

بنام هسته بخش



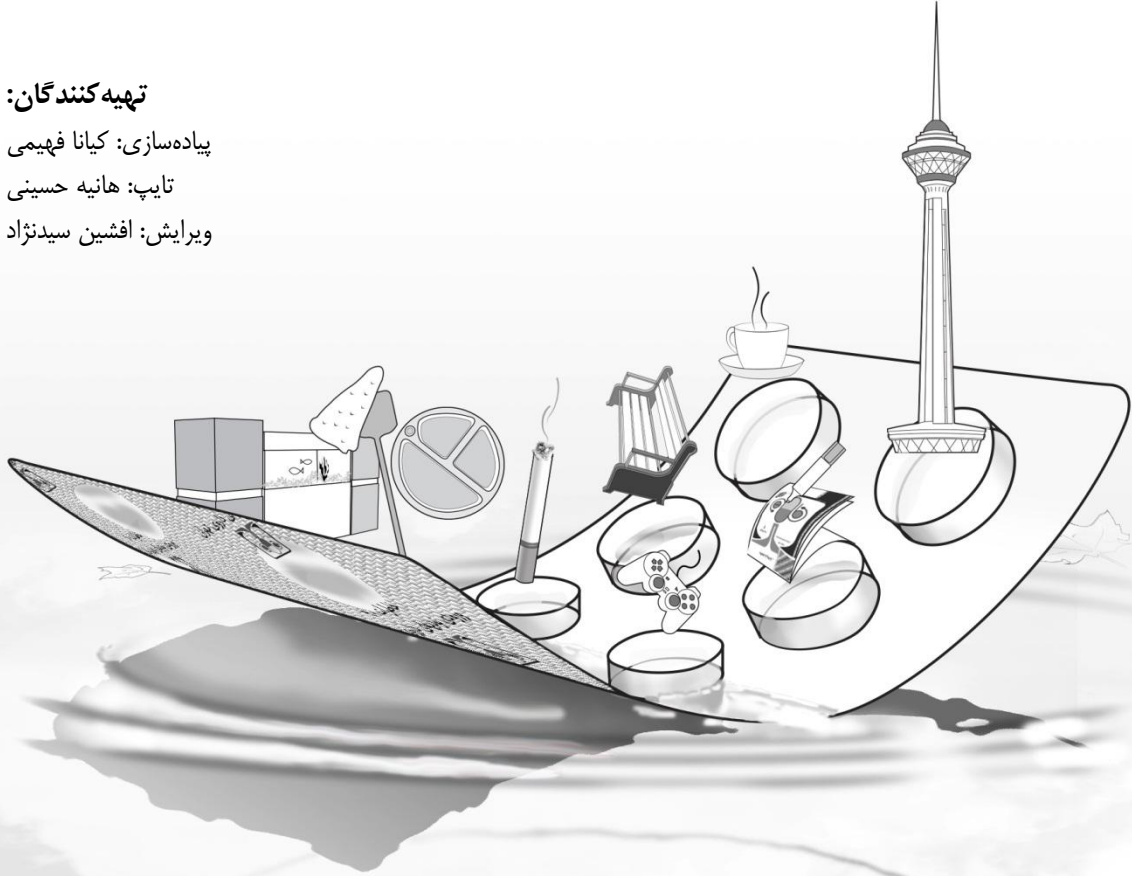
Semester 7
The Entrance of 90

تهیه کنندگان:

پیاده سازی: کیانا فهیمی

تایپ: هانیه حسینی

ویرایش: افشین سیدنژاد



دارو درمانی دو

دکتر دشتی - تنظیم داروها

تا چند به تقلید خردمند توان بود؟

یک چند چو ما سلسله جنبان جنون باش

در فرآیند پیوند مشکل بزرگی که وجود دارد، تداخلات دارویی است. (تداخلات داروهای ایمنوساپرسور در هر حال مهم است و فرقی نمی‌کند که بیمار پیوندی باشد یا نباشد؛ زیرا مصرف این داروها در بیماری‌های خود ایمنی نیز زیاد است) همچنین نمی‌توان به دلیل تداخل با مصرف داروهای ایمنوساپرسور، سایر داروهایی که بیمار مصرف می‌کند را قطع کرد. بنابراین باید دانش آن را داشته باشیم که این شرایط را کنترل کنیم.

انواع تداخلات در بیماران پیوندی:

۱- تداخل دارو با دارو

۲- تداخل دارو با غذا و آشامیدنی‌ها: مصرف گریپ فروت در بیماران پیوندی ممنوع است. این میوه دارای ترکیبات مهارکننده آنزیمی [CYP3A4] است.

* تداخلات مربوط به مهار آنزیمی در داروهای سیکلوسپورین و تاکرولیموس و تداخلات مربوط به آنتی متابولیت‌ها فقط در داروی سیرولیموس وجود دارند و این تداخلات در مایکوفنولات و آزاتاپورین دیده نشده است.

گریپ فروت دارای ترکیبات مهارکننده آنزیمی بوده و می‌تواند سطح خونی سیکلوسپورین، تاکرولیموس و سیرولیموس را افزایش داده و عارضه ایجاد کند. همچنین چون بیمار به صورت نامنظم گریپ فروت مصرف می‌کند، در غلظت این داروها *fluctuation* (نوسان) ایجاد می‌شود، بنابراین مصرف گریپ فروت به طور کلی ممنوع است.

برخی از رفرنس‌ها مصرف نارنج را هم ممنوع کرده‌اند ولی در حقیقت مصرف مقدار بسیار کم آن مشکلی ایجاد نمی‌کند. (در استان فارس مردم به مقدار زیادی از مربای نارنج استفاده می‌کنند)

* تاکرولیموس حتما باید با معده خالی (۱ ساعت قبل از غذا و یا دو ساعت بعد از غذا) مصرف شود. در صورت مصرف با غذا ممکن است غلظت آن حتی به نصف میزان مورد نیاز برسد.

