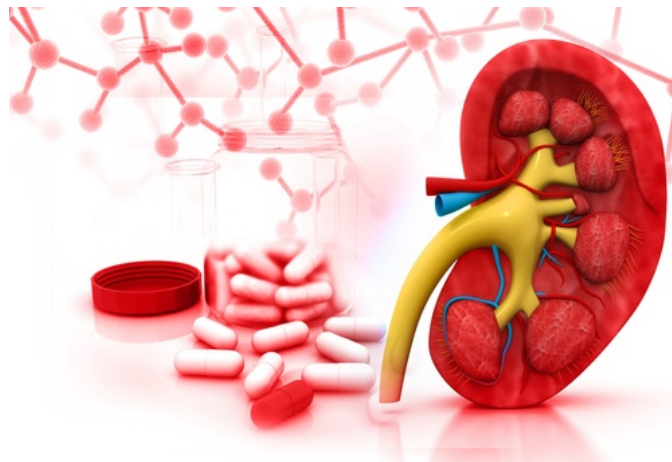


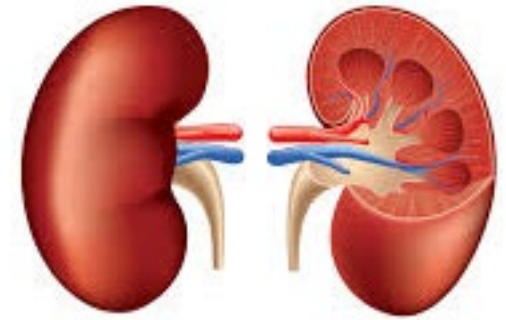
Διαχείριση της Φαρμακευτικής Αγωγής στην Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια στην Πρωτοβάθμια Υγεία



Δημήτριος Β. Βλαχάκος

Ομ. Καθηγητής Παθολογίας – Νεφρολογίας, Ιατρική Σχολή Αθηνών
Επιστημονικός Σύμβουλος και Πρόεδρος του Επιστημονικού Συμβουλίου
Ομίλου ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ

Οι νεφροί, ως εξωκρινείς αδένες



- Ρυθμίζουν την ομοιοστασία ύδατος και ηλεκτρολυτών, αποβάλλουν τοξίνες και συμμετέχουν στην οξεοβασική ισορροπία.
- Άρα η νεφρική δυσλειτουργία παρεμβαίνει στην φαρμακοκινητική των υδροδιαλυτών κυρίως φαρμάκων, αφού τα λιποδιαλυτά μεταβολίζονται στο ήπαρ

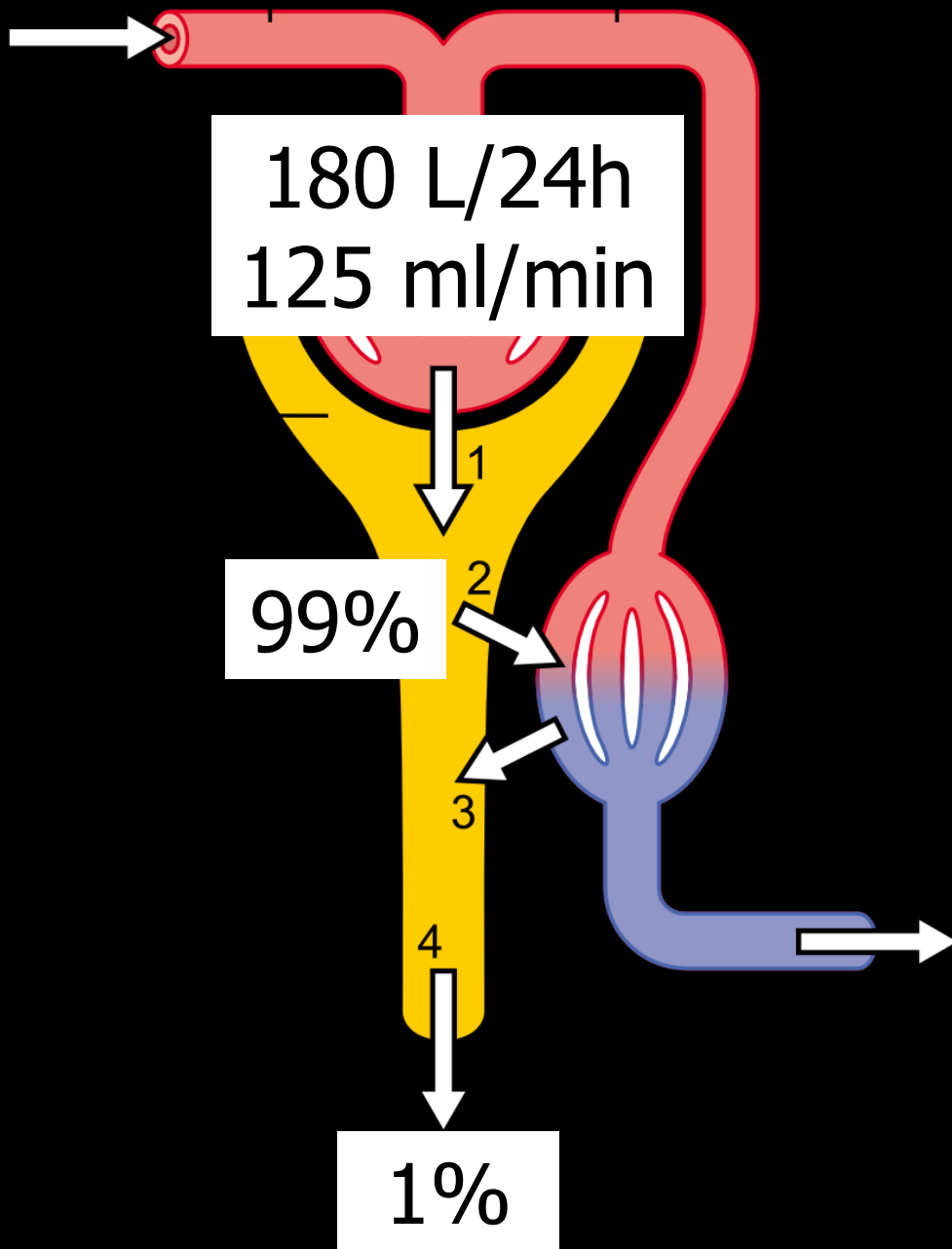
Φάρμακα και Νεφρική Ανεπάρκεια

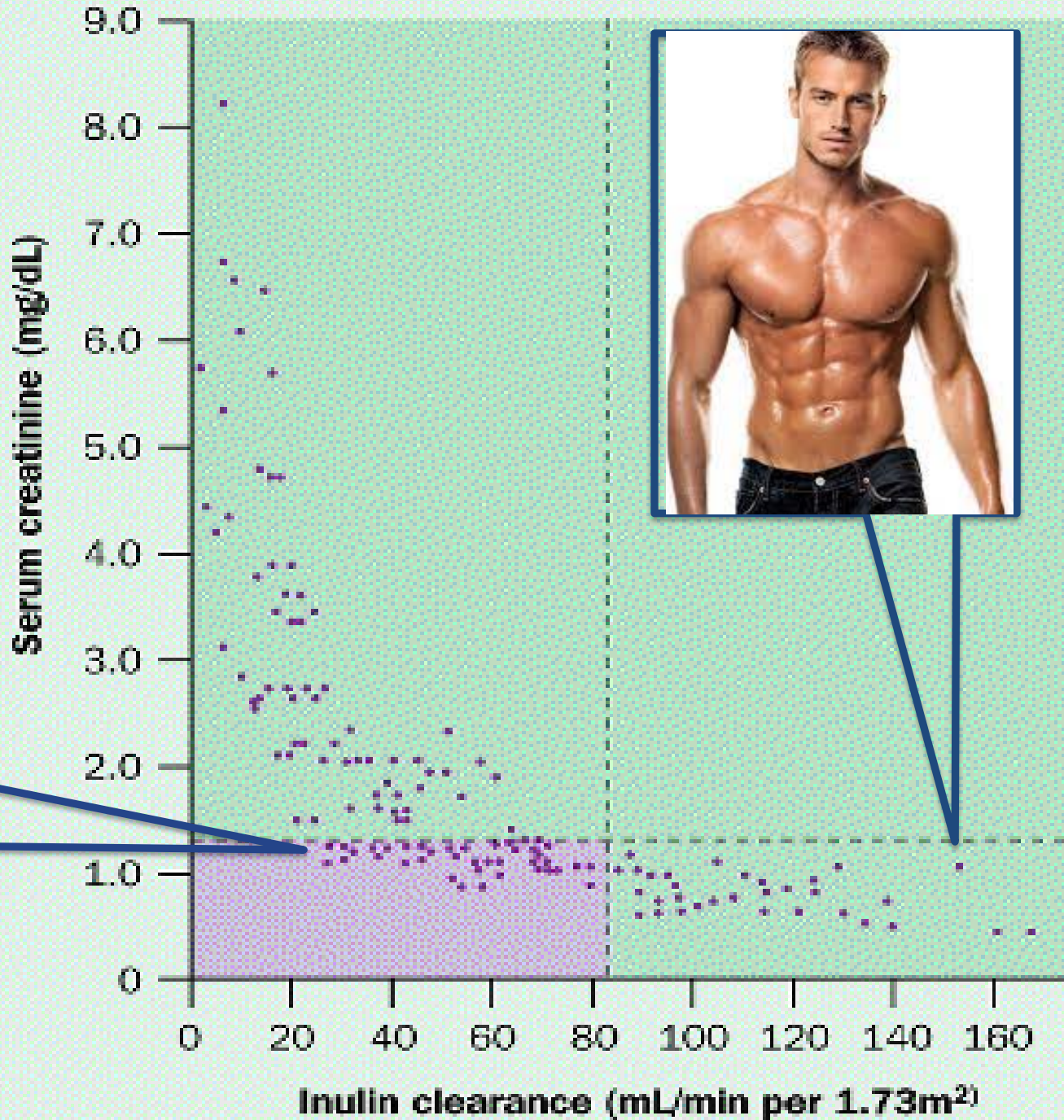
- Η δοσολογία των φαρμάκων πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με την νεφρική λειτουργία και τις συν-νοσηρότητες.
- Η ουραιμία επιδρά στην βιοδιαθεσιμότητα, τον όγκο κατανομής και την κάθαρση του φαρμάκου.
- Η βιοδιαθεσιμότητα αλλάζει επειδή αλλάζει η κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα (ναυτία, έμετοι, διάρροια), το pH, και η μεσεντέρια κυκλοφορία.
- Ο όγκος κατανομής εξαρτάται από τον συνολικό όγκο του ύδατος και την πρόσδεση των φαρμάκων στις πρωτεΐνες.
- Η αποβολή του φαρμάκου εξαρτάται από το eGFR και την σωληναριακή έκκριση

Φάρμακα και Νεφρική Ανεπάρκεια

- Η δόση των φαρμάκων, που πρέπει να προσαρμόζονται στους νεφροπαθείς, είτε παραμένει η συνήθης και αυξάνονται τα μεσοδιαστήματα, είτε μειώνεται και παραμένουν ίδια τα μεσοδιαστήματα είτε και τα δύο.
- Η δόση της φόρτισης παραμένει η ίδια

