: در صورت امکان اجتناب کامل از این داروها، آزمایشات روتین خون و ادرار، درمان صحیح و اصولی افزایش فشارخون عفونت‌های دستگاه ادراری و همه‌جانبه‌های نارسایی مزمن کلیه تشخیص سریع و درمان درست



اختلالات اسید و باز شامل اسیدوز و الکالوز متابولیک است. تجویز داروهای مهارکننده آنزیم انیدراز کربنیک مثل استازولامید یا درمان با تتراسایکلین‌های تاریخ گذشته با افزایش اتلاف بیکربنات در ادرار می‌تواند اسیدوز توبولر کلیوی از نوع پروکسیمال و نهایتاً اسیدوز متابولیک خفیف تا متوسطی را ایجاد کنند. مسمومیت با داروهای نظیر سالیسیلاتها، اتیلن گلیکول و الکل متیلیک از علل دیگر اسیدوز متابولیک محسوب می‌گردند. (۲)

سالیسیلاتها با ایجاد بلوک متابولیکی سبب تشکیل مجموعه‌ای از اسیدهای ارگانیک آندوژن می‌گردند. فن فورمین (بی‌گوانیدین)، داروی خوراکی کاهش دهنده قند خون، شایعترین داروی مولد لاکتیک اسیدوز ناشی از داروست که به همین جهت دیگر مصرف نمی‌شود.

درمان اسیدوز توبولر کلیوی در اصل شامل قطع داروست. چنانچه اسیدوز سیستمیک باقی بماند، نیاز به درمان با میزان کافی املاح قلیائی نظیر سدیم بیکربنات یا محلول shohl's (مخلوط سدیم سترات و اسید ستیریک) خواهد بود.

درمان مسمومیت حاد با سالیسیلاتها شامل اقدامات حمایتی قلبی - تنفسی، اصلاح اسیدوز، اجتناب از الکالوز تنفسی، افزایش دفع اسیدسالیسیلیک و توجه به جایگزینی پتاسیم است. در پایان بعنوان نتیجه گیری، برخی نکات عملی و تدابیری که می‌توانند از بروز سندرم‌های کلیوی (در اثر مصرف داروها) جلوگیری نمایند ذکر می‌گردد:

۱- بیماران را بایستی قبل از دریافت مواد حاجب یددار به اندازه کافی هیدراته نمود. افرادی که بیماریهای میکروواسکولار دارند، مثل بیماران با نروپاتی دیابتیک و کسانی که تحت عمل پیوند کلیه قرار گرفته‌اند، بگونه خاصی نسبت به نروپاتی مواد

حاجب آسیب پذیرند.

۲- قبل از شیمی درمانی با داروهای ضدسرطان، هیدراتاسیون کافی، ضروری است.

۳- با مصرف ۸۰۰-۲۰۰ میلی گرم روزانه آلپورینول در بیمارانی که از داروهای آنتی‌نئوپلاستیک استفاده می‌کنند و در خطر هیپراوریسمی هستند، بمقدار زیادی خطر نروپاتی حاد اسیداوریکی کاهش پیدا می‌کند.

۴- در بیماران کلیوی، پنی‌سیلین‌های داخل وریدی باید با احتیاط کامل مصرف گردند.

۵- در افراد با عدم کفایت کار کلیه تتراسایکلین‌ها منع مصرف دارند.

۶- از تجویز داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی در مبتلایان به بیماریهای کلیه بایستی اجتناب کرد.

۷- آنتی‌بیوتیکهای نفروتوکسیک را با نهایت دقت در این بیماران بکار برد.

۸- از مخلوط نمودن آنتی‌بیوتیکهایی که بطور سینرژیستی باعث تشدید ضایعات توبولار می‌شوند مثل جنتامایسین و سفالوسپورین‌ها باید پرهیز نمود.

مآخذ:

- 1- Ranjit, S.N. Drug-Induced renal disease. *Med. Inter.* 33: 1366, 1986.
- 2- Rodney, C.S. *Drugs & the kidney. Med. inter.* 24: 1124, 1982.
- 3- Kleinknecht, D. Fillastre, J.P. In: *Drugs & Kidney (Bertani, T. et al) Vol.33. Raven press, New York, PP123-136, 1989.*
- 4) Macleod, J. Edwards, C. & Bouchier, I.; In: *Davidson's principles and practice of medicine; 15th ed.; churchill Livingstone / Hong Kong; PP.412-413; 1987.*
- 5- Andreoli, T-E- et al; In: *Cecil essentials of medicine; (Andreoli, Smith, et al) 2nd ed.; W.B Sanders Company / The curtis center philadelphia; PP. 247 - 252; 1990.*