



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ
ΦΡΟΝΤΙΔΑ»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Θέμα: Οξεία νεφρική ανεπάρκεια από φάρμακα

Κωνσταντίνος Ζώης

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας / Νεφρολογίας Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας Επιβλέπων

Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας

Λιακόπουλος Βασίλειος, Καθηγητής Νεφρολογίας Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου
Θεσσαλονίκης

Λάρισα, Ιανουάριος, 2023



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCE
FACULTY OF MEDICINE



MASTER PROGRAM IN
«MASTER OF SCIENCE DIPLOMA IN NEPHROLOGICAL CARE»

MASTER THESIS

TITLE: Acute renal failure from drugs

Konstantinos Zois

Examination committee:

Stefanidis Ioannis , Professor of Medicine / Nephrology University of Thessaly,
(Supervisor)

Eleftheriadis Theodoros , Assistant professor of Nephrology at University of
Thessaly

Liakopoulos Vasilios, Professor of Nephrology, Aristotle University of
Thessaloniki

Larisa, January, 2023

Περίληψη

Η οξεία νεφρική βλάβη (ONB) είναι μια παγκόσμια πρόκληση για την υγεία τεράστιων διαστάσεων, περίπου 13,3% ανθρώπων σε όλο τον κόσμο επηρεάζονται ετησίως. Η παθοφυσιολογία της ONB είναι πολύ περίπλοκη, αλλά ως κύρια αίτια πιστεύετε πως είναι η σήψη, η ισχαιμία και η νεφροτοξικότητα. Η νεφροτοξικότητα συνδέεται κυρίως με τη χρήση των φαρμάκων. Η ONB που προκαλείται από φάρμακα αντιπροσωπεύει το 19–26% όλων των περιπτώσεων που νοσηλεύονται. Νεφροτοξικότητα που προκαλείται από φάρμακα αναπτύσσεται σύμφωνα με έναν από τους τρεις μηχανισμούς: (1) εγγύς σωληναριακό τραυματισμό και οξεία σωληναριακή νέκρωση (ένας δοσοεξαρτώμενος μηχανισμός), όπου η αιτία σχετίζεται με την κορυφαία επαφή με φάρμακα ή τους μεταβολίτες τους, τη μεταφορά φαρμάκων και των μεταβολιτών τους από την κορυφαία επιφάνεια και την έκκριση φαρμάκων από τη βασηοπλάγια επιφάνεια στον αυλό του αυλού. (2) Σωληναριακή απόφραξη από κρυστάλλους ή εκμαγεία που περιέχουν φάρμακα και τους μεταβολίτες τους (εξαρτώμενος από τη δόση μηχανισμός). (3) παρενθετική νεφρίτιδα που προκαλείται από φάρμακα και τους μεταβολίτες τους (μηχανισμός ανεξάρτητος από τη δόση). Σε αυτή την εργασία, θα περιγραφούν οι μηχανισμοί των επιμέρους τύπων τραυματισμού. Συγκεκριμένες ομάδες φαρμάκων συνδέονται με συγκεκριμένους τραυματισμούς. Επιπλέον, οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της ONB και οι μέθοδοι για την πρόληψη και/ή τη θεραπεία της πάθησης θα συζητηθεί.

Λέξεις κλειδιά: οξεία νεφρική ανεπάρκεια, οξεία νεφρική βλάβη, φάρμακα, νεφροτοξικότητα φαρμάκων.

ABSTRACT

Acute kidney injury (AKI) is a global health challenge of enormous proportions, approximately 13.3% of people worldwide are affected annually. The pathophysiology of ONB is very complex, but sepsis, ischemia, and nephrotoxicity are believed to be the main causes. Nephrotoxicity is mainly associated with the use of drugs. Drug-induced AKI accounts for 19–26% of all hospitalized cases. Drug-induced nephrotoxicity develops according to one of three mechanisms: (1) proximal tubular injury and acute tubular necrosis (a dose-dependent mechanism), where the cause is related to apical contact with drugs or their metabolites, transport of drugs and of their metabolites from the apical surface and the secretion of drugs from the basolateral surface into the luminal lumen. (2) Tubular obstruction by crystals or casts containing drugs and their metabolites (dose-dependent mechanism). (3) interstitial nephritis induced by drugs and their metabolites (dose-independent mechanism); In this paper, the mechanisms of the individual types of injury will be described. Specific drug groups are associated with specific injuries. In addition, risk factors for the development of ONB and methods to prevent and/or treat the condition will be discussed.

Key words: acute renal failure, acute kidney injury, drugs, drug nephrotoxicity.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε στο Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας στη σχολή επιστημών υγείας στο τμήμα Ιατρικής κατά το έτος 2022- 2023.

Επιθυμώ να εκφράσω τις ευχαριστίες μου σε όλους εκείνους που συνέβαλαν στην ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας και κατά συνέπεια των μεταπτυχιακών σπουδών μου.

Αρχικά, η ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής αυτής εργασίας θα ήταν αδύνατη χωρίς την πολύτιμη υποστήριξη του καθηγητή μου, κυρίου Στεφανίδη Ιωάννη, Καθηγητή Νεφρολογίας της Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Καταλήγοντας, θερμές ευχαριστίες θέλω να δώσω στην σύζυγό μου και τα παιδιά μου για την συνεχή συμπαράσταση τους, για την υπομονή τους και για όλα όσα μου έχουν προσφέρει αυτά τα χρόνια των σπουδών μου.

Περιεχόμενα

Περίληψη	i
ABSTRACT.....	ii
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	iii
Εισαγωγή	1
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	1
1.1 Ορισμός - Σταδιοποίηση	1
1.1.1 Σταδιοποίηση ONB κατά RIFLE	2
1.1.2 Σταδιοποίηση ONB κατά AKIN	3
1.1.3 Σταδιοποίηση ONB κατά KDIGO	5
1.2 Επιδημιολογία	5
1.2.1 Επιδημιολογία ONB στην κοινότητα.....	6
1.3 Παράγοντες κινδύνου.....	6
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	7
2.1 Ανατομία Νεφρού	7
2.2 Φυσιολογία Νεφρού.....	8
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	10
3.1 Αίτια οξείας νεφρικής βλάβης	10
3.2 Επιπλοκές Οξείας Νεφρικής Βλάβης.....	13
3.3 Οδός απέκκρισης φαρμάκων	14
3.4 Μηχανισμός των νεφρικών βλαβών που προκαλούνται από φάρμακα και τους μεταβολίτες τους.....	16
3.5 Οξεία Σωληναριακή Νέκρωση	17
3.5.1. Σωληναριακός επιθηλιακός τραυματισμός μέσω πρόσληψης φαρμάκων	17
3.5.2 Εγγύς Σωληναριακός τραυματισμός μέσω έκκρισης φαρμάκου από τη βασοπλάγια επιφάνεια στο σωληνοειδή αλό.	18
3.5.3 Σωληναριακή απόφραξη από κρυστάλλους και εκμαγεία που περιέχουν φάρμακα και οι μεταβολίτες τους.....	22
3.6 Οξεία σωληναριακή διάμεση νεφρίτιδα που προκαλείται από φάρμακα (ATIN)	23

3.6.1 ATIN λόγω αναστολέων σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος (ICPIs).....	25
3.7 Οξεία νεφρική βλάβη που προκαλείται από βανκομυκίνη	27
3.8 Οξεία νεφρική βλάβη που προκαλείται από σκιαγραφικό (CI-AKI).....	29
3.9 Συνδυασμοί φαρμάκων	30
3.10 Έμφυτη Φαρμακευτική Νεφροτοξικότητα.	31
3.11 Συννοσηρότητα	32
3.12 Μεταβολικές Διαταραχές.....	33
Συμπεράσματα	34
ΞΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	35
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	40

Εισαγωγή

Η οξεία νεφρική βλάβη (ONB), παλαιότερα γνωστή ως οξεία νεφρική ανεπάρκεια, περιγράφεται ως ταχεία μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης. Επί του παρόντος ορίζεται ως απόλυτη αύξηση του επιπέδου κρεατινίνης ορού κατά 0,3 mg/dL ή σχετική αύξηση 50% σε διάστημα 48 ωρών. Η ONB είναι μια παγκόσμια πρόκληση για την υγεία τεράστιων διαστάσεων, καθώς περίπου 13,3 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως επηρεάζονται ετησίως. Η ομάδα που επηρεάζεται ιδιαίτερα από αυτή την κατάσταση είναι η βαρέως πάσχοντες, το 20–60% των οποίων αναπτύσσει ONB. Η ONB έχει υψηλό ποσοστό θνησιμότητας με 1,7 εκατομμύρια θανάτους ανά έτος. Η παθοφυσιολογία της ONB είναι πολύ περίπλοκη, αλλά οι κύριες αιτίες της είναι σηψαιμία, ισχαιμία και νεφροτοξικότητα. Η ONB που προκαλείται από φάρμακα αντιπροσωπεύει το 19-26% του συνόλου των περιπτώσεων νοσηλείας. Τα φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν βλάβη σε διαφορετικά θραύσματα νεφρώνα, με τα σωληνάρια να είναι τα πιο εκτεθειμένα σε τραυματισμό. Οι τραυματισμοί ακολουθούν διάφορους μηχανισμούς. Η παρούσα εργασία εξετάζει την τοξικότητα των φαρμάκων που επηρεάζουν άμεσα τον νεφρώνα. (Chawla et al, 2017; Roco et al, 2019)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1.1 Ορισμός - Σταδιοποίηση

Τις τελευταίες δεκαετίες, περισσότεροι από 35 διαφορετικοί και περίπλοκοι ορισμοί έχουν χρησιμοποιηθεί για τον καθορισμό της οξείας νεφρικής βλάβης (ONB). Οι συχνότερα χρησιμοποιούμενοι ορισμοί βασίζονταν στην παραγωγή ούρων (Urine Output, UO) και στα επίπεδα της κρεατινίνης του ορού (SCr). Συγκεκριμένα αναφέρονταν σε μία αύξηση στην ελάχιστη τιμή της SCr τουλάχιστον κατά 44,2 μmol/L (0,5 mg / dL), μια μείωση στη κάθαρση της Cr τουλάχιστον κατά 50% ή στην ανάγκη για νεφρική θεραπεία υποκατάστασης (RRT). Όσον αφορά στην παραγωγή ούρων που χρησιμοποιείται για τον καθορισμό της ONB, θεωρείται ότι μια τιμή μικρότερη από 400-500 mL / ημέρα θα μπορούσε να αποτελεί δείκτη. Η πληθώρα των χρησιμοποιούμενων ορισμών δημιουργούσε σύγχυση στη μελέτη του

συνδρόμου. Επομένως, επιστημονικές ομάδες καθιέρωσαν έναν κοινό, ακριβή και παγκόσμιο ορισμό της ONB (Lopes and Jorge, 2013).

1.1.1 Σταδιοποίηση ONB κατά RIFLE

Τον Μάιο του 2002, η ομάδα ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative Group), που αποτελείται από νεφρολόγους και εντατικολόγους, συνεδρίασε, έτσι ώστε να οριστεί και να σταδιοποιηθεί η ONB. Με αυτόν τον τρόπο ορίστηκε αρχικά η σταδιοποίηση RIFLE η οποία δημοσιεύτηκε τον Μάιο του 2004. Ο όρος RIFLE προκύπτει από τα αρχικά των λέξεων Risk-κίνδυνος, Injury-βλάβη, Failure ανεπάρκεια, Loss-απώλεια της λειτουργίας των νεφρών και Endstage- νεφρική νόσος τελικού σταδίου. Τα κριτήρια που πρέπει να πληρούνται για να είναι αποτελεσματική η χρήση του RIFLE είναι η ευκολία εφαρμογής του στην κλινική πράξη, η ευαισθησία και η ειδικότητα καθώς και η ικανότητά του να λαμβάνει υπόψη τις μεταβολές της ελάχιστης τιμής της SCr (κρεατινίνη ορού). Με τη χρήση του ορισμού θα πρέπει η ONB να κατατάσσεται με βάση τη σοβαρότητα καθώς και τη χρονική στιγμή της εμφάνισης. Με βάση αυτά τα κριτήρια ανιχνεύονται ασθενείς με μετρίως επηρεασμένη λειτουργία των νεφρών αλλά και με σοβαρή επιδείνωση της λειτουργίας τους. Η σταδιοποίηση RIFLE καθορίζει τρεις τάξεις βαρύτητας ONB (Κίνδυνος, Βλάβη και Ανεπάρκεια), σύμφωνα με τις μεταβολές στα επίπεδα SCr και / ή UO, και δύο τάξεις αποτελεσμάτων (απώλεια νεφρικής λειτουργίας και νεφρική νόσο τελικού σταδίου). Η ταξινόμηση του ασθενή θα πρέπει να γίνεται με βάση εκείνα τα κριτήρια, SCr και / ή UO, που τον κατατάσσουν στην χειρότερη ταξινόμηση (Ricci et al., 2008). Το χρονικό πλαίσιο της μεταβολής SCr και / ή UO έχει επίσης σημασία για τον ορισμό της ONB καθώς η επιδείνωση της λειτουργίας των νεφρών πρέπει να είναι απότομη (1-7 ημέρες) και να εμμένει (> 24 ώρες). Ο ορισμός RIFLE εφαρμόζεται όταν η αρχική τιμή της κρεατινίνης είναι γνωστή. Εάν είναι άγνωστη και δεν έχει καταγραφεί χρόνια νεφρική νόσος (CKD), η ελάχιστη τιμή της SCr υπολογίζεται με τη χρήση της εξίσωσης της τροποποίησης της διατροφής στη νεφρική νόσο (MDRD), θεωρώντας μια βασική τιμή ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) 75 mL/min/1,73m² (Ricci et al., 2008). Αναλυτικά, στην ταξινόμηση RIFLE ο ασθενής πρέπει να πληρεί τα κριτήρια για την κρεατινίνη του ορού, την παραγωγή ούρων (UO) ή και τα δύο. Συγκεκριμένα: Τάξη Κινδύνου (Risk): παρατηρείται αύξηση στην κρεατινίνη ορού κατά μιάμιση φορά ή παραγωγή ούρων μικρότερη από 0,5 mL/kg/ώρα για έξι ώρες. Τάξη Βλάβης (Injury): παρατηρείται αύξηση της

κρεατινίνης ορού κατά δύο φορές ή παραγωγή ούρων μικρότερη από 0,5 ml/kg/ώρα για δώδεκα ώρες. Τάξη Ανεπάρκειας (Failure): παρατηρείται αύξηση στην κρεατινίνη ορού κατά τρεις φορές, ενώ σε ασθενείς που παρουσιάζουν επίπεδα κρεατινίνης ορού μεγαλύτερα από 4 mg/dl απαιτείται οξεία αύξηση στην κρεατινίνη ορού τουλάχιστον κατά 0,5mg/dl ή παραγωγή ούρων μικρότερη από 0,3 ml/kg/ώρα για 24 ώρες ή ανουρία για δώδεκα ώρες (Lopes et al., 2008).

Τα ανωτέρω όρια τιμών κρεατινίνης ορού και παραγωγής ούρων παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 1.

Rifle		
	Κρεατινίνη ορού	Ωριαία διούρηση
Risc	Αύξηση τιμής x1,5	<0,5ml/Kgr/h για 6h
Injury	Αύξηση τιμής x2	<0,5ml/Kgr/h για 12h
Failure	Αύξηση τιμής x3 ή $\geq 0,5$ mg/dl επί προηγούμενης τιμής >4mg/dl	<0,3ml/Kgr/h για 24h ή ανουρία για 12h
Loss	Πλήρης απώλεια νεφρικής λειτουργίας >4 εβδομάδες αλλά <3 μήνες	
ESRD	Νεφρική νόσος τελικού σταδίου	

Πίνακας 1: Κριτήρια RIFLE [Πηγή: Σόμπολος, 2013]

Η ταξινόμηση RIFLE είναι πιο αποτελεσματική στην πρόβλεψη του αποτελέσματος σε ασθενείς της ΜΕΘ που πάσχουν από ONB απ' ότι τα συνηθισμένα συστήματα που χρησιμοποιούνται όπως το APACHEII και το Simplified Acute (Ricci et al., 2008).

1.1.2 Σταδιοποίηση ONB κατά AKIN

Τον Σεπτέμβριο του 2005 προτάθηκε μία νέα ταξινόμηση της οξείας νεφρικής βλάβης. Η εν λόγω σταδιοποίηση που δημοσιεύτηκε τον Μάρτιο του 2007 στο Critical Care ονομάζεται AKIN, αποτελεί μία μεταγενέστερη τροποποιημένη έκδοση της σταδιοποίησης RIFLE και απαιτεί ικανοποιητική κατάσταση ενυδάτωσης και αποκλεισμό του ενδεχομένου της αποφρακτικής ουροπάθειας. Η σταδιοποίηση AKIN βασίζεται μόνο στη κρεατινίνη και όχι σε αλλαγές του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR). Επιπλέον η ελάχιστη τιμή της SCr δεν είναι απαραίτητη στην ταξινόμηση AKIN και απαιτείται λήψη εντός 48 ωρών τουλάχιστον δύο τιμών της SCr. Το στάδιο 1 αντιστοιχεί στην κατηγορία κινδύνου (Risk) της ταξινόμησης

RIFLE, και απαιτεί αύξηση της SCr $\geq 26,5$ $\mu\text{mol/L}$ (0,3 mg/dL), μία ποσοστιαία αύξηση της κρεατινίνης ορού μεγαλύτερη ή ίση από 50% -δηλαδή μιάμιση φορά πάνω από τη βασική τιμή της-ή μείωση στην παραγωγή των ούρων (ολιγουρία μικρότερη από 0,5ml/kg/ώρα για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από έξι ώρες). Τα στάδια AKIN 2 και 3 αντιστοιχούν στις τάξεις της Βλάβης(Injury) και της Ανεπάρκειας (Failure), αντίστοιχα. Το Στάδιο 3 περιλαμβάνει ασθενείς που χρειάζονται θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης RRT ανεξάρτητα από το στάδιο που βρίσκονται κατά την έναρξη της RRT. Τέλος οι δύο τάξεις αποτελεσμάτων (απώλεια νεφρικής λειτουργίας και νεφρική νόσο τελικού σταδίου) εξαιρέθηκαν από την ταξινόμηση.

Συγκεντρωτικά, τα όρια των τιμών της κρεατινίνης ορού και της παραγωγής ούρων παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

AKIN		
	Κρεατινίνη ορού	Ωριαία διούρηση
Στάδιο 1	Αύξηση τιμής $\geq 0,3$ mg/dl εντός 48ωρου ή αύξηση $\times 1,5-2$	$<0,5\text{ml/Kgr/h}$ για 6h
Στάδιο 2	Αύξηση τιμής $\times 2-2,9$	$<0,5\text{ml/Kgr/h}$ για 12h
Στάδιο 3	Αύξηση τιμής $\times 3$ ή $\geq 0,5$ mg/dl επι προηγούμενης τιμής $> 4\text{mg/dl}$ ή διενέργεια θεραπείας υποκατάστασης	$<0,3\text{ml/Kgr/h}$ για 24h ή ανουρία για 12h

Πίνακας 2: Κριτήρια AKIN [Πηγή: Σόμπολος, 2013]

Ένας περιορισμός που προκύπτει από την σταδιοποίηση AKIN είναι ότι αδυνατεί να αναγνωρίσει την ONB εάν η αύξηση του επιπέδου της SCr πραγματοποιηθεί σε διάστημα μεγαλύτερο των 48 ωρών. Δεύτερον, το στάδιο 3 της ταξινόμησης AKIN περιλαμβάνει τρία διαγνωστικά κριτήρια που αφορούν την Cr, UO και RRT επομένως λοιπόν υπάρχει μεταβλητότητα λόγω της μεθόδου RRT που χρησιμοποιείται από διαφορετικούς ιατρούς-νοσοκομεία, γεγονός που θα μπορούσε να μειώσει σημαντικά την προγνωστική ικανότητα της ταξινόμησης, κυρίως όσον αφορά το στάδιο 3. Πραγματοποιήθηκε σύγκριση ανάμεσα στην ταξινόμηση AKIN και RIFLE και δεν παρουσιάστηκε εκ μέρους της AKIN καλύτερη προγνωστική ικανότητα όσον αφορά την ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα, παρόλο που πέτυχε την

αναγνώριση περισσότερων ασθενών με ONB (Chang et al., 2010; Lopes and Jorge, 2013).

1.1.3 Σταδιοποίηση ONB κατά KDIGO

Το 2012 δημοσιεύονται οι πρώτες κατευθυντήριες οδηγίες για την ONB που ονομάζονται KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes). Ο ορισμός και η σταδιοποίηση της ONB κατά KDIGO βασίζεται τόσο στα κριτήρια RIFLE όσο και στα AKIN και αφορά μεταβολές τόσο στην κρεατινίνη ορού όσο και στην ποσότητα των ούρων. Σε όσο πιο προχωρημένο στάδιο της κατάταξης βρίσκεται ο ασθενής τόσο αυξάνεται η πιθανότητα να καταλήξει ή να χρειαστεί θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης. Η σταδιοποίηση KDIGO αφορά αύξηση στα επίπεδα της κρεατινίνης ορού σε τιμές μεγαλύτερες των 0,3 mg/dl μέσα σε διάστημα 48 ωρών, ή αύξηση στα επίπεδα της κρεατινίνης ορού σε τιμές μεγαλύτερες του 1,5 της αρχικής τιμής μέσα σε διάστημα 7 ημερών, ή επίπεδα διούρησης μικρότερα των 0,5 ml/kg/ώρα για τουλάχιστον 6 ώρες (KDIGO, 2012). Επιπρόσθετα ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 18 ετών και άτομα με GFR < 4 mg/dl κατατάσσονται στο στάδιο 3 της σταδιοποίησης AKIN, ωστόσο τα κριτήρια KDIGO δεν λαμβάνουν υπόψη τους περιορισμούς της ταξινόμησης AKIN που αναφέρθηκαν παραπάνω σύμφωνα με τους οποίους η διάγνωση πραγματοποιείται μόνο σε καταστάσεις επαρκούς ενυδάτωσης και απουσίας απόφραξης της ροής των ούρων. Τα κριτήρια KDIGO αποτελούν τελικά πιο αποδοτικό σύστημα συγκρινόμενα με τα κριτήρια AKIN και RIFLE.

1.2 Επιδημιολογία

Η οξεία νεφρική βλάβη (ONB) είναι ένα συνηθισμένο πρόβλημα υγείας παγκοσμίως, επηρεάζοντας έως και το 1% του γενικού πληθυσμού, με το ποσοστό σε ασθενείς που νοσηλεύονται να προσεγγίζει το 15% (Talabani et al., 2014). ONB υψηλότερης επικινδυνότητας που απαιτεί αιμοκάθαρση σχετίζεται με υψηλό ποσοστό ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας. Επίσης, μικρότεροι βαθμοί βλάβης έχουν συσχετιστεί με μεγάλο κίνδυνο θανάτου, παράταση χρόνου παραμονής στο νοσοκομείο με αποτέλεσμα υψηλές δαπάνες. Η ONB έχει επίσης μακροχρόνιες δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία του ασθενούς, με υψηλή συχνότητα μετέπειτα εμφάνισης χρόνιας νεφρικής νόσου και θνησιμότητας (Talabani et al., 2014; Hoste et al., 2015). Έως τώρα, οι περισσότερες δημοσιευμένες μελέτες που καθορίζουν την

επιδημιολογία και τα αποτελέσματα της ONB αναφέρονται στη ΜΕΘ με αποτέλεσμα οι πληροφορίες που αφορούν την ONB της κοινότητας να είναι περιορισμένες (Talabani et al., 2014). Η μελέτη της επίπτωσης και του επιπολασμού (incidence and prevalence) της ONB πραγματοποιείται σε διαφορετικά περιβάλλοντα: στην κοινότητα και στα πλαίσια νοσοκομειακής περίθαλψης και κυρίως σε ασθενείς της ΜΕΘ (Σόμπολος, 2013).

1.2.1 Επιδημιολογία ONB στην κοινότητα

Η ONB στην κοινότητα είναι συχνότερη σε άνδρες ηλικίας άνω των 70 ετών, σύμφωνα με πολυάριθμες μελέτες καθώς και χρήσης πολυάριθμων ορισμών για την ONB. Ως βασικός παράγοντας κινδύνου κρίνεται η παρουσία χρόνιας νεφρικής νόσου καθώς και οι τιμές ρυθμού σπειραματικής διήθησης μικρότερες των 60ml/min. Τα ποσοστά θνησιμότητας στην ONB κυμαίνονται από 10% έως 70%. Το εύρος αυτό επηρεάζεται από τον ορισμό της ONB που έχει χρησιμοποιηθεί όπως επίσης και από την ανάγκη για θεραπεία υποκατάστασης του νεφρού. Αναφέρεται ότι η ONB της κοινότητας αυξάνει σημαντικά τη θνησιμότητα σε σύγκριση με την ONB που προκύπτει στο νοσοκομείο έπειτα από μία χειρουργική επέμβαση για την οποία δεν χρειάστηκε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης. Επίσης αρκετές μελέτες υπογραμμίζουν ότι δεν έχει παρατηρηθεί βραχυπρόθεσμη ή μακροπρόθεσμη αύξηση της θνησιμότητας σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική νόσο που παρουσίασαν επεισόδιο ONB. Οι ασθενείς που επιβιώνουν από ONB στη κοινότητα έχουν έως και 43% πιθανότητα να αναπτύξουν υπολειμματική νεφρική δυσλειτουργία (Talabani et al., 2014).

1.3 Παράγοντες κινδύνου

Οι παράγοντες κινδύνου διακρίνονται σε δυο κατηγορίες: σε αυτούς που σχετίζονται με κλινικές παραμέτρους και σε όσους σχετίζονται με τον ασθενή. Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν: η σηψαιμία, η ανάγκη για φροντίδα στη ΜΕΘ, η πολυοργανική ανεπάρκεια, ορισμένες μετεγχειρητικές καταστάσεις (π.χ. καρδιακή ή αγγειακή χειρουργική), το τραύμα, τα εγκαύματα, ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας. Στη δεύτερη κατηγορία ανήκουν: η προχωρημένη ηλικία, η μειωμένη νεφρική λειτουργία από χρόνια νεφρική νόσο, ο σακχαρώδης διαβήτης, η διαταραγμένη καρδιακή λειτουργία, ελάττωση όγκου/υπόταση, η χρήση νεφροτοξικών φαρμάκων και ακτινοβολιών. Η αναγνώριση των παραγόντων προσδιορίζει το υποσύνολο των

ασθενών που διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ONB δίνοντας δυνατότητα επαγρύπνησης και παρακολούθησης (Cerde et al., 2008).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2.1 Ανατομία Νεφρού

Το ουροποιητικό σύστημα έχει ως βασικές μονάδες δύο αμφοτερόπλευρα τοποθετημένους νεφρούς. Συνίσταται ακόμη από δύο ουρητήρες, την ουροδόχο κύστη και την ουρήθρα. Ο νεφρός έχει σχήμα που μοιάζει σε φασόλι και έχει οπισθοπεριτοναϊκή τοποθέτηση στο μεσοδιάστημα του 12ου θωρακικού και του 3ου οσφυϊκού σπονδύλου. Ο δεξιός εντοπίζεται χαμηλότερα από τον αριστερό νεφρό διότι μετατοπίζεται από το ήπαρ. Μεγαλύτερο μέγεθος έχει ο αριστερός νεφρός και η εντόπισή του είναι πλησιέστερη στη μέση. Η θέση των νεφρών τους παρέχει προστασία από τραυματισμό καθώς βρίσκονται μεταξύ των ενδοκοιλιακών οργάνων και των μυών της ράχης (Wallace, 1998).

Οι ουρητήρες είναι σωληνάρια μήκους από 27cm έως 30cm και διαμέτρου 1 έως 5 mm, που εκτείνονται από τους νεφρούς μέχρι την ουροδόχο κύστη. Η ουρήθρα είναι ένα έτερο σωληνάριο το οποίο ξεκινά από την ουροδόχο κύστη με κατεύθυνση προς το εξωτερικό του σώματος. Το μήκος της ουρήθρας είναι περίπου 4cm στα θηλυκά άτομα ενώ στα αρσενικά φτάνει μέχρι και τα 21 cm. Στον ενήλικα η επιφάνεια του νεφρού είναι συνήθως λεία. Καλύπτεται από μία ινώδη κάψα που περιέχει κολλαγόνες ίνες και προσκολλάται στο νεφρό με χαλαρό συνδετικό ιστό (Platzer et al., 2011). Ο νεφρός διαιρείται σε μία εξωτερική φλοιώδη μοίρα και μία εσωτερική μυελώδη μοίρα. Η μυελώδης μοίρα δομείται από κωνοειδείς νεφρικές πυραμίδες που απολήγουν στις νεφρικές κάλυκες (μείζονες και ελάσσονες). Οι μείζονες κάλυκες σχηματίζουν τη νεφρική πύελο, μια επέκταση του άνω τμήματος του ουρητήρα. Μέσα στον μυελό και συγκεκριμένα ανάμεσα στις νεφρικές πυραμίδες εντοπίζονται νεφρικές στήλες του Bertini.

Κάθε νεφρός απαρτίζεται από περίπου 1 εκατομμύριο νεφρώνες οι οποίοι αποτελούν τις δομικές μονάδες του νεφρού. Οι νεφρώνες είναι επιφορτισμένοι με την διαδικασία παραγωγής των ούρων. Κάθε νεφρώνας αποτελείται από ένα αγγειακό και ένα σωληναριακό τμήμα τα οποία συνεργάζονται στενά μεταξύ τους. Το αγγειακό τμήμα αποτελείται από το προσαγωγό και απαγωγό αρτηρίδιο, το σπείραμα

και τα περισωληναριακά τριχοειδή. Το σωληναριακό τμήμα δομείται από την κάψα του Bowman, το εγγύς σωληνάριο, την αγκύλη του Henle, το άπω και το αθροιστικό σωληνάριο (Platzer et al., 2011).

Ο σχηματισμός των ούρων αρχίζει στη φλοιώδη μοίρα και έπειτα ρέουν μέσα από τα εγγύς, άπω και αθροιστικά σωληνάρια με κατεύθυνση προς τη νεφρική πύελο και τελικά εξέρχονται από τον νεφρό μέσω του ουρητήρα προς την ουροδόχο κύστη. Τα τοιχώματα του ουρητήρα φέρουν λείους μυς που πραγματοποιούν ρυθμική σύσπαση με στόχο την προώθηση των ούρων (Wallace, 1998).

2.2 Φυσιολογία Νεφρού

Οι νεφροί αποτελούν όργανα με περίπλοκη λειτουργία ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση της φυσιολογικής λειτουργίας ολόκληρου του σώματος. Πρωταρχική λειτουργία των νεφρών είναι η διατήρηση του όγκου και της σύστασης του εξωκυττάριου υγρού σε αποδεκτά όρια. Καθώς επίσης είναι επιφορτισμένοι με τη διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας, την αποβολή των άχρηστων παραπροϊόντων του ανθρώπινου μεταβολισμού, την παραγωγή ορμονών (ρενίνη και ερυθροποιητίνη) μετατρέπουν επίσης τη βιταμίνη D στην δραστική της μορφή. Στη νεφρική νόσο τελικού σταδίου οι νεφροί αποτυγχάνουν να εκτελέσουν αυτές τις ζωτικές λειτουργίες (Wallace, 1998). Το μέγεθος των νεφρών αναφέρεται ως μέτριο, όμως η αγγείωσή τους είναι εκτεταμένη, ένα ζεύγος νεφρών φιλτράρει σημαντική ποσότητα αίματος που αντιστοιχεί στο 20% της συνολικής καρδιακής παροχής (Scott & Quaggin, 2015). Στην είσοδο του νεφρού η νεφρική αρτηρία διακλαδίζεται σχηματίζοντας τα προσαγωγά αρτηρίδια τα οποία αιματώνουν τους νεφρώνες και συγκεκριμένα το σπείραμα. Από τη συνένωση των σπειραματικών τριχοειδών σχηματίζεται το απαγωγό αρτηρίδιο που απομακρύνει αίμα το οποίο δεν διηθήθηκε από τον νεφρώνα (Sherwood, 2012).

Βασικές λειτουργίες του νεφρού είναι η σπειραματική διήθηση, η σωληναριακή επαναρρόφηση και η έκκριση.

Σπειραματική διήθηση: για τον σχηματισμό ούρων απαιτείται διήθηση του πλάσματος του αίματος που εισέρχεται στο σπείραμα μέσω του προσαγωγού αρτηριδίου. Λόγω διαφοράς πίεσης ποσότητα υγρού και διαλυμένων ουσιών διηθούνται μέσω των σπειραματικών τριχοειδών στην κάψα του Bowman. Το σπειραματικό διήθημα μοιάζει με το πλάσμα, διαφέρει όμως στο ότι δεν περιέχει

αρκετές πρωτεΐνες διότι αποτελούν ουσίες μεγάλου μοριακού βάρους που δύσκολα διέρχονται μέσω των πόρων, οπότε και παραμένουν στο αίμα. Ο ρυθμός της σπειραματικής διήθησης είναι συνήθως 125 mL ανά λεπτό ή 180 λίτρα την ημέρα. Αξίζει να σημειωθεί ότι το 99% του διηθήματος επαναρροφάται ως αποτέλεσμα η συνολική ποσότητα των ούρων που αποβάλλονται φυσιολογικά δεν ξεπερνά τα 1 έως 2 λίτρα την ημέρα (Wallace, 1998).

Σωληναριακή επαναρρόφηση και έκκριση: Η διήθηση του πλάσματος είναι το πρώτο βήμα στον σχηματισμό των ούρων, το επόμενο βήμα συνεπάγεται στην επιλεκτική επαναρρόφηση συγκεκριμένων ουσιών. Οι κατηγορίες των ουσιών που διηθούνται στο σπείραμα χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες: στο νερό, στους ηλεκτρολύτες και σε ουσίες που δεν είναι ηλεκτρολύτες. Οι σημαντικότεροι ηλεκτρολύτες είναι το νάτριο, το ασβέστιο, το κάλιο, το μαγνήσιο, ο φωσφόρος και το χλώριο. Στις ουσίες που δεν είναι ηλεκτρολύτες ανήκουν η γλυκόζη, τα αμινοξέα, η ουρία, το ουρικό οξύ και η κρεατινίνη. Ο μηχανισμός της σωληναριακής επαναρρόφησης έχει τη δυνατότητα να πραγματοποιηθεί με δύο τρόπους, ειδοποιός διαφορά των οποίων είναι η χρήση ή όχι ενέργειας για την πραγματοποίηση της μεταφοράς των ουσιών. Απουσία ενέργειας η μεταφορά χαρακτηρίζεται ως παθητική, ενώ παρουσία ενέργειας ως ενεργητική. Η ουρία, το νερό και το χλώριο επαναρροφούνται παθητικά. Στο εγγύς σωληνάριο πραγματοποιείται το μεγαλύτερο μέρος της επαναρρόφησης, ενώ ότι δεν επαναρροφηθεί καταλήγει στην αγκύλη του Henle, στο άπω σωληνάριο και τα αθροιστικά σωληνάρια, με στόχο τη σταδιακή δημιουργία του τελικού ούρου (Wallace, 1998).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

3.1 Αίτια οξείας νεφρικής βλάβης

Οι κύριες αιτίες της ONB χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες: Προνεφρική, εγγενής νεφρική και μετανεφρική. Η διάκριση γίνεται κυρίως για λόγους διαγνωστικούς και θεραπευτικούς. Οι εκδηλώσεις ανεξάρτητα από το αίτιο θα εμφανισθούν όταν μειωθεί ή διαταραχθεί η νεφρική αιμάτωση και ο ρυθμός της σπειραματικής διήθησης.

Προνεφρικά αίτια ONA Τα συχνότερα αίτια είναι η ελάττωση του κυκλοφορούντος όγκου υγρών λόγω απώλειας αίματος, όπως οι μεγάλες απώλειες από το γαστρεντερικό, τα εγκαύματα, η μείωση της καρδιακής παροχής, η σηψαιμία και η νεφρική βλάβη φαρμακευτικής αιτιολογίας. Η μεγάλη απώλεια όγκου των υγρών οδηγεί σε μείωση της νεφρικής αιμάτωσης, με αποτέλεσμα τη μείωση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης (GFR). Η έγκαιρη αντιμετώπιση των αιμοδυναμικών διαταραχών οδηγεί σε επάνοδο της νεφρικής λειτουργίας, ενώ αν δεν αντιμετωπισθεί έγκαιρα, τότε εξελίσσεται σε ισχαιμική οξεία σωληναριακή νέκρωση.

Νεφρικά αίτια ONA Οφείλεται σε παθήσεις του νεφρικού παρεγχύματος και η συχνότητα της κυμαίνεται μεταξύ 10%-30%. Τα νεφρικά αίτια σχετίζονται με το τμήμα του νεφρούπου προσβάλλεται, όπως μικρά και μεγάλα αγγεία, τα σωληνάρια και ο διάμεσος ιστός. Στις παθήσεις των μικρών αγγείων περιλαμβάνονται οι αγγειίτιδες, η κακοήθης υπέρταση, η διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη, ενώ στις παθήσεις των μεγάλων αγγείων οι θρομβώσεις και οι εμβολές. Η οξεία σωληναριακή νέκρωση και οι παθήσεις που προκαλούν διήθηση του νεφρικού παρεγχύματος (αυτοάνοσες νόσοι, όγκοι) προκαλούν ONA.

- **Σωληναριακή νέκρωση** Η οξεία σωληναριακή νέκρωση μπορεί να ταξινομηθεί ως τοξική ή ισχαιμική. Τοξική σωληναριακή νέκρωση συμβαίνει όταν τα σωληνοειδή κύτταρα εκτίθενται σε μια τοξική ουσία (νεφροτοξική σωληναριακή νέκρωση). Χαρακτηρίζεται από νέκρωση στα επιθηλιακά κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου (όχι πυρήνες, έντονο ηωσινοφιλικό ομοιογενές κυτταρόπλασμα, αλλά διατηρημένο σχήμα) λόγω τοξικής ουσίας (δηλητήρια, οργανικοί διαλύτες, φάρμακα, βαρέα μέταλλα). Τα νεκρωτικά κύτταρα πέφτουν στον αυλό του σωληναρίου, το ενοφθαλμίζουν και καθορίζουν την οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Η

μεμβράνη του υποστρώματος είναι άθικτη, έτσι ώστε να είναι δυνατή η αναγέννηση των επιθηλιακών κυττάρων του σωληναρίου. Τα πειράματα δεν επηρεάζονται.

Ισχαιμική σωληναριακή νέκρωση συμβαίνει όταν τα επιθηλιακά κύτταρα του σωληναρίου δεν έχουν αρκετό οξυγόνο, γιατί είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα, λόγω του πολύ υψηλού μεταβολισμού τους. Μπορεί να προκληθεί όταν οι νεφροί δεν αιματώνονται επαρκώς για μεγάλο χρονικό διάστημα (στένωση νεφρικής αρτηρίας) ή κατά τη διάρκεια σοκ. Η υποδιήθηση μπορεί, επίσης, να προκληθεί από την εμβολή των νεφρικών αρτηριών. Λόγω της σημασίας τους για τη μαζική επαναρρόφηση θρεπτικών συστατικών και ηλεκτρολυτών, το εγγύς σωληνάριο και το μυϊκό παχύ ανερχόμενο άκρο απαιτούν σημαντική ATP και είναι πιο ευαίσθητα σε ισχαιμική βλάβη. Έτσι, η ισχαιμική οξεία σωληναριακή νέκρωση προκαλεί ειδικά αλλοιώσεις μέσω των σωληναρίων.

Η οξεία σωληναριακή νέκρωση ταξινομείται ως «νεφρική» (δηλαδή όχι προ-νεφρική ή μετα-νεφρική) αιτία οξείας βλάβης στα νεφρά. Η διάγνωση γίνεται με την FENa (κλασματική απέκκριση νατρίου) > 3% και την παρουσία λασπωδών αποβλήτων (τύπος κοκκώδους απόβλητου) στην ανάλυση ούρων. Στην ιστοπαθολογία υπάρχει, συνήθως, σωληνορρευσία, δηλαδή εντοπισμένη νέκρωση της επιθηλιακής επένδυσης στα νεφρικά σωληνάκια, με εστιακή ρήξη ή απώλεια βασικής μεμβράνης. Τα κύτταρα των εγγύς σωληναρίων μπορούν να εμφανίζονται με μεταβλητή βιωσιμότητα και να μην είναι καθαρά "νεκρωτικά". Η τοξική σωληναριακή νέκρωση μπορεί να προκληθεί από την ελεύθερη αιμοσφαιρίνη ή μυοσφαιρίνη, από φάρμακα, όπως αντιβιοτικά (αμινογλυκοσίδη), στατίνες (ατορβαστατίνη) και κυτταροτοξικά φάρμακα (σισπλατίνη) ή με δηλητηρίαση (αιθυλενογλυκόλη κ.ά). Αιτίες της οξείας σωληναριακής νέκρωσης είναι:

- Χαμηλή αρτηριακή πίεση,
- Χρήση νεφροτοξικών φαρμάκων,
- Ισχαιμία,
- Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη,
- Νεφροτοξίνες,
- Τραυματισμοί,
- Αφυδάτωση,

- Κυκλοφορική ανεπάρκεια (Κριαρά- Μάλλιου, 2019).

Μετανεφρικά αίτια ONB Οφείλεται σε αίτια που προκαλούν απόφραξη στη ροή των ούρων, είτε ενδονεφρικά είτε εξωνεφρικά, όπως: απόφραξη λόγω διευρυμένου προστάτη, από πέτρες, τραυματισμό της ουροδόχου κύστης ή όγκου, καλοήθους υπερπλασία του προστάτη, καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, στένωση, οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση, λίθοι ούρων, καρκίνος του προστάτη (Acharya et al., 2020). Εκτός των παραπάνω η ONB μπορεί να κατηγοριοποιηθεί ευρέως σε νοσοκομειακή επίκτητη και κοινοτική. Το αιτιολογικό φάσμα της νοσοκομειακής AKI στις αναπτυσσόμενες χώρες, το οποίο έχει περιγραφεί κυρίως σε μεγάλα αστικά κέντρα σε αυτά τα έθνη, είναι παρόμοιο με τα αίτια σε πιο εύπορες χώρες. Περιλαμβάνει μετεγχειρητικές επιπλοκές, αιμορραγία, λοιμώξεις, σηπτικό σοκ και τοξικότητα φαρμάκων. Αντίθετα, η ONB που αποκτάται σε αγροτικές περιοχές και ο πραγματικός επιπολασμός και τα κύρια αίτια δεν είναι καλά γνωστά, αντικατοπτρίζοντας την ανεπαρκή αναφορά, την περιορισμένη διαγνωστική ικανότητα και την έλλειψη ευαισθητοποίησης από τους εργαζόμενους στον τομέα της υγείας (Μάντζιου, 2016).

Τα αίτια της ONB περιλαμβάνουν λοιμώξεις όπως πνευμονία, διάρροια, σήψη και τροπικές ασθένειες όπως ελονοσία, λεπτοσπείρωση και δάγγειος πυρετός. οξείες σπειραματικές ασθένειες. μαιευτικές επιπλοκές, παροξύνσεις της υποκείμενης νεφρικής νόσου, πρόσληψη φυτικών φαρμάκων και άλλων νεφροτοξινών, καρδιακές παθήσεις, τραυματισμός και περιβαλλοντικές εκθέσεις όπως τα δαγκώματα φιδιών. Αν και όλες οι καταστάσεις με ONB είναι τραγικές, οι θάνατοι νεαρών ασθενών με ONB στις αναπτυσσόμενες χώρες μπορεί να έχουν καταστροφικές επιπτώσεις τόσο στην οικονομική όσο και στην κοινωνική δομή των οικογενειών. Αυτό που είναι ιδιαίτερα τραγικό είναι ότι παιδιά και νεαροί ενήλικες συνεχίζουν να πεθαίνουν σε μεγάλους αριθμούς στις αναπτυσσόμενες χώρες ως συνέπεια αυτής της διαταραχής, η οποία σε πολλές περιπτώσεις μπορεί να προληφθεί και δυνητικά να θεραπευθεί με απλά μέτρα, με λίγες, έως καθόλου, μακροπρόθεσμες συνέπειες για την υγεία. Όσοι ασθενείς με οξεία νεφρική ανεπάρκεια λόγω οξείας νεφρικής βλάβης, οι οποίοι προχωρούν στο στάδιο στο οποίο ενδείκνυται η θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (RRT), πεθαίνουν επειδή απλώς δεν είναι διαθέσιμη η αιμοκάθαρση (Balbi & Ponce, 2016).

3.2 Επιπλοκές Οξείας Νεφρικής Βλάβης

Η ONB μπορεί να προκαλέσει απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές που, εάν δεν αντιμετωπιστούν, θα προκαλέσουν θάνατο. Τέτοιες επιπλοκές περιλαμβάνουν υπερφόρτωση όγκου, μείωση όγκου, υπερκαλιαιμία, μεταβολική οξέωση, υπασβεστιαίμια, υπερφωσφαταιμία, αλλαγές της ψυχικής κατάστασης, ανορεξία, αρρυθμίες και αιμορραγικές διαταραχές. Αυτές οι επιπλοκές πρέπει να παρέμβουν υποστηρικτική θεραπεία και διόρθωση αναστρέψιμων αιτιών. Η ONB μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη νεφρική βλάβη, με αποτέλεσμα την πλήρη απώλεια της νεφρικής λειτουργίας που απαιτεί μακροχρόνια αιμοκάθαρση και ανάγκη για μεταμόσχευση νεφρού.

Υπερφόρτωση όγκου μπορεί να παρουσιαστεί σε ασθενείς με ONB και τα κλινικά ευρήματα περιλαμβάνουν διάταση της σφαγίτιδας φλέβα, πνευμονικά τριζύματα και περιφερικό οίδημα. Σε ασθενείς με ONB με υπερφόρτωση όγκου, συνιστάται η θεραπεία με διουρητικά. Διουρητικά, όπως φουροσεμίδη, συνιστώνται. Οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη χορήγηση φουροσεμίδης 40 έως 80 mg ενδοφλεβίως. Εάν ο ασθενής δεν έχει ανταπόκριση στο διουρητικό μετά 30 λεπτά έως μία ώρα, στη συνέχεια επαναλάβετε τη φουροσεμίδη σε διπλάσια δόση (80-160 mg ενδοφλεβίως). Εάν ο ασθενής εξακολουθεί να μην ανταποκρίνεται στη φαρμακευτική αγωγή, τότε νεφρική συνιστάται θεραπεία υποκατάστασης (Ferrar, 2018).

Η *μείωση του όγκου* προκαλείται από σήψη, καρδιογενές σοκ, αιμορραγικό σοκ και υποογκαιμικό σοκ. Η θεραπεία της μείωσης του όγκου περιλαμβάνει τη χορήγηση υγρών, κρυσταλλοειδή ή κολλοειδή διαλύματα. Το ισοτονικό φυσιολογικό ορό είναι κρυσταλλοειδές διάλυμα εκλογής για επέκταση όγκου. Οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη χορήγηση 1 έως 3 λίτρων φυσιολογικού ορού και στη συνέχεια πρόσβαση σε ζωτικά σημεία, συμπεριλαμβανομένης της μέσης αρτηριακής πίεσης (στόχος >65 mm Hg), αρτηριακή πίεση και καρδιακός ρυθμός και παραγωγή ούρων (Ferrar, 2018).

Η *υπερκαλιαιμία* είναι μια δυνητικά απειλητική για τη ζωή ανωμαλία των ηλεκτρολυτών και μπορεί να προκαλέσει καρδιακές ηλεκτροφυσιολογικές διαταραχές στον ασθενή με οξεία νόσο. Οι θεραπείες που χρησιμοποιούνται συχνά για την υπερκαλιαιμία μπορεί, ωστόσο, να σχετίζονται με νοσηρότητα. Οι

θεραπευτικές μπορεί να περιλαμβάνουν την ταυτόχρονη χορήγηση ινσουλίνης και γλυκόζης (που σχετίζεται με συχνές δυσγλυκαιμικές επιπλοκές), β-2 αγωνιστές (που σχετίζονται με πιθανή καρδιακή ισχαιμία και αρρυθμίες), υπέρτονη έγχυση διττανθρακικού νατρίου στον όξινο ασθενή (που αντιπροσωπεύει μεγάλο υπερτονικό φορτίο νατρίου) θεραπεία υποκατάστασης (αποτελεσματική αλλά επεμβατική). Τα φάρμακα που μειώνουν το κάλιο μπορεί να προκαλέσουν ταχεία μείωση του επιπέδου του καλίου στον ορό που οδηγεί σε καρδιακή υπερδιέγερση και διαταραχές του ρυθμού (Depret et al, 2019).

Η *μεταβολική οξέωση* είναι ένα άλλο κοινό σημάδι της ONB. Αναπτύσσεται επειδή η έκκριση ιόντων υδρογόνου είναι μειωμένη. Η ανάλυση αερίων αρτηριακού αίματος δείχνει χαμηλό pH και χαμηλά διττανθρακικά. Το διττανθρακικό είναι χαμηλό επειδή χρησιμοποιείται για να ρυθμίσει τα αυξημένα ιόντα υδρογόνου. Ο ασθενής μπορεί επίσης να εμφανίσει αναπνοές Kussmaul (γρήγορες, βαθιές αναπνοές), που είναι η προσπάθεια του σώματος να αποκαταστήσει την οξεοβασική ισορροπία αφαιρώντας περισσότερο διοξείδιο του άνθρακα από το σύστημα. Άλλα σημεία και συμπτώματα μεταβολικής οξέωσης περιλαμβάνουν ερυθρότητα του δέρματος, πονοκέφαλο, ταχυκαρδία, ναυτία και έμετο. Καθώς η οξέωση γίνεται πιο σοβαρή, ο ασθενής μπορεί να αναπτύξει υπόταση, βραδυκαρδία και αλλοιωμένο επίπεδο συνείδησης (Thornburg, 2011)

3.3 Οδός απέκκρισης φαρμάκων

Τα φάρμακα απεκκρίνονται μέσω σπειραματικής διήθησης και σωληναριακής έκκριση. Μια σημαντική νεφρική βλάβη συμβαίνει με την απέκκριση των φαρμάκων μέσω του ενεργού μεταφορέα στα εγγύς σωληναριακά κύτταρα. Εκτεταμένη σωληναριακή πρόσληψη πιθανών νεφροτοξικών φαρμάκων τόσο από τα κορυφαία όσο και τα βασεοπλάγια συστήματα μεταφοράς αποτελούν τη βάση ανάπτυξης νεφρικής βλάβης. Από τον ουροποιητικό χώρο, η κορυφαία πρόσληψη φαρμάκων λαμβάνει χώρα μέσω ενδοκυττάρωσης/πινोकύτωσης και άλλα μονοπάτια ενεργητικής/παθητικής μεταφοράς. Τα φάρμακα που λαμβάνονται μέσω αυτής της οδού περιλαμβάνουν πολυκατιονικά αμινογλυκοσίδες, βαρέα μέταλλα και διάφορα σύνθετα σάκχαρα και άμυλα. Στην περίπτωση των αμινογλυκοσιδών, μετά από δέσμευση με ενδοκυτταρικό υποδοχέα (μεγαλίνη/κουμπιλίνη) και πρόσληψη αυτών των κατιονικών προσδεμάτων, αυτά τα φάρμακα μεταφέρονται στο λυσοσωμικό

διαμέρισμα όπου συσσωρεύονται και στη συνέχεια σχηματίζουν μυελοειδή σώματα. Τα μυελοειδή σώματα είναι θραύσματα μεμβράνης και κατεστραμμένα οργανίδια που σχηματίστηκαν ως συνέπεια της αμινογλυκοσιδικής αναστολής των λυσοσωμικών ενζύμων. Αυτή η κορυφαία οδός πρόσληψης οδηγεί σε συσσώρευση μιας κρίσιμης συγκέντρωσης αμινογλυκοσίδης μέσα στα κύτταρα, η οποία πυροδοτεί έναν καταρράκτη τραυματισμών που οδηγεί σε κυτταρικό τραυματισμό και θάνατο, ο οποίος εμφανίζεται κλινικά ως εγγύς σωληνοπάθεια και/ή ONB. Η φιλτραρισμένη δεξτράνη, η σακχαρόζη και το υδροξυαιθυλάμυλο μπορεί να προκαλέσουν σωληναριακή βλάβη όταν υφίστανται πινοκύττωση από εγγύς σωληνοειδή κύτταρα. Παρόμοια με τις αμινογλυκοσίδες, με πινοκύττωση αυτές οι ουσίες προσλαμβάνονται και συλλέγονται μέσα στα λυσοσώματα. Η απουσία κυτταρικών ενζύμων ικανών να μεταβολίζουν αυτές τις ουσίες τους επιτρέπει να δομηθούν επάνω στο κυτταρόπλασμα και προκαλούν τραυματισμό των σωληναριακών κυττάρων και ONB (Perazella, 2009; Orbach et al, 2004; Nagai & Takano, 2004; Hucke & Ciarimboli, 2016).

Εκτός από την κορυφαία πρόσληψη φαρμάκων, μια άλλη οδός η έκθεση στο φάρμακο των εγγύς σωληναριακών κυττάρων λαμβάνει χώρα μέσω της βασειοπλαγίας παράδοσης και μέσω των περισωληναριακών τριχοειδών αγγείων. Μετά τη χορήγηση δυνητικά νεφροτοξικών φαρμάκων από τον περισωληνάριο, η πρόσληψη στα εγγύς σωληναριακά κύτταρα γίνεται μέσω της οικογένειας των ενεργών μεταφορέων. Αυτά περιλαμβάνουν τα αρνητικά φορτισμένα φάρμακα (hOAT) και τους μεταφορείς οργανικών κατιόντων (hOCT) για θετικά φορτισμένους φάρμακα. Ενδογενώς παραγόμενο ανιονικές και οι κατιονικές ουσίες, καθώς και τα εξωγενώς χορηγούμενα φάρμακα, ανταγωνίζονται για τη μεταφορά μέσω αυτών των οδών. Κλασικά παραδείγματα δυνητικά νεφροτοξικών φαρμάκων που χρησιμοποιούν σε αυτά μονοπάτια μεταφοράς είναι τα άκυκλα φωσφονικά νουκλεοτίδια όπως το tenofovir, τα οποία μεταφέρονται μέσω hOAT-1 και σισπλατίνη, η οποία μεταφέρεται μέσω hOCT-2. Κατά τη μεταφορά ναρκωτικών στο εγγύς σωληναριακό κυτταρόπλασμα, κινούνται μέσα στον ενδοκυτταρικό χώρο από διάφορες ρυθμιζόμενες πρωτεΐνες φορείς, και στη συνέχεια στη έξοδο από τα κύτταρα μέσω πρωτεϊνών μεταφοράς κορυφής. Μεταφορά φαρμάκων μέσω των εγγύς σωληναριακών κυττάρων, καθώς και η συσσώρευση συγκεντρώσεων φαρμάκου όταν αμβλύνεται η μεταφορά από τα κύτταρα (ή μεταφορά στο κύτταρο

αυξάνεται), ενισχύει τον κίνδυνο νεφροτοξικότητας. Αυτό μειώνει την εκροή νεφροτοξίνης από το κύτταρο στα ούρα, η οποία μπορεί να προάγει τη συσσώρευση τοξικών ουσιών εντός των εγγύς σωληναριακών κυττάρων και προκαλούν κυτταρικό τραυματισμό μέσω απόπτωσης ή νέκρωσης. Ένα παράδειγμα του τελευταίου είναι μειωμένη σπειραματική διήθηση του φαρμάκου, η οποία αυξάνει την εγγύς σωληναριακή έκκριση φαρμάκου και αυξάνει την έκθεση σε φάρμακο σωληνοειδών κυττάρων (Perazella, 2009; Orbach et al, 2004; Hucke & Ciarimboli, 2016).

3.4 Μηχανισμός των νεφρικών βλαβών που προκαλούνται από φάρμακα και τους μεταβολίτες τους

Στον οργανισμό μας, τα φάρμακα μεταβολίζονται στο ήπαρ, στο γαστρεντερικό σωλήνα και στα νεφρά. Η απέκκριση των φαρμάκων και των μεταβολιτών τους μπορεί να έχει μία από τις δύο οδούς: νεφρική και εξωνεφρική. Εστιάζοντας στη νεφρική απέκκριση, τα φάρμακα μπορούν να απομακρυνθούν από την μια από τις δύο οδούς - σπειραματική διήθηση ή σωληναριακή έκκριση. Κάθε οδός απέκκρισης εκθέτει τα σωληνάρια και το διάμεσο περιβάλλον σε δυνητικά τοξικές ουσίες. Τα (κυρίως εγγύς) σωληνάρια εκτίθενται μέσω κορυφαίας επαφής με τις ενώσεις που εκκρίνονται στο σωληνοειδή αυλό, η πρόσληψή τους από τα σωληνοειδή επιθηλιακά κύτταρα ή η κορυφαία εκροή τους από το περισωληναριακή κυκλοφορία (οι βασικοπλάγιες περιοχές των σωληνοειδών κυττάρων) στον αυλό του νεφρού. Οι ενώσεις απεκκρίνονται μέσω σπειραματικής διήθησης και κυκλοφορίας σωληναριακής έκκρισης από το εγγύς σωληνάριο (PT) στον βρόχο του Henle και στη συνέχεια στο άπω σωληνάριο. Στα περισσότερα απομακρυσμένα μέρη των σωληναρίων, τα φάρμακα μπορεί να καθιζάνουν, να κρυσταλλωθούν ή να σχηματίσουν γύψους, οι οποίοι οδηγούν σε σωληναριακή απόφραξη. Ένας άλλος μηχανισμός συνεπάγεται την ανάπτυξη διάμεσης νεφρίτιδας που προκαλεί φλεγμονή. Συνοπτικά, νεφροτοξικότητα που προκαλείται από φάρμακα αναπτύσσεται σύμφωνα με έναν από τους τρεις μηχανισμούς: (1) εγγύς σωληναριακό τραυματισμό και οξεία σωληναριακή νέκρωση (δοσοεξαρτώμενος μηχανισμός) μέσω επαφής με φάρμακα ή τους μεταβολίτες τους, τη μεταφορά φαρμάκων και των μεταβολιτών τους από την κορυφαία επιφάνεια, και την έκκριση φαρμάκων από την βασεοπλευρική επιφάνεια στον αυλό του νεφρού. (2) σωληνωτό απόφραξη από κρυστάλλους ή εκμαγεία που περιέχουν φάρμακα και τους μεταβολίτες τους (δοσοεξαρτώμενη μηχανισμός). (3) διάμεση νεφρίτιδα που

προκαλείται από φάρμακα και τους μεταβολίτες τους (μηχανισμός ανεξάρτητος από τη δόση). (Cao et al, 2017; Chamarthi et al, 2018)

3.5 Οξεία Σωληναριακή Νέκρωση

3.5.1. Σωληναριακός επιθηλιακός τραυματισμός μέσω πρόσληψης φαρμάκων

Όλες οι ενώσεις που φιλτράρονται από το σπειράμα μετακινούνται στο εγγύς σωληνάριο. Μπορεί να έχουν τοξική επίδραση στο σωληναριακό επιθήλιο, αλλά ένα μεγάλο ποσοστό τους απορροφάται από εκείνο το επιθήλιο. Η πρόσληψη στο εγγύς σωληνάριο συμβαίνει κυρίως για φάρμακα όπως οι αμινογλυκοσίδες (AG), σάκχαρα και άμυλο και βαρέα μέταλλα. Οι αμινογλυκοσίδες μπορούν να θεωρηθούν ως το σημείο αναφοράς για αυτόν τον τύπο τραυματισμού. Η συχνότητα νεφροτοξικότητας στην αμινογλυκοσίδα η θεραπεία φτάνει το 10-25% των θεραπευτικών μαθημάτων. Η τυπική κλινική του εκδήλωση είναι μια πολυουρική μορφή ONB που συνοδεύεται από αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης, γλυκοζουρία, ενζυμουρία, αμινοξέα και μειωμένη απέκκριση ιόντων στα ούρα και συγκεντρώσεις στο πλάσμα (υπερασβεστιουρία, υπερμαγνησιουρία, υπασβεστιαίμια και υπομαγνησιαίμια). Τα σωληνοειδής επιθηλιακά κύτταρα είτε νεκρώνονται είτε απολεπίζονται ή παρουσιάζουν δυσλειτουργία μεταφοράς νερού και διαλυμένων ουσιών. Οι αμινογλυκοσίδες μεταφέρονται από τον σωληναριακό αυλό στο κύτταρο μέσω της κορυφαίας μεμβράνης από το σύμπλεγμα megalin-cubilin. Η ενδοκυττάρωση των αμινογλυκοσιδών συνεπάγεται τη συσσώρευσή τους στα λυσοσώματα, τα Golgi, και το ενδοπλασματικό δίκτυο. Οι αμινογλυκοσίδες, ως θετικά φορτισμένα μόρια, συνδέονται εύκολα με τα αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης και τις μεμβράνες των κυτταρικών οργανιδίων. Αφενός, αυτό διευκολύνει την ενδοκυττάρωση των αμινογλυκοσιδών αλλά προκαλεί τη λεγόμενη φωσφολιπίδωση. Η φωσφολιπίδωση είναι μια διαταραχή του μεταβολισμού των φωσφολιπιδίων όπου τα φωσφολιπίδια χάνουν το αρνητικό τους φορτίο και τα A1, A2i οι φωσφολιπάσες C1 αναστέλλονται. Η νεφροτοξικότητα των αμινογλυκοσιδών είναι ευθέως ανάλογη με την κλίμακα της φωσφολιπίδωσης. Όταν η συγκέντρωση του φαρμάκου στις ενδοκυτταρικές δομές υπερβαίνει ένα ορισμένο κατώφλι, οι μεμβράνες τους σπάνε και το περιεχόμενό τους χύνεται στο κυτταρόπλασμα. Στο κυτταρόπλασμα, οι αμινογλυκοσίδες δρουν απευθείας στα μιτοχόνδρια,

διακόπτοντας έτσι την αναπνευστική αλυσίδα, την αναστολή της παραγωγής ATP και την ενεργοποίηση της παραγωγής αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS), που προκαλεί απόπτωση ή κυτταρικό θάνατο. Επιπλέον, οι αμυνογλυκοσίδες αυξάνουν τη συγκέντρωση του προ-αποπτωτικού ρυθμιστή Bax αναστέλλοντας την αποικοδόμησή του. Λυσοσωμικό περιεχόμενο στο κυτταρόπλασμα ενεργοποιεί την πρωτεάση καθεψίνη, η οποία προκαλεί κυτταρικό θάνατο άμεσα ή έμμεσα με ενεργοποίηση κασπάσης που εκκινεί την απόπτωση. Οι μαννολυκοσίδες που συσσωρεύονται στο ενδοπλασματικό δίκτυο επιφέρουν στρες και προκαλούν απόπτωση μέσω της ενεργοποίησης της καλπαΐνης και της κασπάσης. Ανεξαρτήτως του μηχανισμού τραυματισμού, προκαλούν αναστολή μεταφορέα μεμβράνης, τόσο στην κορυφή όσο και βασικοπλάγιες μεμβράνες. Έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλουν τον συμμεταφορέα Na-Pi, Na-H εναλλάκτης, μεταφορέας διπεπτιδίου με μεσολάβηση φορέα, ηλεκτρογονικός μεταφορέας Na και Na-K. Αυτό προκαλεί διαταραχή της επαναρρόφησης με αυξημένη απέκκριση ιόντων και βλάπτει το σύστημα του κυττάρου για τη διατήρηση της ομοιόστασης του νερού και των ηλεκτρολυτών προκαλώντας το πρήζεται και, κατά συνέπεια, πεθαίνει. Οι πολυσακχαρίτες και το άμυλο που χρησιμοποιούνται στα υγρά έγχυσης δεν συνδέονται με τον υποδοχέα μεγάλινης-κουβιλίνης, αλλά πινοκυτταρώνονται και στη συνέχεια συσσωρεύονται σε lyso Some, αναστέλλουν τα ένζυμα τους, οδηγούν σε ρήξη μεμβράνης και προκαλούν το περιεχόμενό τους να χυθεί στο κυτταρόπλασμα. Λόγω του ότι είναι οσμωτικά ενεργός χαρακτήρας τους, η συσσώρευσή τους προκαλεί διόγκωση των επιθηλιακών κυττάρων και απόφραξη του αυλού. Αυτός ο τύπος βλάβης ονομάζεται οσμωτική νεφροπάθεια (McWilliam et al, 2017; Izzedine et al, 2014; Lopez-Novoa et al, 2012; Servais et al, 2006).

3.5.2 Εγγύς Σωληναριακός τραυματισμός μέσω έκκρισης φαρμάκου από τη βασοπλάγια επιφάνεια στο σωληνοειδή αυλό.

Όπως ήδη αναφέρθηκε, ορισμένα φάρμακα απεκκρίνονται από το σύστημα μέσω σωληναριακής έκκρισης από την περισωληνοειδή κυκλοφορία μέσω του βασεοπλάγιου τμήματος των σωληναριακών επιθηλιακών κυττάρων και στη συνέχεια μέσω της κορυφαίας επιφάνειας στον σωληνωτό αυλό. Η βασοπλάγια επιφάνεια περιέχει μεταφορείς που είναι υπεύθυνοι για αυτή την κυκλοφορία. Αυτοί είναι οι μεταφορείς ανθρώπινου οργανικού ανιόντος (μΑΟΑ) για αρνητικά φορτισμένα σωματίδια και τον μεταφορέα ανθρώπινου οργανικού κατιόντος

(μΑΟΚ) για θετικά φορτισμένα σωματίδια. Μέσω αυτών των μεταφορέων, οι ενώσεις εισέρχονται στο σωληνωτό αυλό, όπου στη συνέχεια μετακινούνται μαζί με πρωτεΐνες μεταφοράς στην κορυφαία μεμβράνη. Εδώ εκρέουν στον εγγύς σωληνοειδή αυλό από κορυφαίους μεταφορείς εκροής, όπως για παράδειγμα οι πρωτεΐνες αντοχής σε πολλά φάρμακα (MRPs), η P-γλυκοπρωτεΐνη και η εξώθηση πολλαπλών φαρμάκων μεταφορέας 1 (MATE1). Ο τραυματισμός των σωληναριακών κυττάρων προκαλείται από δυνητικά τοξικές ουσίες που συσσωρεύονται στο κυτταρόπλασμα. Αυτό μπορεί να συμβεί όπου υπάρχουν μεταλλάξεις στους μεταφορείς εκροής ή όπου υπάρχει ανταγωνισμός από άλλες ενδογενείς ή εξωγενείς ενώσεις. Η υπερβολική συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα και στην περισωληνιακή κυκλοφορία είναι διαφορετική κατάσταση, όπου προκαλεί περιττή βασεοπλευρική μεταφορά και συσσώρευση φαρμάκων στο κυτταρόπλασμα (Perazella, 2010).

Η τενοφοβίρη και η σισπλατίνη είναι παραδείγματα φαρμάκων που βλάπτουν τα εγγύς σωληνάρια. Το Tenofovir χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) και της ηπατίτιδας Β. Η απέκκριση του tenofovir εμφανίζεται τόσο μέσω σπειραματικής διήθησης όσο και μέσω σωληναριακής έκκρισης. Το 20–30% του φαρμάκου απεκκρίνεται μέσω σωληναριακής έκκρισης και αυτός ο μηχανισμός απέκκρισης προκαλεί νεφροτοξικότητα. Το tenofovir μεταφέρεται στο σωληναριακό επιθηλιακό κύτταρο μέσω του μΑΟΑ και εκρέει στον σωληνωτό αυλό από το MRP-2 και το MRP-4. Η εγγύς σωληναριακή δυσλειτουργία κατά τη θεραπεία με αυτό το φάρμακο φτάνει περίπου το 17-22% των θεραπειών, αλλά η ONB είναι παρούσα μόνο στο 1% των ασθενών. Η συσσώρευση τενοφοβίρης και άλλων φαρμάκων αυτής της ομάδας (adefovir, cidofovir) προκαλούν μιτοχονδριακή πολυμεράση γ DNA αναστολή. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα δομική βλάβη στα μιτοχόνδρια και βλάβη της λειτουργίας τους. Ως αποτέλεσμα, η παραγωγή ATP μειώνεται και τα κύτταρα υφίστανται απόπτωση. Ένα άλλο φάρμακο αυτής της ομάδας, το cidofovir, διεγείρει επιπρόσθετα την κασπάση, έναν γνωστό προ-αποπτωτικό ρυθμιστή. Πιθανότατα, το tenofovir πυροδοτεί επίσης αυτό το αποπτωτικό μονοπάτι, πυροδοτώντας η αποσύνθεση των μιτοχονδρίων, το περιεχόμενο των οποίων διεγείρει την κασπάση (Morales-Alvarez, 2020; Fernandez-Fernandez et al, 2011; Gallant et al, 2005).

Οι παράγοντες που προδιαθέτουν για ONB στη θεραπεία με αυτά τα φάρμακα είναι ταυτόχρονα χρόνια νεφρική βλάβη, μεγαλύτερη ηλικία, προχωρημένο AIDS, μεταβολικές και καρδιαγγειακές συννοσηρότητες, χαμηλό σωματικό βάρος και πολυμορφισμό γονιδίου μεταφορέα MRP-2. Πολλοί από αυτούς τους παράγοντες είναι πέρα από τον έλεγχό μας. Ωστόσο, πρέπει να θυμόμαστε ότι το φάρμακο μεταφέρεται στο κύτταρο από το μΑΟΑ και εκκρίνεται στο σωληνάριο από το MRP-2 και το MRP-4. Μας Στόχος είναι να μειωθεί η μεταφορά του φαρμάκου στο κύτταρο και να αυξηθεί η απέκκρισή του στο σωληνωτό αυλό μέσω της κορυφαίας μεμβράνης. Η προβενεσίδη, ένας αναστολέας μΑΟΑ που μειώνει την εκροή φαρμάκου στο σωληναριακό επιθήλιο, χρησιμοποιείται για την πρόληψη της νεφροτοξικότητας. Χορηγείται αρκετά συχνά μαζί με cidofovir και μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί με τενοφοβίρη. Εάν εμφανιστεί νεφροτοξικότητα, η καλύτερη μέθοδος θεραπείας είναι η διακοπή χορήγηση του φαρμάκου. Η διακοπή της θεραπείας επαναφέρει τη νεφρική λειτουργία στο προ της θεραπείας επίπεδο στο 50% των ασθενών, ακόμη και σε αυτούς που χρειάζονταν προηγουμένως αιμοκάθαρση. Σε άλλους ασθενείς, η νεφρική λειτουργία βελτιώνεται σημαντικά. Μια νέα μορφή τενοφοβίρης, το προφάρμακο tenofovir alafenamide, είναι επί του παρόντος διαθέσιμο, το οποίο επιτυγχάνει χαμηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα με την ίδια αποτελεσματικότητα και έτσι έχει λιγότερες παρενέργειες. Παρά τη διαφορετική του φαρμακοκινητική, η διαθέσιμη βιβλιογραφία αναφέρει περιπτώσεις οξείας σωληναριακής βλάβης που ακολουθεί ο τυπικός μηχανισμός (Wang et al, 2016; Fernandez-Fernandez et al, 2011; Izzedine et al, 2010).

Η σισπλατίνη είναι ένα από τα πιο αποτελεσματικά αντινεοπλασματικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία διάφορων τύπων καρκίνου, συμπεριλαμβανομένων του λαιμού, του οισοφάγου, της ουροδόχου κύστης, των όρχεων, των ωοθηκών, της μήτρας, τράχηλος, μαστός, κοιλιά, πνεύμονας. Λειτουργεί αναστέλλοντας τη σύνθεση του DNA. Ως εκ τούτου είναι το περισσότερο αποτελεσματικό στους ταχέως πολλαπλασιαζόμενους καρκίνους. Η νεφροτοξικότητα είναι η πιο σημαντική ανεπιθύμητη επίδραση της σισπλατίνης, η οποία εμφανίζεται στο 30-40% των ασθενών που λαμβάνουν την θεραπεία. Η σισπλατίνη μεταφέρεται από τη βασοπλάγια επιφάνεια από το μΑΟΚ και εκροή στον σωληνωτό αυλό. Η υψηλή του συγκέντρωση στο κυτταρόπλασμα προκαλεί το σχηματισμό ROS. Η σισπλατίνη και άλλα φάρμακα με βάση την πλατίνα, όπως η

καρβοπλατίνη και η νεντοπλατίνη προκαλούν οξειδωτικό στρες ακολουθώντας τρεις μηχανισμούς. Πρώτον, μέσα στο σωληνοειδές κύτταρο, η σισπλατίνη, όπως και άλλα φάρμακα αυτής της ομάδας, υδροξυλιώνεται. Οι παραγόμενοι ενεργοί μεταβολίτες συζευγνύονται από την κυτταροπλασματική S-τρανσφεράση της γλουταθειόνης (GST) με τη γλουταθειόνη. Αυτό Το σύμπλεγμα μεταφέρεται έξω από το κύτταρο με την αντλία που εξαρτάται από το ATP. Η γλουταθειόνη είναι το κύριο κυτταρικό αντιοξειδωτικό και η κατανάλωσή του από μεταβολίτες της σισπλατίνης προκαλεί ROS συσσώρευση και οξειδωτικό στρες. Τα ROS ενεργοποιούν την ενεργοποιημένη από μιτογόνο πρωτεϊνική κινάση (MAPK) και τις πρωτεΐνες p53 και p21 που οδηγούν σε ελεγχόμενο θάνατο των σωληναριακών κυττάρων. Επιπλέον, τα ROS επιδεινώνουν τη φλεγμονή και την ίνωση. Η σισπλατίνη προκαλεί μιτοχονδριακή δυσλειτουργία διαταράσσοντας έτσι την αναπνευστική αλυσίδα. Δυσλειτουργικά μιτοχόνδρια παράγουν ROS. Αυτό αποδεικνύεται από την κυτταροπροστατευτική δράση του μιτοχονδριακού υπεροξειδίου δισμουτάση. Η σισπλατίνη μπορεί να ξεκινήσει την παραγωγή ROS από μικροσώματα μέσω του κυτοχρώματος P450. Η σισπλατίνη που συσσωρεύεται στο ER προκαλεί στρες και προκαλεί απόπτωση μέσω της ενεργοποίησης της κασπάσης 12. Όσον αφορά τα κυτταρικά οργανίδια, τα μιτοχόνδρια και το ER είναι οι πιο σοβαρές ζημιές. Η νεφροτοξικότητα στον άνθρωπο σχετίζεται με τον πολυμορφισμό ενός νουκλεοτιδίου (SNP) στο γονίδιο μΑΟΚ2. Ένας άλλος παράγοντας που αυξάνει την έκφραση του μΑΟΚ2 είναι υπομαγνησιαιμία, γι' αυτό το μαγνήσιο πρέπει να συμπληρώνεται στις θεραπείες με φάρμακα με βάση την πλατίνη. Τα συμπληρώματα μαγνησίου είναι ένα αναγνωρισμένο προληπτική θεραπεία σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φάρμακα με βάση την πλατίνη. Η σιμετιδίνη έχει α παρόμοιο αποτέλεσμα μειώνοντας τη δραστηριότητα του μΑΟΚ2 (Fernandez-Fernandez et al, 2011; Davis et al, 2001; Katsuda et al, 2010).

Οι Katsuda et al. απέδειξαν ότι η έγχυση σιμετιδίνης (20 μg/mL για 4 ώρες) μείωσε τη νεφροτοξικότητα χωρίς να μειώσει την αποτελεσματικότητα του φάρμακο. Καθώς τα φάρμακα με βάση την πλατίνη διεγείρουν την παραγωγή ROS, πολλά αντιοξειδωτικά όπως βιταμίνες C και E, σελήνιο, άλφα-λιποϊκό οξύ και διμεθυλοθειουρία (DMTU), έχουν χρησιμοποιηθεί για να επιδείξουν ευνοϊκές επιδράσεις έναντι της νεφροτοξικότητας της πλατίνης. Τα φάρμακα με βάση την πλατίνη θεωρείται ότι ενεργοποιούν τις οδούς που είναι υπεύθυνες για την αυξημένη

παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών. Στην πρόληψη της νεφροτοξικότητας που προκαλείται από τη σισπλατίνη, η αποτελεσματικότητα του σεληνίου έχει αποδειχθεί σε δόση 200 μg μαζί με βιταμίνη E σε δόση 400 IU. Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη νεφροτοξικότητας των φαρμάκων με βάση την πλατίνη είναι μια μεγάλη δόση του φαρμάκου, προγενέστερη θεραπεία με σισπλατίνη, χρόνια νεφρική νόσο (XNN) και θεραπεία με άλλα νεφροτοξικά φάρμακα όπως αμυνογλυκοσίδες, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και σκιαγραφικά με βάση το ιώδιο. Η βιβλιογραφία προσφέρει πολυάριθμα παραδείγματα προσπαθειών χρήσης φυσικών προϊόντων για τη μείωση της επαγόμενης από τη σισπλατίνη νεφροτοξικότητα (Fang et al, 2021; Katsuda et al, 2010).

Η νέκρωση του σωληναριακού επιθηλίου και η απόφραξη του αυλού του αυλού αυξάνουν την πίεση στο σωληνοειδές αυλός και η κάψουλα Bowman, η οποία καταλήγει σε μειωμένη σπειραματική διήθηση. Εάν η δυσλειτουργία των σωληναριακών κυττάρων εμφανίζεται μόνη της αντί για νέκρωση, η μειωμένη επαναρρόφηση του νερού και των διαλυμένων ουσιών τους επιτρέπει να φτάσουν στο άπω σωληνάριο, προκαλώντας έτσι σωληναριακή ανατροφοδότηση (TGF). Αυτό συνεπάγεται αύξηση των συγκεντρώσεων της αγγειοτενσίνης II και της αδενοσίνης, που προκαλεί τη συστολή των προσαγωγών και των απαγωγών αρτηριδίων, μειώνοντας έτσι τη σπειραματική διήθηση (Post & Vincent, 2018)

Η εντατική ενυδάτωση είναι το πιο σημαντικό μέτρο για την πρόληψη της νεφροτοξικότητας των φαρμάκων που προκαλούν οξεία σωληναριακή νέκρωση, καθώς μειώνει τις συγκεντρώσεις των φαρμάκων στο εγγύς σωληνάριο και στη περισωληναριακή κυκλοφορία. Είναι σημαντικό οι χαμηλότερες αποτελεσματικές δόσεις να χορηγούνται για όσο το δυνατόν συντομότερο χρονικό διάστημα (Fang et al, 2021)

3.5.3 Σωληναριακή απόφραξη από κρυστάλλους και εκμαγεία που περιέχουν φάρμακα και οι μεταβολίτες τους

Πολλά φάρμακα που απεκκρίνονται στα σωληνάρια μέσω διήθησης και έκκρισης μετακινούνται προς τα περισσότερα άπω μέρη του νεφρώνα. Μερικά από αυτά είναι αδιάλυτα στα ούρα, γεγονός που οδηγεί σε σχηματισμό κρυστάλλων. Τα φάρμακα και οι μεταβολίτες τους που είναι αδιάλυτα στα σωληναριακά ούρα είναι μεθοτρεξάτη, ινδιναβίρη, ακυκλοβίρη, αταζαναβίρη, σουλφαδιαζίνη,

σιπροφλοξασίνη, τριαμετερένιο, από του στόματος φωσφορικό νάτριο. Οι παράγοντες που έχουν επιπρόσθετη επίδραση στο σχηματισμό πολυάριθμων κρυστάλλων είναι μειωμένος όγκος ούρων (νεφρική ανεπάρκεια, αφυδάτωση), υπερβολική δόση φαρμάκου, και πολύ γρήγορη έγχυση. Ένας άλλος παράγοντας που επηρεάζει την κρυστάλλωση του φαρμάκου στο τα σωληνάκια είναι το pH των ούρων. Αξίζει να γνωρίζουμε την οξύτητα των φαρμάκων, γιατί η αλλαγή του pH μπορεί να αποτρέψει την κρυστάλλωση. Ένα pH ούρων < 5,5 προάγει την κρυστάλλωση σουλφαδιαζίνης, μεθοτρεξάτης και τριαμετερενίου και ένα pH ούρων > 6 προάγει την κρυσταλλοποίηση της ινδιναβίρης, της αταζαναβίρης και της σιπροφλοξασίνης. Περιφερική σωληναριακή απόφραξη σταματά τη ροή των ούρων και πυροδοτεί φλεγμονή του περιβάλλοντος διάμεσου τμήματος προκαλώντας οξεία νεφρική βλάβη. Οι κρύσταλλοι είναι υπεύθυνοι για τη φλεγμονή που προκαλείται. Αυτοί η ενεργοποίηση της οικογένειας υποδοχέων που μοιάζουν με NOD, το φλεγμονώδες σώμα που περιέχει την περιοχή 3 (NLRP3), που διεγείρει τη φλεγμονώδη διαδικασία και το ONB. Ένας άλλος μηχανισμός η σωληναριακή απόφραξη συνεπάγεται το σχηματισμό εκμαγείων που αποφράσσουν τον αυλό. Η βανκομυκίνη είναι ένα παράδειγμα τέτοιου φαρμάκου. Απεκκρίνεται από τα νεφρά τόσο με σπειραματική διήθηση όσο και έκκριση. Ο μηχανισμός της νεφροτοξικότητάς του είναι πολύπλοκος. Τα νανοσφαιρικά συσσωματώματα βανκομυκίνης εμπλέκονται με την ουρομοντουλίνη στα σωληνάκια να σχηματίσουν εκμαγεία. Η συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα είναι ο πιο ισχυρός παράγοντας που οδηγεί σε αυτό. Μια ξεχωριστή ενότητα είναι αφιερωμένη στη βανκομυκίνη παρακάτω επειδή συνδυάζεται η νεφροτοξική της δράση με όλους τους μηχανισμούς που συζητούνται σε αυτή την εργασία (Perazella, 2018; Rutter et al, 2018; Stratta et al, 2007).

3.6 Οξεία σωληναριακή διάμεση νεφρίτιδα που προκαλείται από φάρμακα (ATIN)

Η ATIN είναι συχνή αιτία ONB. Υπολογίζεται ότι αποτελεί το 20% της ONB περιπτώσεις με ανεξήγητη αιτιολογία. Η τυπική τριάδα συμπτωμάτων, δηλαδή εξάνθημα, πυρετός και ηωσινοφιλία, εντοπίζεται μόνο στο 10% των ασθενών. Η ONB αναπτύσσεται εβδομάδες ή μήνες μετά την έναρξη του θεραπευτικού σχήματος, που, ως εκ τούτου, καθιστά δύσκολη τη διάγνωση. Η διάγνωση βασίζεται σε βιοψία που γίνεται με υποψία συσχέτισης με τα φάρμακα που λαμβάνονται. Σε αυτό το στάδιο νεφρικής βλάβης, υπάρχει κυρίως υπερευαισθησία τύπου IV με τη

μεσολάβηση των T-κυττάρων. Άλλες αποκρίσεις περιλαμβάνουν την εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων (αντισωληνωτά αντισώματα βασικής μεμβράνης) ή την άμεση ενεργοποίηση των T-κυττάρων από φάρμακα. Η ATIN που προκαλείται από φάρμακα αναπτύσσεται συνήθως εντός δέκα ημερών από την έναρξη του φαρμάκου. Η φλεγμονή παρουσιάζεται σε τρεις φάσεις. Στην πρώτη φάση δρα το φάρμακο ή ο μεταβολίτης του ως απτένιο ή προαπτένιο ένα μικρό μόριο που διεγείρει την παραγωγή αντισωμάτων μόνο όταν συζευγνύονται με ένα μεγαλύτερο μόριο, που ονομάζεται μόριο φορέας. Στα νεφρά, τρεις τύποι των κυττάρων μπορεί να δράσουν ως κύτταρα που παρουσιάζουν αντιγόνο, δηλαδή, δένδριτικά κύτταρα, σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα και διάμεσα μακροφάγα. Στη δεύτερη φάση, το αντιγόνο παρουσιάζεται στα T-κύτταρα. Φάρμακα που διαταράσσουν τη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος (αναστολείς σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος) είναι πολύ σημαντικά σε αυτή τη φάση. Ακολουθεί η φάση του τελεστή, δηλαδή η διάμεση διήθηση από T-κύτταρα, μακροφάγα, ηωσινόφιλα και μαστοκύτταρα, τα οποία προκαλούν φλεγμονώδη διήθηση στο διάμεσο. Αυτός ο τύπος τραυματισμού προκαλείται από φάρμακα όπως αντιβιοτικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και αναστολείς αντλίας πρωτονίων (PPIs). Πρόσφατα, οι PPIs έχουν γίνει η κύρια αιτία της ATIN. Αυτή η επίδραση ήταν πιο συχνή σε ηλικιωμένους ασθενείς, γεγονός που συνδέθηκε με τη μεγαλύτερη ευαισθησία του γηράσκοντος νεφρού και του υψηλότερη αναλογική χρήση PPI σε ηλικιωμένους ασθενείς. Μια σύγκριση μεταξύ της επαγόμενης ATIN με αντιβιοτικά και PPI έδειξαν ότι το πρώτο ήταν λιγότερο διαδεδομένο αλλά σχετιζόταν με πιο σοβαρή ONB. Οι PPI και τα ΜΣΑΦ είναι φάρμακα που χρησιμοποιούνται από εκατομμύρια ασθενείς παγκοσμίως για παρατεταμένες περιόδους, μερικές φορές χρόνια. Θα αναπτυχθεί ένα μικρό ποσοστό (3–5%) ONB, αλλά η κλίμακα χρήσης τους θα βεβαιώσει ότι πρόκειται για μεγάλο αριθμό ατόμων (Cortazar et al, 2016; Krishnan & Perazella, 2015; Blank et al, 2014; Perazella & Markowitz, 2010)

Η ATIN με ONB μπορεί να είναι ο λόγος για τη διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής. Ωστόσο, η υποκλινική πορεία της φλεγμονής θα οδηγήσει στην ανάπτυξη ΧΝΝ. Το πρώτο βήμα στη θεραπεία αυτής της ασθένειας είναι η διακοπή του ύποπτου φαρμάκου. Το επόμενο βήμα είναι να συμπεριληφθούν τα γλυκοκορτικοστεροειδή, αν και οι απόψεις διίστανται. Οι γνώσεις μας για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή προέρχονται από την

αναδρομική έρευνα, όπου συχνά οι ασθενείς που λάμβαναν στεροειδή ήταν εκείνοι με υψηλότερα επίπεδα κρεατινίνης και πιο έντονη φλεγμονώδη διήθηση στο νεφρό. Σε ασθενείς με προχωρημένη ίνωση επιβεβαιωμένη με βιοψία δεν τους χορηγήθηκαν αυτά τα στεροειδή, επομένως ορισμένες παρατηρήσεις δεν συνηγορούν υπέρ αυτής της μορφής θεραπείας. Έχουν γίνει αναφορές υποδεικνύοντας ότι σε μακροχρόνια παρακολούθηση (2 έτη), ήταν σημαντικά καλύτερη η νεφρική λειτουργία παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με γλυκοκορτικοστεροειδή. Σύμφωνα με αυτές τις συστάσεις, αυτή η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινήσει το συντομότερο δυνατό. Κατά κανόνα, 250–500 mg IV μεθυλπρεδνιζολόνης ανά δόση με επακόλουθη από του στόματος χορήγηση 1 mg/kg ανά ημέρα για 1 έως 1,5 μήνες, μετά την οποία η δόση μειώνεται, και το φάρμακο αργά αργά διακόπτεται. Αυτός ο τύπος νεφρικής βλάβης είναι ο πιο ύπουλος επειδή είναι ανεξάρτητος από τη δόση και δεν επηρεάζει όλους τους ασθενείς. Είναι σημαντικό να έχουμε κατά νου σε αυτή την ασθένεια, ειδικά τα αντιβιοτικά, τα ΜΣΑΦ και οι ΑΑΠ χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο παγκοσμίως (Predecki et al, 2017).

3.6.1 ATIN λόγω αναστολέων σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος (ICPIs)

Αυτό το κεφάλαιο εξετάζει ευρύτερα τη διάμεση νεφρίτιδα που προκαλείται από τα νέα αντινεοπλασματικά φάρμακα, τους αναστολείς σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού (ICPIs). Το πιο σημαντικό σήμα για τη συγκεκριμένη ενεργοποίηση των Τ-κυττάρων έρχεται όταν αυτά ανιχνεύουν το αντιγόνο χρησιμοποιώντας τον υποδοχέα Τ-κυττάρων (TCR). Τα Τ-κύτταρα φέρουν συνδιεγερτικά και συνανασταλτικά σωματίδια (ανοσολογικά σημεία ελέγχου) στην επιφάνειά τους. Οι συνδέτες τους βρίσκονται στην επιφάνεια του τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APCs) και τα καρκινικά κύτταρα. Η δέσμευση αυτών των μορίων και οι συνδέτες αποφασίζουν την ενεργοποίηση ή την αναστολή του Τ-κυττάρου. Η σύνδεση των μορίων CD28 με τα μόρια CD80 (B7-1) και CD86 (B7-2) στην επιφάνεια APC ή νεοπλασματικών κυττάρων είναι τα πιο σημαντικά Τ-κύτταρα ενεργοποίησης σήματος. Ωστόσο, εάν το αντιγόνο CTLA-4 (κυτταροτοξικό αντιγόνο Τ-κυττάρων 4) αντικαθιστά το CD28 για να συνδεθεί με CD80 και CD86, ανεργία Τ-κυττάρων και εμφανίζεται απόπτωση. Τα APC και τα νεοπλασματικά κύτταρα έχουν επίσης PD-L1 (B7-H1) και PD-L2 (B7-DC) (προγραμματισμένος συνδέτης κυτταρικού θανάτου 1 και 2, αντίστοιχα) μόρια των οποίων η σύνδεση με την PD-1 (προγραμματισμένη

πρωτεΐνη κυτταρικού θανάτου 1) στην επιφάνεια των T-κυττάρων αναστέλλει τη δραστηριότητά τους. Το PD-L1 έχει βρεθεί σε σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα. Στο μικρο περιβάλλον του όγκου, εκεί μπορεί να είναι μια κυριαρχία σημάτων που αναστέλλουν τη λειτουργία των τελεστών T-κυττάρων, η οποία οδηγεί στην διαφυγή νεοπλασματικών κυττάρων από υπό ανοσολογική επιτήρηση. Η έννοια της ανοσοθεραπείας Η χρήση αντισωμάτων αποκλεισμού του ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου αποτελείται μόνο από T-κύτταρα που λαμβάνουν ενεργοποίηση σήματα, που τα καθιστά ικανά να καταστρέψουν τα καρκινικά κύτταρα. Αυτή η στρατηγική έχει αποδειχθεί εξαιρετικά αποτελεσματικό σε ορισμένους τύπους καρκίνου και έφερε επανάσταση στις μεθόδους ανοσοθεραπείας που χρησιμοποιούνται ημερομηνία. Αυτή η ομάδα φαρμάκων περιλαμβάνει αντισώματα αντι-CTLA-4 (ipilimumab, tremelimumab), αντισώματα αντι-προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου πρωτεΐνης 1 (nivolumab, pembrolizumab) και αντισώματα έναντι προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου συνδέτη 1 (atezolizumab) (Franzin et al, 2020; Perazella & Shirali, 2018)

Αυτά τα φάρμακα εκκινούν διαφορετικούς μηχανισμούς νεφρικής βλάβης, αν και το ATIN είναι ο κύριος. Προκαλούν την ανάπτυξη T-κυττάρων που έχουν σχεδιαστεί κατά των καρκινικών κυττάρων, αν και υπάρχει πιθανότητα διασταυρούμενη αντίδραση με τον νεφρικό ιστό και εκεί. Όταν χρησιμοποιούμε αυτά τα φάρμακα, το σύστημά μας στερείται την ικανότητα να ρυθμίζει το ανοσοποιητικό σύστημα, που το αναγκάζει να χάνει την ανοχή του στους δικούς του ιστούς, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών. Ένας άλλος μηχανισμός περιλαμβάνει το σχηματισμό αντισωμάτων έναντι των σωληναριακών επιθηλιακών κυττάρων, των μεσαγγειακών κυττάρων και των ποδοκυττάρων. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, Τα σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα επιδεικνύουν έκφραση PD-L1, η οποία τα προστατεύει από τα T-κύτταρα γίνονται αυτοεπιθετικοί. Σε ένα πείραμα σε μοντέλα ποντικών, η χορήγηση του τα αντισώματα αντι-PD-L1 και PD-L2 ανέστειλαν τη ρυθμιστική προστασία που προκαλείται από T-κύτταρα και προκάλεσε ONB μέσω φλεγμονής και ATN. Επιπλέον, θεραπεία με αυτά τα φάρμακα οδηγεί σε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης διάμεσης νεφρίτιδας που προκαλείται από άλλα φάρμακα. Αυτά τα φάρμακα επιδεινώνουν τη δεύτερη φάση της ανάπτυξης της ATIN—αυτή όπου το αντιγόνο παρουσιάζεται στα T-κύτταρα. Τα φάρμακα μπορεί να επάγουν ATIN, αλλά εάν χορηγηθούν μαζί με αναστολείς σημείων ελέγχου του

ανοσοποιητικού είναι πολύ πιθανό να το κάνουν. Αυτό ισχύει κυρίως για τα φάρμακα όπως αντιβιοτικά, ΜΣΑΦ και αναστολείς αντλίας πρωτονίων, που συχνά χορηγούνται στον καρκίνο ασθενείς. Οι ασθενείς με ATIN που αναπτύχθηκε σύμφωνα με αυτόν τον μηχανισμό βλέπουν τη νεφρική τους λειτουργία να αποκαθίσταται ταχέως μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Σε αυτή την περίπτωση, T-κύτταρα στρέφονται κατά του φαρμάκου και όχι κατά του αυτοαντιγόνου. Υπάρχουν λίγα στοιχεία για τη θεραπεία της ONB μετά τη χρήση ICPIs. Μια σειρά από αναφορές περιπτώσεων εμπλέκουν το αποτελεσματικότητα της θεραπείας με γλυκοκορτικοστεροειδή στις περισσότερες περιπτώσεις. Σε πρόσφατη μελέτη αναφέρεται πως η θεραπεία με γλυκοκορτικοστεροειδή προκάλεσε πλήρη ή μερική νεφρική λειτουργία αποκατάσταση στο 85% των ασθενών, χωρίς βελτίωση στο 15% των θεραπειών. Το θεραπευτικό σχήμα ήταν το ίδιο με το προαναφερθέν σχήμα για την ATIN που προκλήθηκε από άλλα φάρμακα (Franzin et al, 2020; Perazella & Shirali, 2018; Izzedine et al, 2014).

3.7 Οξεία νεφρική βλάβη που προκαλείται από βανκομυκίνη

Η βανκομυκίνη είναι ένα φάρμακο που υποστηρίζεται από πολλές παγκόσμιες οδηγίες, με μια σύσταση να παρακολουθεί τις συγκεντρώσεις του ώστε να ελαχιστοποιεί τις αρνητικές επιπτώσεις και να μεγιστοποιεί την αποτελεσματικότητά του. Το 2009, η θεραπευτική συγκέντρωση βανκομυκίνης σε σοβαρή λοιμώξεις συνιστώνταν στα 15-20 $\mu\text{g/mL}$, αλλά αυτό δυστυχώς οδήγησε σε αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης ONB. Η συχνότητα νεφροτοξικότητας φτάνει το 30% σε βαριά πάσχοντες ασθενείς. Τα κλινικά δεδομένα έχουν βοηθήσει στον εντοπισμό των παραγόντων που αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης νεφροτοξικότητα. Αυτά περιλαμβάνουν τη χρήση άλλων νεφροτοξικών φαρμάκων, τη χρήση υψηλότερων δόσεων (π.χ. 4 g/ημέρα), συνολική διάρκεια θεραπείας, τύπος έγχυσης, σοβαρότητα της νόσου, ιστορικό νεφρικής λειτουργίας αποτυχία και παχυσαρκία. Ο μηχανισμός της νεφροτοξικότητας της βανκομυκίνης είναι μάλλον περίπλοκος και δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητό. Σίγουρα, η τοξική δράση του φαρμάκου οφείλεται κυρίως σε την ενδοκυτταρική του συσσώρευση. Η βανκομυκίνη απεκκρίνεται στο PT μέσω σπειραμάτων διήθηση και σωληναριακή έκκριση. Η βανκομυκίνη μεταφέρεται από την περισωληναριακή κυκλοφορία μέσω της βασοπλευρικής μεμβράνης από το προαναφερθέν hOCT και στη συνέχεια εκκρίνεται σε ο σωληνοειδής αυλός μέσω της κορυφαίας μεμβράνης, πιθανότατα από την P-

γλυκοπρωτεΐνη, αν και αυτό δεν έχει ακόμη επιβεβαιωθεί. Επιπλέον, η βανκομυκίνη έχει επιβεβαιωθεί ότι έχει ενδοκυτταρωθεί από τον σωληναριακό αυλό στον κυτταρικό αυλό από αφυδροπεπτιδάσες και μεγαλίνη. Η αμφίδρομη εισροή βανκομυκίνης στο κυτταρόπλασμα του τα σωληνοειδή επιθηλιακά κύτταρα οδηγεί στη συσσώρευσή του (Pais et al, 2020; Hale et al, 2017)

Ο πρώτος μηχανισμός νεφροτοξικότητας περιλαμβάνει οξεία σωληναριακή νέκρωση (ATN) που προκαλείται από την εισροή του φαρμάκου από τις κορυφαίες και βασεοπλάγιες επιφάνειες και τη συσσώρευσή του στο λυσοσώματα. Το οξειδωτικό στρες είναι ένας από τους κύριους μηχανισμούς ενδοκυτταρικής βλάβης. Η βανκομυκίνη αυξάνει την κατανάλωση οξυγόνου διεγείροντας την οξειδωτική φωσφορύλιωση στο μιτοχόνδρια. Η αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου προάγει την παραγωγή ROS. Τα νεφρά των αρουραίων που λαμβάνουν βανκομυκίνη έχει αποδειχθεί ότι περιέχουν αυξημένα επίπεδα μηλονυλοδιαλδεύδης, μια ένωση που παράγεται από οξείδωση λιπιδίων και μειωμένες συγκεντρώσεις αντιοξειδωτικών ένζυμα όπως η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης και η δισμουτάση του υπεροξειδίου. Τα ROS προκαλούν εκπόλωση της μιτοχονδριακής μεμβράνης με την απελευθέρωση του κυτοχρώματος C, το οποίο διεγείρει την αλυσίδα caspases που οδηγεί στην απόπτωση του κυττάρου. Τα ROS βλάπτουν την αλυσίδα του DNA, που διεγείρει το επισκευαστικό ένζυμο PARP-1. Ως υπόστρωμα για την επιδιόρθωση του DNA, το ένζυμο χρησιμοποιεί NAD⁺, το οποίο οδηγεί σε κατανάλωση ATP για τους σκοπούς της αναγέννησης NAD⁺. Ένας μεγάλος αριθμός ελαττωμάτων της αλυσίδας του DNA έχει ως αποτέλεσμα μειωμένα επίπεδα NAD⁺/ATP και τα κύτταρα θάνατος. Η εφαρμογή των αναστολέων PARP-1 έχει αποδειχθεί ότι εξαλείφει το νεφροτοξικό επίδραση της βανκομυκίνης. Ένας άλλος μηχανισμός που ευθύνεται για τον τραυματισμό περιλαμβάνει την αυτοφαγία, μια διαδικασία αποικοδόμησης που προκαλείται από λυσοσώμα όπου το κύτταρο καταναλώνει τα δικά του συστατικά προκειμένου να διατηρηθεί η ομοιόσταση ή ως απάντηση στο στρες. Είναι ένας προσαρμοστικός μηχανισμός σχεδιασμένο να διασφαλίζει την επιβίωση των κυττάρων. Ωστόσο, μια πολύ μαζική αυτοφαγία, ή ένα πέρα από το αορισμένο επίπεδο ρύθμισης, οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο. Ένας συγγραφέας έχει πειραματιστεί σε ποντίκια νοκ άουτ για το γονίδιο που κωδικοποιεί Atg7, μια σωληναριακή πρωτεΐνη που σχετίζεται με την αυτοφαγία, στην οποία Η βανκομυκίνη δεν έδειξε νεφροτοξικότητα. Το Atg7 έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί

απόπτωση του σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα μέσω πρωτεϊνικής κινάσης C δέλτα τύπου (PKC-δέλτα). Προκαλούμενη από βανκομυκίνη Η κυτταρική απόπτωση αυξήθηκε εάν συνοδευόταν από τη χρήση ραπαμυκίνης, ενός αναστολέα m-TOR και έπεσε παρουσία χλωροκίνης, ενός αναστολέα της αυτοφαγίας (Arimura et al, 2012; Maiuri et al, 2007).

Ένας άλλος μηχανισμός πίσω από την ONB περιλαμβάνει την επαγόμενη από φάρμακα οξεία σωληναριακή διάμεση νεφρίτιδα (ATIN). Είναι σπάνιο φαινόμενο. Εμφανίζεται ακολουθώντας έναν τυπικό μηχανισμό την αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου IV. Παρατηρείται ότι τα δείγματα νεφρικής βιοψίας δείχνουν διηθήσεις ηωσινοφιλίας, πλασματοκυττάρων, λεμφοκυττάρων και μακροφάγων. Συμπλήρωμα Η ενεργοποίηση του συστήματος έχει προταθεί ότι είναι κρίσιμη σε αυτόν τον μηχανισμό, αν και αυτό απαιτεί περαιτέρω έρευνα που πρέπει να αποδειχθεί. (Awdishu et al, 2021).

Ένας άλλος μηχανισμός που ευθύνεται για τον τραυματισμό περιλαμβάνει το σχηματισμό γύψων που προκαλούν σωληναριακή απόφραξη. Η ουρομοντουλίνη, μια πρωτεΐνη που παράγεται από το σωληναριακό επιθήλιο, αλληλεπιδρά με βανκομυκίνη, η οποία έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό σωληναριακών αποφρακτικών εκμαγείων και σε σωληνοειδή νέκρωση και φλεγμονή. Ο σχηματισμός γύψου προωθείται από τα υψηλά επίπεδα των ούρων φάρμακο και χαμηλό pH (Stokes, 2017).

3.8 Οξεία νεφρική βλάβη που προκαλείται από σκιαγραφικό (CI-AKI)

Το AKI που προκαλείται από σκιαγραφικό (CI-AKI) που προηγουμένως ήταν γνωστό ως σκιαγραφική νεφροπάθεια (CIN) είναι ένα σύνδρομο στο οποίο η οξεία νεφρική δυσλειτουργία διαγιγνώσκεται μετά από ενδαγγειακή χορήγηση σκιαγραφικών παραγόντων. Τα σκιαγραφικά χρησιμοποιούνται ευρέως για διαγνωστικούς και θεραπευτικούς σκοπούς. Το νεφροτοξικό τους δυναμικό προτάθηκε για πρώτη φορά πριν από τουλάχιστον 50 χρόνια και σήμερα θεωρείται μια από τις πιο κοινές αιτίες AKI μεταξύ των νοσηλευόμενων ασθενών. Ο κίνδυνος CIN θεωρείται από καιρό ότι είναι ανάλογος με τον βαθμό της προϋπάρχουσας νεφρικής δυσλειτουργίας και σχετίζεται με παρατεταμένη διάρκεια νοσηλείας, επιταχυνόμενη έναρξη νεφρικής νόσου τελικού σταδίου, ανάγκη για αιμοκάθαρση,

αυξημένη θνησιμότητα και αυξημένο κόστος. Αν και στο παρελθόν χρησιμοποιήθηκαν πολλοί διαφορετικοί ορισμοί για τον ορισμό του CI-AKI, ο νέος ορισμός KDIGO του AKI ισχύει για το CI-AKI και θα μας βοηθήσει να χρησιμοποιήσουμε μια κοινή γλώσσα στην έρευνα και στην κλινική διάγνωση αυτού του συνδρόμου.

Η παθοφυσιολογία του CI-AKI δεν είναι πολύ καλά καθορισμένη. Ζωικά μοντέλα CI-AKI προτείνουν αρκετούς πιθανούς μηχανισμούς νεφροτοξικότητας, συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής ισχαιμίας, της αγγειοσυστολής, του σχηματισμού αντιδραστικών ειδών οξυγόνου και της άμεσης σωληναριακής τοξικότητας, που οδηγούν σε μειωμένη νεφρική αιμάτωση. Ωστόσο, η φυσιολογική συνάφεια αυτών των μοντέλων μπορεί να είναι περιορισμένη δεδομένου ότι απαιτούνται πολλαπλές νεφρικές προσβολές για να εκφραστεί ο επιθυμητός φαινότυπος και τέτοια βλάβη δεν παρατηρείται τυπικά σε ανθρώπους ασθενείς. Η αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ σκιαγραφικών μέσων και νεφροτοξικότητας έχει τεκμηριωθεί από διάφορες μελέτες. Ωστόσο, η μη ύπαρξη ενιαίου ορισμού και οι κακοσχεδιασμένες μελέτες μπορεί να οδήγησαν σε υπερεκτίμηση της συχνότητας και της σοβαρότητας του CI-AKI (Μακρής & Σπανού, 2016).

3.9 Συνδυασμοί φαρμάκων

Οι συνδυασμοί πιθανών νεφροτοξικών φαρμάκων μπορεί να αυξηθούν κίνδυνος για νεφρική βλάβη με παραδείγματα συμπεριλαμβανομένης της βανκομυκίνης πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη, αμινογλυκοσίδες, κεφαλοθίνη, ΜΣΑΦ, ραδιοσκίαση και σισπλατίνη. Όπως θα αναφέρθηκε, η οδός απέκκρισης από το νεφρό αντιπροσωπεύει έναν άλλο κίνδυνο νεφροτοξικότητας του φαρμάκου. Τα φάρμακα ανταγωνίζονται τις ενδογενώς παραγόμενες ουσίες (και άλλα φάρμακα) για πρωτεΐνες μεταφοράς και εισροή/εκροή μεταφορέων, οι οποίοι μπορούν να αυξήσουν τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο ενδοκυτταρικό σύστημα και τον κίνδυνο για νεφρική βλάβη. Οι αλληλεπιδράσεις αυτών των φαρμάκων αυξάνουν τη νεφρική βλάβη και τη συνολική τοξικότητα του φαρμάκου (Arimura et al, 2012; Maiuri et al, 2007).

3.10 Έμφυτη Φαρμακευτική Νεφροτοξικότητα.

Μια σειρά από φάρμακα διατηρούν υψηλότερες πιθανότητες πρόκλησης νεφρικής βλάβης με βάση την πιο σημαντική έμφυτη νεφροτοξικότητά τους. Αυτά τα φάρμακα, τα οποία περιλαμβάνουν τις αμινογλυκοσίδες, την αμφοτερικίνη Β, οι πολυμυξίνες και η σισπλατίνη, μπορεί να προκαλέσουν νεφρική βλάβη με θεραπευτικές δόσεις και σύντομης διάρκειας θεραπεία. Συσσώρευση υψηλών συγκεντρώσεων του πολυκατιονικού εντός των ενδοκυτταρικών λυσοσωμάτων προκαλεί λυσοσωμική βλάβη, η οποία σχετίζεται με φωσφολιπίδια τραυματισμό της μεμβράνης, οξειδωτικό στρες και μιτοχονδριακή δυσλειτουργία. Αυτό προάγει την απόπτωση των εγγύς σωληναριακών κυττάρων και νέκρωση με κλινικές εκδηλώσεις όπως μεμονωμένη εγγύς σωληνοπάθεια ή ONB. Η Αμφοτερικίνη Β, και τα λιπιδικά/ λιποσωμικά σκευάσματα σε μικρότερο βαθμό, προκαλούν νεφρική βλάβη διαταράσσοντας τις σωληναριακές κυτταρικές μεμβράνες και αύξηση της διαπερατότητας στα κατιόντα, που οδηγούν σε δυσλειτουργία των σωληνώσεων λόγω διόγκωσης των κυττάρων. Γενικά, τα λιπιδικά/ λιποσωμικά σκευάσματα είναι λιγότερο νεφροτοξικά. Η αντιμικροβιακή πολυμιξίνη, η κολιστίνη και η πολυμυξίνη Β, είναι εξαιρετικά νεφροτοξικοί με πολύ στενό θεραπευτικό παράθυρο. Νεφροτοξικότητα που σχετίζεται με την περιεκτικότητά τους σε D-αμινο και συστατικό λιπαρού οξέος, το οποίο αυξάνει τη διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης και επιτρέπει την εισροή κατιόντων. Αυτό το αποτέλεσμα οδηγεί σε σωληνοειδές κυτταρικό οίδημα και λύση με ανάπτυξη ONB. Τα ακυκλικά νουκλεοτιδικά φωσφονικά (adefovir, cidofovir, τενοφοβίρη) εισέρχονται στο κύτταρο μέσω βασικοπλευρικού ανθρώπινου οργανικού ανιόντος μεταφορέας-1 (hOAT-1) και προάγουν κυρίως τον κυτταρικό τραυματισμό μέσω της διαταραχής της μιτοχονδριακής λειτουργίας (Franzin et al, 2020; Izzedine et al, 2014).

Ο τραυματισμός εκδηλώνεται με μιτοχονδριακή διεύρυνση και σύνθετα περιγράμματα που βλάπτουν την κυτταρική ενέργεια. Το tenofovir, το οποίο χρησιμοποιείται ευρέως για θεραπεία του ιού της ηπατίτιδας Β και της λοίμωξης HIV, σχετίζεται με εγγύς σωληνοπάθεια και ONB. Θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα ενάντια στον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF), στους κυκλοφορούντες διαλυτούς υποδοχείς VEGF και στην τυροσίνη μικρού μορίου αναστολείς κίνησης που επηρεάζουν την ενδοκυτταρική σηματοδότηση του VEGF συνδέονται με διάφορες μορφές τραυματισμού του νεφρού. Στο νεφρό, ο

VEGF παράγεται από ποδοκύτταρα και δεσμεύει το πειραματικό και το περισοληνάρικο τριχοειδή υποδοχέα VEGF ενδοθηλιακών κυττάρων. Το πειραματικό ενδοθηλιακό, η δέσμευση με τον υποδοχέα VEGF διατηρεί φυσιολογική ενδοθηλιακή υγεία και είναι σημαντικό για τη φυσιολογική λειτουργία της πειραματικής βασικής μεμβράνης. Η μείωση των επιπέδων VEGF ή των οδών σηματοδότησης από τα αντιαγγειογενετικά φάρμακα προάγει την απώλεια του υγιούς εμβρυακού ενδοθηλιακού φαινότυπου και προάγει τη μικροαγγειακή βλάβη και θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, που προκαλεί πρωτεϊνουρία και ONB. Μειωμένη έκφραση νεφρίνης στα διαφράγματα σχισμής μπορεί επίσης να συμβάλει στην ανάπτυξη πρωτεϊνουρίας. Αν και άλλες νεφρικές βλάβες συμβαίνουν με αυτά τα φάρμακα, ο ενδοθηλιακός τραυματισμός και η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια είναι η ευρέως κοινή (Perazella, 2009; Franzin et al, 2020; Perazella & Shirali, 2018; Izzedine et al, 2014).

3.11 Συννοσηρότητα

Η υποκείμενη ONB και η χρόνια νεφρική νόσος (XNN) είναι επίσης σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για αυξανόμενη ευαισθησία σε νεφροτοξική βλάβη. Η μείωση του GFR και η αύξηση της σωληναριακής έκκρισης ενδογενών ουσιών (και φαρμάκων) αυξάνουν τον κίνδυνο για ανεπιθύμητες ενέργειες στα νεφρά που σχετίζονται με τα φάρμακα. Μείωση GFR μπορεί επίσης να οδηγήσει σε υπερβολική δόση για φάρμακα απεκκρίνεται από τα νεφρά, αυξημένη έκθεση στο φάρμακο σε μειωμένο αριθμό νεφρώνων που λειτουργούν και ισχαιμικά προορυθμισμένα σωληνοειδή κύτταρα και πιο ισχυρή οξειδωτική απόκριση τραυματισμού σε διάφορα φάρμακα από τα νεφρά. Επιπλέον, αυξημένη σωληναριακή έκκριση φαρμάκων που είναι καθορισμένη τόσο με πειραματική διήθηση όσο και με σωληναριακή έκκριση μπορεί να ενισχύσει τη νεφρική σωληναριακή τοξικότητα (Nagai & Takano, 2004; Hucke & Ciarimboli, 2016).

Άλλοι τύποι συστηματικής και νεφρικής νόσου μπορεί επίσης αυξάνουν τις νεφροτοξικές επιδράσεις των φαρμάκων. Το νεφρωσικό σύνδρομο και η κίρρωση ενισχύουν τον κίνδυνο νεφροτοξικότητας μέσω πολλαπλών μηχανισμών που περιλαμβάνουν αλλοιωμένη νεφρική αιμάτωση από μειωμένο αποτελεσματικό όγκο του κυκλοφορούντος αίματος, υπολευκωματιναιμία με αυξημένα επίπεδα ελεύθερης κυκλοφορίας φαρμάκου και μη αναγνωρισμένη νεφρική δυσλειτουργία. Ο ίκτερος ενισχύει επίσης την τοξικότητα σε ορισμένα φάρμακα, όπως π.χ οι αμινογλυκοσίδες,

μέσω αλλοιωμένης αιμοδυναμικής, όπως μειωμένη νεφρική ροή αίματος και άμεσες τοξικές επιδράσεις από χολικά άλατα σε σωληνοειδή επιθήλια. Πραγματική εξάντληση όγκου από έμετο, διάρροια και διουρητικά καθώς και αποτελεσματική μείωση όγκου που σχετίζεται με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ο ασκίτης και η σήψη αυξάνουν τον κίνδυνο νεφροτοξικότητας των φαρμάκων. Η πρόκληση νεφρικής υποαιμάτωσης και προνεφρικής φυσιολογίας από αυτές τις συννοσηρότητες αυξάνει τη νεφροτοξικότητα πολλών φαρμάκων. Τελικά, μειωμένη αιμάτωση του νεφρού ενισχύει τη νεφροτοξικότητα στα φάρμακα που απεκκρίνονται μέσω αυτού ενισχύοντας την υπερδοσολογία των φαρμάκων, αυξάνοντας τις συγκεντρώσεις τους στα σωληναριακά κύτταρα (Perazella, 2009; Orbach et al, 2004; Nagai & Takano, 2004; Hucke & Ciarimboli, 2016).

3.12 Μεταβολικές Διαταραχές

Ένας αριθμός μεταβολικών ανωμαλιών μπορεί επίσης να αυξήσει τον κίνδυνο για ανεπιθύμητες ενέργειες στα νεφρά από ορισμένα φάρμακα. Για παράδειγμα, διαταραχές ηλεκτρολυτών όπως η υποκαλιαιμία, η υπομαγνησιαιμία και η υπασβεστιαιμία αυξάνουν τη νεφροτοξικότητα που σχετίζονται με τις αμινογλυκοσίδες. Η υπερασβεστιαιμία οδηγεί σε αγγειοσύσπαση των προσαγωγών αρτηριών και σωληναριακή σπατάλη νατρίου και νερού, η οποία προκαλεί προνεφρική φυσιολογία, η οποία ενισχύει τον τραυματισμό από νεφροτοξικό φάρμακο. Αυξάνονται επίσης οι μεταβολικές διαταραχές που μεταβάλλουν το pH των ούρων, με κίνδυνο ενδοσωληνιακής εναπόθεσης κρυστάλλων από ορισμένα φάρμακα. Η συστηματική μεταβολική οξέωση ή αλκάλωση μπορεί να μείωση ή και να αύξηση το pH των ούρων, ενώ στο εγγύς και στο περιφερικό οι νεφρικές σωληναριακές οξέώσεις σχετίζονται με αλκαλικά ούρα λόγω της μειωμένης ικανότητας του νεφρού να εκκρίνει το H^+ . Το όξινο pH των ούρων (5,5) αυξάνει την εναπόθεση κρυστάλλων εντός του σωλήνα με φάρμακα όπως η σουλφαδιαζίνη, η μεθοτρεξάτη και η τριαμετένη που έχουν περιορισμένη διαλυτότητα σε περιβάλλον χαμηλού pH. Τα αλκαλικά ούρα (pH.6.0) αυξάνουν την κρυσταλλική καθίζηση εντός των σωληναριακών αυλών από φάρμακα όπως η ινδιναβίρη, αταζαναβίρη, πόσιμο διάλυμα φωσφορικού νατρίου και σιπροφλοξασίνη. Επιπλέον, φάρμακα όπως η τοπιραμάτη, η ζονισαμίδα και η ακεταζολαμίδα επάγουν το σχηματισμό αλκαλικών ούρων αναστέλλοντας έτσι την καρβονική ανυδράση και την προαγωγή της καθίζησης φωσφορικού ασβεστίου εντός των σωληναρίων και την

ενίσχυση του κινδύνου για νεφρολιθίαση (Maiuri et al,2007; Cortazar et al, 2016; Morales-Alvarez,2020).

Συμπεράσματα

Σήμερα, τεράστιες ποσότητες φαρμάκων χρησιμοποιούνται παγκοσμίως. Η χρήση κάποιων από αυτά είναι απόλυτη ανάγκη για λόγους που σχετίζονται με την υγεία, αλλά είναι πολλά που χρησιμοποιούνται υπερβολικά. Αυτά τα φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν οξεία νεφρική ανεπάρκεια και συχνά παρατηρείται ότι προκαλούν χρόνια νεφρική νόσο σε μακροχρόνια παρακολούθηση. Η γνώση των μηχανισμών της νεφρικής βλάβης, τα φάρμακα που την προκαλούν, τους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξή της και τις μεθόδους για την πρόληψή της και/ ή θεραπεία, πρέπει να είναι απαραίτητοι παράγοντες για αποφυγή οποιασδήποτε νεφρικής βλάβης.

ΕΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Acharya et al., 2020. Diagnostics, Risk Factors, Treatment and Outcomes of Acute Kidney Injury in a New Paradigm. *Journal of Clinical Medicine*.
- Arimura, Y., Yano, T., Hirano, M., Sakamoto, Y., Egashira, N., & Oishi, R. (2012). Mitochondrial superoxide production contributes to vancomycin-induced renal tubular cell apoptosis. *Free Radical Biology and Medicine*, 52(9), 1865-1873.
- Awdishu, L., Le, A., Amato, J., Jani, V., Bal, S., Mills, R. H., ... & Direct Investigators. (2021). Urinary exosomes identify inflammatory pathways in vancomycin associated acute kidney injury. *International journal of molecular sciences*, 22(6), 2784.
- Balbi A, Ponce D., 2016. Acute kidney injury: risk factors and management challenges in developing countries. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*.
- Blank, M. L., Parkin, L., Paul, C., & Herbison, P. (2014). A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use. *Kidney international*, 86(4), 837-844.
- Cao, W., Li, A., Li, J., Wu, C., Cui, S., Zhou, Z., ... & Hou, F. F. (2017). Renocerebral reflex activates the renin-angiotensin system, promoting oxidative stress and renal damage after ischemia-reperfusion injury. *Antioxidants & redox signaling*, 27(7), 415-432.
- Cerda, J., Lameire, N., Eggers, P., Pannu, N., Uchino, S., Wang, H., ... Levin, A. (2008). Epidemiology of Acute Kidney Injury. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 3(3), 881–886.
- Chang, C.-H., Lin, C.-Y., Tian, Y.-C., Jenq, C.-C., Chang, M.-Y., Chen, Y.-C., ... Yang, C.-W. (2010). ACUTE KIDNEY INJURY CLASSIFICATION. *Shock*, 33(3), 247–252.
- Chamarthi, G., Kamboj, M., Olaoye, O. A., Zeng, X., & Koratala, A. (2018). Acute interstitial nephritis: a multifaceted disease. *Clinical Case Reports*, 6(5), 946-947.
- Chawla, L. S., Bellomo, R., Bihorac, A., Goldstein, S. L., Siew, E. D., Bagshaw, S. M., ... & Kellum, J. A. (2017). Acute kidney disease and renal recovery: consensus

report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nature Reviews Nephrology*, 13(4), 241-257.

Cortazar, F. B., Marrone, K. A., Troxell, M. L., Ralto, K. M., Hoenig, M. P., Brahmer, J. R., ... & Leaf, D. E. (2016). Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney international*, 90(3), 638-647.

Davis, C. A., Nick, H. S., & Agarwal, A. (2001). Manganese superoxide dismutase attenuates cisplatin-induced renal injury: importance of superoxide. *Journal of the American Society of Nephrology*, 12(12), 2683-2690.

Depret et al., 2019. Management of hyperkalemia in the acutely ill patient. Springer. 9: 32.

Farrar, A., 2018. Acute Kidney Injury. Nursing Clinics of North America.

Fernandez-Fernandez, B., Montoya-Ferrer, A., Sanz, A. B., Sanchez-Nino, M. D., Izquierdo, M. C., Poveda, J., ... & Ortiz, A. (2011). Tenofovir nephrotoxicity: 2011 update. *AIDS research and treatment*, 2011.

Franzin, R., Netti, G. S., Spadaccino, F., Porta, C., Gesualdo, L., Stallone, G., ... & Ranieri, E. (2020). The use of immune checkpoint inhibitors in oncology and the occurrence of AKI: where do we stand?. *Frontiers in Immunology*, 11, 574271.

Gallant, J. E., Parish, M. A., Keruly, J. C., & Moore, R. D. (2005). Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment. *Clinical Infectious Diseases*, 40(8), 1194-1198.

Hale, C. M., Seabury, R. W., Steele, J. M., Darko, W., & Miller, C. D. (2017). Are vancomycin trough concentrations of 15 to 20 mg/L associated with increased attainment of an $AUC/MIC \geq 400$ in patients with presumed MRSA infection?. *Journal of Pharmacy Practice*, 30(3), 329-335.

Hucke, A., & Ciarimboli, G. (2016). The role of transporters in the toxicity of chemotherapeutic drugs: focus on transporters for organic cations. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 56, S157-S172.

- Izzedine, H., Gueutin, V., Gharbi, C., Mateus, C., Robert, C., Routier, E., ... & Rouvier, P. (2014). Kidney injuries related to ipilimumab. *Investigational new drugs*, 32(4), 769-773.
- Izzedine, H., Mathian, A., Champiat, S., Picard, C., Mateus, C., Routier, E., ... & Brocheriou, I. (2019). Renal toxicities associated with pembrolizumab. *Clinical kidney journal*, 12(1), 81-88.
- Izzedine, H., Thibault, V., Valantin, M. A., Peytavin, G., Schneider, L., & Benhamou, Y. (2010). Tenofovir/probenecid combination in HIV/HBV-coinfected patients: how to escape Fanconi syndrome recurrence?. *Aids*, 24(7), 1078-1079.
- Katsuda, H., Yamashita, M., Katsura, H., Yu, J., Waki, Y., Nagata, N., ... & Miyamoto, K. I. (2010). Protecting cisplatin-induced nephrotoxicity with cimetidine does not affect antitumor activity. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 33(11), 1867-1871.
- KDIGO. Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int.* 2012,(Suppl)2,1-138.
- Krishnan, N., & Perazella, M. A. (2015). Drug-induced acute interstitial nephritis: pathology, pathogenesis, and treatment. *Iranian journal of kidney diseases*, 9(1).
- Lopes, J. A., & Jorge, S. (2013). The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review. *Clinical Kidney Journal*, 6(1), 8–14.
- Lopez-Novoa, J. M., Quiros, Y., Vicente, L., Morales, A. I., & Lopez-Hernandez, F. J. (2012). New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity. *Kidney International*, 79(1), 1-23.
- Maiuri, M. C., Zalckvar, E., Kimchi, A., & Kroemer, G. (2007). Self-eating and self-killing: crosstalk between autophagy and apoptosis. *Nature reviews Molecular cell biology*, 8(9), 741-752.
- McWilliam, S. J., Antoine, D. J., Smyth, R. L., & Pirmohamed, M. (2017). Aminoglycoside-induced nephrotoxicity in children. *Pediatric Nephrology*, 32(11), 2015-2025.
- Morales-Alvarez, M. C. (2020). Nephrotoxicity of antimicrobials and antibiotics. *Advances in chronic kidney disease*, 27(1), 31-37.

- Nagai, J., & Takano, M. (2004). Molecular aspects of renal handling of aminoglycosides and strategies for preventing the nephrotoxicity. *Drug metabolism and pharmacokinetics*, 19(3), 159-170.
- Orbach, H., Tishler, M., & Shoenfeld, Y. (2004, December). Intravenous immunoglobulin and the kidney—a two-edged sword. In *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 34, No. 3, pp. 593-601). WB Saunders.
- Pais, G. M., Liu, J., Zepcan, S., Avedissian, S. N., Rhodes, N. J., Downes, K. J., ... & Scheetz, M. H. (2020). Vancomycin-induced kidney injury: animal models of toxicodynamics, mechanisms of injury, human translation, and potential strategies for prevention. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 40(5), 438-454.
- Perazella, M. A. (2009). Renal vulnerability to drug toxicity. *Clinical journal of the American society of nephrology*, 4(7), 1275-1283.
- Perazella, M. A. (2010). Tenofovir-induced kidney disease: an acquired renal tubular mitochondriopathy. *Kidney international*, 78(11), 1060-1063.
- Perazella, M. A. (2018). Pharmacology behind common drug nephrotoxicities. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 13(12), 1897.
- Perazella, M. A., & Markowitz, G. S. (2010). Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nature Reviews Nephrology*, 6(8), 461-470.
- Perazella, M. A., & Shirali, A. C. (2018). Nephrotoxicity of cancer immunotherapies: past, present and future. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 29(8), 2039.
- Platzer W, Fritsch H, Kohnel W, Kahle W, Frotscher M.(2011).3rd ed.Cyprus:Broken Hill Publishers LTD.
- Prendecki, M., Tanna, A., Salama, A. D., Tam, F. W., Cairns, T., Taube, D., ... & Pusey, C. D. (2017). Long-term outcome in biopsy-proven acute interstitial nephritis treated with steroids. *Clinical Kidney Journal*, 10(2), 233-239.
- Ricci, Z., Cruz, D., & Ronco, C. (2008). The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney International*, 73(5), 538–546.

- Ronco, C., Bellomo, R., & Kellum, J. A. (2019). Acute kidney injury. *The Lancet*, 394(10212), 1949-1964.
- Rutter, W. C., & Burgess, D. S. (2018). Incidence of acute kidney injury among patients treated with piperacillin-tazobactam or meropenem in combination with vancomycin. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 62(7), e00264-18.
- Scott, R. P., & Quaggin, S. E. (2015). The cell biology of renal filtration. *The Journal of Cell Biology*, 209(2), 199–210.
- Servais, H., Jossin, Y., Van Bambeke, F., Tulkens, P. M., & Mingeot-Leclercq, M. P. (2006). Gentamicin causes apoptosis at low concentrations in renal LLC-PK1 cells subjected to electroporation. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50(4), 1213-1221.
- Sherwood L.,(2012). Introduction to Human Physiology.8th ed. CA, United States: Cengage Learning, Inc.
- Stokes, M. B. (2017). Vancomycin in the kidney—a novel cast nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 28(6), 1669.
- Stratta, P., Lazzarich, E., Canavese, C., Bozzola, C., & Monga, G. (2007). Ciprofloxacin crystal nephropathy. *American journal of kidney diseases*, 50(2), 330-335.
- Talabani, B., Zouwail, S., Pyart, R. D., Meran, S., Riley, S. G., & Phillips, A. O. (2014). Epidemiology and outcome of community-acquired acute kidney injury. *Nephrology*, 19(5), 282–287.
- Thornburg B., 2011. Acute Kidney Injury: Limiting the damage. *Nursing* 2022.
- Wallace, M. A. (1998). Anatomy and Physiology of the Kidney. *AORNJournal*, 68(5), 799–820.
- Wang, H., Lu, X., Yang, X., & Xu, N. (2016). The efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral regimens for HIV-1 therapy: meta-analysis. *Medicine*, 95(41).

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Κριαρά- Μάλλιου Σ., 2019. Οξεία Σωληναριακή Νέκρωση. Ιατρική Νεφρολογία.

Μακρής Κ, Σπανού Α., 2016. Οξεία νεφρική βλάβη: Ορισμός, Παθοφυσιολογία και Κλινικοί Φαινότυποι. The Clinical Biochemist Reviews.

Μάντζιου Μεγαπάνου. Β., 2016. Οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Νεφρολογική Νοσηλευτική.

Σόμπολος.Κ.(2013). Οξεία νεφρική βλάβη: ορισμός και στοιχεία επιδημιολογίας, 25(Συμπληρωματικό τεύχος),17-22.