

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
(Μελέτη ανασκόπησης)**

Ελένη Κρίκη

Νοσηλεύτρια ΤΕ

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Κωνσταντίνος Μακαρίτης, Καθηγητής Παθολογίας Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Επιβλέπων)
- Ιωάννης Στεφανίδης, Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- Θεόδωρος Ελευθεριάδης, Καθηγητής Νεφρολογίας Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Λάρισα, Φεβρουάριος 2025

Υπεύθυνη Δήλωση της Συντάκτη

Βεβαιώνω ότι είμαι η 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 όλες 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 Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE



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

MASTER THESIS

TITLE: Drug Induced Acute Kidney Injury (Review)

Eleni Kriki

Registered Nurse (RN)

Examination committee:

- Konstantinos Makaritsis, Professor of Internal Medicine, Department of Internal Medicine, University of Thessaly Medical School, Larissa, Greece (Supervisor)
- Ioannis Stefanidis, Professor of Medicine–Nephrology, University of Thessaly Medical School, Larissa, Greece
- Theodoros Eleftheriadis, Professor of Nephrology, University of Thessaly Medical School, Larissa, Greece

Larissa, Greece, February 2025

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	6
ABSTRACT	7
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	11
1.1 ΑΝΑΤΟΜΙΑ - ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΝΕΦΡΩΝ	11
1.1 ΑΙΜΑΤΩΣΗ ΚΑΙ ΝΕΥΡΩΣΗ ΤΩΝ ΝΕΦΡΩΝ	11
1.3 ΝΕΦΡΩΝΑΣ ΚΑΙ ΝΕΦΡΙΚΟ ΣΩΜΑΤΙΟ	12
1.4 ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	14
1.5 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ	15
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	20
2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ	20
2.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΟΞΕΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ	23
2.3 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΟΞΕΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ	24
2.4 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΟΞΕΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ	26
2.5 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΞΕΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ	27
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	29
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	30
3.1 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ – ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ	30
3.2 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΟΞΕΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΑΠΟ ΦΑΡΜΑΚΑ	32
3.3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΟΞΕΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΑΠΟ ΦΑΡΜΑΚΑ	35
3.4 ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ ΟΞΕΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΑΠΟ ΦΑΡΜΑΚΑ	36
3.5 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΟΞΕΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΑΠΟ ΦΑΡΜΑΚΑ	50
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	52
4.1 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ – ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ	52
4.2 ΠΡΟΛΗΨΗ ΟΞΕΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΑΠΟ ΦΑΡΜΑΚΑ	56
4.3 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΞΕΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΑΠΟ ΦΑΡΜΑΚΑ	58
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	60
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	61

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα μελέτη ανασκόπησης διερευνά το κρίσιμο ζήτημα της Οξείας Νεφρικής Βλάβης (ONB), υπογραμμίζοντας την αιφνίδια εμφάνισή της και τις σοβαρές επιπτώσεις της στην υγεία των ασθενών και στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης. Στόχος της εργασίας είναι να συσχετίσει την οξεία νεφρική βλάβη (ONB) από φάρμακα με τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της, εστιάζοντας στο ρόλο των φαρμάκων στην πρόκληση και επιτάχυνση της νεφρικής δυσλειτουργίας. Μέσω βιβλιογραφικής ανασκόπησης εξετάζεται η συχνότητα εμφάνισης, οι παράγοντες κινδύνου και οι υποκείμενοι μηχανισμοί της νεφροτοξικότητας που σχετίζονται με ευρέως χρησιμοποιούμενα φάρμακα. Τα ευρήματα δείχνουν ότι η επαγόμενη από φάρμακα ONB παραμένει μια σημαντική κλινική πρόκληση, επιτεινόμενη από παράγοντες που αφορούν σε συγκεκριμένους ασθενείς, με προϋπάρχουσες νεφρικές και άλλες παθήσεις. Η μελέτη συμπεραίνει, ότι η έγκαιρη αναγνώριση και παρέμβαση είναι κρίσιμες για την πρόληψη της μόνιμης νεφρικής βλάβης. Επιπλέον, η εφαρμογή στρατηγικών πρόληψης και η ανάπτυξη νέων βιοδεικτών είναι ουσιαστικής σημασίας για τη βελτίωση της έκβασης των ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο νεφροτοξικότητας που προκαλείται από φάρμακα.

Λέξεις κλειδιά: Οξεία Νεφρική Βλάβη από φάρμακα, νεφροτοξικότητα, βιοδείκτες, στρατηγικές πρόληψης

ABSTRACT

This review study explores the critical issue of Acute Kidney Injury (AKI), highlighting its sudden onset and its serious impact on patient health and healthcare systems. The aim of this work is to explore the pathophysiological mechanisms of drug-induced acute kidney injury (AKI), focusing on the role of drugs in inducing and accelerating renal dysfunction. Through a literature review, the incidence, risk factors and underlying mechanisms of nephrotoxicity associated with widely used drugs are examined. Findings suggest that drug-induced AKI remains a significant clinical challenge, exacerbated by patient-specific factors, with pre-existing renal and other conditions. The study concludes that early recognition and intervention are critical to prevent permanent renal damage. In addition, the implementation of preventive strategies and the development of novel biomarkers are essential to improve the outcome of patients at risk of drug-induced nephrotoxicity.

Key words: Drug induced Acute Kidney Injury, nephrotoxicity, biomarkers, preventive strategies

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Οξεία Νεφρική Βλάβη αποτελεί ένα σοβαρό νόσημα, το οποίο χαρακτηρίζεται από αιφνίδια και συχνά ταχεία μείωση της νεφρικής λειτουργίας, με σοβαρές συνέπειες για την υγεία των ασθενών και το ευρύτερο ιατρικό σύστημα. Η κατάσταση αυτή είναι ιδιαίτερα συχνή σε νοσηλευόμενους ασθενείς, καθώς η νόσος αναγνωρίζεται πλέον ως ένα ετερογενές σύνδρομο που επηρεάζει όχι μόνο την οξεία νοσηρότητα και θνητότητα, αλλά και τη μακροπρόθεσμη πρόγνωση του ασθενούς (Pickkers *et al.*, 2021).

Τα αίτια της οξείας νεφρικής βλάβης συνίστανται σε προνεφρικά, όπως μείωση της αρτηριακής πίεσης ή του όγκου του αίματος, νεφρικά και μετανεφρικά (αποφρακτικά) . Η αναγνώριση της υποκείμενης αιτίας είναι υψίστης σημασίας, καθώς η αντιμετώπιση της οξείας νεφρικής βλάβης πρέπει να προσαρμόζεται στους συγκεκριμένους παράγοντες που συμβάλλουν στη μείωση της νεφρικής λειτουργίας (Murphy and Byrne, 2010) και (Vrtis, 2013). Οι νοσηλευτές βρίσκονται συχνά στην πρώτη γραμμή της αναγνώρισης και της διαχείρισης της οξείας νεφρικής βλάβης, καθώς είναι σε μοναδική θέση να παρακολουθούν τα σημεία και τα συμπτώματα των ασθενών και να εφαρμόζουν τις κατάλληλες παρεμβάσεις.

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση εστιάζεται σε ένα σημαντικό αίτιο οξείας νεφρικής βλάβης (ONB), το οποίο αποδίδεται στη χρήση φαρμακευτικών ουσιών. Μια μελέτη που περιελάμβανε 15.000 νοσηλευόμενους ασθενείς στις Ηνωμένες Πολιτείες διαπίστωσε ότι το 25,4% των περιπτώσεων ONB αποδόθηκε στη χρήση φαρμάκων (Chertow *et al.*, 2005). Μια άλλη μελέτη σε μια ευρωπαϊκή ομάδα 1.800 ασθενών ανέφερε ότι το 14,4% των περιπτώσεων ONB σχετίζεται με νεφροτοξικότητα που προκαλείται από φάρμακα (Garcia *et al.*, 2024). Μια πολυκεντρική αναδρομική μελέτη παρατήρησης στην οποία συμμετείχαν 13 Ολλανδικές ΜΕΘ διαπίστωσε ότι από τις 44 προκαθορισμένες (δυννητικά) νεφροτοξικές ομάδες φαρμάκων, οι 14 σχετίζονταν με υψηλότερο κίνδυνο ONB (Yasrebi-de Kom *et al.*, 2023). Αυτές οι μελέτες υπογραμμίζουν τη σημασία του εντοπισμού και της διαχείρισης των κινδύνων που σχετίζονται με τη φαρμακευτική αγωγή για την πρόληψη της ONB. Φάρμακα όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της

αγγειοτενσίνης, τα διουρητικά και ορισμένα αντιβιοτικά (π.χ. αμινογλυκοσίδες) ενοχοποιούνται συχνά λόγω του νεφροτοξικού τους μηχανισμού. Οι μηχανισμοί περιλαμβάνουν οξεία σωληναριακή νέκρωση, διάμεση νεφρίτιδα και οξεία σπειραματική βλάβη, που συχνά επιδεινώνεται από προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία ή αφυδάτωση (Ning *et al.*, 2022). Η ταυτοποίηση βασίζεται στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μέσω της κρεατινίνης ορού και της παραγωγής ούρων, με έμφαση στο ιστορικό του ασθενούς και την ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων (Perazella, 2019). Οι προληπτικές στρατηγικές περιλαμβάνουν μέτρα προστασίας των νεφρών, προσεκτική επιλογή φαρμάκων, προσαρμογή της δόσης και διασφάλιση της ενυδάτωσης του ασθενούς (Chertow *et al.*, 2016). Η έγκαιρη αναγνώριση και παρέμβαση είναι απαραίτητες για τη μείωση της νοσηρότητας και τη βελτίωση της πρόγνωσης στους πάσχοντες.

Αναλυτικά, σκοπός της διπλωματικής εργασίας είναι η ανάδειξη της παθοφυσιολογίας της ONB από φάρμακα, όπως επίσης και η παράθεση των θεραπευτικών και προληπτικών μέτρων για την αντιμετώπιση της νόσου. Για τον λόγο αυτό, η εργασία βασίστηκε μεθοδολογικά στην ανασκόπηση βιβλιογραφίας σχετικής τόσο με την ONB όσο και με την ONB από φάρμακα. Επίσης, για τον ορισμό της νόσου χρησιμοποιήθηκαν οι κατευθυντήριες οδηγίες των πρωτοκόλλων RIFLE, AKIN και KDIGO.

