

Kronik Böbrek Hastalığında İlaç Kullanımı

Drug Use in Chronic Kidney Disease

ÖZ

Kronik böbrek hastalığı olan hastalar normal renal fonksiyonu olan hastalara göre birçok ilaca değişmiş farmakokinetik ve farmakodinamik cevap gösterebilir. Bu nedenle kronik böbrek hastalığı olan hastalarda ve özellikle diyaliz hastalarında etkili ve güvenli ilaç kullanımı zordur. Ayrıca bazı ilaçlar özellikle yüksek riskli böbrek hastalarında böbrek fonksiyonlarında daha da fazla bozulmaya yol açarak nefrotoksik etkiye sahip olabilir. Diyaliz hastalarında düşünülmesi gereken diğer bir problem belli ilaçlar için doz ayarlaması ve ek doz gereksinimine yol açan diyaliz işlemiyle bazı ilaçların uzaklaştırılmasıdır. Bu nedenlerden dolayı kronik böbrek hastalığının farklı evrelerindeki hastalarda uygun ilaç kullanımı ve doz seçimi uygulamak gereklidir. Son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle uygulanan diyaliz tedavileri de bazı ilaçların vücuttan uzaklaştırılmasına, dolayısı ile doz düzenlemesi gerekliliğine yol açabilmektedir. Biz derlememizde kronik böbrek hastalığında ve diyaliz hastalarında ilaç kullanımının temel kurallarını ana hatlarıyla belirtmeyi amaçladık.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Kronik böbrek hastalığı, İlaç, Hemodiyaliz, Periton diyalizi

ABSTRACT

Patients with chronic kidney disease may show altered pharmacokinetics and pharmacodynamic responses to many drugs in comparison to patients with normal renal function. Therefore, effective and safe drug usage is difficult in patients with chronic kidney disease and particularly in dialysis patients. Additionally, some drugs may have nephrotoxic effects leading to further deterioration in kidney function, especially in high-risk kidney patients. Another problem to be considered in dialysis patients is the removal of some drugs by the dialysis procedure itself, necessitating dose adjustments and additional doses for certain drugs. Due to of all these reasons above, it is necessary to practice appropriate drug use and carefully select patients in various stages of chronic kidney disease. In our review, we aimed to outline the fundamental rules of drug use in chronic kidney disease and dialysis patients.

KEY WORDS: Chronic kidney disease, Drug, Hemodialysis, Peritoneal dialysis

GİRİŞ

Geçmişten günümüze hekimliğin temel ilkelerinden biri etkili ve yeterli tedaviyi, hastaya zarar vermeden yapabilmeyi sağlamaktır. Ancak tüm önlemlere karşın tıbbi hatalara bağlı ölümler her geçen gün artmaktadır. James JT yaptığı bir çalışmada ABD’de tedavi süreçleri ile ilgili ve önlenbilir nitelikte ölümlerin yıllık sayısının 400.000’den fazla olduğunu tahmin etmektedir (1). Önlenbilir tıbbi hatalardan biri de hatalı ilaç kullanımımızdır. Uygun olmayan ilaç

kullanımları advers ilaç olaylarını (AİO), hastanede kalış sürelerini, dolayısı ile zaten güçlükle sürdürülebilen sosyal sağlık sistemi üzerine ek olarak mali yükü arttırabilir (2). Hastane yatışlarında önlenbilir AİO median oranları %35,2 (%18,7-73,2) olarak bulunmuştur ve bu olayların çoğu kullanılan ilaç dozları ile ilişkilidir (3,4). Doz hataları kronik böbrek hastalığı (KBH) ve diyaliz tedavisi evresinde olan hastalarda özellikle en önemli ilaç ilişkili problemlerin başında gelmektedir (5-8).

Funda SARI
Fettah Fevzi ERSOY

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nefroloji Bilim Dalı,
Antalya, Türkiye



Geliş Tarihi : 18.02.2016

Kabul Tarihi : 12.03.2016

Yazışma Adresi:

Funda SARI

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nefroloji Bilim Dalı,
Antalya, Türkiye

Tel : +90 242 249 67 23

E-posta : fundasari@gmail.com

KBH ve diyaliz tedavisi sürecinde ilaçların farmakokinetikleri (ilaç emilimi, dağılımı, proteine bağlanma, biyotransformasyon, renal ve diğer yollarla atılım) ve farmakodinamikleri değişmekte ve buna bağlı güvenli ve etkili ilaç kullanımı daha da zorlaşmaktadır. KBH hastalarında diabetes mellitus (DM), aterosklerotik hastalıklar, hipertansiyon, enfeksiyon gibi eşlik eden diğer hastalıkların da olması nedeniyle çoklu ilaç kullanımları ve buna bağlı olarak ilaç etkileşimleri, ilaçla ilişkili problemlerin riskleri de artmaktadır. Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) nedeniyle uygulanan diyaliz tedavileri de bazı ilaçların vücuttan uzaklaştırılmasına, dolayısı ile doz düzenlemesi gerekliliğine yol açabilmektedir. Ayrıca bazı ilaçlar nefrotoksik etkiye sahip olup özellikle riskli hastalarda böbrek fonksiyonlarında bozulmaya yol açabilmektedir. Rezidüel renal fonksiyonun korunabilmesi açısından diyaliz hastalarında da nefrotoksik ilaç kullanımından kaçınılması sıklıkla unutulmuş bir öneme sahiptir.

Tüm bu nedenlerle KBH'da uygun ilaç ve doz seçimi istenmeyen ilaç etkilerinden kaçınmak ve optimal tedaviyi sağlamak açısından son derece önemlidir. Biz bu makalede, KBH olan hastalarda ilaç kullanımının farmakokinetik prensipleri ve yaygın olarak kullanılan ilaçlar için özellikle dikkat edilmesi gereken önemli noktalarla ilgili bir derleme yaptık.

Kronik Böbrek Hastalarında İlaç Kullanımında Farmakokinetik Prensipler

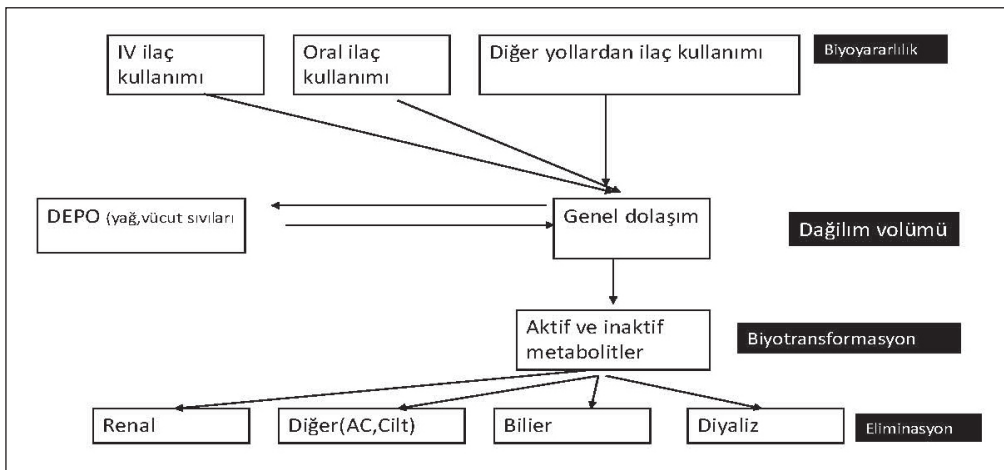
Farmakokinetik ilaçların emilim, dağılım, metabolizma ve vücuttan atılımını tanımlar (Şekil 1).