Drugs	Reference	Usual Doses	GFR > 50 ml/min	GFR 10–50 ml/min	GFR < 10 ml/min
Amikacin	[26, 27]	7.5 mg/kg q12 h	60%–90% q12 h or 100% q12–24 h	30%–70% q12–18 h or 100% q24–48 h	20%–30% q24–48 h or 100% q48–72 h
Amiloride	[26]	5 mg/d	100%	50%	Avoid
Amoxicillin	[26, 27]	250–500 mg q8 h	100% or q6 h	100% or q6–12 h	75–50% or q12–16 h
Aspirin	[24, 26]	81–325 mg/d	100% q4 h	100% q4–6 h	Avoid
Atenolol	[26, 27]	5–100 mg/d	100%	50–75%	25–50%
Azathioprine	[24, 26]	2–2.5 mg/kg/d	100%	100%	75%
Bisoprolol	[25]	10 mg/d	100%	75%	50%
Captopril	[26]	25 mg q8 h	100%	75%	50%
Cefixime	[25, 27]	200 mg q12 h	100%	75%	50%
Cefotaxime	[26, 27]	1–2 g q6–12h	q8 h	q12 h	q12–24 h
Cephalexin	[24–26]	250–500 mg q6–8 h	q6 h or max 3g/d	q6–8 h or max 1.5g/d	q12 h or max 750mg/d
Cetirizine	[24]	5mg/d	100%	50%	Avoid
Chloroquine	[26]	310 mg/week	100%	100%	50%
Ciprofloxacin	[25, 27]	400 mg IV or 500–750 mg PO q12 h	q12 h or 100%	q12–24 h or 50–75%	q24 h or 50%
Diclofenac	[27]	25–75 mg q12 h	50%–100%	25%–50%	25%
Domperidone	[24]	10–20mg q6–8 h or 80mg/d	100%	Reduce dose	Reduce dose
Enalapril	[27]	5–10 mg q12 h	100%	75%	50%
Furosemide	[24]	40–120 mg PO/d	100%	100%	Need high doses
Gabapentin	[25, 27]	300–600 mg q8 h	100%	50%	25%
Levofloxacin	[27]	250–750 mg q24 h	100% q12 h	50% q12 h	50% q12 h
Linezolid	[24]	600mg q12 h	100%	100%	Reduce dose to avoid metabolite accumulation
Lisinopril	[25, 27]	5–10 mg/d	100%	50–75%	25–50%
Mefenamic Acid	[24]	500 mg q8 h	100%	100%	Avoid
Metoclopramide	[26, 27]	10–15 mg q8 h	100%	75%–100%	50%–75%
Ofloxacin	[27]	200–400 mg q12 h	q12 h	q12–24 h	q24 h
Paracetamol	[26, 27]	500–1000mg q8 h	q4 h	q6 h	q8 h
Piperacillin and Tazobactam	[27]	3.375–4.5g q6–8 h	q4–6 h	2.25g q6–8 h	2.25g q8 h
Pregabalin	[24]	75–300mg/d	100%	25–150mg/d	25–75mg/d
Ranitidine	[27]	150–300 mg at bedtime	100%	75%	25%
Rosuvastatin	[24]	5–40 mg/d	5–20mg/d	5mg/d or Avoid	Avoid
Sodium Bicarbonate	[24]	3g q2 h	100%	Caution	Caution or Avoid
Spirolactone	[25–27]	50–100 mg/d	100% or q6–12h	100% or q12–24 h	Avoid
Tranexamic Acid	[27]	25 mg/kg q6–8 h	50%	25%	10%
Vancomycin	[27]	1 g IV q12 h	q12 h	q24–36h	q48–72 h