Το γενικό μέρος στο πρώτο κεφάλαιο στοχεύει στην παράθεση στοιχείων και βιβλιογραφίας σχετικής με την ανατομία του νεφρού και την περιγραφή των νεφρικών λειτουργιών, ενώ στο δεύτερο κεφάλαιο παρουσιάζεται η παθοφυσιολογία του φαινομένου, η κλινική εικόνα των ασθενών και η προτεινόμενη θεραπεία. Το ειδικό μέρος εστιάζει στην ταξινόμηση της ONB από φάρμακα ανάλογα με τις ευρύτερες κατηγορίες εμφάνισης νεφροτοξικότητας στην κάθε ουσία, ορισμένα επιδημιολογικά δεδομένα καθώς και στους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ONB από φάρμακα. Τέλος, στο τέταρτο κεφάλαιο παρατίθενται οι νεότερες έρευνες σχετικά με την πρόληψη, όπως η εμφάνιση νέων ερευνητικών βιοδεικτών, και οι γενικές οδηγίες θεραπείας που συνιστώνται για τη χορήγηση εναλλακτικών φαρμάκων, την μείωση της δόσης και την σωστή ενυδάτωση του ασθενούς.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1.1 ΑΝΑΤΟΜΙΑ - ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΝΕΦΡΩΝ

Οι νεφροί αποτελούν ζεύγος οργάνων του ανθρώπινου οργανισμού. Ανήκουν στα οπισθοπεριτοναϊκά όργανα και εκτείνονται αντίστοιχα στην σπονδυλική στήλη μεταξύ Θ12 και Ο3 με τον δεξιό να βρίσκεται σε κατώτερη θέση από τον αριστερό, λόγω παρουσίας του ήπατος στο δεξιό υποχόνδριο. Παρατηρείται ελαφρά σύγκλιση προς τα πίσω και πάνω. Φέρουν δύο πόλους, άνω και κάτω. Ένα μικρό τμήμα του άνω πόλου κάθε νεφρού καλύπτεται από το αντίστοιχο επινεφρίδιο. Ζυγίζουν περίπου 120-170 gr ο καθένας, και οι διαστάσεις τους υπολογίζονται περίπου 12x6x3cm. Ο κάθε νεφρός έχει επίσης δύο επιφάνειες, πρόσθια και οπίσθια, και δύο χείλη, έσω και έξω. Η πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια των νεφρών είναι ομαλές και καλύπτονται από την νεφρική κάψα. Στο έσω χείλος του νεφρού παρατηρείται ένα σχισμοειδές άνοιγμα, η νεφρική πύλη, από την οποία εισχωρούν και αναδύονται η νεφρική αρτηρία και φλέβα, λεμφαγγεία, η νεφρική πύελος και το νευρικό πλέγμα. Σε οβελιαία τομή του νεφρού παρουσιάζονται δύο διαφορετικές περιοχές. Εξωτερικά βρίσκεται ο φλοιός, ένας ωχρός ιστός που έχει πάχος 1cm, εσωτερικά είναι η μυελώδης μοίρα που περιέχει 6-15 μορφώματα σε κωνικό σχήμα, που ονομάζονται νεφρικές πυραμίδες. Οι βάσεις τους περιβάλλονται από προεκτάσεις του νεφρικού φλοιού οι οποίες δημιουργούν τις νεφρικές στήλες του Bertin. Το νεφρικό παρέγχυμα αποτελείται από νεφρώνες, αθροιστικά σωληνάκια και το δίκτυο τριχοειδών.

1.1 ΑΙΜΑΤΩΣΗ ΚΑΙ ΝΕΥΡΩΣΗ ΤΩΝ ΝΕΦΡΩΝ

Κάθε νεφρός αιματώνεται από την κύρια νεφρική αρτηρία η οποία εκφύεται από την κοιλιακή αορτή. Εισέρχεται στο νεφρό από την πύλη κι εκεί διαιρείται σε πρόσθιο και οπίσθιο κλάδο οι οποίοι συνεχίζουν να διακλαδίζονται στο νεφρικό παρέγχυμα και δημιουργούν διαδοχικά τις μεσολόβιες αρτηρίες, τις τοξοειδείς και τις τελικές μεσολοβίδες, από τις οποίες εκφύονται τα προσαγωγά αρτηρίδια και στη συνέχεια προωθούν το αίμα στα τριχοειδή του σπειράματος, όπου το μεγαλύτερο μέρος του πλάσματος (πλην των πρωτεϊνών) διηθείται για το σχηματισμό του πύουρου. Η μικροκυκλοφορία του νεφρού αποτελείται από δύο συστήματα τριχοειδών. Το σπειραματικό δίκτυο τριχοειδών υψηλής υδροστατικής πίεσης που ευθύνεται για την ταχεία διήθηση του υγρού και το περισωληναριακό δίκτυο τριχοειδών χαμηλής υδροστατικής πίεσης που

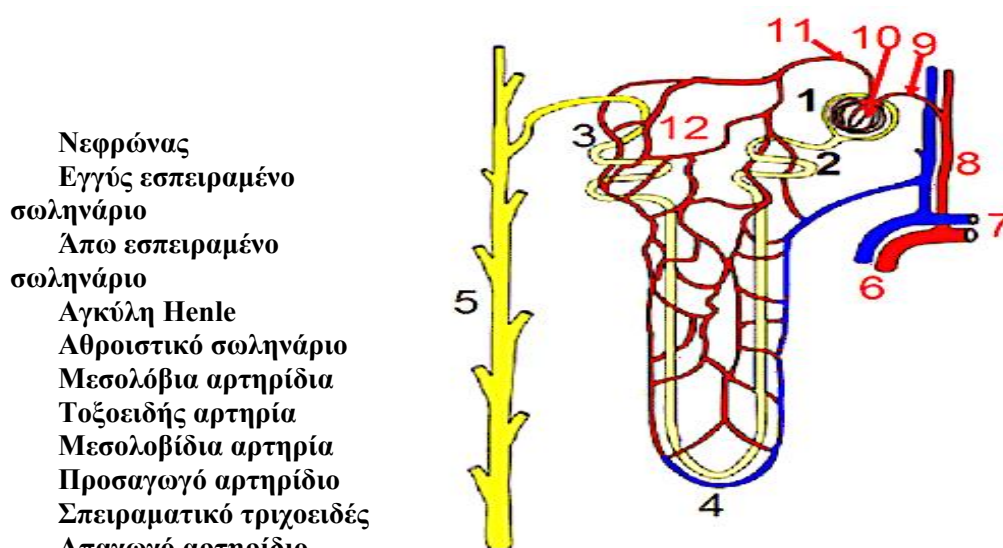
επιτρέπει την ταχεία επαναρρόφηση του ύδατος. Με την προσαρμογή της αντίστασης στο προσαγωγό και απαγωγό αρτηρίδιο ο νεφρός ρυθμίζει την υδροστατική πίεση στο δίκτυο των σπειραματικών και περισωληνιακών τριχοειδών, μεταβάλλοντας κατ' αυτόν τον τρόπο το ρυθμό διήθησης και επαναρρόφησης αναλόγως με τις ανάγκες του οργανισμού. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται αυτορρύθμιση της νεφρικής αιματικής ροής και έχει ως αποτέλεσμα τη σταθερή διατήρηση της ροής του αίματος, αλλά και του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, όταν η συστηματική αρτηριακή πίεση κυμαίνεται από 80-200 mmHg. Η νεφρική αιματική ροή ρυθμίζεται από διάφορες ορμόνες και αυτοκρινείς παράγοντες και αποτελεί περίπου το 25% της καρδιακής παροχής, με νεφρική ροή πλάσματος να κυμαίνεται περίπου στα 600mL/min. (Guyton and Hall, 2016). Οι νεφροί νευρώνονται από το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Στα νεφρικά αγγεία καθώς και στα σωληνάρια και την παρασπειραματική συσκευή υπάρχουν νευρικές απολήξεις του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, που όταν διεγείρονται αυξάνουν την απελευθέρωση ρενίνης. Έτσι ενεργοποιείται το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης με τελικό στόχο την παραγωγή αγγειοτενσίνης και αλδοστερόνης. Η αγγειοτενσίνη έχει ισχυρή αγγειοσυσπαστική δράση.

1.3 ΝΕΦΡΩΝΑΣ ΚΑΙ ΝΕΦΡΙΚΟ ΣΩΜΑΤΙΟ

Ο ανθρώπινος νεφρός αποτελείται από περίπου ένα εκατομμύριο νεφρώνες, με ελάχιστες αυξομειώσεις του αριθμού ανά περίπτωση. Παρά το μέγεθός του, καθώς ανατομικά και λειτουργικά χαρακτηρίζεται ως η μικρότερη μονάδα του νεφρικού συστήματος, ο νεφρώνας είναι πολύτιμος για τις διεργασίες που συντελούνται στα επί μέρους στοιχεία του. Αποτελείται από το νεφρικό σωματίο ή σπείραμα και από το ουροφόρο σωληνάριο. Στο σωληνιαρικό τμήμα του νεφρώνα, παρατηρείται η εξής ακολουθία: το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο συνεχίζει ως αγκύλη του Henle με το λεπτό κατιόν σκέλος, την αγκύλη και το παχύ ανιόν σκέλος και συνεχίζει ως το άπω εσπειραμένο σωληνάριο, το οποίο καταλήγει στο αθροιστικό σωληνάριο. Πολλοί νεφρώνες εκβάλλουν σε ένα αθροιστικό σωληνάριο, ενώ πολλά αθροιστικά σωληνάρια συνενώνονται και εκβάλλουν μέσω των νεφρικών θηλών στη νεφρική πύελο.

Καθώς το νεφρικό παρέγχυμα χωρίζεται σε δύο ζώνες, μια εξωτερική φλοιώδη και μια εσωτερική μυελώδη, οι νεφρώνες ~~και~~ παρουσιάζουν διαφορές σε μήκος και θέση, αποτελώντας αντιστοιχα τους νεφρώνες της φλοιώδους και της εν τω βάθει μυελώδους μοίρας. Στη φλοιώδη μοίρα παρατηρείται μικρό μήκος των νεφρώνων, όπως επίσης και τα σπειράματά τους βρίσκονται στην φλοιώδη μοίρα του νεφρού, ενώ η αγκύλη του Henle εισέρχεται αχνά στην εξωτερική

στοιβάδα της μυελώδους μοίρας. Εν αντιθέσει, στην εν τω βάθει μυελώδη μοίρα οι νεφρώνες έχουν πιο μεγάλο μήκος, τα σπειράματά τους εντοπίζονται στο έσω τριτημόριο της φλοιώδους μοίρας (παραμυελικοί νεφρώνες) και η αγκύλη του Henle εκτείνεται βαθιά μέσα στη μυελώδη μοίρα και μπορεί να φθάνει μέχρι και τις νεφρικές θηλές. Πιο συγκεκριμένα, τα μέρη του νεφρώνα αναλύονται στο παρακάτω σχήμα είναι τα εξής:



Εικόνα 1 Νεφρώνας και περισωληναριακό τριχοειδικό σύστημα (από eclass Upatras)

Το σπείραμα του νεφρώνα χαρακτηρίζεται ως δίκτυο εξειδικευμένων τριχοειδών, το οποίο συνδέεται με το **προσαγωγό** και καταλήγει στο **απαγωγό αρτηρίδιο** και περιβάλλεται από ένα επιθηλιακό σχηματισμό που ονομάζεται **κάψα του Bowman**. Αυτή η ασπίδα προστασίας του νεφρικού σωματίου φέρει δύο πέταλα, το περισπλάχνιο που καλύπτει τα τριχοειδή και το περίτονο που καλύπτει το χώρο της κάψας, εκτός του αγγειακού πόλου. Η ενδιάμεση περιοχή των δύο πετάλων ονομάζεται ουροφόρος χώρος, στον οποίο η κάψα του Bowman συναντάται με το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο.