1. Emilim ve Biyoyararlılık

Emilim ilaçların uygulandıkları yoldan sistemik dolaşıma geçmeleri, biyoyararlılık ise sistemik sirkülasyonda bulunan ilaç dozunun oranı olarak tanımlanır. İntravenöz yolla verilen ilaçlar direkt sistemik dolaşıma katıldıkları için biyoyararlılıkları tam olup, intravenöz olmayan yollarla verilen ilaçlar ise sistemik sirkülasyona girmeden önce bir seri biyolojik membrandan geçmekte ve sadece bir kısmı sistemik sirkülasyona katılabil-

mektedir (9). Oral uygulama sonrası bazı ilaçlar karaciğerde ilk geçiş etkisine uğramakta ve bu etki emilimi azaltmaktadır. Gastrointestinal (GI) mukoza da emilim için önemli bir bariyerdir (10). İntestinal ve hepatik sitokrom (CY) P450 enzimleri veya bağırsak bakterileriyle ilişkili presistemik metabolizma yanı sıra ilacın kanda transportu ile ilgili serum albümin miktarı gibi transport aktivitesi ve ilacın alımı ve atımı arasındaki denge gibi faktörler de biyoyararlılığı etkiler. İlaçların emilim ve biyoyararlılığı KBH olan hastalarda özellikle yüksek bir değişkenliğe sahiptir (11,12). Bu hastalarda birçok nedenle ilaçların emilim ve biyoyararlılığı bozulabilir. SDBY olan hastalarda üre retansiyonuna bağlı bağırsaklardaki artmış ürenin bakteriyel üreazlar tarafından amonyak olarak hidrolize edilmesi intestinal sistemin pH değerini artırır (13). Artmış intestinal pH bazı ilaçların emilimini değiştirebilir. Vaziri ve ark.nın intestinal bariyer üzerine KBH'nın etkilerini araştırdıkları bir çalışmada üremide intestinal emilimle ilgili proteinlerin gen ekspresyonunda belirgin bir azalma tespit edilmiştir (14). İndol molekülleri gibi bağırsaktan kaynaklanan metabolitlere bağlanarak onların emilimlerini engelleyen ve sirkülasyondaki üremik toksinleri azaltan bir molekül olan AST-120 ile KBH'lı ratların tedavisi sonucunda ise intestinal epitelyal tight junction proteinlerinde kısmi bir düzelleme saptanmıştır (15,16). İlaçların bağırsak hücreleri içine giriş ve çıkışlarını sağlayan intestinal transport proteinleri de bağırsaklarda ilaç emiliminin primer belirleyicileri arasındadır. 5/6 nefrektomize KBH'lı ratlarda P-glycoprotein (Pgp) ve multidrug-resistance-related protein (MRP) isimli iki taşıyıcı proteinin ekspresyonları ve aktiviteleri azalmış olarak bulunmuştur. Bu azalma KBH'nda bazı ilaçların biyoyararlılığında artmaya neden olabilecek bir durumdur. Veau ve ark.nın yaptığı bir çalışmada ise intestinal transport protein aktivitesi KBH olan ratlarda azalmış olarak bulunmuştur (17).

Üremik hastalarda tükürükteki ürenin alkali etkisi dahi ilaçların emilimi azaltabilir. Yine üremiye bağlı bulantı ve kusma ilaç ve gastrointestinal mukoza arasındaki temas zamanını azaltarak ilaç emilimi bozabilir. KBH'na veya nefrotik sendroma bağlı gastrointestinal ödem oral yolla alınan



Şekil 1: İlaçların farmakokinetiği.

özellikle furosemid gibi sık kullanılan birçok ilacın emilimini sınırlandırabilir. Yaygın olarak reçete edilen kalsiyum tuzları gibi metalik bazlı fosfat bağlayıcılar ilaçlarla emilmeyen kompleksler oluşturabilirler. Kardiyak output değişiklikleri de KBH olan hastalarda sık görülmektedir. Özellikle karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına uğrayan ilaçların emilimi bu gibi hastalarda düşük kardiyak output nedeniyle değişebilir. KBH'na eşlik eden DM'a bağlı gastroentestinal otonom nöropati de ilaçların emilimini etkileyebilecek bir başka nedendir.

2. Dağılım

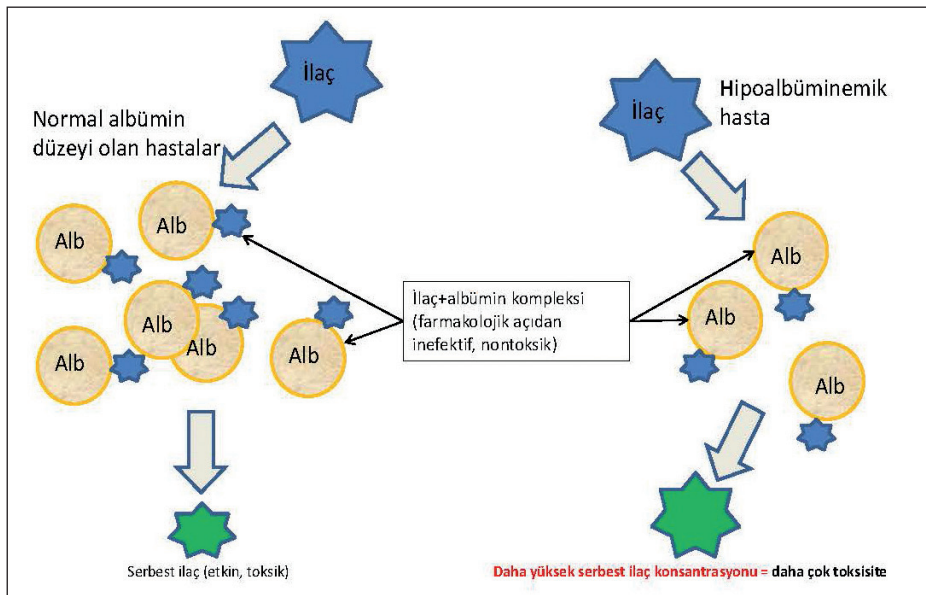
İlaçların emilim sonrası plazmadan ekstravasküler kompartmana yayılmasına "dağılım" denir. Her ilacın istenen plazma konsantrasyonuna ulaşması için gereken yükleme dozunu belirlemek amacıyla ilacın dağılacığı hacmi önceden bilmek ve belirlemek zorunluluğu vardır. Dağılım hacmi ilaca ve doku ile ilgili bazı faktörlere (ilacın suya ya da yağa bağlanma kapasiteleri, dokuya geçiş hızı, dokuda yayılma hızı, ilacın doku komponentlerine etkisi, plazma proteinlerine bağlanma oranı gibi) bağlıdır. Suda çözünen ilaçlar ekstrasellüler sıvının olduğu alanda sınırlı kalma eğilimindeyken, yağda çözünen ilaçlar dokulara penetre olma eğilimindedir ve bu grup ilaçların suda çözünen ilaçlara göre dağılım hacmi daha büyüktür. Ödem, asit, enfeksiyon varlığında suda çözünen ilaçların dağılım hacmi artmaktadır. Bu durumda ilaç etkin dozu için olağan dozlar yeterli gelmeyebilir. Tersine volüm kaybının belirgin olduğu durumlarda ise olağan dozun kullanılması ilacın yüksek kan konsantrasyonlarına yol açabilir (9).