Τύπος των Cocroft and Gauld

(140 - ηλικία) X Βάρος σε Kg

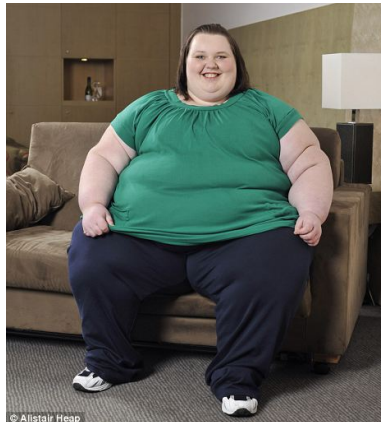
(72



ή 85



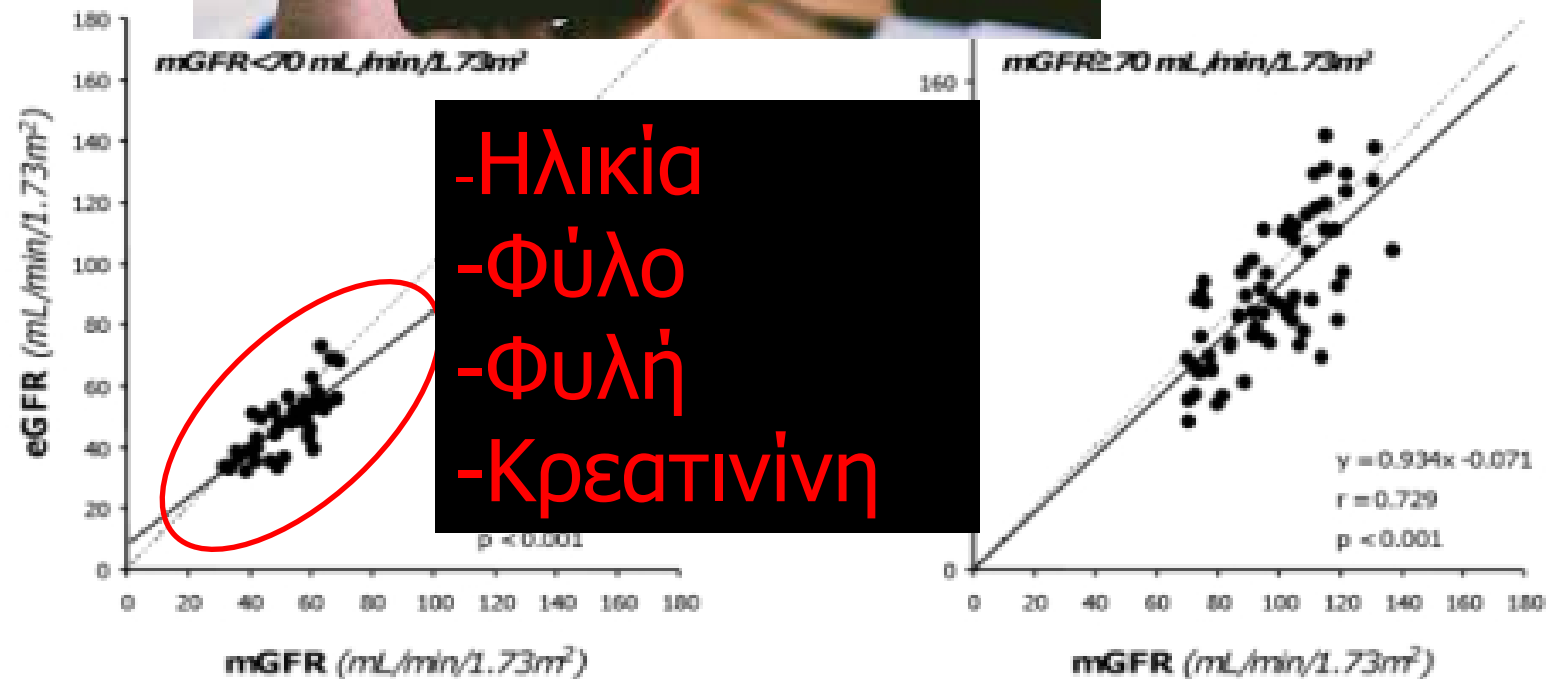
) X Κρεατ ορού



CKD-Epi



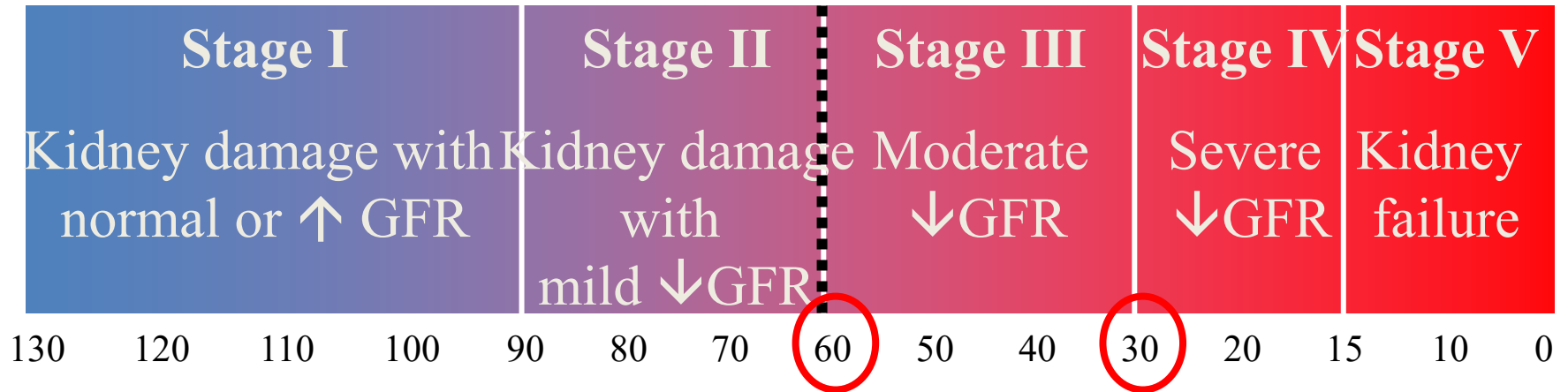
aMDRD



Βλάβη

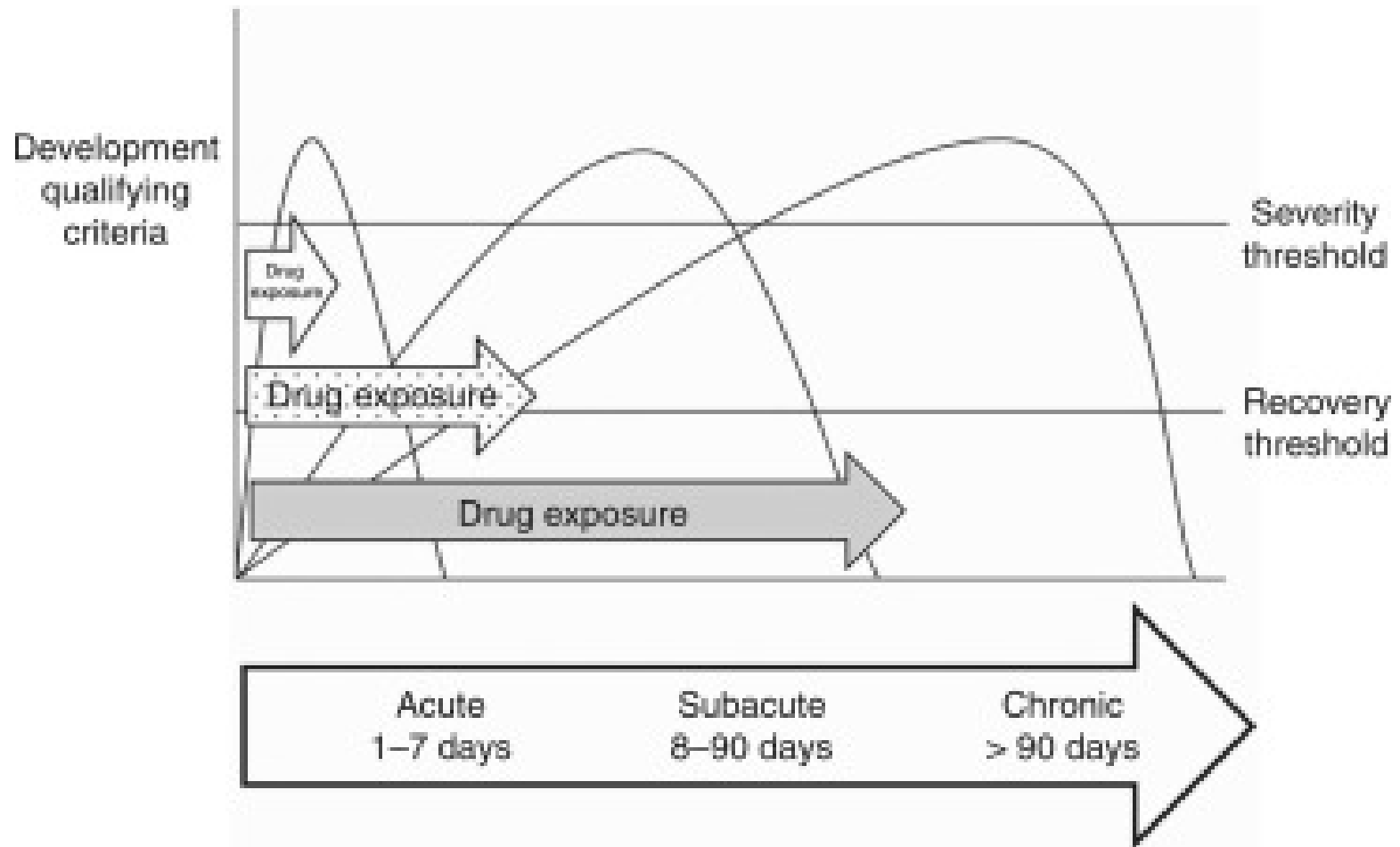
Ανεπάρκεια

Glomerular filtration rate (mL/min/1.73m²)

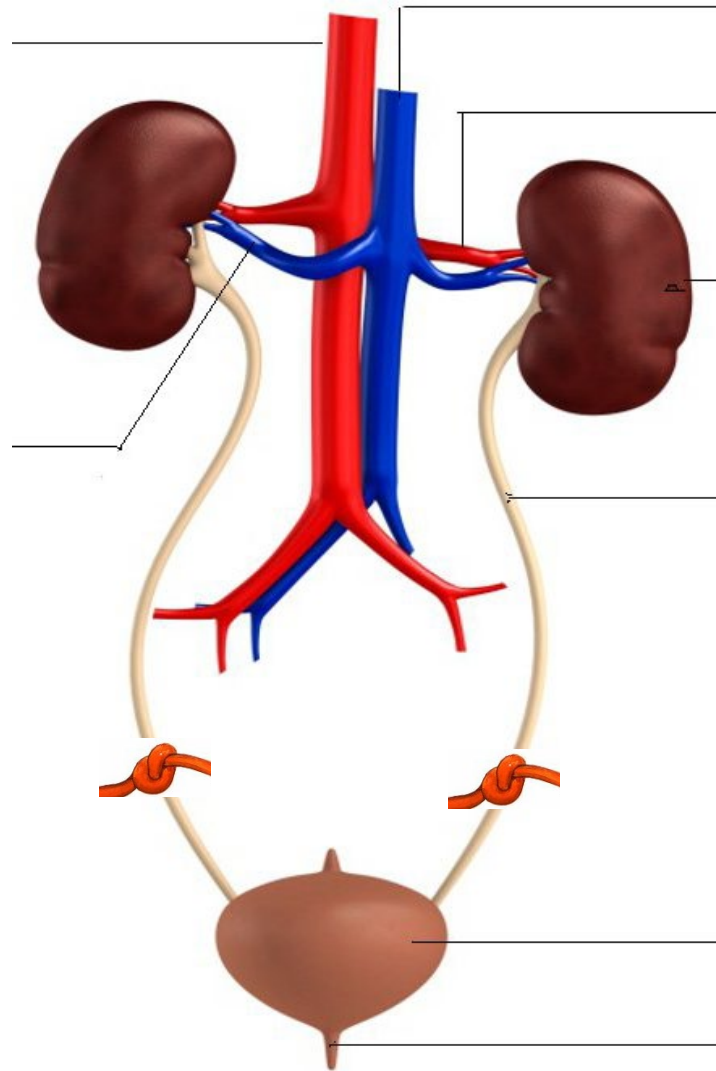


- 1) Υπάρχει ΧΝΑ και πόσο σοβαρή είναι;
- 2) Πόσο συχνά να βλέπω τον ασθενή;
- 3) Πότε να τον στείλω στον νεφρολόγο;

Τύποι Νεφρικής Βλάβης



«0» ούρα -> «0» κάθαρση



Επιδημιολογία ΟΝΒ

20% των εισαγωγών με ΟΝΒ οφείλονται σε φάρμακα.

ΟΝΒ αναπτύσσεται σε 7% των νοσηλευομένων ασθενών (30% στις ΜΕΘ)

25% των περιπτώσεων ΟΝΒ στο νοσοκομείο μπορεί να αποδοθούν σε λήψη φαρμάκων

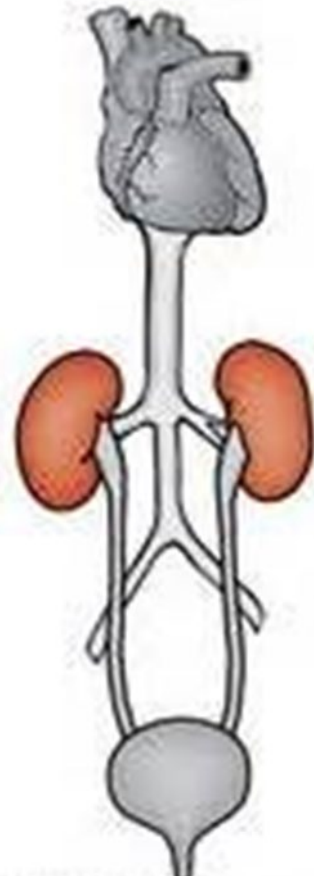
Τα φάρμακα που συχνότερα εμπλέκονται με την ανάπτυξη ΟΝΒ είναι οι αΜΕΑ και οι σαρτάνες, τα ΜΣΑΦ, η Amp B, οι αμινογλυκωσίδες, και οι ακτινοσκιερές ουσίες

Νεφροτοξικότητα από αμινογλυκωσίδες

- Παρουσιάζεται σε 5-15% των θεραπευόμενων ασθενών.
- Ο κίνδυνος αυξάνει από την χορήγηση μεγάλων δόσεων, γι' αυτό προτίμηση μικρότερων δόσεων άπαξ ημερησίως
- Αποφυγή συγχορήγησης άλλων νεφροτοξικών φαρμάκων και αντιμετώπιση των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου.
- Η τοξικότητα είναι αθροιστική και εμφανίζεται μετά τις πρώτες 6 ημέρες
- Η ONB είναι μη-ολιγουρική (ούρα > 500 ml/24ωρο) και συνοδεύεται και από υπομαγνησισαιμία

Φάρμακα και Διάμεσος Νεφρίτις

- β-λακτάμες π.χ. μεθικιλίνη, πενικιλίνη, κεφαλοσπορίνες
- Ριφαμπικίνη
- Φάρμακα με σουλφομάδα π.χ. Φουροσεμίδη Σουλφαμεθοξαζόλη, Σουλφασαλαζίνη
- Σιπροφλοξασίνη
- Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη π.χ. φενοπροφένη