Ο αυλός των τριχοειδών του σπειράματος καλύπτεται από **ενδοθηλιακά κύτταρα**, τα οποία παίζουν σημαντικό ρόλο τόσο για τη σπειραματική διήθηση, όσο και για άλλες λειτουργίες του αγγειώδους σπειράματος. Συγκεκριμένα, λειτουργούν ως φραγμός της μεταφοράς των

εμμόρφων συστατικών του αίματος από τα τριχοειδή προς τον ουροφόρο χώρο. Το χώρο του σπειράματος περιβάλλει ένα στρώμα από γλυκοπρωτεΐνες και κολλαγόνες ίνες που σχηματίζει τη **βασική μεμβράνη**. Η βασική μεμβράνη δεν επιτρέπει τη διήθηση των πρωτεϊνών του πλάσματος. Παραμένει αδιαπέραστη για τις πρωτεΐνες του πλάσματος λόγω των επιθηλιακών και μεσαγγειακών κυττάρων του σπειράματος, το μέγεθος των πόρων της αλλά κυρίως λόγω του αρνητικού φορτίου της. Το αρνητικό φορτίο της βασικής μεμβράνης αποτελεί το κύριο κριτήριο διήθησης. Η βασική μεμβράνη επιτρέπει τη δίοδο μορίων τα οποία διαθέτουν διάμετρο μέχρι και 80 Å, θετικώς φορτισμένα. Για παράδειγμα, στην περίπτωση της λευκωματίνης, παρόλο που διαθέτει διάμετρο μικρότερη των 80 Å που θα επέτρεπε την εύκολη διήθησή της, το αρνητικό της φορτίο καθιστά αδύνατη τη δίοδο της ουσίας από τη μεμβράνη.

Τα επιθηλιακά κύτταρα ή ποδοκύτταρα που βρίσκονται στον περισπλάχνιο χώρο της μεμβράνης, είναι τα μεγαλύτερα κύτταρα του σπειράματος των οποίων οι εκβολές προσάπτονται στη μεμβράνη. Το κενό ανάμεσα στα ποδοκύτταρα ονομάζεται σχισμή διήθησης και η θέση τους επιτρέπει να διατηρούν αλλά και να συνθέτουν τη μεμβράνη του νεφρικού σωματίου και να διατηρούν το αρνητικό φορτίο της μεμβράνης. Ακριβώς επειδή ο ρόλος τους είναι κεντρικός για τη διατήρηση των φραγμών διήθησης αλλά και τη σύνδεση των τοιχωματικών ποδοκυττάρων με τα επιθηλιακά κύτταρα των αγγειακών πόλων, η δυσλειτουργία τους μπορεί να οδηγήσει σε σπειραματοπάθεια.

1.4 ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Το σωληναριακό σύστημα του νεφρώνα υποδέχεται το υπερδιήθημα του σπειράματος. Συγκεκριμένα, το πρώτο μέρος του σωληναρίου που έρχεται σε επαφή με το σπείραμα είναι το **εγγύς σωληνάριο**, το οποίο αρχίζει από τον ουροφόρο χώρο. Στο φλοιό του σπειραματικού πόλου συναντάται το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο που συνεχίζει με την ευθεία μοίρα του εγγύς σωληναρίου η οποία βρίσκεται στη μυελώδη μοίρα. Από εκεί, παρέχεται το υγρό προς την **αγκύλη του Henle**, η πορεία της οποίας κατευθύνεται μέσω του λεπτού κατιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle, και εξέρχεται της μυελώδους μοίρας με ανοδική πορεία προς τη φλοιώδη μοίρα, στο άπω σωληνάριο. Αντίστοιχα, το **άπω σωληνάριο** αποτελείται από το ανιόν σκέλος της αγκύλης και το άπω εσπειραμένο σωληνάριο, το οποίο συνδέεται με το αθροιστικό σωληνάριο. Τέλος, το **αθροιστικό σωληνάριο** αποτελεί συνδετικό κρίκο του συστήματος με τη νεφρική πύελο. Τα

νεφρικά σωληνάρια αποτελούνται από επιθήλιο προσκολλημένο στη βασική μεμβράνη. Συνδέονται μεταξύ τους με στενές συνδέσεις και σπανιότερα με δεσμοσωμάτια. Παρατηρούνται δύο τρόποι πορείας των ουσιών, παρακυτταρικά και διακυτταρικά, ανάλογα με τις επιφάνειες που τα διηθούν.

Για την εύρυθμη λειτουργία τόσο του σπειράματος όσο και των σωληναρίων είναι απαραίτητη η συμβολή της παρασπειραματικής συσκευής. Είναι ουσιαστικά ένα σύμπλεγμα κυττάρων στην περιοχή της **πυκνής κηλίδας** του άπω σωληναρίου. Η ανατομία του νεφρώνα επιτρέπει τη κοντινή απόσταση του άπω εσπειραμένου σωληναρίου με τον αγγειακό πόλο του σπειράματος, έτσι ώστε η πυκνή κηλίδα να τοποθετείται ανάμεσα από το προσαγωγό και απαγωγό αρτηρίδιο. Εκτός των κυττάρων που την αποτελούν, το σύμπλεγμα συμπληρώνεται με τα εξωσπειραματικά μεσαγγειακά κύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η βασική λειτουργία της παρασπειραματικής συσκευής είναι η σύνθεση ρενίνης, η οποία συμβάλλει στο συντονισμό των λειτουργιών του νεφρώνα και του συστήματος ρενίνης- αγγειοτενσίνης.

1.5 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Οι νεφροί είναι υπεύθυνοι για τη διατήρηση λειτουργιών του αποσκοπούν στην επιλεκτική κατακράτηση ή απέκκριση ύδατος, ηλεκτρολυτών και άλλων ουσιών. Οι λειτουργίες αυτές επιτελούνται μέσω τριών διαφορετικών οδών: α) τη σπειραματική διήθηση του αίματος και τη σύνθεση υπερδιηθήματος στην κάψα του Bowman, β) την επαναρρόφηση επιλεγμένων ουσιών μέσω του σωληναριακού συστήματος και γ) την αποβολή ουσιών από το περισωληναριακό τριχοειδικό δίκτυο προς το υγρό του σωληναριακού υγρού (Στεφανίδης,2020 & Killeen,2017 & Steddon et al.2014). Η διαδικασία της **σπειραματικής διήθησης** έχει περιγραφεί περαιτέρω σε προηγούμενη παράγραφο του κεφαλαίου. Ακολουθεί μια σύντομη περιγραφή των υπολοίπων λειτουργιών με τη σειρά που έχει προαναφερθεί. Για τη **σωληναριακή επαναρρόφηση** χρησιμοποιούνται ορισμένοι μηχανισμοί, όπως η απλή διάχυση, η υποβοηθούμενη μεταφορά, η πρωτογενής και δευτερογενής ενεργή μεταφορά και η ενδοκυττάρωση. Για την απλή διάχυση χρειάζεται απλά η κατάλληλη ηλεκτροχημική κλίση συγκέντρωσης σε λιποδιαλυτές ουσίες, μια διαδικασία που πραγματοποιείται και στην απλή υποβοηθούμενη μεταφορά, με μόνη διαφορά ότι λειτουργεί στη μεταφορά υδατοδιαλυτών ουσιών, και χρήζει τη συμμετοχή άλλων μεμβρανικών πρωτεϊνών για να ολοκληρωθεί η διαδικασία. Σε αντίθεση, τα βήματα που ακολουθούνται στη πρωτογενή και δευτερογενή μεταφορά προκύπτουν μέσω της μεταφοράς μορίων ενάντια της

κλίσης συγκέντρωσης. Στην ενδοκυττάρωση, επαναρροφούνται κυρίως μεγαλομόρια. Ο κοινός παρονομαστής των παραπάνω μηχανισμών είναι η μετακίνηση των ουσιών προς τα περισωληναριακά τριχοειδή μέσω του σωληναρίου, με απλή διάχυση. Για την **απέκκριση ουσιών και φαρμάκων**: οι άχρηστες ουσίες που απεκκρίνονται από το νεφρό είναι κατά κύριο λόγο αζωτούχα προϊόντα των πρωτεϊνών, με δύο βασικούς μηχανισμούς. Ο πρώτος αφορά στη πειραματική διήθηση, μέσω της οποίας διηθείται και διατηρείται χαμηλή η συγκέντρωση των παραγόμενων ενώσεων του νεφρικού σωματίου. Ο δεύτερος αφορά στην είσοδο διαλυτών ουσιών στα ούρα, μέσω σωληναριακής έκκρισης. Έτσι, οξέα όπως το γαλακτικό και ουρικό οξύ και βάσεις όπως η κρεατινίνη, ουσίες που συνδέονται με πρωτεΐνες, απεκκρίνονται στο σωληνάριο. Με τον ίδιο τρόπο λειτουργεί και η απέκκριση φαρμακευτικών ουσιών όπως τα διουρητικά και τα αντιβιοτικά.

Η **συγκέντρωση νερού και απεκκρινόμενων ουσιών των ούρων** είναι μια διαδικασία με την οποία οι νεφροί ρυθμίζουν την ποσότητα νερού και διαλυμένων ουσιών στα ούρα, ώστε να διατηρήσουν την ισορροπία υγρών και ηλεκτρολυτών στο σώμα. Ανάλογα με τις ανάγκες του ανθρώπινου οργανισμού για νερό, οι νεφροί ρυθμίζουν την συγκέντρωση του νερού των ούρων που θα αποβληθούν. Η ρύθμιση αυτή της συγκέντρωσης του νερού πραγματοποιείται στην αγκύλη του Henle, συγκεκριμένα, στο ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο και τελικά επιτελείται στο αθροιστικό σωληνάριο χάρη στη δράση της αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH).

