

الكلية والأدوية

أ.د. قصي حسن 04

02/11/2017

RB Medicine

باطنة كلية | Nephrology

السلام عليكم ...

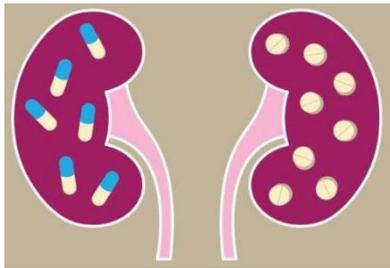
نكمل معكم أصدقائي رحلتنا مع د. قصي حسن بالحديث عن الكلية والأدوية، مع التنويه أن المحاضرة سهلة وخفيفة 3: وقد طالبنا الدكتور بحفظ الأدوية لكنه وعدنا بأسئلة سهلة وواضحة *_ ، دراسة موفقة ...

مقدمة

- الكلية هي مصفاة لكثير من الأدوية التي نأخذها سواءً كانت عن طريق الفم أو الوريد، وهذه الأدوية قد تُطرح كلياً عن طريق الكلية (أغلب الادوية)، أو جزئياً والباقي يُطرح وفق سبل أخرى (الكبد)، ونظراً لتماس هذه المواد مع الكلية فلا بد أن تؤثر عليها وقد تؤذيها.
- قد يؤدي الدواء نفسه إلى إحداث الأذية الكلوية **بعدها آليات**، وأهم هذه الأدوية هي **مضادات الالتهاب الستيروئيدية**.
- بعض الأدوية لها نوعان من السمية الكلوية **حادة ومزمنة** وبآلية مختلفة، مثال ذلك: السيكلوسبورين والتاكروليموس وهي أدوية أساسية عند زرع الكلية.
- إعطاء عدة أدوية معروفة بسميتها الكلوية **يزيد من حدوث ومن شدة هذه السمية**.

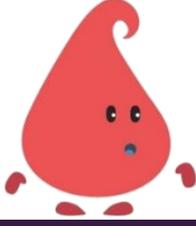
عوامل الخطورة لأذية الكلية بالأدوية

تزيد هذه العوامل من نسبة حدوث الأذية وتندتها:



- العمر < 60 سنة.
- استخدام **جرعات عالية** من الأدوية.
- استخدام **أكثر من دواء** سامً كلويًا بوقت واحد.
- مرضى **الورم النقوي العديد**.
- وجود داء كلوي مزمن** سلفاً أو اعتلال كلوي لأي سبب كان، كما في الداء السكري وزرع الكلية والتهابات الحويضة والكلية والكبد والكلية.

آليات الأذية الكلوية الدوائية



- A. الأذية الكلوية الدوائية الحادة ما قبل الكلوية (Pre renal).
- B. الأذية الكلوية الدوائية الحادة البارانشيمية.
- C. الأذية الكلوية الدوائية بعد الكلوية.

الأذية الكلوية الدوائية الحادة ما قبل الكلوية (Pre renal)

A. بآلية نقص الحجم (أو نقص الإدرار الكلوي):

- * مدرات العروة.
- * المدرات التيازيدية.
- ↳ **خاصةً عند المسنين** (لذلك يطلب منهم القيام بتحالييل دورية ويجب متابعتهم دائماً).

B. نقص النتاج القلبي:

- * حاصرات بيتا.
- * حاصرات الكلس (فيراباميل وديلتيازيم).

C. نقص تروية كلوية (آلية تقبض وعائي):

الأشيع، منها:

- * مضادات الالتهاب اللاستيرويدية.
- * السيكلوسبورين.
- * التاكروليموس.
- * حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين 2 ARBs.
- * مثبّطات الأنزيم القالب ACE.

عوامل الخطورة في الأذية ما قبل الكلوية

1. مشاركة **أكثر من دواء** ذي سمية كلوية.
2. لدى المرضى **المصابين بقصور قلب** (لأن هؤلاء المرضى لديهم نقص بالحجم الوعائي الفعال وهذه الأدوية تزيد احتمال هذا النقص).
3. أو **لديهم تجفاف** لأي سبب كان (عند مريض لديه ارتفاع حرارة واسهالات إعطاؤه الديكلون يزيد الخطورة).

