



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ»**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
Θέμα: Οξεία νεφρική βλάβη από φάρμακα**

Ιωάννα Σιδηροπούλου

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Καθηγητής Νεφρολογίας Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων
- Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας – Νεφρολογίας Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- Λιακόπουλος Βασίλειος, Καθηγητής Νεφρολογίας Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Λάρισα, Ιανουάριος, 2024



**UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCE
FACULTY OF MEDICINE**



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

MASTER THESIS

Title: Vaccinations in patients with chronic kidney disease

Ioanna Sidiropoulou

Examination Committee:

- Eleftheriadis Theodoros, Professor of Nephrology, Department of Medicine, University of Thessaly, Supervisor
- Stefanidis Ioannis, Professor of Pathology – Nephrology, Department of Medicine, University of Thessaly
- Liakopoulos Vasilios, Professor Nephrology, Aristotle University of Thessaloniki

2024

Larisa, January,

Υπεύθυνη δήλωση του συντάκτη

Βεβαιώνω ότι είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια στην οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην πτυχιακή εργασία. Επίσης έχω αναφέρει τις πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε αυτές αναφέρονται ακριβώς είτε παραφρασμένες. Επίσης βεβαιώνω ότι αυτή η διπλωματική εργασία προετοιμάστηκε από εμένα προσωπικά ειδικά για τις απαιτήσεις του προγράμματος σπουδών του Μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης στη Νεφρολογική Φροντίδα του Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Περίληψη

Η οξεία νεφρική βλάβη είναι μια ετερογενής διαταραχή που είναι συχνή σε νοσηλευόμενους ασθενείς και σχετίζεται με βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη νοσηρότητα και θνησιμότητα, καθώς και με υψηλό κόστος υγειονομικής περίθαλψης. Ως οξεία νεφρική βλάβη ορίζει η ταχεία μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, που συμβαίνει σε μια περίοδο ωρών έως ημερών λόγω της αδυναμίας των νεφρών να ρυθμίσουν κατάλληλα την ομοιόσταση των υγρών και των ηλεκτρολυτών. Περίπου το 70% των περιπτώσεων οξείας νεφρικής βλάβης αποδίδεται σε προ – νεφρικά αίτια, που περιλαμβάνουν σοβαρή υπόταση, σήψη, αφυδάτωση, καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική ανεπάρκεια, στένωση των νεφρικών αρτηριών και έκθεση σε μεγάλο αριθμό φαρμάκων. Τα μη – στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, οι αναστολείς του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης, τα διουρητικά, οι αντιμολυσματικοί παράγοντες, οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες, τα ιωδιούχα σκιαγραφικά και οι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες μπορεί να μειώσουν το ρυθμό σπειραματικής διήθησης και να οδηγήσουν σε οξεία νεφρική βλάβη. Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση στοχεύει να συστηματοποιήσει τους διάφορους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς με τους οποίους τα διάφορα φάρμακα επάγουν την οξεία νεφρική βλάβη.

Λέξεις – κλειδιά: οξεία νεφρική βλάβη, φάρμακα, παράγοντες κινδύνου, νεφροτοξικότητα, πρόληψη, διαχείριση

Abstract

Acute kidney injury is a heterogeneous disorder that is common in hospitalized patients and is associated with short- and long-term morbidity and mortality, as well as high healthcare costs. Acute kidney injury is defined as a rapid decrease in glomerular filtration rate that occurs over a period of hours to days due to the inability of the kidneys to properly regulate fluid and electrolyte homeostasis. About 70% of cases of acute kidney injury are attributed to pre-renal causes, which include severe hypotension, sepsis, dehydration, heart failure, liver failure, narrowing of the renal arteries, and exposure to a large number of drugs. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, renin-angiotensin system inhibitors, diuretics, anti-infective agents, chemotherapeutic agents, radiocontrast agents, and immunosuppressive agents may decrease the glomerular filtration rate and lead to acute kidney injury. The present literature review aims to systematize the various pathophysiological mechanisms by which various drugs induce acute kidney injury.

Key words: acute kidney injury, drugs, risk factors, nephrotoxicity, prevention, management

Συντομογραφίες

ACEIs	Angiotensin – Converting Enzyme Inhibitors
ADH	Antidiuretic Hormone
ADQI	Acute Dialysis Quality Initiative
AKI	Acute Kidney Injury
AKIN	Acute Kidney Injury Network
AIN	Acute Interstitial Nephritis
ARAs	Angiotensin Receptor Antagonists
ARBs	Angiotensin Receptor Blockers
ATN	Acute Tubular Necrosis
AUC	Area Under the Curve
BUN	Blood Urea Nitrogen
CI	Confidence Interval
CIN	Contrast – Induced Nephropathy
CKD	Chronic Kidney Disease
ClCr	Creatinine Clearance
CNIs	Calcineurin Inhibitors
DIKD	Drug Induced Kidney Disease
DRESS	Drug Reaction and Eosinophilia with Systemic Symptoms
EGFR	Epithelial Growth Factor Receptor
EMR	Electronic Medical Record
FDA	Food and Drug Administration
GFR	Glomerular Filtration Rate
HIV	Human Immunodeficiency Virus
ICPIs	Immune – Checkpoint Inhibitors
ICU	Intensive Care Unit
IGFBP – 7	Insulin – Like Growth Factor Binding Protein – 7
KDIGO	Kidney Disease : Improving Global Outcomes
KIM – 1	Kidney Injury Molecule – 1
MTX	Methotrexate
MIC	Minimum Inhibitory Concentration
MRP	Multiple Resistance Proteins
MTX	Methotrexate
NAC	N – acetylcysteine
NAG	N – acetyl – b – D – glucosaminidase
NSAIDs	Non – Steroidal Anti – Inflammatory Drugs
OATs	Organic Anion Transporters
OCTs	Organic Cation Transporters
OR	Odds Ratio
PG	Prostaglandin
PPIs	Proton Pump Inhibitors
RIFLE	Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, End – stage kidney disease
ROS	Reactive Oxygen Species
RRT	Renal Replacement Therapy
SCr	Serum Creatinine
TDM	Therapeutic Drug Monitoring

TIMP – 2	Tissue Inhibitor of Metalloproteinase – 2
TKI	Tyrosine Kinase Inhibitors
UOP	Urine Output
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

Εικόνες

Εικόνα 1: Διάγραμμα ροής κατηγοριών AKI. Πηγή: Thadani, Pascual & Bonventre, 1996	6
Εικόνα 2: Αιτιολογία προ – νεφρικής, νεφρικής και μετά – νεφρικής AKI. Πηγή: Costa, Vieira – Neta & Neto, 2003; Lameire, Vanbiesen & Vanholder, 2005	6
Εικόνα 3: Μηχανισμοί επαγόμενης από τα φάρμακα οξείας σωληναριακής βλάβης. Πηγή: Perazella & Rosner, 2022	22
Εικόνα 4: Παθογένεση της επαγόμενης από τα φάρμακα οξείας διάμεσης νεφρίτιδας. Πηγή: Perazella & Rosner, 2022	29
Εικόνα 5: Παθογένεση της επαγόμενης από φάρμακα AKI που σχετίζεται με κρυστάλλους. Πηγή: Perazella & Rosner, 2022	35

Πίνακες

Πίνακας 1: Κριτήρια RIFLE για τη σταδιοποίηση της AKI. Πηγή: Kellum et al., 2012; Khan, Loi & Rosner, 2017; Zhou et al., 2015.....	3
Πίνακας 2: Κριτήρια AKIN για την σταδιοποίηση της AKI. Πηγή: Hughes, 2014; Khan, Loi & Rosner, 2017	4
Πίνακας 3: Κριτήρια KDIGO για την σταδιοποίηση της AKI. Πηγή: Kellum et al., 2012	5
Πίνακας 4: Ευαισθησίες και εκθέσεις για την ανάπτυξη AKI. Πηγή: Kane – Gill & Goldstein, 2015	36
Πίνακας 5: Νεφρικές επιπλοκές από τη χρήση μη - στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Πηγή: Pazhayattil & Shirali, 2014.....	39
Πίνακας 6: AKI που σχετίζεται με χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Πηγή: Caires et al., 2019.....	46
Πίνακας 7: Σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για νεφροπάθεια που προκαλείται από σκιαγραφικά μέσα. Πηγή: Pazhayattil & Shirali, 2014.....	50

Περιεχόμενα

Περίληψη	iii
Abstract	v
Συντομογραφίες	vi
Εικόνες	viii
Πίνακες	ix
Εισαγωγή	1
Κεφάλαιο 1: Οξεία νεφρική βλάβη και νεφροτοξικότητα	3
1.1 Ταξινόμηση οξείας νεφρικής βλάβης.....	3
1.1.1 Κριτήρια RIFLE	3
1.1.2 Κριτήρια AKIN.....	4
1.1.3 Κριτήρια KDIGO.....	4
1.2 Τύποι οξείας νεφρικής βλάβης.....	5
1.3 Παράγοντες κινδύνου νεφροτοξικότητας.....	7
1.3.1 Παράγοντες ειδικοί για τα φάρμακα και τα νεφρά	7
1.3.2 Παράγοντες κινδύνου ειδικοί για τον ασθενή	8
1.4 6Rs της νεφροτοξικότητας από τα φάρμακα	10
1.4.1 Κίνδυνος	11
1.4.2 Αναγνώριση.....	14
1.4.3 Απόκριση	15
1.4.4 Νεφρική υποστήριξη.....	17
1.4.5 Αποκατάσταση.....	18
1.4.6 Έρευνα	19
Κεφάλαιο 2: Οξεία νεφρική βλάβη από φάρμακα	20
2.1 Επιδημιολογία	20
2.2 Είδη	21
2.2.1 Οξεία σωληναριακή βλάβη.....	21
2.2.2 Οξεία διάμεση νεφρίτιδα	26
2.2.3 Κρυσταλλικές νεφροπάθειες.....	31
2.3 Παράγοντες κινδύνου	35
2.4 Πρόληψη	37
2.5 Διαχείριση	38
Κεφάλαιο 3: Φάρμακα που προκαλούν οξεία νεφρική βλάβη	39

3.1 Μη – στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα	39
3.2 Αναστολείς συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης.....	40
3.3 Διουρητικά	41
3.4 Αντιμολυσματικοί παράγοντες.....	42
3.4.1 Αμινογλυκοσίδες.....	42
3.4.2 Βανκομυκίνη.....	43
3.4.3 Πολυμυξίνες.....	45
3.5 Χημειοθεραπευτικοί παράγοντες.....	46
3.5.1 Σισπλατίνη – Καρβοπλατίνη – Οξαλιπλατίνη	47
3.5.2 Ιφωσφαμίδη	47
3.5.3 Μεθοτρεξάτη	48
3.5.4 Γεμισταβίνη	48
3.5.5 Μιτομυκίνη C	48
3.5.6 Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας	49
3.5.7 Αναστολείς των υποδοχέων του επιθηλιακού αυξητικού παράγοντα	49
3.6 Ιωδιούχα σκιαγραφικά	50
3.7 Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες	51
Συζήτηση	53
Συμπεράσματα	55
Βιβλιογραφία.....	56

Εισαγωγή

Η οξεία νεφρική βλάβη (Acute Kidney Injury, AKI) είναι μια ετερογενής διαταραχή που είναι συχνή σε νοσηλευόμενους ασθενείς και σχετίζεται με βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη νοσηρότητα και θνησιμότητα, καθώς και με υψηλό κόστος υγειονομικής περίθαλψης (Basile, Anderson & Sutton, 2012; Moore, Hsu & Liu, 2018). Η επίπτωσή της σε ολόκληρο τον κόσμο δεν είναι καλά γνωστή και κυμαίνεται ανάλογα με τις διαφορές στις παραμέτρους που χρησιμοποιούνται για τα κριτήρια ταξινόμησης και τους διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών. Ωστόσο, σε μια συστηματική ανασκόπηση, ο Susantitaphong και οι συνεργάτες του (2013) επιβεβαίωσαν ότι 1 στους 5 ενήλικες (21,6%) και 1 στα 3 παιδιά (33,7%) εμφανίζουν AKI κατά τη διάρκεια νοσοκομειακής περίθαλψης, παγκοσμίως. Αυτοί οι συγγραφείς έδειξαν επίσης ότι τα συγκεντρωτικά ποσοστά θνησιμότητας ήταν 23,9% στους ενήλικες και 13,8% στα παιδιά (Susantitaphong et al., 2013).

Η AKI ορίζεται, επί του παρόντος, ως η ταχεία μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (Glomerular Filtration Rate, GFR), που εμφανίζεται σε διάστημα ωρών έως ημερών λόγω της αδυναμίας του νεφρού να ρυθμίσει κατάλληλα την ομοιόσταση των υγρών και των ηλεκτρολυτών, με αποτέλεσμα την συγκέντρωση αζωτούχων αποβλήτων, κυρίως κρεατινίνης και αζώτου ουρίας αίματος (Blood Urea Nitrogen, BUN) (Basile, Anderson & Sutton, 2012; Shah et al., 2015). Αυτή η συσσώρευση συνοδεύεται από μεταβολικές διαταραχές, όπως μεταβολική οξέωση και υπερκαλιαιμία, αλλαγές στην ισορροπία των σωματικών υγρών και επιδράσεις σε πολλά άλλα συστήματα οργάνων, ανάλογα με τη σοβαρότητα και τη διάρκεια της νεφρικής δυσλειτουργίας (Lameire, Vanbiesen & Vanholder, 2005). Το μέγεθος της βλάβης κυμαίνεται από ήπιο έως σοβαρό και, σε ορισμένες περιπτώσεις, απαιτεί θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (Renal Replacement Therapy, RRT) (Rahman, Shad & Smith, 2012).

Αυτό το σύνδρομο έχει πολλές αιτίες, ωστόσο, σχετίζεται συχνότερα με προ – νεφρικές διαταραχές που περιλαμβάνουν σοβαρή υπόταση, σήψη, αφυδάτωση, καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική ανεπάρκεια, στένωση των νεφρικών αρτηριών και έκθεση σε μεγάλο αριθμό φαρμάκων (Costa, Vieira – Neto & Neto, 2003). Οι ανταγωνιστές του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης (Angiotensin Receptor Antagonists, ARAs), οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (Angiotensin – Converting Enzyme Inhibitors, ACEIs), τα μη – στεροειδή

αντιφλεγμονώδη φάρμακα (Non – Steroidal Anti – Inflammatory Drugs, NSAIDs) και τα διουρητικά, μεταξύ άλλων, που χρησιμοποιούνται συχνά σε θεραπείες πολλαπλών φαρμάκων, αντιπροσωπεύουν νεφροτοξικά ή δυνητικά νεφροτοξικά φάρμακα και σχετίζονται με νεφροτοξικότητα μετά από χρόνια έκθεση και AKI (Prieto – Garcia et al., 2016).

Η παρούσα εργασία είχε ως κύριο στόχο να πραγματοποιήσει μια βιβλιογραφική ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, εξηγώντας και συστηματοποιώντας τους διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς με τους οποίους διάφορα φάρμακα προάγουν την AKI. Για αυτό το σκοπό, σε πρώτη φάση προσπαθεί να διευκρινίσει την πιο επίκαιρη και αποδεκτή ταξινόμηση για την AKI. Στη συνέχεια, εξερευνάει τις διαφορετικές κλινικές μορφές της AKI, τους παράγοντες κινδύνου, την πρόληψη και τη διαχείριση της επαγόμενης από τα φάρμακα AKI και τέλος, περιγράφει τους τύπους φαρμάκων που έχουν την ικανότητα να επάγουν την ανάπτυξη της AKI.

Κεφάλαιο 1: Οξεία νεφρική βλάβη και νεφροτοξικότητα

1.1 Ταξινόμηση οξείας νεφρικής βλάβης

1.1.1 Κριτήρια RIFLE

Εδώ και χρόνια η έλλειψη συναίνεσης σχετικά με τα κριτήρια για τον ορισμό και την ταξινόμηση της AKI έθεσε την ανάγκη τυποποίησης των εννοιών. Επομένως, η ομάδα της “Acute Dialysis Quality Initiative” (ADQI) πρότεινε τον πρώτο ενιαίο ορισμό, το 2004, που ήταν τα κριτήρια RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, End – stage kidney disease) για την AKI. Τα κριτήρια RIFLE βασίζονται στον ορισμό τριών σταδίων της AKI (κίνδυνος, βλάβη και ανεπάρκεια), λαμβάνοντας υπόψη τις αλλαγές στις τιμές της κρεατινίνης ορού (Serum Creatinine, SCr) μαζί με την παραγωγή ούρων για τον προσδιορισμό του σταδίου της νεφρικής δυσλειτουργίας (Zhou et al., 2015). Σε αυτή την ταξινόμηση της AKI, η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας θα πρέπει να είναι απότομη (εντός 1 – 7 ημερών) και παρατεταμένη (περισσότερο από 24 ώρες) (Hoste et al., 2006). Επιπλέον, εάν η παραγωγή ούρων (Urine Output, UOP) και η συγκέντρωση SCr δεν αντιστοιχούν στο ίδιο στάδιο, συνιστάται να ληφθεί υπόψη το υψηλότερο στάδιο (Lopes & Jorge, 2013). Αυτά τα κριτήρια βασίζονται επίσης σε δύο άλλα στάδια, που ορίζονται ως κλινικά αποτελέσματα, που αντιστοιχούν σε πιο σοβαρή νόσο και πιο δυσμενή πρόγνωση (απώλεια και νεφρική νόσος τελικού – σταδίου) (Πίνακας 1) (Zhou et al., 2015).

Πίνακας 1: Κριτήρια RIFLE για τη σταδιοποίηση της AKI. Πηγή: Kellum et al., 2012; Khan, Loi & Rosner, 2017; Zhou et al., 2015

Stage	SCr	UOP
Risk	1.5-1.9 times baseline or eGFR decrease >25%	<0,5 mL/Kg/h for 6-12 h
Injury	2.0-2.9 times baseline or eGFR decrease >50%	<0,5 mL/Kg/h for ≥12 h
Failure	≥3.0 times baseline or eGFR decrease >75% or ≥4.0 mg/dL (with acute increase of >0.5 mg/dL)	<0,3 mL/Kg/h for ≥24 h or anuria for ≥12 h
Loss	Persistent acute renal failure with complete loss of function >4 weeks	
End-stage renal disease	Complete loss of renal function for >3 months	

eGFR - estimated glomerular filtration rate; h - hours; SCr - serum creatinine; UOP - urine output.

1.1.2 Κριτήρια AKIN

Τον Μάρτιο του 2007, η ομάδα της “Acute Kidney Injury Network” (AKIN) κυκλοφόρησε μία τροποποιημένη έκδοση των κριτηρίων RIFLE (Levi et al., 2013). Η ταξινόμηση AKIN εισήγαγε τροποποιήσεις όπως: μόνο μετά την επίτευξη επαρκούς κατάστασης ενυδάτωσης και αποκλεισμού της ουρικής απόφραξης, μπορεί να εξεταστεί η διάγνωση της AKI. Αυτά τα κριτήρια δεν στηρίζονται σε αλλαγές του GFR, αλλά μόνο στις τιμές της SCr. Επίσης, δεν απαιτούν αρχική τιμή SCr, αλλά είναι απαραίτητη η απόκτηση τουλάχιστον δύο τιμών SCr εντός μίας περιόδου 48 ωρών. Η ανάγκη για αυτές τις τροποποιήσεις βασίστηκε στο γεγονός ότι ακόμη και μικρές αυξήσεις της SCr, σε ποικίλα περιβάλλοντα, σχετίζονται με δυσμενή έκβαση και αυξημένη θνησιμότητα (Lopes et al., 2008). Επομένως, η AKI μπορεί να οριστεί από την ξαφνική μείωση (εντός 48 ωρών) της νεφρικής λειτουργίας, που χαρακτηρίζεται από αύξηση της απόλυτης τιμής της SCr τουλάχιστον 0,3 mg / dL ή αύξηση της SCr 1,5 φορές από την αρχική τιμή, ή ακόμη με μείωση της UOP (τεκμηριωμένη ολιγουρία < 0,5 mL / kg / h για περισσότερες από 6 ώρες) (Πίνακας 2) (Hughes, 2014).

Πίνακας 2: Κριτήρια AKIN για την σταδιοποίηση της AKI. Πηγή: Hughes, 2014; Khan, Loi & Rosner, 2017

Stage	SCr	UOP
Stage 1	1.5-1.9 times baseline or increase ≥ 0.3 mg/dL within 48h	<0,5 mL/Kg/h for 6-12 h
Stage 2	2.0-3.0 times baseline	<0,5 mL/Kg/h for ≥ 12 h
Stage 3	>3.0 times baseline or ≥ 4.0 mg/dL (with acute increase of >0.5 mg/dL) or initiation of RRT	<0,3 mL/Kg/h for ≥ 24 h or anuria for ≥ 12 h

h - hours; RRT - renal replacement therapy; SCr - serum creatinine; UOP - urine output.

1.1.3 Κριτήρια KDIGO

Από την ομάδα “Kidney Disease : Improving Global Outcomes” (KDIGO) προτάθηκε η τελευταία ταξινόμηση (τα κριτήρια KDIGO), η οποία συγχώνευσε τα κριτήρια RIFLE και τα AKIN. Τα κριτήρια KDIGO είχαν ως στόχο την πρόωπη διάγνωση της AKI. Σύμφωνα με αυτόν τον ορισμό, η AKI διαγιγνώσκεται σε περιπτώσεις αύξησης της SCr κατά τουλάχιστον 0,3 mg / dL εντός 48 ωρών ή αύξησης της SCr 1,5 φορές από την αρχική τιμή, που είναι γνωστό ή εικάζεται

ότι έχει συμβεί εντός 7 ημερών πριν, ή όγκος ούρων μικρότερος από 0,5 mL / kg / h για 6 ώρες (Πίνακας 3) (Levi et al., 2014; Zhou et al., 2015).

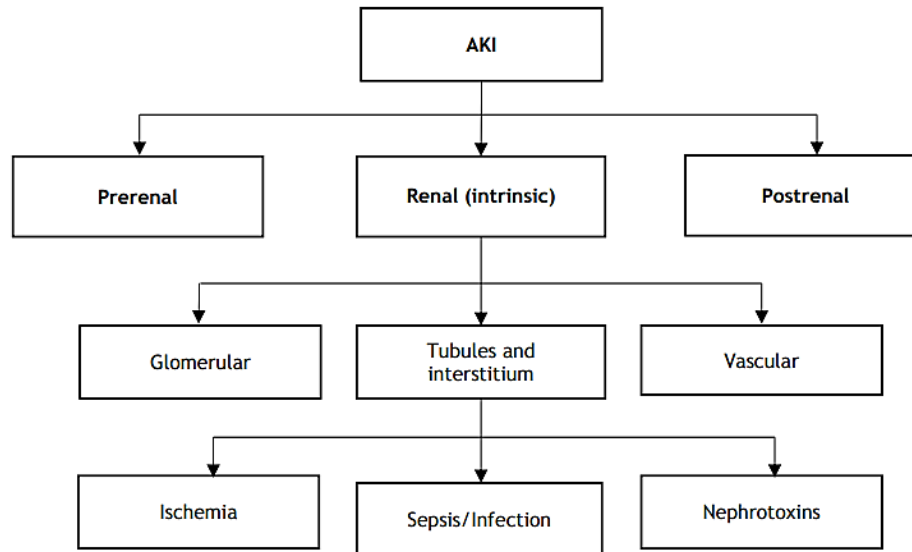
Πίνακας 3: Κριτήρια KDIGO για την σταδιοποίηση της AKI. Πηγή: Kellum et al., 2012

Stage	SCr	UOP
Stage 1	1.5-1.9 times baseline within the prior 7 days or ≥ 0.3 mg/dL increase within 48h	$<0,5$ mL/Kg/h for 6-12 h
Stage 2	2.0-2.9 times baseline	$<0,5$ mL/Kg/h for ≥ 12 h
Stage 3	≥ 3.0 times baseline or increase to ≥ 4.0 mg/dL or initiation of RRT or in patients <18 years, decrease in eGFR to <35 ml/min per 1.73 m ²	$<0,3$ mL/Kg/h for ≥ 24 h or anuria for ≥ 12 h

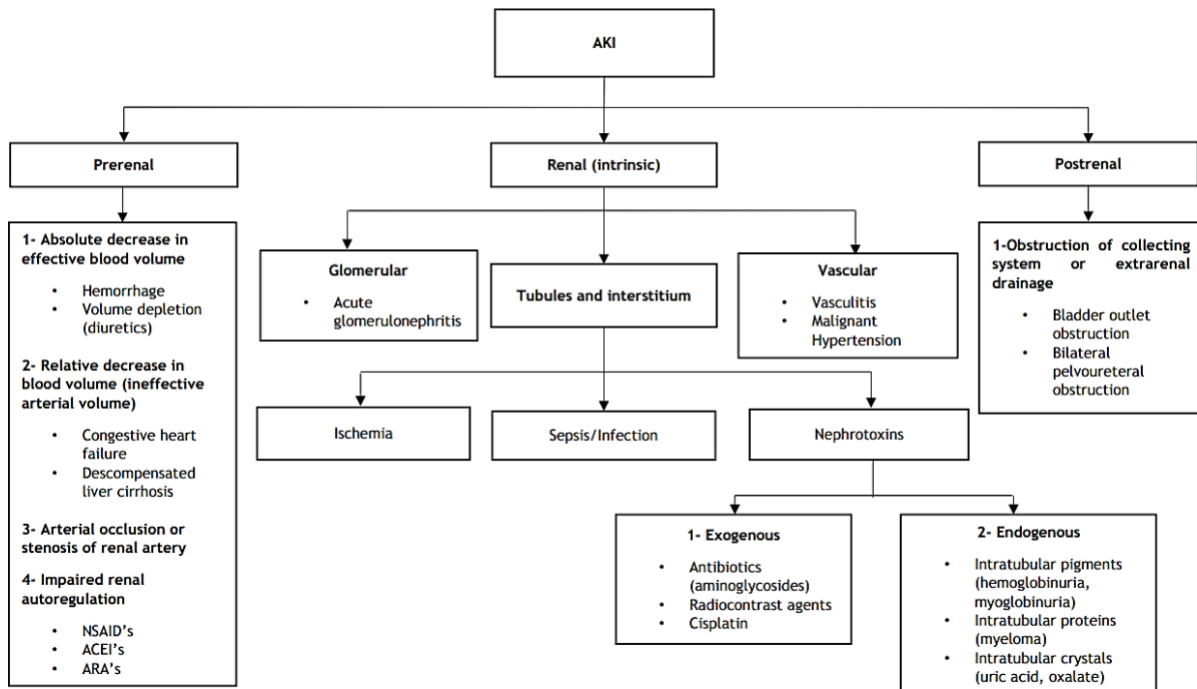
eGFR - estimated glomerular filtration rate; h - hours; RRT - renal replacement therapy; SCr - serum creatinine; UOP - urine output.

1.2 Τύποι οξείας νεφρικής βλάβης

Κλινικά, η AKI μπορεί να χωριστεί ευρέως σε τρεις κύριες κατηγορίες: προ – νεφρική, νεφρική (ή εγγενής), και μετά – νεφρική (Εικόνα 1). Η προ – νεφρική μορφή της AKI προκύπτει από μειωμένη νεφρική αιμάτωση, η οποία οδηγεί σε μείωση του GFR χωρίς βλάβη στο νεφρικό παρέγχυμα. Χαρακτηρίζεται από αναστρέψιμη αύξηση των συγκεντρώσεων SCr και ουρίας στο αίμα. Η μετά – νεφρική μορφή οφείλεται σε απόφραξη της ροής των ούρων είτε από ενδογενείς είτε από εξωγενείς μάζες, όπως λίθους στον ουρητήρα ή γυναικολογικούς ή ουρολογικούς καρκίνους. Οι υπόλοιπες περιπτώσεις αντιπροσωπεύουν την εγγενή ή νεφρική μορφή, στην οποία επηρεάζονται αρκετές δομές του νεφρώνα όπως τα σπειράματα, τα σωληνάκια, τα αγγεία ή ο διάμεσος χώρος (Εικόνα 1 και Εικόνα 2) (Basile, Anderson & Sutton, 2012). Στην πραγματικότητα, μόνο η νεφρική AKI αντιπροσωπεύει πραγματική νεφρική νόσο, ενώ η προ – νεφρική και η μετά – νεφρική AKI είναι συνέπεια εξωνεφρικών νόσων που οδηγούν σε μειωμένο GFR και που εάν εμείνουν τελικά εξελίσσονται σε νεφρική κυτταρική βλάβη (Makris & Spanou, 2016).



Εικόνα 1: Διάγραμμα ροής κατηγοριών AKI. Πηγή: Thadani, Pascual & Bonventre, 1996



Εικόνα 2: Αιτιολογία προ – νεφρικής, νεφρικής και μετά – νεφρικής AKI. Πηγή: Costa, Vieira – Neta & Neto, 2003; Lameire, Vanbiesen & Vanholder, 2005

1.3 Παράγοντες κινδύνου νεφροτοξικότητας

Στην εποχή της σύγχρονης ιατρικής, οι ασθενείς εκτίθενται σε μια μεγάλη ποικιλία φαρμάκων για διαγνωστικούς και θεραπευτικούς σκοπούς. Δυστυχώς, ορισμένοι από αυτούς τους φαρμακολογικούς παράγοντες προκαλούν δυσμενείς επιπτώσεις που συνδέονται με συστηματική τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένης της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας. Η νεφροτοξικότητα οδηγεί σε σοβαρά κλινικά σύνδρομα, συμπεριλαμβανομένης της AKI. Οι νεφροτοξικοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί ως αιτιολογικοί παράγοντες στο 17 – 26% της ενδονοσοκομειακής AKI (Mehta et al., 2004; Uchino et al., 2005). Λαμβάνοντας υπόψη τα ποσοστά νοσηλείας, τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα που σχετίζονται με την AKI, η γνώση των τυπικών παραγόντων που σχετίζονται με τη νεφροτοξικότητα είναι απαραίτητη για τη βελτίωση των ποσοστών και των αποτελεσμάτων της AKI (Waikar, Liu & Chertow, 2008). Η νεφρική δυσλειτουργία που προκαλείται από τα φάρμακα περιλαμβάνει πολλές κατηγορίες φαρμάκων συνταγογραφούμενων και μη. Υπάρχουν ειδικοί για το φάρμακο και για τον ασθενή παράγοντες κινδύνου που επηρεάζουν την ανάπτυξη νεφροπάθειας που σχετίζεται με φάρμακα (Pazhayattil & Shirali, 2014).

1.3.1 Παράγοντες ειδικοί για τα φάρμακα και τα νεφρά

Η τοξικότητα των θεραπευτικών και διαγνωστικών παραγόντων μπορεί να είναι εγγενής στην ίδια τη φαρμακολογική ένωση και η πιθανότητα τοξικότητας μπορεί να αυξηθεί στο μικροπεριβάλλον των νεφρών. Για παράδειγμα, ο στόχος της χημειοθεραπείας είναι η θανάτωση των κακοηθών κυττάρων μέσω διαφόρων μηχανισμών που στοχεύουν στη διακοπή της κυτταρικής διαίρεσης. Δεδομένου ότι ο κυτταρικός κύκλος λειτουργεί κανονικά σε μη – κακοήγη κύτταρα, επηρεάζονται επίσης και οι υγιείς ιστοί, συμπεριλαμβανομένων των κυττάρων του νεφρικού παρεγχύματος. Τα νεφρά αποτελούν ιδιαίτερο στόχο τοξικότητας. Δεδομένου ότι λαμβάνουν σημαντικό ποσοστό της καρδιακής παροχής, η νεφρική αιματική ροή εκθέτει τακτικά τα νεφρά σε φάρμακα και μεταβολίτες. Μερικοί από αυτούς τους παράγοντες μπορεί να έχουν το απαιτούμενο φορτίο και μέγεθος για διήθηση στο σπείραμα και κατά επέκταση την είσοδό τους στα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων μέσω πινοκυττάρωσης ή ενδοκυττάρωσης (Perazella, 2009). Άλλα φάρμακα μεταφέρονται μέσω των περί – σωληναριακών τριχοειδών αγγείων και αποκτούν πρόσβαση στα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων, όπου προσλαμβάνονται από μεταφορείς οργανικών ανιόντων και κατιόντων (Organic Anion Transporters, OATs) (Organic

Cation Transporters, OCTs) και τελικά εκκρίνουν στους σωληναριακούς αυλούς (Lee & Kim, 2004). Γενετικοί πολυμορφισμοί που επηρεάζουν τη λειτουργία αυτών των μεταφορέων μπορούν να εξηγήσουν τις διαφορές στην ευαισθησία στη νεφροτοξικότητα των φαρμάκων (Khrunin et al., 2010). Καθώς το υγρό στα σωληνάρια ρέει κάτω από τον βρόχο του Henle, το νερό επαναπορροφάται, αυξάνοντας έτσι τη συγκέντρωση του φαρμάκου στα σωληνάρια σε δυνητικά επιζήμια επίπεδα (Pazhayattil & Shirali, 2014).

Επιπλέον, τα νεφρά οξειδώνουν τα φάρμακα μέσω του κυτοχρώματος p450 και άλλων ενζυμικών συστημάτων σε μικρότερους μεταβολίτες, υποδηλώνοντας ότι η ενδο – νεφρική τοξικότητα του φαρμάκου μπορεί να συνδέεται μηχανιστικά με αντιδραστικά είδη οξυγόνου (Reactive Oxygen Species, ROS) καθώς και με άμεσες επιδράσεις των μεταβολιτών των φαρμάκων (Perazella, 2009). Τέλος, ορισμένοι θεραπευτικοί παράγοντες μπορεί να αποκτήσουν τοξικό δυναμικό στο μικροπεριβάλλον των νεφρών. Για παράδειγμα, η νεφροτοξικότητα της μεθοτρεξάτης (Methotrexate, MTX) εξαρτάται από την κρυστάλλωση της μητρικής ένωσης και των μεταβολιτών της. Αυτή η κρυστάλλωση ευνοείται ιδιαίτερα με το όξινο pH των ούρων που είναι παρών σε έναν φυσιολογικό ξενιστή με μέση πρόσληψη πρωτεϊνών. Επομένως, τόσο οι εγγενείς ιδιότητες ενός συγκεκριμένου φαρμάκου όσο και το ειδικό – για τα νεφρά – περιβάλλον συμβάλλουν σε κλινικά σημαντική νεφροτοξικότητα. Ενώ αυτοί είναι γενικοί μηχανισμοί για τη νεφρική βλάβη, συγκεκριμένα φάρμακα μπορεί να εκμεταλλευτούν μοναδικά μονοπάτια και να προκαλέσουν νεφροτοξικότητα (Pazhayattil & Shirali, 2014).

1.3.2 Παράγοντες κινδύνου ειδικοί για τον ασθενή

Ορισμένα χαρακτηριστικά των ασθενών προδιαθέτουν για προκαλούμενη – από τα φάρμακα – νεφροτοξικότητα. Μεταξύ αυτών, η μεγαλύτερη ηλικία και το γυναικείο φύλο σχετίζονται με τη μειωμένη μυϊκή μάζα και τη χαμηλότερη περιεκτικότητα νερού του σώματος. Αυτό μπορεί να επηρεάσει τη δόση του φαρμάκου με δύο τρόπους. Πρώτον, η μειωμένη μυϊκή μάζα αντανakλά χαμηλότερη κρεατινίνη ορού. Ανάλογα με τον τύπο της εξίσωσης που χρησιμοποιείται για την κατά προσέγγιση εκτίμηση του GFR, ο GFR μπορεί να ερμηνευθεί ψευδώς ως υψηλός και να οδηγήσει σε ακατάλληλα υψηλή δοσολογία φαρμάκου. Δεύτερον, η μειωμένη συνολική περιεκτικότητα νερού του σώματος αυξάνει την συγκέντρωση του φαρμάκου στον ορό. Αμφότεροι, και οι δύο παράγοντες λειτουργούν από κοινού για την αύξηση της

συγκέντρωσης του φαρμάκου στον ορό σε δυνητικά τοξικά επίπεδα. Εκτός από αυτούς τους παράγοντες, η υπολευκωματιναιμία φέρει επίσης κίνδυνο πρόκλησης τοξικών επιπέδων αυξάνοντας το μη – δεσμευμένο κλάσμα του φαρμάκου στον ορό (Pazhayattil & Shirali, 2014).

Ο κίνδυνος νεφροτοξικότητας του φαρμάκου είναι αυξημένος σε ασθενείς με AKI ή χρόνια νεφρική νόσο (Chronic Kidney Disease, CKD). Επομένως, ο ασθενής που υποβάλλεται σε θεραπεία με διουρητικά ή κάνει εμετό ή διάρροια, και κατά επέκταση αντιμετωπίζει πραγματική μείωση του όγκου, είναι ευάλωτος στις τοξικές επιπτώσεις των φαρμάκων στα νεφρά. Ομοίως, οι ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή ηπατική ανεπάρκεια με ασκίτη, που αντιμετωπίζουν πραγματική μείωση του όγκου μπορεί να εμφανίσουν προ – νεφρική AKI και να καταστούν πιο ευαίσθητοι στις νεφροτοξικές επιδράσεις ορισμένων παραγόντων. Η ηπατική ανεπάρκεια είναι ένας ιδιαίτερος παράγοντας κινδύνου για την επαγόμενη από τα φάρμακα νεφρική βλάβη επειδή οι ασθενείς με κίρρωση τείνουν να έχουν μειωμένη μυϊκή μάζα και υπολευκωματιναιμία, η οποία, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, αυξάνει την πιθανότητα ακούσιας υπερδοσολογίας φαρμάκου. Επιπλέον, η παρουσία υπερχολερυθριναιμίας αποτελεί τον σημαντικότερο προγνωστικό παράγοντα για νεφροτοξικότητα μεταξύ ασθενών με ηπατική ανεπάρκεια, πιθανώς λόγω σωληναριακής βλάβης από χολικά άλατα (Lucena et al., 1995).

Όπως οι ασθενείς με AKI, οι ασθενείς με CKD είναι επίσης ευάλωτοι στη νεφροτοξικότητα των φαρμάκων μέσω αρκετών κοινών μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένης της υπερδοσολογίας φαρμάκου σε συσχέτιση με τη νεφρική λειτουργία και του μειωμένου νεφρικού αποθέματος. Άλλοι πληθυσμοί που ευρίσκονται σε κίνδυνο AKI από φάρμακα περιλαμβάνουν τους ηλικιωμένους και τα νεογνά. Για τους ηλικιωμένους ασθενείς, σημαντικοί παράγοντες είναι η μειωμένη μυϊκή μάζα και η μειωμένη συνολική περιεκτικότητα νερού στο σώμα. Πρόσθετες μεταβλητές σε ηλικιωμένους ασθενείς περιλαμβάνουν συννοσηρές καταστάσεις που προδιαθέτουν για AKI, καθώς και η αυξημένη πιθανότητα πολυφαρμακίας με νεφροτοξικά φάρμακα. Στα νεογνά, ιδιαίτερα σε εκείνα με πρόωρο τοκετό, η φαρμακολογική νεφροτοξικότητα επιβαρύνει σημαντικά την AKI σε σύγκριση με ενήλικες ασθενείς, με ορισμένα δεδομένα να υποδηλώνουν ότι η επαγόμενη από φάρμακα νεφρική δυσλειτουργία οδηγεί στο 16% των περιπτώσεων AKI στα νεογνά (Patzner, 2008). Διάφοροι παράγοντες μπορούν να το εξηγήσουν, μεταξύ των οποίων συγκαταλέγονται η αυξημένη ευαισθησία του νεογνικού ανώριμου νεφρού σε

νεφροτοξικές προσβολές καθώς και η χρήση πολλαπλών νεφροτοξικών παραγόντων σε βαρέως πάσχοντα νεογνά (Carmody & Charlton, 2013; Zappitelli, Selewski & Askenazi, 2012).

Ορισμένα φάρμακα προκαλούν νεφρική βλάβη στο πλαίσιο ενός συστημικού συνδρόμου. Για παράδειγμα, ένα συγκεκριμένο φάρμακο μπορεί να έχει εγγενές νεφροτοξικό δυναμικό, το οποίο αυξάνεται σε καταστάσεις σήψης και μειωμένου κυκλοφορούντος όγκου. Ορισμένοι παράγοντες συμβάλλουν στη νεφρική βλάβη σε ένα σπάνιο αλλά απειλητικό για τη ζωή σύνδρομο υπερευαισθησίας γνωστό ως φαρμακολογική αντίδραση με ηωσινοφιλία με συστηματικά συμπτώματα (Drug Reaction and Eosinophilia with Systemic Symptoms, DRESS). Ενώ το DRESS έχει κοινά χαρακτηριστικά με τον Stevens – Johnson σύνδρομο καθώς και με άλλες δερματικές παθήσεις που προκαλούνται από φάρμακα, διακρίνεται λόγω της παρουσίας ηωσινοφιλίας, άτυπης λεμφοκυττάρωσης και σπλαχνικής εμπλοκής (Cacoub et al., 2011; Walsh & Creamer, 2011). Ένας συνεχώς διευρυνόμενος κατάλογος παραγόντων σχετίζεται με την ανάπτυξη του DRESS (Cacoub et al., 2011). Ενώ το ήπαρ είναι το πιο συχνά εμπλεκόμενο όργανο, η προσβολή των νεφρών έχει αναφερθεί με τη μορφή οξείας σωληναριακής διάμεσης νεφρίτιδας με σουλφασαλαζίνη και λεφλουνομίδη (Augusto et al., 2009; Pinto et al., 2013). Αν και η συγκεκριμένη μηχανιστική σύνδεση με τη νεφρική βλάβη δεν είναι σαφής, μια πρόσφατη μελέτη που εξέτασε τις περιφερικές αποκρίσεις των T – κυττάρων σε 40 ασθενείς με DRESS διαπίστωσε ότι η πλειονότητα των περιπτώσεων αφορούσε ανθρώπους με επανενεργοποίηση της λοίμωξης από ερπητοϊό 6, ανθρώπινο ερπητοϊό 7 και ιό Epstein – Barr (Picard et al., 2010).

1.4 6Rs της νεφροτοξικότητας από τα φάρμακα

Η επαγόμενη από φάρμακα νεφροτοξικότητα αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ως σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει σε νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης της AKI και της CKD. Η νεφροτοξικότητα έχει ευρύ φάσμα, αντανakλώντας βλάβη σε διαφορετικά τμήματα των νεφρώνων με βάση μεμονωμένους φαρμακολογικούς μηχανισμούς. Τόσο οι σπειραματικές όσο και οι σωληναριακές βλάβες είναι αναγνωρισμένοι στόχοι της φαρμακολογικής τοξικότητας, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε οξείες ή χρόνιες λειτουργικές αλλαγές. Ωστόσο, εκλείπουν οι τυπικοί ορισμοί της επαγόμενης από τα φάρμακα νεφρικής νόσου (Drug Induced Kidney Disease, DIKD), οδηγώντας σε προκλήσεις ως προς την αναγνώριση και την αναφορά. Οι κλινικές εκδηλώσεις της DIKD συχνά δεν αναγνωρίζονται, θέτοντας προκλήσεις στην αξιολόγηση της

επίπτωσης, της σοβαρότητας και των μακροπρόθεσμων συνεπειών της DIKD (Awdishu & Mehta, 2017).

Οι γνώσεις της επιδημιολογίας της νεφροτοξικότητας επικεντρώνεται κυρίως στην επαγόμενη από τα φάρμακα AKI. Προοπτικές μελέτες κούρτης σε ασθενείς με AKI έχουν τεκμηριώσει την συχνότητα της επαγόμενης από τα φάρμακα νεφροτοξικότητας να είναι περίπου 14 – 26% σε ενήλικους πληθυσμούς (Hoste et al., 2015; Mehta et al., 2004; Uchino et al., 2005). Η νεφροτοξικότητα αποτελεί μία σημαντική ανησυχία στην παιδιατρική με το 16% των νοσηλευόμενων περιπτώσεων με AKI να αποδίδεται κυρίως στην επίδραση των φαρμάκων (Moffett & Goldstein, 2011). Η επιδημιολογία των σωληναριακών διαταραχών είναι ασαφής, καθώς εκλείπει ένας πρότυπος ορισμός· με πολλές δημοσιευμένες αναφορές να τεκμηριώνουν τη σωληναριακή δυσλειτουργία που οδηγεί σε AKI. Αυτό μπορεί να υποτιμήσει την πραγματική συχνότητα των σωληναριακών διαταραχών, καθώς αναγνωρίζονται μόνο περιπτώσεις που σχετίζονται με αλλαγή στην Scr. Ωστόσο, η συχνή χρήση συγκεκριμένων φαρμάκων, όπως το tenofovir, έχει οδηγήσει σε μεγαλύτερη προσοχή στις σωληναριακές βλάβες με τεκμηριωμένες συχνότητες 12 – 22% (Fux et al., 2007; Labarga et al., 2009). Η σπειραματική βλάβη είναι ασυνήθιστη και το μεγαλύτερο μέρος της βιβλιογραφίας είναι περιορισμένο σε αναφορές περιπτώσεων ή σειρές περιπτώσεων. Ωστόσο, νέοι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες συνδέονται όλο και περισσότερο με αυτή τη μορφή τοξικότητας (Eremina et al., 2008). Δεδομένων αυτών των προκλήσεων στην αναφερόμενη επιδημιολογία και τα αποτελέσματα της DIKD, προτείνεται ένα νέο πλαίσιο για την προσέγγιση της φαρμακολογικής νεφροτοξικότητας με επίκεντρο την εκτίμηση του κινδύνου, την έγκαιρη αναγνώριση, την στοχευμένη απόκριση, την έγκαιρη νεφρική υποστήριξη και την αποκατάσταση σε συνδυασμό με την έρευνα (προσέγγιση 6R) (Awdishu & Mehta, 2017).

1.4.1 Κίνδυνος

Για την αξιολόγηση του κινδύνου νεφροτοξικότητας, μπορούν να τεθούν γενικές ερωτήσεις σε κάθε αιτιολογικό φάρμακο. *«Ποιος είναι ο προβλέψιμος κίνδυνος με βάση τη γνωστή φαρμακολογία του φαρμάκου»;* *«Ποιος είναι ο γνωστός παράγοντας κινδύνου που συμβάλλει στο τυπικό χρονοδιάγραμμα της βλάβης»;* *«Αν είναι γνωστοί οι παράγοντες κινδύνου, πώς αυτές οι πληροφορίες χρησιμοποιούνται κλινικά για την πρόβλεψη του κινδύνου για έναν μεμονωμένο*

ασθενή»; «Πώς χρησιμοποιούνται αυτές οι πληροφορίες για τον μετριάσμό του κινδύνου»; (Awdishu & Mehta, 2017).

Οι επαγόμενες από τα φάρμακα ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο κατηγορίες: δοσοεξαρτώμενες και ιδιοσυγκρασιακές αντιδράσεις. Αυτή η κατηγοριοποίηση είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη στο πλαίσιο της DIKD δεδομένου ότι οι μηχανισμοί της φαρμακολογικής τοξικότητας αποτελούν διαφορετικές προκλήσεις στην αξιολόγηση του κινδύνου. Οι δοσοεξαρτώμενες αντιδράσεις είναι προβλέψιμες από τη γνωστή φαρμακολογία του φαρμάκου. Για παράδειγμα, ο κίνδυνος νεφροτοξικότητας που προκαλείται από τις αμινογλυκοσίδες αυξάνεται με τις υψηλότερες κατώτατες συγκεντρώσεις του φαρμάκου και τη μεγαλύτερη διάρκεια της θεραπείας (Schentag, Cerra & Plaut, 1982). Αντίθετα, η διάμεση νεφρίτιδα από αναστολείς αντλίας πρωτονίων είναι μία απρόβλεπτη ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση, η οποία είναι απίθανο να προληφθεί ή να ελαχιστοποιηθεί (Awdishu & Mehta, 2017).

Κατά την αξιολόγηση ενός γνωστού κινδύνου για DIKD, οι πληροφορίες παρέχονται συνήθως με τη μορφή αναφορών περιπτώσεων ή αναφορών δυσμενών συμβάντων από κλινικές δοκιμές (Langer et al., 2004). Αντίθετα, οι προοπτικές μελέτες που έχουν επικεντρωθεί στον προσδιορισμό της επίπτωσης της DIKD είναι λίγες. Οι περισσότερες μελέτες είναι αναδρομικές και επικεντρώνονται σε μεγάλο βαθμό σε φάρμακα με προβλέψιμη τοξικότητα και στην παρακολούθηση θεραπευτικών φαρμάκων (Therapeutic Drug Monitoring, TDM). Ο προσδιορισμός της συχνότητας των ιδιοσυγκρασιακών αντιδράσεων είναι δύσκολος, δεδομένου ότι τα δεδομένα συχνά περιορίζονται σε αναφορές περιπτώσεων. Ως εκ τούτου η επίπτωση της AKI είναι μεταβλητή μεταξύ των κοορτών και πιθανώς υπερεκτιμημένη (Antoniou et al., 2015; Blank et al., 2014; Klepser, Collier & Cochran, 2013) (Awdishu & Mehta, 2017).

Οι παράγοντες κινδύνου που συμβάλλουν στην ανάπτυξη της DIKD περιλαμβάνουν ειδικούς παράγοντες για τον ασθενή, τη νόσο και τη διαδικασία φροντίδας. Οι συνήθεις παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν την ηλικία, την αιτιολογική δόση του φαρμάκου ή / και την αθροιστική δόση, την υποκείμενη CKD και την ταυτόχρονη έκθεση σε νεφροτοξίνες. Στην περίπτωση των νοσηλευόμενων ασθενών, η αναδρομική αξιολόγηση της DIKD αποκαλύπτει σχεδόν πάντα την συνταγογράφηση πρόσθετων νεφροτοξινών ταυτόχρονα με το αιτιολογικό φάρμακο (για παράδειγμα, κετορολάκη που συνταγογραφείται σε ασθενή που λαμβάνει

γενταμυκίνη και βανκομυκίνη). Η ελαχιστοποίηση αυτών των εκθέσεων μπορεί να μετριάσει την ανάπτυξη της DIKD (Awdishu & Mehta, 2017).

Η αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας είναι κρίσιμη για τη δοσολογία του φαρμάκου και τον μετριάσμό της DIKD. Ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου ειδικός για τον ασθενή είναι οι χαμηλές τιμές Scr ορού λόγω μειωμένης μυϊκής μάζας, η οποία μπορεί να σχετίζεται με την ηλικία ή με νόσο (για παράδειγμα, μυϊκή δυστροφία, δισχιδής ράχη κ.λπ.). Αυτό θέτει μια πρόκληση για την αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας με τη χρήση εξισώσεων. Οι φαρμακοποιοί συχνά «στρογγυλεύουν» τις τιμές Scr σε μια αυθαίρετη τιμή κατωφλίου σε ηλικιωμένους ασθενείς ή σε ασθενείς με χαμηλές τιμές Scr για την δικαιολόγηση της χαμηλής μυϊκής μάζας. Αυτή η πρακτική είναι ανακριβής και μπορεί να οδηγήσει, σε ορισμένους πληθυσμούς, σε σφάλματα δοσολογίας (Dooley, Singh & Rischin, 2004; Winter, Guhr & Berg, 2012). Επί του παρόντος, οι κατευθυντήριες οδηγίες της KDIGO υποστηρίζουν τη χρήση της εξίσωσης Cockcroft Gault ή MDRD για τον υπολογισμό της δοσολογίας του φαρμάκου (Matzke et al., 2011). Δεδομένου ότι οι πληροφορίες των φαρμάκων από του κατασκευαστές, που υποβάλλονται στον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration, FDA), παρέχονται από τη χρήση της εξίσωσης Cockcroft Gault, και δεδομένου ότι δεν έχουν διεξαχθεί προοπτικές μελέτες σχετικά με τα κλινικά αποτελέσματα από τις διάφορες εξισώσεις, πιστεύεται ότι θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί οποιαδήποτε εξίσωση απουσία νεφρικής νόσου (Awdishu & Mehta, 2017).

Οι δημοσιευμένες αναφορές της DIKD δεν έχουν αξιολογήσει με συνέπεια περιπτώσεις παρουσίας κοινών παραγόντων κινδύνου για AKI. Παράλληλα, παρόλο που έχουν αναγνωριστεί διάφοροι παράγοντες κινδύνου ειδικοί για τον αιτιολογικό παράγοντα, δεν έχουν επικυρωθεί σε μεγαλύτερες μελέτες. Ως παράδειγμα, οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκων έχουν αναδειχθεί ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη της AKI. Σε μια μελέτη του Gandhi και των συνεργατών του (2013), ο κίνδυνος νοσηλείας για AKI συγκρίθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν αμλοδιπίνη και μία από τις δύο μακρολίδες· κλαριθρομυκίνη ή αζιθρομυκίνη. Η κλαριθρομυκίνη είναι γνωστό ότι αναστέλλει το ισοένζυμο του κυτοχρώματος P450 3A4, το οποίο εμπλέκεται στον μεταβολισμό της αμλοδιπίνης, ενώ η αζιθρομυκίνη δεν αλληλεπιδρά στον ίδιο βαθμό. Οι συγγραφείς βρήκαν ότι η συγχορήγηση κλαριθρομυκίνης συσχετίστηκε με αναλογία πιθανοτήτων (Odds Ratio, OR) 1,98 (95% διάστημα εμπιστοσύνης [Confidence Interval, CI] 1,68 – 2,34, σε σύγκριση με τη συγχορήγηση αζιθρομυκίνης (Gandhi et al., 2013).

Ο εντοπισμός γενικών παραγόντων κινδύνου για DIKD είναι κεντρικός για την ανάπτυξη βαθμολογιών για την πρόβλεψη και την ελαχιστοποίηση του κινδύνου. Για παράδειγμα, η ταυτοποίηση παραγόντων κινδύνου για επαγόμενη – από σκιαγραφικά μέσα – νεφροπάθεια έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη βαθμολογιών κινδύνου και στην αξιολόγηση προληπτικών θεραπειών (Fu et al., 2013; Gao et al., 2014; Tziakas et al., 2013; Tziakas et al., 2014). Αυτό έχει μεγάλη εφαρμοσιμότητα σε κλινικό περιβάλλον, όπου ένα ηλεκτρονικό ιατρικό αρχείο (Electronic Medical Record, EMR) μπορεί να υπολογίσει τη βαθμολογία κινδύνου και οι καρδιολόγοι ή οι ακτινολόγοι να συνταγογραφήσουν προληπτικά μέτρα. Επιπλέον, αυτές οι βαθμολογίες κινδύνου μπορεί να προβλέψουν μακροπρόθεσμα αποτελέσματα (Sgura et al., 2010; Wi et al., 2013).

1.4.2 Αναγνώριση

Επί του παρόντος, δεν υπάρχει τυπικός ορισμός της DIKD και η επίπτωση της νεφροτοξικότητας ποικίλλει ανάλογα με τον χρησιμοποιούμενο ορισμό και το αιτιολογικό φάρμακο. Τα κοινά φάρμακα που προκαλούν DIKD περιλαμβάνουν τα αντιβιοτικά, τα φάρμακα κατά της απόρριψης, τους αντιιικούς παράγοντες, τους μη – στεροειδείς αντιφλεγμονώδεις παράγοντες, τους παράγοντες κατά του έλκους και τη χημειοθεραπεία. Οι περισσότερες μελέτες έχουν ορίσει τη νεφροτοξικότητα ως 0,5 mg / dL ή 50% αύξηση της Scr σε χρονικό διάστημα 24 – 72 ωρών και ελάχιστη έκθεση 24 – 48 ωρών στο φάρμακο. Ωστόσο, αυτοί οι ορισμοί θέτουν προκλήσεις, καθώς μια αύξηση 50% στην Scr μπορεί να μην παρουσιάζει υψηλή ειδικότητα για τη DIKD, λόγω της υποκείμενης νόσου και άλλων παραγόντων κινδύνου για AKI. Σε περιβάλλον κυμαινόμενης νεφρικής λειτουργίας ή σε ασθενείς που λαμβάνουν RRT, είναι δύσκολο να αναγνωριστεί η DIKD. Για παράδειγμα, εάν ένας βαρέως πάσχων ασθενής αναπτύξει AKI λόγω σήψης, μπορεί να είναι δύσκολο να αναγνωριστεί εάν ένα αντιβιοτικό προκαλεί πρόσθετη βλάβη στο ευαίσθητο νεφρό. Η αναγνώριση περιπλέκεται επίσης από το γεγονός ότι ο μηχανισμός νεφρικής βλάβης και η χρονική περίοδος έναρξης της βλάβης ποικίλλει ανάλογα με το φάρμακο. Για παράδειγμα, τα NSAIDs μπορεί να προκαλέσουν AKI λόγω αιμοδυναμικών αλλαγών ή οξείας διάμεσης νεφρίτιδας (Acute Interstitial Nephritis, AIN).

Προκειμένου να βελτιωθεί η αναγνώριση της DIKD στη βιβλιογραφία, η DIKD κατηγοριοποιείται σε τέσσερις φαινότυπους: AKI, σπειραματική διαταραχή, σωληναριακή διαταραχή ή νεφρολιθίαση / κρυσταλλουρία. Η κλινική παρουσίαση κάθε φαινοτύπου βασίζεται σε πρωτογενή και δευτερογενή κριτήρια. Για τον ορισμό κάθε φαινοτύπου, θα πρέπει να πληρούνται τα ακόλουθα αιτιώδη κριτήρια Bradford – Hill (Mehta et al., 2015):

1. Η έκθεση στο φάρμακο πρέπει να συμβεί τουλάχιστον 24 ώρες πριν το γεγονός
2. Θα πρέπει να είναι γνωστός ο μηχανισμός δράσης του φαρμάκου (μεταβολισμός και ανοσογονικότητα)
3. Θα πρέπει να συλλεχθούν πλήρη δεδομένα (συμπεριλαμβανομένων ενδεικτικών συννοσηροτήτων, πρόσθετων νεφροτοξικών εκθέσεων, έκθεσης σε σκιαγραφικά μέσα, χειρουργικών επεμβάσεων, αρτηριακής πίεσης και παραγωγής ούρων) ώστε να αξιολογηθεί η περίοδος έκθεσης στο φάρμακο και οι συνακόλουθοι κίνδυνοι και εκθέσεις σε άλλους νεφροτοξικούς παράγοντες
4. Η ισχύς της σχέσης μεταξύ του φαρμάκου και του φαινοτύπου θα πρέπει να βασίζεται στη διάρκεια της έκθεσης στο φάρμακο, στην έκταση των πρωτογενών και δευτερογενών κριτηρίων που πληρούνται και στη χρονική πορεία της βλάβης

Κατά τον καθορισμό της χρονικής πορείας της DIKD, είναι σημαντικό να εξεταστούν οι συναινετικοί ορισμοί για την AKI, της οξείας νεφρικής νόσου και τη CKD. Η AKI αναπτύσσεται εντός 7 ημερών ή λιγότερο· ως εκ τούτου η βλάβη > 7 ημερών αλλά < 90 ημερών αντικατοπτρίζει οξεία νεφρική νόσο και > 90 ημερών CKD (Group KDIGOAKIW, 2012). Χρησιμοποιώντας τους ορισμούς της KDIGO, η ανάπτυξη της DIKD μπορεί ομοίως να χωριστεί σε οξεία (1 – 7 ημέρες), υποξεία (8 – 90 ημέρες) και χρόνια (> 90 ημέρες) (Mehta et al., 2015).

1.4.3 Απόκριση

Η θεραπεία της νεφροτοξικότητας εξαρτάται από τον τύπο του φαινοτύπου, την σοβαρότητα της βλάβης και την υποκείμενη νόσο για την οποία συνταγογραφήθηκε το φάρμακο. Η απόφαση διακοπής ή μείωσης της δόσης του αιτιολογικού φαρμάκου απαιτεί προσεκτική εξέταση του κινδύνου έναντι του οφέλους. Σε αντιδράσεις τύπου – Α, η μείωση της δόσης μπορεί να είναι επαρκής για τον μετριασμό της βλάβης (για παράδειγμα, βανκομυκίνη ή γενταμυκίνη).

Ωστόσο, σε περιπτώσεις AKI σταδίου II συχνά δικαιολογείται η διακοπή του φαρμάκου. Σε περιβάλλον βανκομυκίνης – DIKD, μια κριτική αξιολόγηση άλλων θεραπευτικών επιλογών και η ελαχιστοποίηση της δόσης είναι δικαιολογημένη. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη χρήση της βανκομυκίνης για την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (Minimum Inhibitory Concentration, MIC) συνιστούν τη λήψη υψηλότερων κατώτατων συγκεντρώσεων – στόχου στην περιοχή κάτω από την καμπύλη (Area Under the Curve, AUC) (Rybak et al., 2009). Με την ευρεία υιοθέτηση αυτής της σύστασης, το ποσοστό νεφροτοξικότητας έχει αυξηθεί (Davis et al., 2013). Μία πρόσφατη μελέτη σε 1.430 ασθενείς που έλαβαν βανκομυκίνη παρείχε δεδομένα συσχέτισης μεταξύ των συγκεντρώσεων, της διάρκειας της θεραπείας και του κινδύνου νεφροτοξικότητας (Hanrahan et al., 2014). Σε αντιδράσεις τύπου – B, οι οποίες είναι ιδιοσυγκρασιακές, απαιτείται διακοπή του αιτιολογικού φαρμάκου και προσεκτική παρατήρηση. Σοβαρές βλάβες ή τύπου B αντιδράσεις απαιτούν συχνά μεγαλύτερες χρονικές περιόδους ανάκαμψης – βελτίωσης και μπορεί να μην επιλυθούν πλήρως (Awdishu & Mehta, 2017).

Όταν εντοπιστεί η DIKD, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά, με καθημερινή αξιολόγηση της Scr και της παραγωγής ούρων, καθώς αλλαγές στη νεφρική λειτουργία μπορεί να οδηγήσουν σε περαιτέρω βλάβη. Παράλληλα, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου για νεφρική βλάβη, όπως για παράδειγμα η υπόταση, η υπεργλυκαιμία, η αναιμία, η παρουσία νεφροτοξινών ή φαρμακολογικών αλληλεπιδράσεων. Επίσης θα πρέπει να πραγματοποιηθούν προσαρμογές στη δοσολογία. Όπου είναι διαθέσιμη, θα πρέπει να εφαρμόζεται TDM και να συνεχίζεται ακόμη και μετά από τη διακοπή του φαρμάκου σε περιπτώσεις όπου τεκμηριώνονται υπέρ – θεραπευτικές συγκεντρώσεις. Η διαβούλευση με το φαρμακοποιό βελτιώνει την επίτευξη των συγκεντρώσεων – στόχου και βελτιώνει τα ποσοστά κλινικής ίασης (Ye, Tang & Zhai, 2013). Επιπροσθέτως, η τεκμηρίωση του συμβάντος είναι επιτακτική για να αποφευχθούν μελλοντικές βλάβες από μεταγενέστερες εκθέσεις. Τέλος, οι ασθενείς πρέπει να ενημερωθούν για την κατάστασή τους και να τους δοθεί η δυνατότητα να ενημερώσουν και άλλους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης για την ευαισθησία τους στο φάρμακο (Awdishu & Mehta, 2017).

Συχνά, είναι δύσκολο να διακριθεί ο υπό – φαινότυπος (AIN, ATN) με εργαστηριακές παραμέτρους, και ως εκ τούτου, οι πληροφορίες από βιοψία νεφρού μπορούν να καθοδηγήσουν τις αποφάσεις θεραπείας. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει την σημασία των βιοψιών νεφρού στην ταξινόμηση των τύπων της βλάβης και στον προσδιορισμό του αιτιολογικού φαρμάκου που προκαλεί νεφροτοξικότητα. Ο Zaidan και οι συνεργάτες του (2013) δημοσίευσαν μια σειρά από 222 βιοψίες νεφρού από ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (Human Immunodeficiency Virus, HIV), εκ των οποίων οι 59 περιπτώσεις εμφάνισαν σωληναριοπάθεια ή διάμεση νεφρίτιδα, με το 52,5% εξ' αυτών να αποδίδεται σε φαρμακολογική νεφροτοξικότητα. Σε αυτή τη σειρά περιπτώσεων, το Τενοφοβίρ αναγνωρίστηκε ως ο πιο κοινός παράγοντας κινδύνου σωληναριακής βλάβης, ενώ οι λοιμώξεις αντιπροσώπευαν την πλειοψηφία των περιπτώσεων διάμεσης νεφρίτιδας (Zeidan et al., 2013). Ο Xie και οι συνεργάτες του (2013) δημοσίευσαν μια σειρά περιπτώσεων νεφρικής βλάβης από κλινδαμυκίνη. Τα αποτελέσματα βιοψίας τεκμηρίωσαν την πλειοψηφία των περιπτώσεων με οξεία AIN (75%) και τις υπόλοιπες περιπτώσεις με οξεία σωληναριακή νέκρωση (Acute Tubular Necrosis, ATN) (25%) (Xie et al., 2013). Ο Chu και οι συνεργάτες του (2014) έδειξαν ότι μόνο το 79,2% των ασθενών με αποδεδειγμένη – με βιοψία – ATN πληρούσε τα κλινικά κριτήρια για AKI (Chu et al., 2014). Συμπερασματικά, η βιοψία νεφρού σε συνδυασμό με προσεκτική εξέταση της χρονικής και αιτιολογικής σχέσης των φαρμάκων μπορούν να παρέχουν μία ακριβέστερη διάγνωση της DIKD (Awdishu & Mehta, 2017).

1.4.4 Νεφρική υποστήριξη

Η ανάγκη για νεφρική υποστήριξη για τη θεραπεία της DIKD είναι χαμηλή. Η χρήση της RRT για DIKD είναι διπλή: πρώτον, η θεραπεία κάθαρσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την απομάκρυνση του αιτιολογικού φαρμάκου και την ελαχιστοποίηση της βλάβης, και δεύτερον, η θεραπεία κάθαρσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την υποστήριξη της νεφρικής λειτουργίας για να επιτραπεί η ανάρρωση. Η απόφαση έναρξης RRT είναι σύνθετη και γενικά προορίζεται για σοβαρές βλάβες ή περιπτώσεις στις οποίες η τοξικότητα του φαρμάκου μπορεί να μετριαστεί μέσω απομάκρυνσης του φαρμάκου με θεραπεία κάθαρσης (για παράδειγμα, βανκομυκίνη, αμινογλυκοσίδες). Η απομάκρυνση του φαρμάκου με θεραπεία κάθαρσης εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά του φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένου του μοριακού βάρους, της δέσμευσης πρωτεϊνών, του όγκου κατανομής, καθώς και από τα λειτουργικά χαρακτηριστικά της θεραπείας

κάθαρσης, συμπεριλαμβανομένου του τύπου της μεμβράνης, των ρυθμών ροής του αίματος και του προϊόντος διαπίδυσης και της διάρκειας της θεραπείας (Awdishu & Bouchard, 2011).

Κατά την έναρξη της RRT, είναι κρίσιμη η εξέταση του ενδεχομένου σφαλμάτων στη δοσολογία και στις εκθέσεις των φαρμάκων. Ωστόσο, σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, τα κενά στην παράδοση θεραπείας κάθαρσης είναι συχνά· καθώς εμπλέκονται και άλλες καταστάσεις, όπως για παράδειγμα, η πήξη του φίλτρου και ο χρόνος εκτός θεραπείας για άλλες παρεμβάσεις, μεταξύ άλλων, τις οποίες οι τρέχουσες εξισώσεις πρόβλεψης δε λαμβάνουν υπόψη. Η απόφαση για διακοπή της νεφρικής υποστήριξης αποτελεί μία πρόκληση και, σε γενικές γραμμές, βασίζεται σε αλλαγές στις τιμές της Scr, στην παραγωγή ούρων, στην κατάσταση υγρών και στην οξέωση. Αυτές οι μεταβάσεις από την AKI χωρίς νεφρική υποστήριξη σε θεραπείες κάθαρσης για την επίλυση της βλάβης είναι χρονικές περίοδοι με αυξημένη ευαισθησία σε σφάλματα δοσολογίας φαρμάκου. Κατά τη διάρκεια της αποκατάστασης, η συνολική νεφρική κάθαρση θα πρέπει να εκτιμάται με ποσοτικοποίηση της εγγενούς νεφρικής λειτουργίας πρόσθετα της δοσολογίας φαρμάκου κατά τη θεραπεία κάθαρσης. Ο προσδιορισμός της κάθαρσης κρεατινίνης στα ούρα, παρά τους περιορισμούς του, μπορεί να βοηθήσει στην εκτίμηση της εγγενούς νεφρικής λειτουργίας (Bragadottir, Redfors & Ricksten, 2013). Επιπλέον, η εκτίμηση της κάθαρσης του φαρμάκου μέσω TDM μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας. Για παράδειγμα, η κάθαρση των αμινογλυκοσίδων και της βανκομυκίνης συσχετίζεται καλά με την κάθαρση της κρεατινίνης. Η εκτίμηση της κάθαρσης αυτών των φαρμάκων μέσω TDM μπορεί να βοηθήσει τον κλινικό ιατρό στον υπολογισμό της δοσολογίας άλλων μη – παρακολουθούμενων φαρμάκων (για παράδειγμα, κεφαλοσπορίνες, κινολόνες) (Awdishu & Mehta, 2017).

1.4.5 Αποκατάσταση

Οι περισσότερες περιπτώσεις νεφροτοξικότητας είναι οξείες, μη – ολιγουρικές και υποχωρούν με τη διακοπή του αιτιολογικού φαρμάκου (για παράδειγμα, αμινογλυκοσίδες). Ωστόσο, για ορισμένα φάρμακα, μεικτά πρότυπα βλάβης μπορεί να περιπλέξουν την αποκατάσταση. Στην περίπτωση της σισπλατίνης, η έκπτωση της πειραματικής διήθησης τείνει να είναι αναστρέψιμη, ενώ η σωληναριακή δυσλειτουργία μπορεί να εμείνει (Skinner et al., 1998). Ως εκ τούτου, για τον περιορισμό των μελλοντικών ανεπιθύμητων ενεργειών θα πρέπει να ληφθούν υπόψη ορισμένα κλινικά ζητήματα, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης σε

εξειδικευμένα περιπατητικά ιατρεία ΚΑΙ, της επανάληψης της αξιολόγησης της νεφρικής λειτουργίας για την εξακρίβωση της αναστρεψιμότητας και της καθυστερημένης ανάρρωσης, της αναφοράς των ανεπιθύμητων συμβάντων στην FDA, την τεκμηρίωση των δυσμενών επιδράσεων στο τμήμα αλλεργιών του EMR, τον περιορισμό της επανέκθεσης στο αιτιολογικό φάρμακο και την κατάλληλη χρησιμοποίηση των πληροφοριών από προηγούμενες εκθέσεις (TDM). Για παράδειγμα, το λογισμικό TDM μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό της κατάλληλης αρχικής δόσης αντιβιοτικών βάσει πληθυσμιακών φαρμακοκινητικών παραμέτρων. Ωστόσο, εάν ένας ασθενής έχει παρουσιάσει ΑΚΙ από ένα αντιβιοτικό στο παρελθόν και οι πληροφορίες είναι σχετικά πρόσφατες, για την καθοδήγηση των μελλοντικών εμπειρικών συστάσεων δοσολογίας, θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν προηγούμενες εκτιμήσεις φαρμακοκινητικών παραμέτρων του συγκεκριμένου ασθενή. Η παρακολούθηση του θεραπευτικού φαρμάκου μπορεί να αποτρέψει τη νεφροτοξικότητα και να οδηγήσει σε αποφυγή του κόστους (Awdishu & Mehta, 2017).

1.4.6 Έρευνα

Η έρευνα της επιδημιολογίας της DIKD είναι περιορισμένη. Η έλλειψη συναινετικών ορισμών έχει οδηγήσει σε μεταβλητότητα στην επίπτωση της DIKD. Η ΑΚΙ είναι πολυπαραγοντική και διάφοροι παράγοντες κινδύνου για ΑΚΙ έχουν αναγνωριστεί σε διαφορετικούς πληθυσμούς. Οι παράγοντες κινδύνου για DIKD ποικίλλουν ανάλογα με το φάρμακο· ωστόσο, είναι πολύ πιθανός ο προσδιορισμός κοινών παραγόντων κινδύνου σε ευπαθείς πληθυσμούς, όπως οι ηλικιωμένοι ασθενείς και οι ασθενείς με ιστορικό CKD. Καθώς οι αποδεκτοί ορισμοί της ΑΚΙ που εφαρμόζονται στην έρευνα και η ευαισθητοποίηση της ΑΚΙ αυξάνονται, αναμένεται η αναγνώριση και τα αποτελέσματα της DIKD να χαρακτηριστούν καλύτερα. Η χρήση EMR και εργαλείων υποστήριξης αποφάσεων θα διευκολύνει την επιτήρηση της DIKD, εντοπίζοντας το συμβάν και τους παράγοντες κινδύνου και την καθοδήγηση των θεραπευτικών επιλογών των κλινικών γιατρών. Ωστόσο, απαιτείται περισσότερη έρευνα στον τομέα της εκτίμησης της αιτιότητας, του υπολογισμού της βαθμολογίας κινδύνου και τη διαχείριση των υποθέσεων (Awdishu & Mehta, 2017).

Κεφάλαιο 2: Οξεία νεφρική βλάβη από φάρμακα

2.1 Επιδημιολογία

Οι ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση λαμβάνουν διπλάσιο αριθμό φαρμάκων σε σύγκριση με τους μη – κρίσιμους ασθενείς, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης σημαντικά περισσότερων ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως η AKI (Kane – Gill et al., 2012). Περίπου το 20% των φαρμάκων που συνταγογραφούνται στη μονάδα εντατικής θεραπείας (Intensive Care Unit, ICU) θεωρούνται νεφροτοξικά (Taber & Mueller, 2006). Τα φάρμακα είναι η τρίτη κύρια αιτία AKI σε αυτό το περιβάλλον μετά από την σήψη και την υπόταση. Η AKI εμφανίζεται σε 20% έως 30% των βαρέως πασχόντων ασθενών, με τα φάρμακα να συμβάλλουν σε περίπου 1 στα 4 επεισόδια AKI (Uchino, 2006; Uchino et al., 2005). Το ποσοστό της επαγόμενης από τα φάρμακα AKI είναι παρόμοιο σε νοσηλευόμενους παιδιατρικούς ασθενείς και αγγίζει το 16% (Menon et al., 2014). Η νεφροτοξικότητα που προκαλείται από τα φάρμακα είναι υψηλότερη στους ηλικιωμένους με ποσοστό έως και 66% (Kohli et al., 2000). Σύμφωνα με μια μετά – ανάλυση των παραγόντων κινδύνου για AKI σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, παρατηρήθηκε 53% μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης AKI για κάθε νεφροτοξικό φάρμακο που λαμβάνονταν (OR 1.53, 95%CI 1.09 – 2.14) (Cartin – Ceba et al., 2012).

Οι αρνητικές συνέπειες που αποδίδονται στην επαγόμενη από τα φάρμακα AKI είναι σοβαρές. Μια αξιολόγηση της AKI σε 5 ακαδημαϊκά νοσοκομεία των Ηνωμένων Πολιτειών έδειξε ότι το ποσοστό ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας από νεφροτοξικά αίτια ήταν περίπου 25%, που κυμαίνονταν από 18% έως 50% ανάλογα με το ίδρυμα. Το ποσοστό εξάρτησης από αιμοκάθαρση μετά από AKI από νεφροτοξικά αίτια ήταν περίπου 20%. Τα αποτελέσματα των ασθενών για AKI από νεφροτοξίνες ήταν παρόμοια με την AKI από άλλες αιτίες (Mehta et al., 2004). Την τελευταία δεκαετία η συσχέτιση μεταξύ της AKI και της CKD έχει επανειλημμένα αποδειχθεί σε παιδιά και ενήλικες· ωστόσο, οι μελέτες σε αυτές τις ανασκοπήσεις εξέτασαν την AKI από όλες τις αιτίες και δεν διαχώρισαν την επαγόμενη από φάρμακα AKI ως ανεξάρτητη οντότητα (Chawla et al., 2014; Goldstein et al., 2013).

Το γεγονός ότι πολλά νεφροτοξικά φάρμακα αποτελούν βασικούς άξονες των θεραπευτικών εξελίξεων και των βελτιωμένων αποτελεσμάτων που παρατηρούνται σε νοσηλευόμενους ασθενείς, πιθανότατα οδήγησε σε μια προοπτική ότι η επαγόμενη από φάρμακα AKI είναι αναγκαίο κακό της σύγχρονης ιατρικής διαχείρισης. Τα αντιμικροβιακά, τα αντιυικά, οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες και τα φάρμακα κατά της απόρριψης μεταμοσχευμένων συμπαγών οργάνων αντιπροσωπεύουν βασικές κατηγορίες φαρμάκων, όλες εκ των οποίων μπορούν να συσχετιστούν με AKI. Λίγη περισσότερη διακριτικότητα μπορεί να δοθεί στη συνταγογράφηση μη – απαραίτητων νεφροτοξικών, όπως τα μη – στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Η επαγόμενη από τα φάρμακα νεφροτοξικότητα είναι πιο πιθανό να συμβεί σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου (Kane – Gill & Goldstein, 2015).

2.2 Είδη

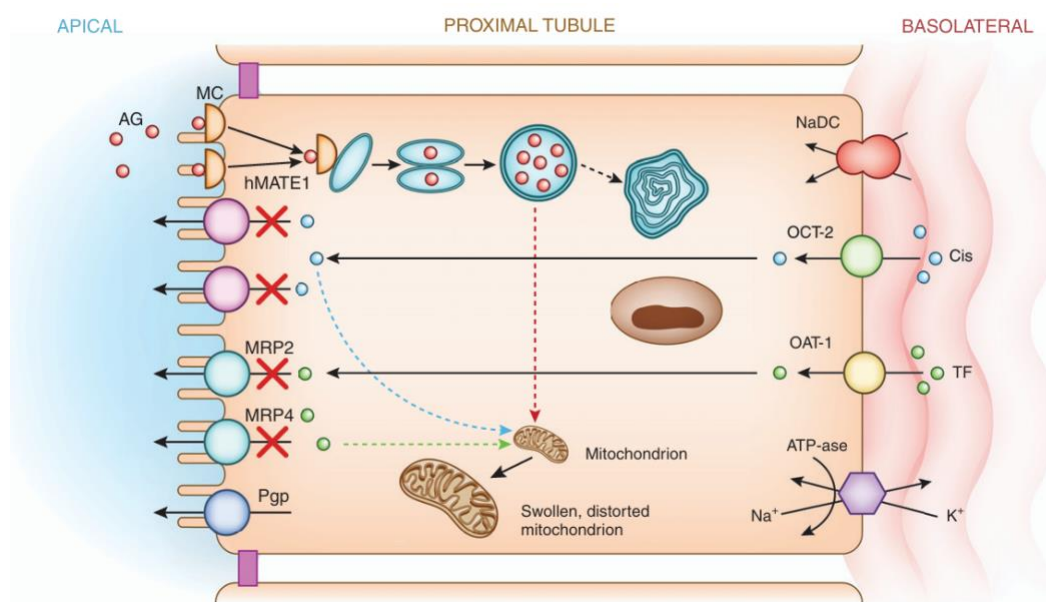
2.2.1 Οξεία σωληναριακή βλάβη

Η οξεία σωληναριακή βλάβη, που εμφανίζεται με διαφορετικές κατηγορίες φαρμάκων όπως αντιμικροβιακούς παράγοντες, χημειοθεραπευτικά φάρμακα, αναστολείς καλσινευρίνης και σκιαγραφικούς παράγοντες, είναι συχνή αιτία AKI (Perazella, 2018). Η έκθεση σε πολλαπλές νεφροτοξίνες και οι υποκείμενες συννοσηρές ιατρικές καταστάσεις αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης σωληναριακής βλάβης. Πρόσθετα, η προχωρημένη ηλικία, η προϋπάρχουσα νεφρική νόσος και η μείωση του ενδαγγειακού όγκου είναι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου (Perazella & Rosner, 2022).

2.2.1.1 Φάρμακα και παθογένεση

Το cidofovir και το tenofovir, δύο ανάλογα νουκλεοσιδίων με δράση έναντι της ιικής αντίστροφης μεταγραφής, σχετίζονται με δοσοεξαρτώμενη AKI στο 12% – 24% των ασθενών (Labarga et al., 2009; Rodriguez – Novoa et al., 2009). Το tenofovir alafenamide (σε σχέση με το tenofovir disoproxil) είναι λιγότερο νεφροτοξικό λόγω της μετατροπής του σε δραστικό φάρμακο στα λεμφοκύτταρα, με αποτέλεσμα πολύ χαμηλότερα επίπεδα στο πλάσμα. Οι ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος που μοιάζουν με το σύνδρομο Fanconi με σημεία πρωτεϊνουρίας, γλυκοζουρίας και μεταβλητής απώλειας διττανθρακικών, αναπτύσσονται λόγω βλάβης των εγγύς

σωληναρίων (Fernandez – Fernandez et al., 2011). Η σωληναριακή δυσλειτουργία, η οποία μπορεί να προηγείται της AKI, συμβαίνει εν μέρει λόγω του ότι το 20 – 30% του φαρμάκου μεταφέρεται ενεργά στα εγγύς σωληνάρια από μεταφορείς οργανικών ανιόντων (hOAT1 > OAT3) (Ray et al., 2006) (Εικόνα 3). Στη συνέχεια, το φάρμακο εκκρίνεται στον αυλό των σωληναρίων από πρωτεΐνες που σχετίζονται με αντίσταση σε πολλαπλά φάρμακα (Multiple Resistance Proteins, MRP) (MRP2 και MRP4) (Fernandez – Fernandez, 2011). Μόλις εισέλθουν στα πλούσια σε μιτοχόνδρια κύτταρα, αυτά τα φάρμακα μειώνουν την περιεκτικότητα του μιτοχονδριακού DNA αναστέλλοντας τη μιτοχονδριακή DNA πολυμεράση – γ, οδηγώντας σε δομικές αλλαγές στα μιτοχόνδρια και κατά επέκταση σε απόπτωση και AKI (Moyle, 2005) (Perazella & Rosner, 2022).



Εικόνα 3: Μηχανισμοί επαγόμενης από τα φάρμακα οξείας σωληναριακής βλάβης. Πηγή: Perazella & Rosner, 2022

Δεδομένης της σημασίας της μεταφοράς αυτών των παραγόντων στα εγγύς σωληνάρια, ορισμένα φάρμακα που εμποδίζουν την hOAT1 και την κυτταρική πρόσληψη (προμπενεσίδη) δύναται να μειώσουν τη νεφροτοξικότητα. Αντίθετα, φάρμακα όπως τα NSAIDs που εμποδίζουν την εκροή τενοφοβίρης μέσω της MRP4 αυξάνουν τη νεφρική βλάβη (Izzedine et al., 2010). Η πιο αποτελεσματική θεραπεία της οξείας σωληναριακής βλάβης που σχετίζεται με το tenofovir είναι η πρόωμη διακοπή του φαρμάκου, η οποία ενισχύει την επίλυση της σωληναριακής

δυσλειτουργίας. Περίπου το 50% των ασθενών ανακτούν πλήρως τη νεφρική τους λειτουργία σε διάστημα εβδομάδων έως μηνών μετά την AKI (Herlitz et al., 2010).

Οι αμινογλυκοσίδες, συμπεριλαμβανομένης της τομπραμυκίνης, της γενταμυκίνης, της αμικασίνης, σχετίζονται με AKI στο 10 – 25% των ασθενών. Οι παράγοντες κινδύνου για AKI περιλαμβάνουν την παρατεταμένη διάρκεια θεραπείας, την ταυτόχρονη έκθεση σε νεφροτοξίνες και μια ποικιλία συννοσηροτήτων (Balakumar, Rohilla & Thangathirupathi, 2010; Lopez – Novoa et al., 2011). Η γενταμυκίνη, η πιο συχνά συνταγογραφούμενη αμινογλυκοσίδη, απομακρύνεται σε μεγάλο βαθμό με σπειραματική διήθηση, με το 10 – 20% του φαρμάκου να υφίσταται ενδοκυττάρωση μέσω υποδοχέων μεγαλίνης – κουμπιλίνης στα κύτταρα των εγγύς σωληναρίων S1 / S2 (Hori et al., 2017). Το φάρμακο στη συνέχεια συσσωρεύεται στα λυσοσώματα προκαλώντας δομική βλάβη και σχηματισμό μυελοειδούς σώματος, καθώς και στο Golgi και στο ενδοπλασματικό δίκτυο οδηγώντας σε κυτταρική βλάβη. Μετά την αποσταθεροποίηση των ενδοκυτταρικών μεμβρανών, το φάρμακο εισέρχεται στο κυτταρόπλασμα και προάγει τη μιτοχονδριακή βλάβη με ανάπτυξη κυτταρικής απόπτωσης / νέκρωσης (Εικόνα 3) (Lopez – Novoa et al., 2011). Παράλληλα, παρατηρείται θάνατος και φλεγμονή των κυττάρων των εγγύς σωληναρίων και μη – θανατηφόρες, λειτουργικές αλλαγές στη διαχείριση ηλεκτρολυτών, και στην ανάπτυξη των συνδρόμων Fanconi και Bartter (Banday et al., 2008). Η γενταμυκίνη μπορεί επίσης να μειώσει τη νεφρική αιματική ροή και να οδηγήσει σε νεφρική παρεγχυματική ισχαιμία, η οποία μπορεί με τη σειρά της να ενισχύσει περαιτέρω την νεφροτοξική οξεία σωληναριακή βλάβη. Οι ασθενείς αναπτύσσουν μη – ολιγουρική AKI, συνήθως 5 – 7 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας, με ποικίλους βαθμούς πολυουρίας και υπομαγνησισαιμίας. Η διακοπή του φαρμάκου συνδέεται συχνά με αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας· ωστόσο, με παρατεταμένη θεραπεία μπορεί να αναπτυχθούν χρόνιες αλλαγές (Paquette et al., 2015).

Η βανκομυκίνη είναι ένα ευρέως συνταγογραφούμενο αντιβιοτικό που σχετίζεται με AKI. Αν και η ακριβής φύση της νεφροτοξικότητας της είναι ασαφής, είναι πιθανό ότι η οξεία σωληναριακή βλάβη παίζει σημαντικό ρόλο (Filippone, Kraft & Farber, 2017). Το ποσοστό AKI με τη χρήση σύγχρονων σκευασμάτων βανκομυκίνης κυμαίνεται από 0% απουσία ταυτόχρονης χορήγησης νεφροτοξινών έως > 20% όταν χορηγείται ταυτόχρονα με άλλες νεφροτοξίνες, όπως η πιπερακιλλίνη – ταζομπακτάμη. Επιδημιολογικά, η συχνότητα εμφάνισης AKI που σχετίζεται με τη βανκομυκίνη αυξάνεται με την αύξηση των κατώτερων επιπέδων – στόχου για επιπλεγμένες

λοιμώξεις στα 15 – 20 mg / L (Blair et al., 2021). Αυτό ταιριάζει με την παρατήρηση ότι η AKI σχετίζεται συχνότερα με υπέρ – θεραπευτικά επίπεδα βανκομυκίνης. Ωστόσο, αυτό μπορεί απλώς να αντανakλά τις περιπτώσεις AKI από άλλες αιτίες που περιορίζουν την απέκκριση βανκομυκίνης από τα νεφρά. Μηχανιστικά, η βανκομυκίνη επάγει τα ROS, τα οποία μπορεί να επηρεάσουν τον κυτταρικό μεταβολισμό και διάφορες ενζυμικές δραστηριότητες. Η βανκομυκίνη μπορεί επίσης να αυξήσει το μιτοχondριακό στρες, απελευθερώνοντας το κυτόχρωμα – c και ενεργοποιώντας το μονοπάτι της κασπάσης, με αποτέλεσμα κυτταρικό στρες και απόπτωση (Blair et al., 2021; Filippone, Kraft & Farber, 2017). Η AKI εμφανίζεται γενικά μετά από 4 – 8 ημέρες θεραπείας και στους περισσότερους ασθενείς η απόσυρση του φαρμάκου βελτιώνει τη νεφρική λειτουργία (Filippone, Kraft & Farber, 2017).

Η σισπλατίνη και άλλοι παράγοντες με βάση την πλατίνα είναι αποτελεσματικοί χημειοθεραπευτικοί παράγοντες. Ωστόσο, τόσο η οξεία όσο και η αθροιστική νεφροτοξικότητα μπορεί να περιορίσουν τη χρήση τους. Η αποβολή της σισπλατίνης λαμβάνει χώρα μέσω μονοπατιών μεταφοράς οργανικών κατιόντων των κυττάρων των εγγύς σωληναρίων, με το φάρμακο να εισέρχεται στα κύτταρα, να μεταφέρεται μέσω πρωτεϊνών – φορέων και να εκκρίνεται στα ούρα (Εικόνα 3). Η τοξικότητα σχετίζεται πιθανώς με το βασικό ρόλο του μεταφορέα οργανικών κατιόντων – 2 και των μεταβλητών ρόλων των OAT1 και OAT3 στο χειρισμό της σισπλατίνης (Hu et al., 2017). Η κυτταροτοξικότητα αναπτύσσεται λόγω πολλαπλών μηχανισμών βλάβης, συμπεριλαμβανομένης της δημιουργίας ROS, της αγγειοσυστολής που οδηγεί σε ισχαιμία, της ενεργοποίησης φλεγμονωδών μονοπατιών και της παραγωγής διαφόρων κασπασών και κυτοκινών (για παράδειγμα, TNF – α, IL – 6 και IFN – γ) (Manohar & Leung, 2018; Zhang et al., 2007). Βασικοί παράγοντες κινδύνου για νεφροτοξικότητα περιλαμβάνουν υψηλότερες μέγιστες συγκεντρώσεις σισπλατίνης, προηγούμενη έκθεση σε σισπλατίνη, προϋπάρχουσα νεφρική νόσος και ταυτόχρονη έκθεση σε νεφροτοξίνες (Motwani et al., 2018). Η επαγόμενη από σισπλατίνη AKI εμφανίζεται συνήθως 5 – 7 ημέρες μετά τη θεραπεία, ενώ η AKI που απαιτεί αιμοκάθαρση είναι ασυνήθιστη απουσία ταυτόχρονης νεφροτοξικής έκθεσης. Η AKI τυπικά υποχωρεί μέσα σε λίγες εβδομάδες, αλλά μπορεί να εμφανιστεί προοδευτική CKD που σχετίζεται με σωληναριακή διάμεση ίνωση. Η σωληναριακή βλάβη με σισπλατίνη μπορεί επίσης να σχετίζεται με απώλεια μαγνησίου στα νεφρά, σύνδρομο Fanconi, άπω νεφρική σωληναριακή οξέωση και απώλεια άλατος (Latcha et al., 2016).

Η ιφωσφαμίδη είναι ένα δομικό ισομερές της κυκλοσφωσφαμίδης, που είναι μια αποτελεσματική θεραπεία του καρκίνου. Ωστόσο, η επαγόμενη από το φάρμακο οξεία σωληναριακή βλάβη μπορεί να συμβεί με αθροιστική δόση και προηγούμενη έκθεση σε σισπλατίνη. Είναι σημαντικό ότι η σχετιζόμενη με την ιφωσφαμίδη εγγύς σωληνοπάθεια είναι πιο συχνή από την AKI. Παρόμοια με τη σισπλατίνη, η ιφωσφαμίδη εισέρχεται στα κύτταρα των εγγύς σωληναρίων μέσω του μεταφορέα οργανικών κατιόντων – 2 και ένας από τους μεταβολίτες της, η χλωροακεταλδεΰδη, είναι πιθανώς η αιτία της σωληναριακής βλάβης. Ο μηχανισμός με τον οποίο η χλωροακεταλδεΰδη προκαλεί βλάβη δεν έχει αποδειχθεί αλλά μπορεί να οφείλεται σε μιτοχονδριακή βλάβη από οξειδωτικό στρες (Nissim et al., 2006). Κλινικά, η τοξικότητα της ιφωσφαμίδης εκφράζεται με δυσλειτουργία των εγγύς σωληναρίων (σύνδρομο Fanconi) και AKI. Η μείωση του GFR είναι συνήθως μέτρια εκτός εάν η ιφωσφαμίδη συγχορηγείται με άλλες νεφροτοξίνες, ιδιαίτερα με σισπλατίνη (Zhang, Tian & Zhou, 2006).

Άλλα φάρμακα που προκαλούν οξεία σωληναριακή βλάβη μέσω άμεσης τοξικότητας, περιλαμβάνουν την αμφοτερικίνη B, τις πολυμυξίνες, το ζολενδρονικό οξύ και την πεμετρεξίδη, μεταξύ άλλων (Perazella & Rosner, 2022).

2.2.1.2 Πρόληψη και θεραπεία

Δεν υπάρχουν ειδικές θεραπείες για την οξεία σωληναριακή βλάβη και, ως εκ τούτου, η θεραπεία είναι σε μεγάλο βαθμό συντηρητική και επικεντρώνεται στη διακοπή των προσβλητικών παραγόντων, στην αποφυγή περαιτέρω νεφρικής βλάβης μεγιστοποιώντας την νεφρική αιμάτωση με ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και στην αποφυγή των νεφροτοξινών. Δεδομένης της έλλειψης αποτελεσματικών θεραπειών, η πρόληψη είναι κρίσιμης σημασίας και έχουν διερευνηθεί αρκετές στρατηγικές ειδικές για τη μείωση του κινδύνου επαγόμενης από φάρμακα AKI. Επιπλέον, η αναγνώριση κλινικών σεναρίων υψηλού – κινδύνου είναι κρίσιμη για την προειδοποίηση των κλινικών ιατρών για την ανάγκη αποφυγής των νεφροτοξικών παραγόντων. Η αναγνώριση των πρώιμων σημείων σωληναριακής βλάβης χρησιμοποιώντας ευαίσθητους βιοδείκτες μπορεί επίσης προβλέψει μελλοντικά την πρόιμη νεφρική βλάβη και να επιτρέψει τη διακοπή των πιθανών νεφροτοξινών (Bellomo & See, 2021).

2.2.2 Οξεία διάμεση νεφρίτιδα

Η οξεία διάμεση νεφρίτιδα είναι μια άνοσο – μεσολαβούμενη μορφή νεφρικής βλάβης που χαρακτηρίζεται ιστολογικά από διήθηση κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος στο διάμεσο σωληνάριο (Perazella & Markowitz, 2010). Η οξεία διάμεση νεφρίτιδα παρατηρείται σε περίπου 15% των βιοψιών που πραγματοποιούνται για αξιολόγηση της AKI (Muriithi, Nasr & Leung, 2013). Αυτοί οι αριθμοί, ωστόσο, μπορεί να υποεκτιμούν την πραγματική επίπτωση της οξείας διάμεσης νεφρίτιδας. Τα φάρμακα είναι η πιο συχνή αιτία της οξείας διάμεσης νεφρίτιδας, που εκτιμάται ότι προκαλούν > 70% των περιπτώσεων οξείας διάμεσης νεφρίτιδας που παρατηρείται σε χώρες υψηλού – εισοδήματος (Muriithi, Nasr & Leung, 2013; Perazella & Markowitz, 2010).

2.2.2.1 Φάρμακα

Πάνω από 120 φάρμακα αναφέρονται ότι προκαλούν οξεία διάμεση νεφρίτιδα. Ωστόσο, τα αντιβιοτικά, τα NSAIDs, οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων (Proton Pump Inhibitors, PPIs) και οι αναστολείς ανοσολογικών σημείων ελέγχου (Immune – Checkpoint Inhibitors, ICPIs) είναι οι πιο συνηθισμένοι υπαίτιοι παράγοντες (Gupta et al., 2021; Moledina & Perazella, 2017; Moledina & Perazella, 2018; Muriithi, Nasr & Leung, 2013; Perazella & Markowitz, 2010).

Τα αντιβιοτικά ήταν ένα από τα πρώτα φάρμακα που σχετίζονται με την οξεία διάμεση νεφρίτιδα και αντιπροσωπεύουν σχεδόν τις μισές περιπτώσεις οξείας διάμεσης νεφρίτιδας (Perazella & Markowitz, 2010). Τα αντιβιοτικά β – λακτάμης, η ριφαμπίνη και οι φθοριοκινολόνες είναι κοινές αιτίες σχετιζόμενης με τα αντιβιοτικά οξείας διάμεσης νεφρίτιδας. Η οξεία διάμεση νεφρίτιδα που σχετίζεται με αυτά τα φάρμακα οδηγεί σε ταχεία εμφάνιση AKI και μπορεί να σχετίζεται με τυπικά αλλεργικά χαρακτηριστικά. Αυτή η παρουσίαση συχνά οδηγεί σε έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία της οξείας διάμεσης νεφρίτιδας με αποτέλεσμα τη βελτίωση της ανάκτησης της νεφρικής λειτουργίας στους περισσότερους ασθενείς (Muriithi et al., 2015; Perazella & Markowitz, 2010).

Τα NSAIDs είναι μια άλλη σχετικά συχνή αιτία επαγόμενης από τα φάρμακα οξείας διάμεσης νεφρίτιδας, που αντιπροσωπεύουν το 10 – 15% όλων των περιπτώσεων (Perazella & Markowitz, 2010). Σε αντίθεση με τα αντιβιοτικά, η σχετιζόμενη με τα NSAIDs οξεία διάμεση νεφρίτιδα συχνά εμφανίζεται πολλές εβδομάδες ή μήνες μετά την έναρξη του φαρμάκου και δεν

εκδηλώνει τυπικές αλλεργικές εκδηλώσεις, καθιστώντας προκλητική την κλινική διάγνωση και αυξάνοντας την ανάγκη για βιοψία νεφρού (Perazella & Rosner, 2022).

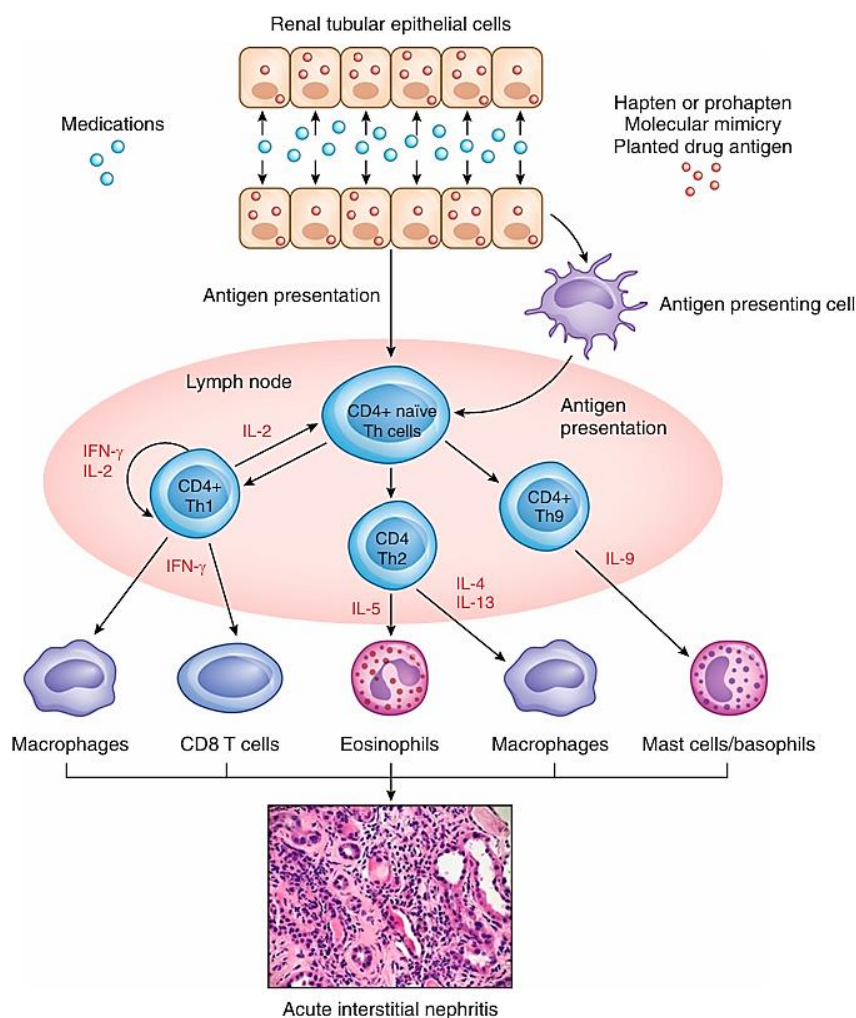
Οι PPIs είναι μια άλλη σημαντική αιτία της οξείας διάμεσης νεφρίτιδας με συχνότητα που εκτιμάται στα 0,8 – 3,2 / 10.000 άτομα – έτη έκθεσης. Σε ασθενείς ηλικίας > 65 ετών που άρχισαν πρόσφατα να λαμβάνουν PPIs, η συνολική επίπτωση της οξείας διάμεσης νεφρίτιδας ήταν 3,2 / 10.000 άτομα – έτη (άτομα χρήστες PPIs) σε σύγκριση με 1,1 / 10.000 άτομα – έτη (άτομα – ελέγχου) (Antonίου et al., 2015). Ωστόσο, πολλές περιπτώσεις οξείας διάμεσης νεφρίτιδας που σχετίζεται με PPIs μπορεί να παραβλεφθούν λόγω έλλειψης αλλεργικών συμπτωμάτων και καθυστερημένης ανάπτυξης της οξείας διάμεσης νεφρίτιδας. Στην πραγματικότητα, μελέτες έδειξαν ότι η μακροχρόνια χρήση PPIs συσχετίστηκε με 36% και 42% υψηλότερο κίνδυνο CKD και νεφρικής ανεπάρκειας, αντίστοιχα, πιθανώς λόγω μη – αναγνωρισμένης οξείας διάμεσης νεφρίτιδας (Arora et al., 2016; Lazarus et al., 2016; Moledina & Perazella, 2016; Xie et al., 2016).

Οι ICPIs (CTLA – 4, PD – 1 και PDL – 1) είναι μια πρόσφατα αναγνωρισμένη αιτία οξείας διάμεσης νεφρίτιδας (Moledina & Perazella, 2017; Seethapathy et al., 2019; Perazella & Shirali, 2020). Η συχνότητα εμφάνισης οξείας διάμεσης νεφρίτιδας που σχετίζεται με τους ICPIs είναι άγνωστη. Ωστόσο, η AKI που οφείλεται σε αυτά τα φάρμακα υπολογίζεται σε 2 – 5% (Moledina & Perazella, 2017; Seethapathy et al., 2019). Σε μια πολυκεντρική μελέτη 429 ασθενών που λάμβαναν ICPIs και ανέπτυξαν AKI, η αποδεδειγμένη – με βιοψία – οξεία διάμεση νεφρίτιδα σημειώθηκε στο 83% των 151 ασθενών. Περίπου το 70% των ασθενών λάμβαναν άλλα φάρμακα που επάγουν την οξεία διάμεση νεφρίτιδα, όπως PPIs. Η AKI εμφανίστηκε σε περίπου 16 εβδομάδες μετά την έναρξη του φαρμάκου, με παράγοντες κινδύνου να περιλαμβάνουν τον χαμηλότερο αρχικό eGFR και την συγχορήγηση PPIs. Η διακοπή των ICPIs και των κορτικοστεροειδών οδήγησε σε ανάκτηση της νεφρικής λειτουργίας στο 64,3% σε περίπου 7 εβδομάδες μετά τη διάγνωση (Gupta et al., 2021).

2.2.2.2 Παθογένεση

Η επαγόμενη από τα φάρμακα οξεία διάμεση νεφρίτιδα θεωρείται μια διαδικασία που καθοδηγείται από τα T – κύτταρα και συχνά περιορίζεται στα νεφρά. Οι υψηλές συγκεντρώσεις φαρμάκου στα νεφρά, ο τοπικός μεταβολισμός των φαρμάκων πριν από την απέκκριση ή η βλάβη που προκαλείται στα επιθηλιακά κύτταρα των σωληναρίων είναι σημαντικοί παράγοντες. Τα φάρμακα μπορούν να δεσμευτούν στη βασική μεμβράνη των σωληναρίων και να δράσουν ως απτένια ή προαπτενία, να μιμηθούν ένα αντιγόνο που υπάρχει φυσιολογικά στη βασική μεμβράνη των σωληναρίων ή να εναποτίθενται στο διάμεσο σωληνάριο και να συμπεριφέρονται ως αντιγόνο (Εικόνα 4). Τα δενδριτικά κύτταρα που είναι διάσπαρτα μεταξύ των κυττάρων των σωληναρίων αναγνωρίζουν αυτά τα αντιγόνα, μεταναστεύουν σε τοπικούς λεμφαδένες και ξεκινούν προσαρμοστικές ανοσολογικές αποκρίσεις. Η νεφρική βλάβη που προκαλείται από το ανοσοποιητικό σύστημα συντονίζεται από διάφορα υποσύνολα T – λεμφοκυττάρων CD4+ και ποικίλλει ανάλογα με τον παράγοντα διέγερσης, υποδηλώνοντας ότι η οξεία διάμεση νεφρίτιδα μπορεί να είναι το τελικό κοινό μονοπάτι των διακριτών μηχανισμών της βλάβης (Jia et al., 2018; Moledina et al., 2019). Εντούτοις, παρά την ευρεία χορήγηση φαρμάκων που προκαλούν οξεία διάμεση νεφρίτιδα, η οξεία διάμεση νεφρίτιδα παραμένει μια σχετικά σπάνια επιπλοκή (Perazella & Rosner, 2022).

Τα φάρμακα φαίνεται να προκαλούν οξεία διάμεση νεφρίτιδα μέσω διαφορετικών μονοπατιών. Στην επαγόμενη από τα αντιβιοτικά οξεία διάμεση νεφρίτιδα, έχουν απομονωθεί CD4+ T – κύτταρα που παράγουν TH1 και TH2 κυτοκίνες (για παράδειγμα IFN – γ, IL – 4, IL – 13) (Spanou et al., 2006). Σε ασθενείς με οξεία διάμεση νεφρίτιδα που επάγεται από PPIs παρατηρήθηκε επίσης παρουσία κυττάρων TH17 (Berney – Meyer et al., 2014) και μαστοκυττάρων (Zand et al., 2015). Επιπλέον, η IL – 9, μια κυτοκίνη που είναι υπεύθυνη για τη συσσώρευση μαστοκυττάρων, ήταν αυξημένη σε ασθενείς με οξεία διάμεση νεφρίτιδα έναντι των ατόμων – ελέγχου χωρίς οξεία διάμεση νεφρίτιδα (Moledina et al., 2019). Η προηγούμενη χρήση φαρμάκων που επάγουν οξεία διάμεση νεφρίτιδα, όπως οι PPIs, σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης οξείας διάμεσης νεφρίτιδας σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ICPIs, καθιστώντας δυνατή την επανενεργοποίηση των ειδικών για το φάρμακο T – κυττάρων λόγω απώλειας ανοσολογικής ανοχής (Gupta et al., 2021).



Εικόνα 4: Παθογένεση της επαγόμενης από τα φάρμακα οξείας διάμεσης νεφρίτιδας. Πηγή: Perazella & Rosner, 2022

2.2.2.3 Θεραπεία

Σε ασθενείς για τους οποίους υπάρχει υποψία επαγόμενης από φάρμακα οξείας διάμεσης νεφρίτιδας, επιβάλλεται η διακοπή του φαρμάκου. Δεδομένης της ανοσολογικής φύσης της νεφρικής βλάβης, συχνά συνταγογραφούνται κορτικοστεροειδή. Ωστόσο, τα δοσολογικά σχήματα δεν είναι τυποποιημένα και ποικίλλουν ευρέως. Τα δεδομένα αποτελέσματος αποτελούνται από θετικές και αρνητικές επιδράσεις που περιορίζονται κυρίως σε μελέτες παρατήρησης. Σε ορισμένες, αλλά όχι σε όλες τις μελέτες, η προηγούμενη θεραπεία με κορτικοστεροειδή συσχετίστηκε με όφελος. Σε 182 ασθενείς με αποδεδειγμένη – με βιοψία – οξεία διάμεση νεφρίτιδα, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην ανάκτηση της νεφρικής λειτουργίας σε μεγαλύτερη

έναντι μικρότερης διάρκειας χορήγησης κορτικοστεροειδών (Fernandez – Juarez et al., 2018). Επιπλέον, δεν προέκυψαν διαφορές στα αποτελέσματα της νεφρικής λειτουργίας από τη χορήγηση υψηλής – δόσης ενδοφλέβιων κορτικοστεροειδών έναντι 1 mg / kg από του στόματος πρεδνιζόνης (Chowdry et al., 2018).

Η οξεία διάμεση νεφρίτιδα μπορεί να προκαλέσει μόνιμη νεφρική βλάβη λόγω φλεγμονής και ίνωσης. Μελέτες εκτιμούν ότι περίπου το 50% των ασθενών αναπτύσσουν CKD μετά από οξεία διάμεση νεφρίτιδα (Perazella & Rosner, 2022). Στην πραγματικότητα, οι ασθενείς με οξεία διάμεση νεφρίτιδα παρουσιάζουν μείωση κατά μέσο όρο 11 ml / min / 1,73 m² του eGFR από την έναρξη έως τους 6 μήνες μετά τη βιοψία (Moledina et al., 2020). Η μεγαλύτερη διάμεση ίνωση σχετίζεται με χαμηλότερη ανάκτηση της νεφρικής λειτουργίας, ενώ η μεγαλύτερη διάμεση φλεγμονή σχετίζεται με βελτιωμένη ανάκτηση της νεφρικής λειτουργίας και μεγαλύτερη πιθανότητα διακοπής της θεραπείας κάθαρσης (Fernandez – Juarez et al., 2018; Moledina et al., 2020; Wendt, Schliecker & Beige, 2019). Έχει δειχθεί ότι, τα κορτικοστεροειδή είναι πιο ωφέλιμα σε ασθενείς με μεγαλύτερη διάμεση διήθηση, υψηλότερο eGFR πριν από τη βιοψία και υψηλότερα επίπεδα IL – 9 στα ούρα (Fernandez – Juarez et al., 2018; Moledina et al., 2020).

Ο εντοπισμός υποομάδων ασθενών που μπορεί να ωφεληθούν από τα κορτικοστεροειδή είναι πρωταρχικής σημασίας. Αυτοί περιλαμβάνουν ασθενείς με υψηλότερο GFR κατά τη βιοψία και ιστολογία με μεγαλύτερη διήθηση και λιγότερη ίνωση (Prendecki et al., 2017; Valluri et al., 2015). Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, προχωρημένο καρκίνο και σοβαρές λοιμώξεις μπορεί να μην είναι υποψήφιοι για κορτικοστεροειδή λόγω των σχετικών ανεπιθύμητων ενεργειών τους. Επειδή η νεφρική ανάκτηση συμβαίνει κυρίως εντός του πρώτου μήνα μετά τη διάγνωση, συνιστώνται τα από του στόματος κορτικοστεροειδή για περίπου 4 – 6 εβδομάδες με ταχεία μείωση εάν δεν παρατηρηθεί απόκριση (Fernandez – Juarez et al., 2018; Raza et al., 2012). Εκτός από τα κορτικοστεροειδή, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες όπως η αζαθειοπρίνη και η μυκοφαινόλη μοφετίλ (Lin et al., 2021).

2.2.3 Κρυσταλλικές νεφροπάθειες

Οι κρυσταλλικές νεφροπάθειες χαρακτηρίζονται κυρίως από την ενδοσωληναριακή εναπόθεση κρυστάλλων (Daudon et al., 2018). Τα φάρμακα είναι μια καλά περιγραφόμενη αιτία αυτής της οντότητας που μπορεί να προκαλέσει AKI, αν και λιγότερο συχνά σε σύγκριση με την την οξεία σωληναριακή βλάβη και την οξεία διάμεση νεφρίτιδα. Η αναγνώριση κρυστάλλων εντός των νεφρών θα πρέπει να ωθεί στην αναζήτηση φαρμάκων που σχηματίζουν κρυστάλλους. Η μικροσκοπική εξέταση ιζήματος ούρων είναι μια χρήσιμη μη – επεμβατική διαγνωστική εξέταση που μπορεί να εξαλείψει την ανάγκη για βιοψία (Daudon et al., 2018; Luciano & Perazella, 2015).

2.2.3.1 Φάρμακα

Ένας αριθμός φαρμάκων προκαλεί κρυσταλλική νεφροπάθεια. Η εναπόθεση κρυστάλλων εντός των νεφρών συμβαίνει κυρίως λόγω του νεφρικού μονοπατιού απέκκρισης του φαρμάκου / μεταβολίτη και του ενισχυμένου υπερκορεσμού του φαρμάκου στα ούρα. Ο υπερκορεσμός του φαρμάκου με ικανότητα σχηματισμού κρυστάλλων συμβαίνει λόγω μείωσης του όγκου / αφυδάτωσης, και κατά επέκταση μείωση του ρυθμού ροής των ούρων. Επιπλέον, η υπερβολική δόση φαρμάκου, η οποία αυξάνει τις συγκεντρώσεις του φαρμάκου στα ούρα, προκαλεί ενδοσωληναριακή εναπόθεση κρυστάλλων. Το pH των ούρων επηρεάζει επίσης τον υπερκορεσμό ανάλογα με το pK του εν λόγω φαρμάκου. Παραδείγματα περιλαμβάνουν το όξινο pH για τη μεθοτρεξάτη και τη σουλφαδιαζίνη και το αλκαλικό pH για την ινδιναβίρη, την αταζαναβίρη και τη σιπροφλοξασίνη. Η παρουσία υποκείμενης νεφρικής νόσου μπορεί να αυξήσει περαιτέρω τον κίνδυνο επαγόμενης από φάρμακα κρυσταλλικής νεφροπάθειας (Daudon et al., 2018; Luciano & Perazella, 2015).

Η κλινική παρουσίαση και τα εργαστηριακά ευρήματα, ιδιαίτερα η μικροσκοπία ούρων, μπορεί να είναι χρήσιμα για τη διάγνωση των επαγόμενων από φάρμακα κρυσταλλικών νεφροπαθειών. Όχι σπάνια, οι ασθενείς μπορεί να είναι κλινικά ασυμπτωματικοί εκτός από αύξηση της κρεατινίνης ορού. Σε αυτή την περίπτωση, είναι αρκετά χρήσιμη η διενέργεια βιοψίας νεφρού για την εύρεση στοιχείων που υποστηρίζουν την κρυσταλλική νεφροπάθεια (Cavanaugh & Perazella, 2019; Herlitz, D' Agati & Markowitz, 2012).

Η υψηλή δόση μεθοτρεξάτης προκαλεί AKI με συχνότητα εμφάνισης που κυμαίνεται από 2% έως 50% ανάλογα με τους υποκείμενους παράγοντες κινδύνου και τον ορισμό της AKI (Perazella & Moeckel, 2010). Η μεθοτρεξάτη και οι μεταβολίτες της καθιζάνουν στα όξινα ούρα. Το ίζημα ούρων μπορεί να εμφανίζει ελεύθερους κρυστάλλους μεθοτρεξάτης (Cavanaugh & Perazella, 2019). Ο σχηματισμός κρυστάλλων μεθοτρεξάτης στα ούρα υποδηλώνει την παρουσία AKI (Luciano & Perazella, 2015). Η σουλφαδιαζίνη και η σουλφαμεθοξαζόλη είναι αντιμικροβιακοί παράγοντες που σχετίζονται με κρυσταλλική νεφροπάθεια. Η χαμηλή διαλυτότητα αυτών των φαρμάκων και των μεταβολιτών τους στα ούρα, ειδικά στα όξινα ούρα, προάγει την κατακρήμνιση κρυστάλλων. Ομοίως, ο σχηματισμός κρυστάλλων σουλφαδιαζίνη και σουλφαμεθοξαζόλη στα ούρα υποδηλώνει την παρουσία AKI (Herlitz, D' Agati & Markowitz, 2012; Slade et al., 2015). Τέλος, οι αναστολείς πρωτεάσης ινδιναβίρη, αταζαναβίρη και δαρουναβίρη προκαλούν επίσης κρυσταλλική νεφροπάθεια (Perazella & Rosner, 2022).

2.2.3.2 Παθογένεση

Τα φάρμακα, όπως και άλλα μόρια, μπορούν να σχηματίσουν κρυστάλλους (Herlitz, D' Agati & Markowitz, 2012). Τα νεφρά είναι ιδανική θέση για την εναπόθεση των κρυστάλλων για διάφορους λόγους. Πρώτον, καθώς διασχίζουν τα σωληνάκια αναπτύσσονται υψηλές συγκεντρώσεις φαρμάκου, γεγονός που ενισχύει την πιθανότητα υπερκορεσμού του υποστρώματος και πυρήνωσης των κρυστάλλων. Δεύτερον, η φύση των κρυστάλλων τους καθιστά κατάλληλους να καθιζάνουν και να εναποτίθενται εντός των ιστών των νεφρών και τέλος, η παρουσία κυτταρικών μεμβρανών που έχουν υποστεί βλάβη παρέχει μία θέση για πυρήνωση και προσκόλληση κρυστάλλων. Τα κύτταρα των σωληναρίων που έχουν υποστεί βλάβη σε συνδυασμό με τον υπερκορεσμό του φαρμάκου με δυνατότητα σχηματισμού κρυστάλλων στα ούρα παρέχουν τη βάση για την εναπόθεση κρυστάλλων. Επιπλέον, η υπέρ – ρύθμιση πολλαπλών μορίων κυτταρικής επιφάνειας από κύτταρα που έχουν υποστεί βλάβη δημιουργεί ένα ευνοϊκό περιβάλλον για την πυρήνωση των κρυστάλλων και την προσκόλλησή τους σε κυτταρικές μεμβράνες που έχουν υποστεί βλάβη, συμβάλλοντας στην περαιτέρω ανάπτυξή τους (Aggarwal et al., 2013).

Η σωληναριακή απόφραξη συμβάλλει στην ανάπτυξη της AKI αλλά είναι λιγότερο σημαντική από την κυτταροτοξικότητα και τη φλεγμονή που σχετίζεται με τους κρυστάλλους. Οι κρύσταλλοι σχετίζονται με ενδοκυτταρικά σηματοδοτικά μονοπάτια που προκαλούν νέκρωση. Επιπλέον, οι ανθεκτικοί – στην πέψη – κρύσταλλοι αποσταθεροποιούν τα λυσοσώματα με επακόλουθη απελευθέρωση των περιεχομένων τους, όπως η καθεψίνη – B, που απορρυθμίζουν τα μονοπάτια κυτταρικού θανάτου και επιτρέπουν την κυτταρική νέκρωση μέσω αυτοφαγίας και νέκρωσης. Η κυτταρική νέκρωση που προκαλείται από κρυστάλλους προάγει επίσης την απελευθέρωση μοριακών μοτίβων που σχετίζονται με βλάβη, ιστονών, απομεθυλιωμένου DNA και RNA και μιτοχονδριακού DNA στο εξωκυτταρικό διαμέρισμα. Είναι πιθανό ότι ένας ή περισσότεροι από αυτούς τους παράγοντες εμπλέκουν υποδοχείς που επάγουν την κυτταρική νέκρωση (Mulay, Evan & Anders, 2014; Mulay et al., 2018). Οι κρύσταλλοι εντός των νεφρών προκαλούν επίσης φλεγμονή, η οποία επιδεινώνει περαιτέρω τη νεφρική βλάβη (Εικόνα 5). Η επαγόμενη από κρυστάλλους φλεγμονή και νεκροφλεγμονή, η οποία εμφανίζεται ως απόκριση στην κυτταρική νέκρωση, μπορεί να αναπτυχθεί μέσω ενεργοποίησης των toll – like υποδοχέων από πολλούς από τους παράγοντες που περιγράφηκαν παραπάνω. Μετά από βλάβη των κυττάρων των σωληναρίων που σχετίζεται με τους κρυστάλλους, η ενεργοποίηση του συμπληρώματος και η εισβολή λευκοκυττάρων είναι πρωταρχικοί παράγοντες επιβλαβούς νεκροφλεγμονής (Mulay, Evan & Anders, 2014; Mulay et al., 2018). Η επαγόμενη από κρυστάλλους ενεργοποίηση του φλεγμονώδους NLRP3 και η έκκριση της IL – 1β συμβάλλουν περαιτέρω σε φλεγμονή εντός των νεφρών (Knauf et al., 2013).

2.2.3.3 Πρόληψη και θεραπεία

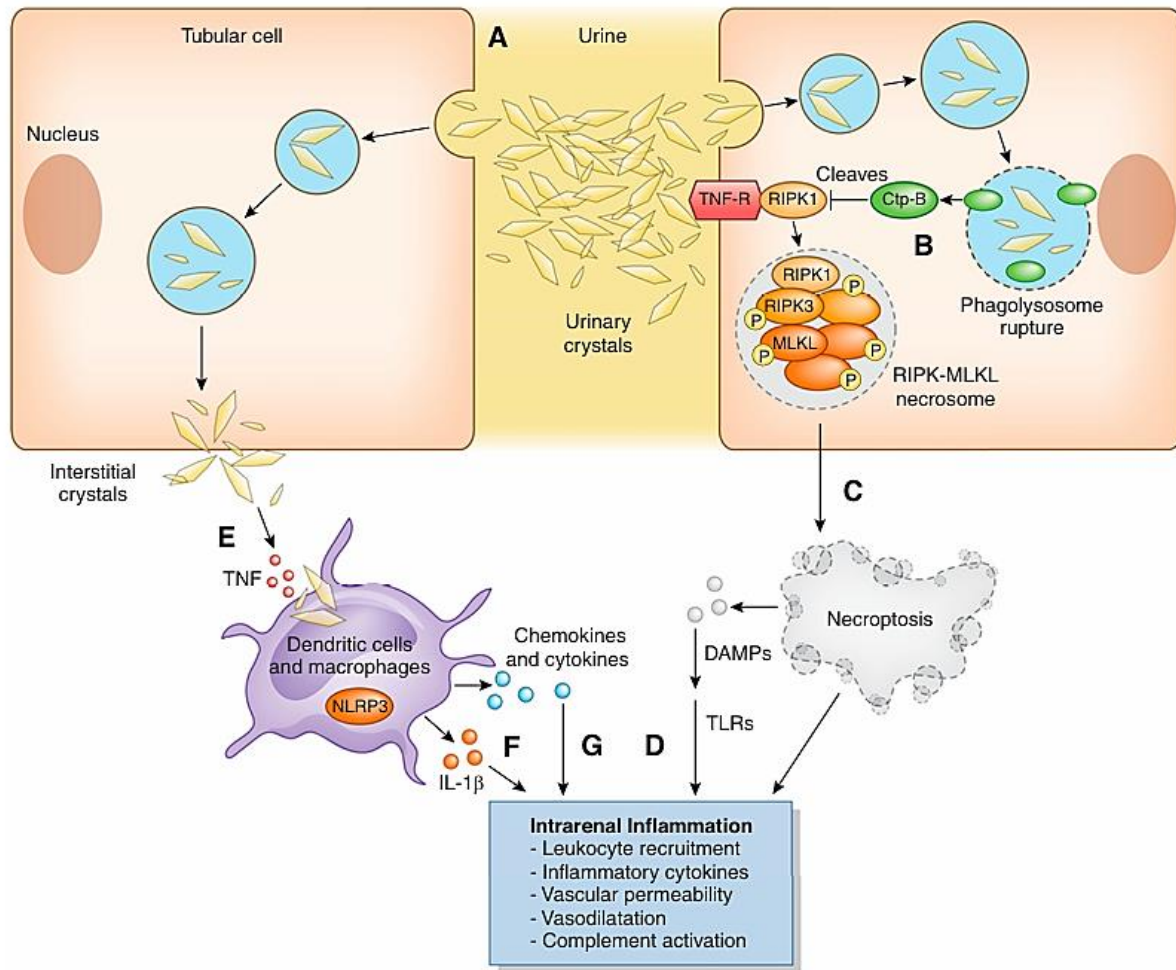
Η πρόληψη των κρυσταλλικών νεφροπαθειών εξαρτάται από την κατάλληλη δοσολογία του φαρμάκου για το επίπεδο του GFR, τη διόρθωση τυχόν υποκείμενης μείωσης όγκου, την επίτευξη υψηλών ρυθμών ροής ούρων και τη στόχευση του pH των ούρων για την πρόληψη της ενδοσωληναριακής καθίζησης κρυστάλλων. Όταν αναπτύσσεται AKI, η θεραπεία περιλαμβάνει διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής, χορήγηση υγρών για την αποκατάσταση της ευβολαιμίας, ενίσχυση των ρυθμών ροής εντός των σωληναρίων και αποφυγή της ταυτόχρονης έκθεσης σε νεφροτοξίνες (Daudon et al., 2018; Luciano & Perazella, 2015). Οι ειδικές θεωρήσεις θεραπείας για κάθε μορφή κρυσταλλικής νεφροπάθειας περιλαμβάνουν τροποποίηση του pH των ούρων για

την ενίσχυση της διαλυτότητας, παρεμβάσεις για τη μείωση των συγκεντρώσεων φαρμάκου στο πλάσμα και στα ούρα και σπάνια εξωσωματική θεραπεία (Perazella & Rosner, 2022).

Η πρόληψη της AKI που σχετίζεται με τη μεθοτρεξάτη επιβάλλει την αλκαλοποίηση των ούρων ($\text{pH} > 7,10$) και την επαγωγή υψηλών ρυθμών ροής ούρων (Perazella, 2019; Perazella & Moeckel, 2010). Πρόσθετες θεραπευτικές επιλογές για AKI περιλαμβάνουν την αιμοκάθαρση υψηλής – ροής, η οποία αφαιρεί αποτελεσματικά τη μεθοτρεξάτη (70% μείωση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα σε 6 ώρες), αλλά ενέχει διάφορες επιπλοκές που σχετίζονται με τη γραμμή (αιμορραγία, λοίμωξη). Η χορήγηση γλυκαρπιδάσης εντός 48 – 60 ωρών επιδεικνύει το δυναμικό αποτελεσματικού μεταβολισμού της μεθοτρεξάτης σε μη – τοξικούς μεταβολίτες και χρησιμοποιείται όταν αναπτύσσεται AKI για τη μείωση των επιπέδων της στο πλάσμα (Medrano et al., 2021). Η νεφροτοξικότητα της μεθοτρεξάτης είναι τυπικά αναστρέψιμη (Perazella & Rosner, 2022).

Η AKI που σχετίζεται με τη σουλφαδιαζίνη και τη σουλφαμεθοξαζόλη θεωρείται αναστρέψιμη και μπορεί να προληφθεί με την αποφυγή της υπερβολικής φαρμακολογικής δόσης και της μείωσης του όγκου. Η επαγωγή υψηλών ρυθμών ροής ούρων και η πρόκληση αλκαλικών ούρων ($\text{pH} > 7,1$) είναι χρήσιμες προφυλακτικές και θεραπευτικές ενέργειες. Είναι επίσης τυπικά επιτυχημένες παρεμβάσεις για την προώθηση της νεφρικής ανάκτησης σε άτομα με AKI (Herlitz, D' Agati & Markowitz, 2012; Slade et al., 2015).

Τέλος, η νεφρική βλάβη που σχετίζεται κρυστάλλους και επάγεται από αναστολείς πρωτεασών είναι επίσης γενικά αναστρέψιμη, αν και έχουν αναφερθεί περιπτώσεις CKD. Η διατήρηση καλής ενυδάτωσης είναι σημαντική για τη μείωση της κρυσταλλικής νεφροπάθειας, αν και δεν συνιστάται οξίνιση των ούρων. Επίσης, δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης. Η έγκαιρη αναγνώριση και διακοπή του φαρμάκου είναι κρίσιμη για την αποφυγή της ανάπτυξης CKD από μη – αναστρέψιμη ίνωση / βλάβη των νεφρών (Hara et al., 2015; Sury Perazella, 2019).



Εικόνα 5: Παθογένεση της επαγόμενης από φάρμακα AKI που σχετίζεται με κρυστάλλους. Πηγή: Perazella & Rosner, 2022

2.3 Παράγοντες κινδύνου

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες της KDIGO, υπάρχουν αρκετές ευαισθησίες και εκθέσεις που μπορεί να συμβάλουν στην ανάπτυξη της AKI (Cartin – Ceba et al., 2012; KDIGO, 2012). Επίσης μια συστηματική ανασκόπηση ανέδειξε τους παράγοντες κινδύνου για AKI σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς (Kohli et al., 2000). Οι ευαισθησίες και οι εκθέσεις για AKI παρατίθενται στον Πίνακα 4. Αν και αυτοί οι κίνδυνοι αφορούν την AKI, μπορεί να υποτεθεί ότι μπορεί να ισχύουν και για την επαγόμενη από φάρμακα AKI (Kane – Gill & Goldstein, 2015).

Πίνακας 4: Ευαισθησίες και εκθέσεις για την ανάπτυξη AKI. Πηγή: Kane – Gill & Goldstein, 2015

Description of Risk Factors	Risk Factors in Critically Ill Patients
Susceptibilities	Age, black race, female sex, history of diabetes mellitus, history of hypertension, history of AKI, dehydration, higher baseline serum creatinine
Exposures	Nephrotoxin administration, radiocontrast agents, trauma, burn, circulatory shock, sepsis, high-risk surgery, severity of disease, hypotension, fluid overload
Drug-specific exposures	Duration of nephrotoxin treatment, cumulative or total daily dose of nephrotoxin treatment, elevated drug concentrations, pharmacokinetic and pharmacodynamics drug interactions

Οι παράγοντες κινδύνου που πρέπει να ληφθούν υπόψη ειδικά για την επαγόμενη από τα φάρμακα AKI περιλαμβάνουν συνδυασμούς φαρμάκων, όπως το «τριπλό χτύπημα» (“triple whammy”), συμπεριλαμβανομένων των NSAIDs, των ACEIs και των διουρητικών (Fournier et al., 2014; Lapi et al., 2013). Διπλοί συνδυασμοί φαρμάκων που έχουν επίσης προταθεί ως αιτία πρόσθετου κινδύνου για AKI όταν χορηγούνται ταυτόχρονα περιλαμβάνουν κυρίως την σισπλατίνη συν τη γενταμικίνη, την σιμβαστατίνη συν την κυκλοσπορίνη, τη βανκομυκίνη συν την κεφταζιδίμη και τη γενταμικίνη συν την κεφαλοθίνη. Ένας συνδυασμός φαρμάκων παρουσιάζει πρόσθετο κίνδυνο που προκαλείται από φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των φαρμάκων (Smithburger et al., 2010). Η φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση είναι η συν – χορήγηση ενός φαρμάκου που μεταβάλλει την απορρόφηση, την κατανομή, τον μεταβολισμό και / ή την αποβολή του κύριου φαρμάκου. Σε αυτή την περίπτωση, το κύριο φάρμακο είναι η νεφροτοξίνη. Οι φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις συμβάλλουν σε μεγαλύτερη πιθανότητα νεφροτοξικότητας. Μια φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση είναι η χορήγηση 2 νεφροτοξικών φαρμάκων ταυτόχρονα με πρόσθετη ή πιθανώς συνεργιστική επίδραση. Η αθροιστική δόση και η διάρκεια της θεραπείας με μία νεφροτοξίνη ενισχύει τον κίνδυνο ανάπτυξης AKI (Kane – Gill & Goldstein, 2015).

2.4 Πρόληψη

Η πρόληψη είναι η καλύτερη προσέγγιση για την αποφυγή βλάβης που σχετίζεται με τις νεφροτοξίνες. Η ανίχνευση ασθενών που ευρίσκονται σε κίνδυνο για AKI απαιτεί από τους κλινικούς ιατρούς να εγκαταλείψουν την προσέγγισή τους όσον αφορά την αναμονή αύξησης της κρεατινίνης ορού, καθώς αυτός ο βιοδείκτης καθυστερεί κατά 24 έως 48 ώρες από την αρχική νεφρική βλάβη (Zhou et al., 2006). Μόλις εντοπιστούν υψηλού – κινδύνου ασθενείς, τότε είναι απαραίτητη η παρακολούθηση της παραγωγής ούρων και της κρεατινίνης ορού. Επίσης, θα πρέπει να καταβληθούν προσπάθειες διαχείρισης των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης της αποφυγής του νεφροτοξικών φαρμάκων, όταν είναι δυνατόν (KDIGO, 2012; Rewa Bagshaw, 2014). Καθώς η διάρκεια της AKI αυξάνεται, τα αποτελέσματα επιδεινώνονται, επομένως η πρόληψη της εμφάνισης AKI και η πρόληψη της εξέλιξης της είναι ζωτικής σημασίας (Kellum et al., 2015).

Με βάση πρόσφατα ευρήματα, οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να επικεντρωθούν περισσότερο στην παρακολούθηση άλλων βιοδεικτών που αυξάνονται πριν από την κρεατινίνη ορού. Για παράδειγμα, το μόριο νεφρικής βλάβης – 1 (Kidney Injury Molecule – 1, KIM – 1), η N – ακετυλο – b – D – γλυκοζαμινιδάση (N – acetyl – b – D – glucosaminidase, NAG) και η λιποκαλίνη που σχετίζεται με την ουδετεροφιλική ζελατινάση επιδεικνύουν δυνατότητες πρώιμης ανίχνευσης της επαγόμενης από αμινογλυκοσίδες AKI με σημαντικές αυξήσεις στα νεογνά με AKI. Επιπρόσθετα, ο ιστικός αναστολέας της μεταλλοπρωτεϊνάσης – 2 (Tissue Inhibitor of Metalloproteinase – 2, TIMP – 2) και η δεσμευτική πρωτεΐνη – 7 του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα (Insulin – Like Growth Factor Binding Protein – 7, IGFBP – 7) επιτρέπουν την ταυτοποίηση βαρέως πασχόντων ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο για AKI, τουλάχιστον 12 ώρες πριν από την αύξηση της κρεατινίνης ορού. Η αξία αυτών των βιοδεικτών για την πρόληψη της επαγόμενης από φάρμακα AKI εξακολουθεί να είναι υπό διερεύνηση (Kane – Gill & Goldstein, 2015).

2.5 Διαχείριση

Μία από τις μεγαλύτερες προκλήσεις στη διαχείριση της επαγόμενης από φάρμακα AKI είναι η αναγνώριση της σχετιζόμενης με τα φάρμακα αιτίας της βλάβης. Κατά την προσπάθεια προσδιορισμού των αιτιών, θα πρέπει να επανεξετάζετε ολόκληρος ο κατάλογος χορηγούμενων φαρμάκων των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των μη – συνταγογραφούμενων φαρμάκων και των φυτικών προϊόντων. Η αξιολόγηση των ύποπτων φαρμάκων περιλαμβάνει την εξέταση της χρονικής αλληλουχίας μεταξύ του συμβάντος και της χορήγησης του φαρμάκου, των αντικειμενικών στοιχείων συμπεριλαμβανομένων των συγκεντρώσεων των απαιτούμενων φαρμάκων, της προηγούμενης γνώσης ενός συμβάντος για την υποστήριξη της αιτιότητας της νεφροτοξίνης και τον αποκλεισμό άλλων αιτιών που δεν σχετίζονται με τα φάρμακα. Υπάρχουν ορισμένα όργανα αιτιότητας ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων που μπορούν να βοηθήσουν σε αυτήν την αξιολόγηση. Μερικά δημοφιλή παραδείγματα οργάνων είναι τα κριτήρια Naranjo, Kramer και Jones – που όλα έχουν συγκριτική απόδοση, αν και η αξιοπιστία τους στην ICU έχει αμφισβητηθεί (Kane – Gill et al., 2012). Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της KDIGO, περαιτέρω διαχείριση της επαγόμενης από φάρμακα AKI, στο αρχικό της στάδιο, περιλαμβάνει τη διακοπή όλων των νεφροτοξικών παραγόντων, όταν είναι δυνατόν, την εξασφάλιση επαρκούς κατάστασης όγκου, την παρακολούθηση της κρεατινίνης ορού, την παρακολούθηση της παραγωγής ούρων, την αιμοδυναμική παρακολούθηση και την αποφυγή της υπεργλυκαιμίας (KDIGO, 2012).

Κεφάλαιο 3: Φάρμακα που προκαλούν οξεία νεφρική βλάβη

3.1 Μη – στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

Τα NSAIDs χρησιμοποιούνται ευρέως για την ανακούφιση από τον πόνο και τα σημεία φλεγμονής. Η αποτελεσματικότητά τους και η σχετική τους ασφάλεια τα συμπεριλαμβάνουν μεταξύ των επικρατέστερων φαρμάκων που πωλούνται συχνά χωρίς συνταγή, παγκοσμίως. Αναφέρεται ότι, η παγκόσμια συχνότητα εμφάνισης νεφρικών ανεπιθύμητων ενεργειών είναι γύρω στο 1 – 5%. Ωστόσο, η ευρεία χρήση καθιστά τα NSAIDs μεταξύ των πιο κοινών αιτιών επαγόμενης από φάρμακα AKI. Τα NSAIDs μπορεί να οδηγήσουν σε μια ποικιλία νεφρικών επιπλοκών, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 5 (Pazhayattil & Shirali, 2014).

Πίνακας 5: Νεφρικές επιπλοκές από τη χρήση μη - στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Πηγή: Pazhayattil & Shirali, 2014

-
- Prerenal azotemia
 - Acute tubular necrosis
 - Acute papillary necrosis
 - Acute interstitial nephritis
 - Chronic tubulointerstitial nephritis (analgesic nephropathy)
 - Minimal change disease
 - Membranous nephropathy
 - Hyperkalemia and metabolic acidosis (hyporeninemic hypoaldosteronism)
 - Hyponatremia
 - Hypertension
-

Η αναστολή των προσταγλανδινών (Prostaglandin, PG) που μεσολαβείται από τα NSAIDs εξηγεί πολλές από τις νεφρικές επιπλοκές τους. Οι PGs παίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της φυσιολογικής νεφρικής φυσιολογίας. Η προκαλούμενη από PG νεφρική αγγειοδιαστολή είναι κρίσιμη για τη διατήρηση της επαρκούς νεφρικής αιμάτωσης. Τα NSAIDs βλάπτουν τη νεφρική αγγειοδιαστολή και τροποποιούν τη νεφρική αιμοδυναμική. Αυτή η επίδραση μεγεθύνεται σε ασθενείς που είναι υποογκαιμικοί ή χρησιμοποιούν ταυτόχρονα ACEIs. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η AKI μπορεί να εμφανιστεί είτε με μη – εκλεκτικά NSAIDs είτε με εκλεκτικά NSAIDs (Schneider et al., 2006).

Οι PGs έχουν επίσης αποδειχθεί ότι παίζουν ρόλο στη διέγερση της ρενίνης και την μεσολαβούμενη από την αλδοστερόνη απελευθέρωση της αγγιοτενσίνης. Έτσι, η αναστολή των PGs που προκαλείται από τα NSAIDs μπορεί να οδηγήσει σε υπερκαλιαιμία και μεταβολική οξέωση (υπορενιναιμικός υποαλδοστερονισμός). Η υπονατριαιμία που προκαλείται από τα NSAIDs σχετίζεται πιθανώς στην ανασταλτική επίδραση των PGs στην διευκολυνόμενη από την αντιδιουρητική ορμόνη (Antidiuretic Hormone, ADH) απορρόφηση νερού στα σωληνάκια. Η μεσολαβούμενη από τα NSAIDs αναστολή των PGs είναι επίσης υπεύθυνη για την κατακράτηση νατρίου, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε υπέρταση και οίδημα (Pazhayattil & Shirali, 2014).

3.2 Αναστολείς συστήματος ρενίνης – αγγιοτενσίνης

Οι ACEIs και οι αναστολείς του υποδοχέα της αγγιοτενσίνης II (Angiotensin Receptor Blockers, ARBs) είναι ομάδες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται ευρέως για τη θεραπεία της υπέρτασης και της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς και για την καθυστέρηση της προόδου της διαβητικής νεφροπάθειας. Η αγγιοτενσίνη II συστέλλει τόσο τα προσαγωγά όσο και τα απαγωγά αρτηρίδια, αν και το αποτέλεσμα είναι πιο έντονο στα απαγωγά αρτηρίδια. Η καθαρή επίδραση της αγγιοτενσίνης II είναι η αύξηση της ενδοσπειραματικής πίεσης. Αυτός ο μηχανισμός είναι κρίσιμος για τη νεφρική αυτορρύθμιση, δηλαδή τη διατήρηση ενός σταθερού GFR σε ένα ευρύ φάσμα πιέσεων νεφρικής αιμάτωσης. Οι ACEIs και ARBs ανταγωνίζονται τη δραστηριότητα της αγγιοτενσίνης II, παρεμβαίνοντας κατά αυτό τον τρόπο στη νεφρική αυτορρύθμιση του GFR. Αν και αυτή η επίδραση είναι καλώς ανεκτή στους περισσότερους ασθενείς, σε ορισμένες περιπτώσεις, η απώλεια αυτορρύθμισης θα μπορούσε να επισπεύσει ή να ενισχύσει την AKI. Αυτές οι καταστάσεις περιλαμβάνουν: 1) αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της νεφρικής αρτηρίας σε μονήρη νεφρό, 2) μείωση του όγκου και 3) ταυτόχρονη χρήση NSAIDs, κυκλοσπορίνης και τακρόλιμους (Palmer, 2002). Οι ACEIs ή ARBs θα πρέπει να παρακρατούνται εάν ο ασθενής έχει ή κινδυνεύει για εξάντληση όγκου. Επιπλέον, αποφεύγεται η συγχορήγηση NSAIDs μαζί με αναστολείς ACEIs ή ARBs, ειδικά σε συνθήκες προϋπάρχουσας CKD ή μείωσης όγκου. Η συνδυαστική θεραπεία που περιλαμβάνει δύο αναστολείς (ACEIs και ARBs) συνδέεται με περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένου του υψηλότερου κινδύνου για AKI και υπερκαλιαιμία (Fried et al., 2013).

3.3 Διουρητικά

Τα διουρητικά, μια χημικά ετερογενής κατηγορία φαρμάκων, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία αρκετών καρδιαγγειακών και νεφρικών παθήσεων που σχετίζονται με οίδημα και υπέρταση (Nigwekar & Waikar, 2011). Αυτά τα φάρμακα χρησιμοποιούνται επίσης για την πρόληψη και τη διαχείριση διαφόρων μορφών AKI· ωστόσο, μπορεί να προάγουν ή να επιδεινώσουν την AKI (Ejaz & Mohandas, 2014), ιδιαίτερα σε συνδυασμό με NSAIDs και ACEIs / ARBs (Wu et al., 2014). Μια πολυκεντρική προοπτική μελέτη στη Σαγκάη έδειξε ότι, τα διουρητικά αντιπροσώπευαν το 22,2% όλων των περιπτώσεων επαγόμενης από φάρμακα AKI (Li, Tang & Liu, 2015).

Τα διουρητικά ομαδοποιούνται σε διάφορες κατηγορίες: αναστολείς καρβονικής ανυδράσης (ακεταζολαμίδα), διουρητικά βρόχου (φουροσεμίδα και τορσεμίδα), θειαζίδες (χλωρθαλιδόνη, χλωροθειαζίδα και υδροχλωροθειαζίδα), καλιοσυντηρητικά (αμιλορίδη και τριαμετένιο), ανταγωνιστές αλδοστερόνης (σπιρονολακτόνη και επλερενόνη) και οσμωτικά (μαννιτόλη) (Wile, 2012). Ως πιο ισχυρά, τα διουρητικά βρόχου παραμένουν οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι παράγοντες στη διαχείριση ασθενών με AKI (Nigwekar & Waikar, 2011). Η πλειονότητα των διουρητικών δρουν μειώνοντας τη νεφρική σωληναριακή επαναρρόφηση NaCl σε διαφορετικές θέσεις του νεφρώνα, αυξάνοντας έτσι το νάτριο στα ούρα – που περιορίζει την επαναρρόφηση του νερού – και έχοντας ως αποτέλεσμα τη διούρηση (Wile, 2012). Μειώνοντας τον εξωκυτταρικό όγκο, μειώνουν επίσης τον όγκο του αίματος, τον κύριο καθοριστικό παράγοντα της αρτηριακής πίεσης και κατά επέκταση της AKI (Lopez – Hernandez & Lopez – Novoa, 2006). Αυτοί οι ρυθμιστικοί μηχανισμοί συγκλίνουν και οδηγούν σε συστηματική αγγειοσυστολή και αύξηση της επαναρρόφησης νερού και ηλεκτρολυτών για τη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης και της πίεσης νεφρικής αιμάτωσης. Εντούτοις, τα διουρητικά μπορεί να οδηγήσουν σε υποογκαιμία και να προάγουν ή να επιδεινώσουν την AKI, ειδικά όταν χρησιμοποιούνται σε ηλικιωμένα ή αφυδατωμένα άτομα (Kellum et al., 2012). Εκτός από την AKI, τα θειαζιδικά και τα διουρητικά βρόχου μπορεί να προκαλέσουν διάμεση νεφρίτιδα. Η πιο συχνή παθολογική βλάβη της AKI που σχετίζεται με τα διουρητικά είναι ο κενотоπικός εκφυλισμός των επιθηλιακών κυττάρων των σωληναρίων (Wu et al., 2014).

3.4 Αντιμολυσματικοί παράγοντες

3.4.1 Αμινογλυκοσίδες

Οι αμινογλυκοσίδες, είναι μια κατηγορία αντιβιοτικών που εισήχθη στην κλινική πρακτική στα μέσα της δεκαετίας του 1940 (με την έλευση της στρεπτομυκίνης), και εξακολουθούν να συνταγογραφούνται ευρέως εξαιτίας της ισχυρής βακτηριοκτόνου δράσης έναντι των gram – αρνητικών οργανισμών, της θετικής συνέργειας με άλλα αντιβιοτικά έναντι των gram – θετικών οργανισμών και της σπάνιας εμφάνισης βακτηριδιακής αντίστασης. Οι πιο κοινές αμινογλυκοσίδες που χρησιμοποιούνται σήμερα περιλαμβάνουν τη γενταμυκίνη, την τομπραμυκίνη, την αμικασίνη και την νετιλμικίνη. Τα τελευταία χρόνια, η ανάπτυξη πολυανθεκτικών βακτηρίων έχει αυξήσει τη χρήση των αμινογλυκοσιδών στη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων (Rees et al., 2016).

Οι αμινογλυκοσίδες είναι πολύ υδατοδιαλυτά πολυκατιόντα, με μοριακά βάρη που κυμαίνονται από 445 έως 600 g / mmol. Αυτά τα χαρακτηριστικά περιορίζουν την κατανομή του φαρμάκου στον εξωκυτταρικό χώρο. Παράλληλα, παρουσιάζουν πολύ κακή από του στόματος απορρόφηση (λιγότερο από 1% μιας δεδομένης δόσης), και ως εκ τούτου, χορηγούνται παρεντερικά. Η δέσμευσή τους με τη λευκωματίνη πλάσματος είναι αμελητέα (10% ή λιγότερο), δεν μεταβολίζονται και απεκκρίνονται μέσω της σπειραματικής διήθησης. Μετά από την σπειραματική διήθηση, μέρος του φορτίου των αμινογλυκοσιδών (περίπου 5 – 10%) δεσμεύεται στα φωσφολιπίδια στο εγγύς σωληνάριο και συσσωρεύεται σε υποκυτταρικά οργανίδια προκαλώντας διαταραχές στην πρωτεϊνσύνθεση και την μιτοχονδριακή λειτουργία (Lopez – Novoa et al., 2011). Ο χρόνος ημιζωής τους στον νεφρικό φλοιό μπορεί να είναι έως και 700 ώρες, και η απέκκριση του αντιβιοτικού στα ούρα μπορεί να εμμένει έως 20 έως 30 ημέρες μετά την τελευταία δόση (Oliveira et al., 2009). Οι αμινογλυκοσίδες προκαλούν επίσης τοξικότητα στα σπειράματα και μείωση του GFR, γεγονός που επηρεάζει την ενδοσπειραματική αιμοδυναμική και μειώνει τον συντελεστή υπερδιήθησης (Lopez – Novoa et al., 2011).

Η αναφερόμενη συχνότητα της επαγόμενης από αμινογλυκοσίδες AKI κυμαίνεται από 0 έως 50%, ανάλογα με τον χρησιμοποιούμενο ορισμό της AKI, τον τύπο των νεφρικών εξετάσεων και τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού που λαμβάνει το φάρμακο. Αν και η συντριπτική πλειοψηφία της επαγόμενης από αμινογλυκοσίδες AKI σχετίζεται με την παρεντερική χορήγηση του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις AKI μετά από χρήση εισπνεόμενης τομπραμυκίνης

(Izquierdo et al., 2006). Είναι συνετό να υποτεθεί ότι αυτή η κατηγορία φαρμάκων προκαλεί πάντα κάποιο βαθμό νεφρικής τοξικότητας, με ελάσσονα ή μείζονα κλινική σημασία. Τυπικά, η επαγόμενη από αμινογλυκοσίδες AKI είναι μη – ολιγουρική, εξαρτάται από τη δόση και τη διάρκεια, και καθίστανται κλινικά εμφανής μετά από 5 έως 7 ημέρες φαρμακευτικής θεραπείας. Εκτός από αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης ορού, το φάρμακο συχνά προκαλεί απώλεια καλίου και μαγνησίου στα ούρα (υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία και υπασβεστιαιμία), ενώ σπάνια μπορεί να εμφανιστεί σύνδρομο Fanconi. Κύριος στόχος είναι η ανάκτηση της νεφρικής λειτουργίας για ασθενείς με προηγουμένως φυσιολογική νεφρική λειτουργία (Oliveira et al., 2009).

Αν και αρκετοί παράγοντες κινδύνου έχουν συσχετιστεί με την επαγόμενη από αμινογλυκοσίδες AKI, λίγες μελέτες έχουν αξιολογήσει αυτή την σημαντική πτυχή της νεφροτοξικότητας τους. Η μεγαλύτερη ηλικία, η μείωση του ενδαγγειακού όγκου, το σοκ ή η υπόταση, η προϋπάρχουσα νεφρική νόσος, η εξάντληση καλίου ή μαγνησίου, η οξέωση και οι συνυπάρχουσες ηπατικές νόσοι έχουν περιγραφεί ως παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τον ασθενή. Οι μεγαλύτερες δόσεις αμινογλυκοσιδίων, η διάρκεια θεραπείας (περισσότερο από 3 ημέρες), το μικρότερο διάστημα χορήγησης των δόσεων, η πρόσφατη χρήση αμινογλυκοσιδών, η ταυτόχρονη έκθεση σε νεφροτοξίνες, και ο χρόνος χορήγησης αμινογλυκοσίδης (μεταξύ 12 π.μ. και 7 π.μ.) έχουν προταθεί ως παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με το φάρμακο και τον ιατρό (Oliveira et al., 2009).

3.4.2 Βανκομυκίνη

Η βανκομυκίνη είναι ένα τρικυκλικό γλυκοπεπτιδικό αντιβιοτικό εξαιρετικά αποτελεσματικό έναντι των Gram – θετικών βακτηρίων. Είναι το φάρμακο – επιλογής για τη θεραπεία του ανθεκτικού στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* και των λοιμώξεων από *Staphylococcus aureus* που είναι αρνητικές στην κοαγουλάση και έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για τη θεραπεία της ενδοκαρδίτιδας που προκύπτει από Gram – θετικούς οργανισμούς, καθώς και για την εμπειρική θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από τον ενδοαγγειακό καθετήρα. Ο αυξανόμενος επιπολασμός των νοσοκομειακών και κοινοτικών Gram – θετικών βακτηρίων ήταν μια σημαντική πρόσθετη ένδειξη για τη χρήση της (Caires et al., 2019).

Η βανκομυκίνη δεν απορροφάται από το στόμα και πρέπει να χορηγείται αργά μέσω της ενδοφλέβιας οδού. Επιδεικνύει σύνθετη φαρμακοκινητική, με μεγάλη ενδοατομική διακύμανση όσον αφορά την κάθαρση και τον όγκο κατανομής. Περίπου το 30% του φαρμάκου συνδέεται με πρωτεΐνη ορού, και η κύρια οδός απέκκρισής του είναι μέσω της σπειραματικής διήθησης. Αν και η χορήγηση βανκομυκίνης πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με τη νεφρική λειτουργία, η αποτυχία συμπερίληψης της μη – νεφρικής απέκκρισης του φαρμάκου μπορεί να οδηγήσει σε υποεκτίμηση της δόσης που απαιτείται για την επίτευξη θεραπευτικών επιπέδων. Επί του παρόντος, το συνιστώμενο κατώτερο επίπεδο βανκομυκίνης είναι μεταξύ 15 και 20 $\mu\text{g} / \text{mL}$ (Hidayat et al., 2006). Η παρακολούθηση της συγκέντρωσης της βανκομυκίνης στον ορό συνιστάται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, σε παιδιά, και σε ηλικιωμένους (Caires et al., 2019).

Η πραγματική συχνότητα της νεφροτοξικότητας της βανκομυκίνης είναι αμφιλεγόμενη, με τα αναφερόμενα ποσοστά να κυμαίνονται από 5% έως 15% όταν το φάρμακο χρησιμοποιείται μόνο του (Hidayat et al., 2006; Wood, 2000). Οι μηχανισμοί που οδηγούν σε νεφρική βλάβη είναι ανεπαρκώς μελετημένοι. Το φάρμακο πιθανώς εισέρχεται στα επιθηλιακά κύτταρα των σωληναρίων, προκαλώντας οξεία σωληναριακή νέκρωση (Wicklow et al., 2006). Η συχνότητα νεφροτοξικότητας αυξάνεται όταν η βανκομυκίνη χορηγείται ταυτόχρονα με αμινογλυκοσίδες, συχνά φτάνοντας σε ποσοστά άνω του 20%. Ωστόσο οι ασθενείς που λαμβάνουν αυτό το είδος θεραπείας είναι συχνά σε κρίσιμη κατάσταση, με πολλαπλούς συνυπάρχοντες συγχυτικούς παράγοντες που μπορεί να προκαλέσουν AKI. Μέγιστα επίπεδα ορού μεγαλύτερα από 40 $\mu\text{g} / \text{mL}$, κατώτερα επίπεδα μεγαλύτερα από 10 $\mu\text{g} / \text{mL}$, παρατεταμένη θεραπεία με βανκομυκίνη (για περισσότερο από 21 ημέρες), προϋπάρχουσα νεφρική νόσος, αφυδάτωση και μεγαλύτερη ηλικία έχουν επίσης συσχετιστεί με αυξημένη επαγόμενη από τη βανκομυκίνη νεφροτοξικότητα (Colares, Oliveira & Abdulkader, 2006; Hidayat et al., 2006).

3.4.3 Πολυμυξίνες

Οι πολυμυξίνες αποτελούν μια κατηγορία αντιβιοτικών που ανακαλύφθηκε στα τέλη της δεκαετίας του 1940, που χαρακτηρίζονται από την εξαιρετική τους αποτελεσματικότητα έναντι των Gram- αρνητικών βακτηρίων. Από τις πέντε πολυμυξίνες (A, B, C, D και E), μόνο η πολυμυξίνη B και η πολυμιξίνη E (κολιστίνη) έχουν εισαχθεί στην κλινική πρακτική. Στη δεκαετία του 1970 και τη δεκαετία του 1980, η χρήση τους παραμελήθηκε λόγω της εισαγωγής νέων και φερόμενων ασφαλέστερων αντιβακτηριακών αντιβιοτικών ευρέος – φάσματος. Στη δεκαετία του 1990, όμως, υπήρχε μια εντυπωσιακή εμφάνιση νοσοκομειακών πολυανθεκτικών Gram – αρνητικών βακτηρίων (ειδικά *Pseudomonas aeruginosa* και *Acinetobacter baumannii*), ιδιαίτερα στις ICUs. Αυτή η εξέλιξη, σε συνδυασμό με την έλλειψη άλλων αποτελεσματικών επιλογών για τη θεραπεία αυτών των λοιμώξεων, ανανέωσε το ενδιαφέρον για τις πολυμυξίνες. Εμπορικά διατίθεται για παρεντερική χρήση σε συστηματικές λοιμώξεις (κολιστιμεθάτη νατρίου – κολιστίνη και θεϊκή πολυμυξίνη B). Τα περισσότερα από τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τις πολυμυξίνες προέρχονται από μελέτες με κολιστίνη (Falagas & Kasiakou, 2006).

Η νεφροτοξικότητα, που χαρακτηρίζεται από μειωμένη κάθαρση κρεατινίνης ή αυξημένη κρεατινίνη ορού ή BUN, έχει αναφερθεί από πειραματικές και κλινικές μελέτες πολυμυξινών. Επίσης έχει παρατηρηθεί ολιγουρία, αιματουρία και πρωτεϊνουρία. Υποθετικά, η νεφροτοξικότητα αποδίδεται σε αλλαγές της διαπερατότητας της μεμβράνης που τελικά οδηγεί σε διόγκωση και λύση των κυττάρων. Η νεφρική βλάβη είναι αναστρέψιμη στην πλειονότητα των ασθενών μετά τη διακοπή του φαρμάκου (Dubrovskaya et al., 2015). Η συχνότητα της νεφροτοξικότητας κυμαίνεται ευρέως από 20% έως 60% (Rigatto et al., 2015). Η μεγαλύτερη ηλικία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η CKD, η διάρκεια και η συχνότητα της ενδοφλέβιας θεραπείας, τα υψηλότερα δοσολογικά σχήματα και η ταυτόχρονη έκθεση σε άλλες νεφροτοξίνες έχουν συσχετιστεί με υψηλότερο κίνδυνο νεφρικής βλάβης (Pogue et al., 2011). Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με πολυμυξίνες θα πρέπει να υποβάλλονται σε συχνές σειριακές μετρήσεις της νεφρικής λειτουργίας, θα πρέπει να αποφεύγουν την ταυτόχρονη χρήση άλλων νεφροτοξικών φαρμάκων και θα πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς (Caires et al., 2019).

3.5 Χημειοθεραπευτικοί παράγοντες

Τις τελευταίες δεκαετίες, η επιβίωση των ασθενών με καρκίνο έχει βελτιωθεί κυρίως λόγω της έγκαιρης διάγνωσης, της προόδου των αντινεοπλασματικών φαρμάκων και της καλύτερης διαχείρισης των επιπλοκών. Έως και το 80% των ασθενών με καρκίνο είναι πιθανό να εκτεθούν σε χημειοθεραπεία, ως επικουρική ή βασική θεραπεία. Έχουν χρησιμοποιηθεί πολυάριθμοι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες που σχετίζονται με σωληναριακή βλάβη, σπειραματική νόσο, ανωμαλίες ηλεκτρολυτών, υπέρταση και πρωτεϊνουρία (Πίνακας 6). Διάφοροι παράγοντες μπορούν να ενισχύσουν την AKI, όπως η μείωση του ενδαγγειακού όγκου, η ταυτόχρονη χρήση νεφροτοξικών φαρμάκων (αμινογλυκοσίδες, αντιβιοτικά, NSAIDs, σκιαγραφικοί παράγοντες) ή η απόφραξη της ουροποιητικής οδού από υποκείμενο όγκο (Caires et al., 2019).

Πίνακας 6: AKI που σχετίζεται με χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Πηγή: Caires et al., 2019

- Acute tubular necrosis: cisplatin and analogs, zolendronate, ifosfamide, imatinib, pentostatin, pemetrexed, mithramycin
- Fanconi syndrome: cisplatin, ifosfamide, imatinib, pemetrexed
- Salt wasting: cisplatin, azacitidine
- Magnesium wasting: cisplatin, cetuximab and panitumumab
- Nephrogenic diabetes insipidus: cisplatin, ifosfamide, pemetrexed
- Syndrome of inappropriate antidiuresis: cyclophosphamide and vincristine
- Thrombotic microangiopathy: tyrosine-kinase and VEGF-receptor inhibitors, bevacizumab, gemcitabine, cisplatin, mitomycin C
- Glomerular disease: interferon, pamidronate, zolendronate, sunitinib, sorafenib, pazopanib
- Acute interstitial nephritis: sorafenib and sunitinib, pemetrexed, nivolumab, ipilimumab
- Chronic interstitial nephritis: nitrosoureas, cisplatin
- Crystal nephropathy: methotrexate

3.5.1 Σισπλατίνη – Καρβοπλατίνη – Οξαλιπλατίνη

Η σισπλατίνη είναι ένας αποτελεσματικός χημειοθεραπευτικός παράγοντας έναντι μίας μεγάλης ποικιλίας όγκων. Ωστόσο, η νεφροτοξικότητα αποτελεί την κύρια δοσοπεριοριστική επίδραση για τη χρήση της, με συχνότητα AKI που φτάνει το 20% με 30% (Iff et al., 2014). Η τυπική κλινική παρουσίαση είναι η ανάπτυξη διαταραχής της νεφρικής λειτουργίας με μη – αξιοσημείωτο ίζημα ούρων και ελάχιστη πρωτεϊνουρία. Αν και η νεφρική λειτουργία βελτιώνεται στους περισσότερους ασθενείς, μερικοί αναπτύσσουν μόνιμη νεφρική δυσλειτουργία. Η υπομαγνησισαιμία είναι συχνή, και εμφανίζεται στο 42% έως 100% των περιπτώσεων και μπορεί να εμείνει για χρόνια. Παράγοντες κινδύνου για επαγόμενη από σισπλατίνη AKI είναι η προχωρημένη ηλικία, η προηγούμενη CKD, η ταυτόχρονη χρήση άλλων νεφροτοξικών παραγόντων, η δοσολογία σισπλατίνης ανά κύκλο, η συχνότητα χορήγησης σισπλατίνης και ο χρόνος έγχυσης (Perazella, 2012). Η έντονη ενυδάτωση με φυσιολογικό ορό μειώνει σημαντικά την συχνότητα AKI σε ασθενείς που λαμβάνουν σισπλατίνη. Ως σύσταση προτείνεται η δόση της σισπλατίνης να μειώνεται κατά 25% για κάθαρση κρεατινίνης (Creatinine Clearance, ClCr) 46 έως 60 mL / min και κατά 50% για ClCr 31 έως 45 mL / min (Aronoff, 2007).

Η καρβοπλατίνη είναι ένα ανάλογο σισπλατίνης με ενισχυμένη μοριακή σταθερότητα. Η νεφροτοξικότητα της καρβοπλατίνης είναι παρόμοια αλλά εμφανίζεται λιγότερο συχνά (10%) και συνήθως είναι λιγότερο σοβαρή, σε σύγκριση με αυτή της σισπλατίνης. Η δόση της καρβοπλατίνης υπολογίζεται βάσει της AUC (mg / mL × min), και ενδείκνυται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ClCr κάτω από 40 mL / min (Caires et al., 2019). Τέλος, η οξαλιπλατίνη είναι ένα ανάλογο τρίτης – γενιάς που δεν έχει νεφροτοξικό δυναμικό (Perazella, 2012).

3.5.2 Ιφωσφαμίδη

Η ιφωσφαμίδη είναι ένας αλκυλιωτικός παράγοντας που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία αιματολογικών κακοηθειών και σαρκωμάτων. Η νεφροτοξικότητα της ιφωσφαμίδης επηρεάζει το εγγύς σωληνάριο και προκαλεί υπερχλωραιμική οξέωση, υποφωσφαταιμία, νεφρική γλυκοζουρία, πολουρία και υποκαλιαιμία. Μακροπρόθεσμα, έχουν περιγραφεί επιβλαβείς επιδράσεις στη νεφρική λειτουργία, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς, με ταυτόχρονη έκθεση σε ενώσεις πλατίνας και υψηλότερες σωρευτικές δόσεις (Farry, Flombaum & Latcha, 2012).

3.5.3 Μεθοτρεξάτη

Η μεθοτρεξάτη (Methotrexate, MTX) είναι ένας αντιφολικός παράγοντας που αναστέλλει ένα σημαντικό βήμα της σύνθεσης του DNA. Η θεραπεία με υψηλή δόση μεθοτρεξάτης μπορεί να προκαλέσει νεφροτοξικότητα λόγω δημιουργίας ιζημάτων μεθοτρεξάτης εντός των σωληναρίων και άμεσης τοξικής επίδρασης στα νεφρικά σωληνάκια. Η κλινική παρουσίαση, σε σοβαρές περιπτώσεις, περιλαμβάνει ολιγουρική AKI, με ελάχιστα τροποποιημένη ανάλυση ούρων. Επειδή η μεθοτρεξάτη είναι 10 φορές πιο διαλυτή σε αλκαλικά ούρα, η αλκαλοποίηση των ούρων και η επιθετική 24ωρη ενυδάτωση, διατηρώντας παράλληλα επαρκή παραγωγή ούρων, συνιστάται για την πρόληψη της καθίζησης του φαρμάκου, και κατά επέκταση της AKI (Widemann & Adamson, 2006).

3.5.4 Γεμισταβίνη

Η γεμισταβίνη είναι ένα ανάλογο πυριμιδίνης που χρησιμοποιείται σε μια ποικιλία συμπαγών όγκων. Η πιο κοινή μορφή της επαγόμενης από τη γεμισταβίνη νεφροπάθειας είναι η μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία ή θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια. Αν και η συχνότητα της μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας που σχετίζεται με αυτό το φάρμακο είναι χαμηλή (0,01% έως 2%), τα ποσοστά θνησιμότητας που σχετίζονται με την ανάπτυξή της κυμαίνονται από 40% έως 90%. Οι περισσότεροι ασθενείς αναπτύσσουν το σύνδρομο εντός 1 έως 2 μηνών από την τελευταία έγχυση γεμισταβίνης (Izzedine et al., 2006). Μετά από την αναγνώριση της μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας, η γεμισταβίνη πρέπει να διακοπεί αμέσως. Συνολικά, το 28% των ασθενών βιώνουν πλήρη ανάκαμψη και το 48% σταθεροποίηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την αναστολή του φαρμάκου (Caires et al., 2019).

3.5.5 Μιτομυκίνη C

Η μιτομυκίνη C είναι ένα αντικαρκινικό αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία όγκων της γαστρεντερικής οδού. Η μιτομυκίνη C έχει συσχετιστεί με απειλητική για τη ζωή μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία με νεφρική ανεπάρκεια. Σε αντίθεση με τη γεμισταβίνη, η τοξικότητα της μιτομυκίνης είναι δόσοεξαρτώμενη, με κίνδυνο έως και 30% όταν οι σωρευτικές δόσεις υπερβαίνουν τα 70 mg / m² (Kintzel, 2001).

3.5.6 Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας

Η αγγειογένεση είναι ένα θεμελιώδες βήμα στην ανάπτυξη όγκων και μεταστάσεων. Ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) είναι ένας παράγοντας που συνδέεται με τον υποδοχέα του (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor, VEGFR), που ανήκει στην ομάδα υποδοχέων κινάσης τυροσίνης. Δύο διαφορετικές προσεγγίσεις έχουν χρησιμοποιηθεί για τον αποκλεισμό του μονοπατιού του VEGF: αναστολείς συνδέτη VEGF, οι οποίοι αναστέλλουν τη δέσμευση του VEGF στον VEGFR, εμποδίζοντας έτσι την ενεργοποίησή του (μπεβασιζουμάμπη και αφλιβερσέπτη), ή αναστολείς κινάσης τυροσίνης (Tyrosine Kinase Inhibitors, TKI), οι οποίοι μπλοκάρουν την ενδοκυτταρική περιοχή του VEGFR (sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib). Στα νεφρά, ο VEGF εκφράζεται στα ποδοκύτταρα και διατηρεί έναν εκλεκτικό φραγμό έναντι των μακρομορίων (Mena, Pulido & Guillen – Ponce, 2010). Ο VEGF επηρεάζει επίσης την αρτηριακή πίεση μέσω της υπέρ – ρύθμισης του μονοξειδίου του αζώτου και της προκαλούμενης από την προστακυκλίνη αγγειοδιαστολής. Οι anti-VEGFs και οι TKIs συσχετίζονται με υπέρταση και πρωτεϊνουρία με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Η πρωτεϊνουρία γενικά επιλύεται με τη διακοπή της θεραπείας. Επιπλέον, επιπλοκές όπως νεφρωσικό σύνδρομο, νεφρική ανεπάρκεια ή μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία απαιτούν άμεση διακοπή της θεραπείας (Overkleeft et al., 2010).

3.5.7 Αναστολείς των υποδοχέων του επιθηλιακού αυξητικού παράγοντα

Οι αναστολείς των υποδοχέων του επιθηλιακού αυξητικού παράγοντα (Epithelial Growth Factor Receptor, EGFR) χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του μη – μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα. Τα μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν τον EGFR (cetuximab, panitumumab) οδηγούν σε απώλεια μαγνησίου και υπομαγνησισαιμία. Περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς αναπτύσσουν υπομαγνησισαιμία με 5% cetuximab, < 0,9 mg / dL. Παράγοντες κινδύνου για υπομαγνησισαιμία περιλαμβάνουν τη διάρκεια της θεραπείας, τη μεγαλύτερη ηλικία και τα βασικά επίπεδα μαγνησίου. Συνήθως η νεφρική απώλεια μαγνησίου βελτιώνεται περίπου εντός 6 εβδομάδων μετά την αναστολή του αναστολέα EGFR (Perazella, 2012).

3.6 Ιωδιούχα σκιαγραφικά

Η ενδοφλέβια χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών είναι απαραίτητη για διάφορες διαγνωστικές και επεμβατικές ακτινολογικές διαδικασίες. Η επαγόμενη από τα σκιαγραφικά μέσα νεφροπάθεια (Contrast – Induced Nephropathy, CIN), μια πολύ γνωστή επιπλοκή που σχετίζεται με ιωδιούχα σκιαγραφικά, είναι μία από τις πιο συχνές αιτίες ενδοноσοκομειακής AKI. Η CIN κλασικά παρουσιάζεται με αύξηση της κρεατινίνης ορού εντός των πρώτων 24 – 48 ωρών από την έκθεση. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η AKI είναι αναστρέψιμη και η κρεατινίνη του ορού επιστρέφει στην αρχική της τιμή εντός 7 – 10 ημερών (Murphy, Barrett Parfrey, 2000). Υπάρχουν πολλοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην επαγόμενη από ιωδιούχα σκιαγραφικά AKI. Αμέσως μετά τη χορήγηση, η έντονη αγγειοσυστολή των νεφρικών προσαγωγών αρτηριδίων προκαλεί την αρχική προσβολή. Αυτή η επίδραση μπορεί να οδηγήσει σε υποξία του νεφρικού μυελού και επακόλουθη οξεία σωληναριακή νέκρωση. Ένας άλλος μηχανισμός για την πρόκληση AKI είναι η ωσμωτική νέφρωση. Αρκετοί παράγοντες συμβάλλουν στον κίνδυνο και την σοβαρότητα της CIN (Πίνακας 7) (Mehran & Nikolsky, 2006).

Πίνακας 7: Σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για νεφροπάθεια που προκαλείται από σκιαγραφικά μέσα.
Πηγή: Pazhayattil & Shirali, 2014

Patient factors

- Volume depletion or low effective circulatory volume
- Congestive heart failure
- Preexisting kidney disease
- Anemia
- Diabetes mellitus
- Older age group

Procedure- and contrast media-related risk factors

- Emergency procedures in critically ill patient
 - Need for circulatory support (intra-aortic balloon pump, vasopressors)
 - Total dose of contrast agent
 - Need for repeated procedures with <2 days in between
 - High viscosity of contrast agent
 - Intra-arterial administration
-

Ο κίνδυνος CIN μπορεί να μετριαστεί με ορισμένες προληπτικές στρατηγικές. Η ενδοφλέβια ενυδάτωση πριν και μετά από την έκθεση σε ιωδιούχα σκιαγραφικά είναι ο ακρογωνιαίος λίθος για την πρόληψη της επίπτωσης της CIN. Εντούτοις, υπάρχει διαμάχη σχετικά με την κατάλληλη επιλογή ενδοφλέβιας χορήγησης υγρών. Πολλές τυχαιοποιημένες δοκιμές έχουν συγκρίνει το όφελος της έγχυσης ισοτονικού διττανθρακικού νατρίου έναντι της έγχυσης ισοτονικού φυσιολογικού ορού. Τα αποτελέσματα είναι μεταβλητά και δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία που να ευνοούν την έγχυση διττανθρακικού νατρίου (Brar et al., 2009). Ένας άλλος συχνά χρησιμοποιούμενος προφυλακτικός παράγοντας είναι το αντιοξειδωτικό φάρμακο N – ακετυλοκυστεΐνη (N – acetylcysteine, NAC). Αποτελέσματα από μία κλινική δοκιμή κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η NAC δεν έχει κανένα όφελος στην πρόληψη της CIN (ACT Investigators, 2011). Αντίθετα, παλαιότερα δεδομένα φαίνεται να δείχνουν πιθανά οφέλη (Miner et al., 2004; Terpel et al., 2000). Ως εκ τούτου, τα διαθέσιμα στοιχεία είναι αντικρουόμενα και τα οφέλη της NAC δεν έχουν ακόμη αποδειχθεί, αν και μελλοντικές δοκιμές μπορεί να δώσουν σαφείς απαντήσεις (Weisbord et al., 2013). Παρά την έλλειψη στοιχείων, η NAC εξακολουθεί να χρησιμοποιείται ευρέως, κυρίως λόγω του ευνοϊκού προφίλ φαρμακολογικής ασφάλειας, του χαμηλού κόστους και της ευκολία διαχείρισης της. Άλλες προληπτικές στρατηγικές περιλαμβάνουν την αποφυγή ταυτόχρονης χρήσης νεφροτοξικών φαρμάκων, τον περιορισμό του όγκου του σκιαγραφικού μέσου, την αποφυγή της επαναλαμβανόμενης έκθεσης σε σκιαγραφικά μέσα και την επίτευξη αιμοδυναμικής σταθερότητας πριν από τη δοκιμή ή τη διαδικασία (Pazhayattil & Shirali, 2014).

3.7 Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες

Η τακρόλιμους και η κυκλοσπορίνη είναι ευρέως χρησιμοποιούμενοι αναστολείς καλσινευρίνης (Calcineurin Inhibitors, CNIs) και θεωρούνται ο ακρογωνιαίος λίθος της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας μετά από μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων. Οι CNIs διαθέτουν ένα πολύ στενό θεραπευτικό παράθυρο και είναι ευπαθείς σε πολλαπλές αλληλεπιδράσεις φαρμάκου – φαρμάκου, οι οποίες συχνά οδηγούν σε τοξικά επίπεδα φαρμάκου στον ορό. Η νεφροτοξικότητα που σχετίζεται με τους CNIs εμφανίζεται με πολλαπλούς τρόπους (Neasens, Kuypers & Sarwal, 2009). Η οξεία τοξικότητα συνήθως σχετίζεται με τροποποιημένη αιμοδυναμική στα νεφρά δευτερογενώς στην αγγειοσυστολή των προσαγωγών αρτηριδίων.

Σπάνια, η AKI θα μπορούσε επίσης να προκληθεί από θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια. Η μακροχρόνια έκθεση σε CNIs μπορεί να προκαλέσει διάμεση ίνωση και σωληναριακή ατροφία, οδηγώντας σε CKD (Nankivell et al., 2003; Pazhayattil & Shirali, 2014).

Συζήτηση

Τα νεφρά εκτίθενται συχνά σε φάρμακα ή / και τοξικούς μεταβολίτες, και ως εκ τούτου αποτελούν κοινή θέση για φαρμακολογική τοξικότητα. Η επαγόμενη από τα φάρμακα νεφροτοξικότητα είναι μία από τις κύριες αιτίες της AKI, παγκοσμίως. Εκτός από την επαγωγή της ανάπτυξης AKI, η χρόνια φαρμακολογική τοξικότητα μπορεί, σε ορισμένες περιπτώσεις, να οδηγήσει σε CKD και ESKD. Τα φάρμακα μπορούν επίσης να επηρεάσουν τους φυσιολογικούς μηχανισμούς μεταφοράς στα νεφρά, και να οδηγήσουν σε μια ποικιλία ηλεκτρολυτικών και οξεοβασικών διαταραχών. Όταν υπάρχουν σημεία νεφρικής δυσλειτουργίας, αρχικά θα πρέπει να επανεξεταστεί προσεκτικά η λίστα φαρμάκων του ασθενή για πιθανούς νεφροτοξικούς παράγοντες. Σε περιπτώσεις επαγόμενης από φάρμακα AIN, η άμεση απόσυρση του αιτιολογικού παράγοντα γενικά οδηγεί σε νεφρική ανάκαμψη. Αν και τα στοιχεία είναι ανάμεικτα και βασίζονται κυρίως σε αναδρομικά δεδομένα, σε ορισμένες περιπτώσεις σοβαρής AIN, η πρόληψη χρήση στεροειδών μπορεί να είναι ευεργετική (Clarkson et al., 2004; Gonzalez et al., 2008). Στις περισσότερες περιπτώσεις η νεφροτοξικότητα οδηγεί σε διακοπή του αιτιολογικού φαρμάκου, περιορίζοντας έτσι τις θεραπευτικές επιλογές. Επομένως, η πρόληψη της νεφροτοξικότητας θα πρέπει να αποτελεί την πρώτη γραμμή των προσεγγίσεων που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της επαγόμενης από τα φάρμακα AKI (Pazhayattil & Shirali, 2014).

Μία από τις μεγαλύτερες προκλήσεις έγκειται στην ικανότητα των κλινικών γιατρών να αναγνωρίσουν τη νεφροτοξικότητα στα αρχικά της στάδια. Η παρακολούθηση των επιπέδων κρεατινίνης ορού και BUN είναι μια αναποτελεσματική μέθοδος για τους ακόλουθους λόγους: 1) η αύξηση της κρεατινίνης ορού και του BUN είναι ένα καθολικό εύρημα στην AKI και δεν αποκαλύπτει την αιτιολογία, η οποία μπορεί να καθυστερήσει ή να προκαλέσει σύγχυση στη διάγνωση και 2) μέχρι τη στιγμή της αύξησης αυτών των δεικτών έχει επέλθει ήδη νεφρική βλάβη. Πρόσφατα, έχει αναγνωριστεί μια ποικιλία νέων βιοδεικτών, οι οποίοι επιτρέπουν την έγκαιρη ανίχνευση της νεφρικής βλάβης. Ορισμένοι βιοδείκτες μπορούν επίσης να διαφοροποιήσουν τη θέση της βλάβης (για παράδειγμα, σπειραματική βλάβη έναντι σωληναριακής βλάβης), επιτρέποντας έτσι την ακριβέστερη αναγνώριση του αιτιολογικού φαρμάκου (Van Meer et al., 2014). Καθώς εκλείπουν κλινικά δεδομένα για την επαγόμενη από τα φάρμακα νεφροτοξικότητα συνιστάται συνεχής έρευνα στον τομέα των νεφρικών βιοδεικτών, δεδομένου ότι δύναται να προσφέρουν στους κλινικούς γιατρούς περισσότερα ευαίσθητα και ειδικά εργαλεία που θα

βοηθήσουν στην ανίχνευση της επαγόμενης από τα φάρμακα νεφροτοξικότητας στα αρχικά της στάδια, επιτρέποντας έτσι την έγκαιρη παρέμβαση (Pazhayattil & Shirali, 2014).

Συμπεράσματα

- Ο πιο αποτελεσματικός τρόπος για την πρόληψη της επαγόμενης από τα φάρμακα νεφροτοξικότητας είναι η αποφυγή της χρήσης ενός δυνητικού νεφροτοξικού φαρμάκου
- Πρέπει να εξετάζεται πάντα η χρήση ενός μη – νεφροτοξικού φαρμάκου έναντι ενός φαρμάκου με γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες όσον αφορά τη νεφρική λειτουργία
- Σε ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο νεφρικής βλάβης συνιστάται η επιλογή μιας διαγνωστικής εξέτασης που δεν απαιτεί τη χρήση νεφροτοξικού παράγοντα
- Απαιτείται η αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας πριν και περιοδικά μετά τη χορήγηση ενός δυνητικού νεφροτοξικού φαρμάκου
- Συνιστάται η εξασφάλιση επαρκούς ενυδάτωσης και αναπλήρωσης νατρίου πριν από την σύσταση ενός δυνητικά νεφροτοξικού φαρμάκου
- Απαιτείται η χορήγηση σωστής δοσολογίας φαρμάκου σύμφωνα με την προϋπάρχουσα δυσλειτουργία οργάνων, την κατάσταση εξωκυτταρικού όγκου και των ειδικών πτυχών της φαρμακοκινητικής του φαρμάκου
- Θα πρέπει πάντα να ελέγχονται στρατηγικές για την πρόληψη ή την μείωση της επαγόμενης από τα φάρμακα νεφροτοξικότητας

Βιβλιογραφία

- ACT Investigators. Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: main results from the randomized Acetylcysteine for Contrast-induced Nephropathy Trial (ACT). *Circulation*. 2011;124(11):1250–1259
- Aggarwal KP, Narula S, Kakkar M, Tandon C. Nephrolithiasis: Molecular mechanism of renal stone formation and the critical role played by modulators. *BioMed Res Int* 2013;2013: 292953
- Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: A population-based cohort study. *CMAJ Open* 2015;3: E166–E171
- Aronoff GR. *Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults and Children*. 5th ed. Philadelphia, Pa.: American College of Physicians, 2007
- Arora P, Gupta A, Golzy M, et al. Proton pump inhibitors are associated with increased risk of development of chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2016;17: 112
- Augusto JF, Sayegh J, Simon A, et al. A case of sulphasalazine-induced DRESS syndrome with delayed acute interstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(9):2940–2942.
- Awdishu L, Bouchard J. How to optimize drug delivery in renal replacement therapy. *Semin Dial*. 2011;24(2):176–82
- Awdishu L, Mehta RL. The 6R's of drug induced nephrotoxicity. *BMC Nephrol*. 2017 Apr 3;18(1):124
- Balakumar P, Rohilla A, Thangathirupathi A. Gentamicin induced nephrotoxicity: Do we have a promising therapeutic approach to blunt it? *Pharmacol Res* 2010;62: 179–186
- Banday AA, Farooq N, Priyamvada S, et al. Time dependent effects of gentamicin on the enzymes of carbohydrate metabolism, brush border membrane and oxidative stress in rat kidney tissues. *Life Sci* 2008;82: 450–459
- Basile D, Anderson M, Sutton T. Pathophysiology of Acute Kidney Injury. *Compr Physiol*. 2012;2(2):1303–53
- Bellomo R, See EJ. Novel renal biomarkers of acute kidney injury and their implications. *Intern Med J* 2021;51: 316–318
- Berney-Meyer L, Hung N, Slatter T, et al. Omeprazole-induced acute interstitial nephritis: A possible Th1-Th17-mediated injury? *Nephrology (Carlton)* 2014;19: 359–365

- Blair M, Cote JM, Cotter A, et al. Nephrotoxicity from vancomycin combined with piperacillin tazobactam: A comprehensive review. *Am J Nephrol* 2021;52: 85–97
- Blank ML, Parkin L, Paul C, Herbison P. A nationwide nested case–control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use. *Kidney Int.* 2014;86(4):837–44.
- Bragadottir G, Redfors B, Ricksten SE. Assessing glomerular filtration rate (GFR) in critically ill patients with acute kidney injury - true GFR versus urinary creatinine clearance and estimating equations. *Crit Care.* 2013;17(3):R108
- Brar SS, Hiremath S, Dangas G, et al. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced-acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(10):1584–1592
- Cacoub P, Musette P, Descamps V, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med.* 2011;124(7):588–597
- Carmody JB, Charlton JR. Short-term gestation, long-term risk: prematurity and chronic kidney disease. *Pediatrics.* 2013;131(6): 1168–1179.
- Cartin-Ceba R, Kashiouris M, Plataki M, et al. Risk factors for development of acute kidney injury in critically ill patients: a systematic review and meta analysis of observational studies. *Crit Care Res Pract* 2012;2012:691013
- Cavanaugh C, Perazella MA. Urine sediment examination in the diagnosis and management of kidney disease: Core curriculum 2019. *Am J Kidney Dis* 2019;73: 258–272
- Chawla LS, Eggers PW, Star RA, et al. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med* 2014;371:58–66.
- Chowdry AM, Azad H, Mir I, et al. Drug-induced acute interstitial nephritis: prospective randomized trial comparing oral steroids and high-dose intravenous pulse steroid therapy in guiding the treatment of this condition. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2018;29: 598–607
- Chu R, Li C, Wang S, et al. Assessment of KDIGO definitions in patients with histopathologic evidence of acute renal disease. *Clin J American Soc Nephrol.* 2014;9(7):1175–82
- Clarkson MR, Giblin L, O’Connell FP, et al. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(11):2778–2783.
- Colares VS, Oliveira RB, Abdulkader RC. Nephrotoxicity of vancomycin in patients with normal serum creatinine. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(12):3608

- Costa JAC da, Vieira-Neto OM, Neto MM. Insuficiência renal aguda. *Medicina*. 2003;36:307-324
- Daudon M, Frochot V, Bazin D, Jungers P. Drug-induced kidney stones and crystalline nephropathy: Pathophysiology, prevention and treatment. *Drugs* 2018;78: 163–201
- Davis SL, Scheetz MH, Bosso JA, et al. Adherence to the 2009 consensus guidelines for vancomycin dosing and monitoring practices: a cross-sectional survey of U.S. hospitals. *Pharmacotherapy*. 2013;33(12):1256–63.
- Dooley MJ, Singh S, Rischin D. Rounding of low serum creatinine levels and consequent impact on accuracy of bedside estimates of renal function in cancer patients. *Br J Cancer*. 2004;90(5):991–5.
- Dubrovskaya Y, Prasad N, Lee Y, et al. Risk factors for nephrotoxicity onset associated with polymyxin B therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(6):1903-1907
- Ejaz AA, Mohandas R. Are diuretics harmful in the management of acute kidney injury? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014;23(2):155–60.
- Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2008;358(11):1129–36
- Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care*. 2006;10(1):R27
- Farry JK, Flombaum CD, Latcha S. Long term renal toxicity of ifosfamide in adult patients—5 year data. *Eur J Cancer*. 2012;48(9):1326-1331
- Fernandez-Fernandez B, Montoya-Ferrer A, Sanz AB, et al. Tenofovir nephrotoxicity: 2011 update. *AIDS Res Treat* 2011;2011: 354908
- Fernandez-Juarez G, Perez JV, Caravaca-Fontan F, et al. Duration of treatment with corticosteroids and recovery of kidney function in acute interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13: 1851–1858
- Filippone EJ, Kraft WK, Farber JL. The nephrotoxicity of vancomycin. *Clin Pharmacol Ther* 2017;102: 459–469
- Fournier JP, Sommet A, Durrieu G, et al. Drug interactions between antihypertensive drugs and non-steroidal anti-inflammatory agents: a descriptive study using the French pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol* 2014;28: 230–5.
- Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 2013;369(20):1892–1903.

- Fu N, Li X, Yang S, et al. Risk score for the prediction of contrast-induced nephropathy in elderly patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Angiology*. 2013;64(3):188–94.
- Fux CA, Simcock M, Wolbers M, et al. Tenofovir use is associated with a reduction in calculated glomerular filtration rates in the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther*. 2007;12(8):1165–73.
- Gandhi S, Fleet JL, Bailey DG, et al. Calcium channel blocker-clarithromycin drug interactions and acute kidney injury. *JAMA*. 2013;310(23):2544–53
- Gao YM, Li D, Cheng H, Chen YP. Derivation and validation of a risk score for contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization in Chinese patients. *Clin Exp Nephrol*. 2014;8(6):892–8
- Goldstein SL, Jaber BL, Faubel S, et al. Acute Kidney Injury Advisory Group of American Society of Nephrol. Aki transition of care: a potential opportunity to detect and prevent CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:476–83.
- González E, Gutiérrez E, Galeano C, et al. Grupo Madrileño De Nefritis Intersticiales. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int*. 2008;73(8):940–946
- Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney inter*. 2012;2:1–138.
- Gupta S, Short SAP, Sise ME, et al. Acute kidney injury in patients treated with immune check point inhibitors. *J Immunother Cancer* 2021;9: e003467
- Hanrahan TP, Harlow G, Hutchinson J, et al. Vancomycin-Associated Nephrotoxicity in the Critically Ill: A Retrospective Multivariate Regression Analysis. *Crit Care Med*. 2014;42(12):2527–36
- Hara M, Suganuma A, Yanagisawa N, et al. Atazanavir nephrotoxicity. *Clin Kidney J* 2015;8: 137–142
- Herlitz LC, D’Agati VD, Markowitz GS. Crystalline nephropathies. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136: 713–720
- Herlitz LC, Mohan S, Stokes MB, et al. Tenofovir nephrotoxicity: Acute tubular necrosis with distinctive clinical, pathological, and mitochondrial abnormalities. *Kidney Int* 2010;78: 1171–1177
- Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, et al. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med*. 2006;166(19):2138–2144
- Hori Y, Aoki N, Kuwahara S, et al. Megalin blockade with cilastatin suppresses drug-induced nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol* 2017;28: 1783–1791

- Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015;41(8):1411–23
- Hoste EAJ, Clermont G, Kersten A, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: A cohort analysis. *Crit Care.* 2006;10(3):1–10
- Hu S, Leblanc AF, Gibson AA, et al. Identification of OAT1/OAT3 as contributors to cisplatin toxicity. *Clin Transl Sci* 2017;10: 412–420
- Hughes P. Classification Systems for Acute Kidney Injury. *Medscape Ref.* 2014;1:1-10
- Iff S, Craig JC, Turner R, et al. Reduced estimated GFR and cancer mortality. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(1):23-30
- Izquierdo MJ, Gomez-Alamillo C, Ortiz F, et al. Acute renal failure associated with use of inhaled tobramycin for treatment of chronic airway colonization with *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Nephrol.* 2006;66(6):464-467
- Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Launay-Vacher V, et al. Gem citabine-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(11):3038-3045
- Izzedine H, Thibault V, Valantin MA, et al. Tenofovir/probenecid combination in HIV/ HBV-coinfected patients: How to escape Fanconi syndrome recurrence? *AIDS* 2010;24: 1078–1079
- Jia Y, Su T, Gu Y, et al. HLA-DQA1,-DQB1, and-DRB1 alleles associated with acute tubulointerstitial nephritis in a Chinese population: A single-center cohort study. *J Immunol* 2018;201: 423–431
- Kane-Gill SL, Forsberg EA, Verrico MM, et al. Comparison of three pharmacovigilance algorithms in the ICU setting: a retrospective and prospective evaluation of ADRs. *Drug Saf* 2012;35:645–53
- Kane-Gill SL, Goldstein SL. Drug-Induced Acute Kidney Injury: A Focus on Risk Assessment for Prevention. *Crit Care Clin.* 2015 Oct;31(4):675-84
- Kane-Gill SL, Kirisci L, Verrico MM, et al. Analysis of risk factors for adverse drug events in critically ill patients. *Crit Care Med* 2012;40:823–8.
- Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(1):1-10
- Kellum JA, Sileanu FE, Murugan R, et al. Classifying AKI by Urine Output versus Serum Creatinine Level. *J Am Soc Nephrol.* 2015 Sep;26(9):2231-8.

- Khan S, Loi V, Rosner MH. Drug-Induced Kidney Injury in the Elderly. *Drugs and Aging*. 2017;34(10):729–41.
- Khrunin AV, Moisseev A, Gorbunova V, Limborska S. Genetic polymorphisms and the efficacy and toxicity of cisplatin-based chemotherapy in ovarian cancer patients. *Pharmacogenomics J*. 2010;10(1): 54–61
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int* 2012;2(suppl 1):1–138
- Kintzel PE. Anticancer drug-induced kidney disorders. *Drug Saf*. 2001;24(1):19-38
- Klepser DG, Collier DS, Cochran GL. Proton pump inhibitors and acute kidney injury: a nested case–control study. *BMC Nephrol*. 2013;14:150.
- Knauf F, Asplin JR, Granja I, et al. NALP3-mediated inflammation is a principal cause of progressive renal failure in oxalate nephropathy. *Kidney Int* 2013;84: 895–901
- Kohli HS, Bhaskaran MC, Muthukumar T, et al. Treatment-related acute renal failure in the elderly: a hospital-based prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:212–7
- Labarga P, Barreiro P, Martin-Carbonero L, et al. Kidney tubular abnormalities in the absence of impaired glomerular function in HIV patients treated with tenofovir. *AIDS* 2009;23: 689–696
- Lameire N, Vanbiesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet*. 2005;365:417–30
- Langer T, Stohr W, Bielack S, et al. Late effects surveillance system for sarcoma patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;42(4):373–9
- Lapi F, Azoulay L, Yin H, et al. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ* 2013;346:e8525.
- Latcha S, Jaimes EA, Patil S, et al. Long-term renal outcomes after cisplatin treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11: 1173–1179
- Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA Intern Med* 2016;176: 238–246
- Lee W, Kim RB. Transporters and renal drug elimination. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2004;44:137–166

- Levi TM, De Souza SP, De Magalhães JG, et al. Comparação dos critérios RIFLE, AKIN e KDIGO quanto à capacidade de predição de mortalidade em pacientes graves. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013;25(4):290–6
- Lin JS, Mamlouk O, Selamet U, et al. Infliximab for the treatment of patients with checkpoint inhibitor-associated acute tubular interstitial nephritis. *OncoImmunology* 2021;10: 1877415
- Liu BC, Tang RN, Liu ZH. Current clinical research of acute kidney injury in China. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(9):1268–71
- Lopes JA, Fernandes P, Jorge S, et al. Acute kidney injury in intensive care unit patients: A comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications. *Crit Care*. 2008;12(4):1–8.
- Lopes JA, Jorge S. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: A critical and comprehensive review. *Clin Kidney J*. 2013;6(1):8–14
- López-Hernández FJ, López-Novoa JM. The lord of the ring: Mandatory role of the kidney in drug therapy of hypertension. *Pharmacol Ther*. 2006;111(1):53–80.
- Lopez-Novoa JM, Quiros Y, Vicente L, et al. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. *Kidney Int*. 2011;79(1):33–45
- Lucena MI, Andrade RJ, Cabello MR, et al. Aminoglycoside-associated nephrotoxicity in extrahepatic obstructive jaundice. *J Hepatol*. 1995;22(2):189–196
- Luciano RL, Perazella MA. Crystalline-induced kidney disease: A case for urine microscopy. *Clin Kidney J* 2015;8: 131–136
- Makris K, Spanou L. Acute kidney injury: Diagnostic approaches and controversies. *Clin Biochem Rev*. 2016;27(4):153–75
- Manohar S, Leung N. Cisplatin nephrotoxicity: A review of the literature. *J Nephrol* 20018;31: 15–25
- Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson Jr AJ, et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease-a clinical update from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2011;80(11):1122–37
- Medrano C, Oberic L, Puisset F, et al. Life-threatening complications after high-dose methotrexate and the benefits of glucaridase as salvage therapy: A cohort study of 468 patients. *Leuk Lymphoma* 2021;62: 846–853

- Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int Suppl.* 2006(100):S11–S15
- Mehta RL, Awdishu L, Davenport A, et al. Phenotype standardization for drug-induced kidney disease. *Kidney Int.* 2015;88(2):226–34
- Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, et al. Spectrum of acute kidney failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int* 2004;66:1613–21.
- Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, et al. Program to Improve Care in Acute Renal Disease. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int.* 2004;66(4):1613–1621.
- Mena AC, Pulido EG, Guillén-Ponce C. Understanding the molecular-based mechanism of action of the tyrosine kinase inhibitor: sunitinib. *Anticancer Drugs.* 2010;21(suppl 1):S3–S11
- Menon S, Kirkendall ES, Nguyen H, et al. Acute kidney injury associated with high nephrotoxic medication exposure leads to chronic kidney disease after 6 months. *J Pediatr* 2014;165:522–7.e2.
- Miner SE, Dzavik V, Nguyen-Ho P, et al. N-acetylcysteine reduces contrast-associated nephropathy but not clinical events during long term follow-up. *Am Heart J.* 2004;148:690–695
- Moffett BS, Goldstein SL. Acute kidney injury and increasing nephrotoxic medication exposure in noncritically-ill children. *Clin J American Soc Nephrol.* 2011;6(4):856–63
- Moledina DG, Perazella MA. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12: 2046–2049
- Moledina DG, Perazella MA. Proton pump inhibitors and CKD. *J Am Soc Nephrol* 2016;27: 2926–2928
- Moledina DG, Perazella MA. Treatment of drug-induced acute tubulointerstitial nephritis: The search for better evidence. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13: 1785–1787
- Moledina DG, Wilson FP, Kukova L, et al. Urine interleukin-9 and tumor necrosis factor- α for prognosis of human acute interstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2020;36: 1851–1858
- Moledina DG, Wilson FP, Pober JS, et al. Urine TNF- α and IL-9 for clinical diagnosis of acute interstitial nephritis. *JCI Insight* 2019;4: e127456
- Moore PK, Hsu RK, Liu KD. Management of Acute Kidney Injury: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* 2018;72(1):136–48.

- Motwani SS, McMahon GM, Humphreys BD, et al. Development and validation of a risk prediction model for acute kidney injury after the first course of cisplatin. *J Clin Oncol* 2018;36: 682–688
- Moyle G. Mechanisms of HIV and nucleoside reverse transcriptase inhibitor injury to mitochondria. *Antivir Ther* 2005;10 [Suppl 2]: M47–M52
- Mulay SR, Evan A, Anders HJ. Molecular mechanisms of crystal-related kidney inflammation and injury. Implications for cholesterol embolism, crystalline nephropathies and kidney stone disease. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29: 507–514
- Mulay SR, Shi C, Ma X, Anders HJ. Novel insights into crystal-induced kidney injury. *Kidney Dis* 2018;4: 49–57
- Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, et al. Clinical characteristics, causes and outcomes of acute interstitial nephritis in the elderly. *Kidney Int* 2015;87: 458–464
- Muriithi AK, Nasr SH, Leung N. Utility of urine eosinophils in the diagnosis of acute interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8: 1857–1862
- Murphy SW, Barrett BJ, Parfrey PS. Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(1):177–182.
- Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(2):481–508
- Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, et al. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med*. 2003;349(24):2326–2333
- Nigwekar SU, Waikar SS. Diuretics in acute kidney injury. *Semin Nephrol*. 2011;31(6):523–34.
- Nissim I, Horyn O, Daikhin Y, et al. Ifosfamide-induced nephrotoxicity: Mechanism and prevention. *Cancer Res* 2006;66: 7824–7831
- Oliveira JF, Silva CA, Barbieri CD, et al. Prevalence and risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity in intensive care units. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(7):2887–2891
- Overkleeft EN, Goldschmeding R, van Reekum F, et al. Nephrotic syndrome caused by the angiogenesis inhibitor sorafenib. *Ann Oncol*. 2010;21(1):184–185
- Palmer BF. Renal dysfunction complicating the treatment of hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1256–1261

- Paquette F, Bernier-Jean A, Brunette V, et al. Acute kidney injury and renal recovery with the use of aminoglycosides: A large retrospective study. *Nephron* 2015;131: 153–160
- Patzner L. Nephrotoxicity as a cause of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(12):2159–2173.
- Pazhayattil GS, Shirali AC. Drug – induced impairment of renal function. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease* 2014;7:457-468
- Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat Rev Nephrol* 2010;6: 461–470, 2010
- Perazella MA, Moeckel GW. Nephrotoxicity from chemo therapeutic agents: Clinical manifestations, pathobiology, and prevention/therapy. *Semin Nephrol* 2010;30: 570–581
- Perazella MA, Rosner MH. Drug-Induced Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022 Aug;17(8):1220-1233.
- Perazella MA, Shirali AC. Immune checkpoint inhibitor nephrotoxicity: What do we know and what should we do? *Kidney Int* 2020;97: 62–74
- Perazella MA. Onco-nephrology: renal toxicities of chemotherapeutic agents. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(10):1713-1721
- Perazella MA. Renal vulnerability to drug toxicity. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(7):1275–1283.
- Perazella MA. Drug-induced acute kidney injury: Diverse mechanisms of tubular injury. *Curr Opin Crit Care* 2019;25: 550–557
- Perazella MA. Pharmacology behind common drug nephrotoxicities. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13: 1897–1908
- Picard D, Janela B, Descamps V, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a multiorgan antiviral T cell response. *Sci Transl Med*. 2010;2(46):46ra62
- Pinto B, Dhir V, Krishnan S, Nada R. Leflunomide-induced DRESS syndrome with renal involvement and vasculitis. *Clin Rheumatol*. 2013;32(5):689–693
- Pogue JM, Lee J, Marchaim D, et al. Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system. *Clin Infect Dis*. 2011;53(9):879-884

- Prendecki M, Tanna A, Salama AD, et al. Long-term outcome in biopsy-proven acute interstitial nephritis treated with steroids. *Clin Kidney J* 2017;10: 233–239
- Prieto-García L, Pericacho M, Sancho-Martínez SM, et al. Mechanisms of triple whammy acute kidney injury. *Pharmacol Ther.* 2016;167:132–45
- Rahman M, Shad F, Smith MC. Acute Kidney Injury: A Guide to Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2012;7(86):631–9
- Ray AS, Cihlar T, Robinson KL, et al. Mechanism of active renal tubular efflux of tenofovir. *Antimicrob Agents Chemo ther* 2006;50: 3297–3304
- Raza MN, Hadid M, Keen CE, et al. Acute tubulointerstitial nephritis, treatment with steroid and impact on renal outcomes. *Nephrology (Carlton)* 2012;17: 748–753
- Rees VE, Bulitta JB, Oliver A, et al. Resistance suppression by high-intensity, short-duration aminoglycoside exposure against hypermutable and non-hypermutable *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother.* 2016
- Rewa O, Bagshaw SM. Acute kidney injury-epidemiology, outcomes and economics. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:193–207
- Rigatto MH, Behle TF, Falci DR, et al. Risk factors for acute kidney injury (AKI) in patients treated with polymyxin B and influence of AKI on mortality: a multicentre prospective cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(5):1552-1557
- Rodriguez-Novoa S, Labarga P, Soriano V, et al. Predictors of kidney tubular dysfunction in HIV infected patients treated with tenofovir: A pharmacogenetic study. *Clin Infect Dis* 2009;48: e108–e116
- Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adults summary of consensus recommendations from the American society of health-system pharmacists, the infectious diseases society of America, and the society of infectious diseases pharmacists. *Pharmacotherapy.* 2009;29(11):1275–9
- Schentag JJ, Cerra FB, Plaut ME. Clinical and pharmacokinetic characteristics of aminoglycoside nephrotoxicity in 201 critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1982;21(5):721–6
- Schneider V, Lévesque LE, Zhang B, et al. Association of selective and conventional nonsteroidal antiinflammatory drugs with acute renal failure: a population-based, nested case-control analysis. *Am J Epidemiol.* 2006;164(9):881–889

- Seethapathy H, Zhao S, Chute DF, et al. The incidence, causes, and risk factors of acute kidney injury in patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14: 1692–1700
- Sgura FA, Bertelli L, Monopoli D, et al. Mehran contrast-induced nephropathy risk score predicts short- and long-term clinical outcomes in patients with ST-elevation-myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3(5):491–8.
- Shah SR, Tunio SA, Arshad MH, et al. Acute Kidney Injury Recognition and Management: A Review of the Literature and Current Evidence. *Glob J Health Sci.* 2015;8(5):120
- Skinner R, Pearson AD, English MW, et al. Cisplatin dose rate as a risk factor for nephrotoxicity in children. *Br J Cancer.* 1998;77(10):1677–82
- Slade H, Mulroy E, Ussher J, et al. Sulfadiazine-induced crystal nephropathy: A new ‘old’ problem. *Nephrology (Carlton)* 2015; 20: 511
- Smithburger PL, Seybert AL, Armahizer MJ, et al. QT prolongation in the intensive care unit: commonly used medications and the impact of drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Saf* 2010;9:699–712
- Spanou Z, Keller M, Britschgi M, et al. Involvement of drug-specific T cells in acute drug-induced interstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2006;17: 2919–2927
- Sury K, Perazella MA. The changing face of human immunodeficiency virus-mediated kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2019;26: 185–197
- Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, et al. World incidence of AKI: A meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(9):1482–93
- Taber SS, Mueller BA. Drug-associated renal dysfunction. *Crit Care Clin* 2006;22: 357–74
- Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, et al. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med.* 2000;343: 180–184.
- Thadani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med.* 1996;334:1448– 60
- Tziakas D, Chalikias G, Stakos D, et al. Validation of a new risk score to predict contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2014;113(9):1487–93.
- Tziakas D, Chalikias G, Stakos D, et al. Development of an easily applicable risk score model for contrast-induced nephropathy prediction after percutaneous coronary intervention: a novel approach tailored to current practice. *Int J Cardiol.* 2013;163(1):46–55.

- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005;294(7):813–8.
- Uchino S. The epidemiology of acute renal failure in the world. *Curr Opin Crit Care* 2006;12:538–43
- Valluri A, Hetherington L, Mcquarrie E, et al. Acute tubulointerstitial nephritis in Scotland. *QJM* 2015;108: 527–532
- van Meer L, Moerland M, Cohen AF, Burggraaf J. Urinary kidney biomarkers for early detection of nephrotoxicity in clinical drug development. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(6):947–957
- Waikar SS, Liu KD, Chertow GM. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(3): 844–861
- Walsh SA, Creamer D. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking. *Clin Exp Dermatol*. 2011;36(1):6–11
- Weisbord SD, Gallagher M, Kaufman J, et al. Prevention of contrast induced AKI: a review of published trials and the design of the prevention of serious adverse events following angiography (PRESERVE) Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(9):1618–1631.
- Wendt R, Schliecker J, Beige J. Inflammatory leucocyte infiltrates are associated with recovery in biopsy-proven acute interstitial nephritis: A 20-year registry-based case series. *Clin Kidney J* 2019;12: 814–820
- Wi J, Ko YG, Shin DH, et al. Prediction of contrast-induced nephropathy with persistent renal dysfunction and adverse long-term outcomes in patients with acute myocardial infarction using the Mehran risk score. *Clin Cardiol*. 2013;36(1):46–53
- Wicklow BA, Ogborn MR, Gibson IW, et al. Biopsy-proven acute tubular necrosis in a child attributed to vancomycin intoxication. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(8):1194–1196
- Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist*. 2006;11(6):694–703
- Wile D. Diuretics: A review. *Ann Clin Biochem*. 2012;49(5):419–31.
- Winter MA, Guhr KN, Berg GM. Impact of various body weights and serum creatinine concentrations on the bias and accuracy of the Cockcroft-Gault equation. *Pharmacotherapy*. 2012;32(7):604–12.
- Wood MJ. Comparative safety of teicoplanin and vancomycin. *J Chemother*. 2000;12(suppl 5):21–25

- Wu X, Zhang W, Ren H, et al. Diuretics associated acute kidney injury: Clinical and pathological analysis. *Ren Fail.* 2014;36(7):1051–5
- Xie H, Chen H, Hu Y, et al. Clindamycin-induced acute kidney injury: large biopsy case series. *Am J Nephrol.* 2013;38(3):179–83
- Xie Y, Bowe B, Li T, et al. Proton pump inhibitors and risk of incident CKD and progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2016;27: 3153–3163
- Ye ZK, Tang HL, Zhai SD. Benefits of therapeutic drug monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(10):e77169
- Zaidan M, Lescure FX, Brocheriou I, et al. Tubulointerstitial nephropathies in HIV-infected patients over the past 15 years: a clinico-pathological study. *Clin J American Soc Nephrol.* 2013;8(6):930–8.
- Zand L, Monaghan M, Griffin BR, et al. The role of type I hypersensitivity reaction and IgE-mediated mast cell activation in acute interstitial nephritis. *Clin Nephrol* 2015;84: 138–144
- Zappitelli M, Selewski DT, Askenazi DJ. Nephrotoxic medication exposure and acute kidney injury in neonates. *Neoreviews.* 2012;13(7): e420–e427
- Zhang B, Ramesh G, Norbury CC, Reeves WB. Cisplatin induced nephrotoxicity is mediated by tumor necrosis factor produced by renal parenchymal cells. *Kidney Int* 2007;72: 37–44
- Zhang J, Tian Q, Zhou SF. Clinical pharmacology of cyclophosphamide and ifosfamide. *Curr Drug Ther* 2006;1: 55–84
- Zhou H, Hewitt SM, Yuen PST, et al. Acute kidney injury biomarker- needs, present status, and future promise. *Nephrol Self Assess Program* 2006;5: 63–71.
- Zhou J, Liu Y, Tang Y, et al. A comparison of RIFLE, AKIN, KDIGO, and Cys-C criteria for the definition of acute kidney injury in critically ill patients. *Int Urol Nephrol.* 2015;48(1):125–32