Οι νεφροί είναι δύο όργανα που λειτουργούν από κοινού με σκοπό την διατήρηση της ομοιόστασης - ισορροπίας του οργανισμού, ώστε όλα τα κύτταρα του οργανισμού να λειτουργούν βέλτιστα σε ένα υγιές και ισορροπημένο περιβάλλον. Προκειμένου να το πετύχουν αυτό οι νεφροί επιτελούν τις εξής επιμέρους λειτουργίες:

- Παραγωγή ούρων
- Ρύθμιση όγκου
- Ρύθμιση συγκέντρωσης ηλεκτρολυτών (καλίου, νατρίου, μαγνησίου, ασβεστίου κ.α)
- Οξεοβασική ισορροπία (οξέα -βάσεις αποτελούν προϊόντα του μεταβολισμού)
- Αποβολή τοξικών ουσιών και φαρμάκων
- Παραγωγή ορμονών, βιταμινών
- Ρύθμιση αρτηριακής πίεσης (ορμόνες ρενίνη αλδοστερόνη)

- Παραγωγή ερυθροποιητίνης (Ερυθροποίηση - παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων από το μυελό των οστών)
- Ρύθμιση οστικού μεταβολισμού (βιταμίνη D)

Ρύθμιση ισορροπίας οξέων – βάσεων

Η οξεοβασική ισορροπία αποτελεί το σύνολο όλων των διεργασιών που είναι υπεύθυνες για την ομοιόσταση και τη διατήρηση σταθερού PH αίματος. Καθημερινά ο οργανισμός διαχειρίζεται ένα μεγάλο φορτίο τόσο οξέων όσο και βάσεων που επιτυγχάνεται τόσο μέσω της αναπνευστικής όσο και μέσω της νεφρικής λειτουργίας. Τα ρυθμιστικά διαλύματα αποτελούν τον κύριο μηχανισμό της ενδοκυττάριας και εξωκυττάριας ρύθμισης των οξέων-βάσεων. Μέσω του αναπνευστικού συστήματος προωθείται η απομάκρυνση του CO₂ που είναι πτητικό οξύ. Μέσω της νεφρικής λειτουργίας επιτυγχάνεται επαναρρόφηση ή απέκκριση HCO₃⁻ καθώς και η απέκκριση οξέων H⁺ και αμμωνίου (NH₄⁺). Τα πτητικά οξέα όπως το ανθρακικό οξύ παράγονται με το μεταβολισμό των τροφών ενώ τα μη πτητικά οξέα παράγονται κυρίως με την οξείδωση αμινοξέων και την υδρόλυση λιπών. Η εξίσωση που εξηγεί τη σχέση μεταξύ των οξέων (CO₂-αναπνευστικό σκέλος) και των βάσεων (HCO₃⁻ μεταβολικό σκέλος) της οξεοβασικής ισορροπίας είναι η παρακάτω:

Henderson-Hasselbalch: $\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{0,03 \times \text{PaCO}_2}$

Οι φυσιολογικές τιμές του PH κυμαίνονται από 7.35-7.45. Η αξία της ισορροπίας μεταξύ οξέων-βάσεων είναι ζωτικής σημασίας για όλες τις κυτταρικές μεταβολικές διεργασίες (Hopkins E, et al 2022).

Ρύθμιση αρτηριακής πίεσης

Οι νεφροί παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης μέσω της διατήρησης της ομοιόστασης του νατρίου. Αρχικά, μεταβολές στη συγκέντρωση του νατρίου διεγείρουν τα κύτταρα της πυκνής κηλίδας. Η παρασπειραματική συσκευή ανιχνεύει την πίεση αιμάτωσης του νεφρού, που υπό φυσιολογικές συνθήκες αποτελεί δείκτη του ενδαγγειακού όγκου. Τελικό αποτέλεσμα είναι η έκκριση ρενίνης και η περαιτέρω ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης.

Παραγωγή ορμονών

Στο νεφρό παράγεται η ερυθροποιητίνη, η οποία αποτελεί ορμόνη μοριακού βάρους 39Kd παραγόμενη στο νεφρικό φλοιό από κύτταρα του περισωληνιακού τριχοειδούς. Η παραγωγή της αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο της παραγωγής ερυθρών αιμοσφαιρίων και αυξάνεται σε περιπτώσεις υποξαιμίας και αναιμίας λόγω αδυναμίας μεταφοράς του οξυγόνου. Άλλες ορμόνες που παράγονται στο νεφρό επηρεάζουν τα επίπεδα βιταμίνης D που συμβάλλουν στην εντερική απορρόφηση του ασβεστίου.

Ρύθμιση του μεταβολισμού του ασβεστίου από τους νεφρούς

Οι νεφροί παίζουν σημαντικό ρόλο στην ομοιόσταση του ασβεστίου και του φωσφόρου. Στους νεφρούς επιτελείται η 1α-υδροξυλίωση της 25(OH) βιταμίνης D₃, προϊόν μεταβολισμού στο ήπαρ της βιταμίνης D₃. Οι νεφροί αποτελούν και όργανο-στόχο της παραθορμόνης. Η παραθορμόνη επάγει την κατακράτηση ασβεστίου και την αποβολή φωσφόρου με τα ούρα.

Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης και η νεφρική κάθαρση αποτελούν σημαντικά εργαλεία εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας.

Ρυθμός σπειραματικής διήθησης (ΡΣΔ)

Ο υπολογισμός του ΡΣΔ υπολογίζεται μαθηματικά ως ένα κλάσμα διήθησης, αποτελούμενο από το διηθούμενο εκατοστιαίο ποσοστό της νεφρικής ροής πλάσματος προς τη νεφρική ροή πλάσματος, σε ποσοστό που ανέρχεται σε 0,2 ή 20% σε φυσιολογικά επίπεδα. Σπειραματική διήθηση ονομάζεται το αποτέλεσμα μετατόπισης του συνολικού υγρού μετά από άσκηση εξωτερικής πίεσης μέσα από τα τοιχώματα των τριχοειδών. Για να πραγματοποιηθεί η μετατόπιση ρυθμίζονται δύο είδη πιέσεων του πλάσματος, η υδροστατική και η κολλοειδωσμοτική. Για συντόμευση, χρησιμοποιείται η εξίσωση του Starling,

$$ΡΣΔ = Kf(P-Π)$$

ΡΣΔ = Ρυθμός διακίνησης του υγρού μεταξύ των τριχοειδών στη κάψα του Bowman

Kf = διαπερατότητα των τριχοειδών,

P = διαφορά υδροστατικής πίεσης

Π = διαφορά κολλοειδωσμοτικής πίεσης

Σε φυσιολογική νεφρική λειτουργία, υπολογίζεται ότι ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης ανέρχεται σε 120mL/min ή 180L την ημέρα. Τα αίτια που οδηγούν σε μείωση του ΡΣΔ είναι:

- Διαβητική νεφροπάθεια

- Υπερτασική νεφροπάθεια
- Αποφρακτική ουροπάθεια
- Ελάττωση της νεφρικής αιμάτωσης
- Υπερπρωτεϊναιμία
- Σημαντική πτώση αρτηριακής πίεσης
- Αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (λόγω μείωσης της αγγειοτενσίνης II)
- Συμπαθητική διέγερση (νορεπινεφρίνη, επινεφρίνη λόγω υπέρμετρης αγγειοσύσπασης)

Νεφρική κάθαρση

Κάθαρση μιας ουσίας είναι ο όγκος του πλάσματος που ``καθαίρεται`` από την ουσία αυτή στην μονάδα του χρόνου. Κατά συνέπεια μπορεί να υπολογιστεί από τον παρακάτω τύπο:

$$C_x = U_x \times V / P_x$$

Όπου: C_x = κάθαρση ουσίας x, U_x = Συγκέντρωση ουσίας x στα ούρα και P_x = Συγκέντρωση ουσίας x στο πλάσμα.

Η ``ιδεώδης`` ουσία x θα πρέπει να πληροί τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

- Να διηθείται ελεύθερα από το σπείραμα
- Να μην επαναρροφάται από το σωληνάριο
- Να μην απεκκρίνεται από το σωληνάριο
- Να μην συντίθεται στο σωληνάριο
- Να μην μεταβολίζεται στο σωληνάριο

Μία τέτοια ουσία είναι η *ινουλίνη*, κατά συνέπεια, ο υπολογισμός της κάθαρσης ινουλίνης ισούται με τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης (ΡΣΔ). Για λόγους πρακτικούς η ινουλίνη έχει αντικατασταθεί από την κρεατινίνη η οποία παράγεται από την κρεατίνη στους σκελετικούς μύες και απελευθερώνεται απευθείας στην κυκλοφορία, όπου διατηρείται σε σταθερά επίπεδα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΟΞΕΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ

2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Από τη δεκαετία του 1950 οπότε και εισήχθη ο όρος *Οξεία Νεφρική Ανεπάρκεια* (ΟΝΑ) για πρώτη φορά, μέχρι και τις αρχές του 21^{ου} αιώνα, η παγκόσμια ιατρική κοινότητα χρησιμοποιούσε κατά καιρούς διαφορετικούς και πολλές φορές αντικρουόμενους ορισμούς για το εν λόγω νόσημα. Στο περιεχόμενό τους, οι ορισμοί περιέγραφαν τις συνθήκες κάτω από τις οποίες αναπτυσσόταν το σύνδρομο, αναφέροντας ως κύριους παράγοντες της μείωσης νεφρικής λειτουργίας την αύξηση των ποσοστών κρεατινίνης ορού και την πτώση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης των νεφρών. Οι αναφορές τους ωστόσο παρουσιάζονταν **ελλιπείς**, και το 1991 χρειάστηκε να επαναπροσδιορίσουν την ΟΝΑ ως Οξεία Νεφρική Βλάβη (ΟΝΒ). Ο κύριος λόγος για την αλλαγή στην ονοματολογία της αφορούσε στην πιο στοχευμένη οριοθέτηση του συνδρόμου ως πολυμορφικό, προκαλώντας νεφρική φθορά τόσο σε δομικό όσο και σε λειτουργικό επίπεδο, γεγονός που ήδη διαφοροποιεί τις προσεγγίσεις στη διάγνωση και θεραπεία. Για τη μη συγκεχυμένη χρήση του όρου, ήταν απαραίτητο να συμπεριληφθούν περιπτώσεις ΟΝΒ που εκδηλώνονταν σε νοσοκομειακό περιβάλλον, αλλά και όσες εκδηλώνονταν σε επίπεδο κοινότητας, πριν τη χορήγηση νοσηλείας.

Κριτήρια RIFLE και AKIN

Σε αυτή την προσπάθεια, νέα δεδομένα που αφορούσαν στους ασθενείς με ΟΝΑ οι οποίοι νοσηλεύονταν στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) ήρθαν στην επιφάνεια και συνεργασίες μεταξύ νεφρολόγων και εντατικολόγων ώθησαν τη σύσταση ενός πρωτοκόλλου που ονομάστηκε RIFLE. Το ακρωνύμιο συμπυκνώνει τα πέντε βήματα σταδιοποίησης της νόσου κατά **R**=Risk, **I**=Injury, **F**= Failure, **L**=Loss, **E**=ESRD.

Αργότερα, και συγκεκριμένα το 2007, το πρωτόκολλο επανεξέτασε διαφορετική ομάδα ειδικών, οι οποίοι έκριναν ότι χρειαζόταν αλλαγές και διαφοροποιήσεις έτσι ώστε το σύστημα ταξινόμησης της ασθένειας να γίνει πιο προσιτό και να απλοποιηθεί. Συστάθηκε, λοιπόν, νέο σύστημα με το ακρωνύμιο AKIN (**A**cute **K**idney **I**njury **N**etwork) με λιγότερα στάδια (Mehta *et al.*, 2007). Τα στάδια του RIFLE που αφορούσαν στην απώλεια και τη νόσο τελικού σταδίου

σχηματοποιήθηκαν σε ένα. Βασικός παράγοντας που βοηθάει στην ταξινόμηση της σοβαρότητας της ασθένειας υπήρξε και στους δύο σχηματισμούς η κρεατινίνη ορού. Επομένως, παραμένει σταθερός δείκτης διάγνωσης και παρακολούθησης της νόσου. Όπως γίνεται κατανοητό, ο ορισμός της ONB και εφόσον η παθοφυσιολογία της νόσου βρίσκεται ακόμη σε επίπεδο κατανόησης και διερεύνησης από την παγκόσμια ιατρική κοινότητα, είναι πολύ πιθανόν να αλλάξει και να αποσαφηνιστεί καλύτερα στο μέλλον.