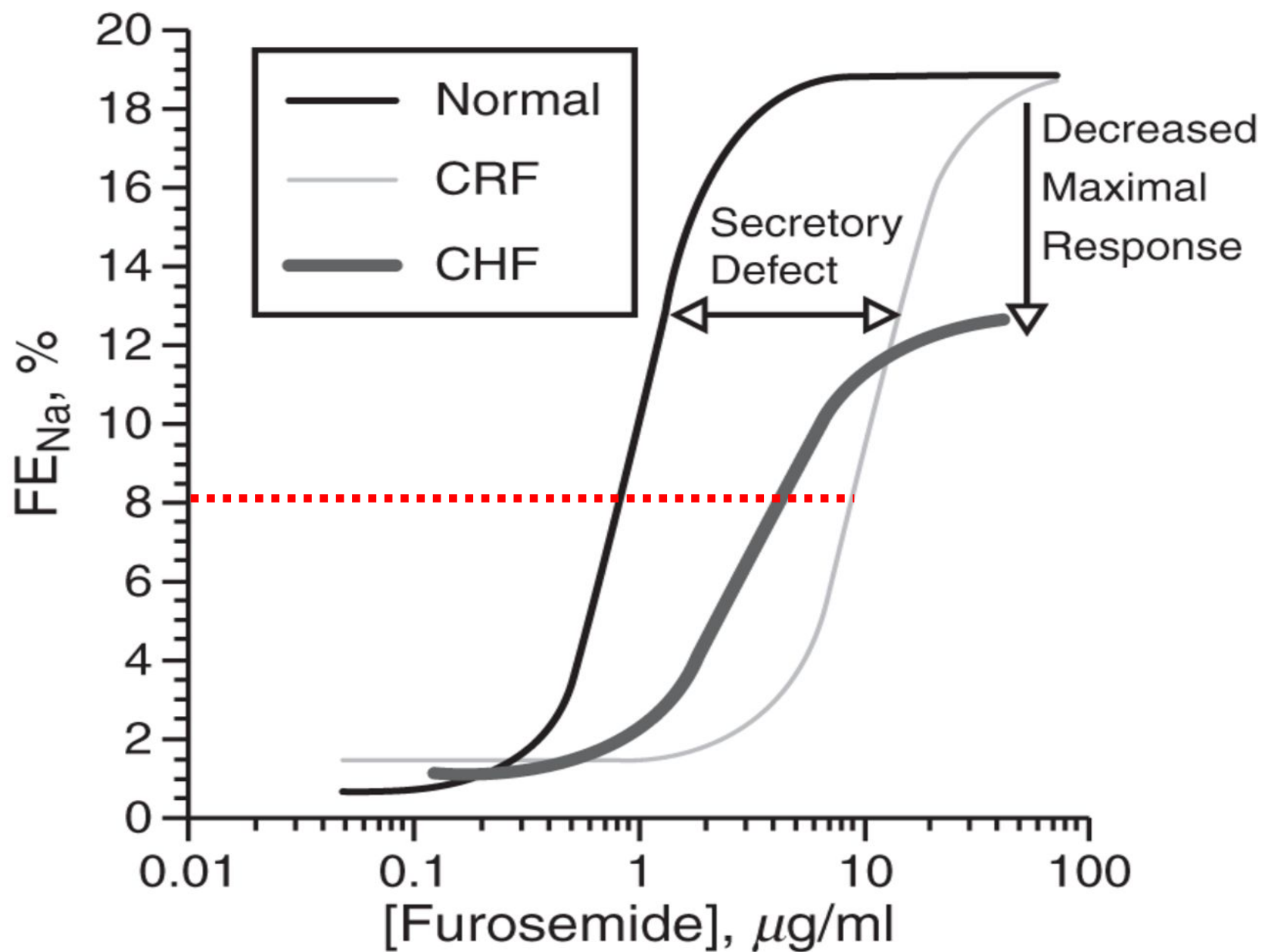


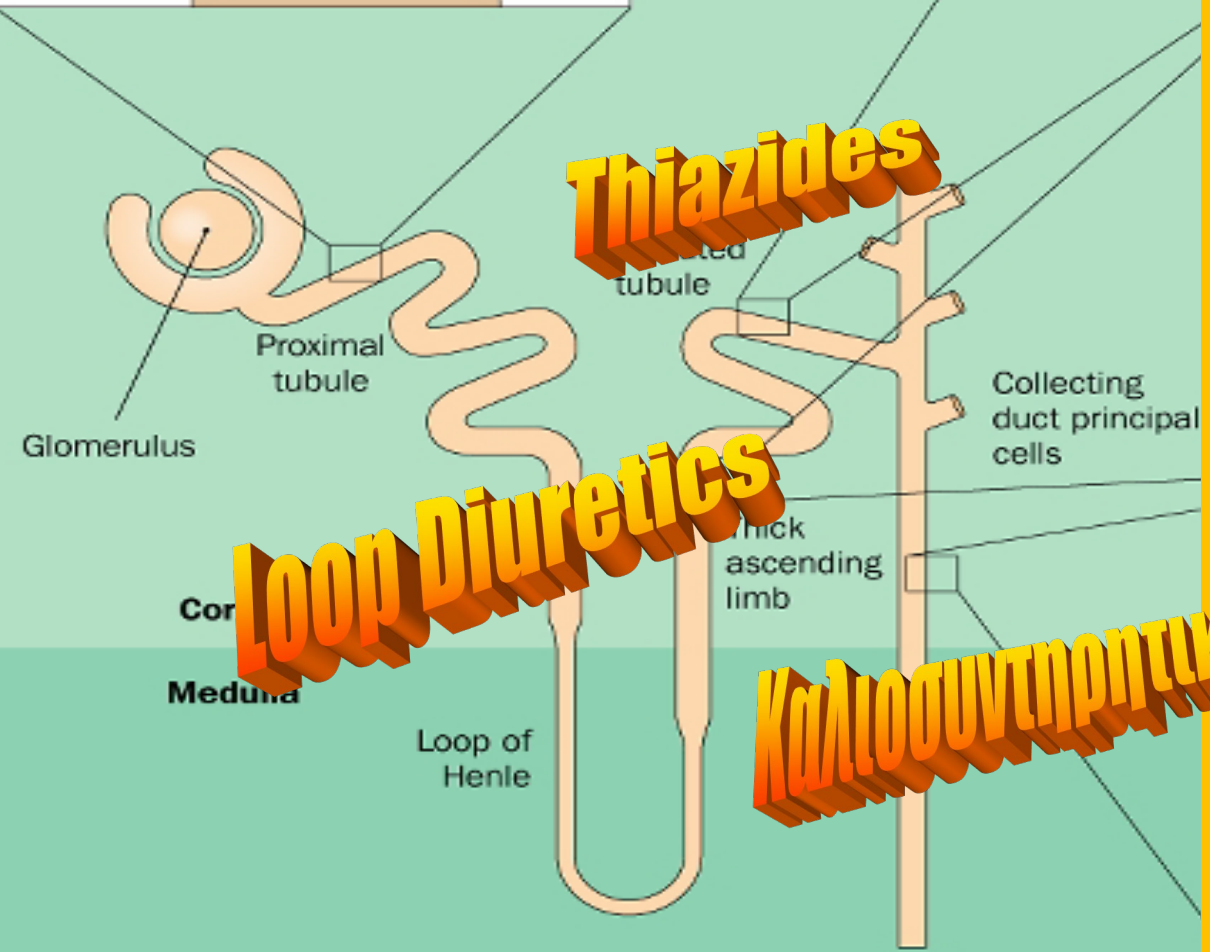
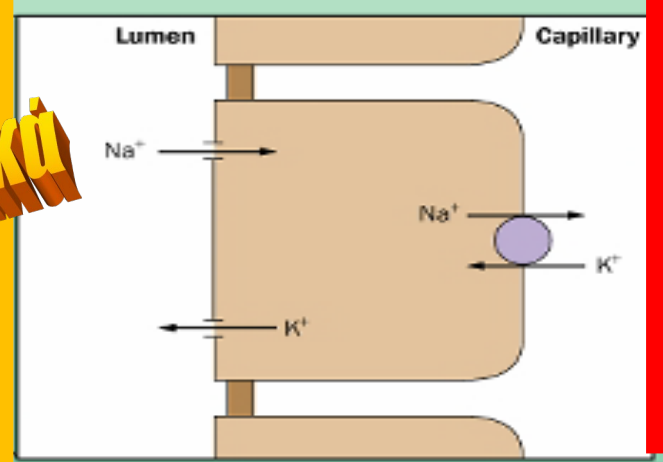
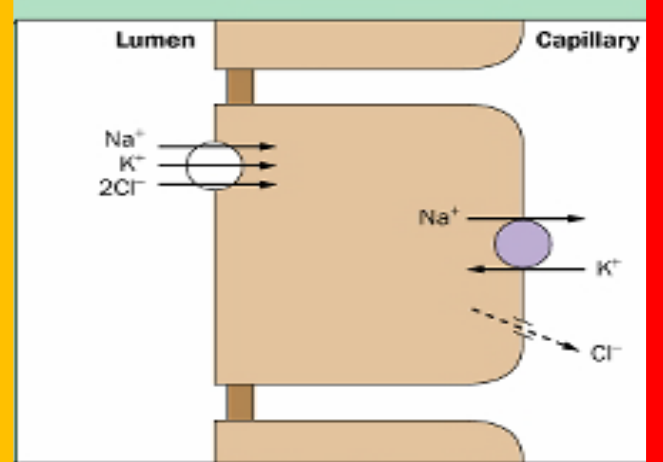
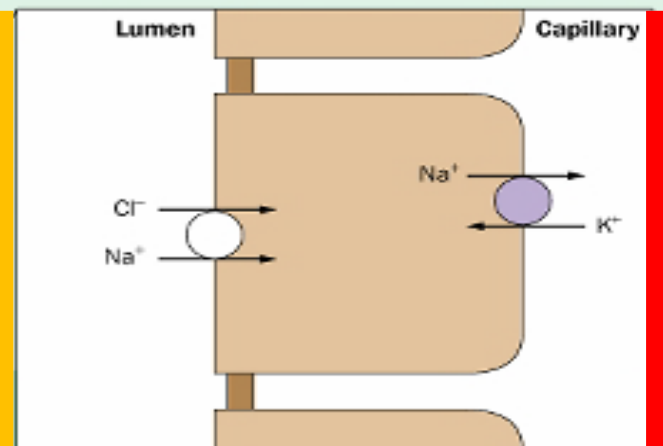
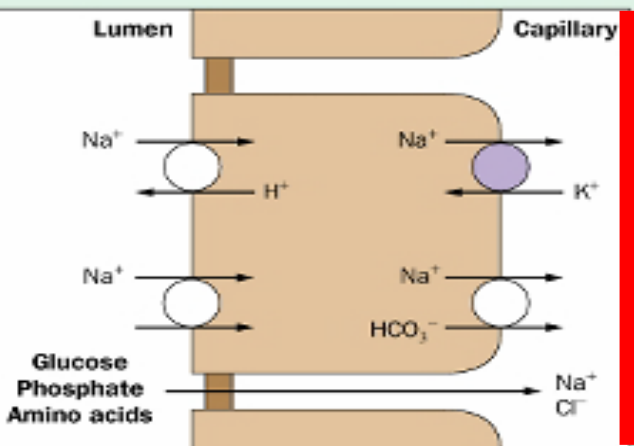
Χρόνια Διάμεσος Νεφρίτις

Τρία βασικά φάρμακα προκαλούν προοδευτική και μη αναστρέψιμη απώλεια της νεφρικής λειτουργίας:

- η κυκλοσπορίνη,
- το λίθιο και
- το κινέζικο βότανο.

Fractional Na Excretion





Thiazides

Loop Diuretics

Καλιοσυνηρητικά

Αύξηση δόσης διουρητικών αγκύλης και θειαζιδικών διουρητικών και αποφυγή καλιο-συντηρητικών διουρητικών,

Drug	Usual dosage*	Dosage adjustment (percentage of usual dosage) based on GFR (mL per minute per 1.73 m ²)		
		> 50	10 to 50	< 10
Diuretics				
Amiloride (Midamor)	5 mg daily	100%	50%	Avoid
Bumetanide (Bumex) ⁵	No adjustment needed	—	—	—
Furosemide (Lasix) ⁵	No adjustment needed	—	—	—
Metolazone (Zaroxolyn)	No adjustment needed	—	—	—
Spirolactone (Aldactone) ⁵	50 to 100 mg daily	Every 6 to 12 hours	Every 12 to 24 hours	Avoid
Thiazides	25 to 50 mg daily	100%	100%	Avoid
Torsemide (Demadex) ⁵	No adjustment needed	—	—	—
Triamterene (Dyrenium)	50 to 100 twice daily	100%	100%	Avoid

GFR = glomerular filtration rate; ACE = angiotensin-converting enzyme.

*—Table provides general dosing information; dosages may be different for specific indications.

†—May need to use lower initial doses in patients receiving diuretics.

‡—Less likely than other ACE inhibitors to accumulate in patients with renal failure. A fixed-dose combination with hydrochlorothiazide should not be used in patients with a creatinine clearance less than 30 mL per minute (0.5 mL per second).

§—Maximal dosage in patients with renal impairment is 10 mg daily.

||—Thiazides should not be used in patients with a creatinine clearance less than 30 mL per minute; however, thiazides are effective in these patients when used with loop diuretics.



