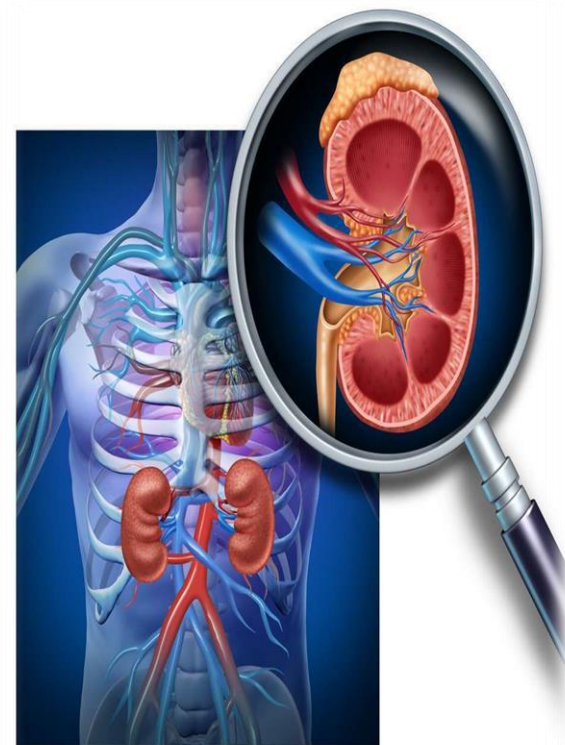


" הערכת תפקוד כליות לקביעת מינון תרופות ב- CKD "

ד"ר מחאג'נה מחמוד
המרכז הרפואי הלל-יפה



Chronic kidney disease
Chronic kidney disease (CKD), also known as chronic renal disease, is a progressive loss in renal function over a period of months or years. The symptoms...

Introduction

- The prevalence of patients with **CKD > 10%**
- Drugs that rely extensively on the kidney for elimination from the body (Renal clearance > 30% of total clearance)
- Drug concentrations in blood or plasma are clearly associated with a pharmacodynamic effect (success, failure or toxicity)

Definition of CKD

Abnormalities of kidney structure or function (defined by markers of kidney injury or decreased GFR) present for > 3 months with implications for health. (*Either criterion is sufficient for diagnosis.*)

1. Markers of kidney damage (one or more):
 - Albuminuria (AER \geq 30mg/24hrs; ACR \geq 30mg/g)
 - Urine sediment abnormalities
 - Electrolyte and other abnormalities due to tubular disorders
 - Abnormalities detected by histology
 - Structural abnormalities detected by imaging
 - History of prior kidney transplantation
2. GFR < 60 mL/min/1.73m²

* GFR = glomerular filtration rate; AER = albumin excretion rate; ACR = albumin-to-creatinine ratio

Table 2. Staging of CKD

CKD is classified by the CGA system:
Cause, GFR category, Albuminuria category

GFR Categories	GFR (ml/min/1.73 m²)	Terms	
G1	> 90	Normal or high	
G2	60-89	Mildly decreased	
G3a	45-59	Mildly to moderately decreased	
G3b	30-44	Moderately to severely decreased	
G4	15-29	Severely decreased	
G5	< 15	Kidney failure	
Albuminuria Categories	AER (mg/24hrs)	ACR (mg/g)	Terms
A1	< 30	< 30	Normal to mildly increased
A2	30-300	30-300	Moderately increased
A3	> 300	> 300	Severely increased

AER = albumin excretion rate

ACR = albumin-to-creatinine ratio

Common Risk Factors for the Development of CKD

Diabetes
Hypertension
Age > 55 years
Family history of kidney disease
Obesity or metabolic syndrome

Common Causes of Acute or Acute on Chronic Kidney Injury

Volume depletion
Acute urinary obstruction
Use of diuretics, ACE or ARB
Use of NSAID, iodinated contrast agents, or other nephrotoxic agents
Heart failure
Acute glomerulonephritis or acute interstitial nephritis
Liver failure
Malignancy (e.g., myeloma)

מבוא

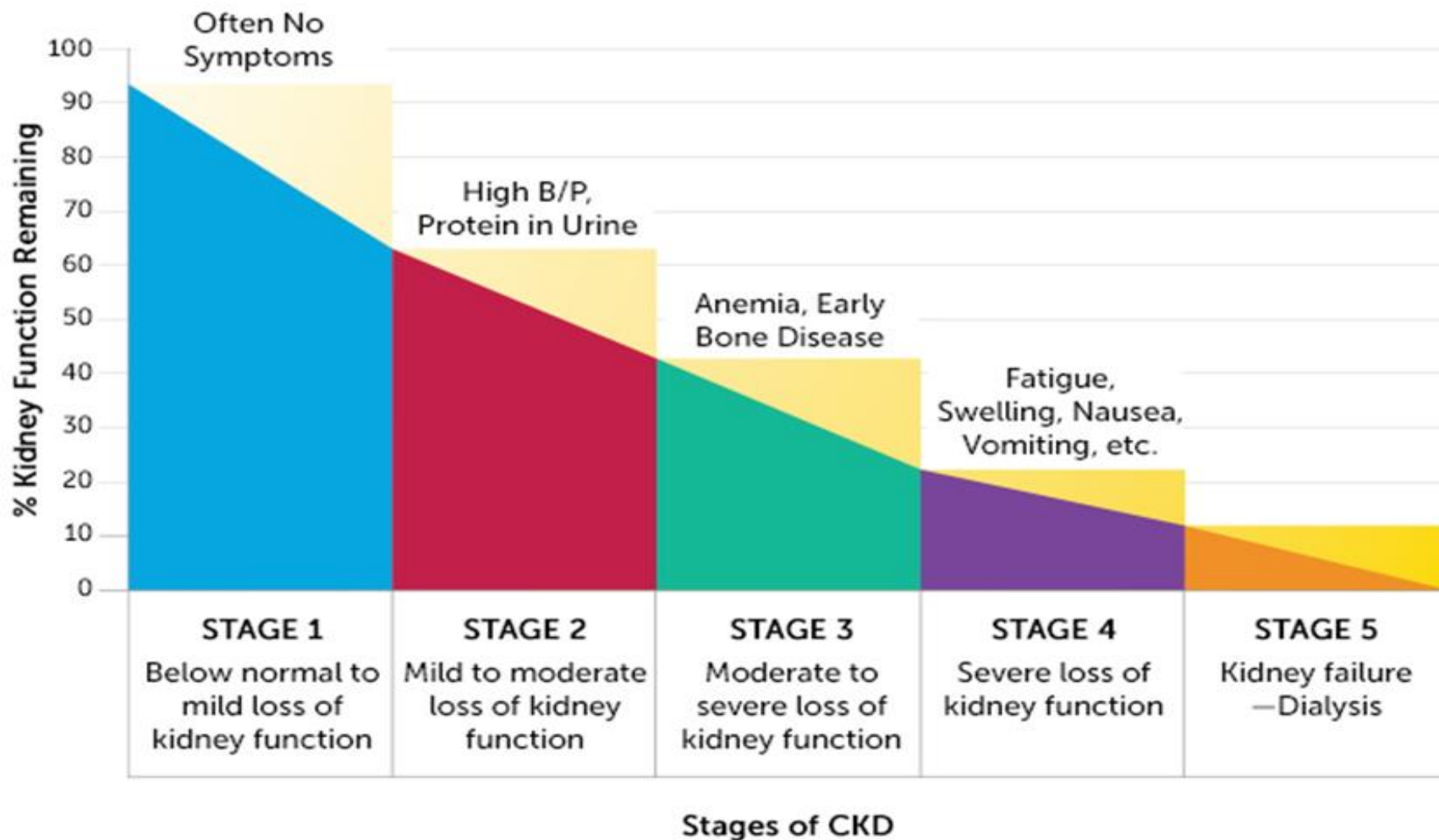
- תפקוד הכליה יכול להשפיע על פינוי תרופות ועל תגובה להן בדרכים רבות
- התאמת מינון לתפקוד הכליות מומלצת במספר רב של תרופות המתפנות באחוז גבוהה דרך הכליות. למרות זאת, התאמת מינון מבוצעת בפועל באחוז נמוך מהמטופלים
- מסקירתם של Long et al.(2004) עולה, כי 19% עד 67% מההוראות בבתי חולים אינן מותאמות לתפקוד כלייתי.¹
- למרות שאין מספיק מידע בחולים אמבולטוריים אך כנראה אחוז אי ההתאמה הוא כ- 69%.¹

GFR by Age – Healthy People

**TABLE 2: AVERAGE MEASURED GFR
BY AGE IN PEOPLE WITHOUT CKD²**

AGE (Years)	AVERAGE MEASURED GFR (mL/min/1.73 m²)
20-29	116
30-39	107
40-49	99
50-59	93
60-69	85
70+	75

The National Kidney Foundation has divided chronic kidney disease into 5 stages. Each stage is determined based on the percentage of kidney function remaining.



Adapted from the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) Guidelines, from the National Kidney Foundation

שינויים פרמקוקינטיים בחולי CKD

Distribution:

- Increased V_d
- Decreased Protein binding (uremic toxin)
- Increased Tissue binding
- Increased free drug concentration

Absorption :

- Decreased efflux transporter activity.
- Decreased P-450 activity

Excretion :

- Decreased renal drug excretion
- Decreased non-renal drug excretion

Metabolism:

- Decreased Phase I metabolism (P-450 activity)
- Decreased Phase II activity

פינוי - Elimination

- במחלות כליה מאטיולוגיות שונות עלול להיפגע המבנה של הגלומרולים והטובולים
- בנוסף תתכן פגיעה במסלולים הספציפיים של פינוי תרופות ע"י הכליה :
 - סינון גלומרולרי
 - הפרשה טובולרית
 - ספיגה מחדש

פינוי - Elimination

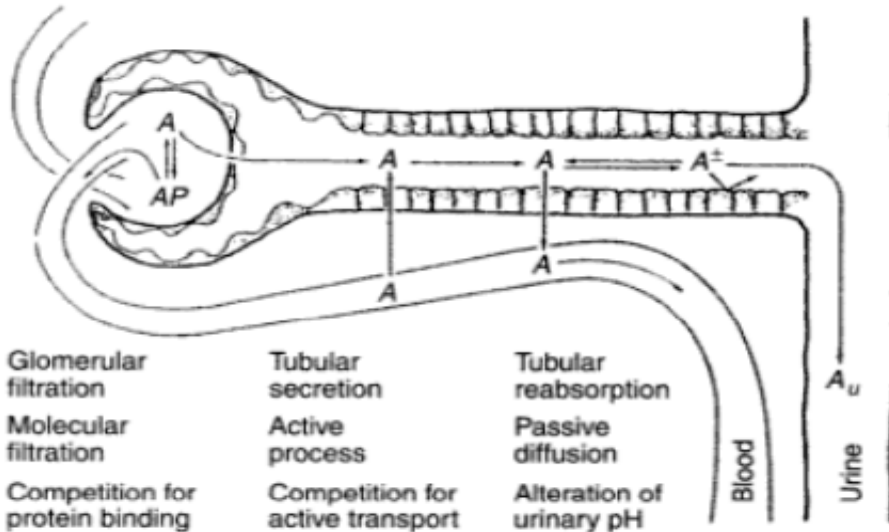


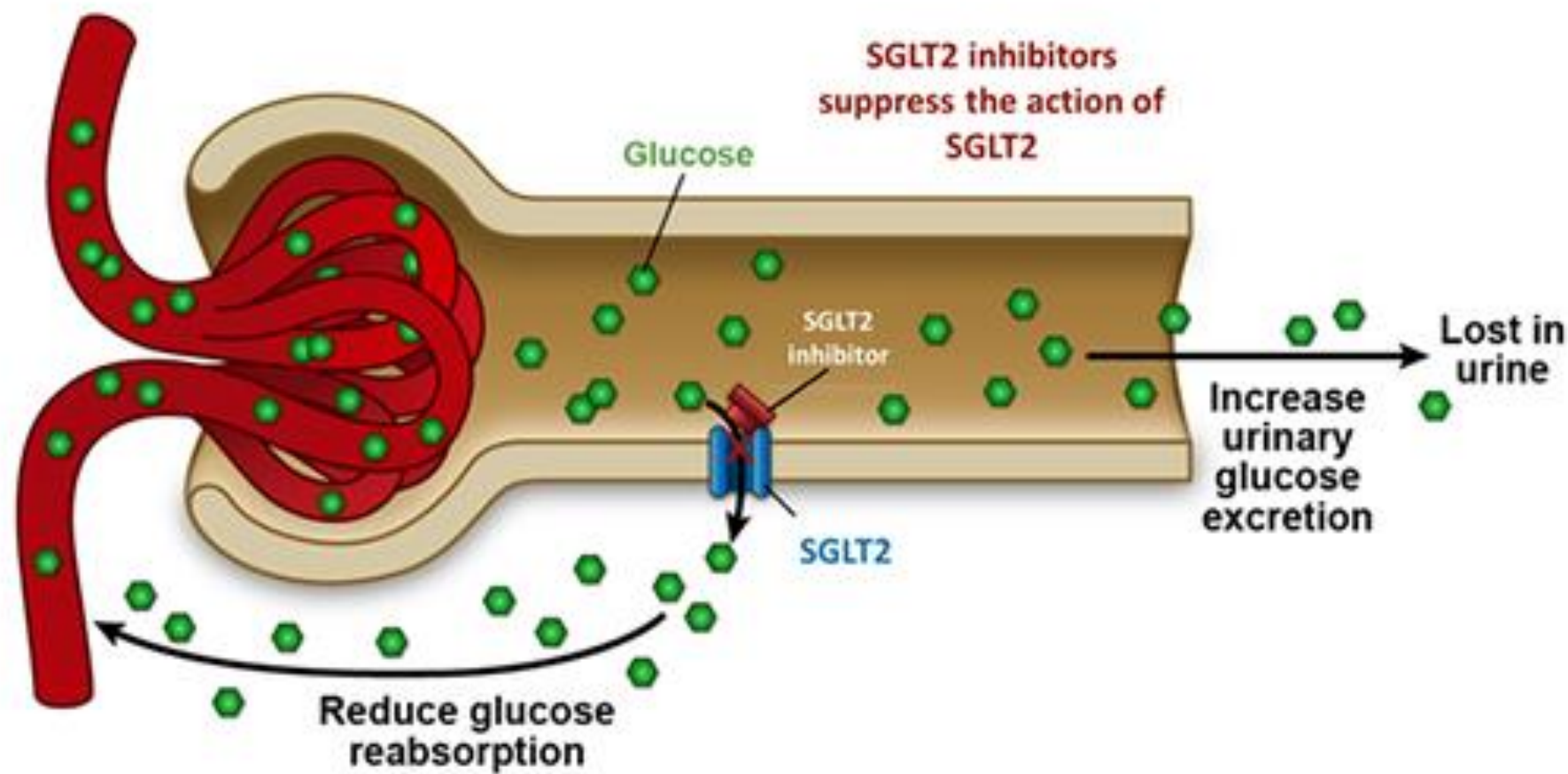
Figure 9-1 Mechanisms of renal excretion of drugs and potential sites for drug interactions. Where A, unbound drug; AP, drug bound to plasma proteins; A_u , unbound drug in urine.

