### فارما کولوژی بیماری مزمن کلیوی

ترجمه: دکتر آزاده رئیس دانا: کارشناس مرکز بهداشت شهرستان سمنان نیره رئیس دانا: عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی سمنان

بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیوی اغلب با بیماری ها و رژیم های درمانی پیچیدهای زندگی می کنند. با پیشرفت بیماری بر تعداد داروهای تجویز شده برای آن ها افزوده می گردد. به طوری که در زمان رسیدن به مرحله ۵

بیماری، ممکن است روزانه ۱۱ قلم دارو یا بیش از آن دریافت کنند. اثرات بیماری بر فارما کوکینتیک و فارما کودینامی متعاقباً احتمال واکنش های دارویی ناخواسته و سمیت دارویی را افزایش می دهد.

بیش از ۲۰ میلیون نفر در ایالات متحده (۱۱ درصد از کل جمعیت بزرگسالان آن) بیماری مزمن کلیوی دارند، که به طور معمول به صورت از دست رفتن پیشرونده و غیرقابل برگشت عملکرد کلیه ها و در نتیجه ناتوانی در تغلیظ ادرار، حفظ الکترولیت ها و دفع مواد زاید تعریف می شود. دستورالعمل منتشر شده در سال ۲۰۰۲ توسط انجمن ملی کلیه تعریف جامعی از بیماری مزمن کلیوی به صورت وجود آسیب کلیوی، فیلتراسیون گلومرولی کمتر از ۶۰ میلی لیتر در دقیقه به ازای هر ۱۷۷۷ متر مربع سطح بدن یا

هر دو ارایه نموده است. هر یک از این حالات بایستی برای حداقل ۳ ماه وجود داشته باشند. این دستورالعمل همچنین شیوه ای برای طبقه بندی بیماران به یکی از مراحل پنجگانه مجزای بیماری عرضه می کند (جدول شماره ۱ را ملاحظه نمایید).

بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیوی اغلب دچار بیماری های هم زمانی نظیر پرفشاری خون، دیابت، هیپرلیپیدمی، نارسایی احتقانی قلب یا کم خونی بوده و نیاز به تجویز داروهای متعددی دارند. زمانی که این بیماران به مرحله

<b>جدول ۱ ـ</b> مراحل بیماری مزمن کلیه	
آسیب کلیوی با میزان فیلتراسیون گلومرولی طبیعی یا افزایش یافته ( GFR مساوی یا بیشتر از ۱/۷۳m <sup>۲</sup> مساوی یا بیشتر از	مرحله ۱
آسیب کلیوی با کاهش خفیف AAml/min . ۱/۷۳m <sup>۲</sup> GFR ) GFR . ۶۰	مرحله ٢
کاهش متوسط ۳۰ ـ ۵۹ml/min .۱/۷۳m <sup>۲</sup> GFR ) GFR	مرحله٣
کاهش شدید ۲۹ml/min .۱/۷۳m <sup>۲</sup> GFR ) GFR عاص	مرحله۴
نارسایی کلیه ( GFR کمتر از ۱۵ml/min .۱/۷۳m <sup>۲</sup> یا دیالیز )	مرحله۵

پنجم بیماری مزمن کلیوی می رسند، روزانه حدود ۱۱ دارو را در ۱۴ نوبت دریافت می کنند. اما عوارض ناشی از کاهش عملکرد کلیه ها (نظیر بیمار قلبی عووقی، پرفشاری خون، استئودیستروفی کلیوی و اختلالات تغذیه ای) بر پاسخ دارویی تاثیر می گذارند.

این مقاله راه هایی که از آن طریق کاهش عملکرد کلیه ها بر اثربخشی داروهای مختلف تاثیر می گذارند را خاطرنشان نموده و در مورد تغییراتی که می توان در رژیم دارویی مطابق با مراحل بیماری مزمن کلیوی اعمال نمود، به بحث می پردازد. البته در این جا بر مراحل ۴ - ۱ بیماری تمرکز خواهد شد، زیرا مرحله ۵ این بیماری پیچیده تر از آن است که در این مقاله بتوان به آن پرداخت.

# ■ بیماری مزمن کلیوی و فارماکو کینیتیک فارماکوکینیتیک با راه های جذب، توزیع، متابولیسم و دفع دارو سروکار دارد.

### 🗆 جذب دارو

به درصدی از داروی تجویز شده که وارد گردش عمومی خون می شود، اشاره داشته (معمولاً به عنوان فراهم زیستی دارو [۶] مشخص می شود)، جذب داروهای وریدی کامل بوده و فراهم زیستی آنها به ۱۰۰ درصد می رسد، در حالی جذب داروها از سایر راهها (دهان، در حالی جذب داروها از سایر راهها (دهان، زیرجلدی، داخل عضله) معمولاً ناکامل بوده و زیرجلدی، داخل عضله) معمولاً ناکامل بوده و راه تجویز آن کمتر از ۱۰۰ درصد است. بیماری مزمن کلیوی با عواملی نظیر تغییر زمان عبور معدی - روده ای، اسیدیته معدی تغییر یافته، استفراغ، اسهال و تداخل دارو - دارو درگیر بوده بر جذب داروها تاثیر می گذارند. متاسفانه، شواهد اندکی مبنی بر اندازه گیری تاثیر جامع آسیب عملکرد کلیوی و جذب داروها وجود دارد.

#### □ توزیع

به توانایی نفوذ دارو (پخش شدن دارو) در

بافتهای بدن (حجم توزیع شده دارو یا Vd)، گفته می شود. مطابق با هفدهمین چاپ کتاب تشخیص و درمان مرک مینوال، Vd «مقدار مایع مورد نیاز برای آن که یک دارو در بدن به همان غلظتی که در خون یا پلاسما دارد، برسد» تعریف می شود و می توان از آن برای تخمین میزان دوز مورد نیاز برای ایجاد یک غلظت مطلوب از دارو و غلظت مورد انتظار برای یک دوز داده شده از دارو استفاده کرد. در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیوی، Vd بسیاری از داروها ممکن است به طور قابل ملاحظه ای به وسیله تغییراتی که در ترکیب بدن یا در اتصال با پروتئین ها ایجاد می شود، افزایش یا کاهش یابد.

