



Integrated Kidney Care Solutions



+98 21 91303256



www.iDiasys.com



@ I_DIASYS

فصل ۱۷

دیالیز و مشکلات دارو درمانی

بیماران مزمن کلیه (CKD) در معرض افزایش خطر عوارض جانبی داروها به دلیل مصرف چندین دارو، بیماری‌های متعدد توأم و تغییرات فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک هستند (شریف عسکری و همکاران، ۲۰۱۴). تخمین زده می‌شود که عدم پایبندی به دارو ممکن است از ۱۷ تا ۷۴ درصد در میان بیماران مبتلا به CKD و از ۳ تا ۸۰ درصد در بین بیماران تحت همودیالیز، بسته به روش‌های مورد استفاده برای ارزیابی عدم پایبندی به مصرف دارو متفاوت باشد (Nielsen et al, 2017). برای بهینه‌سازی اثرات داروها، متخصصان حوزه سلامت باید آماده شناسایی و مدیریت مشکلات مرتبط با مصرف دارو باشند. جدول ۱-۱۷ چندین واکنش مشکل‌ساز به داروها را فهرست می‌کند که پزشکان هنگام ارائه مراقبت از بیماران تحت درمان نگه‌دارنده دیالیز و سایر بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی با آن‌ها مواجه می‌شوند.

همه این مشکلات یک کمپلکس هستند و نیاز به بررسی جداگانه فاکتورهای متعدد دارند که شامل این موارد هستند: مشخصات بیمار (شدت نارسایی کلیه، نارسایی حاد و مزمن کلیه، بیماری‌های توأم، سن و وضعیت تغذیه‌ای)، ویژگی‌های دارو (فارماکوکینتیک، فارماکودینامیک، دوز و روش تجویز) و فرایند دیالیز (روش دیالیز، نوع درمان، تجهیزات و مدت دیالیز). CKD بر اثرات داروها مانند طولانی شدن اثرات آن‌ها، کاهش سرعت دفع و افزایش سطح سرمی دارو تأثیر می‌گذارد که همه این‌ها خطر عوارض جانبی و سمیت را افزایش می‌دهند. هدف این بخش تأکید بر اصول رایج دارویی در کنترل این مسائل و ارائه یک راهکار مختصر برای حل آن‌ها است.

داروها چگونه باعث ایجاد اختلال در عملکرد کلیه می‌شوند؟

میزان بروز آسیب حاد کلیه ناشی از دارو (AKI) تا ۶۰ درصد است و در افرادی که اختلال عملکرد کلیوی زمینه‌ای و بیماری قلبی عروقی دارند شایع‌تر است (شهریاف و اسدی، ۲۰۱۵). دلایل متعددی وجود دارد که چرا کلیه‌ها به‌ویژه در برابر صدمات دارویی آسیب‌پذیر هستند. کلیه‌ها تنها ۰.۴ درصد وزن بدن را تشکیل می‌دهند اما ۲۰ تا ۲۵ درصد از کل جریان خون را دریافت می‌کنند. این جریان خون نامتناسب، کلیه‌ها را بیش از حد در معرض داروهای موجود در خون قرار می‌دهد. علاوه بر این، با عبور مایع فیلتره

توبولار از نفرون و بازجذب آب، داروها تغلیظ می‌شوند. سیستم‌های انتقال توبولار، داروها را بیشتر در مایع فیلتره تغلیظ می‌کنند. آنزیم‌های موجود در کلیه ممکن است داروها را به متابولیت‌هایی تبدیل کنند که نفروتوکسیک هستند. در نارسایی کلیوی، نفرون‌های عملکردی باقی‌مانده حتی حساسیت بیشتری به نفروتوکسین‌ها دارند. سایر موارد مستعد کننده ابتلا به سمیت کلیوی ناشی از داروها شامل کاهش حجم، نارسایی احتقانی قلب، CKD و سپسیس است و در افراد مبتلا به دیابت و CKD در بالاترین میزان است. شایع‌ترین نفروتوکسین‌های دارویی دخیل عبارت‌اند از: داروهای ضد میکروبی (آسیکلوویر، آمینوگلیکوزیدها، آمفوتریسین B، سفالوسپورین‌ها، پنتامیدین، سولفونامیدها، تتراسایکلین، وانکومایسین)، عوامل رادیوکنتراست مورد استفاده برای رادیولوژی، عوامل شیمی‌درمانی و مهارکننده‌های ایمنی موسوم به سرکوب‌کننده سیستم ایمنی (سیکلوسپورین، سیس‌پلاتین، تاکرولیموس) و مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) و داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) هستند. به دلیل توسعه عوامل جدید (مانند عوامل رادیو کنتراست با اسمولاریته کمتر)، تغییر الگوی مصرف دارو (به عنوان مثال، کاهش استفاده از آمینوگلیکوزیدها) و تغییر مراقبت از بستری به سرپایی، NSAID ها و مهارکننده‌های ACE به طور فزاینده‌ای علل غالب آسیب حاد کلیه (AKI) گذرا هستند. در شرایط سرپایی مزمن، CKD ممکن است به دلیل ترکیبی از مسکن‌ها رخ دهد که شامل آسپرین یا یک NSAID همراه با استامینوفن، کافئین و/یا کدئین است. اگرچه عواملی که به طور خاص در اینجا ذکر شده‌اند، شایع‌ترین علل آسیب کلیه هستند، داروهای متعدد دیگر از دسته‌های دارویی مختلف می‌توانند باعث آسیب کلیه شوند. این خطر در افرادی که در حال حاضر پرفیوژن کلیویضعیفی دارند، بیشتر است. هر زمان که بیمار دچار نارسایی کلیه شود، باید تجزیه و تحلیل دقیق مشخصات دارویی از نظر سمیت کلیوی دارویی انجام شود. در بیماران در هر مرحله از بیماری مزمن کلیه باید از تجویز داروهای نفروتوکسین اجتناب شود یا با تنظیم دوز مناسب و نظارت دقیق استفاده شوند.