CI GFR	CI sec	CI reab
<p>תלוי ב : • GFR של החולה • הפרקציה של התרופה הלא קשורה לחלבוני בלזמה</p>	<p>תלוי ב : • אפיניות של איזור הטרנספורט הטובולריים למולק' של התחפה • יכולת האיזור לעשות טרנספורט אקטיבי של המולק' לתוך ה lumen של הטובלי זרם הדם הרינאלי</p>	<p>פסיבית, תלוי ב : • ליפופיליות התרופה • יוניזציה של התחפה (pka , PH) • קצב זרימת השתן</p>

מידת התרומה של כל אחד מהתהליכים להפרשה רינאלית יכולה להשתנות באופן עצום מתרופה אחד לשניה

The Newest Antihyperglycemic Class

SGLT2 Inhibitors



הפרשה טובולרית

- הפרשה טובולרית מתרחשת בלולאה הפרוקסימלית של הכליה
- ישנם שני מסלולים:
 - **מסלול ספציפי לסובסטרט אניוני**
 - **מסלול ספציפי לסובסטרט קטיוני**
- המחלה שגרמה ל- AKI, CKD משפיעה באופן שונה על מידת התפקוד מבחינת Glomerular Filtration ו- Tubular Secretion (מסלול אניוני וקטיוני)
- לפי המחלה אפשר לדעת באיזה חלק מהנפרון יש יותר פגיעה

$$\text{The net tubular CL} = \text{Cl total} - \text{Cl filtration}$$

הפרשה טובולרית

Some Drugs that are actively secreted by the renal tubule

<u>Anionic transport</u>	<u>Cationic transport</u>	<u>PgP</u>
Penicillin, Ampicillin	Digoxin	Digoxin
Cephalosporines	Taxol, Anthracycline	Taxol, Anthracycline
NSAIDs	Creatinine	Clarithromycin
MTX	Trimethoprim	Cyclosporine
Probenecide	Vancomycin	Losartan
Sulphamethoxazole	Verapamil	Steroids

שינויים פרמקוקינטיים בחולי AKI

Distribution:

- ✓ Endothelial damage and increased capillary permeability → fluids move from the vasculature to the interstitium
- ✓ Vd of hydrophilic drugs may be altered
- ✓ AKI patients often have reduced protein binding (reduction in Albumin synthesis, displacement by uremic molecules) → increased Vd

Absorption :

Decreased perfusion of the gut → decreased absorption

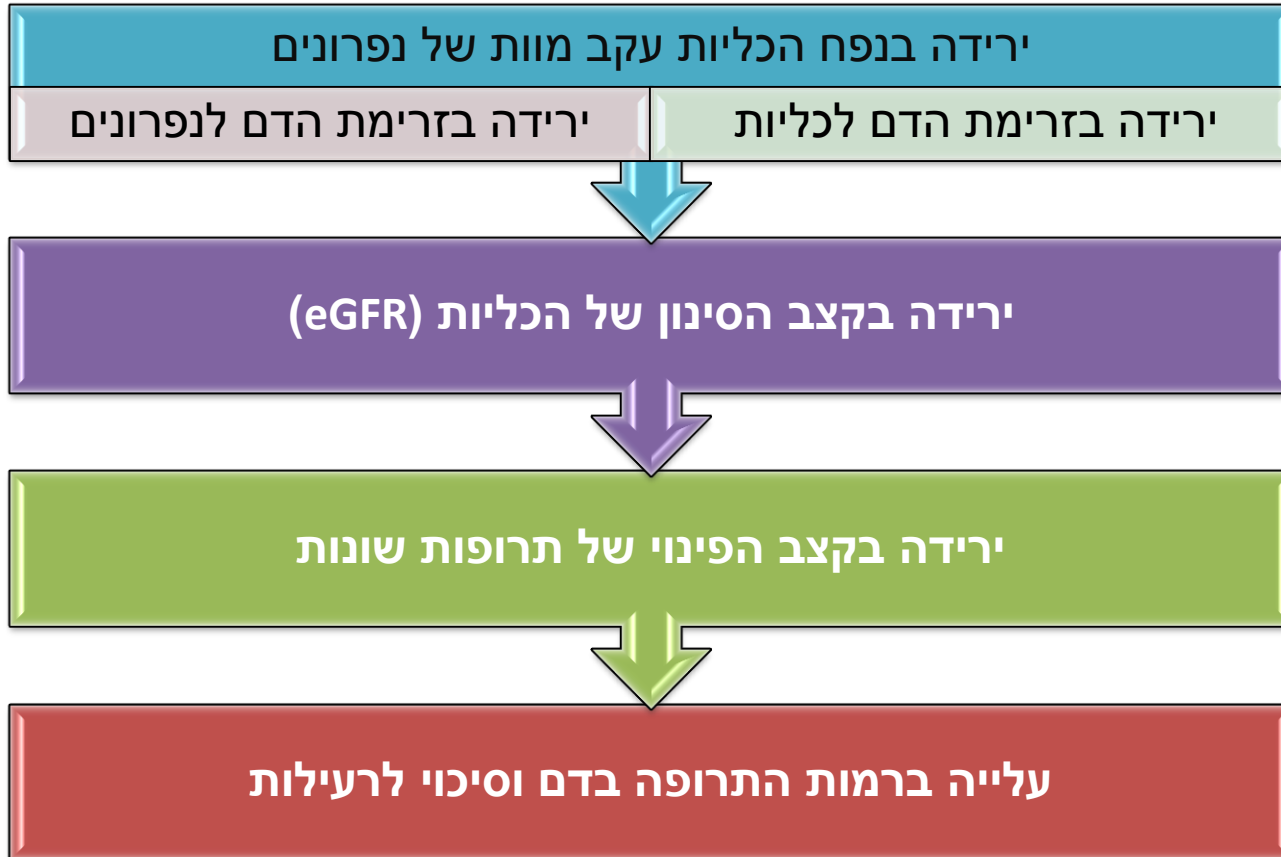
Excretion :

- ✓ AKI is associated with:
 - ✓ Decreased Glomerular Filtration Rate
 - ✓ Impairment of tubular secretion
 - ✓ Impairment of reabsorption

Metabolism:

- ✓ alterations in the metabolism and nonrenal clearance of drugs have been observed in patients with AKI
- ✓ Vasoconstrictive drugs, such as phenylephrine, norepinephrine, epinephrine, and dopamine, can also decrease hepatic blood flow

הפרשה בגיל המבוגר



Case 1

- מטופלת בת 60, עם צמיחה של Candida Albicans בדם, רגיש ל- Fluconazole
- Scr = 2.6mg/dl (0.7 בבסיס)
- לפי העלון לרופא: CLcr<50ml/min 50% of dose
- המינון המלא הינו 400 מ"ג ליממה
- במחלקה הוחלט לתת 200 מ"ג פעם ביום. מה דעתכם?

Case 1.Con

- Fluconazole is substantially reabsorbed in patients with normal renal function
- This function is reduced during AKI. **Dose should be either unadjusted or raised**

Clearance: AKI vs. CKD

- Imipenem total clearance rate (Vilay et al. 2008) :
 - anuric patients with AKI (90-95 ml/min)
 - normal renal function (130 ml/min)
 - patients with ESRD (50 ml/min)
- meropenem total clearance rate (Giles et al. 2000)
 - AKI 40-60 ml/min
 - ESRD 30-35 ml/min
- Vancomycin total clearance rate (Macias et al. 1991):
 - normal renal function 40 ml/min
 - AKI 15 ml/min
 - ESRD 5 ml/min

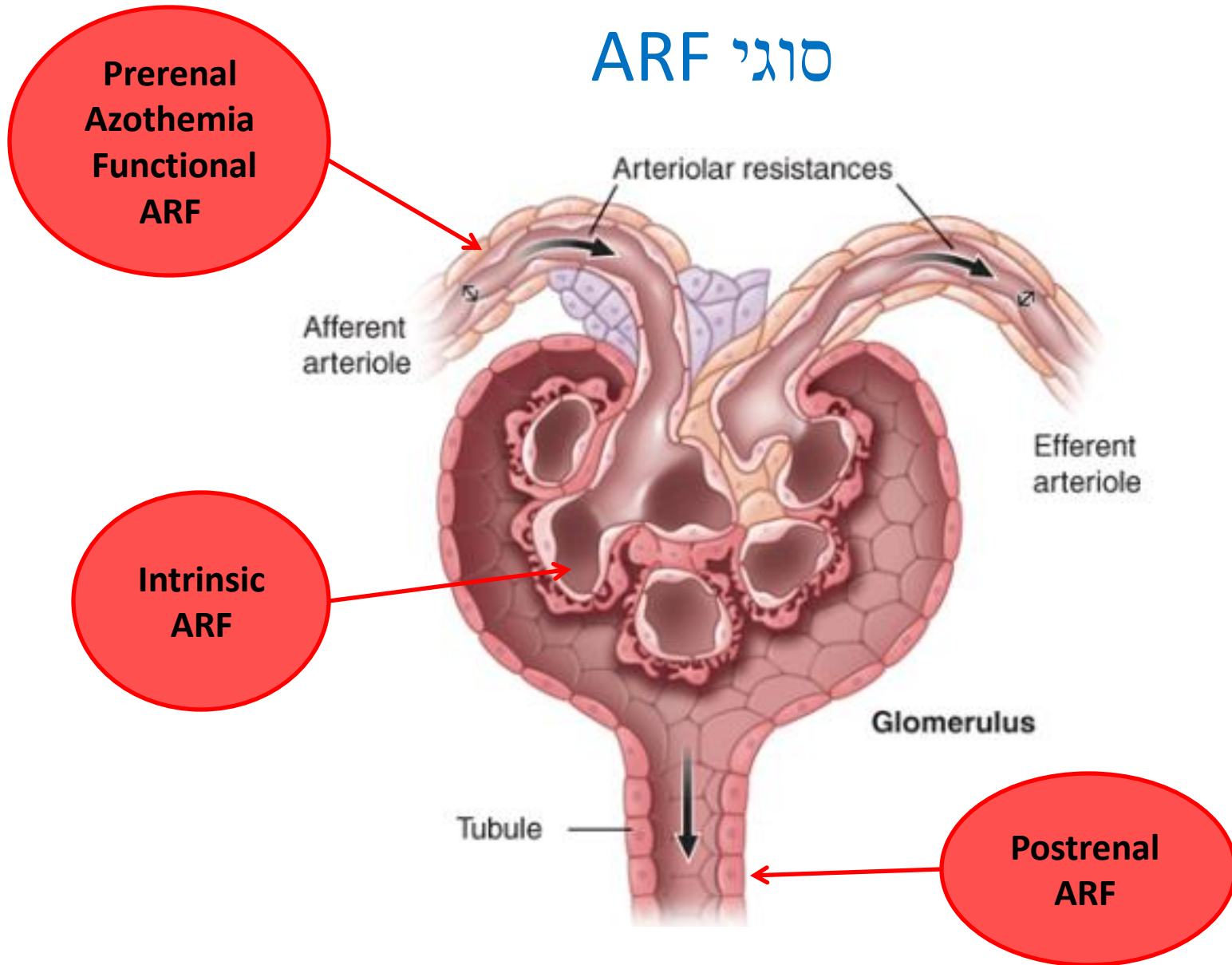
$$C = \frac{D}{V}$$

Altered distribution

Antibiotic	Healthy volunteers (l/kg)	Patients with AKI receiving RRT (l/kg)
<i>Lipophilic drugs</i>		
Ciprofloxacin	1.98 ⁷⁶	1.60, ⁷⁷ 1.65 ⁷⁸
Levofloxacin	0.96, ⁷⁹ 1.13 ⁸⁰	1.02, ⁸¹ 1.51 ⁸²
<i>Hydrophilic drugs</i>		
Amikacin	0.18 ⁸³	0.44 ⁸⁴
Daptomycin	0.10 ⁸⁵	0.23 ²⁶
Meropenem	0.17, ⁸⁶ 0.18, ⁸⁷ 0.27 ⁸⁸	0.26, ⁸⁹ 0.35, ²⁸ 0.37 ²⁹
Piperacillin	0.15 ⁹⁰	0.14, ⁹¹ 0.18 ⁹²
Vancomycin	0.39, ⁹³ 0.59, ⁹⁴ 0.63 ⁹⁵	0.57, ⁹⁶ 0.65 ⁹⁷

Abbreviations: AKI, acute kidney injury; RRT, renal replacement therapy.

סוגי ARF



Prerenal azothemia

ירידה בהספקת הדם לכליות

- איבוד דם מאסיבי (תת נפח- היפוולמיה)
- התייבשות
(שלשולים והקאות, טיפול אגרסיבי במשתנים)
- כוויות נרחבות
- ירידה בלחץ הדם על רקע מחלה אקוטית או
פפסי
(לרוב זיהום כגון דלקת הפרינאום, דלקת הלב)

Prerenal azothemia

סיבות נוספות...

- ירידה בנפח אפקטיבי

צירוזיס המלווה במיימת, אי ספיקת לב קשה או קארדיומיופתיה (כשל תפקודי של שריר הלב)

- תת לחץ דם

"עודף איזון" שימוש עודף בתרופות ליתר לחץ דם

Prerenal azothemia

תפקוד כלייתי תקין מבוסס על
פרפוזיה תקינה לכליה = 25% מתפוקת הלב
(**1 L/min**) מוזרמת לכליות

Prerenal azothemia

מאפיינים

- אין פגיעה במבנה הכליה
- "סילוק" הגורם לבעיה יחזיר את הכליות לתפקודן הבסיסי

סכנה

מצב פרי-רנלי המשוך ללא תיקון עלול להוביל
לאיסכמיה גלומרולרית ו- Acute tubular -necrosis

Functional acute renal failure

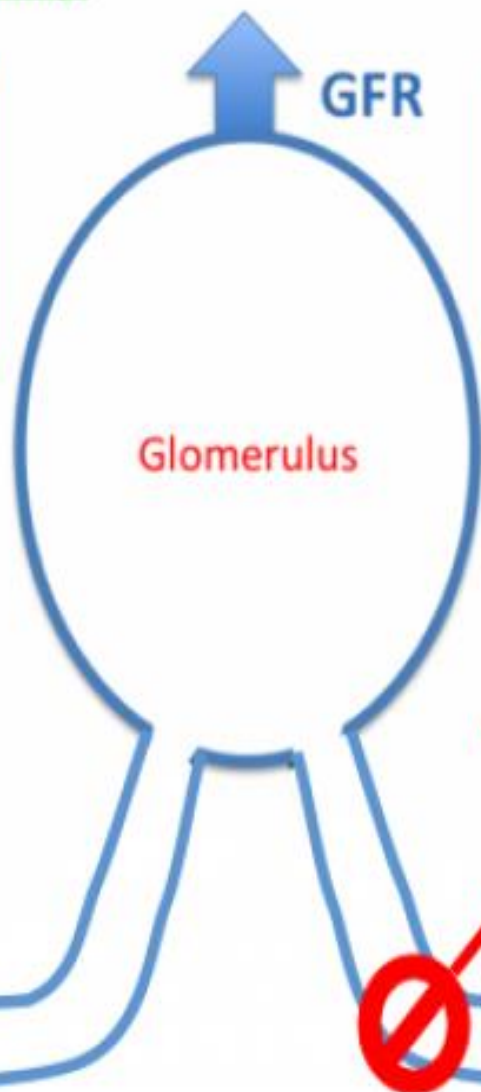
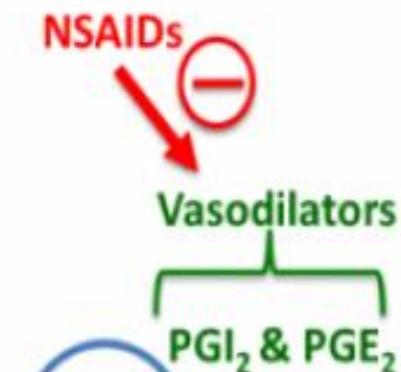
לרוב על רקע טיפול תרופתי

• כיווץ כלי הדם ה- Afferent ע"י Cyclosporin, NSAIDs

• ירידה ביכולת הכיווץ של כלי הדם ה- Efferent
ARBs, ACEI

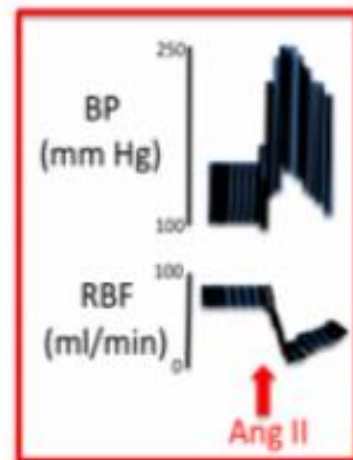
NSAIDs can be harmful to the kidney:

PGs are the major determinant of afferent vasodilation. By inhibiting PG production NSAIDs can cause afferent arteriole vasoconstriction & reduce GFR.



ACE-I's are contraindicated in bilateral renal artery stenosis:

Ang II is the major determinant of efferent vasoconstriction. The Ang II effect helps to maintain GFR when renal perfusion is low (e.g. bilateral renal artery stenosis, volume depletion & elderly patients with CHF). Blocking the effect of Ang II with ACE-I's & ARBs in these situations can cause acute renal failure.



Afferent arteriole

Efferent arteriole

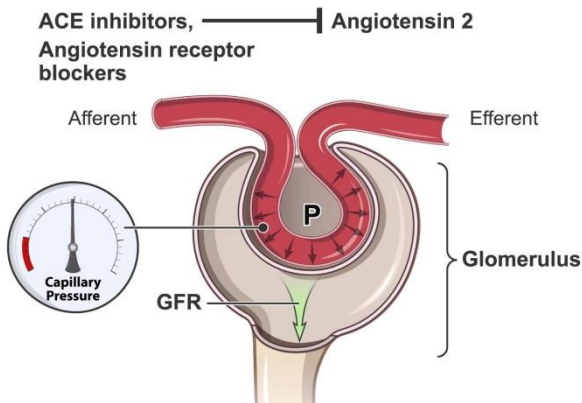
Functional acute renal failure

פגיעה בלחץ ההידרוסטטי בתוך הגלומרולי

- מחלה

- טיפול תרופתי

פגיעה ביכולת יצירת התסנין ע"י הכליות כתוצאה מוזוקונסטריקציה של כלי הדם ה - Afferent ו/או Efferent- של כלי הדם ה -



Intrinsic acute renal failure

פגיעה בתפקוד הגלומרולי

- על רקע מחלות

Glomerulonephritis

Lupus erythematosus

Malignant HTN

- Acute intestinal nephritis

- Acute tubular necrosis

Intrinsic acute renal failure

גורמים אפשריים ל- Intrinsic acute renal failure

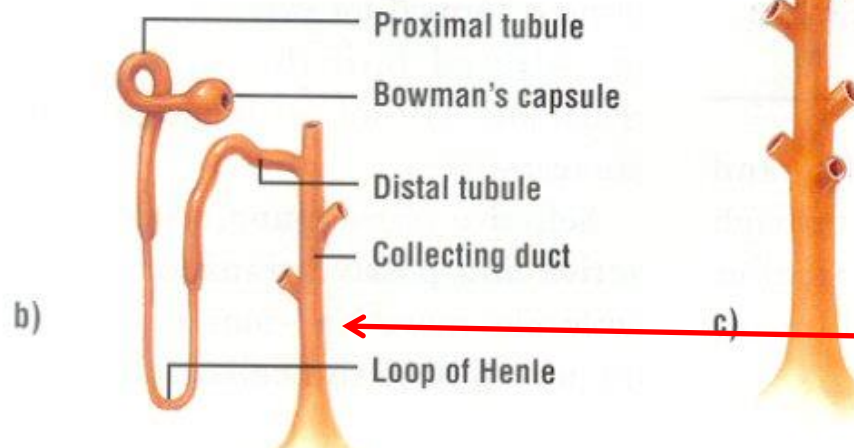
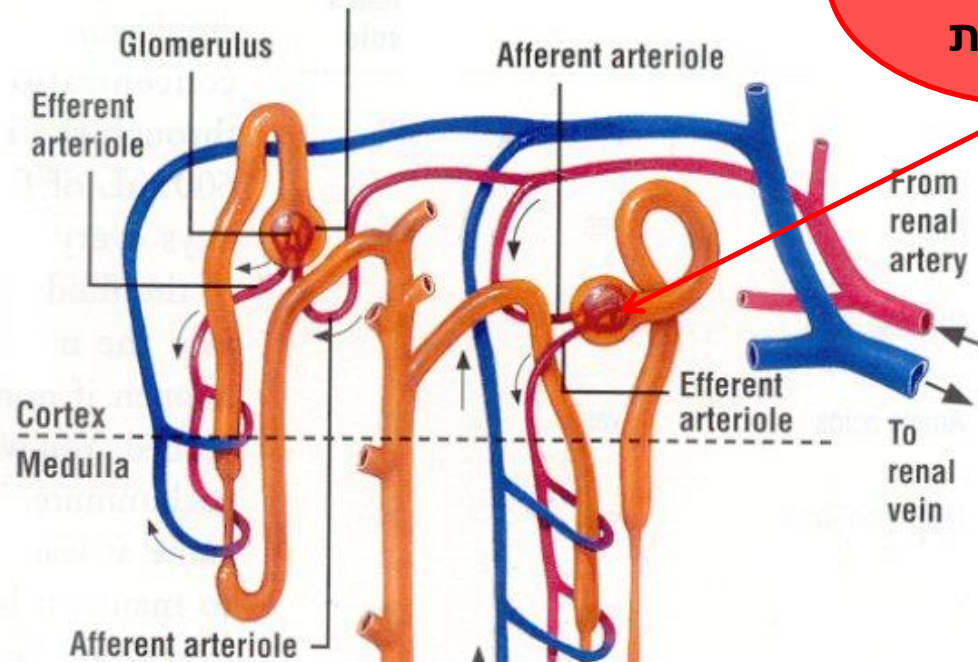
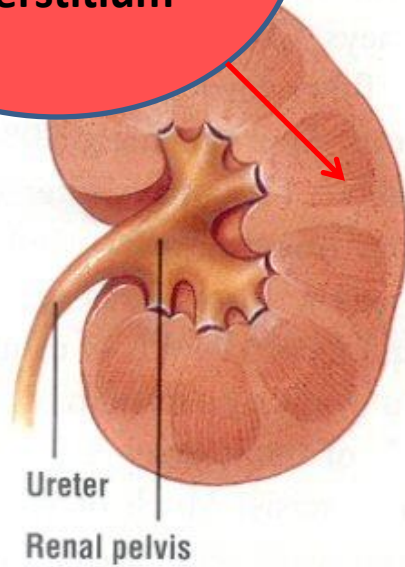
- פגיעה ברמה המיקרוסקולרית של הנפרון
- פגיעה ברמה הטובולרית של הכלייה
- פגיעה ברמת ה- interstitium של הכלייה

הטיפול העיקרי הוא סילוק הגורם, מתן נוזלים
ואלקטרוליטים

מוקדי פגיעה אפשריים - Intrinsic acute renal failure

פגיעה
מיקר-
וסקולרית

פגיעה
ברמת
interstitium



פגיעה
טובולרית

Analgesic induced nephropathy

ההופעה הקלאסית של תופעה זו מתבטאת ב-
chronic interstitial nephritis or renal papillary
necrosis

ההשערה היא כי תופעה זו עלולה להתפתח על רקע
שימוש ממושך באנלגטיקה בכלל
(מנה מצטברת לאורך זמן) ובאנלגטיקה משולבת
בפרט (כגון: שילובים המכילים קודאין וקפאין)

NSAIDs induced glomerulopathy

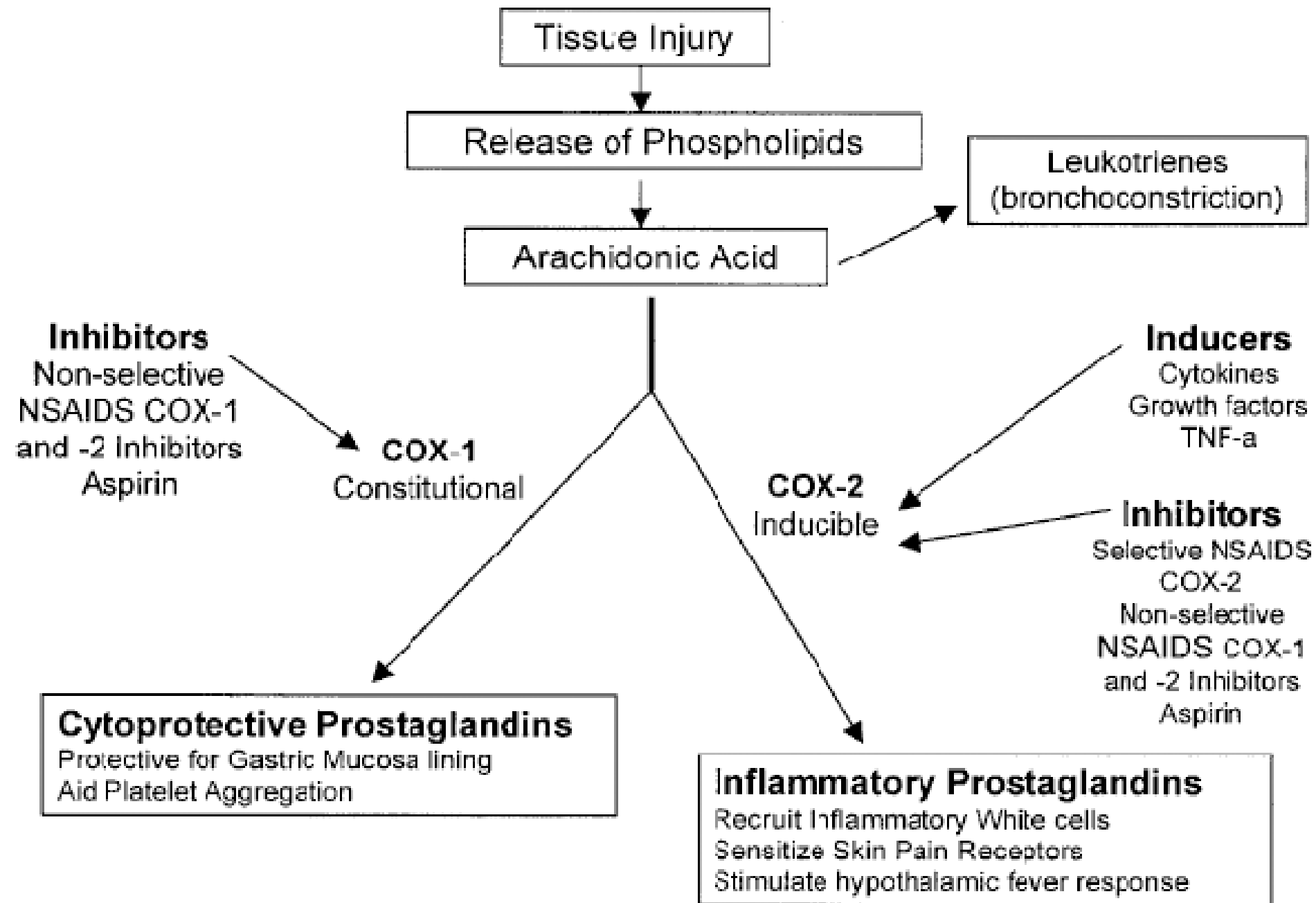
* שונה מהמנגנון "הרגיל" של NSAIDs שיפורט בהמשך

המנגנון לא לגמרי ברור (תהליך דלקתי)
ככל נראה קשור לעיכוב **COX1**, עליה בקטבוליזם של חומצה ארכידונית
וכתוצאה מכך עליה ביצור **לויקטוריאנים מתווכי דלקת** – תוצאה
אפשרית של תהליך זה הינה glomerulonephritis

מה עם COX2 סלקטיבים?

גם לתרופות אלו יש פוטנציאל לפגיעה כלייתית, אם כי הדבר תלוי
בתרופה ופחות מדובר ב "Class effect" כמו במקרה של התרופות
הלא סלקטיביות

הבעיה נפתרת תוך מספר חודשים מרגע הפסקת התרופה. סימן
קליני שיכול להעלות חשד לתהליך זה הוא חלבון בשתן



Acute interstitial nephritis

לרוב על רקע טיפול תרופתי

Quinolones

Penicillins

Sulpha

PPI

Acute interstitial nephritis

Drug-induced acute Interstitial nephritis (AIN)

1-3% מכל מקרי ATN הם על רקע AIN

לרוב על רקע חשיפה לאנטיביוטיקה. ביניהם: פניצלינים, צפלוספורינים, קוינולונים, סולפונמידים, ריפמפין ובנוסף NSAIDs

המנגנון לא ברור לגמרי. מניחים כי מדובר בסוג של תגובה אוטואימונית בחשיפה לתרופה

Acute interstitial nephritis

Drug-induced acute interstitial nephritis (AIN)

- התגובה תתרחש תוך דקות-שעות מרגע החשיפה לתרופה
- התרופה או המטבוליים שלה נקשרים לחלבונים בדם והגוף מפתח נוגדנים נגד קומפלקסים אלו
- הקומפלקסים של תרופה-חלבון-נוגדן מגיעים לטובולי בכליה וכתוצאה מכך מתחיל תהליך דלקתי שגורם לפגיעה בתאים הטובולריים. הפגיעה תתרחש תוך ימים-שבועות מהחשיפה לתרופה

Acute tubular necrosis (ATN)

הסיבה השכיחה ביותר ל Intrinsic ARF

כלי דם קטנים זקוקים לרמות חמצן גבוהות ולכן כל
מצב שעלול לגרום לאיסכמיה הוא גורם סיכון
ל ARF

מדובר במצב הגורם לנזק בלתי הפיך

Acute tubular necrosis

מצב ממושך שגרם לפגיעה בתפקוד הפרה-רנלי

כגון: ירידה לאורך זמן בפרפוזיה לכליות
(תת לחץ דם, כוויות נרחבות, ספסיס)

או

כתוצאה מחשיפה לחומרי ניגוד או חומרים
נפרוטוקסיים

כגון: **Aminoglycosides, Amphotericin B**

Acute tubular necrosis

על רקע אמינוגליקוזידים

- תתרחש 5-7 ימים מתחילת הטיפול
- תבוא לידי ביטוי בעליה איטית בערכי SRcr
- ללא ירידה בכמות השתן
- השתן יהיה היפואוסמולרי
- בעקבות פגיעה טובולרית, לרוב בדיקת שתן תהיה חיובית לחלבון

Aminoglycosides ATN

גורמי סיכון לפגיעה כלייתית על רקע טיפול באמינוגליקוזידים

גורמים התלויים במטופל:

- גיל (קשישים)
- רקע של מחלת כליות או ירידה בתפקוד הכלייתי
- התייבשות
- תת לחץ דם או תת נפח (שוק)
- פגיעה כבדית שהתפתחה ל- hepatorenal syndrome

Aminoglycoside-induced ATN

גורמי סיכון לפגיעה כלייתית על רקע אמינוגליקוזידים

גורמים התלויים בתרופה

- בחירת התרופה: gentamicin>tobramycin>amikacin (רעילות כלייתית)
- מספר מנות ליום לעומת מינון חד יומי
- משך טיפול העולה על 3 ימים
- רמת שפל (trough) $< 2 \text{ mg/L}$
- טיפול באמינוגליקוזידים בתקופה האחרונה

Aminoglycoside-induced ATN

גורמי סיכון לפגיעה כלייתית על רקע אמינוגליקוזידים

טיפול במקביל בתרופות נפרוטוקסיות נוספות:

Amphotericin B •

Cisplatin •

Cyclosporine •

Furosemide •

Vancomycin •

חומרי ניגוד •

Aminoglycoside-induced ATN

מנגנון

5% מהמנה של אמינוגליקוזידים עוברים ספיגה חוזרת אקטיבית בתאים הטובולריים, התרופה נקשרת לתאים הטובולריים

לאחר הקישור אמינוגליקוזידים חודרים לתוך תאי הטובולי ועוברים סידרה של תהליכים אשר בסופם נוצרים גופיפים מילואידיים (myeloid bodies)

כתוצאה מכך התאים הטובולריים מתנפחים ומתפוצצים אמינוגליקוזידים ואנזימים מעכלים משתחררים לתוך חלל הטובולי והתהליך חוזר על עצמו

התוצאה היא הרס תאי הטובולי ופגיעה בלתי הפיכה

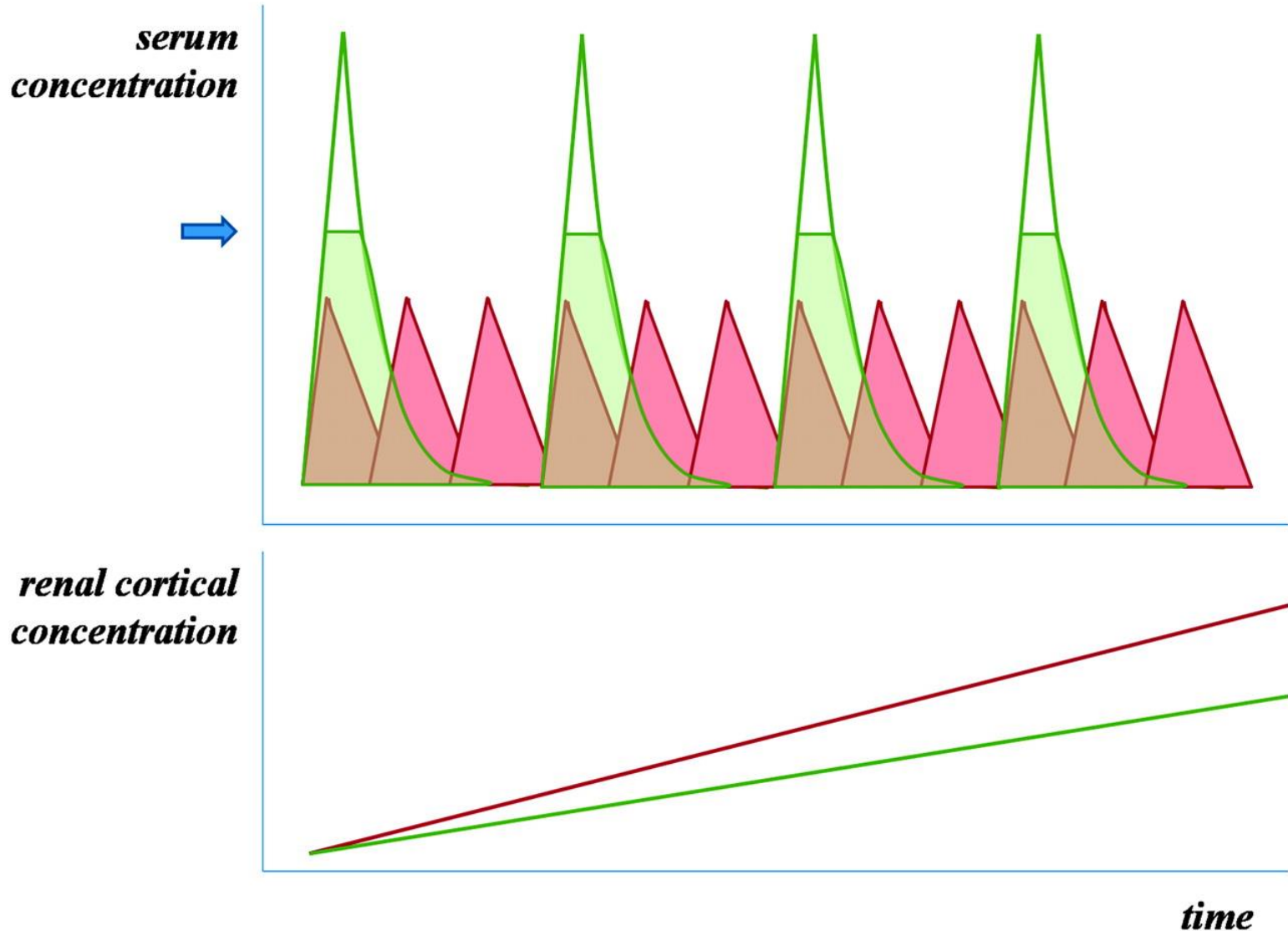
Aminoglycoside-induced ATN

טיפול במינון חד יומי- צמצום רעילות אמינוגליקוזידים

היתרון: צמצום רעילות תלוית זמן חשיפה מצד אחד ופעילות בקטריוציידית התלויה ב- post antibiotic effect מצד שני

הספיגה החוזרת בטובולי היא תהליך המגיע לרוויה ולכן חשיפה לאמינוגליקוזידים פעם ב 24 שעות לעומת מספר פעמים ביום מצמצמת את רעילות התרופה

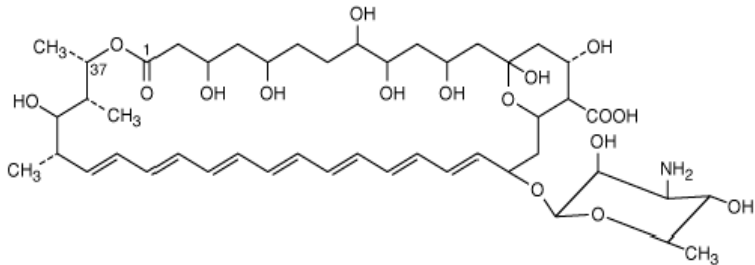
Aminoglycoside-induced ATN



תרופות ססטימיות לזיהומים ססטימיים

• AMPHOTERICIN B

- לתרופה רעילות גבוהה במיוחד רעילות כלייתית
- עטיפת האמופטיריצין בנשא ליפוזומלי הפחיתה את היצמדות התרופה לתאי אדם, אפשרה שימוש במינונים התרפויטיים תוך הפחתת הרעילות



AMPHOTERICIN B

Table 48-1 Properties of Conventional Amphotericin B and Some Lipid Formulations.¹

Drug	Physical Form	Dosing (mg/kg/d)	C _{max}	Clearance	Nephrotoxicity	Infusional Toxicity	Daily Cost (\$)
Conventional formulation							
Fungizone	Micelles	1	24
Lipid formulations							
AmBisome	Spheres	3-5	↑	↓	↓	↓	1300
Amphotec	Disks	5	↓	↑	↓	↑(?)	660
Abelcet	Ribbons	5	↓	↑	↓	↓(?)	570

¹Changes in C_{max} (peak plasma concentration), clearance, nephrotoxicity, and infusional toxicity are relative to conventional amphotericin B.

Acute tubular necrosis

בהשוואת חולים עם ATN ואצירת שתן לחולים ללא אצירת שתן, המצב והפרוגנוזה של הקבוצה השנייה הרבה יותר טוב מבחינת ההתאוששות, תחלואה ותמותה

N=3,147

1,120 (36%) had ARF at some point during their ICU stay. Sixty-day mortality rates were 36% in patients with ARF and 16% in patients without ARF (P<0.01).

Oliguric patients and patients treated with renal replacement therapy (RRT) had higher 60-day mortality rates than patients without oliguria or 32%, respectively;)the need for RRT (41% versus 33% and 52% versus P<0.01

Acute tubular necrosis

הפתרון: לשתן?

נראה כי יש הבדל מהותי במצב הבסיסי "נותן או לא נותן שתן"
בנוסף ל ATN

אך "הפיכת" חולה ממצב של "לא נותן שתן" ל"נותן שתן" ע"י אמצעים
פרמקולוגיים ככל הנראה לא משפרת את המצב

לכן מתן משתנים בחולים אלו הוא סוג של טיפול תומך, יחד עם
תמיכה תזונתית, נוזלים ואלקטרוליטים, אך אינו משפר פרוגנוזה

ATN על רקע חומרי ניגוד

הסיבה השכיחה ביותר ל- ATN

במקרה זה ATN לא מאופיינת באצירת שתן
(יכולה להופיע) אלא מתרחשת עליה דרמתית בערכי
SRcr ב-24-48 השעות לאחר החשיפה לחומר ניגוד.
רמות SRcr מגיעות לשיא 5 ימים לאחר החשיפה.

ATN על רקע חומרי ניגוד

מנגנון

ואזוקונסטריקציה (בעיקר במדולה- עקב שחרור מאסיבי של מגוון חומרים המתווכים ואזוקונסטריקציה בעקבות חשיפה לחומר ניגוד) וכתוצאה מכך ירידה באספקת הדם לכליות = ירידה באספקת חמצן

במקביל לירידה באספקת החמצן למדולה יש עליה בדרישת לחמצן במדולה ומתרחש **חוסר איזון בין הדרישה ואספקה של החמצן**

ATN על רקע חומרי ניגוד

גורמי סיכון

- נפרופתיה סוכרתית
- מחלת כליות כרונית
- אי ספיקת לב קשה
- תת לחץ דם או תת נפח
- ריכוז גבוה של חומר ניגוד
- שימוש קודם בתרופות המפחיתות את הפרפוזיה לכליה (NSAIDs, COX2Is, ACEI)

ATN על רקע חומרי ניגוד

מניעה

- הידרציה- לפני ואחרי הבדיקה עם חומר ניגוד
- הפסקה של תרופות "מסוכנות", אם אפשר
 - Furosimide
 - (היות ושיתון הפרמקולוגי מעלה דרישה לחמצן ע"י תאי המדולה)
 - ARBS ACEI
 - NSAIDS
- **METFORMIN** (חשש לחמצת מטבולית) להפסיק יום לפני ולא לחדש יום אחרי, **SGLT2-I**

ATN על רקע חומרי ניגוד

מניעה

- מתן N-acetylcysteine המינון המקובל הוא 600 מ"ג פעמיים ביום (לפעמים 1200 מ"ג פעמיים ביום) לפני ואחרי הבדיקה עם חומר ניגוד + הידרציה
- במידה והתרחשה ATN הטיפול הינו תומך ע"י מתן נוזלים ואלקטרוליטיים ובמקרים קשים דיאליזה

מקרה לדיון

בת 75, אושפזה במחלקה פנימית על רקע תלונות של כאבים, אודם
ונפיחות בשוק שמאל מזה שבוע ימים

בבדיקה אובחנה כסובלת מצלולויטיס והחלה לקבל טיפול אנטיביוטי
ב IV Augmentin 1g x 3/day

היא השלימה טיפול של שבוע ימים, הנפיחות השתפרה, הכאבים
והאודם נעלמו, לא היה חום, הספירה הלבנה חזרה להיות תקינה
והיא שוחררה לביתה במצב משביע רצון

מקרה לדיון

10 ימים מהשחרור הגיעה לחדר מיון בתלונות של חולשה, חום, פריחה מפושטת, המטוריה (דם בשתן) וירידה בתפוקת השתן

בבדיקות דם שנלקחו התגלו הממצאים הבאים:

- BUN 39mg/dL (5-20)
- SRCr 2.3mg/dL (0.5-1.2)
- Eosinophils 18% WBC 18,500 cells/mm³(4-9,000)
- FENa+ 3%

מקרה לדיון

מתוך כלל הנתונים, מה יכול לרמוז על
?drug-induced acute interstitial nephritis

מקרה לדיון

- זמן הופעת הסימפטומים - 10 ימים מסיום הטיפול באנטיביוטיקה ממשפחת הפניצלינים
- סימפטומים ה"מחשידים" לתגובה אלרגית- חום, פריחה ממושטת, חולשה (חום מאפיין כמעט 100% מהחולים עם AIN, פריחה תתרחש בשיעור של 25-50%)

מקרה לדיון

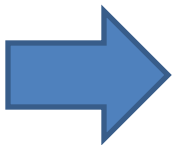
בנוסף ממצאים קליניים ומעבדתיים:

- ירידה בתפוקת השתן (למרות שלרוב AIN לא מלווה בירידה במתן השתן, עדיין יכול להתרחש)

- עליה במדדי התפקוד הכלייתי (=ירידה בתפקוד הכלייתי)

- $\text{FENa}+ 3\%$ - מרמז על פגיעה כלייתית אינטרינסיטית

- עליה באחוז האאוזינופילים מרמזת על תגובה אלרגית



מקרה לדיון

טיפול

- הפסקת התרופה במידה ועדיין תחת טיפול
- טיפול תומך בנוזלים ואלקטרוליטיים
- לפעמים יינתן טיפול תומך בסטרואידים
- במקרה של אצירת שתן או יריד משמעותית בתפוקת השתן יתכן ויהיה צורך בדיאליזה

שאלת כיתה

מה נכון לגבי Acute interstitial nephritis (AIN) ?

- א. מתרחשת לרוב על רקע חשיפה לאנטיביוטיים כגון: פניצילינים או סולפונאמידים
- ב. AIN מהווים עד 3% מכל מקרי Acute tubular necrosis (ATN)
- ג. הנזק הכלייתי בא לידי ביטוי תוך ימים עד שבועות מהחשיפה לתרופה
- ד. הפגיעה הטובולורית מתחילה דקות - שעות מהחשיפה לתרופה
- ה. א+ב+ד
- ו. כל התשובות נכונות

Postrenal acute renal failure

- כיווץ השופכנים (ureters) על רקע חסימה כגון: גידול או אבן
- BPH (*Benign prostatic hyperplasia*)
- שימוש בתרופות אנטיכולינרגיות המשפיעות על השריר החלק

התוצאה ירידה ביכולת התרוקנות השלפוחית ואצירת שתן

"סילוק" המוקד = פתרון הבעיה

גורמים נוספים ל-ARF על רקע טיפול ב ACEI

מחסור בנוזלים ונתרן:

התייבשות, הקאות, שלשולים, דיאטה דלת נתרן, צריכת
נוזלים לא מספקת

במצבים הללו יש תלות גדולה במנגנון פיצוי ולכן טיפול ב-
ACEI יכול לגרום להחמרה משמעותית בתפקוד הכלייתי
ובירידה ב GFR

במקרה זה תיקון המצב יכול להיעשות ע"י השלמת נוזלים
והפסקה זמנית של ACEI

סיבות נוספות ל ARF על רקע טיפול ב ACEI

ACEI יכולים להוריד את לחץ הדם כך שלא ניתן יהיה להמשיך ולשמור על פרפוזיה תקינה לכליות, בעיקר: במקרים של מחלות רקע של הכליה
בטיפול ב- ACEI בעלי זמן מחצית חיים ארוך
דוגמא: Ramipril ($T_{1/2} = 17h$)

בשילוב עם תרופות נוספות העלולות לגרום לכיווץ כלי הדם
ה afferent, בעיקר cyclosporine ו-NSAIDs

אי ספיקת כליות ו- ACEI

הם תרופות חשובות ביותר למניעת פגיעה
כלייתית (פרוטאינוריה) בחולי סוכרת

???

אי ספיקת כליות ו-ACEI

כאשר מתחילים טיפול ב-ACEI צפויה החמרה בתפקוד הכלייתי בשיעור של **20-30%**

מסתדר מעצמו תוך 2-3 חודשים ואין צורך לשנות טיפול כתוצאה מכך

החמרה של תפקוד כלייתי בשיעור יותר גדול בשילוב עם ירידה בתפוקת השתן היא סימן ל ARF

אי ספיקת כליות ו-ACEI

לרוב **ARF הנגרמת ע"י ACEI היא הפיכה** ומסתדרת עם הפסקת התרופה וחידוש פעילות מסלול רנין-אנגיוטנסין

תוך פרק זמן של 2-3 ימים מרגע הפסקת ה-ACEI

לרוב ARF על רקע ACEI תתרחש בחולים עם לחצי דם נמוכים או חולי אי ספיקת לב המקבלים מינונים גבוהים מדי של משתנים

אי ספיקת כליות ו-ACEI

טיפול:

- הפסקה או הפחתה במינון המשתנים
(במקרה של אי ספיקת לב)
- הפסקת תרופות נוספות ליל"ד
(במקרה של לחצי דם נמוכים)
- **הפסקה זמנית של ACEI**
- כאשר החולה יציב מבחינה המודינמית יש לחדש את הטיפול ב-
ACEI

אי ספיקת כליות ו ARBs

האם ARBs גורמים פחות ARF מאשר ACEI ?

למרות מנגנוני פעולה שונים, נראה שאין הבדל מהותי בין שתי הקבוצות מבחינת הסיכון ל ARF ולכן אין היגיון בהחלפת ACEI ל-ARB ע"מ לנסות ו"לחסוך" סיכון ל- ARF

שאלת כיתה

acute renal failure על רקע טיפול תרופתי.

בחר את האפשרות שאינה נכונה

- א. שימוש מופרז במשתנים עלול להוביל ל-ARF על רקע התייבשות.
- ב. שימוש בתרופות מסוג calcium channel blockers אינו יכול לגרום בשום דרך ל-ARF היות ותרופות אלו חסרות השפעה ישירה על הכלייה.
- ג. שימוש בתרופות ממשפחת ה-NSAIDs עלול להוביל ל-ARF על רקע כיווץ כלי הדם הנכנסים לכלייה (afferent) ופגיעה בתפקוד הכלייה.
- ד. שימוש בתרופות אנטיכולינרגיות עלול להוביל ל-ARF על רקע אצירת שתן.

שאלת כיתה

איזו טענה מבין הבאות נכונה?

- א. COXIBs עדיפים על פני NSAIDs עקב פוטנציאל קטן יותר לגרום לאי ספיקת כליות חדה
- ב. NSAIDs יכולים לגרום לאי ספיקת כליות חדה ע"י כיווץ כלי הדם ה-efferent
- ג. ACEI יכולים לגרום לאי ספיקת כליות חדה ע"י כיווץ כלי הדם ה-afferent
- ד. ARBs עדיפים על פני ACEI עקב פוטנציאל קטן יותר לגרום לאי ספיקת כליות חדה
- ה. כל התשובות נכונות
- ו. אף תשובה לא נכונה

הערכת תפקוד כלייתי

- הערכת תפקוד הכליות על מנת להתאים מינוני תרופות הינו נושא שקשה להפריז בחשיבותו
- לתרופות המפונות דרך הכליות הירידה בפינוי היא פרפורציונלית לירידה בסינון הכלייתי glomerular filtration rate (GFR)
- GFR נורמלי:
 - גברים: $130 \text{ ml/min/1.73m}^2$
 - נשים: $120 \text{ ml/min/1.73m}^2$

הערכת תפקוד כלייתי

- מאחר ולא ניתן למדוד GFR בצורה ישירה, השיטה הטובה ביותר למדידת GFR היא ע"י מדידת פינוי של מרקר לפילטרציה
- מרקר אידיאלי: עובר סינון בגלומרולוס, אינו רעיל, אינו מופרש באופן אקטיבי ואינו נספג בחזרה ואינו עובר מטבוליזם במהלך הפרשתו בכליות
- ה- gold standard marker הוא inulin (חסרונות: חוסר זמינות, יקר, מחייב אינפוזיה מתמשכת ומספר דגימות דם)

הערכת תפקוד כלייתי

- לכן נהוג להעריך את ה- GFR ע"י אחת מהשיטות הבאות:

א. מדידת פינוי קריאטנין (ע"י איסוף שתן)

א. הערכה הפינוי הכלייתי ע"י שימוש בנוסחאות

1. Cockcroft-Gault (CG)

2. Jellife

3. Salazar-Corcoran

4. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)

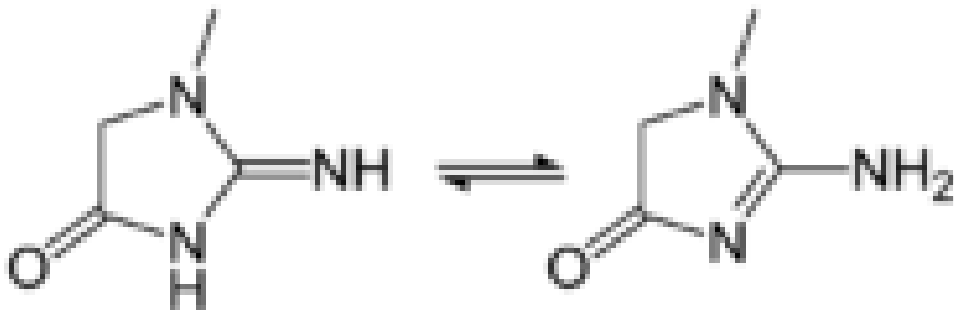
5. Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)

6. בילדים: Schwartz equation

הערכת תפקוד כלייתי

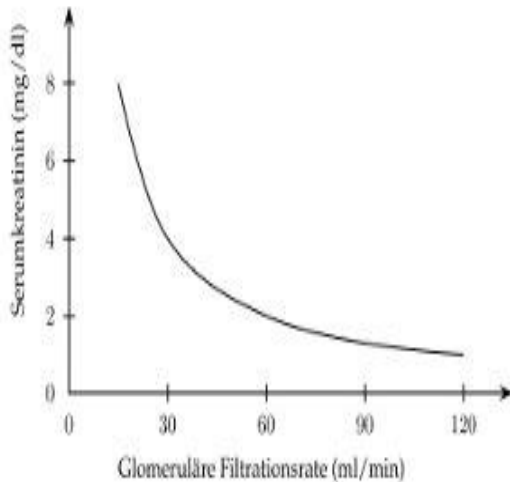
• קריאטנין:

קריאטין המיוצר בעיקר בכבד, כליות והלב לב מועבר לרקמות שריר. **קריאטנין** מיוצר מקריאטין בשריר. קריאטנין מסונן באופן פסיבי בגלומורולוס ובאופן אקטיבי בהפרשה טובולרית. (כ- 10-40% מהקריאטנין בשתן הופרש בהפרשה טובולרית אקטיבית)



המשך - הערכת תפקוד כלייתי

- **תכונות קריאטינין** המאפשרות היותו מדד להערכה יעילה עבור ה- GFR :



- מולקולה קטנה
- מתפזר באופן טוטאלי בנוזלי הגוף
- לא נקשר לחלבוני הפלזמה
- מסתנן באופן חופשי דרך הגלומירולוס

- עליה בריכוז קריאטינין בסרום פרופורציונאלית לירידה ב- GFR

המשך - הערכת תפקוד כלייתי

Table 43. Factors Affecting Serum Creatinine Concentration

	Effect on Serum Creatinine	Mechanism/Comment
Kidney disease	Increase	Decreased glomerular filtration rate; however, increase is blunted by increased tubular secretion of creatinine and by reduced creatinine generation
Reduced muscle mass	Decrease	Reduced creatinine generation; common in children, women, older and malnourished patients
Ingestion of cooked meat	Increase	Transient increase in creatinine generation; however, the increase may be blunted by transient increase in GFR
Malnutrition	Decrease	Reduced creatinine generation due to reduced muscle mass and reduced meat intake
Trimethoprim, cimetidine	Increase	Inhibition of tubular creatinine secretion
Flucytosine, some cephalosporins	Increase	Positive interference with the iminohydrolase and picric acid assays for creatinine, respectively
Ketoacidosis	Increase	Positive interference with picric acid assay for creatinine

Adapted with permission.¹¹⁹

SCr מדד שאינו משקף טוב את המציאות

SCr=1.2 mg/dL

CLcr= 74 ml/min

גבר בן 60 השוקל 80kg

CLcr= 63 ml/min

אישה בת 60 השוקלת 80kg

CLcr= 55 ml/min

גבר בן 80 השוקל 80kg

CLcr= 47ml/min

אישה בת 80 השוקלת 80kg

הערכת תפקוד כלייתי

Cockcroft-Gault Equation

$$\text{Creatinine clearance (mL/min)} = \frac{(140 - \text{age}) \times \text{wt (kg)}}{\text{Serum creatinine (mg/dL)} \times 72} (\times 0.85 \text{ for females})$$

- כבר כאן עולה השאלה של איזה משקל לשים האם IBW, ABW, LBW ?
- שוב אין הסכמה בספרות לגבי שימוש ב- IBW או ABW וניתן לראות עדויות לכאן ולכאן.
- ניתן להשתמש גם ה- **LBW** או ב- $B_{wadj} = IBW + 0.4 * (ABW - IBW)$
- הנוסחא פותחה מניסוי ש- 90% מהמשתתפים היו גברים ורובם בעלי תפקוד כליות תקין

$IBW(\text{Male}) = 50 \text{ kg} + [(0.9) * (H - 152)]$
 $IBW(\text{Female}) = 45.5 \text{ kg} + [(0.9) * (H - 152)]$
H is Height in cm

1. גיל < 18 שנים
 2. ריכוז Scr קבועים

הערכת תפקוד כלייתי

MDRD

$$\text{GFR (ml min}^{-1}\text{ per 1.73)} = 175 \times \text{SCr}^{-1.154} \times \text{age}^{-0.203} \\ \times (0.742 \text{ female}) \times (1.212 \text{ if black})$$

- נוסחא זו פותחה עבור אומדן התסנין הגלומרולרי
estimated GFR (eGFR)
- נוסחא זו מסתמכת על נתוני קריאטינין בדם, גיל ומין,
וגזע הוטמעה בחלק ממערכות המחשוב של מעבדות
שירותי הבריאות, מלבד נשים בהריון וילדים

האם ניתן להשתמש ב-MDRD להתאמת מינון לתפקוד כליות?

[Am J Kidney Dis.](#) 2009 Jul;54(1):33-42. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.03.008. Epub 2009 May 17.

Comparison of drug dosing recommendations based on measured GFR and kidney function estimating equations.

[Stevens LA¹](#), [Nolin TD](#), [Richardson MM](#), [Feldman HI](#), [Lewis JB](#), [Rodby R](#), [Townsend R](#), [Okparavero A](#), [Zhang YL](#), [Schmid CH](#), [Levey AS](#); [Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration](#).

⊕ Collaborators (16)

⊕ Author information

Abstract

BACKGROUND: Kidney disease alters the pharmacokinetic disposition of many medications, requiring dosage adjustment to maintain therapeutic serum concentrations. The Cockcroft-Gault (CG) equation is used for pharmacokinetic studies and drug dosage adjustments, but the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation is more accurate and more often reported by clinical laboratories than the CG equation.

STUDY DESIGN: Diagnostic test study.

SETTINGS & PARTICIPANTS: Pooled data set for 5,504 participants from 6 research studies and 4 clinical populations with measured glomerular filtration rate (GFR).

INDEX TEST: Estimated kidney function using the MDRD Study and CG equations incorporating actual (CG) or ideal body weight (CG(IBW)) and standardized serum creatinine concentrations.

REFERENCE TEST: Measured GFR assessed by using iodine-125-iothalamate urinary clearance.

OUTCOME: Concordance of assigned kidney function categories designated by the Food and Drug Administration (FDA) Guidance for Industry for pharmacokinetic studies and recommended dosages of 15 medications cleared by the kidneys.

RESULTS: Concordance of kidney function estimates with measured GFR for FDA-assigned kidney function categories was 78% for the MDRD Study equation compared with 73% for the CG equation ($P < 0.001$) and 66% for the CG(IBW) equation ($P < 0.001$). Concordance between the MDRD Study equation and CG and CG(IBW) equations was 78% and 75%, respectively ($P < 0.001$). Concordance of kidney function estimates with measured GFR for recommended drug dosages was 88% for MDRD Study equation compared with 85% for the CG equation ($P < 0.001$) and 82% for the CG(IBW) equation ($P < 0.001$), with lower concordance when dosing recommendations for drugs included narrow GFR ranges. Concordance rates between the CG and CG(IBW) equations and MDRD Study equation were 89% and 88%, respectively ($P < 0.05$).

LIMITATIONS: Results based on simulation rather than pharmacokinetic studies. Outcome was drug dosage recommendations, rather than observed drug efficacy and safety.

CONCLUSIONS: The MDRD Study equation can also be used for pharmacokinetic studies and drug dosage adjustments. As more accurate GFR-estimating equations are developed, they should be used for these purposes.

אבל..

“Measured GFR and the MDRD Study equations are adjusted for body surface area (BSA) and are generally reported in ml/min/1.73 m². We converted these BSA-adjusted values by multiplying by each individual’s body surface area and dividing by 1.73 m² so that all were expressed in units of ml/min”

□ ע"מ לבצע אינדודיאליזציה צריך לחלק ב- 1.73m² ולהכפיל בשטח גוף (BSA).

□ $BSA = W(kg)^{0.5378} * H(cm)^{0.3964} * 0.024265$

MDRD

❖ ע"מ לבצע אינדודואליזציה צריך לחלק ב-
 1.73m^2 ולהכפיל בשטח גוף (BSA) של החולה

❖ המשוואה נבדקה בעיקר באנשים עם הפרעות
בתפקוד כליות ואינה מדוייקת מספיק עם
מטופלים בעלי תפקוד כליות תקין

הערכת תפקוד כלייתי

CKD-EPI

- **CKD-EPI** הינה משוואה חדשה לחישוב eGFR. משוואה זו מדויקת יותר ממשוואות מסורתיות
- **מתחת ל- 60 מ"ל לדקה הינה בעלת דיוק דומה ל- MDRD**
- **מעל ל- 60 מ"ל לדקה מדויקת יותר מ- MDRD**

Table 49. Serum Creatinine Corresponding to an Estimated GFR of 60 mL/min/1.73 m² by the Abbreviated MDRD Study and Cockcroft-Gault Equations

MDRD Study equation

Age (Years)	European-American		African-American		Cockcroft-Gault Equation	
	Men	Women	Men	Women	Men	Women
30	1.47	1.13	1.73	1.34	1.83	1.56
40	1.39	1.08	1.65	1.27	1.67	1.42
50	1.34	1.03	1.58	1.22	1.50	1.28
60	1.30	1.00	1.53	1.18	1.33	1.13
70	1.26	0.97	1.49	1.15	1.17	0.99
80	1.23	0.95	1.46	1.12	1.00	0.85

Calculations in this table assume a weight of 72 kg and body surface area (BSA) of 1.73 m². Units for serum creatinine are mg/dL (multiply by 88.4 μmol/L = 1 mg/dL).

Abbreviated MDRD Study equation: $GFR = 186 \times (S_{Cr})^{-1.154} \times (Age)^{-0.203} \times (0.742 \text{ if female}) \times (1.210 \text{ if black})$

Cockcroft-Gault equation: $C_{Cr} = \frac{(140 - Age) \times Weight}{72 \times S_{Cr}} \times (0.85 \text{ if female})$

Abbreviations and units: GFR, glomerular filtration rate in mL/min/1.73 m²; S_{Cr}, serum creatinine in mg/dL; age, in years; weight in kg; C_{Cr}, creatinine clearance

מגבלות הנוסחאות

<u>MDRD</u>	<u>Cockcroft-Gault method</u>
קשישים < 75 שנה	קשישים < 90 שנה
הריון	הריון
יצור נמוך של קריאטינין	יצור נמוך של קריאטינין
השמנה מופרזת	
מצבים שאין בהם Steady state ורמות קריאטינין בסרום אינן קבועות (ARF, מחלה אקוטית ..)	

הערכות שונות של GFR מובילות להמלצות שונות של מינונים

• דוגמא 1 :

אישה בת 87 עם AF שצריכה להתחיל טיפול ב-
Pradaxa, שוקלת 60 ק"ג, גובה 148 ס"מ,
Scr= 1.58 mg/dl



eGFR = 33 ml/min/1.73 m²
110 mg X 2



CLcr = 23.76 ml/min
C/I- התווית נגד

MDRD & BSA

Step 1. Enter Height & Weight then click "Calculate".

Weight

Height

or

Calculate

using Formula:

click for info re: **Body Surface Area formulas**

Body Surface Area = 1.57 m²

הערכות שונות של GFR מובילות להמלצות שונות של מינונים

• דוגמא 1 :

אישה בת 87 עם AF שצריכה להתחיל טיפול ב-
Pradaxa, שוקלת 60 ק"ג, Scr= 1.58 mg/dl



$$\text{eGFR} = \underline{33} \text{ ml/min/1.73 m}^2$$

110 mg X 2



$$\text{Clcr} = \underline{23.76} \text{ ml/min}$$

C/I- התווית נגד



$$\text{eGFR} = \underline{29} \text{ ml/min/1.57 m}^2$$

C/I- התווית נגד

Schwartz formula Pediatric

• נוסחת Schwartz הינה שיטה טובה להערכת תפקוד כלייתי בילדים, אשר לוקחת בחשבון:

➤ גובה

➤ סרום קריאטינין – Scr

$$eGFR \left(\frac{\text{mL}}{\text{min}} \right) = \frac{k \times Ht \text{ (cm)}}{\text{serumCr} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dL}} \right)}$$

GFR CALCULATOR FOR CHILDREN AND ADOLESCENTS 1 TO 17 YEARS OLD

Bedside Schwartz and Counahan-Barratt Methods

by Stephen Z. Fadem, M.D., FASN

[CLICK HERE FOR THE CURRENT PEDIATRIC CALCULATOR](#)

Plasma creatinine

mg/dL umol/L

Height

centimeters inches

Age

Gender

Male Female

eGFR (Bedside Schwartz Formula) = 41.3 mL/min/1.73 m² (4 year old male. Height: 100 centimeters.)

eGFR (Counahan-Barratt) = 43 mL/min/1.73 m² (4 year old male. Height: 100 centimeters.)

Salazar- Corcoran equation

Obese

For Men:

$$\frac{[137 - \text{age}] \times [(0.285 \times \text{weight}(\text{kg})) + (12.1 \times \text{height}(\text{m})^2)]}{(51 \times \text{SCr})}$$

For Women:

$$\frac{[146 - \text{age}] \times [(0.287 \times \text{weight}(\text{kg})) + (9.74 \times \text{height}(\text{m})^2)]}{(60 \times \text{SCr})}$$

Units: Weight: kg Height: meters. Creatinine Clearance (ml/min)

□ **אין** הוכחות כי היא עדיפה על שימוש ב- CG עם IBW או
BWadj

Salazar DE, Corcoran GB: Predicting creatinine clearance and renal drug clearance in obese patients from estimated fat-free body mass. Am J Med 84: 1053–1060, 1988

More accurate estimation of the creatinine clearance in the severely obese patient - (greater than 30% over ideal body weight)

jelliffe and jelliffe equation

Obese

$$E^{ss} \text{ (males)} = IBW \times (29.3 - [0.203 \times (\text{age})])$$

$$E^{ss} \text{ (females)} = IBW \times (25.1 - [0.175 \times (\text{age})])$$

Correct E^{ss} for nonrenal creatinine excretion in chronic renal failure

$$E^{ss} \text{corr} = E^{ss} \times [1.035 - 0.0377(\text{Scr})]$$

Scr = If serum creatinine values are RISING, enter the most RECENT SCR. If SCR values are declining enter the AVERAGE VALUE between the two SCR values.

$$E = E^{ss} \text{corr} - [4 \times IBW \times (\text{Scr}^2 - \text{Scr}^1)] / (\text{Time difference in days})$$

Scr^2 = latest serum creatinine. Scr^1 = earlier serum creatinine.

$$\text{CrCl (ml/min/1.73 M2)} = E / (14.4 \times \text{Scr})$$

הערכת הפינוי הכלייתי ע"י שימוש

בנוסחאות

- **אמפוטציות:** קשה להעריך פינוי קריאטנין במטופלים אלה, אחת השיטות היא לחשב IBW ולהחסיר מזה את האחוז של הגפה החסרה. (ידיים 4.9%, רגל שלמה 15.6%, ירך 9.7%, מתחת לברך 4.5% וכף רגל, 1.4%)
- **פגיעה בחוט השדרה:** שינוי במסת שריר
- **מחלת כבד Cirrhosis** השימוש בנוסחאות הקיימות אינו מומלץ, אלא איסוף שתן
- **מצבים בהם ריכוז הקריאטנין בסרום אינו יציב:** הנוסחאות עלולות לתת תוצאות רחוקות מה-GFR האמיתי של המטופל. אם התרופה בעלת אינדקס תרפויטי צר יש לנטר את הרמות שלה בדם

פרמקוקינטיקה

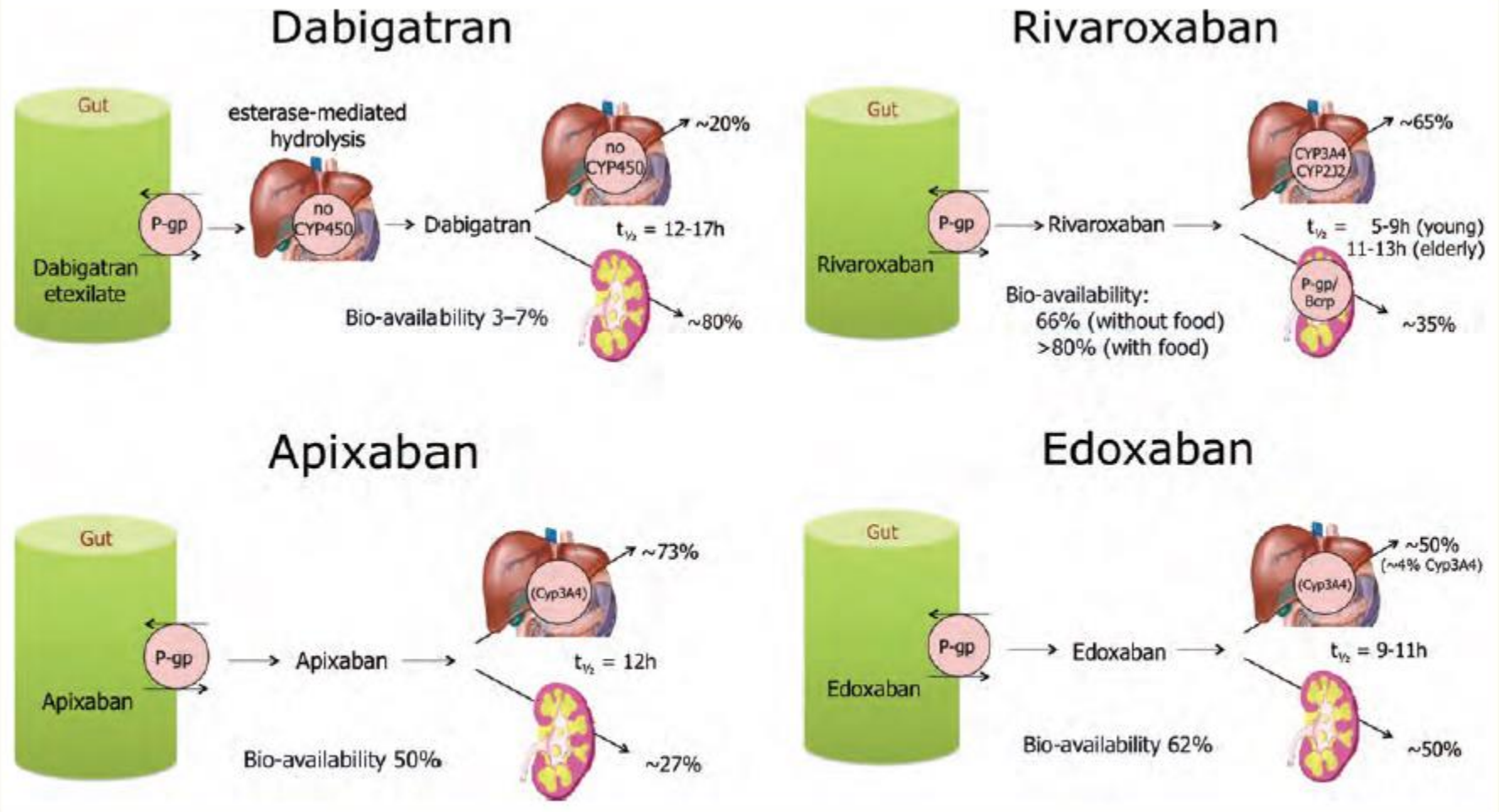


Figure 5 Absorption and metabolism of the different new anticoagulant drugs. There are interaction possibilities at the level of absorption or first transformation, and at the level of metabolisation and excretion. The brackets around (Cyp3A4) in the apixaban graph indicate a minor contribution of this pathway to hepatic clearance, the majority of the drug being excreted as unchanged parent. See also [Table 4](#) for the size of the interactions based on these schemes.

התאמת מינון לתקופד כלייתי

Dabigatran (Pradaxa) - AF

- $CL_{cr} > 50 \text{ ml/min} = 150 \text{ mg} \times 2$
- $CL_{cr} : 30 - 49 \text{ ml/min} = 110 \text{ mg} \times 2$
- $CL_{cr} < 30 \text{ ml/min} = C/I$



התאמת מינון לתקופד כלייתי

Rivaroxaban (Xarelto) - AF

- $CL_{cr} > 50 \text{ ml/min} = 20 \text{ mg X } 1$
- $CL_{cr} : 15 - 49 \text{ ml/min} = 15 \text{ mg X } 1$
- $CL_{cr} < 15 \text{ ml/min} = C/I$



התאמת מינון לתקפוד כלייתי

Apixaban (Eliquis) – AF



• $CL_{Cr} > 30 \text{ ml/min} = 5 \text{ mg} \times 2$

• $CL_{Cr} : 15 - 29 \text{ ml/min} = 2.5 \text{ mg} \times 2$

• $CL_{Cr} < 15 \text{ ml/min} = C/I$



בהתקיים לפחות שניים משלושת

התנאים הבאים :

1. גיל < 80 שנה

2. משקל > 60 ק"ג

3. $SCr \geq 1.5 \text{ mg/dl}$

התאמת מינון ל- Clexan

• מניעת :

– מינון : 0.5 מ"ג/ק"ג פעם ביום

– פינוי כלייתי > 30 מ"ל/דקה : 50% מהמנה פעם ביום

• טיפול :

– מינון : 1 מ"ג/ק"ג פעמיים ביום

– פינוי כלייתי > 30 מ"ל/דקה : 50% מהמנה פעם ביום

לדוגמה : חולה שוקל 80 ק"ג !!!

- מניעתי :

- מינון : 40 מ"ג X 1

- אם יש $CL_{cr} < 30 \text{ ml/min}$ אז 20 מ"ג X 1

- טיפול :

- מינון : 80 מ"ג X 2

- אם יש $CL_{cr} < 30 \text{ ml/min}$ אז 80 מ"ג X 1

התאמת מינון לטיפול ב- Augmentin

- PO :
- $CL_{Cr} \geq 30 \text{ ml/min} = 875 \text{ mg} \times 2$
- $CL_{Cr} : 10 - 29 \text{ ml/min} = 500 \text{ mg} \times 2$
- $CL_{Cr} < 10 \text{ ml/min} = 500 \text{ mg} \times 1$

- IV :
- $CL_{Cr} \geq 30 \text{ ml/min} = 1 \text{ g} \times 3$
- $CL_{Cr} : 10 - 29 \text{ ml/min} = 500 \text{ mg} \times 2$
- $CL_{Cr} < 10 \text{ ml/min} = 500 \text{ mg} \times 1$



התאמת מינון לטיפול ב-Tazocin

- IV:
- $CL_{cr} \geq 40 \text{ ml/min} = 4.5 \text{ g} \times 3/4$
- $CL_{cr} : 20 - 39 \text{ ml/min} = 2.25 \text{ g} \times 4$
- $CL_{cr} < 20 \text{ ml/min} = 2.25 \text{ g} \times 3$





האיגוד הישראלי
לפרמקולוגיה קלינית



אגודה ישראלית לכאב
Israel Pain Association



Israel Association of
Family Physicians

נייר עמדה לטיפול תרופתי בכאב בחולים עם מחלה כלייתית כרונית



אינו דורש התאמת מינון

דרושה התאמת מינון

יש לשקול רק בהעדר חלופה אחרת

לא מומלץ, יש להמנע

כאב קל

1-3

משככי כאב
לא אופיואידים

פרצטמול

דיפירון

נוגדי דלקת שאינם
סטרואידים (NSAID)¹



אינו דורש התאמת מינון

דרושה התאמת מינון

יש לשקול רק בהעדר חלופה אחרת

לא מומלץ, יש להמנע

כאב בינוני

4-6

אופיואידים²
חלשים

בופרנורפין³

טרמדול

קודאין



אינו דורש התאמת מינון

דרושה התאמת מינון

יש לשקול רק בהעדר חלופה אחרת

לא מומלץ, יש להמנע

כאב חזק

7-10

אופיואידים²
חזקים

פנטניל

מתדון⁴

אוקסיקודון

מורפין

פטידין

טבלה מס' 3: התאמת מינון של תרופות אופיואידיות בהתאם לרמת התפקוד הכלייתי

Codeine	Morphine	Oxycodone	Tramadol	Buprenorphine/Fentanyl/ Methadone	GFR	CKD
אין צורך בהתאמת מינון ^a	אין צורך בהתאמת מינון ^a	אין צורך בהתאמת מינון ^a	אין צורך בהתאמת מינון ^a	אין צורך בהתאמת מינון	90 ≤	1
אין צורך בהתאמת מינון ^a	אין צורך בהתאמת מינון ^a	אין צורך בהתאמת מינון ^a	אין צורך בהתאמת מינון ^a	אין צורך בהתאמת מינון	89-60	2
קו שני צורך בהתאמת מינון ^{c,a}	קו שני צורך בהתאמת מינון ^{c,a}	צורך בהתאמת מינון ^{c,a}	אין צורך בהתאמת מינון ^a	אין צורך בהתאמת מינון	59-30	3
קו שני צורך בהתאמת מינון ^{c,a}	קו שני צורך בהתאמת מינון ^{c,a}	צורך בהתאמת מינון ^{c,a}	^{b,a} 50-200	אין צורך בהתאמת מינון	29-15	4
קו שני צורך בהתאמת מינון ^{c,a}	קו שני צורך בהתאמת מינון ^{c,a}	צורך בהתאמת מינון ^{c,a}	^{b,a} 50-100	אין צורך בהתאמת מינון	15 >	5
מתפנה באופן חלקי בהמודיאלית ^d	מתפנה באופן חלקי בהמודיאלית ^d	צורך בהתאמת מינון ^{c,a} מתפנה באופן חלקי בהמודיאלית ^d	^{b,a} 50-100 מתפנה באופן משמעותי בהמודיאלית ^d	אין צורך בהתאמת מינון אינו מתפנה בהמודיאלית	המודיאלית ודיאלית פריטונאלית	

אינו דורש התאמת מינון

דרושה התאמת מינון

יש לשקול רק בהעדר חלופה אחרת

נוגדי דיכאון
SNRI

ונלפקסין**

דולוקסטין

נוגדי דיכאון
טריציקלים*

דזיפרמין

נורטריפטילין

אמיטריפטילין

נוגדי פרכוס,
חסמי תעלות סידן

פרגבלין

גבפנטין

Doloxetine	Carbamazepine	Tricyclic antidepressants	Venlafaxine	Gabapentin	Pregabalin	GFR	CKD
אין צורך בהתאמת מינון ¹	אין צורך בהתאמת מינון	אין צורך בהתאמת מינון	אין צורך בהתאמת מינון ¹	אין צורך בהתאמת מינון ¹	אין צורך בהתאמת מינון ¹	90 ≤	1
אין צורך בהתאמת מינון ¹	אין צורך בהתאמת מינון	אין צורך בהתאמת מינון	אין צורך בהתאמת מינון ¹	אין צורך בהתאמת מינון ¹	אין צורך בהתאמת מינון ¹	89-60	2
30-60	אין צורך בהתאמת מינון	אין צורך בהתאמת מינון	אין צורך בהתאמת מינון	² 300-600 מחולק ל-2 מנות	² 75-300 מחולק ל-2 מנות	59-30	3
לא מומלץ	אין צורך בהתאמת מינון	אין צורך בהתאמת מינון	² 37.5-75	² 300 פעם ביום	25-150 מחולק ל-2 מנות ²	29-15	4
לא מומלץ	אין צורך בהתאמת מינון	אין צורך בהתאמת מינון	² 37.5-75	300 פעם ביומיים	² 25-75 פעם ביום	15 >	5
לא מומלץ אינו מתפנה במודיאליזה	אין צורך בתוספת לאחר המודיאליזה	אין צורך בתוספת לאחר המודיאליזה אינם מתפנים בהמודיאליזה	² 37.5-75 אין צורך בתוספת לאחר המודיאליזה	300 פעם ביומיים (לתת אחרי המודיאליזה) מתפנה חלקית בהמודיאליזה	² 25-75 פעם ביום + תוספת 25-100 לאחר המודיאליזה מתפנה חלקית בהמודיאליזה	המודיאליזה ודיאליזה פריטונאלית	

Metformin

Table 1 Use of metformin in chronic kidney disease

eGFR (mL/min per 1.73 m ²)	Use of metformin
> 60 (CKD 1 and 2)	No contraindication Check of renal function annually
45-60 (CKD 3a)	Use of metformin-reduce dose (no more than 1.5-2 g daily) Frequent check of renal function (every 3-6 mo)
30-45 (CKD 3b)	Reduce dose (no more than 1-1.5 g daily) No new cases Frequent check of renal function (every 3-6 mo)
< 30 (CKD 4 and 5)	Stop metformin

CKD: Chronic kidney disease; eGFR: Estimate Glomerular Filtration Rate.

• התוויות נגד:

1. תפקוד כלייתי ירוד ($GFR < 30 \text{ mL/min}$).
2. חמצת מטבולית אקוטית או כרונית.
3. יש להפסיק את נטילת התרופה **48 שעות לפני פרוצדורה שמערבת מתן חומר ניגוד (מחשש לחמצת לקטית).**

חשוב לא להתחיל טיפול ב-Metformin כאשר ה- $eGFR < 45 \text{ ml/min}$

אתרים שימושיים לחישוב ה-Clearance Creatinine והערכת תפקוד כלייתי

<http://www.globalrph.com/salazar.htm>

Salazar-Corcoran method

<http://www.globalrph.com/unstable.htm>

Jelliffe and Jelliffe

מאגרי מידע שימושיים להתאמת המינון של התרופה בחולה עם CKD

- Micromedex
- Uptodate
- www.acponline.org
- <http://Fda.gov/medwatch>



Calculate by
QxMD

Case 2

• גבר בן 72, שוקל 77 ק"ג, גובה 1.73, חולה סוכרת, אס"כ, יל"ד, AF, התקבל למחלקה פנימית בחשד לדלקת ריאות, באשפוז קיבל את הטיפול התרופתי הבא:

- IV. **Tazocin** 4.5 g X 3
- Tab. **Bezafibrate SR** 400 mg X 1
- Tab. **Zantac** 150 mg X 2
- Tab. **Disothiazide** 25 mg X 1
- Tab. **Tritace** 5 mg X 1
- Tab. **Eliquis** 5 mg X 2
- S.C **Clexan** 60 mg X 1



המרכז הרפואי
הלל יפה

מסונף לפקולטה לרפואה ע"ש רפפורט
הטכניון, חיפה

Case 2- Con.

• בדיקות מעבדה:

- 12.03.15 → Scr = 2.59 mg/dl
- 13.03.15 → Scr = 2.60 mg/dl

• מדדים מחושבים:

- ABW = 77 Kg
- IBW = 68.65 Kg
- BSA = 1.92 m²
- CL_{cr} = 24.70 ml/min
- eGFR = 25.85 ml/min/1.73 m² → 28.6 ml/min/1.92 m²

Case 2- Con.

- IV. **Tazocin** 4.5 g X 3 → 2.25 g X 4
- Tab. **Bezafibrate SR** 400 mg X 1 → STOP
- Tab. **Zantac** 150 mg X 2 → 150 mg X 1
- Tab. **Disothiazide** 25 mg X 1 → STOP
- Tab. **Tritace** 5 mg X 1 → Con.
- Tab. **Eliquis** 5 mg X 2 → 2.5 mg X 2
- ~~S.C. **Clexan** 60 mg X 1 → 20 mg X 1~~

Case 2- Con.

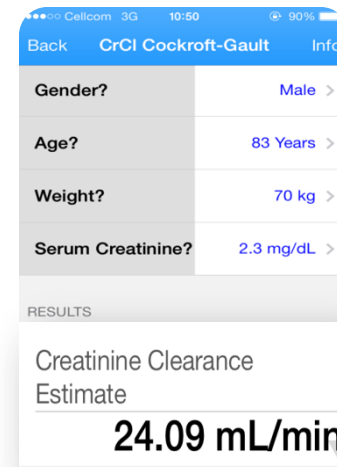
• אחרי ארבעה ימים מהאשפוז הוחלט על העברת החולה לטיפול אנטיביוטי פומי :

- Stop Tazocin
- Tab. Augmentin **875 mg X 2**
- Tab. Ciprofloxacin **500 mg X 2**
 - בהתחשב בתפקוד הכלייתי של החולה (CLcr<30 ml/min) נערך השינוי הבא :
- Tab. Augmentin 500 mg X 2
- Tab. Ciprofloxacin 250mg X 2

Case 3

• חולה בן 83, שוקל 70 ק"ג, התקבל למחלקה פנימית עם חום ומדדי דלקת מוגברים. באשפוז קבל את הטיפול הבא :

- IV. **Augmentin** 1 g X 3
- T. **Xarelto** 20 mg X 1
- T. Amiodarone 200 mg X 1
- T. Atorvastatin 20 mg X 1
- T. **Lyrica** 150 mg X 2
- T. **Glucomin** 850 mg X 3
- T. **Gluco-rite** 5 mg X 1



Gender?	Male >
Age?	83 Years >
Weight?	70 kg >
Serum Creatinine?	2.3 mg/dL >
RESULTS	
Creatinine Clearance Estimate	24.09 mL/min

Case 3.Con

- IV. **Augmentin** 1 g X 3 **CLcr 10-30 ml/min 500 mg given b.i.d**
- T. **Xarelto** 20 mg X 1 **CLcr 15-50 ml/min 15 mg X 1**
- T. Amiodarone 200 mg X 1
- T. Atorvastatin 20 mg X 1
- T. **Lyrica** 150 mg X 2 **CLcr 10-30 ml/min 75 mg given b.i.d**
- T. **Glucomin** 850 mg X 3 **CLcr < 30 ml/min C/I**
- T. **Glucorite** 5 mg X 1 **CLcr < 50 ml/min Decrease dose by 50%**

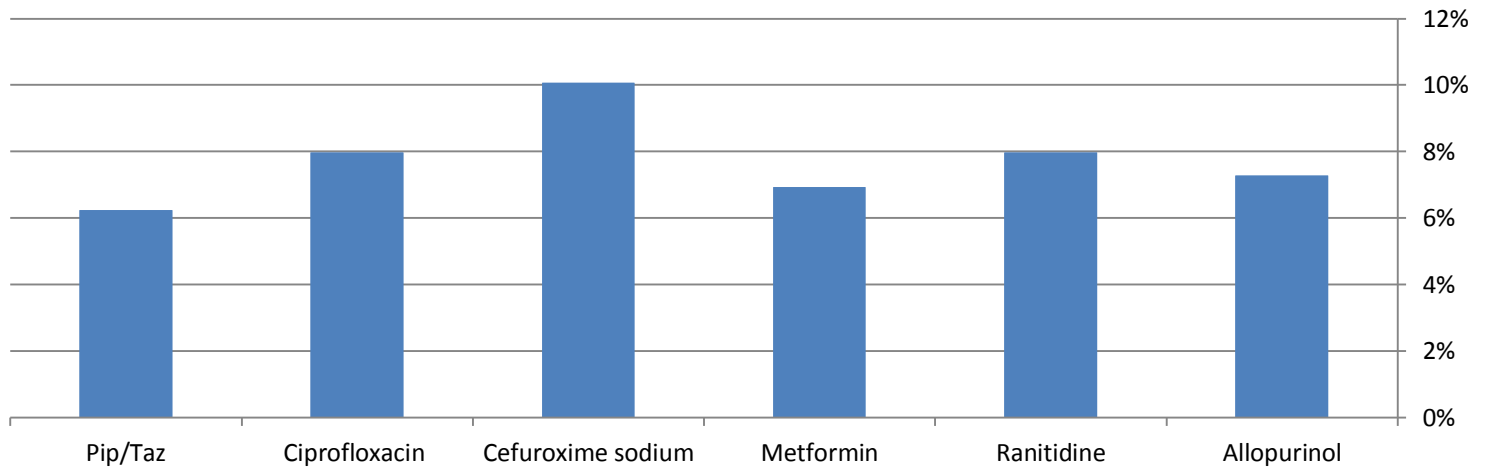


המרכז הרפואי
הלל יפה

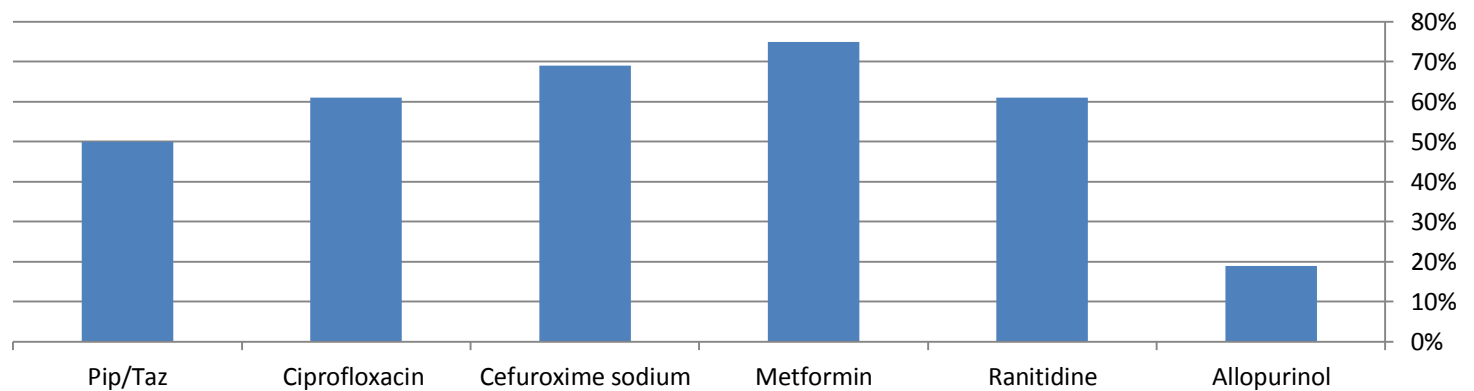
מסוגף לפקולטה לרפואה ע"ש רפפורט
הטכניון, חיפה

תוצאות

תרופות המחייבות התאמת מינון ונרשמו בתדירות גבוהה



Proportion Unadjusted



סיכום

- ניתן להתייחס לשיטות השונות להערכת תפקוד כליות כאל כלי עבודה הנמצאים בארגז הכלים של הרוקח/ת שמתוכם עליו לבחור את המתאים ביותר לבעיה הנתונה
- אין קונצנזוס ואין מספיק הוכחות לגבי השאלה מה המשוואה המועדפת להערכת תפקוד כליות. שימוש ב-MDRD או EPI-CKD או CG עדיף על ההתייחסות רק לקריאטנין
- ידיעת מקור המשוואות השונות ומגבלותיהן הינה הכרחית
- ידיעת תכונות התרופות (במקרה זה אנטיביוטיקות) הכרחית לקבלת החלטה. קינטיקת הרג, תופעות לוואי, אינדקס תרפויטי
- מצב המטופל, טיפול תרופתי תזונה ותגובתו לטיפול הכרחיים לקבלת החלטה
- ההחלטה על המינון תהיה שיקול של יעילות כנגד סיכון

מקורות

- Matzke et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease- a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2011 Dec;80(11):1122-37.
- John E. Murphy. Clinical Pharmacokinetics 5th ed. (2012)
- Vidal et al. Systematic comparison of four sources of drug information regarding adjustment of dose for renal function. *BMJ* 2005; 331.
- Long et al. *Ann Pharmacother.* 2004 May;38(5):853-8.
- Brenner and Rector's the Kidney, 9th ed. (2012)