[UpToDate: Take with or without food. Always take with food or always take with an empty stomach]

* مایکوفنولات نیز باید قبل از غذا مصرف شود.

سیگار به جز ایجاد تداخلات دارویی، بر *outcome* پیوند هم تاثیر می‌گذارد و بیمار باید از سیگار کشیدن اجتناب کند.

۳- تداخل دارو با بیماری

۴- تداخل با شرایط اقتصادی بیمار: گاهی بیمار به دلایل اقتصادی درمان را ادامه نمی‌دهد.

۵- تداخل دارو با گیاهان دارویی: باور جامعه پزشکی بر این است که گیاهان دارویی *safe* هستند ولی در حقیقت مصرف خودسرانه گیاهان دارویی می‌تواند خطرات زیادی داشته باشد. (مثال: دیگوکسین)

علف چای (*Hypericum perforatum*) می‌تواند به شدت غلظت خونی سیکلوسپورین، تاکرولیموس و سیرولیموس را کاهش دهد و منجر به رد پیوند شود. در بازار دارویی قطره‌های هایپیران و قرص نروکسین دو محصول دارویی از علف چای هستند که گاهی بیماران پیوندی مصرف می‌کنند ولی به پزشک خود اطلاع نمی‌دهند.

گیاه اکیناسه پورپورا: در فصل پاییز و زمستان افزایش مصرف دارد (به دلیل سرماخوردگی‌ها). محرک سیستم ایمنی است، بنابراین مصرف آن در بیماران پیوندی منجر به رد پیوند می‌شود.

* ترکیبات گیاهی ای که برای *Sexual function* استفاده می‌شوند، تداخلات بیشتری ایجاد می‌کنند زیرا مخلوطی از حداقل ۱۰-۱۲ نوع گیاه دارویی هستند.

* تداخلات زیادی نیز با گیاه ویتکس (*Vitex*) گیاهی که برای تنظیم هورمون‌های زنانه استفاده می‌شود [مشاهده شده است].

در منابع اطلاعات دارویی تداخلات گیاهان دارویی موجود نیست و اگر نتوانیم اطلاعات مربوط به تداخل‌های گیاهان دارویی خاصی که فرد مصرف می‌کند را به دست آوریم، در بیمار پیوندی مورد نظر منع مصرف خواهند داشت.

* جینکو و جینسینگ بر اساس اطلاعاتی، می‌توانند محرک سیستم ایمنی باشند. بنابراین در بیماران پیوندی منع مصرف دارند. این دو ترکیب در اکثر مکمل‌های غذایی و مولتی ویتامین‌ها وجود دارند. (مثال: فارماتون)

انواع تداخلات دارویی:

۱- تداخلات فارماکودینامیکی

۲- تداخلات فارماکوکینتیک: در همه ی داروها و در مراحل جذب، توزیع، متابولیسم و حذف دارو رخ می‌دهند. از نظر کلینیکی، تداخلات، بیشتر در مرحله‌ی **متابولیسم** اتفاق می‌افتند و در جذب از دستگاه گوارش کمتر رخ می‌دهند.

* دارو یا تاثیر می‌گذارد و یا تاثیر می‌پذیرد. *Object drug* و *Precipitant drug* دو واژه برای داروهایی هستند که به ترتیب تداخل روی آن‌ها تاثیر می‌گذارد و تداخل را ایجاد می‌کنند.

کتاب *Drug Interaction Facts* بهترین کتاب در زمینه ی تداخلات دارویی است.

تداخل در جذب: جذب دارویی که در *PH* اسیدی انجام می‌شود، با مصرف غذا یا دارویی که *PH* اسیدی را تغییر می‌دهد، دچار اختلال می‌گردد. مثال: سیپروفلوکساسین و کتوکونازول و آزول‌های دیگر که جذب آن‌ها در محیط اسیدی صورت می‌گیرد.

نوع دیگری از تداخل که در دستگاه گوارش صورت می‌گیرد، شلاته شدن است. در این نوع تداخل، یک دارو با یک کاتیون دو یا سه ظرفیتی شلاته می‌شود و جذب هر دوی آن‌ها کاهش می‌یابد. مثال: فلوروکینولون‌ها و تتراسایکلین‌ها و مایکوفنولات.

نوع دیگر مربوط به داروهایی است که سطح تماس وسیعی دارند و داروهای دیگر را در سطح خود جذب می‌کنند و جذب آن‌ها را تغییر می‌دهند. مثال: آکاربوز، سولامیر و آنتی اسیدها

* تداخل‌های جذب را با چند ساعت فاصله‌گذاری می‌توان مدیریت کرد.

* مایکوفنولات می‌تواند شلات تشکیل دهد و جذب مایکوفنولات و تاکرولیموس همراه غذا کاهش می‌یابد. /نظر *UpToDate* نسبت به تاکرولیموس، بالاتر ذکر شد]

* جذب سیکلوسپورین مقدار کمی به اسیدهای چرب صفراوی وابسته است. بنابراین اورلیستات /داروی لاغری با برند *Venustat®* می‌تواند جذب آن را به شدت کاهش دهد.