التدبير

- * **إيقاف الدواء** أو الأدوية المسببة.
- * **الإمالة الجيدة** لإعاضة الحجم خارج الخلوي (في المنزل إذا كان الكرياتينين طبيعي، أما في حال ارتفاع الكرياتينين بشكل متوسط أو شديد تتم الإمالة في المشفى).

الأذية الكلوية الدوائية الحادة البرانشيمية

★ تكون على مستوى الأنابيب أو الكلب أو الخلال.

★ تحدث بآليات متعددة، وبعض الأدوية قد تحدث الأذية بأكثر من آلية.

A. نخر أنبوبي حاد ناجم عن سمية أنبوبية مباشرة:

✓ الأشيع تحدث على مستوى خلايا الأنبوب القريب.

✓ أمثلة على الأدوية المسببة لهذه الأذية:

- ✓ مركبات الأمينوغليكوزيد (الجتاميسين مثلاً).
- ✓ كالمادة الظليلة اليودية (تستخدم بالطبقي المحوري والتصوير الظليل للجهاز البولي).
- ✓ السيبلاتين (للأورام).
- ✓ والأمفوتريسين ب (مضاد فطري).

يزيد الإعطاء المتشارك للأمينوغليكوزيد والفورسيميد من الأذية الكلوية.

التظاهرات السريرية:

✓ يحدث أذية كلوية حادة بارانشيمية دون وجود بيلة بروتينية أو دموية عادةً.

✓ وقد يحدث شح بول أحياناً.

✓ أو تبدلات خاصة بالدواء:

✓ في السمية بالسيبلاتين: نلاحظ بيلة الكالسيوم والمغنسيوم.

✓ في السمية بالأمفوتريسين ب: نلاحظ الحماض الأنبوبي ونقص البوتاسيوم.

العلاج:

✓ إيقاف الدواء المسبب.

✓ القبول في المشفى (فمن الممكن أن تتطور الأذية الكلوية وتصبح غير قابلة للتراجع).

✓ إمالة جيدة عند اللزوم.

✓ علاج محافظ للقصور الكلوي مع تحال دموي عند الحاجة.

يجب التركيز دائماً على التدابير الوقائية (إعطاء

جتاميسين ومراقبة الكرياتينين كل 3 أيام).



B. نخر أنبوبي حاد ناجم عن سمية أنبوبية غير مباشرة¹:

1. إمّا عن طريق الانحلال العضلي:

✓ **انحلال عضلي شديد** أدى إلى ترسب الميوجلوبيين على مستوى الأنابيب.

✓ كما في مركبات الستاتين والفيبرات.

2. أو عن طريق انحلال الدم:

✓ أدى إلى **ترسب الهيموغلوبين** وأذية بسبب سمية الهيموغلوبين.

✓ كما في الريفامبيسين والكينين والكوتريموكسازول (خاصة في حال عوز G6PD).

3. أو عن طريق بيلة البلورات:

✓ في الأدوية ذات الإطراح الكلوي قد تتشكل **بلورات تترسب ضمن الأنابيب الكلوية**.✓ كما في **المضادات الفيروسية** خاصة الأسيكوفير، فوسكارنيت، الميثوتريكسات، الإندينافير.

التظاهرات السريرية:

✓ تتظاهر ب:

✓ قصور كلوي حادّ مع **بيلة حمراء** (الخضاب أو الغلوبين العضلي).✓ **آلام عضلية** في حال الانحلال العضلي.✓ **أعراض فقر الدم** في حال انحلال الدم.

التشخيص مخبرياً:

✓ في الانحلال العضلي: يكون بعيار CPK، LDH، الغلوبين العضلي.

✓ في انحلال الدم: فقر دم انحلاي مع ارتفاع LDH والشبكيّات.

العلاج:

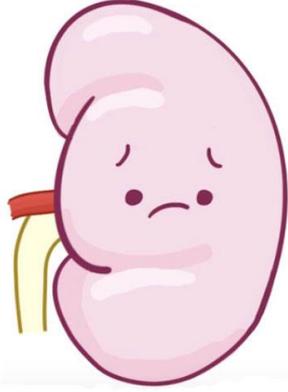
✓ يكون **بإيقاف الدواء** مع **الإمهاء الجيدة** بحيث تكون كمية البول أكثر من 3 ل يومياً مع**قلونة البول** بيكربونات الصوديوم.

