

## الكلية والأدوية

د. قصي حسن

01

محتوى مجاني غير مخصص للبيع التجاري

25/11/2021

باطنة كلية | Nephrology

RB Medicine

## السلام عليكم ^\_^

نبدأ معكم أصدقاءنا بالمحاضرة الأولى من قسم الدكتور قصي حسن، نتحدث فيها عن الأذيات المتعلقة بالأدوية شائعة الاستخدام، وقد نوّه الدكتور إلى أهمية هذه المحاضرة لأي طبيب، فأبي طبيب يجب أن يعلم تأثيرات ومخاطر الدواء قبل وصفه لمريضه..

**الاختلاف عن الأرشيف:** الأفكار مطابقة بالمجمل، مع تحسينات بالشرح وبعض التصويبات..

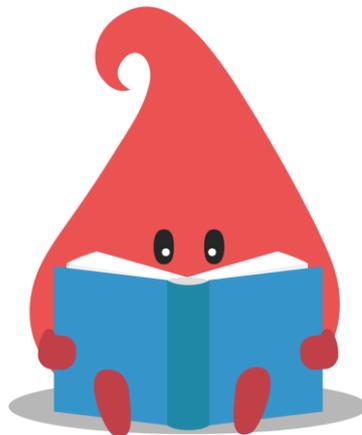
وكالعادة قمنا بوضع "هام" إلى جانب الفقرات الهامة..

باسمه تعالى نبدأ..

## فهرس المحتويات

الصفحة	الفقرة
2	قواعد عامة
3	آليات الأذية الكلوية
11	الأذيات الكلوية الخاصة بكل مادة
17	استخدام الأدوية لدى مرضى الداء الكلوي المزمن (للاطلاع)

يطلب الدكتور بما يريد في السلايدات، وكل ما وُضِع بجانبه نجمة\* فهو من كلام الدكتور في المدرج.



ALKAMAL



1212050318

## قواعد عامة

- ❖ يخضع الدواء بدخوله الجسم لكل من: الامتصاص - التوزع - الاستقلاب - الإطراح.\*
- ❖ وقبل أن يُطرح الدواء خارج الجسم لابد وأن يمر بإحدى محطتين هما: الكبد والكلى.\*
- ❖ يكون إطراح المواد عبر الكلى إما:\*
- ↳ **إطراح كلي:** عن طريق الكلى (وهو حال أغلب الأدوية).
- ↳ **إطراح جزئي:** كأن تستقلب في الكبد ثم تُطرح في الكلى، أو يُطرح جزء منها عبر الكلى.

## الأدوية والسمية الكلوية:

- ❖ تعتبر الكلى مصفاة لكثير من الأدوية (الفموية والوريدية) فهي بذلك عرضة للأذية نظراً لتمامها مع هذه المواد.\*
- ❖ قد تملك بعض الأدوية نمطين من السمية الكلوية: نمط **حاد** ونمط **مزمن** (وكل نمط بألية مختلفة)، مثالها: السيكلوسبورين والتاكروليموس.
- ↳ تحدث الأذية الكلوية **الحادة** بألية ما قبل كلوية ومرتبطة بزيادة تركيز الدواء في الدم بينما تحدث الأذية **المزمنة** بسبب تليف خلالي وضمور أنبوبي.
- ❖ قد يؤدي الدواء نفسه إلى إحداث الأذية الكلوية بعدة آليات، وأهم هذه الأدوية **مضادات الالتهاب الستيروئيدية NSAIDs** (وسندرسها بالتفصيل في هذه المحاضرة).
- ❖ تزيد **مشاركة عدة أدوية** معروفة بسميتها الكلوية من نسبة حدوث وشدة هذه السمية (كمشاركة الـ NSAIDs والجنتاميسين أو المدرات مع المواد الظليلة\*).

## عوامل الخطر لحدوث الأذية الكلوية الدوائية

- تزيد هذه العوامل من نسبة حدوث الأذية الكلوية ومن شدتها، وهي:
- **العمر < 60 سنة:** حجم الكلية يصغر تدريجياً بدءاً من هذا العمر، كما تنقص التصفية الكلوية\*.
- **وجود داء كلوي سابق:** قصور كلوي مزمن أو اعتلال كلوي (مثل مرضى السكري وزرع الكلية).
- استخدام **جرعات عالية من الأدوية** (مثل التاكروليموس\*).
- استخدام **أكثر من دواء** سام كلويًا بوقت واحد (بروفين مع جنتاميسين مثلاً\*).
- مرضى **الورم النقوي العديد Multiple Myeloma:** فقد يترافق مع اعتلال الكلية بفرط كالسيوم الدم وفرط حمض البول والتجفاف والداء النشواني وبيلة بروتينات بنس جونس، إذ يؤدي الورم النقوي العديد إلى أذيات كلوية مختلفة في 80٪ من الحالات. (الشرح أرشيف\*) (هام)

والآن سنذكر الأذيات الكلوية مُصنَّفةً حسب آلية حدوثها أولاً، ثم سنفصل في الأذيات التي تحدثها بعض هذه الأدوية كل على حدة...

## آليات الأذية الكلوية

تحدث الأذية الكلوية الدوائية الحادة بثلاث آليات أساسية هي:

- أذية قبل كلوية Pre-renal.
- أذية برانشيمية Intra-renal.
- أذية بعد كلوية Post-renal.

### الأذية الكلوية الدوائية الحادة ما قبل الكلوية (Pre-renal) (هام)

تحدث بثلاث آليات تشترك فيما بينها بانقاصها للتروية الكلوية:

#### 1. آلية نقص الحجم:

- ✓ حالة نقص الصوديوم (نقص الحجم خارج الخلوي)\*، كما عند إعطاء مدرات للمريض (مدرات العروة أو الثيازيدية) بشكل غير مراقب وبدون تعويض للسوائل فتؤدي إلى حالة نقص حجم.
- ✓ يؤدي نقص الحجم إلى العطش عند المريض، لكن كما نعلم فمنعكس العطش يضعف مع التقدم بالسن فلا تعوّض السوائل\*، ولهذا يحدث نقص الحجم بشكل أكبر لدى المسنين.