تداخل در توزیع: در کلینیک کمترین اهمیت را دارد ولی در برخی موارد مهم است. در دارو هایی که به پروتئین باند می شوند، معمولاً جزء باند شده از لحاظ فارماکولوژیکی (اثرات درمانی و عوارض) توانایی فعالیت ندارد و قسمت آزاد دارو فعال است. اگر این پیوند با پروتئین دست کاری شود و دارو بیشتر از پروتئین جدا شود و جزء آزاد افزایش یابد، انتظار می رود که اثر درمانی و عوارض افزایش یابد. ولی بدن روی جزء آزاد اثر متابولیزه کردن و حذف بیشتری خواهد داشت. بنابراین این نوع تداخل معمولاً کوتاه مدت است و فقط در شرایطی که متابولیسم داروی مورد نظر به دلایلی (مثل بیماری، غذا یا دارو های دیگر) کاهش یابد، اهمیت می یابد. همچنین در شرایطی که داروی مورد نظر *therapeutic index* کمی داشته باشد این تداخل اهمیت دارد، زیرا در مدت کوتاهی می تواند به اثر سمی خود برسد. مثال: وارفارین که پیوند زیادی با آلبومین دارد و اگر در حد ۱-۲ ساعت غلظت آن در خون افزایش یابد، خون ریزی ایجاد می کند.

* در بیماران پیوندی معمولاً تداخل در توزیع اهمیت ندارد و رخ نمی دهد.

تداخل در متابولیسم: تقریباً در همه ی خانواده های دارویی مهم ترین تداخل است.

قوی ترین سیستم متابولیزه کننده ی دارویی *CYP450* است که در کبد و جدار روده وجود دارد. این سیستم در جدار روده روی جذب تاثیر می گذارد، یعنی قبل از جذب دارو آن را متابولیزه کرده و اجازه نمی دهد دارو جذب شده و وارد محیط سیستمیک بدن شود. در نتیجه تداخلاتی که روی *CYP450* اثر می گذارد، روی جذب هم اثر می گذارد.

این آنزیم ایزو آنزیم های مختلفی دارد. ایزو آنزیم های *3A4* و *3A5* در تداخلات داروها مهم ترین هستند، سپس بر اساس اهمیت *2C19*، *2C9*، *2D6* و *1A2* قرار می گیرند. برای این ایزو آنزیم ها در کتاب های تداخلات دارویی یک سری سوبسترا معرفی شده است که این سوبستراها توسط این ایزو آنزیم ها متابولیزه می شوند و همچنین ترکیبات القا کننده ی این ایزو آنزیم ها و مهار کننده ی آنها نیز مشخص شده است. تداخل در این زمینه زمانی اهمیت دارد که القا کننده یا مهار کننده، روی ایزو آنزیم داروی مورد نظر ما تاثیر بگذارند.

برخی از دارو ها ترکیبات القا کننده و یا مهار کننده ی تعداد زیادی از آنزیم ها هستند بنابراین تداخلات آنها اهمیت دارد.

* القا کننده های عمومی:

- ✓ کاربامازپین، فنی توفین، فنوباربیتال و پریمیدون و سایر داروهای ضد صرع
- ✓ ریفامپین (آنتی بیوتیک ضد سل و القا کننده ی بسیار قوی)

این داروها همه ی ایزو آنزیم های ذکر شده و دارای اهمیت در متابولیسم داروها را القا می کنند. بنابراین سطح خونی داروهای دیگر را کاهش می دهند. (از جمله تاکرولیموس، سیرولیموس و سیکلوسپورین)

مشکل زمانی به وجود می آید که بیمار پیوندی به سل مبتلا شود؛ هم از این جهت که دستگاه ایمنی سرکوب شده و هم این که نمی توانیم به راحتی سطح خونی داروهای چون تاکرولیموس، سیرولیموس و سیکلوسپورین را به سطح مطلوب برسانیم. (به دوزهای ۵-۳ برابر نیاز داریم)

* مهار کننده های عمومی:

- ✓ گریپ فروت به دلیل فلاونوئیدهای موجود در آن
- ✓ فلوروکینولون ها (مهار کننده های ضعیف)

- ✓ ماکرولیدهایی مانند اریترومایسین و کلاریترومایسین که مهارکننده‌های خیلی قوی هستند (فقط آزیترومایسین از این خانواده تداخل قابل اغماض (از لحاظ کلینیکی) دارد)
 - ✓ در ضد قارچ‌ها، *Azole agents* (فلوکونازول، کتوکونازول، وریکونازول و ...) مهارکننده‌های خیلی قوی هستند.
 - ✓ در بین داروهای پایین آورنده فشار خون، *CCB* های غیر دی هیدرو پیریدینی (دیلتازم و وراپامیل) مهارکننده‌های آنزیمی هستند. دی هیدرو پیریدینی‌ها تداخلات خیلی کمتری دارند.
 - ✓ در *PPIs*، امپرازول بیشتر تداخل ایجاد می‌کند ولی سایر داروهای این خانواده قابل اغماض‌اند. امپرازول هم در بحث بیماران پیوندی تداخل خاصی ایجاد نمی‌کند و بیشتر با وارفارین تداخل دارد. (2C8/9)
 - * *3A4* و *3A5* در متابولیسم سیکلوسپورین و تاکرولیموس نقش دارند.
 - ✓ در H_2 آنتاگونیست‌ها، سایمتیدین تداخل قوی دارد. رانیتیدین تداخل ضعیف دارد و فاموتیدین قابل اغماض است.
 - ✓ در داروهای ضد افسردگی *SSRIs*، بیشترین تداخل با فلوکستین و کمترین تداخل با سیتالوپرام مشاهده شده است. در کلینیک سرتالین با وجود این که تداخل ایجاد می‌کند، چون عوارض کمتر و اثربخشی بیش‌تری دارد، انتخاب می‌شود، البته تداخل آن از فلوکستین کم‌تر و از سیتالوپرام بیشتر است.
- تداخل: **فلوکستین < سرتالین < سیتالوپرام**

* الکل اگر به صورت *acute* مصرف گردد، مهارکننده است ولی اگر به صورت مزمن و دائم استفاده شود، باعث القا آنزیم می‌شود.