RIFLE and AKIN classifications for AKI

Table 1. Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function and End-stage kidney disease (RIFLE) classification [8]^a

Class	GFR	UO
Risk	↑ SCr × 1.5 or ↓ GFR >25%	<0.5 mL/kg/h × 6 h
Injury	↑ SCr × 2 or ↓ GFR >50%	<0.5 mL/kg/h × 12 h
Failure	↑ SCr × 3 or ↓ GFR >75% or if baseline SCr ≥353.6 μmol/L (≥4 mg/dL) ↑ SCr >44.2 μmol/L (>0.5 mg/dL)	<0.3 mL/kg/h × 24 h or anuria × 12 h
Loss of kidney function	Complete loss of kidney function >4 weeks	
End-stage kidney disease	Complete loss of kidney function >3 months	

^aGFR, glomerular filtration rate; UO, urine output; SCr, serum creatinine.

Εικόνα 2 Σταδιοποίηση κριτηρίων RIFLE και AKIN από (Lopes and Jorge, 2013)

Ένα πρώτο βήμα στην επικαιροποίηση της ONA επετεύχθη με τα πρωτόκολλα RIFLE (2004) και AKIN (2007). Είναι σημαντικό εδώ να τονιστεί ότι μετά από ενδελεχείς μελέτες παρατηρήθηκε ότι οι σταδιακές, μικρές αυξήσεις της κρεατινίνης ορού είναι ζωτικής σημασίας, τόσο για την εξέλιξη της ασθένειας, όσο και για την καλύτερη ταξινόμηση των περιστατικών, και συνεπακόλουθα της διαχείρισής τους. Μελέτες έδειξαν ότι ακόμα και αν ο ρυθμός διούρησης και ο δείκτης της κρεατινίνης ορού είναι μεταβλητοί δείκτες και μερικές φορές ανεπαρκείς για να τεθεί ζήτημα ένδειξης ONA, μπορούν ωστόσο να λειτουργήσουν συμπληρωματικά για την ανίχνευση πιο συγκεκριμένων σταδίων της νόσου. Συγκεκριμένα, σύμφωνα με το σύστημα AKIN, είναι απαραίτητη η λήψη δύο τιμών κρεατινίνης εντός χρονικού πλαισίου 48 ωρών (Cruz, Ricci and Ronco, 2009).

Το πρώτο στάδιο χαρακτηρίζεται από σταδιακή αύξηση της τιμής κρεατινίνης κατά $sCr \geq 0.3 \text{ mg/dl}$ σε σχέση με την βασική τιμή (*baseline sCr*), μαζί με την παράλληλη μείωση του ρυθμού διούρησης ($<0.5 \text{ ml/KgSB/h}$) για περισσότερο από έξι ώρες.

Στο δεύτερο στάδιο, παρατηρείται αύξηση σε ποσοστό διπλάσιο ή τριπλάσιο της αρχικής τιμής, με παράλληλη ολιγουρία ($<0.3 \text{ ml/KgSB/h}$) για περισσότερο από 12 ώρες.

Στο τρίτο και τελικό στάδιο, στο οποίο οι ασθενείς χρήζουν υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας είτε μεταμόσχευση νεφρού, τα επίπεδα κρεατινίνης τριπλασιάζονται, $sCr > 4.0 \text{ mg/dl}$. Αντίστοιχα, παρατηρείται ολιγουρία ($<0.3 \text{ ml/KgSB/h}$) στο χρονικό διάστημα 24 ωρών, ή ανουρία για 12 ώρες. Η ολιγουρία, ορίζεται ως ο μειωμένος όγκος ούρων 24ώρου $<500 \text{ ml}$ ενώ η ανουρία $<200 \text{ ml}$.

Περιορισμοί και Πρωτόκολλο KDIGO

Καθώς η ONB αποτελεί συνθήκη με μη προβλέψιμη κλινική πορεία και πρόγνωση, οι δύο κυρίαρχοι βιοδείκτες, δηλαδή η κρεατινίνη ορού και η αποβολή ούρων, όπως και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης, αρκετά συχνά αστοχούν ως διαγνωστικά μοντέλα. Οι λόγοι για τους οποίους τα πρωτόκολλα RIFLE και AKIN δεν κάλυψαν πλήρως τις ανάγκες για ταξινόμηση της νόσου θα εξηγηθούν σε αυτή την ενότητα, πριν εισάγουμε στη συζήτηση τις πιο πρόσφατες οδηγίες σταδιοποίησης και διαγνωστικού ελέγχου, όπως αναφέρονται στο πρωτόκολλο KDIGO (*KDIGO Kidney International Supplement*, 2012). Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, για τον υπολογισμό της μεταβολής των τιμών της κρεατινίνης ορού, είναι απαραίτητο να γνωρίζουμε την βασική της τιμή. Σε ασθενείς οι οποίοι νοσηλεύονται με ONB και οι εξετάσεις τους είχαν αρχικώς υψηλές αυτές τις τιμές, είναι δύσκολο να υπολογιστεί κατά μέσο όρο η βασική τιμή. Το εργαλείο αυτό διευκολύνει τα διαγνωστικά στοιχεία περιστατικών με ΧΝΝ, οι οποίοι παρουσιάζουν πιο σταθερές ενδείξεις, ωστόσο αποτυγχάνει να δώσει με βεβαιότητα ένα μέσο όρο *baseline sCr*. Επίσης, το ποσοστό παραγωγής και απέκκρισης κρεατινίνης καθορίζεται από διαφορετικούς παράγοντες σε κάθε οργανισμό, όπως η ηλικία, το φύλο, η διατροφή, η μυϊκή μάζα, με αποτέλεσμα πολλές φορές να υποεκτιμάται η νόσος και η νεφρική βλάβη. Πολλές φαρμακευτικές ουσίες μπορούν ταυτόχρονα να αυξήσουν παροδικά τα επίπεδά της, όπως επίσης χρειάζεται να τονιστεί ότι η κρεατινίνη παραμένει δείκτης νεφρικής λειτουργίας και όχι βλάβης. Στον ίδιο βαθμό, οι μεταβολές της διούρησης επηρεάζονται από πολλούς παράγοντες. Μελέτες έχουν δείξει ότι ασθενείς με νεφρική βλάβη μπορεί να έχουν φυσιολογική διούρηση ή ακόμα και αυξημένη, όπως

παρατηρείται κατά την αποκατάσταση οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (στάδιο πολυουρίας). Έτσι μπορούν ενίοτε να υποεκτιμούν τη νόσο, αμφισβητώντας έτσι την αξία τους στη διάγνωση και σταδιοποίηση της νόσου. Τέλος, το γεγονός ότι η αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης ορού είναι δείκτης εγκατεστημένης λειτουργικής ανεπάρκειας του νεφρού, μειώνουν την ευαισθησία των δεικτών αυτών. Ακόμα, η ταξινόμηση σε 3 στάδια κατά AKIN παρουσιάζεται ως χρονικά ασαφής. Συγκεκριμένα υπάρχει περίπτωση η αύξηση της κρεατινίνης να συμβεί σε περισσότερο από 48 ώρες, γεγονός που δεν καλύπτεται επαρκώς από το 1^ο στάδιο της νόσου. (Lopes and Jorge, 2013)

Για την έγκαιρη διάγνωση και διαχείριση της ONB, χρησιμοποιείται εδώ και μια δεκαετία το πρωτόκολλο KDIGO, **Kidney Disease: Improving Global Outcomes** (Νεφρική Νόσος: Βελτιώνοντας τα Αποτελέσματα σε Παγκόσμια Κλίμακα). Οι αλλαγές που πρότεινε σε σχέση με τις δύο παλαιότερες κατευθυντήριες οδηγίες συστηματοποίησαν καλύτερα τις διαφοροποιήσεις τιμών κρεατινίνης και του ρυθμού διούρησης, ενώ η σταδιοποίηση κατα AKIN παρέμεινε σταθερή. Πιο περιληπτικά, το πακέτο οδηγιών **KDIGO** όρισε ως διαγνωστικά κριτήρια 1^{ου} σταδίου ONB τα παρακάτω:

- Αύξηση κρεατινίνης ορού $\geq 0.3 \text{ mg/dl}$ μέσα σε 48 ώρες ή
- Αύξηση κρεατινίνης ορού ≥ 1.5 φορές από τη βασική τιμή η οποία προκλήθηκε σε χρονικό διάστημα 7 ημερών ή
- Ρυθμός διούρησης $< 0.5 \text{ ml/kg/h}$ για 6 ώρες

Το συγκεκριμένο πλαίσιο οριοθέτησης διαφοροποιείται από τα προηγούμενα γιατί απαιτεί ως ελάχιστη διαγνωστική προϋπόθεση μια εκ των τριών παραπάνω ενδείξεων.

2.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΟΞΕΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ

Η ONB στην κοινότητα είναι συχνότερη σε άνδρες ηλικίας άνω των 70 ετών, σύμφωνα με πολυάριθμες μελέτες καθώς και χρήσης πολυάριθμων ορισμών για την ONB. Ως βασικός παράγοντας κινδύνου κρίνεται η παρουσία χρόνιας νεφρικής νόσου καθώς και οι τιμές ρυθμού σπειραματικής διήθησης μικρότερες των 60ml/min. Τα ποσοστά θνησιμότητας στην ONB κυμαίνονται από 10% έως 70%. Το εύρος αυτό επηρεάζεται από τον ορισμό της ONB που έχει χρησιμοποιηθεί όπως επίσης και από την ανάγκη για θεραπεία υποκατάστασης του νεφρού. Αναφέρεται ότι η ONB της κοινότητας αυξάνει σημαντικά τη θνησιμότητα σε σύγκριση με την

ONB που προκύπτει στο νοσοκομείο έπεται από μία χειρουργική επέμβαση για την οποία δεν χρειάστηκε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης. Επίσης αρκετές μελέτες υπογραμμίζουν ότι δεν έχει παρατηρηθεί βραχυπρόθεσμη ή μακροπρόθεσμη αύξηση της θνησιμότητας σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική νόσο που παρουσίασαν επεισόδιο ONB. Οι ασθενείς που επιβιώνουν από ONB στη κοινότητα έχουν έως και 43% πιθανότητα να αναπτύξουν υπολειμματική νεφρική δυσλειτουργία (Talabani *et al.*, 2014). Η οξεία νεφρική βλάβη υπολογίζεται σε 200 περιπτώσεις / 10⁶ ανά έτος. Ένα μικρό ποσοστό χρειάζεται εξωνεφρική κάθαρση και 5% των ασθενών χρειάζεται νοσηλεία. Η πρόωπη διάγνωση και αναγνώριση του αιτίου είναι καθοριστική για την έκβαση.