KDOQI GUIDELINE 12: USE OF DIURETICS IN CKD

- **12.1** Most patients with CKD should be treated with a diuretic (A).
- **12.1.a** Thiazide diuretics given once daily are recommended in patients with GFR ≥ 30 mL/min/1.73 m² (CKD Stages 1-3) (A);
- **12.1.b** Loop diuretics given once or twice daily are recommended in patients with GFR < 30 mL/min/1.73 m² (CKD Stages 4-5) (A);

CEILING DOSES FOR I.V. LOOP DIURETICS (in mgs)

	CIRRHOSIS	HEART FAILURE	NEPHROTIC SYNDROME	AFR/CRF Moderate	AFR/CRF Severe
Furosemide	40 to 80	40 to 80	80 to 120	80 to 160	160 to 200
Bumetanide	1 to 2	1 to 2	2 to 3	4 to 8	8 to 10
Torsemide	10 to 20	10 to 20	20 to 50	20 to 50	50 to 100

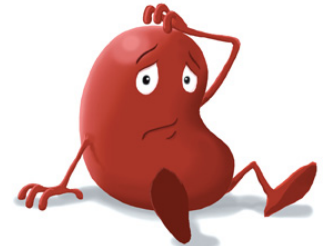
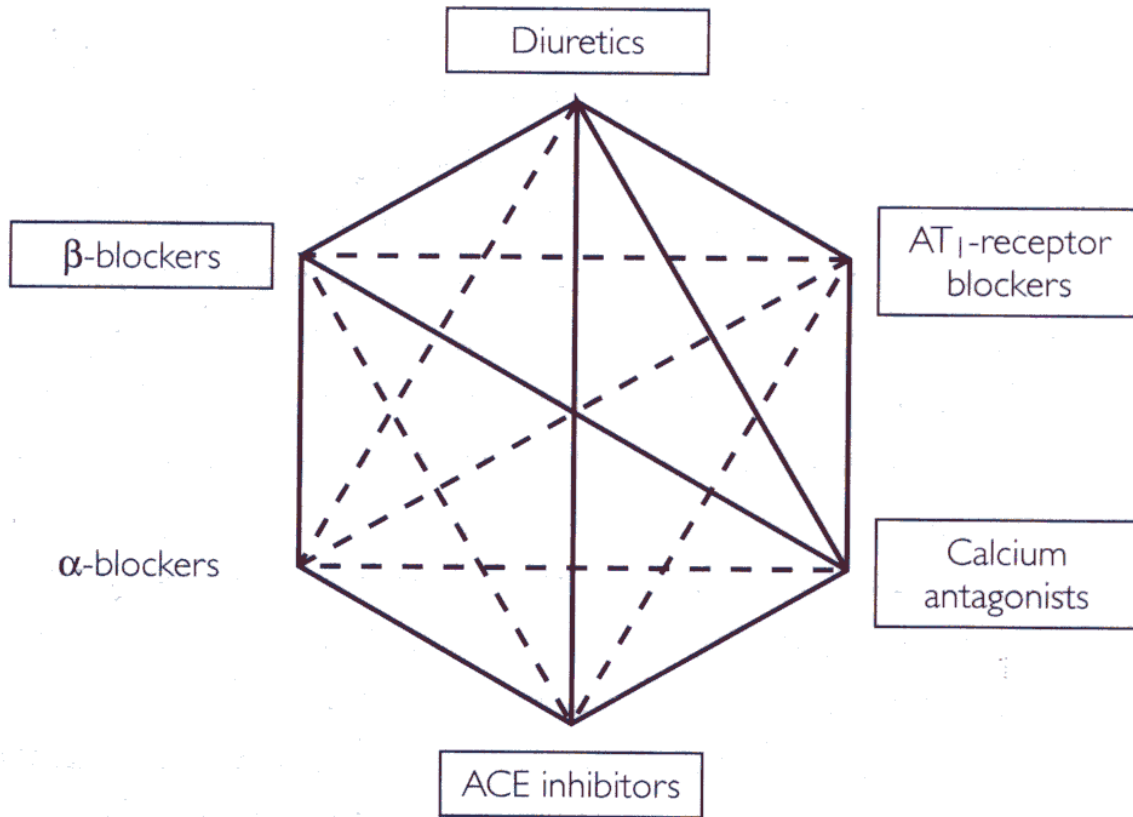
x 2

x 4

Protein Binding
Increases Ceiling
Dose

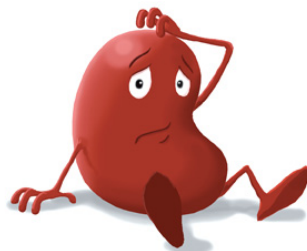
Impaired Delivery
Increases Ceiling
Dose

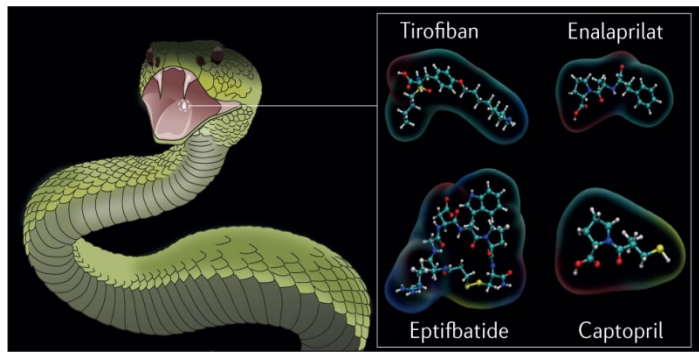
Fig. 3 Possible combinations of different classes of anti-hypertensive agents. The most rational combinations are represented as thick lines



ACE, angiotensin-converting enzyme inhibitors. Only combinations of agents proven to be beneficial

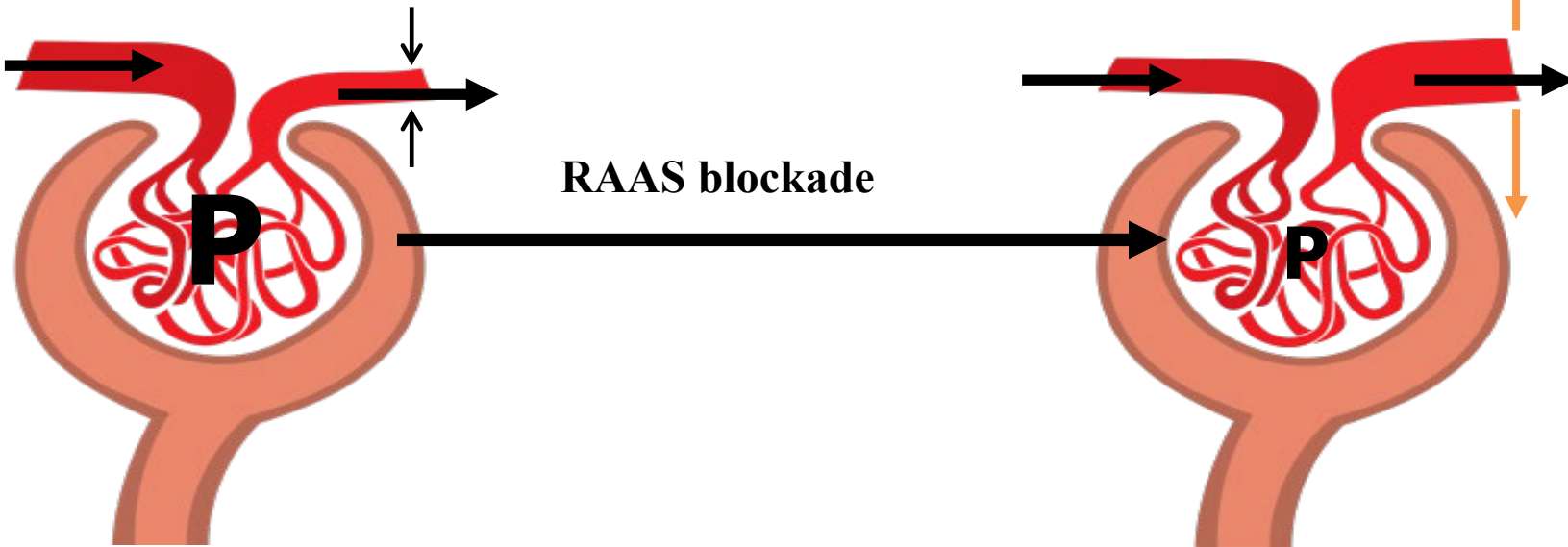
Thick lines indicate classes of antihypertensive agents that have been tested in clinical trials





Angiotensin II

Efferent vasodilation

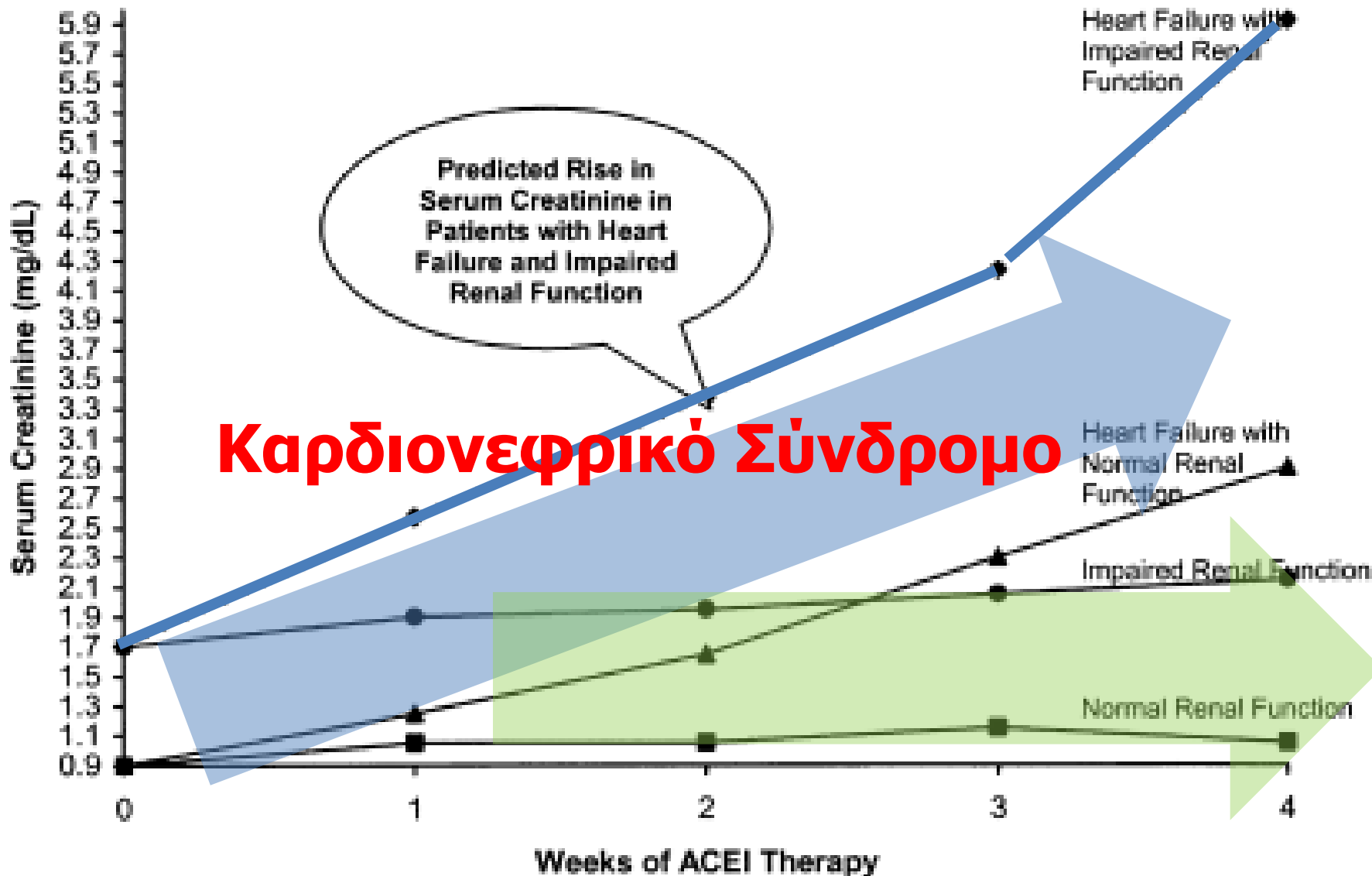


RAAS blockade

- Increased glomerular pressure and GFR
- Increase in albuminuria
- Renal deterioration