P-glycoprotein

وظیفه‌ی دفع داروها را به عهده دارد. در دستگاه گوارش داروها را از سلول وارد مجرای گوارشی می‌کند تا از طریق مدفوع دفع شوند. در توبول‌های کلیوی دارو را وارد مجرای کلیوی می‌کنند تا داروها از طریق ادرار دفع شوند. همچنین در *CNS* وجود دارند و نمی‌گذرانند داروها از *BBB* رد شده و وارد سیستم عصبی مرکزی شوند.

سیکلوسپورین، تاکرولیموس و سیرولیموس سوبسترای *P-glycoprotein* هستند. بنابراین القاکننده‌های این پروتئین منجر به حذف بیشتر این داروها شده و مهارکننده‌ها سبب افزایش غلظت آن‌ها می‌شوند.

* بسیاری از مهارکننده‌ها و القاکننده‌های *3A4* مهارکننده و القاکننده‌ی *P-GP* نیز هستند. بنابراین اثر دو برابر روی غلظت داروهای ساپرسور ذکر شده دارند و عارضه‌ی شدیدتری ایجاد می‌کنند.

سایر تداخلات مهم:

* تداخل مهمی در مورد استاتین‌ها وجود دارد که بیماران پیوندی استاتین را دریافت می‌کنند. به خصوص در بیماران پیوند قلبی حتما استاتین تجویز می‌شود، زیرا *Survival* عضو پیوندی را افزایش می‌دهند. سیکلوسپورین بر روی آن اثر مهاری می‌گذارد و سطحش را افزایش می‌دهد و منجر به میوپاتی می‌شود. بنابراین باید استاتینی انتخاب شود که کمترین تداخل را داشته باشد.

(Object drug: Statin , Precipitant drug: Cyclosporine)

آتورواستاتین (در ایران) کمترین تداخل را دارد ولی در کل فلوواستاتین و پراواستاتین تداخل کمتری دارند. لوواستاتین منع مصرف دارد.

* تداخل آزانایوپرین با آلپوپورینول خیلی مهم است. اگر هم آزانایوپرین داده می شود باید با دوز ۱/۳ یا ۱/۴ داده شود. (سرکوب مغز استخوان عارضه‌ی تداخل این دو دارو با هم است) (این تداخل از مهم ترین تداخلاتی است که در کتاب های پزشکی به آن اشاره شده.)

گاهی اوقات *additive toxicity* رخ می دهد. مثال ۱: سیکلوسپورین و تاکرولیموس هاپر کالمی ایجاد می کنند که در کنار ACEIs این عارضه شدیدتر می شود. مثال ۲: سیکلوسپورین و تاکرولیموس شدیداً نفروتوکسیک اند ولی گاهی مجبور هستیم در روزهای اول پیوند به علت شرایط بیمار، داروی نفروتوکسیک دیگری هم تجویز کنیم. (مانند ونکومایسین)

* در روز های اول پیوند برای جلوگیری از عفونت حتماً ونکومایسین داده می شود.

* هاپر پلازی لته از عوارض سیکلوسپورین است که اگر کنار داروهایی مانند فنی توئین تجویز شود، این عارضه تشدید می شود.

تنظیم دوز دارو ها در نارسایی کلیه:

اگر در AKI طبق معیار RIFLE مریض به مرحله *Failure* یا طبق معیار AKIN مریض به *Stage 3* رسیده باشد، کلیه‌ی مریض از کار افتاده و در تنظیم دوز داروها باید نکات خاصی را مدنظر قرار دهیم.

از دو فرمول *Cockcroft Gault* و *MDRD* (زمانی که وزن را نداریم) برای تنظیم دوز استفاده می شود. فرمول *MDRD* در نارسایی مزمن کلیوی فرمول دقیق تری است ولی *Base* در *FDA* برای تنظیم دوز، فرمول *Cockcroft Gault* است.

$$CrCl (males) = \frac{(140 - age)(IBW)}{(SCr)(72)} \quad (Eq. 33-4)$$

$$CrCl (females) = \frac{(140 - age)(IBW)}{(SCr)(72)}(0.85) \quad (Eq. 33-5)$$

* نکته مهم: حتماً در تنظیم دوز با فرمول *MDRD* در نظر داشته باشید که واحد نهایی $\frac{ml/min}{1.73 m^2}$ است. مثال: اگر عدد نهایی ۴۰ محاسبه شد، *GFR* بیمار به شرطی ۴۰ است که سطح بدنش $1.73 m^2$ باشد. بنابراین باید *GFR* حقیقی را با یک طرفین - وسطین سیاده محاسبه کرد.

* هر دو فرمول در افراد بالای ۶۵ سال (*elderly people*) دقت زیادی ندارند. بنابراین تنظیم دوز این افراد باید با احتیاط بیشتری صورت بگیرد. برای تنظیم دوز باید دقت کرد که کراتین بالای بیمار ناشی از تداخل دارویی است یا به دلایل دیگر افزایش یافته است.

* در نارسایی کلیوی فقط به دلیل مشکل در دفع دارو تنظیم دوز صورت نمی گیرد، بلکه در اکثر موارد جذب و توزیع دارو هم دچار اختلال می شود.

مثال: فوروزماید از طریق دستگاه گوارش جذب دارد که خیلی حساس است. در بیماران کلیوی در دستگاه گوارش ادم وجود دارد که این ادم جذب فوروزماید را کاهش می دهد. بنابراین باید دوز آن تنظیم شود تا به مقدار کافی به بدن برسد.

مثال: دیگوکسین تماماً به صورت کلیوی دفع نمی شود ولی تنظیم دوز آن در کلیه زیاد است، بنابراین باید دوز آن را به مقدار زیادی کم کنیم. دلیل آن این است که در شرایط نارسایی کلیوی، توزیع دارو در بدن مختل می شود و به علت کم شدن پیوند پروتئینی آن با عضلات، در پلاسما می ماند و به صورت عمده وارد قلب می شود.