Birçok ilaç kanda yoğun düzeyde albümin ve $\alpha 1$ asidik glikoprotein (AAG) gibi proteinlere bağlanır (11). Çoğunlukla bir ilacın serbest fraksiyonu esas farmakolojik etkisini gösterdiği kısımdır. Eğer proteine bağlanma azalır serbest fraksiyondaki artışa bağlı olarak ilaç dozu değişirse bile ilaç aktivitesi

artabilir (Şekil 2). Özellikle KBH'na bağlı hipoalbüminemisi ve/veya nefrotik sendromu olan hastalarda albümin değerinin düşük olması serbest fraksiyonun artmasına ve olağan dozlarda ilaç toksisitesinin ortaya çıkmasına yol açabilir. İndoksil sülfat, hippürik asit gibi proteine bağlı üremik toksinler ve inflamatuvar faktörlerin birikimi de ayrıca ilaçların plazma proteinlerine bağlanmasını azaltabilir ve ilaçların serbest fraksiyonunu benzer şekilde artırabilir (18). Albüminüri varlığında albümine bağlı ilaçlar da idrarla atılır ve dolaşımdan kaybolur. Bu durum özellikle nefrotik sendromlu hastalarda diüretik cevapsızlığının en önemli nedenlerinden biridir. Albümin genellikle asidik ilaçlara, AAG ise bazik ilaçlara zayıf olarak bağlanır. SDBY hastalarında albüminin tersine AAG kronik inflamasyonun sonucu olarak tipik olarak artar (19).

3. Metabolizma

İlaçların böbrek ve safra sistemi ile atılımını artırmak için enzimlerin etkisi ile kimyasal değişikliklere uğrayarak suda çözünen moleküllere dönüşmesine ilaçların metabolizması denir. İlaçların %73'ü ekskresyon öncesi metabolize olur (20). İlaç metabolizması büyük oranda karaciğerde ve CYP450 enzimleri aracılığıyla meydana gelmektedir. KBH olan insan ve hayvan çalışmalarında ilaçları metabolize eden enzimlerin fonksiyonlarında değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Orta ve ileri KBH olan ratlarda yapılan bir çalışmada CYP2C11 ve CYP3A2 enzimlerinin aktivitesinin hastalığın metabolik aktivitesiyle ilişkili olarak azaldığı bulunmuştur (21). Bu ve diğer birçok çalışma üremik toksinlerin CYP450 enzimlerinin ekspresyonunun azaldığını da göstermiştir (22,23). KBH olan hastalarda yapılan bir çalışmada ise S-warfarin metabolizması ile ilişkili CYP2C9'un azaldığı ve buna bağlı S-warfarin klirensinin azaldığı gösterilmiştir (24,25). Bu durum kumadin dozlarının ayarlanmasında sorunlar yaratabilmektedir.



Şekil 2: Albümin düzeyleri ile kandaki serbest ilaç miktarı ilişkisi.

4. İlaçların Vücuttan Atılışları (Ekskresyon)

İlaçların ve metabolitlerinin ekskresyonu için en önemli organ böbrektir. Böbrekler tarafından ilaç ekskresyon miktarının tayini “renal klirens” olarak ifade edilir. Total ilaç klirensi birim zamanda ilaçtan temizlenen plazma veya kan volümü olarak tanımlanır. İlaçların böbrekler yoluyla atılışları böbrek fonksiyonlarına ve renal kan akımına bağlıdır. Gerçekleşen renal ilaç klirensi ilacın glomerüler filtrasyon hızı (GFR), renal tübüler sekresyonu ve tübüler reabsorbsiyonunun dengeleri ile sağlanır.

Glomerüler filtrasyon ilacın moleküler büyüklüğüne, elektriksel yüküne, proteine bağlanmasına bağlıdır. İlaçların sekresyonu renal hastalıklarla değişir. Özellikle furosemid gibi tübüler sekresyona bağlı ilaçlar GFR azalmasına bağlı artmış organik asitlerle kompetisyona girmekte ve etkin olacakları tübüler lümen sekresyonları azalmaktadır.

Diğer bir ilaç atılış yolu bilier ekskresyondur. Hepatik ilaç taşıyıcıları genellikle bilier ilaç ekskresyonuyla ilişkilidir. Hastaların üremik serumlarının normal insan hepatositlerine enkübe edildiği bir çalışmada OATP1B1 ve OATP1B3 gibi ilaç taşıyan moleküllerin ekspresyonunun yaklaşık %60 azaldığı görülmüştür (26). Yine böbrek hastalıklı ratlarda taşıyıcı molekül OATP2'nin ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (27). Bu çalışmalar üremik toksinlerin ilaç taşıyıcı moleküllerinin miktarını azaltabildikleri görüşünü desteklemektedir.

Kronik Böbrek Hastalığında İlaç Reçeteleme Prensipleri

Daha önce de değinildiği gibi, KBH hastalarında ilaçların uygunsuz doz ve endikasyonda kullanımları hastaların güvenliğini tehlikeye sokacak düzeylere ulaşabilmektedir. Günlük pratikte kullanılan pek çok ilaç böbrek tarafından vücuttan uzaklaştırılmaktadır ve bu durum azalmış böbrek fonksiyonu durumlarında özel doz ayarlanması gereğini ortaya çıkarmaktadır. İlaçla ilişkili oluşabilecek problemler akut böbrek hasarı, diğer metabolik bozukluklar ve sıklıkla beklenmeyen ve uzamış hastane yatışlarıdır. Çoklu ilaç kullanımı ve bu durumda ortaya çıkabilecek ilaç etkileşimleri yine bu hastalarda dikkat edilmesi gereken konular arasındadır. Özellikle yaşlı hastalarda sadece kreatinin değerlerine bakılarak ilaç dozu ayarlanması, kreatinin değerleri kas kitlesi ile ilişkili olduğundan hastaların azalmış glomerüler filtrasyon hızı (GFR) değerlerini yansıtmayabilir. Yaşlı hastalarda bu durum tek başına ciddi hatalara yol açabilmekte ve hesaplanmış GFR (eGFR) formüllerinin kullanımı bu hataları büyük ölçüde engelleyebilmektedir. KBH olan hastalarda uygun ilaç dozunun ayarlanması uygun GFR ölçümleri ile yapılabilir. Son zamanlarda serum kreatinin veya sistatin C bazlı eGFR formülleri salt serum değerlerinin yerini almıştır. Önceki yıllarda birçok ilacın doz ayarı için Cockcroft- Gault formülü kullanılmasına bu formüldeki bazı sınırlamalar nedeniyle son verilmiş, daha çok MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) Study ve CKD-EPI (CKD Epidemiology Collaboration) gibi vücut yüzey alanı için ayarlanmış yeni formüller daha sıklıkla kulla-

nılmaya başlanmıştır. Birçok çalışma göstermiştir ki, ilaç dozu ayarlamaları için en doğru eGFR ölçümü CKD-EPI ile olmaktadır (28). Genel olarak serum kreatinin değeri kararlı bir durumda iken, tüm eGFR ölçümleri güvenilir olmasına rağmen akut böbrek hasarında özellikle hasar ve iyileşme döneminde eGFR böbrek fonksiyonlarını gerçeğin altında veya üstünde tahmin edeceği için güvenilir olmaz (29-31). Ayrıca diyaliz görmekte olan hastalarda serum kreatinin değerleri diyaliz nedeniyle düşeceğinden bu formüllerin diyaliz hastalarında kullanımlarının bir anlamı olmadığı unutulmamalıdır. Tablo I'de GFR'na göre ilaç doz ve aralığı ile ilgili örnek görülmektedir.

Uygun ilaç düzeylerini ayarlarken KBH olan hastalarda GFR haricinde ilaç emilim, dağılım ve metabolizma gibi farmakokinetik değişikliklerin olabileceğini de unutmamak gerekir. Bu hastalarda volüm fazlalığı, proteine bağlanmanın azalması, dokuya bağlanma değişiklikleri ilaç farmakokinetiklerini belirgin ölçüde değiştirebilir. Örneğin, GFR değerlerinin 30ml/dk'nın altına düştüğü durumlarda tiazid diüretiklerinin diürez yapıcı etkisi olmamaktadır. Hastalarda ilacın metabolizması sonucu ortaya çıkan aktif ya da inaktif fakat toksik metabolitlerin ilacın kendisi kadar aktivite artışı ve toksisiteye yol açabileceğini de düşünmek gerekir. Azalmış GFR'ları olan hastalarda nitroprussidin toksik metaboliti olan tiyosiyanata dönüşmesi sonucunda siyanid toksisitesi, tradamol'un aktif metaboliti olan O-desmetiltradamole dönüşmesi sonucunda santral sinir sistemi ve kardiyovasküler yan etkilerin ortaya çıkması bu durumlara örnek olarak verilebilir.

KBH olan hastalarda ilaç doz modifikasyonları ilaçların terapötik pencere veya indeksleri tarafından etkilenir. Minimum etkili konsantrasyon ve minimum toksik konsantrasyon arasında kalan plazma ilaç konsantrasyonu terapötik pencereyi ifade eder. Terapötik penceresi dar olan ilaçlarda (digoksin gibi) doz modifikasyonu çok kritiktir.

KBH'da renal klirens uğrayan ilaçların ve metabolitlerinin vücutta birikimi nedeniyle bu ilaçların doz düzenlenmesi gerekir. Yükleme dozlarını değiştirmek genellikle gereksizdir. İdame tedavide ise doz azaltılması veya interval uzatılması yöntemlerinden birisi ile doz uygulanması sağlanır. İnternette bu amaçla kullanılacak çok sayıda site ve uygulama (Epocrates, UpToDate, www.tsn.org.tr) bulmak mümkündür.

KBH olan hastalarda nefrotoksik ilaçlardan kaçınmak gereklidir. Pek çok ilaç nefrotoksisiteye neden olabilir. İlaçlar idiosenkratik nefrotoksisite (allopurinol, metisilin, rifampisin), hemodinamik ilişkili nefrotoksisite (anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri, non steroid anti-inflamatuvar ilaçlar, diüretikler, antihipertansifler, magnezyumlu laksatifler), direkt tübüler nefrotoksisite (aminoglikozidler, vankomisin, amfoterisin, sisplatin, kalsinörin inhibitörleri, radyografik kontrast madde içeren ilaçlar), tübüler kristalizasyon ile oluşan obstrüktif üropati (asiklovir) yapararak nefrotoksisiteye yol açabilirler.

Tablo I: Glomerüler filtrasyon hızına (GFR) göre ilaçların doz ve aralıkları.

İlaç	Yöntem	GFR (ml/dk/1,73m ²)			Diyalizle kayıp
		>50	10-50	<10	
Aspirin	Doz aralığı	4	4-6	UD	Evet (H,P)
Allopurinol	Doz aralığı	8	8-12	12-24	-
	İlaç dozu (%)	Aynı	75	50	
Amoksisilin	Doz aralığı	6	6-12	12-16	Evet(H), Hayır(P)
Atenolol	Doz aralığı	24	48	96	Evet(H), Hayır(P)
	İlaç dozu (%)	Aynı	50	25	
Amikasin	Doz aralığı	12	12-18	24-48	Evet (H,P)
	İlaç dozu (%)	60-90	30-70	20-30	
Seftiakson	İlaç dozu (%)	aynı	aynı	aynı	Hayır (H,P)
Seftazidim	Doz aralığı	8-12	24-48	48-72	Evet(H,P)
Digoksin	Doz aralığı	24	36	48	Hayır (H,P)
	İlaç dozu (%)	aynı	25-75	10-25	
Lisinopril	İlaç dozu (%)	aynı	75	25-50	Evet(H,P)
Amlodipin	İlaç dozu (%)	aynı	aynı	aynı	Hayır (H,P)
Vankomisin	Doz aralığı	24-72	72-240	240	Hayır (H,P)

H: Hemodiyaliz, **P:** Periton diyalizi.

Bazı ilaçların direkt nefrotoksitesi olmasa bile KBH olan hastalarda metabolik tabloyu kötüleştirebilir. Örnek olarak bu hastalarda penisilin potasyum tuzu gibi potasyum içeren her türlü ilaç hiperpotasemiye yol açabilir

KBH olan hastalarda ilaçların farmakodinamik etkilerini değerlendirmek de gereklidir. Örnek olarak antihipertansif ilaç başlanan bir hastada kan basıncı takibi yaparak klinik yanıtı takip edebildiğimiz gibi bazı ilaçların kan konsantrasyon düzeylerinin ölçülmesiyle objektif olarak terapotik ilaç monitörizasyonu da yapılabilir (Tablo II).

Diyaliz Tedavisinin İlaç Farmakokinetikleri Üzerine Etkisi

SDBY'nin tedavisinde kullanılan diyaliz yöntemleri birikime uğrayan toksik metabolitlerin uzaklaştırılması yanında ilaç ve aktif metabolitlerinin de uzaklaştırılmasına yol açar. Artmış ilaç klirensi ilaç etkisinin de azalmasıyla sonuçlanabilir. Bu nedenle

Tablo II: Kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda kan ilaç düzeyi ölçümü önerilen ilaçlar.

<ul style="list-style-type: none">AminoglikozidlerKarbamazepinSiklosporinDigoksinLidokainLityumFenobarbital	<ul style="list-style-type: none">DifenilhidantoinProkainamidKinidinTakrolimusTeofilinValproik asitVankomisin
---	---

diyaliz hastalarında diyalize uğrayabilen ilaç için doz ayarı gerekebilir (32).

Hemodiyaliz

Hemodiyaliz (HD) ile ilacın klirensi ilacın büyüklüğü, proteine bağlanması, dağılım volümü ve suda çözünürlüğü gibi ilaç karakteristikleri haricinde diyaliz membranın özellikleri, kan/diyalizat akım hızı, diyaliz süresi, sıklığı gibi diyalize spesifik faktörlere de bağlıdır (11,33,34). Molekül büyüklüğü azalır (<500 d) ve suda çözünürlük artarsa ilaç klirensi artarken, proteine bağlanma ve hipervolemiye bağlı dağılım volümü artışı diyaliz klirensini azaltır.

Periton Diyalizi

HD'ye göre periton diyalizi (PD) ile ilaç uzaklaştırılması daha azdır. PD ile ilacın uzaklaştırılabilmesi için düşük dağılım hacmine ve düşük protein bağlanma özelliğine sahip olmalıdır. Aletli PD'de bazı ilaçların klirens artışı kan ve diyalizat arasındaki ilaç konsantrasyon gradiyenti artışından kaynaklanmaktadır. İlaçların diyalize olma özelliği artmış peritoneal diyalizat kullanımı ve peritonit durumlarında da artar.

Sürekli Renal Replasman Tedavisi (SRRT)

Hemofiltrasyon, hemodiyaliz, hemodiafiltrasyon ile ilaç klirensi aralıklı HD'den farklıdır. SRRT'de genellikle büyük porlu ve solütün konvektif transportunu sağlayan membranlar kullanılır. SRRT ile büyük moleküller (>5000 d) porlardan geçebilir. Büyük dağılım hacmi olan ve proteine bağlı olanlar daha az klirens uğrarlar. Sürekli ultrafiltrasyonun olması ultrafiltre edilen ilaç miktarını da artırır.

Kronik Böbrek Hastalığı'nda Sık Kullanılan İlaçlar

Antihipertansif İlaçlar

Her ne kadar antihipertansiflerin büyük çoğunluğu böbrekler aracılığı ile vücuttan uzaklaştırılıyorsa da, pratikte dozun tesbitinde esas ölçüt hastanın kan basıncının verilen ilaca cevabıdır. Genel olarak renal hipoperfüzyondan kaçınmak için verilebilecek en düşük dozla tedaviye başlamak, alınan cevaba göre dozu titre etmek gerekir (35).

Anjiotensin Konverting Enzim İnhibitörleri (ACEİ) ve Anjiotensin Reseptör Blokerleri (ARB): ACEİ, ARB ve bu ilaçların çoğu aktif metabolitleri renal yolla vücuttan atılmaktadır. Tip I ve II DM'a eşlik eden proteinüri veya KBH varlığında ilk tercih edilecek antihipertansif ilaçlardır. Efferent arteriyolde belirgin dilatasyona neden olarak antihipertansif etkinliğin yanında proteinüriyi azaltıcı etki gösterirler. KBH'nın uzun süreli progresyonunu azaltmak ve uzun süreli kardiyovasküler koruma açısından uygun ilaçlardır. Ancak bunun yanında özellikle tedaviye başladıktan sonraki ilk hafta içinde serum kreatinininde artışa yol açabilirler. ACEİ ve ARB kullanan hastalarda dehidratasyon, hipotansiyon, kan kaybı, konjestif kalp yetmezliği gibi renal hipoperfüzyonun olduğu durumlarda, bilateral renal arter stenozu, hipertansif nefroskleroz gibi önceden var olan renal bozukluklarda ve diüretik, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlarla birlikte kullanıldığında akut renal hasar gelişebilir. ACEİ ve ARB kullanımına bağlı hiperpotasemi (>5.5mEq/L) yaklaşık %3,3 olmasına rağmen KBH olan hastalarda veya potasyum tutan diüretiklerle birlikte kullanıldığında bu oran artmaktadır (36). Birçok hastada serum kreatininini %30'dan fazla artmadıkça ve potasyum düzeyi 5,6mEq/L olmadığı sürece ilaç kesilmesine gerek yoktur (37-39). Dozları dikkatlice titre edilerek renal fonksiyonlar ve potasyum için bazal düzeylere gelene kadar haftalık monitörizasyon ile takip edilebilir (40).

Beta (β) Blokerler: Renal yolla elimine edilen atenolol, bisoprolol, nadolol, asebutilol için KBH olan hastalarda doz ayarlanması gerekirken diğer β blokerler hepatik yolla elimine edilir ve doz ayarlanması gerekmez. β blokerler kısmen serum potasyum düzeyini yükseltebilirler.

Kalsiyum Kanal Blokerleri (KKB): KKB'nin farmakokinetik parametreleri KBH nedeniyle değişmediği için doz ayarlanması gerekli değildir. Özellikle ödeme neden olan dihidropiridin grubu KKB renal yetmezliğe bağlı ödemi daha da fazla artırabilir. Verapamil ve diltiazem içeren nonhidropiridin KKB CYC3A4 ve Pgp enzimlerini inhibe ederek siklosporin, takrolimus, sirolimus gibi bazı ilaçların eliminasyonunu azaltıp emilimini artırabilir.

Diğer antihipertansifler: Metildopa, doksazosin, klonidin renal yolla elimine edilir ancak düşük dozlarda dikkatli olarak kullanılabilir. Nitroprussid KBH olan hastalarda toksik metaboliti ile tiyosiyanat toksisitesine neden olabilir.

Diüretikler

KBH'na bağlı olarak diüretiklerin farmakokinetikleri ve farmakodinamikleri değişir. Diüretiklerin GFR azalması ve proteinürinin varlığında dağılım hacminin azalması, tübüler sekresyona uğrayacakları alana ulaşmama, artmış olan üremik organik asitlerin tübüler sekresyon için yarışması nedeniyle diüretik etkiyi gösterecekleri renal tübüle ulaşmaları zorlaşır. Sonuçta diüretiğin etkisine karşı direnç gelişir. Renal hipoperfüzyonun olduğu durumlarda, diğer nefrotoksik ilaçlarla birlikte kullanımında ise nefrotoksisite riski nedeniyle dikkatli olunmalıdır. Tiazid diüretiklerinin GFR<30ml/dk olduğunda diüretik etkisi olmamasına rağmen antihipertansif etkisi devam edebilir. Bu gruptan metolazon için GFR azalsa bile etkinlik devam eder. Furosemid ve diğer lup diüretikler daha yüksek doz gerekmesine rağmen KBH'nda etkin olarak kullanılabilirler. Furosemide bağlı diğer bir yan etki ototoksisite olup özellikle KBH olan hastalarda, yüksek dozlarda ve etakrinik asit gibi ilaçlarla birlikte kullanıldığında geçici veya kalıcı işitme kaybı gelişebilmektedir. Potasyum tutan diüretikler ise orta ve ciddi renal yetmezlik durumunda hiperpotasemi açısından dikkatle kullanılmalıdır.

Hipoglisemik İlaçlar

DM KBH'na yol açan en önemli nedenlerden biri olmasının yanı sıra komorbid bir hastalık veya transplantasyon sonrası kullanılan ilaçlara (takrolimus ve kortikosteroid) ve fonksiyone transplant böbreğe bağlı insülin metabolizmasının yeniden düzenlenmesine bağlı gelişen bir hastalık olarak KBH olan hastalarda sıkça karşılaşılan bir tablodur. Hipergliseminin doğru tedavisi ile KBH progresyonu olumlu yönde etkilenirken, KBH olan hastalarda da hipoglisemik tedavi ilaçların farmakokinetiklerinin değişmesi nedeniyle değişmektedir (28). Birçok hipoglisemik ilaç veya metaboliti renal yolla elimine edilmekte olup renal yetmezlikli hastalarda birikime bağlı sıkça yan etkilere özellikle günlerce sürebilen hipoglisemilere yol açmaktadır. KBH olan hastalarda hipoglisemi riski bu nedenle artmıştır ve ilaçlar dikkatli başlanıp titre edilmelidir.

Ekskresyonu %90-100 renal yolla olan metformin KBH olan hastalarda GFR'nın azalmasına bağlı olarak birikime uğrayarak laktik asidoza yol açabilmektedir. Miyokardiyal enfarktüs, ciddi enfeksiyon, solunum hastalıkları, karaciğer yetmezliği gibi hipokseminin arttığı durumlarda geçici olarak veya cerrahi ve radyokontrast kullanımı öncesi 24-48 saat önce ilacın kesilmesi laktik asidoz gelişim riskini azaltacaktır. Metforminin GFR 30ml/dk'nın altında kesin olarak, 60ml/dk altında ise kullanılması tavsiye edilmemesine rağmen DM'da mortalite üzerine faydalı olması nedeniyle erken-orta KBH olan hastalarda sık GFR takibi ile ve GFR azaldığında ilacın kesilmesi planlanarak dikkatli olarak kullanılabilir.

Sülfanüre grubu hipoglisemik ilaçlar önce metabolize edilir ve aktif metabolitleri aracılığı ile etki gösterirler. Glibenklamid, gliburid ve glimeprid aktif metabolitlerine dönüştükten sonra

renal yolla atılırlar. Bu ilaçlara bağlı hipoglisemi riski arttığı için KBH evre 3-5 olan hastalarda kullanımlarından kaçınılmalıdır. Gliklazid ve glipizid aktif metaboliti olmadığı için bu hastalarda güvenle kullanılabilir. Ancak renal yetmezliğe bağlı ilaçların uzamış aktivite sürelerine bağlı insülin salınımından dolayı sülfanürelerin etkilerinin artabileceği unutulmamalıdır.

Tiazolidinler karaciğerde metabolize edilip atıldıkları için renal yetmezlikte kullanılabilirler. Ancak sıvı retansiyonuna yol açmaları nedeniyle kalp yetmezliği ve hipervolemi tedavisini zorlaştırabilirler. Yine yol açtıkları dilüsyonel anemi nedeniyle de renal anemiyi progrese edebilirler.

Akarboz ve inkretin mimetik gibi α - glikozidaz inhibitörlerinin dozlarının ayarlanması ve geç evre KBH'da ise kullanılmaması gereklidir. Repaglinid ve nateglinid renal yetmezlikte doz ayarı gerekmeden kullanılabilir.

KBH hem insülin klirensini azaltmakta, hem de insüline karşı periferik dirence yol açmaktadır. Buna rağmen çoğu insülin rejimi dikkatli olmak kaydıyla kullanılabilir. Serum albümin düzeyi düşük hastalarda albümine bağlanma özelliği fazla olduğu için serbest fraksiyonu artan insülin detemir yerine insülin glarjin tercih edilebilir.

Antimikrobiyal İlaçlar

Birçok antimikrobiyal ilaç böbrek yolu ile atıldığı için renal yetmezlikte doz ayarlaması yapılmazsa ciddi yan etkilere yol açabilirken, bazıları da nefrotoksik etkiye sahiptir.

Aminoglikozidlerin neredeyse tamamı böbrekler tarafından değişmeden atılır. Bu ilaçlara bağlı nefrotoksisite ve ototoksisite gelişebilir. Aminoglikozidler proksimal tübül hücrelerinde birikim sonrası akut tübül nekroza bağlı akut renal hasara yol açabilirler. Kullanımları zorunlu ise olası seçenekler arasında en az nefrotoksik olan aminoglikozidin (gentamisin ve neomisin en nefrotoksik olan aminoglikozidlerdir) kullanımı, total günlük dozun azaltılması ve günde tek doz verilmesi, tedavi süresinin minimize edilmesi (7-10 gün), nefrotoksik diğer ilaçlarla birlikte kullanılmaması, efektif arteriyel volümün kontrolü, serum konsantrasyon ve renal fonksiyon monitörizasyonu nefrotoksisiteyi minimize etmek için kullanılacak stratejilerdir (41,42).

Ertapenem, doripenem, imipenem, meropenem idrar ile atılmasına rağmen uygun dozda kullanılabilir. Meropenem ve doripenem daha az nörotoksik oldukları için imipeneme göre daha güvenle kullanılabilir.

Sefalosporinler renal yolla atılırlar. Seftriakson, sefaklor, sefaksin diyaliz hastalarında bile normal dozlarda kısa süreli kullanılabilir. Sefalosporinlerin yüksek doz ve uzun süreli kullanımlarında doz ayarlaması gereklidir.

Moksifloksasin renal klirensi az olduğu için KBH'da doz ayarlanması gerektirmeyen tek florokinolondur. Kinolonlar genellikle iyi tolere edilmelerine rağmen santral sinir sistemi

yan etkilerine, interstisyel nefrite ve kristalüriye yol açabilirler. Metalik fosfat bağlayıcılar ile kullanıldıklarında kinolonların emilimleri azalabilir.

Glikopeptitler (vankomisin ve teikoplanin) renal yolla elimine edilirler. Renal yetmezlikte, uzamış ve yüksek doz tedavi ile, nefrotoksik diğer ajanlarla birlikte kullanıldığında daha fazla olmak üzere nefrotoksisiteye yol açabilirler. Bu gruptan teikoplanin daha az nefrotoksiktir. Ayrıca ototoksisiteye (sensörinöral sağırılık ve çınlama) yol açabilirler. Kulak çınlaması ototoksisitenin ilk belirtisi olduğundan dikkatle takip edilmeli ve önemsenmelidir. Kullanımları zorunlu ise süre minimal olmalı, doz ve doz aralığı modifikasyonu yapılmalı, serum konsantrasyonları ve renal fonksiyonlar düzenli olarak takip edilmelidir.

Linkozamidler (klindamisin ve linkomisin) renal klirensi belirgin olmadığı için KBH'da daha güvenilir olup ilacın kullanılmasını engelleyecek en önemli yan etki pseudomembranöz enterokolittir.

Makrolidler çoğunlukla hepatik yolla vücuttan atıldıkları için genellikle doz ayarlanması gerekmez. Bazı makrolidler siklosporin, takrolimus ile CYP3A4 ve Pgp ilişkili ilaç etkileşimine neden olurlar.

Penisilinler kısa yarı ömüre ve hızlı renal atılım ve sekresyona sahiptir. KBH olan hastalarda yüksek dozda parenteral ve uzun süreli tedavilerde nörotoksisite ve elektrolit bozuklukları riskinden dolayı doz azaltılması gerekebilir.

Tetrasiklin KBH olan hastalarda üremi, hiperfosfatemi, metabolik asidoza neden olan antianabolik bir ajandır. KBH'da tetrasiklin yerine doksisisiklin, minosiklin, tigesiklin kullanılabilir. Degrade tetrasiklin renal tübül hasara yol açabilir.

Sulfametaksazol-trimetoprim dozu KBH'nda azaltılmalıdır. Trimetoprim kreatininin proksimal sekresyonunu azaltarak GFR değişmeksizin serum kreatinini artırabilir. Ayrıca distal tübülde potasyum atılımını önleyerek hiperkalemiye yol açabilirler.

Antimikobakteriyel tedavide böbrek fonksiyonlarına göre doz modifikasyonu gereklidir. İzonyazid, pirazinamid ve rifampisin güvenle kullanılmasına rağmen, etambutol renal klirensi uğradığı için doz azaltılması gereklidir. Rifampisin hepatik enzim induksiyonu nedeniyle transplant ilaçları ile etkileşime girer.

KBH olan hastalarda nitrofurantoin kullanımına bağlı ciddi periferik nöropati gelişebileceği unutulmamalıdır.

Birçok antiviral yoğun olarak renal yolla vücuttan atılır ve nefrotoksiktirler. Guanin analoglarından asiklovir, valasiklovir ve famsiklovir tübülde kristalizasyona bağlı obstrüktif üropatiye neden olabilirler. Yüksek dozları santral sinir sistemi toksisitesi yapabilir. Gansiklovir ve valgansiklovir ciddi kemik iliği toksisitesi yapabilir. Bu grup ilaçlar diyalizle uzaklaştırılabilir olduğu için HD sonrası verilmelidir. Hepatit B ve C'nin

tedavisinde kullanılan interferon, adefovir, entakavir, lamivudin dozu renal yetmezlikte azaltılmalıdır. Ribavirin birikimi ciddi anemi yaptığı için GFR<50ml/dk ise kontrendikedir.

Antifungal tedavilerden nefrotoksitesisi en fazla olan ilaç hayati tehdit eden fungal enfeksiyonların tedavisinde kullanılan amfoterisin B'dir. Konvansiyonel amfoterisin renal vazokonstriksiyona ve tübül hasara bağlı böbrek hasarına yol açabilir. Ayrıca üriner potasyum ve magnezyum kaybına bağlı hipopotasemi, hipomagnezemi, tip 1 renal tübül asidoz, nefrojenik diabetes insipidusa yol açabilir (43-45). Yeni lipozomal formülasyonlar daha az nefrotoksiktir. Nefrotoksitesiyi önlemek için serum fizyolojikle prehidrasyon, sürekli infüzyon uygulaması ve lipozomal formülasyonların tercih edilmesi önerilebilir. Flukonazol renal yolla ekskretedildiği için yüklem dozu sonrası idamede doz azaltılması yapılabilir. Ketakonazol, itraconazol, vorikonazol için doz ayarlaması gerekmezken renal transplant ilaçları ile etkileşime girdiği unutulmamalıdır.

Analjezikler

Birçok analjezik veya metaboliti böbrek yoluyla vücuttan atıldığı için doz modifikasyonu ve dikkatli kullanım gerektirirken bazı analjezikler ise nefrotoksiktir.

Asetaminofen hepatik yolla metabolize edildiği için doz ayarı gerektirmeyen trombosit inhibisyonu ve GI sistem irritasyonu yapmadığı için non steroid anti-inflamatuvar (NSAI) ilaçlar ve opioidlere göre daha güvenle kullanılan bir ilaçtır.

Opioid ve metabolitlerin çoğunun atılımı renal yolla olduğu için KBH olan hastalarda kullanım ilacın birikimine bağlı santral sinir sistemi toksisitesine yol açabilir. Meperidin, morfin, dekstropropoksifen, tramadol ve kodein gibi opioidler bu nedenle evre 4-5 KBH olan hastalarda tavsiye edilmez (40). Sıvı kısıtlaması yapan hastalarda düzenli kullanıma bağlı kabızlık gelişebilir.

Sıkça kullanılan ilaçlardan olan NSAI ilaçlar oldukça nefrotoksiktir. Renal prostaglandin ilişkili afferent arteriyolde vazodilatasyonu önleyerek akut böbrek hasarına (ABH) yol açabilirler. Sağlıklı insanlarda bu inhibisyona bağlı renal fonksiyonlarda çok az etkilenme olurken hipovolemi, KBH, ileri yaş, siroz, kalp yetmezliğine bağlı renal kan akımının azaldığı durumlar veya RAS blokerleri, diüretikler, kontrast ajanlar ile birlikte kullanımları ABH gelişmesini hızlandırabilir. NSAI ilaçlar minimal değişiklik hastalığı ile nefrotik sendrom, akut interstisyel nefrit ile prezente olan idiosenkratik nefrit, papiller nekroz ve uzun süreli kullanımlarında diğer patolojik değişiklikler yapabilirler. NSAI ilaçlar potasyum atılımında azalmaya bağlı hiperpotasemi, azalmış sodyum atılımına bağlı periferik ödem, kan basıncı yüksekliği gibi yan etkilere de neden olabilir (40). Kullanımı zorunlu ise yeterli hidrasyonla, kısa sürede ve en düşük etkili dozda, nefrotoksitesisi yüksek NSAI (ketorolak, indometazin) ilaçlardan kaçınılmalıdır, renal fonksiyon takibi ile kullanılabilir (28).

Kontrast Ajanlar

Birçok görüntüleme tekniğinde ve müdahale esnasında kontrast ajanlar kullanılmaktadır. Konvansiyonel kontrast ajanların osmolalitesi plazma osmolalitesine göre beş kat büyük olup ciddi nefrotoksitesiyeye sahiptirler. Düşük osmolar ve iso-osmolar noniyonik yeni kuşak kontrast ajanlar ise konvansiyonel gruba göre daha az nefrotoksiktir. Bu ajanlara bağlı gelişen kontrast nefropati nitrik oksit değişikliğiyle oluşan renal vazokonstriksiyon veya direkt kontrast ajanın nefropatisine bağlı gelişebilir. Nefropati normal renal fonksiyonları olan hastada nadir gelişmesine rağmen KBH, DM, kardiyovasküler hastalık, diüretik kullanımı, ileri yaş (>75), multipl miyelomlu hastalarda dehidratasyon, hipertansiyon, ürikozüri ve hiperürisemi varlığı, yüksek doz kontrast kullanımı riski artırabilir. Hem iyonik hem de noniyonik kontrast maddeler nefrotoksik olmasına rağmen noniyonik olanlar daha az nefrotoksiktir (46). Kullanım zorunlu ise kontrast kullanımı öncesinde salinle veya sodyum bikarbonatla hidrasyon, antioksidan olarak oral N-asetil sistein, düşük dozlarda ve düşük veya iso-osmolal noniyonik kontrast kullanımı ve renal vazokonstriksiyonu artırıcı NSAI ilaçlar, hipovolemiye yol açan nedenlerden uzak durulması riski azaltılabilir (47,48). Diyaliz hastalarında radyokontrast kullanımı rezidüel renal fonksiyonu olan hastalarda, bu fonksiyonun kaybı açısından risk taşır. Bu hastalarda radyokontrast kullanımı sonrasında diyaliz uygulanması önerilmektedir. Yüksek riskli hastalarda ise ultrasonografi, manyetik rezonans (GFR 30ml/dk altında gadolinyum kullanımı kontrendikedir), kontrast içermeyen görüntüleme yöntemi tercih edilmelidir.

Sonuç olarak; kronik böbrek hastalığı olan hastalarda birçok ilacın farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri değişiklik gösterebilir. Bu nedenle hastalarda kronik böbrek hastalığının evreleri göz önüne alınarak uygun ilaç tercihi ve uygun doz seçimi yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. James JT: A new, evidence-based estimate of patient harms associated with hospital care. *J Patient Saf* 2013;9:122-128
2. Hassan Y, Al-Ramahy RJ, Aziz NA, Ghazali R: Impact of a renal drug dosing service on dose adjustment in hospitalized patients with chronic kidney disease. *Ann Pharmacother* 2009;43:1598-1605
3. Kanjanarat P, Winterstein AG, Johns TE, Hatton RC, Gonzalez-Rothi R, Segal R: Nature of preventable adverse drug events in hospitals: a literature review. *Am J Health Syst Pharm* 2002;60:1750-1759
4. Rommers MK, Teepe-Twiss IM, Guchelaar HJ: Preventing adverse drug events in hospital practice: An overview. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:1129-1135
5. Long CL, Raebel MA, Price DW, Magid DJ: Compliance with dosing guidelines in patients with chronic kidney disease. *Ann Pharmacother* 2004;38:853-858

6. Manley HJ, Cannella CA, Bailie GR, Peter WL: Medication-related problems in ambulatory hemodialysis patients: A pooled analysis. *Am J Kidney Dis* 2005;46:669-680
7. Blix HS, Viktil KK, Moger TA, Reikvam A: Use of renal risk drugs in hospitalized patients with impaired renal function-an underestimated problem. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3164-3171
8. Manley HJ, Drayer DK, Muther RS: Medication-related problem type and appearance rate in ambulatory hemodialysis patients. *BMC Nephrol* 2003;4:10
9. Cervelli MJ, Russ GR: Principles of drug therapy, dosing, and prescribing in chronic kidney disease and renal replacement therapy. In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J (eds), *Comprehensive Clinical Nephrology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015; 884-904
10. Zhang Y, Benet LZ: The gut as a barrier to drug absorption: Combined role of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:159-168
11. Velenosi TJ, Urquhart BL: Pharmacokinetic considerations in chronic kidney disease and patients requiring dialysis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014;10:1131-1143
12. Pappenheimer JR, Reiss KZ: Contribution of solvent drag through intercellular junctions to absorption of nutrients by the small intestine of the rat. *J Membr Biol* 1987;100:123-136
13. Ramezani A, Raj DS: The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:657-670
14. Vaziri ND, Yuan J, Rahimi A, Ni Z, Said H, Subramanian VS: Disintegration of colonic epithelial tight junction in uremia: A likely cause of CKD-associated inflammation. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:2686-2693
15. Kikuchi K, Itoh Y, Tateoka R, Ezawa A, Murakami K, Niwa T: Metabolomic search for uremic toxins as indicators of the effect of an oral sorbent AST-120 by liquid chromatography/ tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2010;878:2997-3002
16. Vaziri ND, Yuan J, Khazaeli M, Masuda Y, Ichii H, Liu S: Oral activated charcoal adsorbent (AST-120) ameliorates chronic kidney disease-induced intestinal epithelial barrier disruption. *Am J Nephrol* 2013;37:518-525
17. Veau C, Leroy C, Banide H, Auchère D, Tardivel S, Farinotti R, Lacour B: Effect of chronic renal failure on the expression and function of rat intestinal P-glycoprotein in drug excretion. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1607-1614
18. Sakai T, Yamasaki K, Sako T, Kragh-Hansen U, Suenaga A, Otagiri M: Interaction mechanism between indoxyl sulfate, a typical uremic toxin bound to site II, and ligands bound to site I of human serum albumin. *Pharm Res* 2001;18:520-524
19. Vasson MP, Paul JL, Couderc R, Albuissou E, Bargnoux PJ, Baguet JC, Raichvarg D: Serum alpha-1 acid glycoprotein in chronic renal failure and hemodialysis. *Int J Artif Organs* 1991;14:92-96
20. Wienkers LC, Heath TG: Predicting in vivo drug interactions from in vitro drug discovery data. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:825-833
21. Velenosi TJ, Fu AY, Luo S, Wang H, Urquhart BL: Down-regulation of hepatic CYP3A and CYP2C mediated metabolism in rats with moderate chronic kidney disease. *Drug Metab Dispos* 2012;40:1508-1514
22. Rege B, Krieg R, Gao N, Sarkar MA: Down-regulation of hepatic CYP3A in chronic renal insufficiency. *Pharm Res* 2003;20:1600-1606
23. Leblond FA, Petrucci M, Dubé P, Bernier G, Bonnardeaux A, Pichette V: Downregulation of intestinal cytochrome p450 in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1579-1585
24. Limdi NA, Limdi MA, Cavallari L, Anderson AM, Crowley MR, Baird MF, Allon M, Beasley TM: Warfarin dosing in patients with impaired kidney function. *Am J Kidney Dis* 2010;56:823-831
25. Gong IY, Schwarz UI, Crown N, Dresser GK, Lazo-Langner A, Zou G, Roden DM, Stein CM, Rodger M, Wells PS, Kim RB, Tirona RG: Clinical and genetic determinants of warfarin pharmacokinetics and pharmacodynamics during treatment initiation. *PLoS One* 2011;6:e27808
26. Fujita K, Sugiura T, Okumura H, Umeda S, Nakamichi N, Watanabe Y, Suzuki H, Sunakawa Y, Shimada K, Kawara K, Sasaki Y, Kato Y: Direct inhibition and down-regulation by uremic plasma components of hepatic uptake transporter for SN-38, an active metabolite of irinotecan, in humans. *Pharm Res* 2014;31:204-215
27. Naud J, Michaud J, Leblond FA, Lefrancois S, Bonnardeaux A, Pichette V: Effects of chronic renal failure on liver drug transporters. *Drug Metab Dispos* 2008;36:124-128
28. Wagner LA, Tata AL, Fink JC: Patient safety issues in CKD: core curriculum 2015. *Am J Kidney Dis* 2015;66:159-169
29. Frequently asked questions about GFR estimates. January 1, 2014. Accessed January 12, 2015. Erişim: https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/12-10-4004_abe_faqs_aboutfrev1b_singleb.pdf
30. Nyman HA, Dowling TC, Hudson JQ, Peter WL, Joy MS, Nolin TD: Comparative evaluation of the Cockcroft-Gault Equation and the modification of diet in renal disease (MDRD) study equation for drug dosing: An opinion of the Nephrology Practice and Research Network of the American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy* 2011;31:1130-1144
31. Lisowska-Myjak B: Serum and urinary biomarkers of acute kidney injury. *Blood Purif* 2010;29:357-365
32. Verbeeck RK, Musuamba FT: Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:757-773
33. Rowland M, Tozer TN: *Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1995
34. Matzke GR, Comstock TJ: Influence of renal function and dialysis on drug disposition. In: Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE (eds), *Applied Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006; 187-212
35. Ersoy FF: Periton diyalizi hastalarında antihipertansif ilaçların farmakokinetiği ve kullanım ilkeleri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1:120-122

36. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C; ONTARGET Investigators: Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-1559
37. Bakris GL, Weir MR: Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: Is this a cause for concern? *Arch Intern Med* 2000;160:685-693
38. Ahmed A: Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with heart failure and renal insufficiency: How concerned should we be by the rise in serum creatinine? *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1297-1300
39. Palmer BF: Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: What to do if the serum creatinine and/or serum potassium concentration rises. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1973-1975
40. Munar MY, Singh H: Drug dosing adjustments in patients with chronic kidney disease. *Am Fam Physician* 2007;75:1487-1496
41. Humes HD: Aminoglycoside nephrotoxicity. *Kidney Int* 1988; 33:900-911
42. Guo X, Nzerue C: How to prevent, recognize, and treat drug-induced nephrotoxicity. *Cleve Clin J Med* 2002;69:289
43. Branch RA: Prevention of amphotericin B-induced renal impairment. A review on the use of sodium supplementation. *Arch Intern Med* 1988;148:2389-2394
44. Sawaya BP, Briggs JP, Schnermann J: Amphotericin B nephrotoxicity: The adverse consequences of altered membrane properties. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:154-164
45. Butler WT, Bennett JE, Alling DW, Wertlake PT, Utz JP, Hill GJ 2nd: Nephrotoxicity of amphotericin B; Early and late effects in 81 patients. *Ann Intern Med* 1964;61:175-187
46. Wymer DC: Imaging. In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J (eds). *Comprehensive Clinical Nephrology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015; 53-70
47. Barrett BJ: Contrast nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5:125-137
48. Asif A, Epstein M: Prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2004;44:12-24