Η ONB είναι ένα πολυπαραγοντικό κλινικό σύνδρομο, το οποίο χαρακτηρίζεται γενικά από μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι παρόλη την προσπάθεια συστηματοποίησης της νόσου, τα ποσοστά ONB σε νοσηλευόμενους ασθενείς παρουσιάζουν συνεχώς αυξητική πορεία (McCullough *et al.*, 2016). Η έκθεση σε νεφροτοξικούς παράγοντες, στην οποία θα εστιάσει αργότερα και η παρούσα εργασία, καταλαμβάνει εξίσου υψηλά ποσοστά εκδήλωσης ONB. Πρόσφατα, παράγοντες όπως η παχυσαρκία, η υπαλβουμιναιμία, η αναιμία και η υπεργλυκαιμία, έχουν συμπεριληφθεί από διάφορες μελέτες ως προδιαθεσικοί παράγοντες. Ο σακχαρώδης διαβήτης, το πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου, η χρόνια συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η γενικευμένη αθηρωμάτωση, η υπερουριχαιμία και το ιστορικό χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) αποτελούν εξίσου επιβαρυντικά στοιχεία για την εμφάνιση ONB.

2.3 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΟΞΕΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ

Οξεία νεφρική βλάβη καλείται μία ανομοιογενής ομάδα διαταραχών, που ως κοινό χαρακτηριστικό έχουν την ταχεία έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Αποτέλεσμα είναι η συσσώρευση στο αίμα άχρηστων αζωτούχων ενώσεων. Τα κυριότερα αίτια της οξείας νεφρικής βλάβης μπορεί να ταξινομηθούν σε προνεφρικά, νεφρικά και μετανεφρικά.

A) Προνεφρικά αίτια

Ιδιαίτερα υψηλά ποσοστά εκδήλωσης ONB σε προνεφρικό στάδιο έχουν σημειωθεί σε περιστατικά κοινότητας, δηλαδή πρόκλησης της νόσου σε μη νοσοκομειακό περιβάλλον, σχεδόν 60%, ενώ το 40% αγγίζουν ήδη νοσηλευόμενους ασθενείς (Albright, 2001). Σε αυτό το επίπεδο

προκαλείται υποάρδευση των νεφρών χωρίς παρεγχυματική βλάβη. Τα αίτια της προνεφρικής ONB περιλαμβάνουν την ελάττωση του ενδοαγγειακού όγκου (υποογκαιμία), τη μειωμένη καρδιακή παροχή, τη συστηματική αγγειοδιαστολή και τη νεφρική αγγειοσύσπαση. Πιο απλά, εξωγενείς παράγοντες πυροδοτούν μια σειρά από αμυντικούς μηχανισμούς του οργανισμού, οι οποίοι επιβραδύνουν την αιμάτωση των νεφρών, με αποτέλεσμα την πτώση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης. Φαρμακευτικοί παράγοντες μπορούν να επιβαρύνουν αυτό το επίπεδο της νεφρικής λειτουργίας. Τα συνήθως συνταγογραφούμενα φάρμακα που έχουν συσχετιστεί με προνεφρική ONB περιλαμβάνουν τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ), αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ARB) και διουρητικά (Weisbord and Palevsky, 2020).

Β) Νεφρικά αίτια

Οι μεταβολές που παρουσιάζονται στο επίπεδο του νεφρού επηρεάζουν και προκαλούν βλάβη στα νεφρικά σωληνάρια, στο σπείραμα, στα αιμοφόρα αγγεία του νεφρού και στον διάμεσο ιστό. Σε σχετικές έρευνες για την εκδήλωση νοσοκομειακής ONB, τα νεφρικά αίτια πρωτοστατούν (Needham, 2005). Οι κυκλοφοριακές διαταραχές στα νεφρικά σωληνάρια μπορούν και να οδηγήσουν στην νέκρωσή τους, προκαλώντας το φαινόμενο της οξείας σωληναριακής νέκρωσης, στενά συνδεδεμένο με την εμφάνιση της νεφρικής ισχαιμίας. Ένα άλλο είδος ONB, οφείλεται στην επιβάρυνση και δυσλειτουργία του νεφρικού σπειράματος, προκαλώντας οξεία σπειραματονεφρίτιδα. Στην περίπτωση των νεφροτοξικών παραγόντων, τυχόν αλλεργίες ή λοιμώξεις που μπορεί να προκαλέσουν στον οργανισμό, εντοπίζονται στον διάμεσο ιστό του νεφρού, τον οποίο και βλάπτουν (Makris and Spanou, 2016). Άλλες επιπτώσεις εμφανίζονται με τη μορφή στένωσης της νεφρικής αρτηρίας και την πρόκληση θρόμβωσης.

Γ) Μετανεφρικά αίτια

Το μετανεφρικό επίπεδο χαρακτηρίζεται ανατομικά από τη σύνδεση του νεφρού με το ουροποιητικό σύστημα και υποδηλώνει ONB που οφείλεται σε απόφραξη της διόδου ροής των ούρων. Παρατηρείται λιγότερο συχνά σε εξωνοσοκομειακούς ασθενείς (5-15%). Και στον μετανεφρικό τύπο της ONB συναντάμε τη μείωση του σπειραματικού ρυθμού διήθησης, ωστόσο οι αιτίες πρόκλησης διαφέρουν. Όταν αποφράσσεται το ουροποιητικό σύστημα, η πίεση των νεφρικών σωληναρίων αυξάνεται κατακόρυφα, με αποτέλεσμα να εμφανίζεται οίδημα στο

ουροποιητικό σύστημα, το οποίο μειώνει την αιματική ροή στους νεφρούς και επιβραδύνει το GFR, εκδηλώνοντας φλεγμονή. Συμπτώματα αυτών των μεταβολών είναι μεταξύ άλλων η ανουρία ή η εναλλαγή πολουρίας και oligουρίας. Τι είναι αυτό, ωστόσο, που προκαλεί την απόφραξη της διόδου ροής των ούρων και σταματά την ομαλή αιματική ροή των νεφρών; Ανάλογα με την ηλικιακή μερίδα του πληθυσμού που εκτίθεται σε μετανεφρική ONB, έχουν παρατηρηθεί μεταξύ άλλων η χρήση καθετήρα, η παρουσία όγκων και οι στενώσεις.

Τόσο η προνεφρική όσο και η μετανεφρική ONB είναι άμεσα αναστρέψιμες μόλις εφαρμοστεί η κατάλληλη θεραπεία για τον τερματισμό της απόφραξης και την επαναφορά του φυσιολογικού ρυθμού σπειραματικής διήθησης.

2.4 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΟΞΕΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ

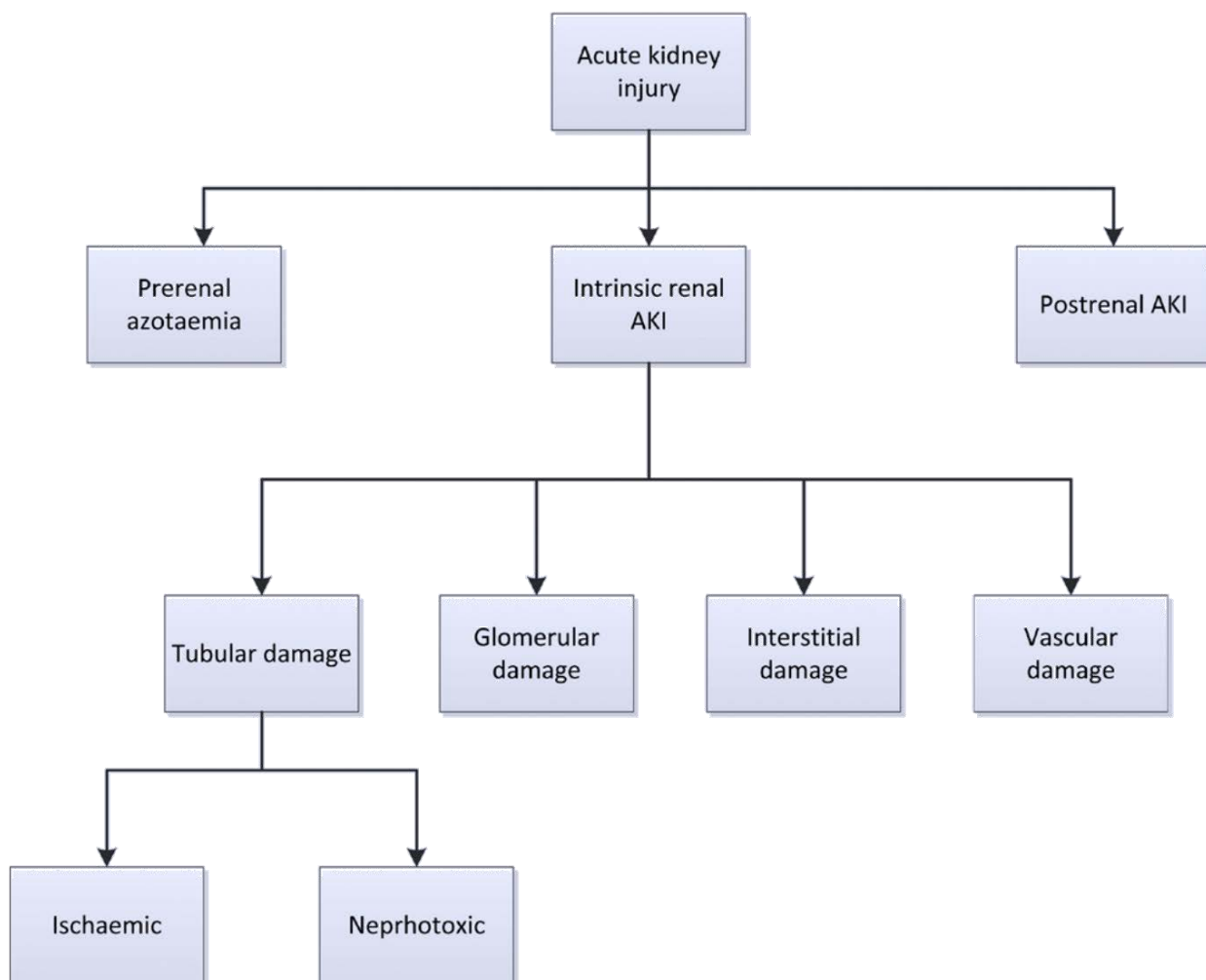
Τα συμπτώματα που εμφανίζονται σε ασθενείς με ONB διαφέρουν ανάλογα με το στάδιο και το είδος της. Στο πρώτο στάδιο, οι ασθενείς εκδηλώνουν συμπτωματολογία καρδιακής νόσου, με χαμηλή αρτηριακή πίεση, ζάλη, αφυδάτωση, ταχυκαρδία, απότομη μείωση βάρους. Με την απότομη ελάττωση του GFR και καθώς η κρεατινίνη ορού αυξάνεται, συμπτώματα όπως ναυτία, πυρετός, εξανθήματα, υπέρταση, αλλάζουν την κλινική εικόνα του ασθενούς, καθώς εισέρχεται στο δεύτερο στάδιο της νόσου. Πρόκειται εξάλλου, για μια συνεχώς μεταβαλλόμενη συνθήκη που αντικατοπτρίζεται και στις εργαστηριακές εξετάσεις μέσω της αύξησης ουρίας, την εμφάνιση υπερκαλιαιμίας ή υποκαλιαιμίας, οξέωσης, υπερμαγνησιαιμίας (Μάτζιου-Μεγαπάνου, 2009). Ωστόσο, υπάρχει περίπτωση και ένας ασθενής με ONB να είναι πλήρως ασυμπτωματικός, για αυτό και χρειάζεται να ληφθεί λεπτομερές ιατρικό ιστορικό του ασθενούς για να αναζητηθούν τυχόν συννοσηρότητες ή άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες που θέτουν την υποψία ONB (Κοτσοβόλης and Λαζαρίδου, 2016). Στο τρίτο στάδιο, στο οποίο οι ασθενείς χρήζουν αιμοκάθαρσης, μερικά από τα συμπτώματα ONB που εκδηλώνονται μπορεί να μοιάζουν με αυτά της ΧΝΝ. Η αδυναμία, το αίσθημα δίψας, οι μυικές κράμπες, το αίσθημα ζάλης, κοιλιακό άλγος, προκάρδιο άλγος και ο λήθαργος αποτελούν τα πιο συχνά συμπτώματα των ασθενών.