إن الإمهاء مع القلونة تزيد من انحلال الميوجلوبيين أو الهيموجلوبيين وبالتالي تقلل حدوث الأذية الكلوية.

¹ الدواء يؤدي لحدوث أثر جانبي ونتيجة الأثر الجانبي تحدث الأذية الأنبوبية.

C. سمية أنبوبية خلالية:

- ✓ **متعلقة بجرعة الدواء** (تزداد الأذية بزيادة الجرعة) مثل الليثيوم، تينوفوفير، سيدوفوفير.
- ✓ تؤدي لحدوث متلازمات أنبوبية، مثل:
 - ✓ متلازمة فانكوني على مستوى الأنبوب القريب (تينوفوفير).
 - ✓ الحمض الأنبوبي البعيد.
 - ✓ البيلة التفهة كلوية المنشأ (الليثيوم).
- ✓ وقد يحدث تليف خلالي وقصور كلوي مزمن.
- ✓ الوقاية: تكون بإعطاء **أقل جرعة فعالة** أو استبدال الدواء.



مثال: الليثيوم يؤدي لبوال وسهاف، لكن في بعض الحالات لا نستطيع إيقافه عند مرضى الفصام مثلاً فنقوم بتخفيض الجرعة فقط.

D. التهاب كلية خلالي حاد:

- ✓ **ليس له علاقة بالجرعة**، سيفرد لها محاضرة كاملة.

E. آلية مناعية (أذية كلية):

- I. داء التبدلات الصغرى:
 - ✓ مضادات الالتهاب الستيرويدية.
 - ✓ الأنترفيرون.
 - II. اعتلال كلية غشائي:
 - ✓ مضادات الالتهاب الستيرويدية (+++).
 - ✓ أملاح الذهب و د-بنسيلامين.
- ✓ **العلاج:** بإيقاف الدواء ومراقبة البيلة البروتينية.

F. بأية إحداث اعتلال أوعية دقيقة خثري:

- ✓ أمثلة: **سيكلوسبورين** (أكثرها إحداثاً للأذية)، **التاكروليموس**، السيكلاتين والكلوبيدوغريل (تعطى ببداية زرع الكلية).
- ✓ تتظاهر ب:
 - ✓ **أذية كلوية حادة مع فقر دم انحلاي** مع كريات حمراء مقسمة.
 - ✓ **نقص صفيحات**، ارتفاع LDH وشبكيات الدم مع انخفاض شديد بالهابتوغلوبين.
- ✓ **العلاج:**
 - ✓ إيقاف الدواء المسبب، قد تكون الفصادة Plasmapheresis مفيدة في بعض الحالات.

الأذية الكلوية الدوائية بعد الكلوية

الأذية الكلوية الحادة الانسدادية الدوائية:

- ✳ بعض الأدوية تؤدي إلى **حدوث تليف خلف البريتوان** مثل: حاصرات بيتا والإرغوتامين، ميتيل دوبا والهيدراالازين، وبالتالي قصور كلوي انسدادي.
- ✳ التشخيص: بالإيكوغرافي.
- ✳ العلاج: بإيقاف الدواء ووضع قثطرة حالبية بالجهتين Double J بعد التأكد من أن السبب دوائي فإذا كان مناعياً أو غير ذلك فيكون بعلاج السبب.

تأثيرات مضادات الالتهاب الستيرويدية على الكلية

1. احتباس الماء والملح مع **ارتفاع توتر شرياني²** ناجم عن نقص إنتاج البروستاغلاندين.
2. **التهاب كلية خلالي حاد.**
3. **متلازمة نفروزية:** التهاب كبد و كلية غشائي.
4. **اعتلال كلية بالمسكنات** مع نخر حليمي حاد (أذية مزمنة).
5. **أذية كلوية حادة** بسبب نخر أنبوبي حاد.
6. **ارتفاع بوتاسيوم الدم.**



اعتلال الكلية بالمادة الظليلة

التعريف

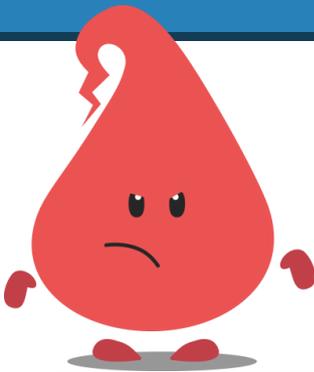
- ✳ هو **ارتفاع كرياتينين الدم** خلال 24-72 ساعة بعد الحقن.
- ✳ يحدث فقط بعد **الإعطاء الوريدي** للمادة الظليلة.

الآلية الإمرضية

✳ **سمية أنبوبية مباشرة.**

✳ **تقبض وعائي في الشريينات ونخر أنبوبي حاد.**

2 ارتفاع بسيط حوالي نص درجة إلى درجة.



الأعراض

- * بيبة بروتينية متوسطة الشدة دون بيبة دموية.
- * كقاعدة يحدث تحسن تدريجي خلال 2-3 أسابيع.

ملاحظات:

- لا تحدث في الإعطاء الفموي لأن المادة الظليلة لا تمتص، إلا في حال تسربها للدم (كما في حال القرحات العميقة الموجودة على الطريق الهضمي) وبالتالي سيتم إخراجها عن طريق الكلية.
- دائماً قبل أي حقن للمادة الظليلة نقوم بمعايرة الكرياتينين، وعلى أساسها نقوم بالحقن أو لا، وفي الحالات الإسعافية (مثل القثاطر القلبية الإسعافية) أو تواجد عوامل الخطر نقوم بالإجراءات الوقائية التي سنذكرها بعد قليل.

عوامل الخطر لاعتلال الكلية بالمادة الظليلة

عوامل متعلقة بالمريض:

1. قصور كلوي أو أذية كلوية سابقة (الأهم).
2. الداء السكري.
3. العمر المتقدم < 70 سنة.
4. قصور القلب درجة 4.
5. نقص الحجم.
6. هبوط الضغط.

قبل إجراء التصوير بالمادة الظليلة عند أي مريض لابد من معايرة الكرياتينين لديه وفي حال كانت مرتفعة لابد من القيام بتحضيرات مناسبة قبل بدء الحقن.



عوامل متعلقة بالمادة الظليلة:

1. حقن متكرر خلال أقل من 72 ساعة.
2. مادة ظليلة عالية الحلوية.
3. التصوير الشرياني (لأنها تصل بتراكيز أعلى من الوريدي إلى الكلية).
4. كمية المادة الظليلة المحقونة.

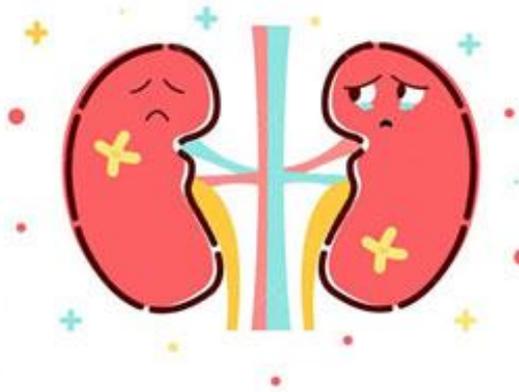
ملاحظة:

- إن المواد الظليلة عالية الحلوية التي كانت تستخدم سابقاً (حوالي 2000) عندما تصل إلى الخلايا الأنبوبية وتتركز فيها، فتسحب الماء نحوها (بسبب الحلوية العالية) مما يؤدي إلى توذم الخلايا الأنبوبية وانفجارها وبالتالي تخرّبها.
- أما المواد الظليلة المستخدمة حالياً فهي ذات حلوية أقل وبالتالي الأذية الأنبوبية الناجمة عنها أقل.

الوقاية من اعتلال الكلية بالمادّة الظليلة

عند المرضى ذوي الخطورة العالية أو في الحالات الإسعافية:

- (1) **إمهاة بيكربونات الصوديوم** أو بسيروم ملحي، تبدأ قبل ساعة من الحقن وتستمر لمدة 6 ساعات بعد الحقن بمعدل 3 مل / كغ / الساعة.
- (2) استخدام مادّة ظليلة **منخفضة أو أسوية الحلوية** (أسوية الحلوية هي الأفضل).
- (3) **حقن كمية قليلة** > 100 مل.
- (4) إعطاء **أدوية واقية مرافقة**³:



- A. Uromethoxan (Mesna): خال من الجذور الحرة ويتركز ضمن الخلايا الأنبوبية فيمنع المادة الظليلة من الدخول وبالتالي يمنع إحداث الأذية.
- B. N-Acetylcysteine.

- (5) **إيقاف بعض الأدوية**: المدرات ومثبطات الأنزيم القالب ومضادات مستقبلات الأنجيوتنسين 2 قبل يوم من الحقن.

الأذية الكلوية بالأمينوغليكوزيد

✿ **المكان**: يتم قبط هذه الأدوية في **الأنبوب القريب** وتتراكم فيه لفترة طويلة مؤدية لسمية مباشرة.

✿ **التوقيت**: تحدث الأذية الكلوية بين **اليوم 5-10** من بدء إعطاء الدواء.

✿ تزداد الأذية بزيادة الجرعة المعطاة وفي حال **جرعات متعددة** بدل من جرعة وحيدة.

³ دُكر فائدة لاستخدام الستاتينات وخافضات حمض البول قبل الحقن بيومين في الوقاية.

ملاحظات:

- يبقى الجنتاميسين متراكماً في الخلايا الأنبوية لمدة سنة كاملة قبل أن يتخلص منه.
- في حال إعطينا 80 ملغ صباحاً ومساءً تكون الأذية أكبر من الأذية فيما إذا أعطينا 160 ملغ مرة واحدة (يزداد قبط الدواء من خلايا الأنبوب القريب في الجرعات المتعددة).

الأعراض

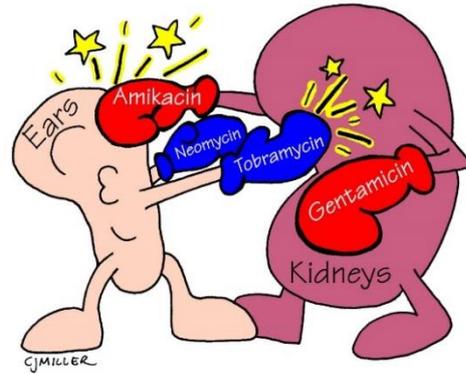
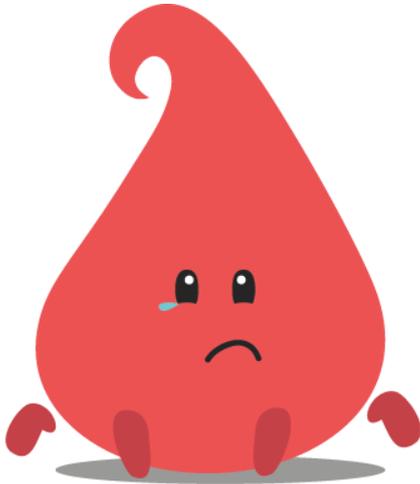
1. لا يحدث شح بول عادةً.
2. تنقص القدرة على تكثيف البول مع ضياع المغنزيوم البولي.

الوقاية

1. تجنب هذه الأدوية قدر الإمكان وتجنب الإغطاء العشوائي.
2. إعطاء **جرعة واحدة** يومياً ولفترة لا تتجاوز الأسبوع.
3. إجراء معايرة للدواء في الدم في حال توافرها وبذلك نقلل السمية قدر الإمكان.

في التهاب الشغاف لا يمكن الاستغناء عن الأمينوغليكوزيدات والتي تعطى لشهر كامل لذا في هذه الحالة نعطيها مع المراقبة (الأذية الكلوية أهون من القلبية).

AMINOGLYCOSIDE TOXICITY



Major toxic effects of Aminoglycosides are Ototoxicity & Nephrotoxicity

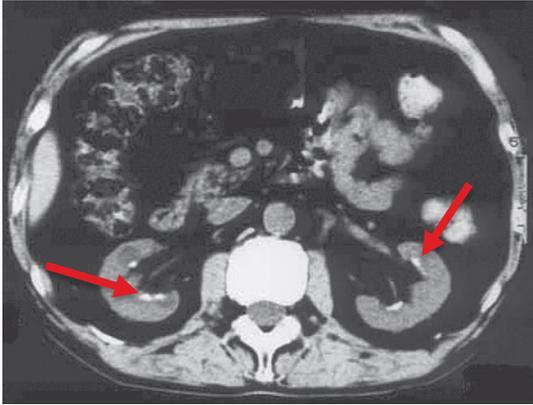
اعتلال الكلية بالمسكنات

- تنجم عن **التناول المفرط** للمسكنات (أسبرين، باراسيتامول، NSAIDs).
- يكون ذلك **لفترة زمنية طويلة** وبكميات تتجاوز 1 كغ (يعني 2000 حبة سيتامول: 3) أو أكثر مما يؤدي **لنقص تروية في اللب الكلوي**.
- هو **أكثر شيوعاً لدى النساء** منه عند الرجال (5-7) أضعاف.

السير السريري

- يكون التطور عادةً **مزمن وغير عرضي**.
- يحدث **قصور كلوي مزمن مترقي** تتخله نوب من النخر الحليمي الحاد وبالتالي قد يحدث قولنج كلوي حاد.
- هناك خطورة حدوث **سرطان انتقالي في الظهارة البولية** لدى هؤلاء المرضى.

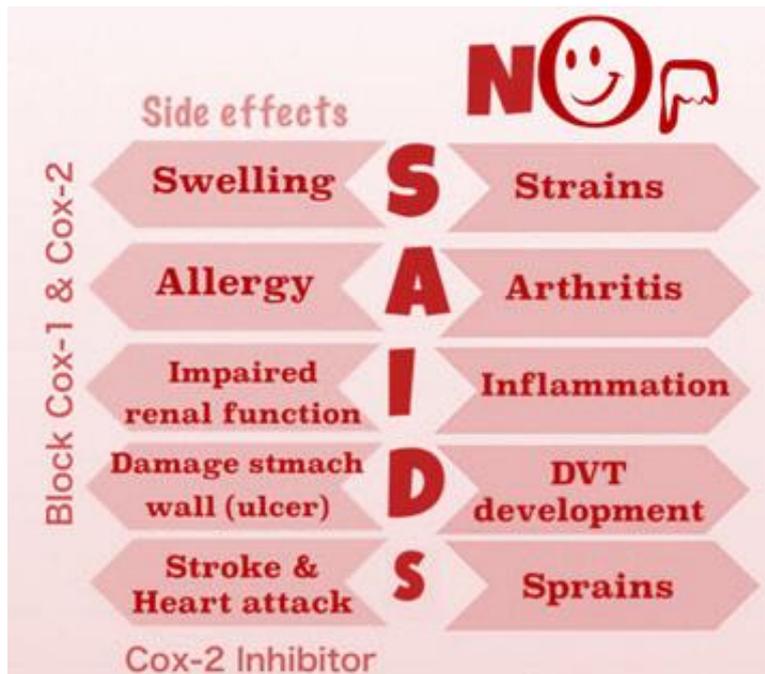
التشخيص



- القصة الدوائية الإيجابية.
- يفيد **الطبقي المحوري بدون حقن** في التشخيص.
- حيث يبدي:
 - صغر في حجم الكليتين مع عدم انتظام في حوافهما والعقائيل المتكلسة للنخر الحليمي (السهم).

العلاج

- يكون بـ:
 - إيقاف الدواء.
 - والمراقبة الجيدة للمرضى الذين يتناولون المسكّنات بشكل مزمن.



صورة تلخص التأثيرات الجانبية لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية.

استخدام الأدوية لدى مرضى الداء الكلوي المزمن

يتغير العديد من مظاهر استتباب الدواء لدى مرضى الداء الكلوي المزمن:

1. الامتصاص:

♦ يتغير بسبب **البيئة اليوريميائية** وشيوع الغثيان والإقياء.

2. الاستقلاب:

♦ يتغير قليلاً الاستقلاب الكبدي للأدوية.

♦ كما **ينقص الاستقلاب الكلوي للدواء** بسبب العاملين التاليين:

(a) انخفاض تقويض الدواء: كالأنسولين مثلاً وبالتالي تنخفض الحاجة للأنسولين لدى مرضى الداء الكلوي المزمن.

(b) نقص تحويل طبيعة الدواء إلى الشكل الفعّال: كما في الفيتامين D ولذا يجب إعطاء الشكل الكلوي أو الفعال.

3. الارتباط بالبروتين:

♦ يؤدي نقص الارتباط بالبروتين إلى **زيادة الجزء الحر من الدواء** وبالتالي زيادة احتمال حدوث سمية دوائية والآثار الجانبية.

في الفينيتوين يكون تركيز الدواء لدى مرضى الداء الكلوي المزمن أقل منه لدى الأشخاص الطبيعيين بينما يكون الجزء الحر للدواء أعلى وبالتالي سميته أعلى.

4. احتباس شوارد الهدروجين:

♦ يلعب دوراً في تغيير تركيز بعض الأدوية.

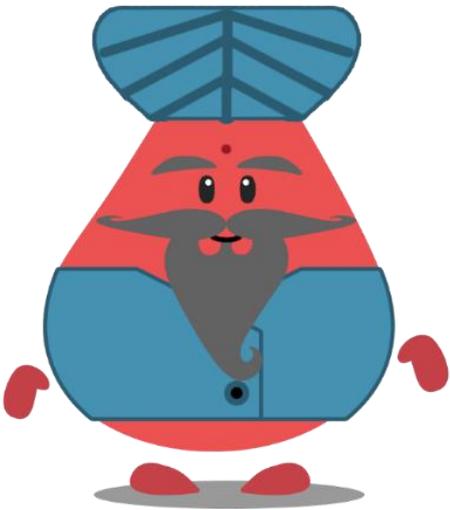
♦ حيث يرتبط بالأدوية الحمضية كالساليصيلات، السلفوناميد والبنسلين مما يزيد احتمال حدوث سمية دوائية.

5. حجم التوزع:

♦ يتغير تركيز الدواء بسبب حبس الماء والصوديوم.

6. حساسية الأعضاء الهدف:

♦ تنقص حساسية الأعضاء الهدف لبعض الأدوية كما في المدرات التيازيدية.



7. الطرح الكلوي للأدوية:

◆ يزيد من تركيز الدواء وبالتالي نحتاج لتخفيض الجرعة أو المباشرة بين الجرعات.

تزيد بعض الأدوية من إنتاج اليوريا كالستيروئيدات والتتراسيكلين.

والآن نترككم مع بعض أسئلة السنوات السابقة: ^_^

| | |
|----|--|
| E✓ | 1. تحدث السمية الكلوية بالستاتينات بالآلية التالية: A. بآلية السمية الأنبوبية المباشرة B. بآلية تقبض الشرين الوارد. C. بإحداثه لالتهاب كبد وكلية. D. إحداث اعتلال أوعية دقيقة خثري. E. بآلية السمية الأنبوبية غير المباشرة. |
| A✓ | 2. ما هي الإجابة الوحيدة الصحيحة فيما يتعلق باعتلال الكلية بالمادة الظليلة: A. يفيد إعطاء دواء Uromethoxan (Mesna) في الوقاية من حدوثه. B. تحدث الأذية الكلوية الحادة بآلية التهاب كلية خلالي حاد. C. يعتبر الحقن المتكرر بفواصل أسبوع من عوامل الخطر. D. يعتبر ارتفاع التوتر الشرياني من عوامل الخطر لحدوثه. E. يحدث ارتفاع كرياتينين الدم خلال أسبوع لأسبوعين بعد الحقن |
| Ax | 3. تسبب الأدوية التالية أذية كلوية حادة بآلية ما قبل كلوية (اختر الخاطئة): A. الجنتاميسين. B. NSAIDs. C. ACEi. D. المدرات. |
| B✓ | 4. سمية الأمينوغليكوزيدات على الكلية: A. تقبض وعائي ونقص تروية. B. سمية مباشرة. C. سمية غير مباشرة. |
| A✓ | 5. أهم عامل للقصور الكلوي في استخدام المواد الظليلة: A. قصور كلية سابق. B. التقدم بالعمر. C. التجفاف. |
| Bx | 6. اعتلال الكلية بالمادة الظليلة: A. توقي بالببيكربونات قبل ساعة ولبعد 6 ساعات. B. يعطى مادة أسوية أو مرتفعة الحلوية. C. Uromethoxan. |

وأخيراً نورد لكم تصحيحين في محاضرات الدكتور عدنان الصباغ:

📍 المحاضرة الأولى صفحة 18 السطر 5: "ارتفاع بوتاسيوم الدم" بدل انخفاض.

📍 المحاضرة الخامسة صفحة 4 السطر 9: "إلى داخل الأوعية" بدل للخلال.

هنا تنتهي محاضرتنا... بالتوفيق ^_^