فنی توئین مثالی عالی از دارویی با فراهم زیستی افزایش یافته در اثر تغییراتی در اتصال با پروتئین مربوط به بیماری مزمن کلیوی است. در بیمارانی که عملکرد کلیوی آن ها طبیعی است، فنى توئين به دليل اتصال زيادى كه با آلبومين دارد (تقریباً ۹۰ درصد) فراهم زیستی نسبتاً پایینی دارد (۰/۶۴ L/Kg). اما در بیماری مزمن کلیوی، اسیدهای آلی که باید با ادرار دفع شوند، تجمع یافته و با فنی توئین برای اتصال به مولكول هاى آلبومين رقابت مى كنند. اورمى همچنین شکل مولکولهای آلبومین را تغییر داده، پیوستن فنی توئین به آلبومین را تحت تاثیر قرار می دهد. به علاوه بیماران دچار بيماري مزمن كليوى ممكن است هييوآلبومينمي داشته باشند. تمام این تغییرات منجر به محدود شدن قابل توجه اتصال فني توئين به آلبومين و توزیع بیشتر دارو به سایر بافت ها می شوند.

Frye and Matzke گزارش کردهاند که در

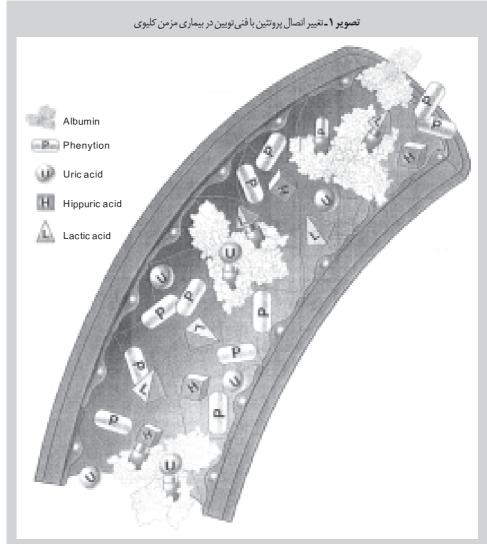
بیماران دچار بیماری کلیوی مرحله نهایی، Vd، ۱۹۹ درصد (۱/۴ L/Kg) افزایش می یابد. این امر، واکنش های ناخواسته و سمیت دارویی را افزایش می دهد (تصویر شماره ۱ را ملاحظه کند).

برعکس، ۷۵ دیگوکسین در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیوی به دنبال کاهش اتصال به بافتهای بدن، کاهش یافته و باعث باقی ماندن مقدار بیشتری از دارو در گردش خون می شود. در افراد دیگوکسین که از راه کلیه دفع می شود، در افراد سالم ۷۵ نسبتا بالایی داشته (۷/۳ L/Kg)، اما نشان داده شده است که تا حدود ۵۰درصد(۴L/Kg)، اما در افراد دچار بیماری کلیوی در مرحله نهایی کاهش می یابد. بنابراین با پیشرفت بیماری باید دوز روزانه دیگوکسین به تدریج کاسته شود. در مرحله ۵، اغلب لازم است تا برای اجتناب از مسمومیت با دیگوکسین دارو به صورت یک روز در میان استفاده شود.

#### □ متابوليسم

کلیه ها علاوه بر انجام اعمال دفعی، آنزیمهای متعددی از جمله آنزیمهای سیتوکروم ۲۵۰-۳-۲۵۰ را تولید می کنند که در متابولیسم داروها دخالت دارند. اگرچه محل اصلی تولید این آنزیمها کبد است، ممکن است کلیه ها در ۱۸ سیتوکروم نقش داشته باشند. به علاوه، نشان داده شده است که کلیه ها در واکنش های کونژوگاسیون گلوکورونید، گلوتاتیون و سولفات که در طی متابولیسم دارو روی می دهند، دخالت دارند.

بیماری مزمن کلیوی، متابولیسم انسولین را



فنی تویین دارویی است که به میزان زیادی با پروتئین باند شده و معمولاً حجم توزیع پایینی دارد. در بیماری مزمن کلیوی، معمولاً اسیدهای آلی نظیر اسید اوریک، اسید لاکتیک و اسید هیپوریک که به طور معمول از ادرار دفع می شوند، در پلاسما تجمع یافته و با فنی تویین برای محل های اتصال موجود در مولکول های آلبومین رقابت می کنند. این رویداد، به همراه کاهش غلظت آلبومین پلاسما که در بیماری مزمن کلیوی روی می دهد، منجر به افزایش قابل ملاحظه فنی تویین در دسترس برای توزیع در بافتها شده که باعث خطر بیشتری برای سمیت دارو و عوارض جانبی آن می گردد.

به طور قابل توجهی تغییر می دهد. در افراد دیابتی فاقد آسیب کلیوی، کلیه ها در حدود ۳۰ درصد از دوز انسولین را متابولیزه می کنند. اما در بیمارانی که هم دیابت و هم بیماری کلیوی دارند، با تقلیل عملکرد کلیوی متابولیسم انسولین کاهش می یابد: در مراحل ۳ یا ۴ بیماری مزمن کلیوی، ممکن است لازم باشد تا دوز انسولین به ۲۵ درصد و در کسانی که در مرحله ۵ هستند تا ۵۰ درصد یا بیشتر از آن کاهش داده شود. البته تنظیم دوز انسولین باید براساس پاسخ بیمار و پایش قند خون صورت گیرد. برخی از داروهایی که در کبد متابولیزه می شوند متابولیت های فعالی دارند که توسط کلیه ها دفع می شوند. در آسیب کلیوی این متابولیت ها می توانند انباشته شده و منجر به سمیت کلیوی گردند. برای مثال تجمع متابولیت  $\Delta$  N - acetyl - P - benzoquinoneimine محصول متابوليسم استامينوفن است، منجر به سمیت کبدی می شود و یا تجمع N – acetylprocainamide متابولیسم داروی ضدآریتمی پروکائین آمید است، مى تواند باعث سميت قلبى شود.