2.5 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΞΕΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ

Η διάγνωση της ONB βασίζεται καταρχάς στη λήψη ενός πλήρους ιστορικού, στη φυσική εξέταση και στις εργαστηριακές διαγνωστικές εξετάσεις. Στη λήψη ιστορικού δίνεται έμφαση στον τρόπο

εκδήλωσης των συμπτωμάτων και αξιολογείται η κλινική κατάσταση του ασθενούς. Η φυσική εξέταση περιλαμβάνει λεπτομερή εξέταση όλων των συστημάτων. Η μέτρηση των ζωτικών σημείων και του βάρους σώματος δίνει χρήσιμες πληροφορίες για την κατάσταση του όγκου των υγρών. Στις εργαστηριακές εξετάσεις περιλαμβάνεται η εξέταση ιζήματος ούρων, η οποία δίνει πληροφορίες για τη φύση της υποκείμενης νόσου. Η μέτρηση ούρων 24ώρου και ο υπολογισμός του όγκου είναι σημαντικά καθώς συμβάλλουν στην εκτίμηση της ολιγουρίας ή της ανουρίας. Στην εξέταση του ιζήματος αναζητούνται η ύπαρξη λευκώματος, η παρουσία κυλίνδρων, λευκών αιμοσφαιρίων και η μικροσκοπική αιματουρία. Ακόμη για την αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας ελέγχονται τα επίπεδα ουρίας, κρεατινίνης πλάσματος, οι ηλεκτρολύτες, τα αέρια αίματος και πραγματοποιείται γενική αίματος, η οποία συνήθως δείχνει μείωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων και χαμηλό αιματοκρίτη. Στις απεικονιστικές εξετάσεις περιλαμβάνονται η απλή ακτινογραφία νεφρών, το υπερηχογράφημα, η αξονική τομογραφία, η αγγειογραφία και η βιοψία νεφρού.

Η θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών καθορίζεται από τη φάση της νόσου και γι' αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντική η διάγνωση των αιτίων πρόκλησής της. Στόχοι της θεραπείας είναι η έγκαιρη αντιμετώπιση των αναστρέψιμων αιτιών, η αποκατάσταση του όγκου πλάσματος και της αιμάτωσης των νεφρών και των περιφερικών ιστών σε υποογκαιμία και η και η διατήρηση της ηλεκτρολυτικής ισορροπίας. Η εφαρμογή αιμοκάθαρσης, εφόσον κριθεί αναγκαία, στοχεύει στην αποκατάσταση του ισοζυγίου υγρών και της ηλεκτρολυτικής ισορροπίας όσο και ~~και~~ στην αναστολή της εξέλιξης της νεφρικής βλάβης.



Εικόνα 3 Περιγραφή Παθοφυσιολογίας ONB (Makris and Spanou, 2016)

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

3.1 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ – ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Η διαδικασία απομάκρυνσής των φαρμακευτικών ουσιών και των μεταβολιτών τους από τον ανθρώπινο οργανισμό πραγματοποιείται μέσω διαφόρων οδών, με την πιο σημαντική να συμβαίνει μέσω των νεφρών, στα ούρα. Ο ασθενής που παρουσιάζει νεφρική δυσλειτουργία έχει μειωμένη ικανότητα απέκκρισης των φαρμάκων, με αποτέλεσμα να προκαλείται συσσώρευσή τους, και ενδεχομένως παρενέργειες. Η φυσιολογική πορεία της αποβολής ενός φαρμάκου ακολουθεί, όπως αναφέρθηκε, συγκεκριμένα βήματα, ενεργοποιώντας το μηχανισμό της σπειραματικής διήθησης, την ενεργό σωληναριακή έκκριση και την παθητική σωληναριακή επαναρρόφηση. Οι διαδικασίες αυτές αναλύονται περαιτέρω ως εξής:

1. **Σπειραματική διήθηση:** Τα φάρμακα εισέρχονται στο νεφρό μέσω των νεφρικών αρτηριών, οι οποίες στη συνέχεια διαιρούνται για να σχηματιστεί το δίκτυο σπειραματικών τριχοειδών. Τα ελεύθερα φάρμακα – μη δεσμευμένα με λευκωματίνη – ρέουν μέσω των τριχοειδών σχισμών στο χώρο του Bowman, ως μέρος του σπειραματικού διηθήματος. Τόσο η διαλυτότητα των λιπιδίων όσο και το pH δεν αποτελούν εμπόδια για τη δίοδο των φαρμάκων στο σπειραματικό διήθημα. Το ίδιο δεν ισχύει για τις αυξομειώσεις του ρυθμού σπειραματικής διήθησης αλλά και για τη δέσμευση φαρμάκων με πρωτεΐνες, τα οποία μπορεί και να επηρεάσουν τη μεταφορά και ομαλή αποβολή των φαρμακευτικών ουσιών.
2. **Έκκριση στο εγγύς σωληνάριο:** Τα φάρμακα που δεν εισέρχονται στο σπειραματικό διήθημα, εγκαταλείπουν τα σπειράματα μέσω των απαγωγών αρτηριδίων, τα οποία διαιρούνται για να δημιουργήσουν πλέγμα τριχοειδών το οποίο θα περιβάλλει τον νεφρικό αυλό στο εγγύς σωληνάριο. Η αποβολή των ουσιών πραγματοποιείται κατά κύριο λόγο στα εγγύς σωληνάρια από δύο συστήματα ενεργητικής μεταφοράς. Το πρώτο αφορά στα ανιόντα (π.χ αποπρωτονιωμένες μορφές ασθενών οξέων) και το δεύτερο στα κατιόντα (π.χ πρωτονιωμένες μορφές ασθενών βάσεων). Και τα δύο συστήματα μεταφοράς παρουσιάζουν χαμηλή ειδικότητα και μπορούν για αυτό το λόγο να μεταφέρουν αρκετές ενώσεις. Δημιουργείται έτσι ένας ανταγωνισμός μεταξύ των φαρμάκων μέσα σε κάθε

σύστημα μεταφοράς. Να σημειωθεί εδώ, ότι σε οργανισμούς νεογνών και πρόωρων βρεφών ο μηχανισμός σωληναριακής απέκκρισης είναι ατελής, και είναι πιθανό να διατηρηθούν φαρμακευτικές ουσίες εντός του πειραματικού τους διηθήματος.

3. **Επαναρρόφηση στα άπω σωληνάκια:** Με την κίνηση των φαρμάκων προς το άπω εσπειραμένο σωληνάριο, παρατηρείται αύξηση της συγκέντρωσής τους, έτσι ώστε να υπερβαίνει αυτή του περιαγγειακού χώρου. Ένα μη φορτισμένο φάρμακο ενδέχεται να διαχυθεί εκτός του νεφρικού αυλού, πίσω στη συστηματική κυκλοφορία. Για να μειωθεί αυτή η ποσότητα της προς τα πίσω διάχυσης, είναι δυνατό να μεταβληθεί το pH των ούρων προκειμένου να αυξηθεί το κλάσμα του ιοντισμένου φαρμάκου στον αυλό και κατ' επέκταση, να αυξηθεί η κάθαρση ενός ανεπιθύμητου φαρμάκου. Κατά κανόνα, τα ασθενή οξέα απομακρύνονται μέσω αλκαλοποίησης των ούρων, ενώ για τις ασθενείς βάσεις η απομάκρυνση συμβαίνει μέσω οξינוποίησης των ούρων, σε μια διαδικασία που ονομάζεται «παγίδευση ιόντων». Έτσι, ο ασθενής που μπορεί να παρουσιάζει υπερδοσολογία φαινοβαρβιτάλης – ασθενές οξύ – δίνονται διττανθρακικά για να αλκαλοποιήσουν τα ούρα και να διατηρήσουν το φάρμακο ιοντισμένο, μειώνοντας την επαναρρόφησης του.
4. **Ο ρόλος του μεταβολισμού του φαρμάκου:** Καθώς τα περισσότερα φάρμακα είναι λιποδιαλυτά, χωρίς χημική τροποποίηση διαχέονται έξω από τον σωληνοειδή αυλό, σε περίπτωση που η συγκέντρωση του φαρμάκου στο διήθημα υπερβαίνει τη συγκέντρωσή του στον περιαγγειακό χώρο. Για τη μείωση της επαναρρόφησης τους γίνεται η μετατροπή των φαρμάκων στο ήπαρ σε περισσότερες πολικές ουσίες μέσω της φάσης I και των αντιδράσεων της φάσης II. Έτσι, οι πολικές ή ιοντισμένες συζευγμένες ενώσεις δεν δύνανται να διαχυθούν προς τα πίσω, έξω από τον νεφρικό αυλό.