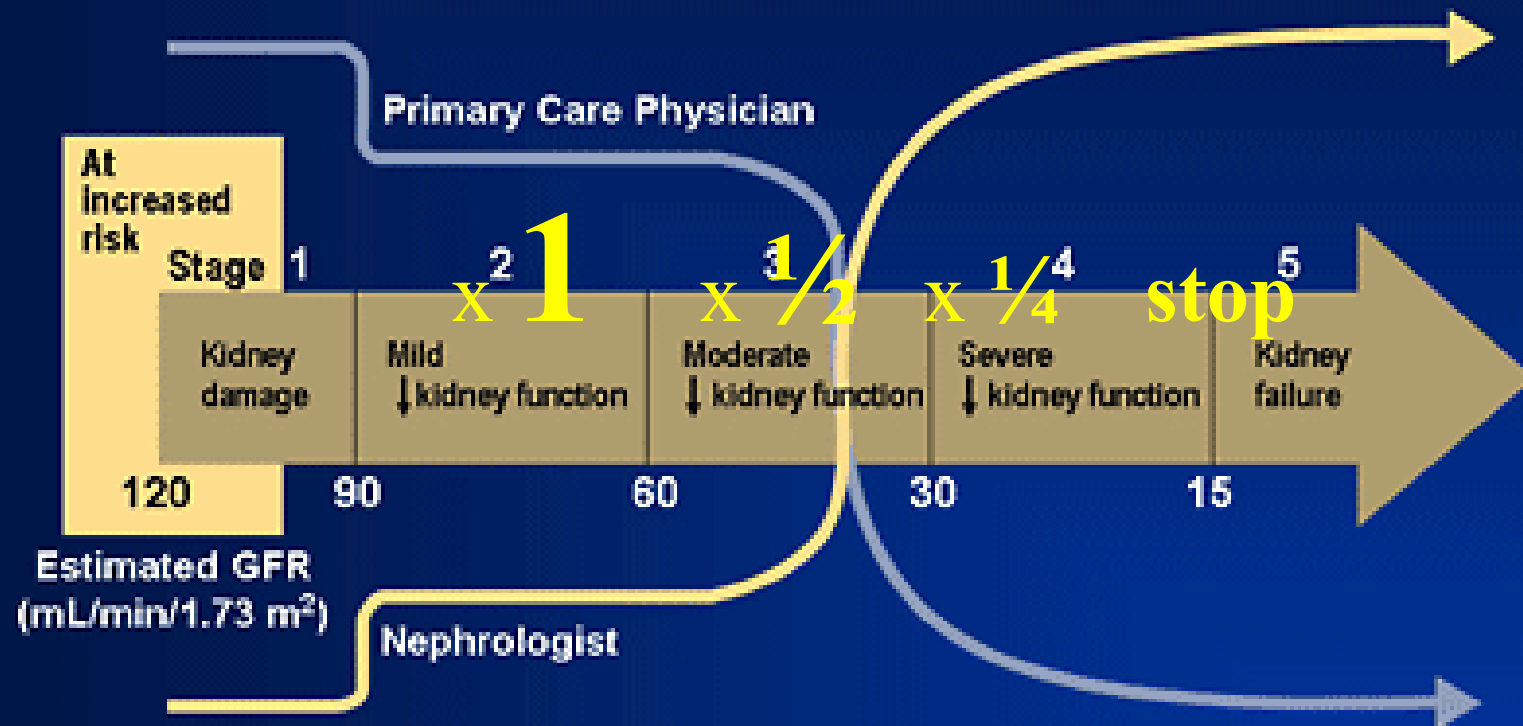
- Decreased glomerular pressure and GFR
- Reduction in albuminuria
- Renal protection proven in clinical trials

Καρδιονεφρικό Σύνδρομο





Προσαρμογή δόσης αΜΕΑ ή ARB:



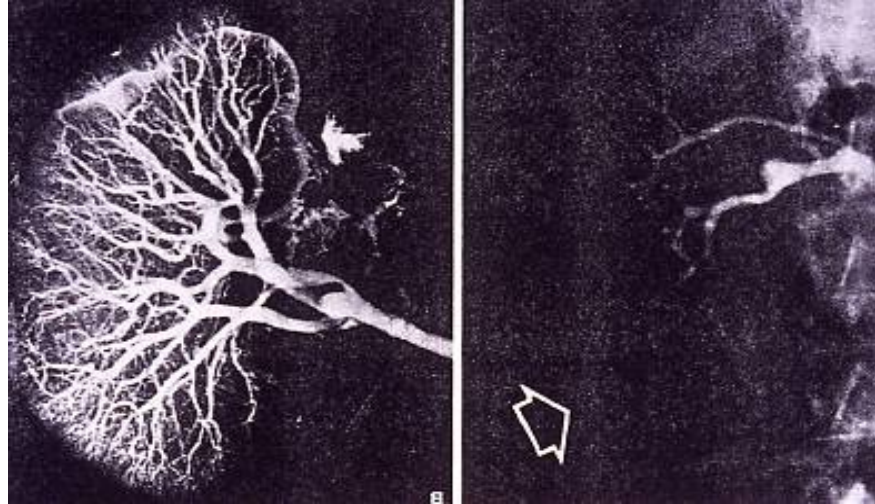
Particular concern applies to β -blockers excreted by the kidney, such as atenolol, nadolol, or sotalol.

GFR = glomerular filtration rate
Eknoyan G, et al.

Άλλα φάρμακα με αιμοδυναμικές επιπτώσεις

- Η κυκλοσπορίνη και το τακρόλιμους μέσω αιμοδυναμικών μεταβολών προκαλούν αύξηση της ουρία και κρεατινίνης, κατακράτηση άλατος και υγρών και υπερκαλιαιμία
- Προσοχή να μη συνδυάζονται ΜΣΑΦ με αΜΕΑ ή σαρτάνες, κυκλοσπορίνη με ΜΣΑΦ κ.ο.κ.

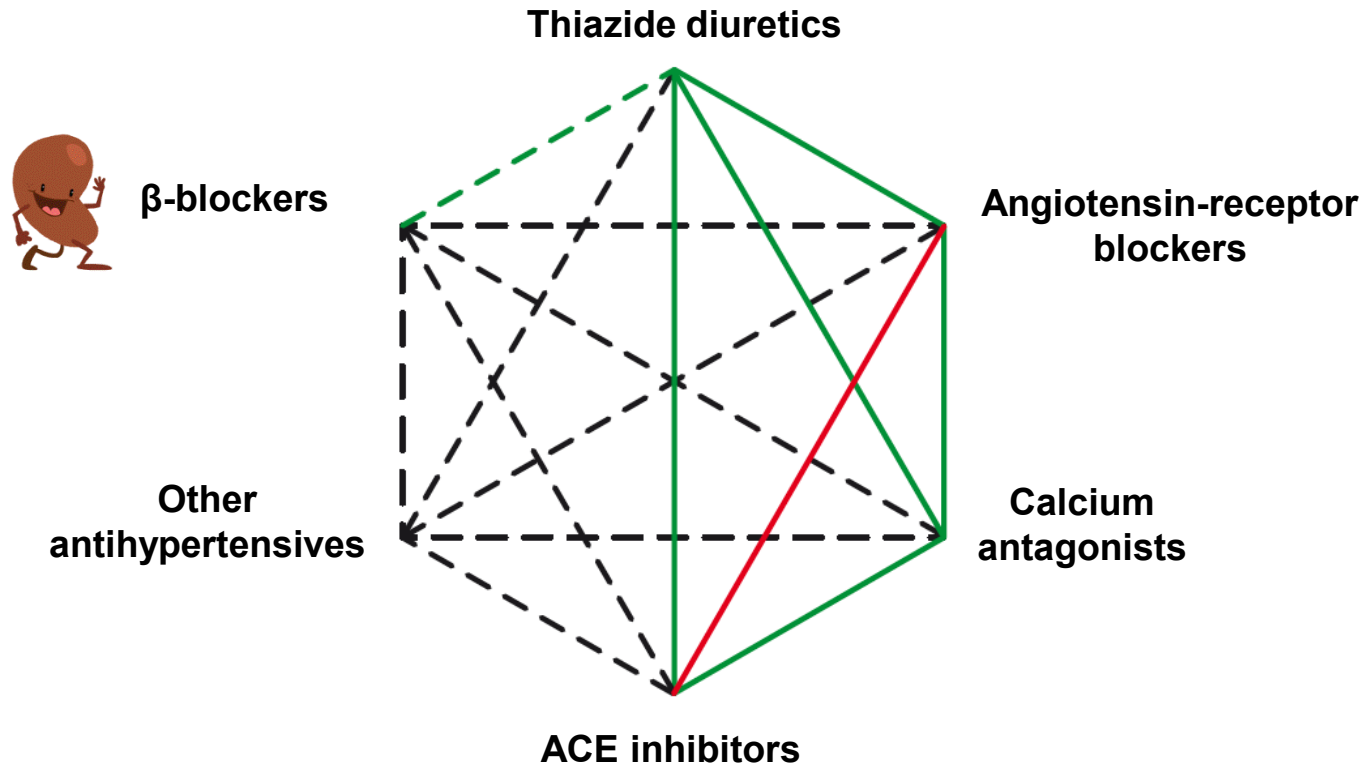
Προσοχή στα ΜΣΑΦ!



- Μείωση της διούρησης, αύξηση του βάρους, οιδήματα
- Κατακράτηση άλατος, αύξηση ουρίας και κρεατινίνης, υπερκαλιαιμία

Hematocrit lowering effect +/- anemia after RAS blockade Marathias et al. AJN, 2020

Reference /year	No of patients	Hct pre %	Hct post %	P value	Clinical Setting	Drug	Duration months
Kamper ⁴⁴ 1990	27	36.7	32.4	0.01	Adults with CKD	Enalapril	3
Vlahakos ⁶⁰ 19 91	10	42	33	0.001	Renal transplant recipients	Enalapril	3
Gaston ⁶¹ 1991	12	57	47	0.001	Posttransplant erythrocytosis	Enalapril	9
Herrlin ⁶² 1991	8	42.6	39	0.01	Stable Moderate Heart Failure	Enalapril	3
Barr ⁶³ 1997	41	41.4	37.7	0.01	Early Heart Failure	Enalapril	12
Mazzali ⁶⁴ 1998	27	56	46	0.05	Posttransplant erythrocytosis	Enalapril	3
Vlahakos ⁴¹ 20 01	9	56	46	0.001	COPD with polycythemia	Losartan	1
Plata ³⁹ 2002	13	63.5	56.8	0.0001	Altitude polycythemia	Enalapril	12
Iodice ⁶⁵ 2003	10	43.8	41.4	0.01	Nonnephrotic proteinuria; normal renal function	Ramipril	4
Wühl ⁶⁶ 2004	352	36.6	34.8	0.005	Children with CKD	Ramipril	6