* چون معمولاً بیماران نارسایی کلیوی تهوع و استفراغ زیادی دارند، این مسئله سبب می شود میزان جذب دارو ها کاهش یافته و تنظیم دوز باید انجام شود.

* فرانس های تنظیم دوز:

۱- *UpToDate*: شامل تمام خانواده های دارویی می شود.

۲- *Medscape*

۳- *drugs.com*: محدودیت دارد.

۴- کتاب *Sanford*: فقط شامل آنتی بیوتیک ها می شود و به صورت *E-book* استفاده ی عمومی دارد. به عنوان فرانس آنتی بیوتیک ها و تنظیم دوز آن ها خیلی مناسب است.

۵- *Google*: تنظیم دوز در شرایط *hepatic* و *pulmonary* و *renal*

۶- *Applied Therapeutic*: ناقص است.

۷- کتاب *schrier*: منبع برای نفرولوژیست ها

۸- *facts & comparisons*

* نکته مهم در تنظیم دوز اختلاف نظرهایی است که در فرانس های متفاوت وجود دارد.

* *UpToDate* برای تنظیم دوز بر مبنای هر کلیرانس کلیوی یک عدد برای دوز دارو گزارش می کند، بنابراین باید کلیرانس کلیوی درست محاسبه شود.

دیالیز:

در بیماران کلیوی باید دیالیز شدن یا نشدن بیمار و اینکه از چه نوع دیالیزی استفاده می کنند، بررسی شود.

انواع دیالیز: ۱- خونی ۲- صفاقی

از نظر برداشت داروها، همودیالیز و دیالیز صفاقی شرایط متفاوتی دارند. همچنین در همودیالیز با توجه به شرایط مختلف، برداشت متفاوت است.

عوامل موثر در همودیالیز (دیالیز خونی):

۱- ویژگی های *membrane* ۲- سوراخ های *membrane* ۳- سطح تماس *membrane*

Membrane های دیالیز در دو نوع *low flux* و *high flux* وجود دارند که این دو نوع از لحاظ اندازه‌ی منافذ متفاوت‌اند. در واقع علت اصلی مربوط به برداشت آب است. از لحاظ برداشت داروها، غشای *high flux* بسیاری از داروها را بیشتر برداشت می‌کند. بنابراین نوع غشا باید در تنظیم دوز در نظر گرفته شود. مثال: میزان دوز ونکومایسین در غشاهای *high flux* و *low flux* خیلی متفاوت است.

اگر بر اساس ساعت دیالیز، بیمار با غشای *low flux* نتواند دوز مناسب را دریافت کند باید به غشای *high flux* شیف‌ت پیدا کند ولی هر بیماری نمی‌تواند غشای *high flux* را تحمل کند و به مسیری که رگ گرفته می‌شود، بستگی دارد.

دیالیز صفاقی: پرده صفاق نقش صافی را دارد. در یک سمت صفاق رگ‌های خونی و مواد سمی و در سمت دیگر مایع دیالیز قرار دارد. تنظیم دوز براساس ویژگی‌های صفاق انجام می‌گیرد.

CRRT (Continuous Renal Replacement therapy)، در بحث دیالیز وجود دارد. در بیمارانی که *CRRT* می‌شوند، تنظیم دوز خیلی حساس است و نیاز به یک سری اطلاعاتی دارد که فقط افرادی همچون نفرولوژیستی که فارماکوتراپی کار کرده، دارا هستند.

تنظیم دوز فقط به دلیل دفع دارو از کلیه انجام نمی‌شود، بلکه به این علت که گاهی متابولیت دارو هم از کلیه برداشت می‌شود، اهمیت دارد.

مثال: استامینوفن *safe* ترین داروی ضد درد در بیماران کلیوی است. فرانس‌ها برای مصرف آن منعی ذکر نکرده‌اند ولی در حقیقت بیشتر از ۳-۲/۵ گرم در روز نمی‌توان برای بیماران نارسایی کلیوی تجویز کرد. (حداکثر این مقدار در افراد معمول ۴ گرم است). این تنظیم به دلیل متابولیت آن صورت می‌گیرد (*N*-استیل بنزوکینولینین که نفروتوکسیک است).

گاهی هم به دلیل اینکه عوارض دیگر دارو (کبدی، استخوانی و ...) افزایش می‌یابد تنظیم دوز انجام می‌شود، زیرا در بیماران دیالیزی کلیه کار نمی‌کند و نفرو توکسیسیته معنی ندارد (یعنی کلیه در عمل وجود ندارد و از نفروتوکسیسیته ترسی نداریم) ولی اگر بیمار کلیوی که دیالیز می‌شود ادرار داشته باشد، باید تنظیم دوز صورت گیرد تا داروی نفروتوکسیک به وی صدمه نزند و ادرار وی حفظ شود..

مثال: آلپورینول متابولیسم کبدی دارد ولی در نارسایی کلیوی به شدت به تنظیم دوز نیاز دارد. زیرا متابولیت آن اکسی پورینول است که باید از طریق کلیه دفع شود. این متابولیت عوارض دارو را ایجاد می‌کند (*hypersensitivity syndrome – bone marrow suppression*)

همچنین آزانایوپرین متابولیسم کبدی دارد ولی متابولیت آن دفع کلیوی دارد و باعث *bone marrow suppression* می‌شود.

دارو های خوراکی ضد دیابت از خانواده سولفونیل اوره‌آ همگی متابولیت‌هایی دارند که اثرات هایپوگلیسمیک دارند البته این اثرات از *Parent drug* شان ضعیف‌تر است. بنابراین اگر قرار باشد این متابولیت‌ها از طریق کلیه دفع شوند، بیمار دچار هایپو گلیسمی‌های طولانی مدت می‌شود.