#### □ دفع

بسیاری از داروها عمدتاً به وسیله کلیه ها دفع می شوند و هنگام تجویز برای مبتلایان به بیماری مزمن کلیوی باید به دقت مورد توجه قرار گیرد. با رو به کاهش گذاشتن عملکرد کلیه، کلیرنس کلیوی یک دارو کاهش یافته و نیمه عمر دارویی که از راه کلیه ها دفع می گردد، طولانی می شود. داروهایی که دفع کلیوی دارند از جمله استازولامید، آمانتادین،

آنتی بیوتیک های آمینوگلیکوزیدی، آتنولول، کاپتوپریل، لیتیوم، وانکومایسین اغلب برای حالات هم زمان با بیماری مزمن کلیوی به این افراد داده می شوند. داروهایی که ایندکس (نمایه) درمانی باریکی دارند نظیر دیگوکسین نیاز به احتیاط ویژه ای دارند. به خوبی اثبات شده است در صورت استفاده از داروهایی نظیر متفورمین، فلوروکینولون ها و آلوپورینول در بیماران دچار تقلیل عملکرد کلیه، امکان تجمع سمی آن ها وجود دارد.

مهم است که به خاطر داشته باشیم اثرات تركيب فيلتراسيون گلومرولي، ترشح توبولي کلیوی و بازجذب توبولی توانایی کلیه ها را برای دفع داروها تعیین می کند. از آن جا که عملکرد توبولی به طور بالینی اندازه گیری نشده است پزشکان برای تنظیم دوز دارو در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیوی، بر تخمین GFR یا کلیرنس کراتی نین تکیه می کنند. بیشتر توصیه های مربوط به دوز داروها براساس مقادیر دلخواه (مطلق) GFR صورت می گیرد. به طور کلی تا زمانی که GFR ، ۵۰ ml/min/ ۱/۷۳ m۲ یا کمتر باشد (مراحل ۳ تا ۵ بیماری مزمن کلیوی)، تنظیم دوز توصیه نمی شود. این مقادیر GFR قبلاً وضع شده اند و بنابراین با دستورالعمل های جدید مرحله بندی بیماری مزمن کلیوی موافق نیستند.

#### ■ بیماری مزمن کلیوی و فارماکو دینامیک

فارماکودینامی، مطالعه مکانیسم عمل دارو و تاثیرات آن بر محل هدف، یعنی اتفاقی که در سطح مولکولی افتاده و باعث می شود تا یک اثر

ایجاد شود، تعریف می گردد و نه تنهابه چگونگی تغییر پاسخ دارویی به وسیله فارماکوکینتیک، بلکه به چگونگی تغییر پاسخ دارویی در اثر بیماری ها می پردازد.

چند مطالعه بالینی، فارماکودینامی داروها را در مبتلایان به بیماری مزمن کلیوی مورد ارزیابی قرار دادهاند، اما متخصصان بالینی مشاهده کرده اند که ممکن است هنگامی که دوز دارویی که برای افراد دارای عملکرد کلیوی طبیعی، موثر و بی خطر است، به این بیماران داده شود، دچار اثرات جانبی می شوند. برای مثال گزارش شده است که، داروی ضدفشار خون نیفیدیپین، در بیماران دچار بیماری مزمن کلیوی، اثرات کاهندگی فشار خون بیشتری ایجاد می کند و مشخص شده است که دسته های خاص دارویی نظیر آمینوگلیکوزیدها از جمله آمیکاسین و جنتامایسین و توبرامایسین و داروهای آنتی نئوپلاستیک از جمله کاربوپلاتین و سیس پلاتین اثرات نفروتوکسیک دارند. دوز این داروها باید در بیماران دچار بیماری کلیوی به دقت مورد یایش قرار گیرد.

# ■ دارودرمانی در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیوی

بررسی دقیق عملکرد کلیه و تنظیم دوز داروها براساس آن، در بیماران دچار بیماری مزمن کلیوی حیاتی است. ممکن است اولین گام ساده، کاهش دوز دارو براساس GFR تخمینی باشد. پایش غلظت سرمی داروهایی که از راه کلیه ها دفع می شوند، خصوصاً هنگامی که دارو بالقوه سمی باشد، از اهمیت

برخوردار است. سایر خط مشی ها در زیر آمده است:

# □ از میزان فیلتراسیون گلومرولی برای تعیین عملکرد کلیوی استفاده کنید.

NKF به جای استفاده از کراتی نین سرم به تنهایی، استفاده از GFR را به عنوان شاخص عملكرد كليه توصيه مى كند. كراتى نين كه محصول جانبی شکستن عضله است، به میزان ثابت ناچیزی از بدن دفع می شود. برای بالغین مسن تر و سایر افرادی که توده عضلانی خود را از دست داده اند، استفاده از کراتی نین سرم به تنهایی ممکن است گمراه کننده باشد. NKF، دو فرمول را برای کمی کردن عملکرد کلیوی در بالغین توصیه کرده است که هر دو معتبر و قابل اعتماد هستند. اولى، معادله Gault -Cockcroft است که کلیرنس کراتی نین را تخمین زده و می توان موقعیت های بالینی آن را محاسبه نمود. مشخص شده است که مقادیر کلیرنس کراتینین به دقت GFR را برآورد مى كند. دومى معادله پيش بينى اقتباس شده از مطالعه تعدیل رژیم در بیماری کلیوی (MDRD)۲ است که فرمول MDRD شناخته می شود. تخمین GFR، با استفاده از سطح کراتی نین سرم، سن، جنس و نژاد افراد صورت می گیرد. محاسبه گرهای آنلاین برای هر دو فرمول به طور رایگان در سایت (gfr-calculator.cfm/ (www.kidney.org/kls/professionals قابل دستیابی است.

مثال های زیر چگونگی تاثیرگذاری سن و جنس را بر GFR نمایش می دهند.

کراتی نین سرم زن سیاه پوست ۸۲ ساله ای با

۷۵ کیلوگرم وزن، ۱/۵ mg/dl است. شما با استفاده از معادله Gockcroft – Gault تعیین می کنید که کلیرنس کراتی نین او ۳۴ml/min است که حاکی از آن است که GFR تخمینی او ۴ml/min/۱/۷۳ س<sup>۲</sup> دستورالعمل های ۳۴// ۳۴/ این فرد بیماری مزمن کلیه مرحله ۳ داشته و باید به تنظیم دوز دارو توجه داشت.

مورد این بیمار را با مرد سیاه پوست ۲۲ ساله ای با ۷۵ کیلوگرم وزن که کراتی نین سرم او ۱/۵mg/dl است مقایسه کنید. با استفاده از همان معادله درمی یابید که کلیرنس کراتی نین او ۸۲ml/min بوده که حکایت از آن است که GFR تخمینی او ۸۲ml/min/۱/۷۳m است. این عدد دال بر آن است که او بیماری مزمن کلیوی مرحله ۲ داشته و نیاز به تنظیم دوز دارو ندارد. هنگام بررسی عملکرد کلیه برای تعیین دوز دارو، ممكن است معادله Cockcroft - Gault انتخاب بهتری باشد. اگرچه احتمال دارد که معادله MDRD تخمین صحیح تری از GFR بدهد، بیشتر مطالعات بالینی که تاثیر نارسایی کلیه را بر فارماکوکینتیک بررسی نمودهاند، از معادله Cockcroft - Gault استفاده نموده و به همین خاطر در ادامه بحث ما از معادله به عنوان اساس تخمين GFR استفاده خواهيم نمود.

### □ از میزان خطر نسبی برای بیماران از لحاظ بروز اثرات جانبی اطلاع حاصل کنید.

فردی که در مرحله ۱ یا ۲ بیماری مزمن کلیه است، نیازی به تنظیم دوز دارو ندارد. اما این فرد در معرض خطر تداوم آسیب کلیوی ناشی از پیشرفت بیماری، واکنش های جانبی دارویی

یا هر دو قرار دارد و وجود حالات هم زمان نظیر دیابت یا پرفشاری خون و عواملی نظیر سن بالای ۶۵، داشتن سابقه خانوادگی بیماری کلیه یا دریافت داروهای نفروتوکسیک، در هر مرحله ای، خطر آسیب کلیوی بعدی را افزایش می دهد. پایش وضعیت حجم مایع موجود در بدن بیمار (به دلیل خطر احتباس مایع یا دیورز مفرط)، حفظ مایعات بدن و در نظر گرفتن اثرات جانبی داروها از اهمیت برخوردار است. بیمار در مرحله ۳ یا ۴ بیماری مزمن کلیه احتمالاً نیاز به تنظیم دوز داشته و پایش دقیق وضعیت او ضروری است.

# □ فهرستی از داروهایی که سوء عملکرد کلیوی بر پاسخ آنها تأثیرگذار است

با استفاده از منابع دارویی و مشاوره با داروساز یا متخصص کلیه فهرستی از داروها تهیه نمایید. به طور کلی، در مرحله ۳ و مراحل بعدی بیماری، تنظیم دوز ضروری بوده و مى توان اين كار را باطولانى كردن فاصله زمانى تجویز دوزها، کاهش دادن مقدار دارو، یا هر دو ـ بسته به فارماكوكينتيك دارو، ايندكس درمانی دارو (نسبت دوز سمی به دوز درمانی)، و غلظت مورد نظر دارو در طی زمان خاص (غلظت سرمی دارو در طی زمان) انجام داد. برای مثال در مورد دیگو کسین، هنگامی که GFR به ۵۰ ml/min/۱/۷۳m<sup>۲</sup> می رسد، باید دوز دارو را ۷۵ ـ ۲۵ درصد کاهش داد. دوز داروهای ضد صرع، نظیر گاباپنتین و توپی رامات که از کلیه ها دفع می شوند، با سقوط GFR باید به مرور کاهش داده شود. آلوپورینول که داروی ضدهیپراوریسمی است، هنگامی که در

دوز کامل خود یعنی ۳۰۰mg/day داده شود، می تواند باعث نفریت بینابینی شود. در بیمارانی که GFR آن ها کمتر از ۵۰mi/n/v۳m<sup>۲</sup> است، این خطر را می توان با کاهش تدریجی دارو به نصف دوز آن به حداقل رساند.

دیورتیک های تیازیدی به عنوان خط اول درمان پرفشاری خون توصیه شده و در مراحل ۱ و ۲ بیماری موثرند. اما همچنان که GFR سقوط می کند، داروی کمتری به نفرون رسیده و ممکن است دیورتیکها اثربخشی خود را از دست بدهند. این یک مثال عالی است برای نشان دادن این که چگونه بیماری مزمن کلیه بر فارماكودينامى اثر مى گذارد. هنگامى كه با پیشرفت بیماری به مراحل بعدی GFR به زیر ۳۰ml/min/۱/۷۳m<sup>۲</sup> سقوط کند، یا اگر کنترل فشار خون بدتر شود یا اگر اتساع حجم روی دهد، باید دیورتیک تیازیدی را با دیورتیک قوى تر موثر بر لوپ نظير فورسمايد (لازيكس) جایگزین کرد. در مورد مقاومت به دیورتیک، که به طور معمول در مراحل پیشرفته بیماری مزمن کلیه یا سندرم نفروتیک روی میدهد، ممکن است ترکیب دیورتیک هایی که بر قسمت های مختلف سیستم توبولی اعمال اثر می کنند، کمک کننده باشد. مهار کننده های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE)، مسددهای گیرنده های آنژیوتانسین (ARBs) یا هر دو به عنوان خطاول درمان پرفشاری خون در افراد مبتلا به دیابت یا در پروتئینوری غیردیابتی توصیه می شوند. آنژوتانسین II باعث تنگی عروق سیستمیک می شود، که فشار خون و پرفوزیون کلیوی را افزایش داده، همچنین باعث

تنگی عروق شریانچه های وابران شده و فشار هیدروستاتیک داخل گلومرولی را بالا می برند. مهار کننده های ACE از تولید آنژیوتانسین II ممانعت به عمل آورده و ARBs گیرنده های آنژیوتانسین II را مهار می کنند. به دلیل اثرات داخل گلومرولی، میزان پروتئینوری رو به کاهش گذاشته و پیشرفت بیماری مزمن کلیه به مرحله ۵ کند می گردد. بنابراین مهار کننده های ACB و ARBs

در استفاده از هر دوی این داروها، ممکن است سطح کراتی نین سرم بالا رود. افزایش متوسط (نه بیش از ۳۰ درصد) آن تا زمانی که سطح کراتی نین به بالا رفتن خود ادامه ندهد، قابل پذیرش است.

مهار سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون در بیماران دچار جریان خون کلیوی کاهش یافته، علت شایع نارسایی حاد کلیوی همودینامیکی است. آسیب پرفوزیون کلیوی با فعال نمودن سیستم رنین ـ آنژیوتانسین ـ آلدوسترون منجر به تولید آنژیوتانسین اا می شود که پاسخ جبرانی مهمی در کاهش گردش خون کلیوی است و مهار آن می تواند منجر به تقلیل فشار هیدروستاتیک داخل گلومرولی و GFR شود. نارسایی حاد کلیه القا شده در اثر مهار کننده های ACE و ARBs معمولاً طی ۲-۲ روز از قطع دارو برطرف می گردد. این عارضه اغلب در بیماران هیپوتانسیو، افراد دچار تنگی شریان کلیوی یا افراد دچار تخلیه حجم مایع یا دهیدراسیون روی می دهد. در این موارد، مهم است که مایع از دست رفته را جایگزین نمود. دارودرمانی اغلب زمانی که

مهر ۸۵. شماره ۹. سال هفدهم . رازی ۸۷

پایداری همودینامیک برگشت کند، از سرگرفته می شود.

هیپرکالمی یکی دیگر از اثرات جانبی احتمالی مهارکننده های ACE است که برای بیماران دچار آسیب کلیوی خطر بالاتری دربرداشته و علایم این عارضه باید در روی بیمار بررسی شود. هیپرکالمی را می توان با تعدیل رژیم غذایی، دیورتیک ها و در برخی موارد با استفاده از بی کربنات سدیم تحت کنترل درآورد. اگر هیچ یک از این اقدامات قادر به کاهش پتاسیم سرم به کمتر از ACE شام عروری است.

آتنولول از کلیه ها دفع شده و تمایل به تجمع در افراد مبتلا به بیماری مزمن کلیه دارد. ممکن است دوز این دارو به مرور کاهش داده شود یا با متوپرولول که در کبد متابولیزه می شود، عوض شود.

### □ فهرستی از داروهای تجویز شده برای هر بیمار تهیه نمایید

و آن را روزآمد نموده و در هر جلسه مرور کنید. بیمار مبتلا به بیماری مزمن کلیه اغلب تحت مراقبت چند نفر است و هر یک از آن ها ممکن است رژیم دارویی او را تنظیم کنند، لذا احتمال بروز اشتباه افزایش می یابد. برای مثال، فردی که از مرحله بیماری بیمار آگاهی ندارد، ممکن است دوز داروی بیشتر از حد لازم برای او تجویز کند.

ارتباط خوب در بین مراقبان حیاتی بوده و در برخی موارد، موسسه مراقبتی یا داروساز می تواند فهرستی کامپیوتری از داروهای دریافتی به بیمار ارایه کند. همچنین می توان از

چارت های ساده دارویی که ضمن نام بردن دارو، هدف از دادن دارو، دوزآن و زمان مصرف را مطابق با روش های معمول روزانه تنظیم می کنند، استفاده کرد. اگرچه در مراحل ۱ و ۲ بیماری مزمن کلیه داروی خاصی وجود ندارد، اما از آنجایی که دیابت و پرفشاری خون علت تقریبی ۷۵ درصد موارد بیماری مزمن کلیوی هستند و اکثر بیماران در هر مرحله از بیماری به ۱ یا بیش از ۱ داروی ضددیابت یا پرفشاری خون یا عوامل پایین آورنده چربی خون نیاز دارند. با پیشرفت بیماری به مرحله ۳ و بالاتر ممکن است برای اداره عوارضی نظیر کم خونی، هیپرفسفاتمی، استئودیستروفی کلیوی، هيپركالمي يا اسيدوز متابوليك نيز نياز به تجويز داروهای بیشتری باشد. درمان کم خونی شامل تزریقات Epoetin alfa یا Darbepoetin alfa هر ۲ ـ ۱ هفته داده و تنظیم آن به گونهای که سطح همو گلوبین را بین ۱۲mg/dl ـ ۱۱ حفظ کند و نیز تجویز آهن ( دوز خوراکی به میان روزانه ۲۰۰mg آهن عنصری) می باشد. آهن به اشکال متفاوت و بدون نیاز به نسخه مثل فروس فومارات (۱۰۰ میلی گرم آن، ۳۳ میلی گرم آهن عنصری فراهم می کند) یا فروس گلو کونات (که هر ۱۰۰ میلی گرم آن، ۱۱/۶ میلی گرم آهن عنصری فراهم می کند) در بازار موجود است. فراهم زیستی آهن خوراکی پایین بوده و دارای اثرات گوارشی است. اگر بیمار Epoetin alfa نیز دریافت می کند، ممکن است نیاز به مقدار بیشتری آهن وریدی باشد.

اداره استئودیستروفی کلیوی شامل استفاده از باند شونده های فسفات و درمان با ویتامین

D است. درمان خط اول هیپرفسفاتمی که حالتی همراه با این عارضه است استفاده از مکمل های کلسیم حاوی باند شونده های فسفات، نظیر کربنات کلسیم و استات کلسیم، میباشد. با این حال کلسیم حاوی باند شونده های فسفات در مقادیر بالا می تواند با افزایش خطر هیپرکالسمی همراه باشد. در چنین مواردی می توان از باند شونده های غیرکلسیمی نظیر Sevelamer (Renagel)

کلسیم حاوی باند شونده های فسفات می تواند باعث یبوست شود و استفاده از یک نرم کننده های مدفوع می تواند این اثر را برطرف کند. هم چنین نشان داده شده است که Sevelamer می تواند باعث تهوع و شل شدن مدفوع گردد.

هنگامی که شواهدی از کمبود ۲۵ هیدروکسی ویتامین D وجود داشته باشد، ویتامین D به رژیم افزوده می گردد. هنگامی که شواهدی از هیپرپاراتیروئیدیسم وجود داشته باشد، آنالوگ های ویتامین D نظیر کالسی تریول (Rocaltrol) یا Doxercalciferol اضافه می شوند. مسمومیت با ویتامین D می تواند باعث آلبومینوری، تشکیل سنگ، آسیب عملکرد کلیوی وازوتمی قابل برگشت شود و در بیماران دچار بیماری مزمن کلیوی با مقادیر کمتر داده می شود. پایش کلسیم، فسفر و سطح هورمون پاراتیرویید لازم است.

در طی مرحله ۴ بیماری مزمن کلیه، امکان ایجاد اسیدوز متابولیک یا هیپرکالمی وجود دارد. در این صورت ممکن است استفاده خردمندانه از بی کربنات سدیم یا سدیم

پلی استیرن سولفات (کی اگزالات) شروع شود. برای بررسی پاسخ به درمان، باید پایش دقیق الکترولیت ها و وضعیت حجم مایع صورت گیرد.

اگرچه استفاده از عوامل نفروتوكسيك توصيه نمی شود، در پارهای موارد استفاده از آن ها غيرقابل اجتناب است. براي مثال برخي رویه های تشخیصی نظیر پیلوگرام وریدی و برخی از اسکن های توموگرافی کامپیوتری نیاز به استفاده از رنگهای حاجب دارند که در هر کسی نفروتوکسیک هستند و در افراد دچار بیماری مزمن کلیه قادر به جلواندازی شروع مرحله ۵ بیماری و نیاز به دیالیز می باشد. چند اقدام برای کاهش اثرات نفروتوکسیک مواد حاجب از جمله هیدراسیون با سالین وریدی، ان ـ استیل سیستئین، استفاده از ماده حاجب ایزواسمولار lodixanol و هموفیلتراسیون با نتایج متفاوت که برخی از آن ها گران قیمت نیز هست، کمک کننده می باشند. در مطالعه اخیر، هیدراسیون وریدی با استفاده از بی کربنات سدیم و کلرید سدیم برای پیشگیری از نفروپاتی مواد حاجب موثرتر بوده است.

آنتی بیوتیک های آمینوگلیکوزیدی نیز نفروتوکسیک میباشند. ممکن است کاستن از تعداد دفعات استفاده، پایش سطح سرمی این داروها از نزدیک و حفظ حجم کافی مایعات بدن کمک کننده باشند. باید از مصرف سایر عوامل نفروتوکسیک به طور هم زمان اجتناب نموده و در اسرع وقت با آنتی بیوتیک هایی که نفروتوکسیک نیستند، تعویض گردند (جدول شماره ۲).

مهر ۸۵. شماره ۹. سال هفدهم . رازی 🔶 ۲۹

### □ کلیه داروهای بدون نیاز به نسخه و فرآورده های گیاهی را فهرست نمایید.

بسیاری از مردم به غلط عقیده دارند که اگر یک دارو بدون نیاز به نسخه در دسترس باشد، بي خطر است. اما اگر بیماری که دچار اختلال عملکرد کلیه است، به طور دقیق از راهنمای استفاده دارو پیروی نکند، ممکن است در معرض خطر بیشتری برای ایجاد عوارض دارویی قرار گیرد. برای مثال، داروهای ضدالتهاب غیر استروییدی (NSAIDs) به طور کلی بى خطر و موثر هستند. اما اين داروها باعث مهار پروستاگلاندین ها می شوند که اثرشان اتساع عروقی در شریانچه های آوران و حفظ گردش خون کلیوی است. استفاده از این داروها در مواردی که جریان خون كليوى قبلاً كاهش يافته باشد، مى تواند GFR را تقليل دهد. همچنين NSAIDs مى توانند باعث نفريت بينابينى، كاهش دفع سديم و احتمالاً آسيب به اپی تلیوم توبولی کلیه ها شوند. این اثرات بدون ارتباط با مدت استفاده یا دوز این داروها به آهستگی پیشرفت میکنند. با این

دكونژستان هايي نظير افدرين، مي تواند فشار خون را بالا ببرد که یکی از اثرات به ویژه خطرناک در افراد دچار آسیب کلیوی است، زیرا می تواند پیشرفت بیماری به طرف مرحله ۵ را تسریع کند. همین طور از آنتی اسیدها یا

وجود، نفریت بینابینی می تواند به صورت حاد،

در پاسخ به NSAIDs روی دهد.

#### **جدول ۲ ـ**اثرات احتمالی نفروتوکسیک برخی داروها

#### نكروز حاد توبولي

- أمينو گليكوزيدها (نظير أميكاسين، جنتامايسين، توبرامايسين) مواد حاجب رادیوگرافی
- داروهای ضدنئوپلاسم (نظیر کاربوپلاتین، سیس پلاتین) آمفوتريسين B

#### نارسایی کلیوی به واسطه همودینامیک

مهار کننده های آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین مسددهای گیرندههای آنژیوتانسین II داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs)

#### بیماری های گلومرولی

- **NSAIDs** 
  - طلا
- هيدرالازين

#### بيمارىهاى توبولواينترستيشيال

- متىسىلين
- **NSAIDs**
- سيكلوسپورين
  - ليتيوم

ملین های حاوی منیزیم یا آلومینیوم باید اجتناب شود، این مواد معدنی می توانند در بدن تجمع یافته و باعث عوارض متابولیک از قبیل دپرسیون عصبی ـ عضلانی، تغییرات قلبی و دپرسیون تنفسى شوند.

بسیاری از مردم فرآورده های گیاهی را دارو در نظر نمی گیرند و استفاده از این مواد را در تاریخچه دارویی خود فاش نمی کنند و در نتیجه

فرد مراقبت دهنده نمی تواند به آن ها در مورد اثرات جانبی احتمالی هشدار داده و یا از نظر تداخل بین دارو و مواد گیاهی مورد پایش قرار دهد. برای مثال، جینکوبیلوبا می تواند اثرات ضدانعقادی وارفارین (کومادین) را فزونی داده، خطر خونریزی گوارشی را افزایش دهد یا در افراد مبتلا به بیماری مزمن کلیوی، گیاهان خاصی که به صورت دیورتیک عمل می کنند، زظیر root, Lovage root, berry Junipper را نظیر parsley leaf or root یا تحریک بافت های اپی تلیالی کلیوی مرتبط بوده و بافت های اپی تلیالی کلیوی مرتبط بوده و می توانند باعث آسیب بعدی سیستم کلیوی که از قبل دچار مشکل بوده، بشوند.

sagrada bark, berry یا Buckthorn bark و تا (پوسته یا برگ Rhubarb root, cascara آن) می توانند باعث هماچوری و آلبومینوری شود. این گیاهان و برخی دیگر، نظیر ریشه شیرین بیان می تواند باعث اختلالات الکترولیتی از جمله هیپوکالمی نیز گردد که ممکن است بر توانایی کلیه ها در حفظ هموستاز که ممکن است با مصرف هم زمان دیور تیک تجویز شده برای بیمار بدتر شود تاثیر گذارد.

محصولاتی که حاوی چند گیاه هستند نیز موجب نگرانی هستند. احتمال تاثیرگذاری ۱ یا بیش از یکی از این گیاهان بر کلیه ها یا تداخل با داروهای دریافتی وجود دارد. منابع خوب کسب اطلاعات در این رابطه عبارتند از:

The NKF s use of Herbal Supplements in Chronic Kidney Disease

(www.kidney.org/atoz/atozltem.cfm/id=123; free)

## PDR Health s Natural Medicine Indexed by Common Name

(www.pdrhealth.com/drug info /nmdrugprofiles/herbaldrugs/index.shtml; free)

Natural Medicines Comprehensive Database

(www.naturaldatabase.com; subscription is required)

# □ بیماران را از میزان عملکرد کلیه هایشان آگاه سازید.

برای مثال ممکن است شما بگویید «میزان فیلتراسیون گلومرولی شما ۲۵ml/min/۱/۷۳m است و این بدان معنی است که عملکرد کلیه شما به طور متوسط کاهش یافته و در مرحله ۳ بیماری مزمن کلیه قرار دارید. ما مجبور هستیم ببینیم که شما چگونه به داروهای تجویزی پاسخ می دهید». توضیح دهید که این کار می تواند حاوی تنظیم دوز دارو و پایش برای اثرات جانبی و سمیت داروها باشد. همچنین تصریح دوره ای این که بهتر است از کدام داروها و گیاهان اجتناب شود، مفید خواهد بود. برای مثال اگر بیمار درد جدیدی را بیان کرد، شما می توانید از چه ضددردهایی استفاده می کند و به یاد او آورید که استفاده از NSAIDs توصیه نمی شود.

# □ تمام داروهای بیمار و فراورده های گیاهی وی را مرور کنید.

از بیمار بخواهید که تمام داروهای تجویز شده و داروهایی را که بدون نسخه تهیه کرده و فراورده های گیاهی را برای مرور اهداف، دوزاژ و زمان بندی دریافت آن ها و بررسی اثرات جانبی

احتمالی با خود بیاورد. در هر بار ملاقات و هر زمان که داروی جدیدی برایش تجویز می شود، بیمار باید دستورات نوشتاری و شفاهی در مورد رژیم دارویی خود دریافت نماید. به بیمار توصیه کنید که قبل از شروع هر دارو یا محصول دارویی جدید با متخصص کلیه مشورت كند. ممكن است اين بيماران چند دارو دریافت کنند. برای مثال بیمار مبتلا به هیپرتانسیون معمولاً نیاز به ۲ دارو یا بیشتر برای کنترل این عارضه دارد. به علاوه در افرادی که دچار بیماری مزمن کلیوی هستند، تعداد داروهای ضدفشار خون اغلب بیشتر از سایر افراد است. همچنین بیماری که دچار دیابت است، ممكن است ٢ يا٣ دارو براى كنترل قند خون و ١ يا ۲ دارو برای اداره کردن هیپرلیپیدمی دریافت کند. مرور مداوم داروها یکی از راههای کمک به اداره رژیم پیچیده دارویی و جلوگیری از بروز تداخلات و سمیت دارویی است. نقصان حافظه در مراحل ۵ و ۴ بیماری شایعتر است. ترغیب بیمار به تکرار دستورات دارویی با صدای بلند می تواند به یادگیری این دستورات کمک نماید. □ مشارکت بیمار را در رژیم خود بهبود

ارتباط ضعیف بین بیمار ـ مراقب، دوزهای زیاد، درک ناچیز از فواید درمان، فقدان انگیزش، وضعیت پایین تر اقتصادی ـ اجتماعی، فقدان حمایت خانوادگی یا اجتماعی و سن پایین تر با مشارکت ضعیف بیماران دیالیزی و بیمارانی که کلیه پیوندی دریافت کردهاند، مرتبط بوده، این عوامل احتمالاً مشارکت این بیماران در

مراحل اولیه بیماران مزمن کلیه را تحت تاثیر قرار می دهد. چالش های پیش روی این بیماران شامل یادگیری برای زنده ماندن با این بیمار و اداره کردن بیماری و عوارض آن است.

بیان عباراتی نظیر «این قرص را هر دوشنبه، چهارشنبه و جمعه مصرف کن» به جای این که گفته شود «این دارو را ۳ بار در هفته مصرف کن»، و استفاده از نقطه های رنگی برای روزهایی که باید دارو را دریافت کند در تقویم بیمار و زمان بندی مصرف داروها براساس وضعیت بیمار می تواند کمک کننده باشد.

وضع اهداف واضح به هنگام شروع یک داروی جدید از اقدامات دیگری است که می تواند به بیمار کمک نماید. به طور مثال هنگامی که بیمار شروع به استفاده از یک دیورتیک می کند، ممکن است لازم باشد هدف کاهش وزن و همچنین اقدامات لازم به هنگام برآورده شدن یا نشدن اهداف را بیان نمود. همچنین می توان با افزوده شدن هر داروی جدید، اثرات جانبی احتمالی آن دارو را مرور کرده و ضمن مشخص کردن عوارض اساسی، اقداماتی را که باید در صورت وقوع انجام دهد، به او آموزش داد.

بیماران را به مشارکت در مراقبت از خود و درک اهداف و فواید درمان تشویق نمایید. برای این کار باید توانایی او را در اداره کردن رژیم پیچیده درمانی، سطح سواد، سیستم های حمایتی و موانع موجود در اجرای مراقبت نظیر عدم توانایی هزینه های لازم بررسی نمود. تا آن جا که امکان داشته باشد باید رژیم را ساده کرد. جدول شماره ۳ را ملاحظه نمایید.

ببخشيد.

پی در پی ۲۰۱ / ۸۷۶

#### **جدول ۳ ـ** بیماری مزمن کلیه و پاسخ دارویی ( توجهات درمانی برای عوارض شایع و درمان دارویی اَنها ) توجهات درمانی مراحل ۲-۳بیماری مزمن کلیوی توجهات درمانی مراحل ۲-۱ بیماری مزمن کلیوی عارضه نام دارو 🗖 افزایش نیمه عمر بسیاری از فرآوردههای پایین آورندههای خوراکی قندخون 🗖 تنظیم دوز لازم نیست. □ بی گوانیدها (مانند متفورمین) | خوراکی در مواقعی که کراتینین سرم بیش از 📗 پایش گلوکز خون و تنظیم رژیم با توجه ديابت ۱/۵mg/dl باشد، به دلیل خطر به آن اسيدوز لاكتيك بهكار نمىروند. 🗖 افزایش نیمه عمر؛ پایش گلوکز خون و 🗖 تنظیم دوز لازم نیست. انسولين تنظیم دوز در صورت نیاز 🗖 ممکن است مدرهای تیازیدی اثربخشی 🗖 تنظیم دوز لازم نیست. مدرها خود را از دست دهند، مدرهای موثر بر لوپ ترجیح داده می شوند. □ اجتناب از کاربرد مدرهای نگهدارنده پتاسیم و در صورت لزوم استفاده از آنها، مصرف پتاسیم و غلظت سرمی \*k پایش پرفشاري خون، نارسايي احتقاني 🗖 ادامه مصرف آنها در کلیه مراحل مهار کنندههای ARBs ،ACE □ تنظیم دوز لازم نیست. □ پایش احتمال بالا رفتن ابیماری مزمن کلیه کراتینین و پتاسیم سرم □ نیازی به تنظیم دوز متوپرولول و کارودیلول 🗖 تنظیم دوز لازم نیست. سددهای گیرنده بتا در مراحل آخر بیماری مزمن کلیه نیست. □ تنظیم دوز لازم نیست. سددهای کانال کلسیم 🗖 تنظیم دوز لازم نیست. 🗖 تنظیم دوز لازم نیست. مسددهای گیرنده آلفا 🗖 تنظیم دوز لازم نیست. يقلب ئ يا هر 🗖 تنظیم دوز لازم نیست. 🗖 تنظیم دوز لازم نیست. كلونيدين 🗖 می تواند باعث افزایش تشنگی شده، در افزایش حجم در مراحل بعدی بیماری مزمن كليه دخالت دارد. 🗖 تنظیم دوز لازم نیست. 🗖 تنظیم دوز لازم نیست. وازوديلاتورها ممكن است سبب ادم شوند. 🗖 نیمه عمر دارو افزایش می یابد؛ ممکن است 🗖 تنظیم دوز لازم نیست. دیگوکسین

نیاز به دوز کمتر یا افزایش فاصله مصرف باشد.

### ا**دامه جدول ۳-**بیماری مزمن کلیه و پاسخ دارویی ( توجهات درمانی برای عوارض شایع و درمان دارویی اَنها)

عارضه	نام دارو	توجهات درمانی مراحل ۱-۲ بیماری مزمن کلیوی	توجهات درمانی مراحل ۴-۳ بیماری مزمن کلیوی
	مهارکنندههای HMG-CoA Reductase	□ تنظیم دوز لازم نیست.	□ خطر میوپاتی بهخصوص در درمان ترکیبی وجود دارد. □ ممکن است تنظیم دوز لازم باشد.
ا 🕻 افیر	فیبراتها (جم فیبروزیل تنها فیبرات توصیه شده در CKD مرحله ۵)	🗖 تنظیم دوز لازم نیست.	□ خطر میوپاتی بهخصوص در درمان ترکیبی وجود دارد.
نِيَّا <b>مَن</b> َّ	نیکوتینیک اسید	□ تنظیم دوز لازم نیست. □ مصکن است باعث هایپراوریسمی شود، در مبتلایان به نقرس پیشنهاد نمی شود.	🗖 تنظیم دوز لازم نیست.
e	Ezetimibe	🗖 تنظیم دوز لازم نیست.	□ تنظیم دوز لازم نیست.
	اَهن	□ در صورت تحمل، دوزهای خوراکی به کار می رود.	□ در صورت مصرف همزمان Epoetin alfa، ممکن است نیاز به دوز وریدی داشته باشد.
ر موري الموري	فولات، ویتامین ب ۱۲	□ اگر برای کمبود اَنها مورد استفاده دارد، داده شوند.	□ اگر برای کمبود آنها مورد استفاده دارد، داده شوند.
	Epoetin alfa & darbepoetin alfa	□ معمولاً در این مراحل تجویز نمیشوند.	□ به صورت تزریق هفتگی یا هر دو هفته یکبار داده می شوند.
استئوديستر	باند کننده های فسفات	□ معمولاً در این مراحل درمان نمی شوند.	□ معمولاً خط اول درمان، کربنات کلسیم یا استات کلسیم است. □ در صورت کلسیفیکاسیون عروقی یا نیاز به دوز بیشتر، می توان از باند کننده های بدون کلسیم استفاده نمود.
وفی کلیو	ویتامین <sub>3</sub> D	□ معمولاً در این مراحل درمان نمی شوند.	□ در صورت کمبود ویتامین <sub>3</sub> C داده می شوند. □ سطوح کلسیم و فسفر را پایش کنید.
	آنالوگهای ویتامین D مانند کلسی تریول	□ معمولاً در این مراحل درمان نمیشوند.	□ برای درمان هیپرپاراتیروئیدیسم به کار می رود. □ سطوح کلسیم و فسفر و PTH را پایش کنید.

#### ادامه جدول ۳ ـ بیماری مزمن کلیه و پاسخ دارویی (توجهات درمانی برای عوارض شایع و درمان دارویی آنها)

توجهات درمانی مراحل ۴-۳بیماری مزمن کلیوی	توجهات درمانی مراحل ۱-۲ بیماری مزمن کلیوی	نام دارو	عارضه
□ هایپرکالمی در مرحله ۴ بیماری مزمن کلیه، شایعتر است. □ درمان ممکن است سبب اسهال شود: حجم مایعات و میزان سدیم را پایش کنید.	□ معمولاً در این مراحل درمان نمیشوند.	سدیم پلی استیرن سولفونات	هيپر كالمي
□ اسیدوز متابولیک در مرحله ۴ بیماری مزمن کلیه، شایع تر است. □ حجم مایعات و میزان فشار خون را پایش کنید.	□ معمولاً در این مراحل تجویز نمیشوند.	بی کربنات سدیم	اسيدوز متابوليك
🗖 غالباً دوز روزانه یا ۲ بار در روز کافی است.	🗖 در صورت نیاز به کار رود.	نرم کننده های مدفوع	يبوست
□ ممکن است در صورت پیشرفت بیماری مزمن کلیه به مراحل ۴ و ۵ به دوز روزانه نیاز باشد.	🗖 در صورت نیاز به کار رود.	مسددهای H <sub>2</sub> یا مهار کنندههای پمپ پروتون	ريفلاكس معدى - مروى



1.				٠
، ھا ۔	w	4	-	4

- 1. National Kidney Foundation
- 2. Modification of Diet in Renal Disease
- 3. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

منبع \_

Campy S Elwel R. Pharmacology and CKD Am. J. Nursing. Sep 2005 105(9), 60 - 71