

醫五臨床藥理學

慢性腎衰竭之藥物使用

台北醫學大學 雙和醫院

內科部腎臟科 許永和醫師

09/29/2009

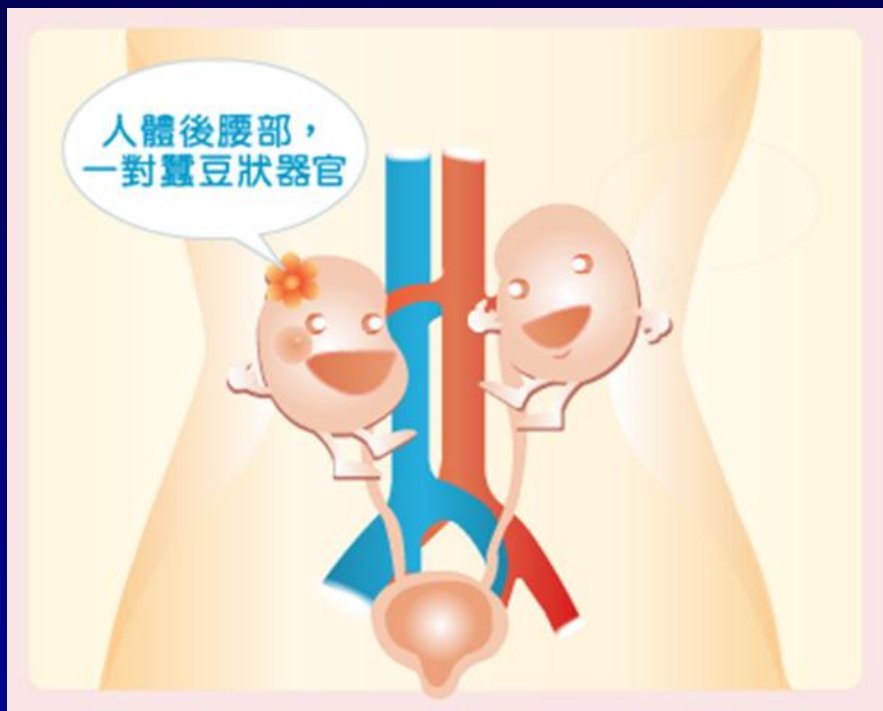
國人腎病何其多

- 國人罹患慢性腎臟疾病患者高達12%! 平均每8人就有1人。推估全國約有二百多萬名患者，但僅3.5%知道自己罹病。
- 在台灣慢性腎臟疾病第三至五期之患者(中重度患者、須特別就醫者)就約有一百五十萬人。
- 台灣之尿毒症須洗腎之盛行率及發生率居全世界之前兩名

內容大綱

- 臨床藥理學的考量
- 慢性腎臟病患藥物處方的一般原則
- 慢性腎臟病患特別藥物之使用

腎臟



(圖片引述來源:台灣腎臟醫學會)

腎臟位於我們的後腰部脊椎兩側，也就是在最後一根肋骨（第十二根）與脊椎相接的夾角地區。外形就如我們所吃的蠶豆般，大小大概跟拳頭差不多，每個腎臟的重量約為125-150公克。

腎臟的基本組成單位，我們稱之為「**腎元**」。每個腎臟約由一百萬個腎元所組成，每個腎元則包括了**腎絲球**及**腎小管**。當身體中的血液經過腎臟時，腎元就會過濾身體的廢物、水分以及電解質，成為尿液。腎臟除了製造尿液機能外，另外還能製造紅血球生成素、活化維他命的D3以維持血中鈣磷平衡，以及生成腎素及血管張力素來調整血壓。

腎臟功能



(圖片引述來源:台灣腎臟醫學會)

- 清除廢物、排泄藥物
- 調整水份及體液、調整血壓
- 維持電解質及酸鹼平衡
- 製造及分泌賀爾蒙

臨床藥理學的考量

臨床藥理學的考量

- 腎臟病患藥物的吸收(Absorption)與生物可利用率 (Bioavailability)
- 腎臟病患藥物的分佈(Distribution)
- 腎臟病患藥物的代謝(Metabolism)
- 腎臟對藥物的排泄 (Renal excretion)
- 慢性腎衰竭病患的藥物反應

腎臟病患藥物的吸收 (Absorption) 與 生物可利用率 (Bioavailability)

- 慢性腎衰竭病患胃中 ammonia 產量增加會減少藥物的吸收
- 服用磷的結合劑也會減少藥物的吸收
- 慢性腎衰竭病患肝臟的代謝 (Hepatic first-pass metabolism) 會改變

腎臟病患藥物的分佈 (Distribution)

- 慢性腎衰竭病患體內增加的酸性物質會與某些藥物競爭蛋白質的結合位置(binding site)
- 慢性腎衰竭病患細胞外液的改變也會影響藥物的分佈(volume of distribution of drugs)

腎臟病患藥物的代謝 (Metabolism)

- 一般的藥物以原形態排出或在肝臟代謝為較水溶性的化合物經由腎臟排出
- 還原反應(reduction)和水解反應(hydrolysis)會變慢
- 合成反應(conjugation)和微粒體氧化反應(microsomal oxidation)維持正常

腎臟對藥物的排泄 (Renal Excretion)

= 經腎絲球過濾的藥物 ($f_U \cdot \text{GFR}$)

+ 腎小管分泌作用 (secretion)

- 腎小管再吸收作用 (reabsorption)

f_U : fraction of unbound drug (available for filtration)

腎臟對藥物的排泄:腎絲球過濾

- 藥物過濾的量取決於血中濃度藥物, 蛋白質的結合度, 與腎絲球過濾速率(GFR)
- 藥物分子量小於 6,000D 較易過濾

腎臟對藥物的排泄:腎小管分泌

- 弱酸路徑(Weak acid pathway):

慢性腎衰竭病患體內增加的有機酸會與某些藥物競爭(e.g. furosemide, thiazides, penicillins, cephalosporins, sulfonamides, salicylates, probenecid)

- 弱鹼路徑(Weak base pathway):

某些鹼性藥物(cimetidine and trimethoprim)會減少creatinine的清除率

腎臟對藥物的排泄:腎小管再吸收

- 非極化(脂溶性)藥物較極化(水溶性)藥物
易在腎小管再吸收
- Aspirin中毒時可將尿液鹼化以增加腎臟
對 salicylic acid 的排泄

慢性腎衰竭病患的藥物反應

- 病患對安眠藥和鎮定劑較敏感
- 合併利尿劑治療高血壓效果較好
- Aspirin 和 NSAID較易引起腸胃出血
- 使用NSAID較易引起水份滯留

慢性腎衰竭病患的藥物反應

- Digoxin的副作用較易發生
- 合併使用保鉀利尿劑,血管張力素轉化酶抑制劑(ACEI) /血管張力素II受體阻斷劑(ARB)易發生高血鉀
- 酸中毒(Acidosis)會影響某些藥物的作用

慢性腎衰竭藥物處方的一般原則

慢性腎衰竭藥物處方的一般原則

- 使用有絕對適應症的藥物
- 選擇沒有或極少腎毒性的藥物
- 使用專為腎衰竭建議的劑量調整表；如沒有劑量調整表則依腎衰竭程度評估安全劑量與給藥時間

慢性腎衰竭藥物處方的一般原則

- 需要時檢查血中藥物濃度來調整劑量
- 避免長期使用可能造成傷害的藥物
- 隨時監測臨床上藥物的效果與毒性反應

慢性腎臟病患藥物處方注意事項

- 病患的腎功能如何？會不會改變？
- 藥物有多少比率經由腎臟排泄？
- 藥物的代謝產物是否具有藥物作用或毒性？會不會在腎衰竭的病患堆積？
- 劑量要不要做調整？
- 病患是否接受透析治療？

Step 1: 評估腎功能

$$\text{Calculated Ccr} = \frac{(140 - \text{age}) \times \text{ideal body weight (Kg)}}{72 \times \text{Serum creatinine (mg/dl)}}$$

(In women, the result is multiplied by 0.85)

Step 2: 藥物劑量是否須調整

- 藥物有極少副作用或與劑量無關：
一般劑量無需調整或減半給藥
- 藥物具毒性和較窄的安全範圍：
依照腎功能多少調整
- 藥物的毒性和有效性與藥物濃度有關：
依臨床反應與血中濃度做調整

Step 3: 投予劑量 (Loading dose)

- It usually **does not vary much** from the dose given to patients with normal renal function.
- **Digoxin:** 50-75% of the usual loading dose should be given because of its reduced V_D in renal failure.
- **Aminoglycosides:** 75% of the usual loading dose in patients with significant volume depletion superimposed on renal failure

Step 4: 維持劑量

(1) 調整給藥劑量 (Dose):

$(\text{Patient's Ccr} / \text{Normal Ccr}) \times \text{Normal dose}$

(2) 調整給藥間隔 (Dosing interval):

$(\text{Normal Ccr} / \text{Patient's Ccr}) \times \text{Normal interval}$

Step 5: 檢查血中藥物濃度

Aminoglycoside antibiotics

Anticonvulsant

Carbamazepine

Phenytoin

Cardiac glycosides (digoxin)

Cyclosporin

Lithium

Theophylline

Step 6: 藥物的成份是否堆積(1)

- **Sodium:** Ampicillin (3.0mEq/g), Oxacillin (2.5mEq/g), Carbenicillin (4.7mEq/g), Cephalothin (2.4mEq.g), antacids, Kayexalate (1.5mEq/g), oral hyperalimentation fluid
- **Potassium:** Salt substitutes, blood transfusions, potassium-sparing diuretics, potassium penicillin (3mEq/milion unit), oral hyperalimentation fluid
- **Magnesium:** Laxatives, antacids

Step 6: 藥物的成份是否堆積(2)

- **Urea:** Glucocorticoids, tetracyclines, hyperalimentation, protein
- **Acid:** Acetazolamide, NH_4Cl , aspirin, ethanol, paraldehyde
- **Alkali:** Antacids, carbenicillin, licorice, tobacco, oral hyperalimentation
- **Water:** NSAIDs, oral hypoglycemics, clofibrate, cyclophosphamide, carbamazepine

Step 7: 藥物的代謝產物是否有作用

Drug	Metabolite	Effect of metabolites
Allopurinol	Oxypurinol	? Cause of rashes
Clofibrate	Chlorophenoxy- isobutyric acid	Muscle damage Neuropathy
Nitroprusside	Thiocyanate	Toxic syndrome
Procainamide	N-Acetyl procainamide	Antiarrhythmia
Morphine	Morphine-6- glucuronide	Prolongs analgesic Respiratory depression

Step 8: 藥物的透析清除率

- Molecular weight < 500 D
- High water solubility
- Small volume of distribution
- No erythrocyte partitioning
- Low non-renal elimination

藥物引起腎毒性的因素

- 病患因素:
 - Kidney disease
 - Decrease ECV/increase vascular resistance
- 藥物因素:
 - Nephrotoxicity, Immunogenicity
 - Vasoconstrictive, Hypersensitivity
- 醫師因素:
 - Dosing, Duration, Mixing, Monitoring

藥物引起的腎臟傷害

- 腎臟直接的傷害(Direct renal damage)
- 減少腎臟血流(Reduction in renal blood flow)
- 水份與電解質異常
(Water and electrolyte disorder)
- 改變腎功能(Altered renal function)
- 造成腎臟阻塞(Renal obstruction)

慢性腎臟病患特別藥物使用

慢性腎臟病患特別藥物使用

- 利尿劑 (Diuretics)
- 降血壓藥物
- 抗生素 (Antibiotics)
- 止痛藥
- 口服降血糖藥

利尿劑: Acetazolamide (Diamox)

- 作用位置:近端小管
- 臨床用途:青光眼
- 副作用:會增加代謝性酸中毒
- 慢性腎衰竭病患:作用差,不建議使用

利尿劑: Furosemide (Lasix)

- 作用位置: 亨利氏小管
- 臨床用途: 治療水腫
- 副作用: 具耳毒性, 低血鉀, 高尿酸
- 慢性腎衰竭病患: 效果較其他利尿劑好

利尿劑: Thiazide

- 作用位置:遠端小管
- 臨床用途:治療高血壓
- 副作用:低血鉀,低血鈉,高尿酸
- 慢性腎衰竭病患:效果差

利尿劑: Spironolactone, Amiloride

- 作用位置:遠端, 集尿小管
- 臨床用途:治療水腫,心臟衰竭
- 副作用:高血鉀,男性女乳症
- 慢性腎衰竭病患:避免使用

降血壓藥物 (1)

- β -Blockers: Atenolol, Nadolol, Carteolol, Betaxolol 要減量
- α -Blockers: 不要減量
- 鈣離子阻斷劑: 不要減量
- Methyldopa: 延長給藥間隔
- Reserpine: 避免使用 (sedation. GI bleeding)

降血壓藥物 (2)

- 血管張力素轉化酶抑制劑(ACEI)要減量(除了Fosinopril)
- 合併使用利尿劑增加降壓效果
- 副作用:高血鉀,咳嗽(5-30%),急性腎衰竭(好發於腎動脈狹窄或體液不足的病人),腎病症候群(Captopril)
- 血管張力素II受體阻斷劑一般不需減量

抗生素 (I)

Drug	Type of renal damage (if nephrotoxic)	Hazards of excess accumulation
Aminoglycosides	Renal tubular necrosis	Ototoxicity Further renal damage Neuromuscular blockade
Amphotericin B	Renal tubular necrosis	
Cephalosporins	Interstitial nephritis (rare)	CNS toxicity Coagulopathy
Penicillins	Interstitial nephritis	Convulsions Hemolytic anemia
Erythromycin		CNS toxicity Ototoxicity

抗生素 (II)

Drug	Type of renal damage (if nephrotoxic)	Hazards of excess accumulation
Vancomycin	Interstitial nephritis	Otoxicity Delayed-onset neutropenia
Sulfonamides	Renal tubular obstruction	Hypoglycemia
Acyclovir	Renal tubular obstruction	CNS toxicity
Nitrofurantoin*	Renal tubular necrosis	Peripheral neuropathy
Tetracyclines*		Worsening uremia & acidosis

*Avoid use in renal failure

止痛藥 (Aspirin)

- 長期單獨使用不會增加尿毒症的機會
- 過量使用有可能影響腎功能
- 下列患者避免使用:腎功能異常,急性腎絲球炎,身體缺鈉(Na depletion),肝硬化合併腹水,心臟衰竭的小孩
- 合併使用Acetaminophen會增加尿毒症的機會(5-18倍)

止痛藥 (Acetaminophen)

- 長期單獨使用有可能增加尿毒症的機會
- 過量使用有可能造成腎臟乳突壞死(renal papillary necrosis)
- 偶爾使用不會影響腎功能
- 腎功能異常病患首選非麻醉性止痛藥

止痛藥 (NSAID)

- 目前無確切證據證明長期服用NSAID增加尿毒症的機會
- 下列患者應小心使用:腎功能異常,高血壓,心臟疾病,肝臟疾病,老年人(>65歲),併用利尿劑
- 接受醫師指示服用,避免長期使用

NSAID 引起的腎臟病變

Kidney Toxicity

Mechanism

Risk factors

Acute renal failure

Loss of counterregulatory
prostaglandins

Plasma volume contraction
Congestive heart failure,
Cirrhosis and ascites

Sodium retention

Loss of natriuretic prostaglandins

Unknown

Potassium retention

Hyporenemic hypoaldosteronism

Concomitant defects in
potassium homeostasis

Water retention

Enhanced antidiuretic hormone
Increased medullary tonicity

Unknown

**Acute interstitial
nephritis**

Reactive arachidonic acid
metabolite

Unknown

Chronic renal failure ?

口服降血糖藥

Class	Examples	Mechanism	Risk of hypoglycemia	Use with renal impairment
Sulfonylureas	glyburide glipizide	insulin secretion	All	Yes, need dosage adjustment
Thiazolidinediones	troglitazone	insulin resistance	Rare when used alone	Yes, dose adjustment
Biguanides	metformin	hepatic glucose production	Minimal	Contra-indicated
α -Glucosidase	acarbose	carbohydrate absorption from GI	Not (monotherapy)	Cautiously may need dosage adjustment

keywords

- Chronic renal failure
- Treatment
- Uremia