مپریدین (پتیدین) از خانواده‌ی مورفین‌ها در بیماران کلیوی استفاده نمی‌شود، زیرا متابولیت آن یک ترکیب نورو توکسیک بوده که نام آن نوروپتیدین است و می‌تواند تشنج ایجاد کند. همچنین کدئین و مورفین دارای متابولیت فعال هستند که باید با تنظیم دوز تجویز شوند، زیرا امکان دارد اثرات *CNS Depressant* آن‌ها طولانی شود.

بهترین مسکن، ترکیبی است که نیمه‌ی عمر کوتاه داشته باشد (مثل فنتانیل) ولی ترکیبات دیگر مانند مورفین را نیز می‌توان با تنظیم دوز تجویز کرد.

مایکوفنولات به مایکوفنولیک اسید تبدیل می‌شود که دفع کبدی دارد و در کبد گلوکورونیده شده و به این شکل از کلیه دفع می‌شود. فرم گلوکورونیده‌ی آن اثرات ایمونوساپرسور نداشته ولی عوارض گوارشی دارد. بنابراین در بیماران پیوندی که کلیه کمتر کار می‌کند، عوارض گوارشی بیشتر مشاهده می‌شود.

تئوفیلین متابولیتی با دفع کلیوی دارد که کاردیوتوکسیک و نوروتوکسیک است، بنابراین آریتمی و تشنج در بیماران *CKD* بیشتر از بیماران نرمال مشاهده می‌شود.

تنظیم دوز:

۱- جنس ۲- وزن ۳- قد ۴- سن ۵- کراتینین سرم : ۱. *Stable: for 48-72 hrs*

۲. *Non-stable :AKI or CKD*

۶- *drug history*: هر چه که بیمار مصرف می‌کند. داروهای نفروتوکسیک را تا حد امکان حذف می‌کنیم. هر چه که مصرف می‌کند را با جدول موجود در تکست بررسی می‌کنیم تا اگر به تنظیم دوز نیاز است، انجام شود. پس از تنظیم دوز، بیمار را مانیتور می‌کنیم تا عوارض داروها بررسی شوند و اگر نیاز است دوباره تنظیم دوز صورت بگیرد. برای برخی از داروها باید سطح **خونی** چک شود.

* اگر بیمار *AKI* باشد (نه *CKD*) و طبق معیار *RIFLE* به مرحله‌ی *failure* رسیده باشد، تنظیم دوز داروها برای این فرد مانند زمانی است که *GFR < 10 ml/min* باشد. (به جز داروهای آنتی‌بیوتیک)

* *Loading dose* داروها معمولاً نیاز به تنظیم دوز ندارد و همانگونه که برای بیماران معمولی تجویز می‌شود، به بیمار داده می‌شود. حتی در برخی موارد که بیمار ادم دارد، *loading dose* ۲۵٪ افزایش می‌یابد.

$Loading\ dose = \text{حجم توزیع} \times \text{غلظت خونی مورد نظر از دارو}$

* در *maintenance dose* قصد بر این است که غلظت دارو در خون حفظ شود، بنابراین باید میزان کلیرانس دارو مورد توجه قرار گیرد.

$Maintenance\ dose = drug\ level \times clearance$

* در برخی موارد کلیه بر حجم توزیع هم تاثیر می‌گذارد، مانند دیگوکسین. بنابراین در این موارد استثناء، *loading dose* هم کاهش می‌یابد.

* اگر بیمار کمبود حجم داشته باشد و حجم از دست داده باشد، *loading dose* را ۲۵ - ۱۰٪ کاهش می‌دهیم. ولی معمولاً فقط *maintenance dose* تحت تاثیر قرار می‌گیرد. به این صورت که یا دوز را کاهش می‌دهیم یا فواصل تجویز را افزایش می‌دهیم و یا از هر دو روش به صورت همزمان استفاده می‌کنیم.

در رفرانس هایی مانند *Sanford* و *Schrier*، در مورد هر دارو روش را مشخص کرده است:

D: یعنی دوز دارو کاهش یابد.

I: یعنی فواصل تجویز طولانی شود.

D&I: هر دو عامل دوز و فاصله‌ی زمانی تحت تاثیر قرار می‌گیرد.

AD: تجویز دارو بعد از دیالیز

برای مثال می‌خواهیم مروپنم را در بیماری که همودیالیز می‌شود، تنظیم دوز کنیم. با مراجعه به *UpToDate* با متن زیر مواجه می‌شویم:

Normal dose: 1 gr every 8 hrs

Cl_{cr} 26-50 mL/minute: Administer recommended dose based on indication every 12 hours

Cl_{cr} 10-25 mL/minute: Administer one-half recommended dose based on indication every 12 hours

Cl_{cr} <10 mL/minute: Administer one-half recommended dose based on indication every 24 hours

Alternative dosing recommendations: (unlabeled dosing; Aronoff, 2007):

GFR 10-50 mL/minute: Administer recommended dose (based on indication) every 12 hours

GFR <10 mL/minute: Administer recommended dose (based on indication) every 24 hours

Intermittent hemodialysis (IHD) (administer after hemodialysis on dialysis days): Meropenem and its metabolite are readily dialyzable: 500 mg every 24 hours. Note: Dosing dependent on the assumption of 3 times weekly, complete IHD sessions.

اگر در متن به همودیالیز اشاره کرده باشد، دوز مربوط به آن را در نظر می‌گیریم در غیر این صورت مریض همودیالیزی هم معنی با *Cl_{cr} <10 mL/minute* است، پس دوز این مریض *500 mg/24hrs* پس از همودیالیز (*AD*) و در روزهایی که همودیالیز می‌شود، خواهد بود.

* باید حتماً به *Normal dose* توجه کنیم، برای مثال در عفونت‌های شدید مانند مننژیت، دوز مروپنم *2 g every 8 hrs* است، پس با توجه به آن تنظیم دوز را انجام می‌دهیم.

* براساس زمان دیالیز، دارو تجویز می‌شود و باید فواصل و زمان تجویز ترجیحاً طوری تنظیم شود که بعد از دیالیز دارو به بیمار داده شود. در بیمارستان زمان دیالیز بیمار کاملاً مشخص است و بر اساس آن زمان تجویز داروها را تعیین می‌کنیم.

* دارو هایی که حداقل ۳۰٪ با دیالیز برداشته شوند، دوز *(Extra) supplement* نیاز دارند. این دوز به دوز بعد از دیالیز اضافه می‌شود.

* در کتاب *Sanford* رنج کلیرنس کراتینین وسیع است و به سه گروه *Cl_{cr} >50 mL/minute*، *10 < Cl_{cr} < 50 mL/minute* و *Cl_{cr} < 10 mL/minute* تقسیم می‌شود.

اگر برای مثال صفحه ی قبل به کتاب *Sanford* مراجعه می کردیم، باز هم به عدد *500 mg every 24 hours* می رسیدیم.

در مورد تنظیم دوز آنتی بیوتیک ها دو اصطلاح *concentration dependant* یا *time dependant* بیان می شود. مانند **بتالاکتام ها** (پنی سیلین ها، سفالوسپورین ها، کارباپنم ها و مونوباکتام ها) و **ماکرولیدها** که *time dependant* هستند. به این معنی که در **فواصل تجویز دارو و در همه ی زمان ها، غلظت خونی دارو باید بالاتر از MIC باشد، اما مهم نیست چقدر بالاتر** (چه صد برابر و چه دو برابر) باشد.

MIC (Minimum Inhibitory Concentration):

به کمترین مقدار از آنتی بیوتیک گفته می شود که می تواند به طور قابل توجهی رشد یک میکروارگانیسم را پس از گذشت یک دوره ی انکوباسیون مشخص، مهار نماید.

فلوروکینولون ها و آمینوگلیکوزیدها، *concentration dependant* هستند. اثر بخشی آن ها به *peak* غلظت شان بستگی دارد. در این دارو ها مهم است که در یک زمان مشخص غلظت *peak* دارو چند برابر و خیلی زیاد (حداقل ۱۰ برابر) باشد و پس از این *peak*، تا ۲۴ ساعت *Post antibiotic effect* داریم.

** در داروی *time dependant* فواصل (*Interval*) حفظ می شود و دوز تغییری نمی کند ولی در داروهای *concentration dependant* دوز حفظ می شود و فواصل تغییر می کند.

در آنتی بیوتیک ها، آمینوگلیکوزیدها و ونکومایسین نیاز به بررسی سطح خونی دارند. در دارو های ضد صرع، کاربامازپین، فنوباربیتال ها، والپروات و فنی توئین و در داروهای قلبی، دیگوکسین و پروکائین آمید و در ایمونوساپرسورها، سیکلوسپورین، تاکرولیموس و سیرولیموس و در داروهای متفرقه، لیتیم و آمینوفیلین نیازمند بررسی سطح خونی هستند.

اگر بخواهیم به طور کلی به ذهن بسپاریم:

همه ی آنتی بیوتیک ها به جز کلوزاسیلین، کلیندامایسین، مترونیدازول و ماکرولیدها نیاز به تنظیم دوز دارند. البته در ماکرولیدها، کلاریترومایسین به تنظیم دوز نیاز دارد.

* آنتولول، ACEIs و دیگوکسین در دارو های قلبی - عروقی و H_2 بلاکرها در داروهای گوارشی و اپیوئیدها در ضد دردها و گاباپنتین، پره گابالین، لیتیم در دارو های اعصاب و روان و گاهی H_1 آنتاگونیست هایی مانند لوراتادین نیاز به تنظیم دوز دارند.

((حاشیه: حتما سوال تنظیم دوز در امتحان سوال داده می شود پس فرمول *Cockroft Gault* را حفظ کرده و ماشین حساب همراه داشته باشید. جدول و شرایط کلی بیمار در امتحان داده می شود و از ما تنظیم دوز بیمار خواسته می شود.))

تمرین: دوز کوآموکسی کلاو و جنتامایسین را برای آقای ۵۸ ساله با وزن ۷۰ کیلوگرم و سرم کراتینین ۲.۲ حساب کنید.

تنظیم دوز دارو ها در نارسایی کبدی:

گاهی در فرانس ها و در ذیل مطلب تنظیم دوز نارسایی کبدی، عبارت «با احتیاط مصرف شود» رویت می شود که جمله ای مبهم است و مشخص نمی شود که چه دوزی از دارو را باید به بیمار بدهیم، بنابراین از هر فرانس نیاید استفاده کرد. (ترجیحاً فرانس مورد استفاده *UpToDate* باشد).

آنزیم های *ALT*، *ALP* و *AST* الزاماً عملکرد کبد را به طور دقیق نشان نمی دهند. عملکرد کبد مربوط به ساخت بیلی روبین، آلبومین و فاکتورهای انعقادی است. از هر کدام از این عوامل نیز به تنهایی برای تعیین عملکرد کبد نمی توان بهره برد. برای مثال آلبومین نیمه عمر بالایی دارد و مدت زمان زیادی طول می کشد تا پس از تخریب کبد مقدار آن کاهش یابد. فاکتورهای انعقادی نیز دارای نیمه عمرهای متفاوت هستند، فاکتور ۷ نیمه کوتاه و فاکتور ۸ نیمه عمر طولانی دارد.