چگونه می‌توان آسیب کلیوی ناشی از مصرف برخی داروها را به حداقل رساند یا از آن اجتناب کرد؟

به‌طور طبیعی باید از مصرف داروهایی که به‌طور بالقوه باعث آسیب کلیوی می‌شوند اجتناب شود یا در بیماران با خطر آسیب کلیوی با احتیاط مصرف شوند. مواردی که زمینه آسیب کلیوی توسط داروها را مهیا می‌سازد شامل استفاده از نفروتوکسین‌های متعدد، کاهش مایع و سدیم، بیماری‌های کلیوی موجود از قبل

و کاهش جریان خون کلیه در بیمارانی که شامل نارسایی احتقانی قلب و سیروز، افزایش سُن و دیابت ملیتوس هستند (Rosner & Okusa, 2008). اگر مصرف دارو قطع شود و مراقبت حمایتی قبل از آسیب دائمی به کلیه انجام گیرد، اغلب آسیب‌های کلیوی ناشی از مصرف دارو برگشت‌پذیر خواهند بود. محلول سالین وریدی ممکن است آسیب کلیوی ناشی از نفروتوکسین‌هایی از قبیل سیکلوسپورین و سیس پلاتین را به‌وسیله رقیق کردن غلظت دارو در توبول‌های کلیه کاهش دهد. میزوپروستول یک آنالوگ پروستاگلاندین است که ممکن است از نفروپاتی NSAID جلوگیری کند. در نهایت باید داروهایی با حداقل پتانسیل سمیت کلیوی انتخاب شوند. برای مثال استامینوفن، آسپرین، سالیسلات‌های استیل‌نشده، سولینداک یا نابومتون سمیت کمتری در مقایسه با NSAIDs دارند. در نهایت داروها باید با حداقل میزان مؤثر و حداقل دوره درمانی تجویز شوند.

بیماری مزمن کلیه چگونه باعث تغییر در پاسخ به داروها می‌شود؟

تغییرات همراه با CKD می‌تواند پاسخ دارو را از طریق دو مکانیسم مهم فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک تغییر دهد. از نظر شیمیایی داروها با گیرنده‌های واقع بر روی دیواره سلول یا روی آنزیم‌ها واکنش داده و باعث بروز این اثرات می‌شوند. این واکنش‌ها به‌عنوان فارماکودینامیک شناخته شده‌اند و می‌تواند به‌عنوان اثری که دارو در بدن می‌گذارد، بیان شوند.

عوارض جانبی (اثرات جانبی یا اثرات سمی) زمانی رخ می‌دهد که یک دارو یا متابولیت در گیرنده‌های دیگری به غیر از گیرنده هدف عمل کند یا زمانی که دارو بیش از اندازه روی گیرنده هدف موجود باشد، اتفاق می‌افتند. مواد اورمیک در خون یا غلظت تغییر یافته الکترولیت‌ها در نتیجه نارسایی کلیه می‌تواند عملکرد گیرنده دارو و در نتیجه اثر دارو را تغییر دهد. احتمال دارد تغییر حساسیت گیرنده‌ها باعث افزایش اثرات سیستم عصبی مرکزی به داروهای مخدر و آرام‌بخش‌ها و خواب‌آورها و همچنین مقاومت به اثرات اپی نفرین و سایر کاتکولامین‌ها باشد که در بیماران اورمیک اتفاق می‌افتد. تغییرات در تعادل الکترولیت و اسید و باز در پاسخ به داروهایی از قبیل آنتی‌اریتمی‌ها، دیگوکسین، فنوتیازین‌ها و ضداسردگی‌ها مؤثرند.

میزان و تداوم اثر دارو به مدت و غلظت دارو در مجاورت گیرنده بستگی دارد. این مسئله یعنی نسبت زمان و غلظت دارو به‌عنوان فارماکوکینتیک شناخته شده است و می‌تواند برای تعریف اینکه چگونه بدن در فرایندهای جذب، توزیع، متابولیسم و ترشح دارو عمل می‌کند، بکار گرفته شود. اینکه چگونه بیماری مزمن کلیه بر فارماکودینامیک تأثیر می‌گذارد به‌خوبی شناخته نشده است. از طرف دیگر میزان زیادی از اثرات

فارماکوکینتیک در بیماران تحت درمان دیالیز به اندازه کافی مطالعه شده و فرمول‌های ریاضی برای محاسبه دوز دارو ایجاد شده‌اند. کاهش دفع کلیوی آشکارترین تغییر فارماکوکینتیک ناشی از اختلال عملکرد کلیه است، اما ممکن است هر یک از دیگر فرایندهای فارماکوکینتیک نیز تغییر کنند.

جدول ۱۷-۱ مشکلات مرتبط با داروها

مسئله	مسئولیت کارکنان دیالیز
داروها می‌توانند باعث آسیب کلیه شوند، آغازگر یا تشدیدکننده نارسایی کلیه باشند.	عملکرد کلیوی بیماران تحت دارودرمانی یا ترکیبات دارویی که می‌توانند به کلیه آسیب برسانند را نظارت کنید. بیماران با احتمال بالای آسیب کلیه ناشی از داروها را شناسایی کنید. در بیماران پرخطر و در افراد با بیماری‌های زمینه‌ای کلیوی داروهای آسیب‌رسان به کلیه را منع کرده یا با احتیاط و مراقبت کامل تجویز کنید. هیدراتاسیون و سایر اقدامات مستند شده را برای به حداقل رساندن سمیت کلیوی آغاز کنید.
فعالیت فارماکولوژیک داروها با نارسایی کلیه تغییر می‌کند.	دوز دارو را برای اصلاح فعالیت فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک تنظیم کنید. نقاط ضعف درمان، اثرات زیان آور یا سمیت داروهای مصرفی را مانیتور کنید. اثرات زیان‌آور داروها را در بیماران با آسیب‌های کلیوی پیش‌بینی کنید.
میزان برداشت دارو از بدن طی دیالیز بر اساس ویژگی‌های دارو و شرایط دیالیز متغیر است.	با استفاده از فرمول‌ها و منابع، میزان داروی برداشت‌شده طی دیالیز را تخمین بزنید. تنظیمات دوز یا دوز جایگزین بعد دیالیز را محاسبه کنید. پاسخ‌های بالینی را برای دوز محاسبه‌شده و تغییرات دوز طبق آنچه بیان‌شده، مانیتور کنید.
دیالیز برخی از سموم و داروها را به‌صورت کامل و برخی را به‌صورت ناچیز برداشت می‌کند.	در مورد اینکه کدامیک از سموم و داروها با روش مختلف دیالیز برداشته می‌شوند آگاه باشید برای درمان مسمومیت‌های دارویی از دیالیز استفاده کنید و مراقبت‌های مناسب را طی دیالیز انجام دهید.
ممکن است داروها خطرات مرتبط با دیالیز را افزایش دهند.	از داروهای مصرفی بیمار آگاه باشید و اثرات مصرف بیش‌ازحد دارو را بررسی و کنترل کنید.

چه فاکتورهایی در جذب دارویی بیماران مزمن کلیه مؤثرند؟

در اورمی تجزیه اوره در سیستم گوارشی ممکن است باعث افزایش pH و کاهش جذب داروهای اسیدی نظیر آسپرین، فرآورده‌های آهن و دیورتیک‌ها شود. پاسخ‌های سیستم گوارشی (تهوع، استفراغ و اسهال) به اورمی به‌طور قابل‌توجهی روی جذب داروهای خوراکی اثر دارد. آنتی‌اسیدهایی که در CKD معمولاً برای باند با فسفات خوراکی استفاده می‌شوند، جذب داروهای مانسند دیگوکسین، ترکیبات آهن و برخی آنتی‌بیوتیک‌ها (تتراسایکلین‌ها و فلوروکینولون‌ها) را کاهش می‌دهند. داروهای مورد استفاده برای سرکوب ترشح اسید معده نظیر مسدودکننده‌های H_2 (رانیتیدین، سایمتیدین و فاموتیدین)، آنتی‌اسیدها و مهارکننده‌های پمپ پروتون (امپرازول، لانزوپرازول) روی جذب برخی داروها مؤثر هستند. برای مثال، کتوکونازول که برای جذب به محیط اسیدی نیاز دارد در بیمارانی که داروهای سرکوب‌کننده اسید معده مصرف می‌کنند، جذب آن کاهش می‌یابد. درحالی‌که پنی‌سیلین‌های خوراکی که توسط اسید معده غیرفعال می‌شوند، در بیمارانی که از داروهای سرکوب‌کننده اسید معده استفاده می‌کنند، جذب را بهبود می‌بخشند.

چه عواملی در توزیع داروها در بیماران CKD مؤثرند؟

هنگامی که یک دارو جذب خون می‌شود، برخی از مولکول‌ها به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌شوند. داروهایی که پیوند بالایی به پروتئین‌های پلاسما در خون دارند، معمولاً حجم توزیع (Vd) کمی دارند زیرا بیشتر مولکول‌های دارو به پروتئین‌های پلاسما متصل هستند که معمولاً نمی‌توانند از رگ‌های خونی خارج شوند. داروهایی که عمدتاً از خون خارج می‌شوند و به ماهیچه‌ها متصل می‌شوند یا در بافت‌های چربی محیطی حل می‌شوند، حجم توزیع (Vd) بالایی دارند. به‌طور کلی، داروهایی با حجم توزیع کم، نیمه‌عمر کوتاهی دارند، زیرا عمدتاً در پلاسما باقی می‌مانند که اغلب از کبد و کلیه‌ها (صافی دیالیز) عبور می‌کند، یعنی مکان‌هایی که داروها دفع می‌شوند. برعکس، داروهایی با حجم توزیع بالا، نیمه‌عمر بیشتری دارند و کمتر مستعد برداشت با دیالیز هستند. ادم و آسیت اغلب Vd را افزایش می‌دهند و نیمه‌عمر داروهایی را که معمولاً حجم توزیع کمی دارند افزایش می‌دهند.

اتصال داروهای اسیدی به آلبومین پروتئین پلاسما ممکن است در نارسایی کلیه در نتیجه کاهش غلظت آلبومین یا کاهش ظرفیت آلبومین برای اتصال به داروها کاهش یابد. تغییرات در اتصال پروتئین می‌تواند اثر Vd و دارو را تغییر دهد زیرا فقط داروهای آزاد از نظر دارویی فعال هستند. تصور می‌شود کاهش اتصال آلبومین در اورمی به سمیت CNS ناشی از داروهای اسیدی مانند تیوفیلین، فنی توئین، پنی‌سیلین،

فئوباربیتال و سالیسیلات ها کمک می کند. برخی از داروهای قلیایی (مانند لیدوکائین، فنوتیازین ها، پروپرانولول، کینیدین و داروهای ضداسفردگی سه حلقه ای) که به گلیکوپروتئین ها متصل می شوند نیز در بیماری کلیوی با افزایش یا کاهش باند شدن مواجه می شوند، اما ارتباط بالینی این تغییرات به اندازه اتصال آلبومین مطالعه نشده است.

چه عواملی در برداشت داروها در بیماران CKD مؤثرند؟

برخی داروها تقریباً منحصراً به صورت فرم شیمیایی اصلی خود توسط کلیه ها از خون پاک می شوند. این داروها بدون تغییر دفع می شوند، سایر داروها تحت تغییرات ساختار شیمیایی خود توسط آنزیم ها قرار می گیرند فرآیندی که تبدیل زیستی یا متابولیسم نامیده می شود. اکثر داروها توسط متابولیسم کبدی و دفع کلیوی از خون پاک می شوند. متابولیت ها (حالتی که دارو پس از تغییر شیمیایی توسط فرایند متابولیسم به خود می گیرد) نسبت به حالت اولیه داروها انحلال پذیری بیشتری در آب دارند و معمولاً توسط کلیه دفع می شوند. متابولیت های فعال توانایی اتصال به گیرنده را حفظ می کنند و همان اثر داروی اصلی را ایجاد می کنند. متابولیت های غیرفعال معمولاً ناچیز هستند زیرا بر روی گیرنده هدف مؤثر نیستند. متابولیت های سمی آن هایی هستند که باعث ایجاد اثر نامطلوب در محلی متفاوت از گیرنده هدف می شوند. اگر دارویی در حالت طبیعی بدون تغییر توسط کلیه ها پاک شود، مکرراً به بیمار با نارسایی کلیه تجویز شود، شروع به تجمع در خون کرده و ممکن است عوارض جانبی ایجاد کند. بخش های افزایش یافته دارو ممکن است با روش های جایگزین مانند متابولیسم کبدی یا از طریق ریه ها، صفرا یا غدد عرق دفع شود. متابولیت های دارویی در نارسایی کلیه در خون تجمع می یابند و متابولیت های فعال و سمی منجر به عوارض جانبی می شوند. برای مثال تجمع نورمپریدین که متابولیت مپریدین است باعث گیجی و تشنج می شود. کادر ۱۷-۱ حاوی نمونه هایی از داروهای با متابولیت های فعال یا سمی است که امکان تجمع را در نارسایی کلیه دارد. در صورت وجود جایگزین های مناسب تر، در بیماران با نقص عملکرد کلیوی از تجویز داروهایی با متابولیت های فعال و سمی اجتناب می شود.

اگر در بیماران با آسیب های کلیوی داروهایی با متابولیت های فعال یا سمی تجویز شود، ممکن است دوزهای کمتر لازم باشد و کنترل بالینی دقیقی انجام پذیرد. برای مثال در افراد با نارسایی کلیه برای درمان نفرس و سرطان، دوز آلپورینول نسبت به افراد سالم کمتر است زیرا تجمع متابولیت فعال آلپورینول باعث

درماتیت می‌شود. هرچند متابولیت‌های غیرفعال نیز پیامدهایی در پی دارند که به‌اندازه متابولیت‌های فعال سمی مخرب نیستند. برای مثال تجمع متابولیت غیرفعال باعث تداخل تست‌های آزمایشگاهی می‌شود.

کادر ۱۷-۱ نمونه‌هایی از داروهای با متابولیت‌های فعال یا سمی

متیل دوپا	دیازپام	استامینوفن
نیتروپروساید	انالاپریل	آلوپورینول
پروکائین آمید	گلی‌بوراید	آمیودارون
پروپوکسی فن	لوودوپا	آزاتیوپرین
کینیدین	مپریدین	بوسپیرون
تریامترن	مترونیدازول	سفوتاکسیم
وراپامیل	فلوکستین	سایمتیدین

همچنین آسیب عملکرد کلیوی ممکن است در متابولیسم کبدی، کاهش دفع برخی داروها (مورفین، کدئین) و افزایش متابولیسم برخی دیگر (فنوباریتال و فنی‌توئین) مؤثر باشد. آسیب کلیوی با تجمع فرآورده‌های اورمیک که می‌تواند باعث افزایش سرعت متابولیسم آنزیم‌ها یا مهار آن‌ها در کبد شود، باعث تغییر در فرایندهای متابولیسم می‌شود. انسولین در کلیه توسط آنزیم‌ها متابولیزه می‌شود بنابراین در نارسایی شدید کلیه به آرامی دفع می‌شود.

متابولیسم کبدی تحت تأثیر ژنتیک، رژیم غذایی، آلودگی‌های محیطی و تجویز هم‌زمان داروهای دیگر است بر همین اساس به نظر می‌رسد اثرات اختلال عملکرد کلیه احتمالاً از دارویی به داروی دیگر و از فردی به فرد دیگر بسیار متغیر باشد. اثرات ایجادشده روی دفع کلیوی قابل پیش‌بینی هستند. هرچه نسبت بیشتری از دارو یا متابولیت‌های فعال آن توسط کلیه‌ها دفع شود، به همان اندازه لازم است در بیماران تحت درمان نگه‌دارنده دیالیز و بیماران با آسیب‌های کلیوی، دوز داروها تغییرات بیشتری داده شود و متعادل شود.

دیالیز چگونه بر فارماکوکینتیک داروها و سموم تأثیر می‌گذارد؟

کلیه داروها را طی چندین فرایند دفع می‌کند. اگرچه دیالیز جایگزین تمام این فرایندها نیست ولی برخی داروها طی دیالیز برداشته می‌شوند. همچنین ممکن است دیالیز بر روی سایر پارامترهای فارماکوکینتیک مؤثر باشد. برای مثال تغییر حجم آب بدن قبل و بعد از دیالیز بر حجم توزیع برخی داروها تأثیر خواهد

گذاشت. ساینز مولکولی کوچک، V_d کوچک، حلالیت در آب و قابلیت پروتئین باندینگ کمتر، از ویژگی‌هایی است که باعث می‌شود دارو حین دیالیز بیشتر برداشته شود. اگر پروتئین باندینگ دارو بالای ۹۰٪ باشد قسمت ناچیزی از دارو توسط دیالیز دفع خواهد شد. به نظر می‌رسد با افزایش نفوذپذیری غشای صافی، سطح بزرگ‌تر صافی، جریان خون و جریان محلول بیشتر در دیالیز، داروها به میزان بیشتری دفع می‌شوند. به طور کلی با دیالیز صفاقی مقدار کمی دارو برداشت می‌شود زیرا سرعت جریان محلول دیالیز کندتر از روش‌های دیگر است. با این حال، مقدار بیشتری از داروهای متصل به پروتئین را می‌توان به دلیل تلفات زیاد پروتئین که در دیالیز صفاقی وجود دارد برداشت کرد. با هموفیلتراسیون یا همودیالیز مداوم در بیماران بدحال می‌توان بخش قابل توجهی از دارو را برداشت کرد. برداشت دارو با روش‌های هموفیلتراسیون بستگی به میزان اولترافیلتراسیون و میزان پروتئین باندینگ دارد.

درمان‌های جایگزین کلیه در موارد مصرف بیش از حد دارو و مسمومیت‌ها میسر است. ماده دارویی که باید برداشت شود باید چندین معیار را داشته باشد: وزن مولکولی کم (کمتر از ۵۰۰ دالتون)، درجه پایین اتصال به پروتئین، محلول در آب بودن و حجم توزیع کم است (میراخیموف، بارباریا، گری و همکاران، ۲۰۱۶). همین‌طور مواد سمی با قابلیت پروتئین باندینگ بالا یا vd بزرگ دیالیزپذیر نیستند، هرچند بسیاری از منابع استاندارد، دارو را به‌عنوان یک عامل دیالیزپذیر یا دیالیزناپذیر طبقه‌بندی می‌کنند؛ اما دیالیزپذیری یک ویژگی همه یا هیچ نیست. بعضی داروها به معنای واقعی به‌طور کامل توسط دیالیز برداشته می‌شوند ولی برخی دیگر به‌طور جزئی برداشت می‌شوند و بسیاری داروها حد وسط هستند. نوع تجهیزات و مدت زمان دیالیز در دفع دارو بسیار مؤثر است. طبقه‌بندی دیالیزپذیری، بر عهده متخصصان است که آیا به‌طور بالینی دفع دارو قابل توجه است یا خیر و در صورت برداشت، آیا میزان بالایی از دارو برداشت می‌شود و آیا بیمار به جایگزینی دوز نیاز خواهد داشت.

چگونه باید داروها و دوز آن‌ها برای بیماران دچار نارسایی کلیه یا نارسایی مزمن کلیه تنظیم شود؟

برای انتخاب دارو در بیماران با آسیب کلیوی، باید تأثیر دارو بر عملکرد کلیه، تعادل الکترولیت‌ها و اورمی را در نظر گرفت. عواملی که بیماری را وخیم‌تر کرده یا بار متابولیک را افزایش می‌دهند، باید منع شده یا با احتیاط مصرف شوند.

دارویی که بار متابولیکی را افزایش می‌دهد، باعث تجمع مواد شیمیایی نظیر اوره، سدیم، پتاسیم و اسیدها در بیماران کلیوی و تجمع آن‌ها می‌شود. در بیماری CKD این مواد باید با دیالیز دفع شوند و ممکن است احساس عدم رضایت‌مندی ایجاد کرده یا باعث تأثیرات مخرب نظیر آریتمی قلبی به دنبال هایپرکالمی شوند. همچنین در بیماران با آسیب کلیوی داروهای نفروتوکسیک با احتیاط مصرف می‌شوند و این‌گونه داروها یا داروهایی که بار متابولیکی را افزایش می‌دهند به‌دقت مانیتور می‌شوند. باید از تجویز داروها برای حالات خود-محدودشونده یا شرایطی که می‌تواند توسط روش‌های غیردارویی مدیریت شوند، اجتناب شود. برای مثال در مواردی مانند عدم وجود کنترااندیکاسیون‌هایی مثل تنگی شریان کلیوی، یک مهارکننده ACE انتخاب محتاطانه‌ای برای بیماری با هر دو نوع نقص بیماری احتقانی قلب و پرفشاری خون خواهد بود. معمولاً داروهایی که به خوبی مطالعه شده‌اند بر داروهایی که به تازگی به بازار عرضه شده‌اند ترجیح داده می‌شوند. داروهایی با سنجش‌های آزمایشگاهی قابل اعتماد برای سطوح دارو سودمند هستند بدین دلیل که اطلاعات در مورد سطوح دارویی می‌تواند نظارت بالینی را افزایش دهد.

نیاز و میزان دوز مصرفی دارو در آسیب کلیوی به پاتوفیزیولوژی، روند و شدت بیماری و فارماکولوژی دارو وابسته است. راهنمای کاهش دوز بسیاری از داروها را می‌توانید در رفرانس‌های استاندارد دارویی نظیر کتاب راهنمای دارویی پیدا کنید. بسیاری از منابع نفرولوژی و دیگر منابع، جداول مختصری شامل پارامترهای فارماکوکینتیک در بیماری مزمن کلیه (برای مثال حجم توزیع، کلیرانس، نیمه‌عمر) تنظیمات پیشنهادی دوز برای سطوح مختلف عملکرد کلیوی و راهنمایی برای دوز جایگزینی بعد از دیالیز را فراهم می‌آورند. پزشک هر گونه تغییر دوز را که ممکن است لازم باشد تعیین می‌کند. هر یک از پنج مرحله انتخاب دوز تعریف شده و در بخش‌های بعدی مورد بحث قرار می‌گیرد:

(۱) ارزیابی متغیرهای مرتبط با بیمار

(۲) تعیین loading dose

(۳) تعیین دوز نگه‌دارنده

(۴) تعیین دوز جایگزین پس از دیالیز

(۵) مانیتورینگ سطوح دارویی و پاسخ‌های بالینی

ارزیابی‌های ویژه مربوط به دوز دارویی در بیماری‌های مزمن کلیوی چیست؟

بیماران مبتلا به نارسایی کلیه به تخمین باقی‌مانده عملکرد کلیه و تعیین میزان وزن ایده‌آل بدن نیاز دارند. به‌علاوه برای شروع یک داروی جدید در هر بیمار، بررسی حساسیت‌های دارویی، تاریخچه داروهای قبلی،

بیماری‌های توأم، مصرف هم‌زمان چند دارو و یافته‌های آزمایشگاهی و بالینی الزامی است. به دلیل اینکه ممکن است وزن بین جلسات دیالیز نوسان داشته باشد و نیاز به دوز روزانه دارو معمولاً با وزن بدن پایه ارتباط بیشتری دارد تا وزن حقیقی بنابراین در بیماران چاق یا ادم دار باید وزن بدن پایه یا وزن ایده آل محاسبه شود. انواع محاسبه‌گرهای وزن بدن پایه از طریق جستجوی اینترنتی در دسترس هستند.

علاوه بر ارزیابی میزان باقی‌مانده عملکرد کلیه، کارایی مکانیسم‌های خارج کلیوی برداشت دارو، به خصوص عملکرد کبد باید بررسی شود زیرا ممکن است آسیب هم‌زمان کبد به کاهش دقیق‌تر دارو نیاز داشته باشد.

آیا داروها می‌توانند دیالیز را تحت تأثیر قرار دهند؟

چندین گروه دارو می‌توانند دیالیز را تحت تأثیر قرار دهند. تعداد زیادی از بیماران تحت درمان با دیالیز داروهای ضد پرفشاری خون مصرف می‌کنند که این داروها می‌توانند باعث افت فشارخون در حین دیالیز شوند. درمان با اریتروپویتین باعث کاهش زمان خونریزی طولانی‌مدت در بیماران CKD و افزایش نیاز به هپارین در حین دیالیز در برخی از بیماران می‌شود. در یک مقایسه بالینی کنترل‌شده بر روی دو گروه بیماران مزمن کلیه شامل میزان بالای هموگلوبین هدف (۱۴-۱۳ گرم در دسی‌لیتر) و بیماران با میزان پایین هموگلوبین هدف (۱۱.۳-۹ گرم در دسی‌لیتر) که اپوژن و دیگر عوامل محرک اریتروپوئیز (ESAS) مصرف کرده‌اند، افزایش خطر ترومبوز دسترسی عروقی همودیالیز و دیگر حوادث ترومبوآمبولیک در گروه‌های واجد میزان بالای هموگلوبین هدف، دیده شده است (Amgen, 2012). بیمارانی که از داروهای ضد انعقاد یا داروهای ضد پلاکت استفاده می‌کنند باید از نظر خونریزی یا خونریزی طولانی‌مدت با کانولاسیون دسترسی عروقی یا پس از برداشتن سوزن تحت نظر باشند.

داروهای ضد کم‌خونی

افراد مبتلا به بیماری‌های مزمن کلیه یا افراد تحت درمان نگه‌دارنده دیالیز اغلب کم‌خونی دارند و به‌طور قابل توجهی هماتوکریت پایین دارند. علت‌های کم‌خونی شامل موارد زیر است:

- ۱) نارسایی در تولید یا مهار فعالیت اریتروپویتین؛ هورمونی که به‌وسیله کلیه تولید می‌شود و مغز استخوان را برای ساخت گلبول قرمز تحریک می‌کند.
- ۲) کوتاه شدن طول عمر گلبول‌های قرمز
- ۳) اختلال در مصرف آهن

۴) از دست دادن خون ناشی از ناهنجاری‌های پلاکتی، شامل تمایل به خونریزی از بینی، لثه، دستگاه گوارش، رحم یا پوست.

۵) از دست دادن خون در حین دیالیز بیمار

دیالیز چگونه منجر به کم‌خونی می‌شود؟

کم‌خونی می‌تواند یک مشکل پیچیده در CKD با پیشرفت بیماری به‌ویژه در مراحل ۳ تا ۵ باشد. برگرداندن ناقص خون بعد از اتمام دیالیز به بدن بیمار، نشت خون در صافی و نمونه‌گیری‌های مکرر خون از بیمار می‌تواند منجر به کم‌خونی شود.

این بیماران هنوز هم گلبول‌های قرمز بسیار کمتری نسبت به حالت عادی دارند و به راحتی دچار تنگی نفس و خستگی می‌شوند. سایر علائم قابل انتساب به کم‌خونی عبارت‌اند از: تحمل ضعیف به ورزش، ضعف، اختلال عملکرد جنسی، بی‌اشتهایی و ناتوانی در فکر کردن است.

عامل محرک اریتروپوئیز (ESA) چیست؟

ESA یک طیف گسترده از داروها است که به تحریک تولید اریتروپوئیتین در بدن کمک می‌کند. مثال‌هایی از ESA شامل اپویتین آلفا (EPO) (اپوژن، پروکریت) و داربی پوئیتین آلفا (Aranesp) هستند. اپویتین آلفا (EPO) یک شکل نوترکیب از هورمون اریتروپوئیتین است که به‌صورت نرمال در کلیه سالم تولید می‌شود. اپوژن آلفا در سال ۱۹۸۹ معرفی شد و انقلابی در حل مشکل کم‌خونی مرتبط با بیماری مزمن کلیه برپا کرد. داربی پوئیتین آلفا نیز یک پروتئین محرک اریتروپوئیز است.

اریتروپوئیتین آلفا چگونه تجویز می‌شود؟

اپویتین آلفا به دو روش وریدی و زیرجلدی و معمولاً سه بار در هفته در پایان هر جلسه دیالیز تجویز می‌شود. بیماران تحت درمان با روش‌های جایگزین ممکن است دوز، راه تزریق یا دفعات مختلفی داشته باشند.

علل پاسخ نامطلوب به درمان با اپویتین آلفا چیست؟

KDOQI و NKF سال ۲۰۰۶ کمبود آهن را شایع‌ترین علت پاسخ ناکافی به اریتروپوئیتین بیان می‌کند. برخی از بیماران علیرغم درمان با ESA در دستیابی به سطوح هموگلوبین هدف شکست می‌خورند. ۱۰ عامل به‌عنوان دلیل عدم پاسخ بیماران عنوان‌شده است. پنج مورد از شایع‌ترین آن‌ها شامل: عفونت و التهاب، از دست دادن خون به‌صورت مزمن، دیالیز ناکافی، استتیت فیبروزا و مسمومیت با آلومینیوم

هستند. پنج عامل باقی مانده که عوامل کمتر شایع هستند و باید پس از رد پنج عامل اول مورد بررسی قرار گیرند، شامل: هموگلوبینوپاتی‌ها (از قبیل آنمی سیکل سل)، کمبود فولات و ویتامین B12، مولتیپل میلوما، سوء تغذیه و همولیز هستند.

سطح هدف هموگلوبین در بازینی رهنمود KDOQI در سال ۲۰۰۷ به میزان ۱۱-۱۲ گرم بر دسی لیتر در نظر گرفته شد. در بیماران مزمن کلیه که تحت درمان دیالیز نیستند و بیماران تحت درمان نگه دارنده دیالیز که ESA دریافت می کنند، نباید بیش از ۱۳ گرم بر دسی لیتر باشد. سطوح هموگلوبین هدف ۱۱-۱۲ گرم بر دسی لیتر در به بهبود مواردی شامل: افزایش سطح انرژی و فعالیت و کیفیت بهتر زندگی و همچنین کاهش خطر بستری شدن در بیمارستان و مرگ و میر مرتبط است. سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) اخیراً دستورالعمل‌های محافظه کارانه تری را برای درمان کم خونی در بیماران CKD و برای استفاده از ESAs پیشنهاد کرده است. FDA افزایش خطر حوادث قلبی عروقی مانند سکته مغزی، انفارکتوس میوکارد، ترومبوز و مرگ را دلیل تغییر در توصیه‌ها عنوان می کند. این دستورالعمل‌های جدید به بخشی از هشدار تبدیل شده‌اند و پیشنهاد می کنند که متخصصان مراقبت‌های بهداشتی باید زمان شروع درمان با ESA و نحوه نظارت بر دوز را در بیماران CKD به دقت ارزیابی کنند. FDA اکنون استفاده از کمترین دوز ESA را برای به حداقل رساندن نیاز به انتقال خون به بیمار توصیه می کند.

در بیماران آنمیک CKD که تحت درمان دیالیز نیستند:

۱) درمان با ESA را فقط وقتی شروع کنید که سطح هموگلوبین کمتر از ۱۰ گرم بر دسی لیتر باشد و مطمئن باشید که بررسی‌های دیگر انجام شده باشد.

۲) اگر سطح هموگلوبین از ۱۰ گرم بر دسی لیتر بیشتر شود، ESA را متوقف کرده یا کاهش دهید.

در بیماران آنمیک CKD که تحت درمان دیالیز هستند:

۱) درمان با ESA را وقتی شروع کنید که سطح هموگلوبین کمتر از ۱۰ گرم بر دسی لیتر باشد.

۲) اگر سطح هموگلوبین به ۱۱ گرم بر دسی لیتر برسد یا بیشتر شود، دوز ESA را کاهش داده یا تجویز آن را قطع کنید. (US FDA, 2011).

عوارض اپویتین آلفا چیست؟

عارضه مهم اریتروپویتین آلفا، افزایش میزان فشارخون بیمار در نتیجه افزایش غلظت خون به‌طور ثانویه با افزایش میزان گلبول‌های قرمز خون است که به‌طور معمول در طول ۱۲ هفته اول پس از شروع درمان،

مادامی که هماتوکریت افزایش می‌یابد، اتفاق می‌افتد. این عارضه با داروهای پایین‌آورنده فشارخون و برداشت مایع از بدن بیمار در طول دیالیز درمان می‌شود. فشارخون باید به‌صورت مرتب بررسی و کنترل شود.

با افزایش هماتوکریت، به دلیل اینکه گلبول‌های قرمز، سموم (مانند کراتینین، پتاسیم) را به‌آسانی هنگام عبور از صافی دیالیز آزاد نمی‌کنند کفایت همودیالیز کاهش می‌یابد. توجه دقیق به شیمی خون در بیمارانی که EPO دریافت می‌کنند ضروری است و ممکن است برخی تغییرات در نسخه دیالیز ضروری باشد.

چه زمانی باید تزریق خون انجام شود؟

تزریق خون به‌طور معمول در بیماران تحت درمان نگه‌دارنده دیالیز انجام نمی‌شود. اگر بیمار به دلیل نشت خون از صافی دیالیز یا خونریزی دچار اتلاف مقدار زیادی خون شود، خون باید جایگزین شود. اگر بیمار دچار تنگی نفس یا خستگی مفرط شود یا آنژین داشته باشد، تزریق خون اغلب علائم را تسکین می‌دهد. به طور کلی افزایش دوز EPO برای بهبود کم‌خونی نسبت به تزریق خون مطلوب‌تر است.

عوارض تزریق خون چیست؟

شایع‌ترین عوارض تزریق خون شامل موارد زیر است:

- ۱) واکنش‌های ناسازگاری عمده یا جزئی گروه خونی ممکن است رخ دهد. درد قفسه سینه یا کمر، لرز و تب بلافاصله پس از شروع تزریق خون رخ می‌دهد. اگر این اتفاق افتاد، تزریق خون باید فوراً متوقف شود. برای بررسی همولیز و بررسی مجدد نوع و کراس مچ خون باید از بیمار نمونه خون گرفته شود. لرز یا تب باید به صورت علامتی درمان شود. در صورت شدید بودن علائم ممکن است از استروئیدهای وریدی استفاده شود.
- ۲) ممکن است واکنش‌های آلرژیک به لکوسیت‌ها، پلاکت‌ها یا پروتئین‌های خون اتفاق بیفتد. تظاهرات شامل لرز، تب یا بثورات پوستی بعد از ۳۰ الی ۶۰ دقیقه از شروع انفوزیون هستند که با کم کردن سرعت انفوزیون خون برطرف می‌شوند. یک آنتی‌هیستامین از قبیل، دیفن هیدرامین ۲۰ الی ۵۰ میلی گرم و اگر علائم شدید باشند استروئیدهای وریدی باید تجویز شوند.