BETA ADRENOCEPTOR BLOCKERS PHARMACOKINETIC PROPERTIES

LIPID/WATER SOLUBILITY

LIPID SOLUBLE

PROPRANOLOL

TIMOLOL

METOPROLOL

PENBUTOLOL

WATER SOLUBLE

NADOLOL

ATENOLOL

ACEBUTOLOL

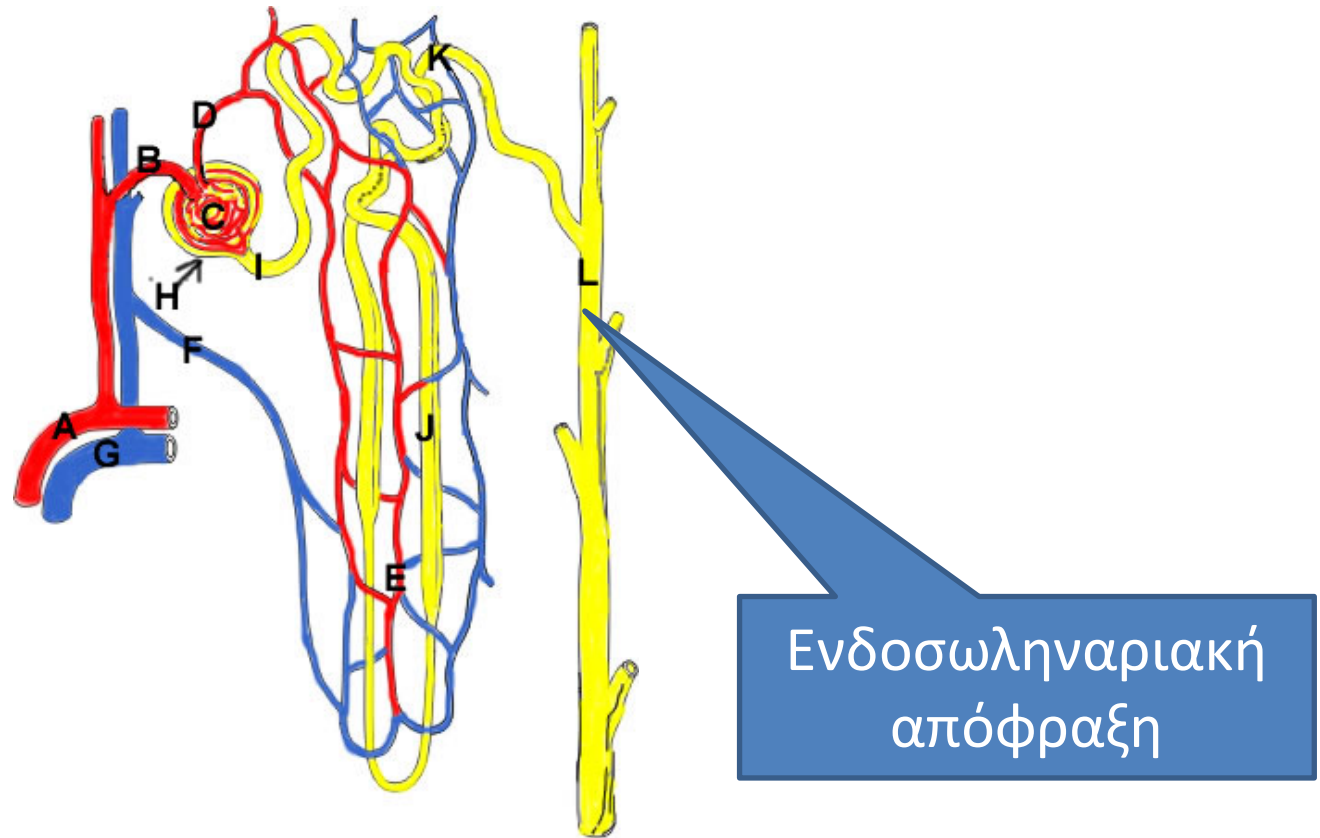
Table 6: Renal Dosing

Table 6: Non-infective Medications That Should Be Avoided or Have Their Dosage Reduced with Varying Levels of Kidney Function in Older Adults.

Medication Class/ Medication	Creatinine Clearance (mL/min) Threshold	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Cardiovascular/Hemostasis					
Amiloride	< 30	↑ potassium ↓ sodium	Avoid	Moderate	Strong
Apixiban	< 15	↑ bleeding	Avoid	Moderate	Strong
Dabigatran	<30	↑ bleeding	Avoid	High	Strong
Edoxaban	30 - 50	↑ bleeding	Reduce Dose	Moderate	Strong
	<30		Avoid		
Enoxaparin	<30	↑ bleeding	Reduce Dose	Moderate	Strong
Fondaparinux	<30	↑ bleeding	Avoid	Moderate	Strong
Rivaroxaban	30 - 50	↑ bleeding	Reduce Dose	Moderate	Strong
	<30		Avoid		

Brandt, NJ. AGS Updated 2015 Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: What's New for 2015. Presented at: 2015 American Geriatrics Society Annual Scientific Meeting; 2015 May 16; Washington, DC.

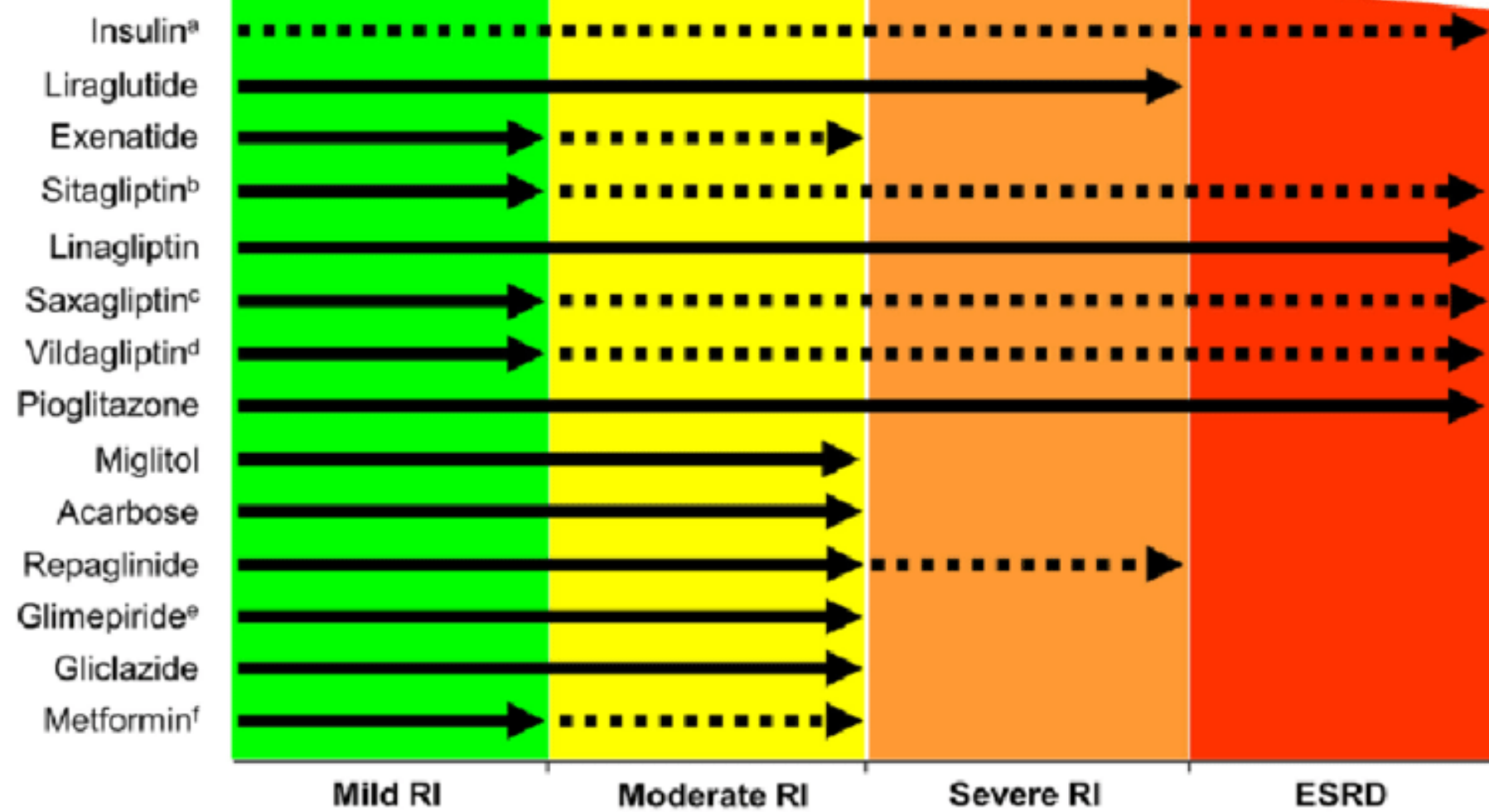
ΤΡΟΠΟΙ ΒΛΑΒΗΣ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ ΑΠΟ ΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ



Ενδοσωληναριακή απόφραξη

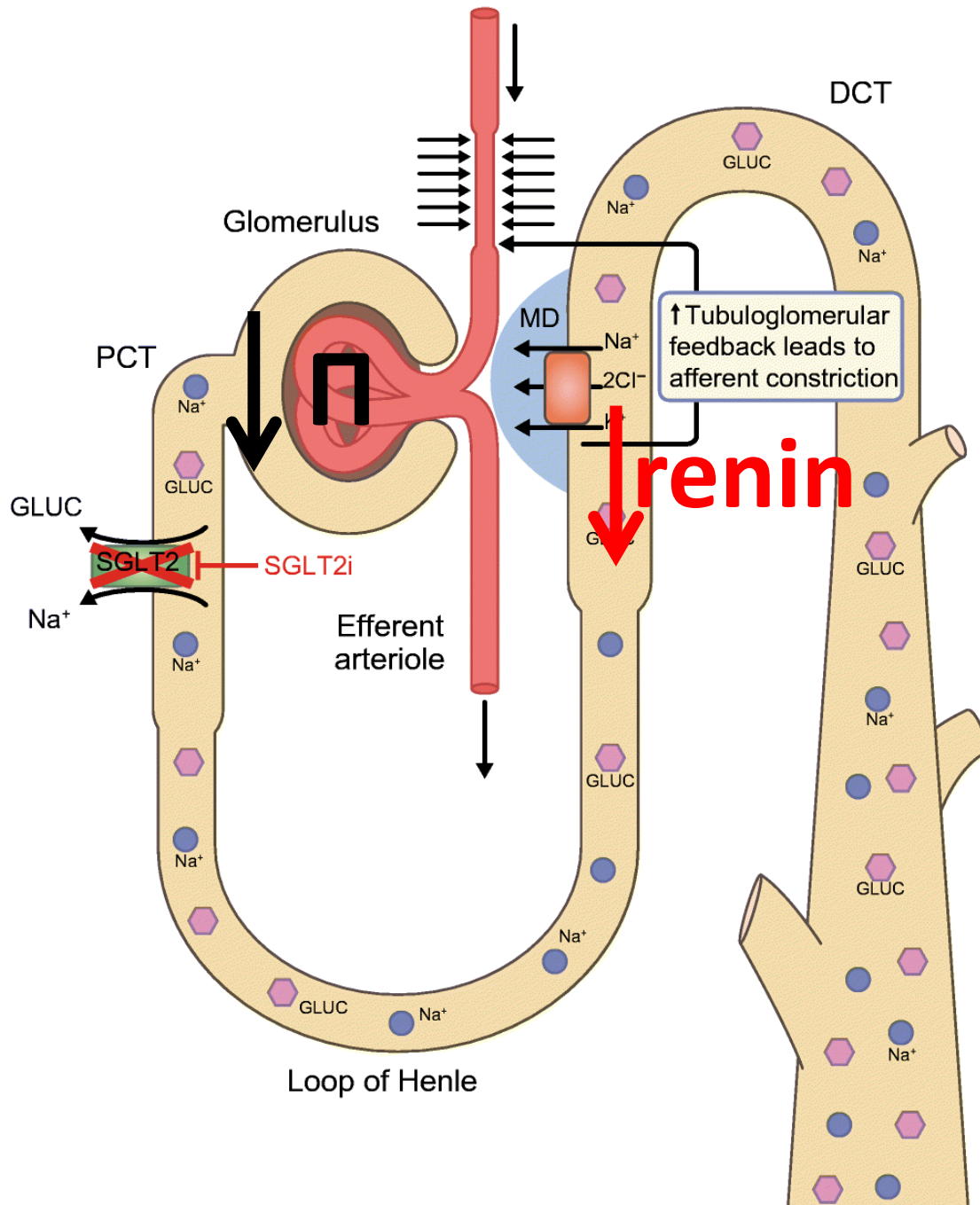
- Οξεία ολιγοανουρική νεφροπάθεια
- Φάρμακα που καθιζάνουν στα σωληνάρια είναι: acyclovir, gancyclovir, indinavir, sulfadiazine, ascorbic acid, methotrexate, low molecular-weight dextrans, triamterene, myoglobin, uric acid (urine UA/creatinine > 1) etc
- Antibiotics (ampicillin, ciprofloxacin, sulfonamides, triamterene)
- Προς αποφυγή: προενυδάτωση και αλκαλοποίηση των ούρων.