بنابراین باید از مجموعه ای از عوامل کمک گرفت تا عملکرد کبد را تعیین کنیم، با این وجود، دقت این اندازه گیری به مقدار دقت اندازه گیری عملکرد کلیه نیست. تا زمانی که کبد به مرحله سیروز نرسیده باشد، عملکرد آن در خصوص دارو خیلی تحت تاثیر قرار نمی گیرد و وظیفه ی متابولیسم را انجام می دهد. در نتیجه بررسی ابتدایی تشخیص سیروز در بیمار است. در بیماری که سیروز ندارد، مصرف داروها کاهش نمی یابد، فقط از تجویز داروهای هیپاتوتوکسیک اجتناب می شود و یا در صورت اجبار به میزان حداقل تجویز می شود. اگر بیمار سیروز داشته باشد، وخامت بیماری را با کمک جدول *Child-Pugh score* تعیین می کنیم.

<i>Clinical /biochemical indicator</i>	<i>1 points</i>	<i>2 points</i>	<i>3points</i>
<i>Serum Bil. (mg/dl)</i>	<2	2-3	>3
<i>Serum Alb. (g/dl)</i>	>3.5	2.8-3.5	<2.8
<i>PT (S > control) or INR</i>	<4 <1.7	4-6 1.7-2.3	>6 >2.3
<i>Encephalopathy (grade)</i>	None	1 or 2	3 or 4
<i>Ascites</i>	Absent	Slight	Moderate to severe

* *encephalopathy* و *Ascites complication* های سیروز هستند.

با توجه به این جدول هر چه وضعیت کبد بدتر می شود، *score* بیشتر می شود.

بیلی روبین هر چه کمتر باشد، وضعیت کبد بهتر است. به این معنی است که کبد قدرت متابولیسم خوبی دارد.

آلبومین: نرمال آن در سرم *4-6 gr/dl* است. هر چه میزان آن کمتر باشد یعنی وضعیت کبد بدتر است و توانایی ساخت آن را ندارد.

تفاوت PT و INR : PT در هر آزمایشگاه اندازه‌گیری می‌شود و چون شرایط در هر آزمایشگاه متفاوت است، مقدار آن متفاوت به دست می‌آید. INR فرم استاندارد شده‌ی آن بین همه‌ی آزمایشگاه‌ها است. (INR نرمال، ۱ و PT نرمال، ۱۳ ثانیه است)

واحد PT در جدول: PT اندازه‌گیری شده در بیمار چقدر از حالت نرمال بیشتر است؟ ($S > Control$)

برای مثال PT بیماری ۲۰ به دست می‌آید، آن را از ۱۳ (رنج نرمال) کم می‌کنیم. عدد ۷ بیش از بوده و در ستون $3 Point$ جدول قرار می‌گیرد.

$Grade$ های انسفالوپاتی }
۱-۲: بیمار فقط حالت خواب آلودگی دارد ولی نسبت به اطراف هوشیاری و آگاهی دارد.
۳-۴: هوشیاری و آگاهی ندارد. (خود و اطرافیان را نمی‌شناسد)

$Ascites$ }
 $slight$: با چشم و لمس حس نمی‌شود ولی در سونوگرافی تشخیص داده می‌شود.
 $Moderate$: با چشم و لمس مشخص است.

طبق جدول کمترین عدد، ۵ و بیشترین عدد ۱۵ است.

✓ از جدول زیر چه استفاده‌ای برای تنظیم دوز می‌شود؟

<i>C - P score</i>	<i>Liver function</i>	<i>Comments</i>
5	<i>Normal function</i>	
6 - 7	<i>Mild dysfunction (class A)</i>	<i>No need to dose reduction</i>
8 - 9	<i>Moderate dysfunction (class B)</i>	<i>Moderate dose reduction (25%)</i>
=10, >10	<i>Severe dysfunction (class C)</i>	<i>Significant dose reduction (50%)</i>

۱. دارو متابولیسم کبدی دارد؟
۲. اگر متابولیسم کبدی دارد به چه میزان است؟

داروی *high hepatic extraction ratio* یعنی چه؟ یعنی هرچه از این دارو به کبد برسد، کبد آن را متابولیزه می‌کند.

*اینکه کبد دارو را به چه میزان متابولیزه کند بستگی به جریان خون دارد.

در مورد داروهایی که *high hepatic extraction ratio* دارند، اینکه به چه میزان متابولیزه می‌شوند بستگی به جریان خون کبد، میزان متابولیسم ذاتی آن دارو در کبد و میزان داروی آزاد موجود در خون دارد. این داروها معمولاً بالای ۷۰٪ در کبد متابولیزه می‌شوند و *first pass effect* بالایی دارند. فقط داروهایی که از مخاط دهان و مخاط رکتوم جذب

می‌شوند، وارد کبد نمی‌شوند ولی سایر دارو ها ابتدا به کبد رفته و برداشت می‌شوند، سپس به جریان خون سیستمیک وارد می‌شوند. پس این داروها به تنظیم دوز کبدی نیاز دارند.

بین فرم تزریقی و خوراکی داروهایی که عبور اول کبدی بالایی دارند اختلاف دوز زیادی وجود دارد (گاهی تا ۱۰ برابر). همچنین بین فرم های زیر زبانی و خوراکی این داروها اختلاف دوز زیادی است. مثال: نیتروگلیسرین و بتا بلاکرهاى لیپوفیل مانند پروپرانولول و متوپرولول

بنابراین باید در منابع بررسی کنیم که اگر دارو حداقل ۶۰٪ متابولیسم کبدی دارد، نیاز به تنظیم دوز دارد.

((نیازی به حفظ کردن جدول نیست و در امتحان داده می‌شود))