#### 2. نقص النتاج القلبي:

- ✓ لا يكون هناك نقص حجم فعلي بل نقص في وصول الدم إلى الكلية لأسباب مختلفة\*.
- ✓ يحدث بأدوية مبطئة للقلب كحاصرات بيتا، حاصرات الكلس (فيراباميل وديليتيازم).

#### 3. نقص تروية كلوية (آلية تقبّض وعائي):

- ✓ مضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDs. (تثبّط البروستاغلاندينات فتقبّض الشريان الوارد\*)
- ✓ مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتنسين ACEI أو حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين 2 ARBs.
- (ذكر الدكتور إحداثها لتقبّض وعائي\*، وحسب المرجع فالآلية توسع الشريان الصادر،  $\downarrow$  GFR).
- ✓ السيكلوسبورين والتاكروليموس. هي مثبطات مناعة تُعطى بعد زراعة الأعضاء كالكلية، ويمكن أن تُعطى لمرضى التهاب الكبد والكلية، تقبّض الشريان الوارد أيضاً. (الشرح أرشيف\*)

يجب إعطاء مثبطات المناعة بتراكيز محددة ومعايرة الدواء في الدم، فارتفاع تركيزه يؤدي إلى أذية كلوية، أما نقصه فقد يؤدي لرفض الزرع. (أرشيف\*)

## تزداد خطورة حدوث الأذية ما قبل الكلوية في الحالات التالية:

- **مشاركة أكثر من دواء.** (كمشاركة المدرات مع التاكروليموس مثلاً. \*)
- **مريض لديه تحفاف لأي سبب كان.** (كالإقياءات والإسهالات. \*)
- **المرضى المصابين بقصور قلب.** (إذ ينقص قصور القلب من التروية الكلوية، وبتناول المريض الزائد للمدرات سيزداد نقص التروية الكلوية. \*)

مثال هام: عند مريض قصور قلب يتناول مجموعة من الأدوية (مثل ACEI) وحصل لديه إسهال شديد، يجب إيقاف ال ACEI كونها تعيق معاوضة الكلية (أي تمنع تشكل الأنجيوتنسين والألدوستيرون اللذان يحافظان على قيم ال GFR). (أرشيف)

## التدبير:

- **إيقاف الدواء** أو الأدوية المسببة.
- **الإمهاء الجيدة** لإعاضة الحجم خارج الخلوي، والتي عادةً تكون بسيروم ملحي (يحتوي Na).

النتيجة	الآلية	الدواء
نقص التروية الكلوية	نقص الحجم	المدرات
	نقص النتاج القلبي	حاصرات بيتا - حاصرات الكلس
	تقبض الشرين الوارد	NSAIDs - سايكلوسبورين وتاكروليموس
	توسيع الشرين الصادر	ACEI - ARBs

## الأذية الكلوية الدوائية الحادة البرانشيمية

- ❖ تحدث الأذية البرانشيمية بأليات متعددة، وقد تحدث بعض الأدوية أذية بأكثر من آلية.
- ❖ قد تكون الأذية على مستوى **الأنابيب** أو **الخلال** أو **الكيب** أو جميعها وتتضمن ما يلي:
  - ⚡ نخر أنبوبي حاد ناجم عن سمية أنبوبية مباشرة (الأهم والأشيع).
  - ⚡ نخر أنبوبي حاد ناجم عن سمية أنبوبية غير مباشرة.
  - ⚡ التهاب كلية خلالي حاد.
  - ⚡ سمية أنبوبية خلالية.
  - ⚡ أذية كبية بآلية مناعية.
  - ⚡ اعتلال أوعية دقيقة خثري.

## أولاً: نخر أنبوبي حاد ناجم عن سمية أنبوبية مباشرة

يترسب الدواء ذاته في الأنابيب وخاصة **الأنبوب القريب** فيحدث تخرب في خلايا الأنبوب ينتهي بالنخر الأنبوبي الحاد.

### من الأدوية المسببة لهذه الأذية:

- **مركبات الأمينوغليكوزيدات** (مثلاً الجنتاميسين وهو الأشيع والأعلى سميةً، وتختلف شدة أذية الأمينوغليكوزيدات حسب كمية الجذور الأمينية فيها، فمثلاً، يحوي الأميكاسين على جذور أمينية أقل من الجنتاميسين وبالتالي يكون أقل سميةً\*). (هام)
- **المواد الظليلة اليودية** (كالمُستخدمة في تصوير الطبقي المحوري أو تصوير الكلية الظليل\*).
- **السيبلائين** (علاج كيميائي للأورام، لا سيما أورام الرئة\*).
- **الأمفوتريسين-ب** (مضاد فطري\*).

يزيد الإعطاء المتشارك للأمينوغليكوزيد والفورسيميد من الأذية الكلوية.

### الأعراض السريرية والعلامات المخبرية: (هام)

- ارتفاع الكرياتينين نتيجة **الأذية البرانشيمية الحادة**، دون بيلة بروتينية أو دموية **عادةً**<sup>1</sup>.
- قد نشاهد **أسطوانات بنية مصطبغة** بفحص البول والراسب (وهي مميزة للنخر). (أرشيف\*)
- قد يحدث **شحح بول** أحياناً وقد لا يحدث، تبعاً لنوع الدواء (شحح البول ليس علامة رئيسية\*).

تكون الأذية **عكوسة** في هذه الحالة عدا بعض الحالات الشديدة. (أرشيف، هام)

### قد تحدث تبدلات خاصة بالدواء:

- **في السمية بالسيبلائين:** نلاحظ بيلة الكالسيوم والمغنسيوم<sup>2</sup>.
- **في السمية بالأمفوتريسين-ب:** نلاحظ الحمض الأنبوبي (البعيد خاصةً) ونقص البوتاسيوم، لذلك يجب تعويض البوتاسيوم في هذه الحالة.

<sup>1</sup> وقد نوه الدكتور إلى إمكانية حدوث بيلة بروتينية في هذه الحالة. (أرشيف)

<sup>2</sup> يحدث نقص في الكلس والمغنيزيوم، ومنه عند مريض ورم رئة يُعالج بالسيبلائين، نضيف له المغنيزيوم والكالسيوم عند الإعاضة بالسوائل.\*  
بقية الملاحظة من الأرشيف: لكن حقيقة لا يهمنا كثيراً البحث عن البيلة الكلوية حيث أننا عملياً نعلم من قصة المريض أنه يأخذ علاجاً كيميائياً، وما يهمنا في هذه الحالة هو استقصاء الكرياتينين لتقييم الوظيفة الكلوية.

## التدبير والعلاج:

- إيقاف الدواء المسبب مع الإمهاء الجيدة عند اللزوم.
- القبول في المشفى (فقد تتطور الأذية الكلوية وتصبح غير قابلة للتراجع\*).
- علاج محافظ للقصور الكلوي مع تحال دموي عند الحاجة.
- يجب التركيز دائماً على التدابير الوقائية. (أرشيف\*: مثلاً عند إعطاء الجنتاميسين يجب مراقبة الكرياتينين كل 3 أيام)

## ملاحظات: (أرشيف)

- يعدّ الجنتاميسين والفلوروكينولون أدوية **داخل خلوية**، أي تدخل إلى داخل خلايا الأنابيب وتبقى لفترة طويلة تمارس تأثيرها الذي ينخفض مع انخفاض التركيز.
- يجب مراعاة الآثار الجانبية للدواء ومضادات الاستطباب فمثلاً: مركبات الفلوروكينولون مضاد استطباب للنساء الحوامل والأطفال.

## ثانياً: النخر الأنبوبي الحاد الناجم عن سمية أنبوبية غير مباشرة

يقوم الدواء بتفعيل حدثية في مكان ما من الجسم، وهذه الحدثية هي السبب في إحداث الأذية الكلوية أي لا تحدث أذية الخلية بسبب الدواء بحد ذاته.

## آليات حدوث الأذية غير المباشرة:

تحدث بالانحلال العضلي أو الانحلال الدموي أو بيبة البلورات:

## 1. الانحلال العضلي:

تحدث بعض الأدوية نخرًا عضلياً يحرّر **الميوجلوبيين** فيترسّب في الأنابيب ويحدث النخر، مثالها:   
 ↳ الستاتينات (خافضات كوليسترول، مثل: الأتورفاستاتين\*). (هام)   
 ↳ الفيبرات (خافضات شحوم ثلاثية TGA\*).

## 2. الانحلال الدموي:

يحدث انحلال كريات حمراء فيتححرر **الهيموغلوبين** ويترسب في الأنابيب، ومن الأدوية المسببة:   
 ↳ ريفامبيسين.   
 ↳ الكينين (أرشيف\*: قليل الاستخدام).   
 ↳ الكوتريموكسازول (أرشيف\*: يُستخدم بكثرة وتزداد شدة هذه الأذية بوجود عوز G6PD).

## 3. بيلة البلورات:

- تساهم بعض الأدوية بتشكّل بلورات ضمن البول تترسب في الأنابيب وتحدث الأذية، منها:
- الأسكلوفير.
  - الميثوتركسات.
  - الفوسكارنيت.
  - الإندينايفير.

يساعد التجفاف على حدوث بيلة البلورات لذلك يجب أن يُرفَق تناول هذه الأدوية مع إمامة جيدة بشرب الماء أو بإعطاء السيرومات. (أرشيف\*)

التظاهرات السريرية والأعراض المرافقة:<sup>3</sup>

- ارتفاع كرياتينين نتيجة **قصور كلوي حاد، مع بيلة حمراء** (خضاب وميوغلوبين). عكس المباشرة
- في الانحلال العضلي (خاصة الستاتينات) ← **ألام عضلية** (يذكر المريض أنه منهك\*).
- في حال انحلال الدم ← **أعراض فقر دم**.

## التشخيص:

- في الانحلال العضلي: ارتفاع الميوغلوبين، LDH، CPK.
- في الانحلال الدموي: فقر دم انحلاي (ارتفاع البيليروبين) مع ارتفاع LDH والشبكيات في الدم.

## التدبير والعلاج:

- **إيقاف الدواء** مع **الإمامة الجيدة** (بحيث تكون كمية البول أكثر من 3 ليتر يومياً).
- **قلونة البول** بإعطاء سيروم بيكربونات الصوديوم؛ لأن الإمامة مع القلونة تزيد من انحلال الميوغلوبين أو الهيموغلوبين (وتنقص من ترسبهما) وبالتالي تقلل من الأذية.

تذكر أنه يوجد فرق بين البيلة الدموية والبيلة الحمراء! (أرشيف)

- **البيلة الدموية** هي وجود كريات حمر وخضاب في البول.
- **البيلة الحمراء** تحدث لأسباب عديدة (كريات حمراء - أصبغة - أدوية - هيم...).

<sup>3</sup> نوه الدكتور إلى أن أسئلة الامتحان ستكون على شكل قصص سريرية (مثلاً مريض كان يتناول دواء معين فحدث لديه أذية كلوية حادة مع ألام عضلية شديدة ويكون ضمن الخيارات أحد أدوية الستاتينات أو الفيبرات -مثال هام-) وسنذكر في نهاية المحاضرة الأسئلة التي عرضها الدكتور.

ننبه المريض إلى أن الريفامبيسين قد يؤدي إلى بيلة حمراء طبيعياً (فهو يؤدي إلى تلون سوائل الجسم بشكل عام)، أما في حال حدوث البيلة الحمراء مع أعراض عامة وعدم تحسّن على العلاج، يكون السبب هو حدوث انحلال دم، حيث لم يتوقّف الأمر على البيلة الحمراء المعتادة. (أي ظهر الأثر السمي للدواء) (أرشيف)

### ثالثاً: التهاب كلية خلالي حاد

يحدث بألية تحسسية ولا علاقة له بالجرعة. (سيتم شرحه في محاضرة خاصة)

### رابعاً: سمية أنبوبية خلالية

تتعلق بجرعة الدواء المُعطى:

من الأدوية التي تسبب السمية الأنبوبية الخلالية:

سيدوفوفير.

تينوفوفير.

الليثيوم.

تؤدي لحدوث متلازمات أنبوبية، مثل:

الليثيوم ← بيلة تفهة كلوية المنشأ. (تكون في الأنبوب البعيد\*)

تينوفوفير ← متلازمة فانكوني. (خلل في الأنبوب القريب\*)

حمض أنبوبي بعيد\*.

قد تؤدي إلى حدوث تليف خلالي + قصور كلوي مزمن.

الوقاية:

تكون باستبدال الدواء أو إعطاء أقل جرعة فعالة (كما في الليثيوم إذ لا يمكن استبداله\*).

### خامساً: أذية كلية بألية مناعية

تحدث الأذية في هذه الحالة على مستوى الكبد الكلوية، فتؤدي إلى:

1. داء التبدلات الصغرى MCD:

✓ مضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDs.

✓ الإنترفيرون.

## 2. اعتلال الكلية الغشائي MGN:

- ✓ مضادات الالتهاب الستيرويدية NSAIDs +++ . (أهم صنف دوائي مسبب للاعتلال هذا\*)
- ✓ أملاح الذهب ود-بنسيلامين (نادرة الاستخدام، ولم تعد أملاح الذهب تستخدم أبداً، وغير مطلوبة للامتحان\*).

## العلاج:

إيقاف الدواء ومراقبة البيلة البروتينية.

## سادساً: أذية كلوية بالية إحداث اعتلال أوعية دقيقة خثري

تسبب بعض الأدوية اعتلال أوعية دقيقة في الكلية، ونجد أوعية كهذه في الكبد الكلوية، إذ تؤدي إلى ارتفاع في قيم الكرياتينين\*.

## من الأدوية المسببة لهذه الأذية: (هام)

- السيكلوسبورين والتاكروليموس.
- السييسبلاتين.
- الكلوبيدوغريل (مضاد تكدس صفيحات ونادراً ما تشاهد هذه الحالة\*).

## حالة سريرية\*:

مريض زرع كلية أُعطي مثبطات مناعة (سايكلوبورين وتاكروليموس) فتحسنت الوظيفة الكلوية (وانخفض الكرياتينين) لكن بعد عدة أيام عاود الكرياتينين الصعود وتدهورت الوظيفة الكلوية وحدث فقر دم انحلالي (مع غياب الأدلة على الرفض المناعي للكلية المزروعة كارتفاع الأضداد..). ففي هذه الحالة يكون السايكلوبورين والتاكروليموس هما السبب في هذه الأذية الكلوية (وخاصةً السايكلوبورين).

## التظاهرات السريرية والعلامات المخبرية:

- أذية كلوية حادة.
- فقر دم انحلالي مع كريات حمراء مقسمة.
- نقص صفيحات.
- ارتفاع LDH وشبكيات الدم.
- انخفاض شديد في الهابتوغلوبين.

التدبير والعلاج: (سلايدات)

- ✓ قد يحمل إيقاف الدواء خطورة الرفض، لذلك نقوم باستبداله بأدوية أخرى مثل:
  - ↳ (Anti-thymocyte globulin) ATG.
- ✓ قد تكون الفصادة (فصل البلازما) Plasmapheresis مفيدة في بعض الحالات.
  - والآن بعد أن انتهينا من فقرة الأذية البرانشيمية.. نعرض لكم الجدول التالي لمراجعة كل ما سبق ^\_^

العلاج	الأعراض السريرية	اسم الدواء	آلية الأذية	
إيقاف الدواء والإمهاء	Cr ↑ أسطوانات بنية بيلة Mg و Ca حمض أنبوبي + K ↓	الأمينوغليكوزيدات (الجنتاميسين). المواد الظليلة اليودية. السيسبلاتين. الأمفوتريسين-ب.	سمية أنبوية مباشرة	
إيقاف الدواء والإمهاء وقلونة البول	آلام عضلية ↑ميوغلوبين LDH, CPK ↑ بيلة حمراء، Cr ↑	الستاتينات. الفيبرات.	سمية أنبوية غير مباشرة	
	أعراض فقر دم انحلاي LDH ↑ وشبكيات Cr ↑، بيلة حمراء	ريفامبيسين. الكينين. الكوتريموكسازول.		انحلال دموي
	Cr ↑	الأسكلوفير، الميثوتركسات. الفوسكارنيت، الإندينايفير.		بيلة بلورات
أقل جرعة أو استبدال الدواء	بيلة تفحة متلازمة فانكوني حمض أنبوبي بعيد تليف خلالي وقصور مزمن	الليثيوم. تينوفوفير. سيدوفوفير.	سمية أنبوية خلالية	
إيقاف الدواء ومراقبة البيلة البروتينية	-	NSAIDs - إنترفيرون	MCD	كبيرة
	-	NSAIDs - أملاح الذهب د-بينسيلامين	MGN	
استبدال الدواء أو فصد البلازما	Cr ↑، LDH، شبكيات فقر دم انحلاي (كريات حمراء مقسمة) ↓ صفيحات ↓ الهابتوغلوبين	السيكلوسبورين والتاكروليموس. السيسبلاتين. الكلوبيدوغريل.	اعتلال أوعية دقيقة خثري	

## الأذية الكلوية الدوائية الحادة بعد الكلوية (الانسدادية الدوائية)

- ❖ تؤدي بعض الأدوية إلى حدوث **تليف خلف البريتوان** وبالتالي انسداد حالب بالجهتين، منها:
  - ❖ حاصرات بيتا.
  - ❖ الإرغوتامين.
  - ❖ الهيدرااليزين.
  - ❖ ميثيل دوبا.
- ❖ فتؤدي نتيجة ذلك إلى حدوث قصور كلوي انسدادية.
- ❖ تُشخص بالايكوغرافي.
- ❖ يكون العلاج بإيقاف الدواء ووضع قثطرة حالبية J Double في الجهتين.

## الأذيات الكلوية الخاصة بكل مادة

والآن سنفصل في الأذيات الكلوية لكل مادة أو دواء على حدة:

- ▲ تأثير NSAIDs.
- ▲ تأثير الأمينوغليكوزيدات.
- ▲ تأثير المواد الظليلة.
- ▲ تأثير المسكنات.

## تأثير مضادات الالتهاب الستيروئيدية NSAIDs على الكلية (هام جداً)

- وهي العدو الأكبر للكلية، فهي تؤثر على الكلية بكافة الآليات السابقة<sup>4\*</sup>، وهذه الآليات هي:
- A. نقص إنتاج البروستاغلاندينات الموسعة ← احتباس الماء والملح مع **ارتفاع توتر شرياني**.
  - B. تقبض الشرين الوارد ← أذية كلوية حادة (**قبل كلوية Pre-renal AKI**).\*
  - C. **النخر الأنبوبي الحاد** ← أذية كلوية حادة.
  - D. **التهاب كلية خلالي حاد**.
  - E. **متلازمة نفروية**: التهاب كبد وكلية غشائي MGN / داء التبدلات الصغرى MCD.
  - F. **اعتلال كلية بالمسكنات** ← أذية كلوية مزمنة (مع احتمالية حدوث **نخر حليمي حاد**).
  - G. **ارتفاع بوتاسيوم الدم**.

تذكر: تثبط مضادات الالتهاب الستيروئيدية أنزيمي السايكلوأوكجسيناز (سواء COX-1 و COX-2) وبالتالي تثبط اصطناع البروستاغلاندينات.

<sup>4</sup> أي أنها تصيب الأوعية والأنابيب والخلل والكبد والحليمات.

## اعتلال الكلية بالمادة الظليلة (هام جداً)

## التعريف:

- هو ارتفاع كرياتينين الدم خلال **24-72 ساعة** بعد حقن المادة الظليلة (وهي مواد يودية تستخدم عادةً في الـ CT أو تصوير الكلية الظليل كما ذكرنا\*)، ويعدّ أسرع أسباب الـ AKI\*.
- انخفاض معدّل حدوث اعتلال الكلية بالمادة الظليلة مؤخراً لعدة أسباب منها\*:
  - ⚡ وعي الأطباء لهذه المشكلة وتجنبها.
  - ⚡ إنتاج مواد ظليلة بحلوية منخفضة قريبة من حلوية البلازما (290 mOsm/kg) بدلاً من المواد السابقة ذات الحلوية المرتفعة (2000 mOsm/kg)<sup>5</sup>.

## الآلية الإمبرازية:

- **سمية أنبوية مباشرة:** حيث تتركز هذه المواد **داخل** خلايا الأنبوب البولي، ونتيجةً لحوليتها العالية مقارنةً بحلوية الدم والبول تقوم بقبط الماء لداخل الخلايا وتؤدي لانفجارها\*.
- **تقبّض وعائي (في الشريينات الواردة\*)** ونخر أنبوبي حاد.

## التظاهرات:

- ارتفاع كرياتينين الدم **بشكل عكوس\*** (هام)
- **بيلة بروتينية متوسطة الشدة** دون بيلة دموية.

**كقاعدة، يحدث تحسّن تدريجي خلال 2-3 أسابيع** <sup>سلايدات</sup> (نظراً لقدرة الخلايا الأنبوية على الشفاء والتجدد الذاتي\*) لكن المريض الذي يعاني من قصور كلوي مزمن قد يواجه خطر تفاقم حالته بشكل دائم وقد ينتهي به الأمر للغسيل\*.

## عوامل الخطر لاعتلال الكلية بالمادة الظليلة:

وتصنّف إلى عوامل متعلقة بالمريض وعوامل متعلقة بالمادة الظليلة:

## 1. عوامل متعلقة بالمريض:

- **قصور أو أذية كلوية سابقة** (كرياتينين مرتفع فوق 1.5 أو تصفية كلوية أقل من 30%) (العامل الأهم\*).

<sup>5</sup> والمتوافر لدينا هو متوسط الحلوية (600-800 mOsm/kg تقريباً).

- الداء **السكري** (حتى لو كان الكرياتينين < 1.2\*).
- العمر المتقدم < 70 سنة (فقر دم شديد، خضاب أقل من 9، تصفية كلوية منخفضة\*).
- قصور القلب (من الدرجة الرابعة)<sup>6</sup>.
- نقص الحجم (إقياءات أو إسهالات شديدة مثلاً\*).
- هبوط الضغط.

## 2. عوامل متعلقة بالمادة الظليلة:

- استخدام مادة ظليلة عالية الحلوية. (لم تعد تستخدم حالياً\*)
- حقن متكرر خلال أقل من 72 ساعة (كما في تتالي القثطرة التشخيصية والعلاجية\*).
- التصوير الشرياني (لأنها تصل بتراكيز أعلى من التصوير الوريدي إلى الكلية\*).
- كمية المادة الظليلة المحقونة (كتصوير الأبعد الذي قد يحتاج لـ 150 ml أو أكثر\*).

## الوقاية من اعتلال الكلية بالمادة الظليلة (إجراءات التحضير): (هام)

عندما يكون لدى المريض عوامل خطورة لاعتلال الكلية بالمادة الظليلة نقوم بتحضير المريض قبل الحقن كالتالي:

1. **الإمهاء بيكربونات الصوديوم أو بسيروم ملحي<sup>7</sup>**: وهي الأهم\*، وتبدأ قبل ساعة من الحقن وتستمر لمدة 6 ساعات بعد الحقن بمعدل 3 مل/كغ/الساعة.
2. استخدام **مادة ظليلة منخفضة أو أسوية الحلوية** (أسوية الحلوية هي الأفضل\*).
3. حقن **كمية قليلة** من المادة الظليلة > 100 مل.
4. إعطاء **أدوية واقية مرافقة<sup>8</sup>** مثل:

A. Uromethoxan (Mesna): يتركز ضمن الخلايا الأنوبوية فيمنع المادة الظليلة من الدخول وبالتالي يمنع إحداث الأذية. (الشرح\*)

B. N-Acetylcysteine. (أثبتت الدراسات عدم فعاليته\*)

5. **إيقاف بعض الأدوية**: المدرات ومثبطات الأنزيم القالب ACEI ومضادات مستقبلات الأنجيوتنسين 2 قبل يوم من الحقن (وقد نعطي مثبطات حمض البول\*).

<sup>6</sup> ملاحظة من الأرشيف: من الصعب تحضير مرضى قصور القلب الدرجة 4 بسبب عدم القدرة على تزويدهم بالإمهاء الكافية وذلك تجنباً لحدوث وذمة الرئة (ولكن هناك وسائل أخرى للتحضير سيرد ذكرها).

<sup>7</sup> السيروم الملحي\*، ولا فرق بين البيكربونات والسيروم الملحي كنتيجة سوى أن البيكربونات بحاجة للتحضير وبالتالي بحاجة لوقت لذا عادة ما نلجأ للسيروم الملحي، كما أننا نخفض معدل الإمهاء عند مرضى قصور القلب إلى 1 مل/كغ/ساعة تجنباً لوذمة الرئة. (أرشيف)

<sup>8</sup> يتم إعطاؤها اعتماداً على دراسة المائبة واحدة منذ عشر سنوات، وقد أعطت هذه المواد نتائج ممتازة. (أرشيف)

## ملاحظات:

- تحدث الأذية فقط في الإعطاء الوريدي، حيث لا تحدث الأذية الكلوية 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).\*
- نقوم دائماً بمعايرة الكرياتينين قبل أي حقن للمادة الظليلة، واعتماداً على النتيجة نقوم بالحقن أو لا، وحتى في الحالات الإسعافية (مثل القثاطر القلبية الإسعافية) يجب إجراء الكرياتينين كون معظم حالات الأذيات الكلوية بالمادة الظليلة تحدث في سياق القثطرة القلبية.\* (هام)

## الأذية الكلوية المحدثة بالأمينوغليكوزيدات (هام)

يتم قبط هذه الأدوية في الأنبوب القريب وتتراكم فيه لفترة طويلة مؤدية لسمية مباشرة بآلية تراكمية، وتحدث الأذية الكلوية بين اليوم 5-10 من بدء إعطاء الدواء.

## آلية الأذية الكلوية تتضمن:

- تضييق الشريان الكلوي الوارد والتأثير على استقلاب الفوسفوليبيد. (أرشيف\*)
- تزداد الأذية بزيادة الجرعة المعطاة وعند إعطاء جرعات متعددة بدل من جرعة وحيدة.

## التظاهرات:

لا يحدث شح بول عادةً، كما تنقص القدرة على تكثيف البول مع ضياع المغنيزيوم البولي.

## الوقاية:

- إعطاء جرعة واحدة يومياً ولفترة لا تتجاوز الأسبوع (وذلك في حال كان هو الدواء الوحيد الفعال)؛ ففي حال أعطينا 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).
- تجنب هذه الأدوية قدر الامكان وتجنب الاعطاء العشوائي: ففي حال كان لدى مريض ما إنتان بولي مستجيب على الجنتاميسين أو الفلوروكينولونات، فإننا نقوم بإعطائه فلوروكينولونات (أي لا نعطي الأمينوغليكوزيدات إلا إذا كانت الدواء الوحيد الفعال كما في التهاب الشغاف).
- إجراء معايرة للدواء في الدم في حال توافرها وبذلك نقلل السمية قدر الإمكان.

## اعتلال الكلية بالمسكنات (هام)

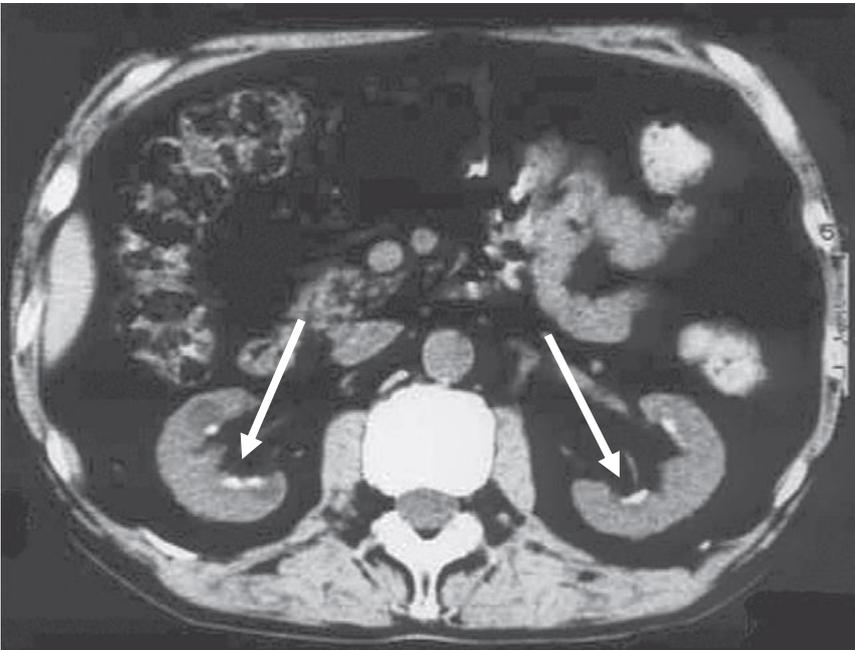
- ❖ تنجم عن تناول المفرط للمسكنات (أسبرين، باراسيتامول، NSAIDs).
- ❖ كما في حالات الصداع أو الآلام المفصليّة المزمنة\*.
- ❖ تعتمد الأذية على **الكمية المتناولة** أي عندما تتجاوز الكمية 1 كغ، فيؤدّي ذلك لنقص تروية في اللبّ الكلوي (لأنه الأكثر حساسية لنقص التروية والأكسجة\*) ويحدث ذلك إثر تناول المفرط للدواء على **فترات زمنية طويلة**.
- ❖ يعدّ أكثر شيوعاً لدى **النساء** ممّا هو عند الرجال (5-7 أضعاف). (هام)

## السير السريري:

- يكون التطور عادةً مزمن وغير عرضي. (البدء مخاتل ولا يأتي بشكل حاد غالباً\*)
- يحدث قصور كلوي مزمن مترقّ تتخلّله نوب من **النخر الحليمي الحاد** (يعطي الشكل الحاد\*) الذي قد يحدث قولنج كلوي حادّ.
- هناك خطورة لحدوث 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 **تعرج وعدم انتظام في حوافهما** كما تظهر عقابيل التكلس بعد النخر الحليمي (السهمين في صورة الطبقي).



صورة طبقي محوري تظهر  
كلّي صغيرة الحجم (نلاحظ  
التكلسات الصغيرة داخلها) كما  
تظهر حوافها المتعرجة

## العلاج:

- إيقاف الدواء.
- المراقبة الجيدة للمرضى الذين يتناولون المسكنات بشكل مزمن.

## القصة النموذجية للحالة: (أرشيف\*)

▪ سيدة بعمر 67 سنة تناول المسكنات منذ 12 سنة بسبب التهابات مفصالية لديها وفي الفترة السابقة زاد تناولها للمسكنات بسبب ألم وتشنج في العنق لديها، فحضرت إلى قسم الإسعاف بآلام شرسوفية، ومن ثم تبين من خلال التحاليل أن لديها ارتفاع شديد في الكرياتينين وفي الـ CT بدون حقن تبين صغر في حجم الكليتين مع تكلسات، تم تشخيص السيدة باعتلال كلية بالمسكنات وقرحة هضمية.

المادة	آلية الأذية	التظاهرات السريرية	العلاج أو الوقاية
المواد الظليلة	<ul style="list-style-type: none"> <li>• سمية مباشرة</li> <li>• نخر أنبوبي حاد</li> <li>• تقبض شريينات واردة</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ارتفاع Cr بشكل عكوس</li> <li>• بيلة بروتينية متوسطة الشدة</li> <li>• دون بيلة دموية</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• الإمهاء</li> <li>• مادة منخفضة أو أسوية الحلوية</li> <li>• كمية قليلة من المادة (&gt;100 مل)</li> <li>• أدوية واقية</li> <li>• إيقاف بعض الأدوية</li> </ul>
الأمينوغليكوزيدات	<ul style="list-style-type: none"> <li>• تضيق الشرين الوارد</li> <li>• التأثير على الفوسفوليبيدات</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• نقص القدرة على تكثيف البول</li> <li>• ضياع Mg البولي</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• جرعة وحيدة يومياً ولفترة لا تتجاوز الأسبوع</li> <li>• تجنب الدواء قدر الإمكان والإعطاء العشوائي</li> <li>• معايرة الدواء في الدم</li> </ul>
المسكنات	<ul style="list-style-type: none"> <li>• نقص تروية لبية</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• قصور كلوي مزمن</li> <li>• نوب من النخر الحليمي الحاد (ألم قولنجي حاد)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• إيقاف الدواء</li> <li>• مراقبة جيدة</li> </ul>

## استخدام الأدوية لدى مرضى الداء الكلوي المزمن (للاطلاع)

ذكرنا أن معظم الأدوية إطراحها كلوي، لذلك فقد يتغير العديد من مظاهر استتباب الدواء لدى مرضى الداء الكلوي المزمن:

### 1. الامتصاص:

- يتغير بسبب البيئة اليوريميائية وشيوع الغثيان والإقياء.

### 2. الاستقلاب:

- يتغير الاستقلاب الكبدي للأدوية قليلاً.
- كما ينقص الاستقلاب الكلوي للدواء بسبب العاملين التاليين:
  - **انخفاض تقويض الدواء:** كالأنسولين مثلاً وبالتالي تنخفض الحاجة للأنسولين لدى مرضى الداء الكلوي المزمن.
  - **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 السمية الدوائية والآثار الجانبية.

بالنسبة للفينيتوين 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 كالساليبيلات، 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 الثيازيدية.

## 7. نقص الطرح (الكوي للأدوية) (الأهم):

- يزيد من تركيز الدواء وبالتالي نحتاج لتخفيض الجرعة أو المباعدة بين الجرعات.
  - تزيد بعض الأدوية من إنتاج اليوريا كالستيروئيدات والنتراسيكلين.
  - عموماً في الداء الكلوي المزمن نقوم عند حاجة المريض للأدوية إما بتقليل جرعة الدواء أو المباعدة بين الجرعات أو نقلل عيار الجرعات. (أرشيف)
- عرض الدكتور في نهاية المحاضرة بعض الأسئلة المهمة المشابهة لما سيأتي في الامتحان، وذكر أنه يجب حفظ جميع الأدوية مع نمط الأذية التي تؤثر به على الكلية ويأتي السؤال على نمط (جميع الأدوية التالية تؤثر بطريقة ... ماعدا:...)

## الأسئلة ^ ^

A	<p>ما هو الدواء الذي يجب إيقافه مؤقتاً لدى مريض سكري ولديه <b>إسهالات حادة غزيرة</b> لتجنب حدوث الأذية الكلوية الحادة:</p> <p>A. مثبطات الأنزيم القالب ACEI . B. الأنسولين . C. الأملوديبين . D. الميتفورمين .</p>	1
<p><b>المناقشة:</b> إن المريض في هذه الحالة لديه نقص حجم (بسبب الإسهالات) وأهم الآليات المعاوضة هي جملة الرينين-أنجيوتنسين، وال ACEI تقوم بكسر تلك المعاوضة لذلك نوقف هذا الدواء وخاصة عند تحضير مريض لعمل جراحي قبل يوم من العملية (خصوصاً العمليات المتوقعة حدوث نزيف فيها، إذ سيكون الجسم بحاجة ماسةً لآلية معاوضة نقص الحجم ومنه نفضل إيقاف ال ACEI)، أما الأملوديبين وبالرغم من كونه دواء خافض للضغط (حاصر كلس) إلا أنه لا يتدخل بآلية معاوضة نقص الحجم، والأنسولين والميتفورمين لا علاقة لهما أبداً.</p>		
D	<p>مريض لديه نفروز بسبب اعتلال كلية غشائي و يعالج بالأدوية التالية: ACEi, ستاتين، مدرات عروة، سيكلوفوسفاميد وريدي، كوتريموكسازول - تريمتوبريم (للقاية من الإنتانات الانتهازية كما في المتكيس الكاريني*) حدث لديه <b>فقر دم انحلاي</b> مع أذية كلوية حادة، ما الدواء المتهم:</p> <p>A. سيكلوفوسفاميد . B. ACEI . C. ستاتين . D. كوتريموكسازول - تريمتوبريم .</p>	2
<p><b>المناقشة:</b> لأن D يؤدي لحدوث فقر دم انحلاي وقد يحصل بسبب A لكن بشكل أقل بكثير (قد يؤدي السيكلوفوسفاميد لفقر دم بآلية مختلفة عن طريق تثبيط نقى العظم).</p>		

D	مريضة 45 سنة راجعتك بعد أسبوع من وضعها على أدوية خافضة للضغط ودواء خافض للكوليسترول بآلام عضلية معممة و ارتفاع في الكرياتينين، ما هو الدواء المتهم برأيك: A. الأملوديبين. B. حاصرات بيتا. C. المدرات الثيازيدية. D. الستاتين.	3
<b>المناقشة:</b> ستاتينات = آلام عضلية (انحلال عضلي). (ذكر الدكتور أنه في حال شكت المريضة بعد وضعها على أدوية خافضة للضغط من دوخة وهبوط توتر وقوفي، فنتوقع وجود هبوط في النبض، ومنه يكون الدواء المتهم حاصرات بيتا من بين الخيارات هذه)		
B	مريض بعمر 50 سنة سكري منذ 10 سنوات، راجع باحتشاء عضلة قلبية حاد وباجة لقطرة قلبية اسعافية، ما هي الاجابة الصحيحة: A. يجب إجراء القثطرة بغض النظر عن الوظيفة الكلوية. B. يجب إجراء كرياتينين الدم قبل القثطرة القلبية. C. لا تتأثر الوظيفة الكلوية إطلاقاً بإجراء القثطرة. D. المادة الظليلة المستخدمة في القثطرة لا تؤذي الكلية.	4
<b>المناقشة:</b> يجب إجراء كرياتينين قبل القثطرة حكماً لتحري الوظيفة الكلوية خوفاً من حدوث الأذية الكلوية بالمادة الظليلة. (يجب تحري كرياتينين الدم قبل أي إجراء يحوي حقن مادة ظليلة)		
C	مريض لديه ارتفاع بكرياتينين الدم 2.3 مغ/دل وباجة لإجراء طبقي محوري مع حقن مادة ظليلة، ما هي الإجابة الخاطئة فيما يتعلق بتحضير هذا المريض: A. استخدام مادة ظليلة منخفضة أو أسوية الحلوية. B. إمالة بيكربونات الصوديوم قبل وبعد الحقن. C. حقن 300 مل من المادة الظليلة. D. إعطاء دواء Mesna قبل حقن المادة الظليلة.	5
<b>المناقشة:</b> يجب حقن كمية قليلة من المادة الظليلة > 100 مل.		
A	مريض 40 سنة يتناول دواء الألوبيرونول بسبب نوبة نقرس في مفصل الركبة منذ 5 أيام راجعك بطفح جلدي مع قلاع فموي <b>وارتفاع في كرياتينين الدم</b> ، ما هي الإجابة الخاطئة: A. يمكن الاستمرار بالدواء مع إعطاء البريدلون. B. يتعلق الأمر غالباً بالتهاب كلية خلالي حاد. C. في حال إجرائه يبدي فحص البول بيلة قيحية واسطوانات كريات بيضاء. D. قد ترتفع الحمضات في الدم.	6
<b>المناقشة:</b> لا يمكن الاستمرار باعطاء الألوبيرونول لأنه يؤدي إلى إحداث التهاب كلية خلالي حاد وفي هذه الحالة يجب إيقاف الدواء واستبداله.		

ختم المحاضرة.. لا تنسونا من صالح الدعاء ^\_^



**RBCs**