Antidiabetes Drug

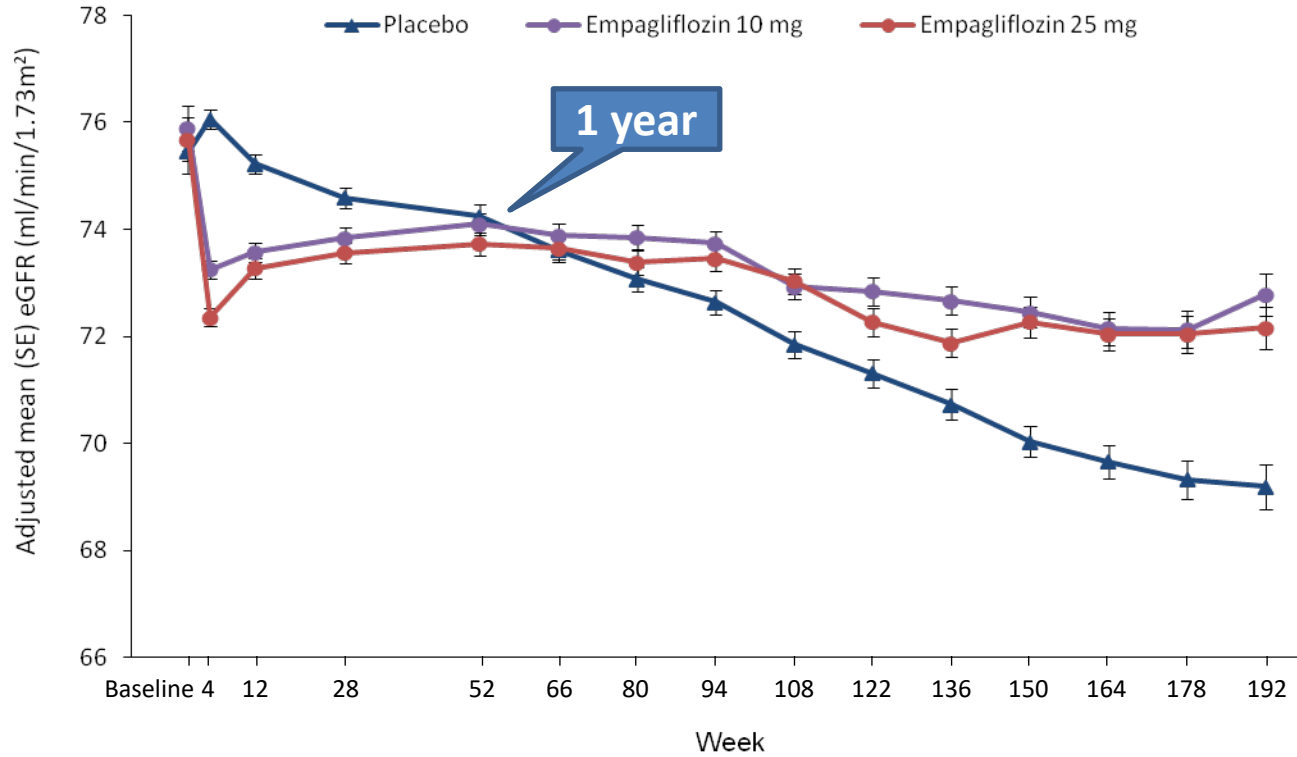


■ ■ ■ ➔ Dose adjustment may be required

➔ No dose adjustment required



eGFR (CKD-EPI) over 192 weeks



No. analyzed

Placebo	2323	2295	2267	2205	2121	2064	1927	1981	1763	1479	1262	1123	977	731	448
Empagliflozin 10 mg	2322	2290	2264	2235	2162	2114	2012	2064	1839	1540	1314	1180	1024	785	513
Empagliflozin 25 mg	2322	2288	2269	2216	2156	2111	2006	2067	1871	1563	1340	1207	1063	838	524

No. in follow-up for adverse/outcome events

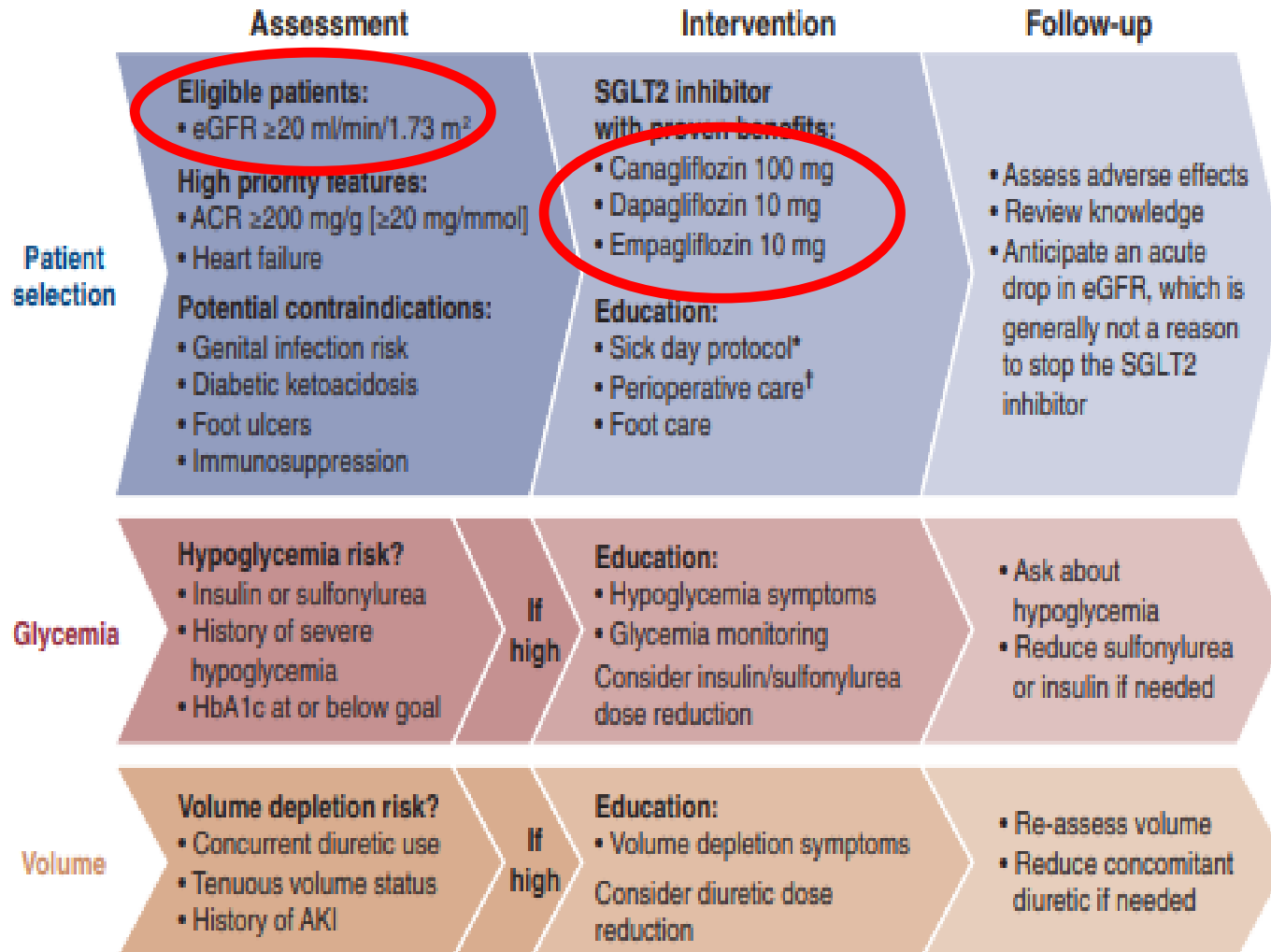
Total	7020	7020	6996	6931	6864	6765	6696	6651	6068	5114	4443	3961	3488	2707	1703
-------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------

**NEJM
2015**

Pre-specified mixed model repeated measures analysis in all patients treated with ≥ 1 dose of study drug who had a baseline and post-baseline measurement.

eGFR, estimated glomerular filtration rate; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

Practical provider guide to initiating SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and CKD



SOS! Σε περίπτωση εμέτων, διάρροιας, πυρετού, σοβαρής λοίμωξης/σήψης, χειρουργείου πρέπει να διακόπτονται τα ακόλουθα φάρμακα και να επαναχορηγούνται μετά την πλήρη ανάρρωση του ασθενούς.

S **sulfonylureas, other secretagogues**

A **ACE inhibitors**

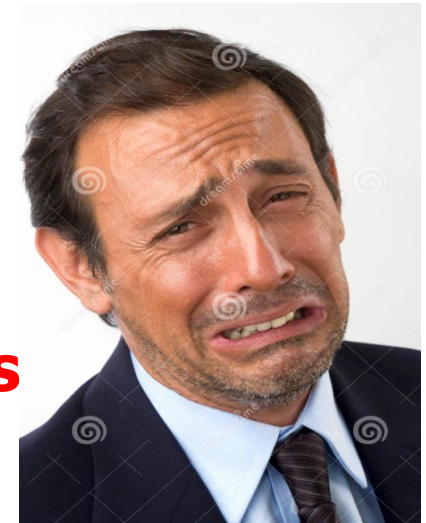
D **diuretics**

M **metformin**

A **angiotensin receptor blockers**

N **nonsteroidal anti-inflammatory drugs**

S **SGLT2 inhibitors, or "flozins"**





ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ!