İLAÇLARIN NEFROTOKSİK ETKİLERİ

BÖBREK HASTALIKLARINDA İLAÇ KULLANIMI

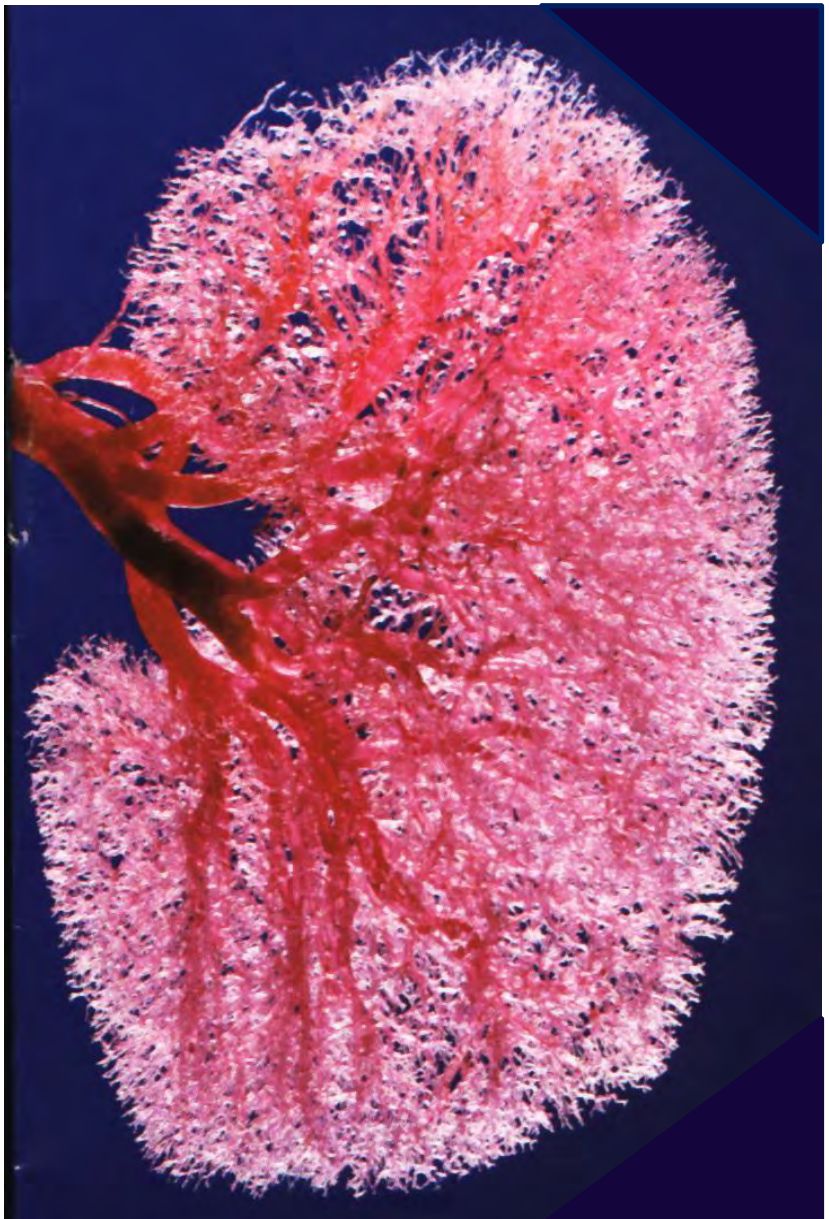
Dr. Mürvet YILMAZ

BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

- ✓ vücut homeostazının korunmasında
- ✓ sıvı ve elektrolit dengesinde
- ✓ asit-baz dengesinde
- ✓ endokrin fonksiyon
- ✓ **toksik metabolitlerin ve ilaçların atılımı**

Vücut ağırlığının **%1**’i

Kalp debisinin **%20**’si



Tüm vücutta, birim doku başına en çok kanlanan organ: BÖBREKLER

Her 100 gr doku için:

İnaktif iskelet kası→4 ml/dak

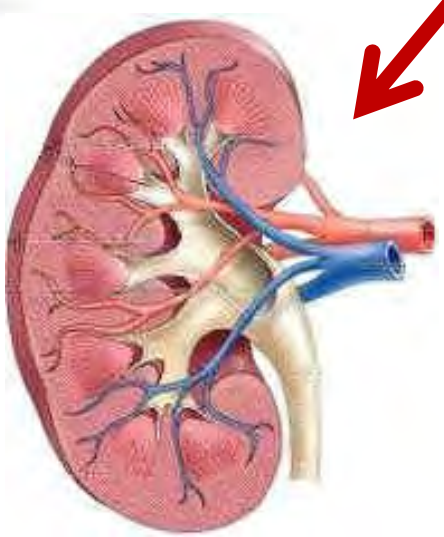
Beyin→50 ml/dak

Kalp→70 ml/dak

Karaciğer→95 ml/dak

Böbrek→360 ml/dak

NEFROTOKSİSİTE



%20

Yaşlılarda %66

NEFROTOKSİSİTE

Hastaneye başvuranların **%20**'sinde

Hastanede yatan hastaların **%60**'ında

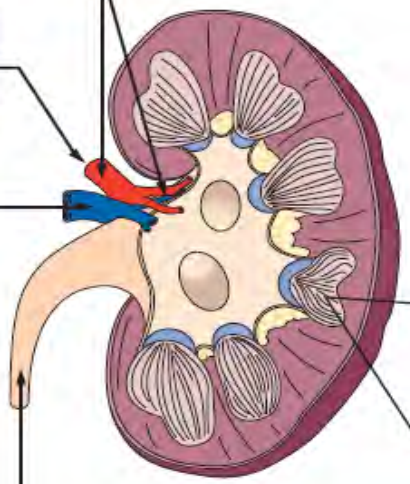
↓

ABH nedenidir

İlaç sınıfı/İlaç(lar)	Böbrek hasar mekanizması
Analjezikler	
Asetaminofen	Kronik interstisyel nefrit
Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)	AİN, glomerülonefrit, hemodinamik değişiklikler, kronik interstisyel nefrit
Antidepresanlar	
Amitriptilin, doksepin, fluoksetin	Rabdomiyoliz
Lityum	Kronik interstisyel nefrit, glomerülonefrit, rabdomiyoliz
Antihistaminikler	
Difenhidramin	Rabdomiyoliz
Antibiyotikler	
Asiklovir	AİN, kristal nefropati
Aminoglikozidler (Amikasin, gentamisin, kanamisin…)	Tübüler nekroz, interstisyel nefrit
Amfoterisin B	Tübüler nekroz, asit-baz bozukluğu
Beta laktamlar (penisilin, sefalosporin)	AİN, glomerülonefrit
Kinolonlar	AİN, kristal nefropati
Rifampisin	AİN
Sülfonamidler	AİN, kristal nefropati
Vankomisin	AİN
Tetrasiklinler	Asit-baz bozukluğu
Benzodiyazepinler	Rabdomiyoliz
Kalsinörin inhibitörleri	
Takrolimus	Hemodinamik değişiklikler
Siklosporin	Hemodinamik değişiklikler, kronik interstisyel nefrit, trombotik mikroanjiyopati
Kardiyovasküler ajanlar	
Statinler	Rabdomiyoliz
Klopidogrel	Trombotik mikroanjiyopati
ADE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokörleri	Hemodinamik değişiklikler
Kemoterapötikler	
Sisplatin	Kronik interstisyel nefrit, tübüler nekroz
Metotreksat	trombotik mikroanjiyopati Kristal nefropati
Kontrast maddeler	Tübüler nekroz
Diüretikler	AİN
Bağımlılık yapan ilaçlar	
Kokain, eroin	Rabdomiyoliz
Bitkisel ürünler (herballer)	Kronik interstisyel nefrit
Proton pompa inhibitörleri	AİN

NEFROTOKSİK İLAÇLAR

- ✓ antibiyotikler
- ✓ antirejeksiyon ilaçları
- ✓ antiviral ajanlar
- ✓ NSAİD
- ✓ ülser tedavisinde kullanılan ilaçlar
- ✓ kemoterapi ilaçları
- ✓ radyokontrast maddeler



Renal arter

Prerenal azotemi
Antihipertansif ilaçlar
Diüretikler

Renal ven

Postrenal obstrüksiyon
Papiller nekroz (NSAİD, birleşik analjezikler)
İdrar retansiyonu (antikolinerjikler, trisiklik antidepresanlar)

Küçük damar hastalığı
Renal vazokonstriksiyon
NSAİD
ACE-İ/ARB
Radiokontrast maddeler
Siklosporin
Takrolimus
Norepinefrin
Kokain
Trombotik mikroanjiopati
Siklosporin
Takrolimus
Mitomisin C
Klopidogrel
Kinin
Oral kontraseptifler

Glomerüler hastalık
Hızlı ilerleyen GN
Penisilamin
Hidralazin
Propiltiourasil
Organik solventler
Levamizol

Akut tubuler nekroz
Amfoterisin
Aminoglikozidler
Foskarnet
Tenofovir, sidofovir, adefovir
Sisplatin
Ifosfamid
Asetaminofen
Ağır metaller
Bitkisel ilaçlar
Radyokontrast maddeler
Pentamidin
Organik solventler
Herbisitler (paraquat)
IV Immunglobulin

İntratubuler obstrüksiyon
Kristal oluşumu
Asiklovir
İndinavir
Etilen glikol
Metotreksat
Triamteren
Sülfonamid antibiyotikler
Yüksek dozda oral fosfat

Akut intertisyel nefrit
Antibiyotikler (penisilin, sefalosporin, rifampisin, sülfometoksazol, siprofloksasin)
NSAİD
Loop ve tiazid diüretikleri
Allopurinol
Simetidin
Mesalazin
Omeprazol
Fenitoin

İLACA BAĞLI NEFROTOKSİSİTE

- ✓ **Doza bağımlı**: İlacın bilinen farmakolojisinden tahmin edilebilir.
  - daha yüksek ilaç konsantrasyonları
  - daha uzun tedavi süresi ile artmaktadır

- ✓ **İdiosenkrazi**: Önceden tahmin edilemez.
  - önlenebilmesi mümkün değildir.
  - aza indirgenmesi mümkün değildir

HASTAYA BAĞLI FAKTÖRLER	HASTALIĞA BAĞLI FAKTÖRLER	TEDAVİYE BAĞLI FAKTÖRLER
İleri yaş (>65)	KBY	İlacın dozu
Obezite	Volüm deplesyonu	Tedavinin süresi
Kadın cinsiyet	Diyabet	Ek nefrotoksinler
	Sepsis	Kontrast kullanımı
	Kc disfonksiyonu	
	KKY	
	Aktif kanser	

HASTAYA BAĞLI FAKTÖRLER	HASTALIĞA BAĞLI FAKTÖRLER	TEDAVİYE BAĞLI FAKTÖRLER
İleri yaş (>65)	**KBY**	**İlacın dozu**
Obezite	Volüm deplesyonu	Tedavinin süresi
Kadın cinsiyet	Diyabet	**Ek nefrotoksinler**
	Sepsis	Kontrast kullanımı
	Kc disfonksiyonu	
	KKY	
	Aktif kanser	

TANIM

Standart bir tanım bulunmamaktadır.

- ✓İlaç kullanımı olaydan 24-72 saat önce olmalı
- ✓Kreatinin 0.5 mg/dL veya % 50 artış
- ✓İlaç maruziyeti minimum 24-48 saat

TANIM

İlaca bağlı böbrek hasarı;

< 7 gün→ Akut böbrek hasarı → **Akut**

8 – 90 gün→ Akut böbrek hastalığı → **Subakut**

> 90 gün→ Kronik böbrek hastalığı → **Kronik**

TANI

- ✓ BUN
- ✓ Kreatinin
- ✓ eGFR
- ✓ Kreatinin klirensi

Erken dönemde böbrek fonksiyon bozukluğunu tespit edebilen **biyolojik belirteçlerin keşfedilmesi ve geliştirilmesi gereklidir**

TEDAVİ

- Doza bağlı/İdiosenkrazi
- Hasarın şiddeti
- İlacın yazıldığı esas hastalık

✓İlacı kesme/dozu azaltma ⇨ **yarar?/risk?**

✓**Doza bağlı →doz azaltma**

İdiosenkraziye bağlı →ilacı kesme

İlaca bağlı böbrek hasarının tedavisinde;

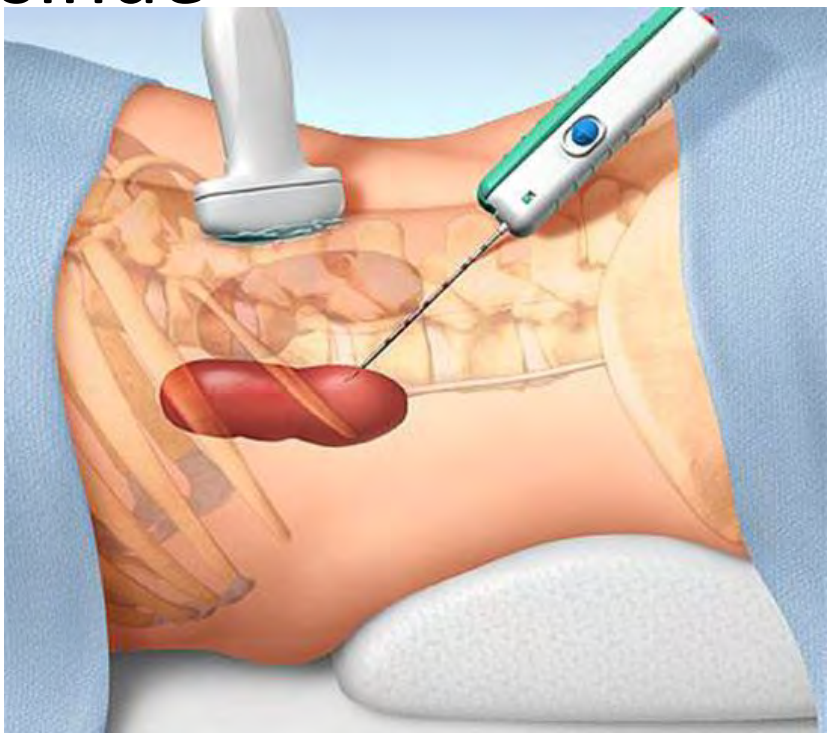
- nefrotoksik ajanların tanımlanması
- nefrotoksik ajandan kaçınılması

İlaca bağlı böbrek hastalığı tespit edildiğinde;

- ✓Günlük serum kreatinin ve idrar takibi
- ✓Risk faktörleri, ilaç etkileşimleri
- ✓Böbrek fonksiyonlarına göre doz ayarlamaları
- ✓ilaca hassasiyetleri konusunda bilgilendirilmeli

BÖBREK BİYOPSİSİ

- ✓hasarın tipinin belirlenmesinde
- ✓nefrotoksisiteye sebep olan ilacın belirlenmesinde önemlidir.



TEDAVİ

Renal replasman tedavi ihtiyacı düşüktür.

- ✓ zarar veren ilacı uzaklaştırmak için
- ✓ böbrek fonksiyonunu desteklemek amacıyla

ÖNLEME

- ✓ İlaç dozu böbrek fonksiyon düzeyi ile ayarlanmalıdır
  - ⇨ eGFR
- ✓ Eş zamanlı nefrotoksik kullanımından kaçının
- ✓ İlaç etkileşimleri konusunda dikkatli olun
- ✓ Mevcut böbrek hastalığı varsa, daha güvenli bir nefrotoksisite potansiyeline sahip ilaç seçin

ÖNLEME

- ✓ volüm durumunu optimize edin
- ✓ Uygun koşullarda profilaktik ajanlar/stratejiler kullanın
- ✓ Multidisipliner ekip yaklaşımı

BÖBREK HASTALARINDA İLAÇ KULLANIMI

BÖBREK YETMEZLİĞİNDE İLAÇLAR

- ✓ Böbrekten atılamadığı için birikebilirler.
- ✓ Böbrek yetmezliğini arttırabilirler.
- ✓ Etkisiz olabilirler (örn. tiazitler, ürikozürik ilaçlar)

- ✓ İlaçların farmakokinetikleri/farmakodinamikleri değişmekte
- ✓ ➡ ilaç etkileşimleri
- ✓ Diyaliz bazı ilaçların vücuttan uzaklaştırılmasını sağlar ➡ doz düzenlemesi
- ✓ Nefrotoksik ilaçlar, riskli hastalarda böbrek fonksiyonlarında bozulmaya yol açar.

KBH’da uygun ilaç ve doz seçimi

istenmeyen ilaç etkilerinden kaçınmak

optimum tedaviyi sağlamak

KBY'DE İLAÇ REÇETELEME PRENSİPLERİ

❖ **Doz ayarlanması:**

- Anamnez
  - önceki ilaç etkinliği veya toksisitesi
  - mevcut ilaç listesi
- Fiziksel ve laboratuar parametreleri
  - volüm durumu
  - boy
  - kilo
  - extrarenal hastalığı (örn. karaciğer hast)

KBY'DE İLAÇ REÇETELEME PRENSİPLERİ

❖ **Böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi:**

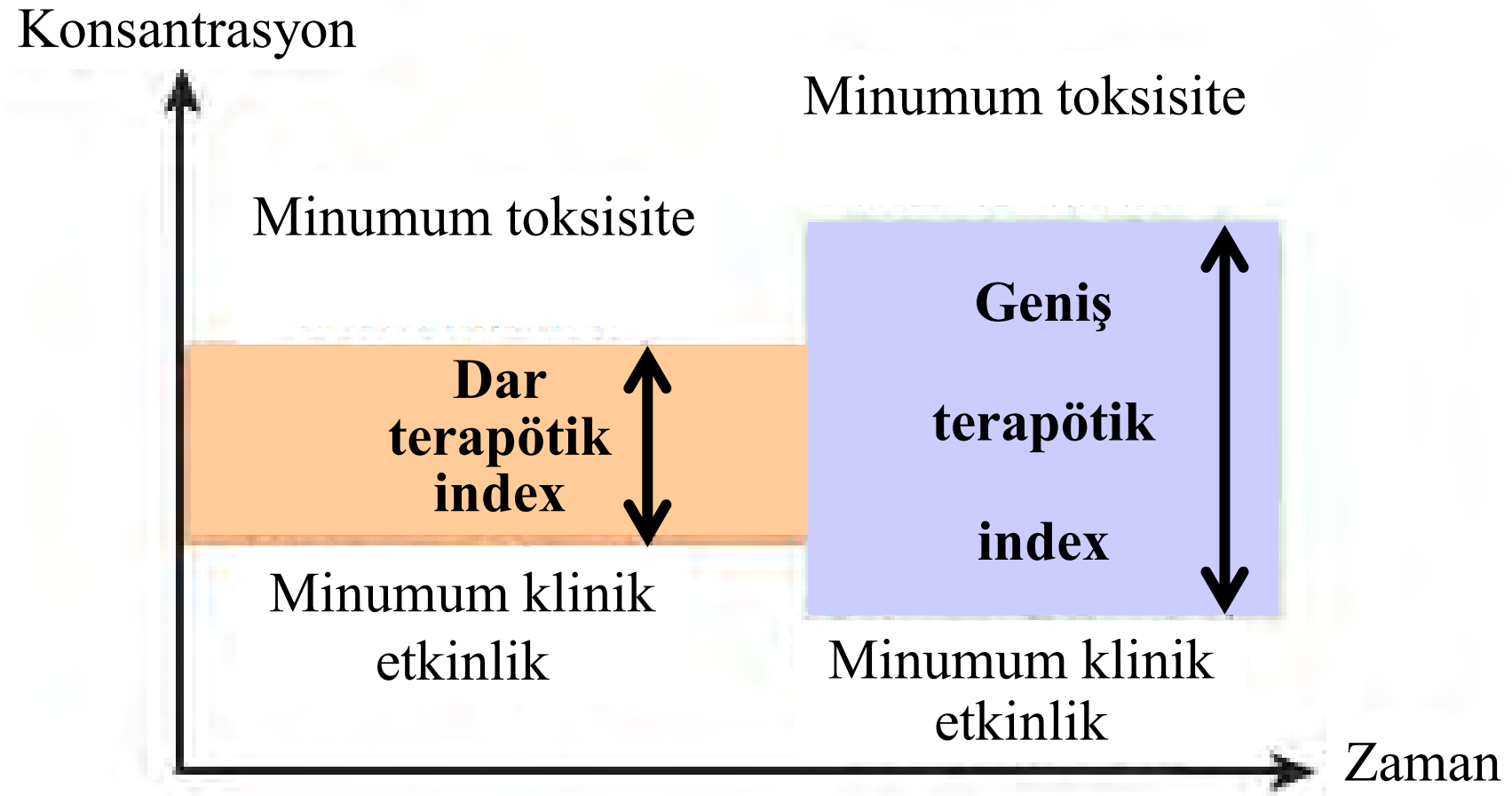
- eGFR
  - Cockcroft- Gault formülü
  - MDRD
  - **CKD-EPİ**→ en doğru eGFR ölçümü

-ABH'da eGFR ölçümü güvenilir değil

-Diyaliz hastalarında formüllerin kullanımı anlamlı değil

TERAPÖTİK İNDEKS

Terapötik pencere dar ise, doz modifikasyonu kritiktir



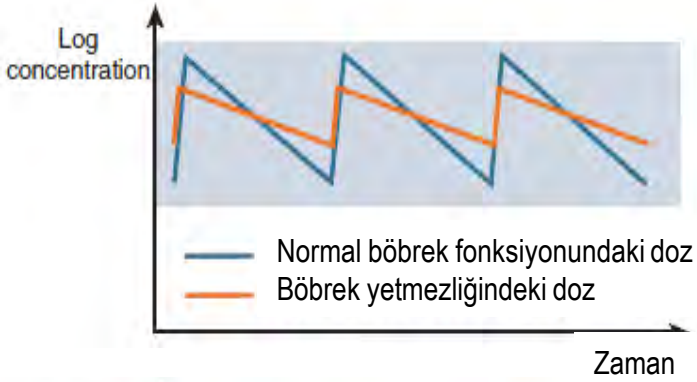
DOZ DÜZENLENMESİ

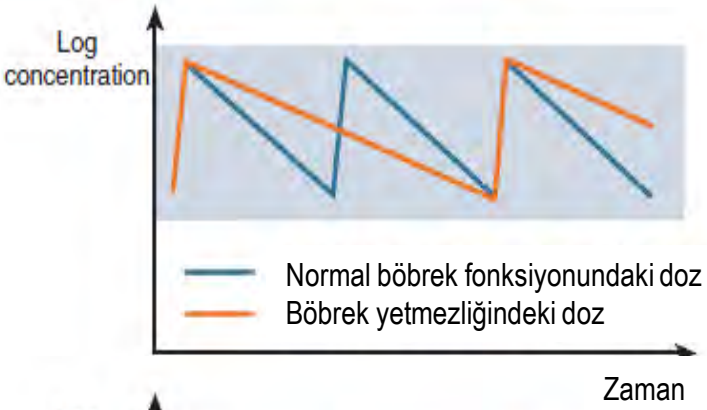
- ✓ **Yükleme tedavi** ➡ doz değiştirmek genellikle gereksizdir.

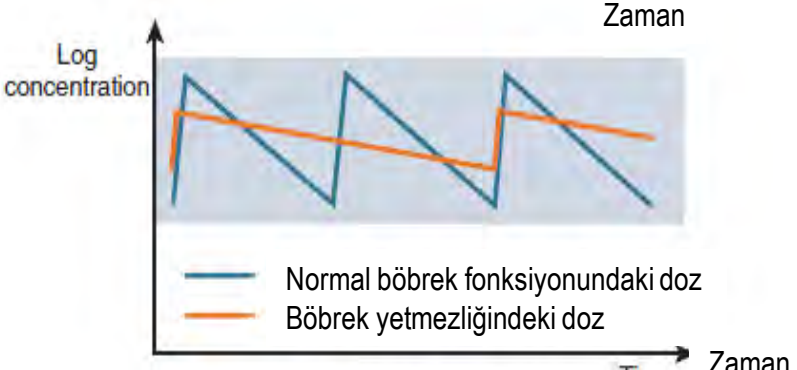
- ✓ **İdame tedavi** ➡
  - Doz azaltılması
  - İnterval uzatılması
  - Kombinasyon

İDAME TEDAVİDE DOZ DÜZENLENMESİ

- ✓ **Doz azaltılması**
- ✓ **İnterval uzatılması**
- ✓ **Kombinasyon**







Kidney Disease Program

https://kdpnet.kdp.louisville.edu/drugbook/adult/

Adult Drugs

Choose a Drug

- Abacavir
- Abacavir/ Lamivudine
- Abacavir/ Lamivudine/ Zidovudine
- Acarbose
- Acebutolol
- Acetaminophen
- Acetazolamide
- Acetohexamide
- Acetohydroxamic acid
- Acetylsalicylic acid (aspirin)

Renal Dosing Database -

www.globalrph.com/renaldosing2.htm

GLOBALRPh
The Clinician's Ultimate Reference

Fewer than 30 vaquitas left in the
But We Can Save Th

BROWSE TOPICS | Website News | Internal Medicine | Popular Links | Research/Reference

Google Custom Search

Home | Abbrev | Calculators | Dilutions | Drugs | I.Dx. | Medical | NEWs | Oncology

Renal dosing: Old guidelines

Updated renal dosing protocols

Select a Drug----------> Go **Calculators**: CrCl Adult CRCl - Obese Pt

- Select a Drug---------->
- abacavir
- acamprosate
- acyclovir
- adefovir
- Aggrastat ®
- allopurinol
- amantidine
- amikacin
- amoxicillin
- amoxicillin-clavulonate
- ampicillin
- ampicillin-sulbactam
- amprenavir
- Angiomax ®
- Augmentin ®

ocols - Old Protocols

Consider patient's clinical status and severity
biotic regimens. Antibiotics | Antifungals
= is used to denote greater than or equal to.
rText Markup Language (HTML).

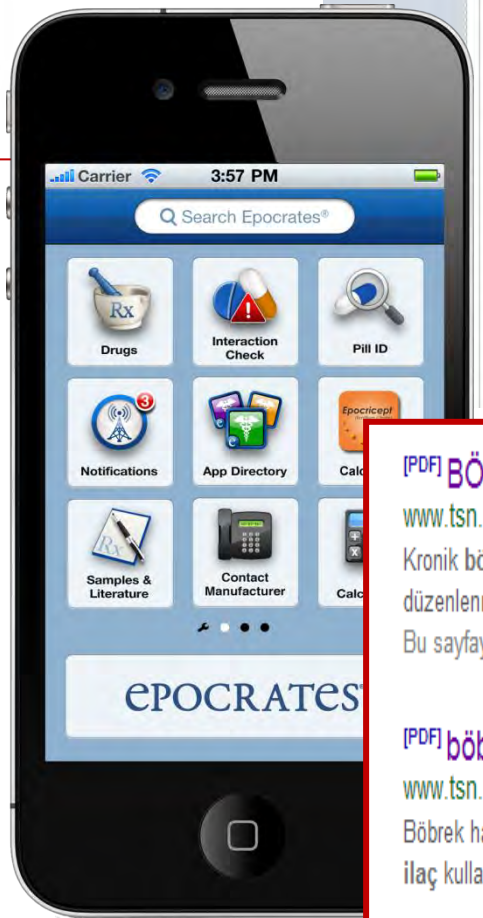
picillin/ lbactam (IV) nasyn ®)	Amoxicillin (PO)	Amoxicillin/ Clavulanate (PO) (Augmentin ®)
treonam (IV)	Cefaclor (PO)	Cefadroxil (PO)
fepime (IV)	Cefixime (PO)	Cefoperazone (IV)
	Cefpodoxime	

Log In | UpToDate | New Search

UpToDate ONLINE 17.3

Tylenol

Search



[PDF] BÖBREK YETMEZLİĞİNDE İLAÇ DOZU DÜZENLEME REHBERİ ...
www.tsn.org.tr/folders/file/BobrekYetmezligindeIlacDozuDuzenlemeRehberi(1).pdf ▾
Kronik **böbrek yetmezlikli** hastalarda **ilaç** tedavisi planlayan her hekim,"ilacın **dozu** nasıl düzenlenmelidir " sorusunun cevabını bulmalıdır.Günlük uygulamalarda ...
Bu sayfayı pek çok kez ziyaret ettiniz. Son ziyaret tarihi: 06.10.2017

[PDF] böbrek yetmezliğinde ilaç kullanımı
www.tsn.org.tr/folders/file/ilac_kullanimi.pdf ▾
Böbrek hastalarında ilaç **dozları** ayarlanırken öncelikle böbrek yetmezliğinin ... **Böbrek yetmezliğinde ilaç** kullanımı (İlaçlar jenerik isimlerine göre sıralanmıştır).

✓Terapötik indeksi dar olan ilaçlar için ➡ **serum düzeylerinin tayini**

- Digoksin
- Lityum
- Antiepileptikler
- İmmünosupresanlar

✓**Klinik yanıt**

- antihipertansifler için→ kan basıncı,
- oral hipoglisemikler için → KŞ, HbA1c
- CNİ, ACE-İ ve ARB toksisitesi için→ böbrek fonksiyonu

NEFROTOKSİK İLAÇLAR

İlaç sınıfı/İlaç(lar)	Böbrek hasar mekanizması
Analjezikler	
Asetaminofen	Kronik interstisyel nefrit
Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)	AİN, glomerülon… hemodinamik değiş… kronik interstisyel nef…
Antidepresanlar	
Amitriptilin, doksepin, fluoksetin	Rabdomiyoliz
Lityum	Kronik in… glomerülo…
Antihistaminikler	
Difenhidramin	R…
Antibiyotikler	
Asiklovir	
Aminoglikozidler	
(Amikasin, gent… kanamisin…)	
Amfoterisin B	…az
Beta laktaml… sefalosporin)	
Kinolonlar	…l
Rifampi…	
Sülfo…	…efropati
V…	
	…z bozukluğu
	…domiyoliz
	Hemodinamik değişiklikler
	Hemodinamik değişiklikler, kronik interstisyel nefrit, trombotik mikroanjiyopati
	…r
	Rabdomiyoliz
	Trombotik mikroanjiyopati
…örleri, anjiyotensin …törleri	Hemodinamik değişiklikler
…apötikler	
…atin	Kronik interstisyel nefrit, tübüler nekroz
Metotreksat	trombotik mikroanjiyopati
	Kristal nefropati
Kontrast maddeler	Tübüler nekroz
Diüretikler	AİN
Bağımlılık yapan ilaçlar	
Kokain, eroin	Rabdomiyoliz
Bitkisel ürünler (herballer)	Kronik interstisyel nefrit
Proton pompa inhibitörleri	AİN

KAÇINMAK GEREKİR

DİYALİZ

- ✓ toksik metabolitlerin uzaklaştırılması
- ✓ ilaç ve aktif metabolitlerinin uzaklaştırılması

Diyaliz hastalarında, diyalize uğrayabilen ilaç için doz ayarı gerekebilir

- ✓ ilave dozlar
- ✓ ilaçlar diyalizden sonra verilmeli

HD sırasında ilaç düzeylerinde farklılık oluşabilir.

HD ile ilacın klirensi

İlaç karakteristikleri	Diyalize spesifik faktörler
ilacın molekul ağırlığı	membranın özellikleri
proteine bağlanma oranı	kan/diyalizat akım hızı
dağılım volümü	diyaliz süresi
suda çözünebilirliği	diyaliz sıklığı

HEMODİYALİZ

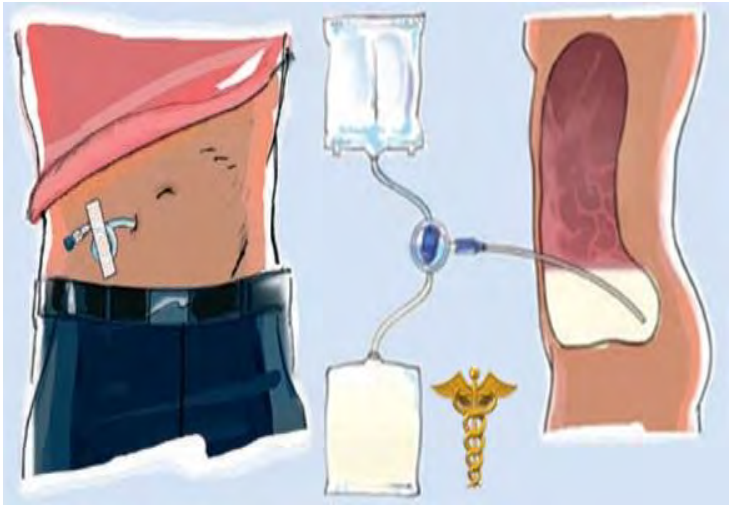
✓HD ile kandan temizlenen ilaçlarda, diyalizde kaybedilene eşit ilaç miktarının diyaliz sonrasında tamamlanması gereklidir.

✓HD hastalarında ilaç dozu, yardımcı tablolar kullanılarak hesaplanmalı

✓sonra plazma ilaç düzeylerinin ölçümleri ile doğrulanmalıdır

PERİTON DİYALİZİ

İLAVE DOZA GEREKSİNİM OLMAYABİLİR



İlaçların diyalize olma özelliği;

- artmış peritoneal diyalizat kullanımı ↑
- peritonit

SÜREKLİ RENAL REPLASMAN TEDAVİSİ

- ✓ İlaç uzaklaştırılması intermittan HD farklıdır.
- ✓ Birim zamanda solut klirensi daha düşüktür. Ama toplam klirens daha yüksek olabilir.
- ✓ Hastalarda çok ciddi problemler olduğundan ilaç dozunun ayarlanması çok önemlidir.
- ✓ Terapotik indeksi dar olan ilaçlarda kan düzeylerinin tayini önem taşır.

- ✓ nefrotoksik potansiyeli olan ilaçlardan ve girişimlerden kaçınmak,
- ✓ gerekli doz azaltımını yapmak,
- ✓ yeterli hidrasyonu sağlamak,

ilaç nefrotoksisitesinden korunmada alınabilecek en değerli önlemlerdir.