3.2 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΟΞΕΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΑΠΟ ΦΑΡΜΑΚΑ

Τα φάρμακα εμφανίζουν συχνά τοξικές επιδράσεις στους νεφρούς καθώς σπειραματικά, επιθηλία και σωληναριακά κύτταρα αντιμετωπίζουν σημαντικές συγκεντρώσεις φαρμάκων και των μεταβολιτών τους, τα οποία μπορούν να προκαλέσουν αλλαγές στη νεφρική λειτουργία και δομή. Τα νεφρικά σωληναριακά κύτταρα είναι ιδιαίτερα ευάλωτα στις τοξικές επιδράσεις των φαρμάκων λόγω του ρόλου τους στη συγκέντρωση και επαναρρόφηση του σπειραματικού διηθήματος, το οποίο τα εκθέτει σε υψηλά επίπεδα κυκλοφορούντων τοξινών. Τα σωληνάρια εκτίθενται μέσω της επαφής με τις ενώσεις που εκκρίνονται στον σωληναριακό αυλό, της πρόσληψής τους από τα σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα ή της ακραίας εκροής τους από την περισωληναριακή κυκλοφορία (τις βασικοπλευρικές περιοχές των σωληναριακών κυττάρων) στον σωληναριακό αυλό. Οι ενώσεις που απεκκρίνονται μέσω της σπειραματικής διήθησης και της σωληναριακής έκκρισης κυκλοφορούν από το εγγύς σωληνάριο (PT) στην αγκύλη του Henle και στη συνέχεια στο άπω σωληνάριο. Στα πιο απομακρυσμένα τμήματα των σωληναρίων, τα φάρμακα μπορεί να καθιζάνουν, να κρυσταλλώνονται ή να σχηματίζουν εκμαγεία, τα οποία οδηγούν σε σωληναριακή απόφραξη. Συνοπτικά, η επαγόμενη από φάρμακα νεφροτοξικότητα αναπτύσσεται σύμφωνα με έναν από τους τρεις μηχανισμούς:

1) **Εγγύς σωληναριακή βλάβη και οξεία σωληναριακή νέκρωση (ΟΣΝ)** μέσω της ακρολοφικής (apical) επαφής με φάρμακα ή τους μεταβολίτες τους, της μεταφοράς φαρμάκων και των μεταβολιτών τους από την ακρολοφική επιφάνεια και της έκκρισης φαρμάκων από τη βασικοπλευρική (basolateral) επιφάνεια στον σωληναριακό αυλό. Η τυπική κλινική της εκδήλωση είναι μια πολυουρική μορφή ONB που συνοδεύεται από αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης, γλυκοζουρία, αμινοξυουρία και διαταραχή της απέκκρισης ιόντων στα ούρα (υπερασβεστιουρία, υπερμαγνησιουρία) και των συγκεντρώσεων στο πλάσμα (υπασβεστηαιμία και υπομαγνησιαίμία). Τα σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα είτε νεκρώνονται είτε ακολουθεί απόπτωση, ή παρουσιάζουν δυσλειτουργία στη μεταφορά νερού και διαλυτών ουσιών. Τα φάρμακα που συνήθως προκαλούν αυτό τον τύπο σωληναριακής βλάβης είναι τα αντιβιοτικά (αμικασίνη, βανκομυκίνη, κολιστίνη), τα αντιμυκητιασικά φάρμακα (αμφοτερικίνη), τα αντμικά (τενοφοβίρη), τα ΜΣΑΦ (ιβουπροφαίνη, ασεκλοφενάκη κ.λπ.), τα φάρμακα χημειοθεραπείας (σισπλατίνη) και τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (τακρόλιμους και κυκλοσπορίνη).

2) Σωληνιακή απόφραξη από κρυστάλλους ή εκμαγεία που περιέχουν φάρμακα και τους μεταβολίτες τους. Πολλά φάρμακα που εισέρχονται στα σωληνάρια μέσω διήθησης και έκκρισης μετακινούνται στα πιο απομακρυσμένα τμήματα του νεφρώνα. Ορισμένα από αυτά είναι αδιάλυτα στα ούρα, γεγονός που οδηγεί σε κρυσταλλοποίηση. (Perazella, 2018) Μερικά από τα φάρμακα που μπορεί να σχηματίσουν κρυστάλλους είναι τα αντιβιοτικά (σουλφαμεθοξαζόλη, σιπροφλοξασίνη, αμοξικιλίνη), οι αντιυικοί παράγοντες (ακυκλοβίρη, ινδιναβίρη) και η χορήγηση φωσφορικών από του στόματος ως καθαρτικά. Οι παράγοντες με άμεση επίδραση στο σχηματισμό πολυάριθμων κρυστάλλων είναι ο μειωμένος όγκος ούρων (νεφρική ανεπάρκεια, αφυδάτωση), η υπερβολική δοσολογία του φαρμάκου και η πολύ γρήγορη έγχυση (Luciano and Perazella, 2015). Ένας άλλος παράγοντας που επηρεάζει την κρυστάλλωση των φαρμάκων στα σωληνάρια είναι το pH των ούρων. Είναι σημαντικό να γνωρίζουμε το βαθμό οξύτητας των φαρμάκων, διότι η αλλαγή του pH μπορεί να αποτρέψει την κρυστάλλωση (Stratta *et al.*, 2007). Για παράδειγμα, σε pH ούρων < 5,5 προάγεται η κρυστάλλωση της μεθοτρεξάτης και της τριαμετένης, ενώ ένα pH ούρων > 6 προάγει την κρυστάλλωση της ινδιναβίρης, της αταζαναβίρης και της σιπροφλοξασίνης (Perazella, 2014). Η απόφραξη των σωληναρίων σταματά τη ροή των ούρων και πυροδοτεί φλεγμονή, προκαλώντας έτσι ONB.

3) Διάμεση νεφρίτιδα που προκαλείται από φάρμακα και τους μεταβολίτες τους
Παραδείγματα κοινών φαρμάκων που μπορεί να προκαλέσουν οξεία διάμεση νεφρίτιδα είναι τα αντιβιοτικά (πενικιλίνη, κεφίξιμη, κεφποδοξίμη), οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων (παντοπραζόλη, ομεπραζόλη), τα ΜΣΑΦ (ιβουπροφαίνη, δικλοφενάκη) τα διουρητικά (φουροσεμίδη, υδροχλωροθειαζίδη), τα αντι-υικά φάρμακα (ακυκλοβίρη, ινδιναβίρη), τα αντιεπιληπτικά (φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη), το λίθιο, η αλλοπουρινόλη και διάφορα άλλα φάρμακα.

Νεφροτοξικότητα (άμεση βλάβη στα νεφρικά κύτταρα): Φάρμακα μπορεί να βλάψουν απευθείας τα νεφρικά κύτταρα, κυρίως στους νεφρικούς σωληνίσκους (π.χ., αντιβιοτικά ή χημειοθεραπευτικά). Ορισμένα φάρμακα προκαλούν άμεση τοξική βλάβη στους νεφρικούς ιστούς, επηρεάζοντας κυρίως τα σωληνάρια (σωληνιακά κύτταρα) ή τα σπειράματα. Η αμικασίνη (αντιβιοτικό της κατηγορίας των αμινογλυκοσίδων) προκαλεί άμεση τοξικότητα στους

νεφρικούς σωληνίσκους, οδηγώντας σε οξεία σωληναριακή νέκρωση. Ορισμένα φάρμακα προκαλούν καταστροφή των κυτταρικών μεμβρανών των νεφρικών σωληναρίων, με αποτέλεσμα την καταστροφή των κυττάρων αυτών και την απελευθέρωση τοξινών στο αίμα. Άλλοι παράγοντες όπως η αμφοτερικίνη Β, έχουν κατασταλτική επίδραση στα μιτοχόνδρια των νεφρικών κυττάρων, κάτι που οδηγεί σε ενεργειακή ανεπάρκεια και κυτταρική νέκρωση. Φάρμακα όπως η παρακεταμόλη (ειδικά σε υπερβολική δόση) μεταβολίζονται στο ήπαρ και δημιουργούν τοξικές ουσίες που καταστρέφουν τα νεφρικά κύτταρα.

Ισχαιμία (μείωση της ροής αίματος στους νεφρούς): Κάποια φάρμακα (όπως τα ΜΣΑΦ και τα διουρητικά) προκαλούν μείωση της νεφρικής αιμάτωσης, μειώνοντας τη ροή αίματος στους νεφρούς προκαλώντας βλάβη. Συγκεκριμένα, τα ΜΣΑΦ αναστέλλουν την παραγωγή προσταγλανδινών, οι οποίες είναι σημαντικές για την αγγειοδιαστολή στους νεφρούς, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις με μειωμένη ροή αίματος. Αυτό μπορεί να προκαλέσει ισχαιμία, ειδικά σε καταστάσεις υποξίας ή αφυδάτωσης. Η χρήση ΜΣΑΦ σε ασθενείς με καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να επιδεινώσει την ισχαιμία στους νεφρούς και να προκαλέσει οξεία νεφρική βλάβη.

Ανοσολογικές αντιδράσεις: Ορισμένα φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν ανοσολογικές ή αλλεργικές αντιδράσεις, οι οποίες καταλήγουν σε φλεγμονή και βλάβη του νεφρικού παρεγχύματος, όπως η οξεία σπειραματονεφρίτιδα. Αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να περιλαμβάνουν συγκεκριμένες κατηγορίες αντιβιοτικών. Οι σουλφοναμίδες μπορεί να εκδηλώσουν αλλεργικές αντιδράσεις που δημιουργούν φλεγμονή στο σπείραμα των νεφρών. Οι ανοσολογικές αντιδράσεις συνίστανται στη δημιουργία ανοσοσυμπλεγμάτων, τα οποία εναποτίθενται στα σπειράματα των νεφρών και ενεργοποιούν το σύστημα του συμπληρώματος, προκαλώντας φλεγμονή και καταστροφή του νεφρικού παρεγχύματος.

Διαταραχή ηλεκτρολυτών: Ορισμένα φάρμακα επηρεάζουν τις λειτουργίες των νεφρών, όπως η αποβολή των υγρών και των τοξινών. Ουσιαστικά, προκαλούν μεταβολικές διαταραχές που επηρεάζουν την ικανότητα των νεφρών να εξουδετερώνουν τοξίνες ή να διατηρούν την ισορροπία των υγρών και των ηλεκτρολυτών. Για παράδειγμα, τα διουρητικά μπορούν να προκαλέσουν ανισορροπία στα επίπεδα των ηλεκτρολυτών (π.χ., υποκαλιαιμία ή υπερκαλιαιμία),

η οποία μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια. Η χρήση τους σχετίζεται με την εμφάνιση αφυδάτωσης, με αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης τοξινών και την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας.

3.3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΟΞΕΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΑΠΟ ΦΑΡΜΑΚΑ

Η νόσος της οξείας νεφρικής βλάβης είναι ιδιαίτερα συνήθης τόσο στην κοινότητα όσο και σε νοσηλευόμενους ασθενείς. Λόγω της ιδιαίτερα πολύπλοκης παθοφυσιολογίας της νόσου, σε αρκετές περιπτώσεις καθυστερεί η διάγνωση και άρα η έγκαιρη ιατρική παρέμβαση, με αποτέλεσμα να παρατηρείται μόνιμη βλάβη, π.χ ΧΝΝ, ή και θάνατος. Ακόμα, η ONB από φάρμακα αποτελεί συχνή έκφανση της νόσου και επηρεάζει τη νεφρική λειτουργία προκαλώντας απόπτωση ή και νέκρωση των νεφρικών σωληναρίων και του παρεγχύματος. Αναλυτικά, το κομμάτι αυτό του κεφαλαίου θα εστιάσει στα επιδημιολογικά δεδομένα μέσα από έρευνες που πραγματοποιήθηκαν το διάστημα 2011 μέχρι και σήμερα, εξετάζοντας τη συχνότητα εμφάνισης της νόσου και αξιολογώντας πιθανά προληπτικά μέτρα για την μείωση των περιστατικών ONB από φάρμακα.

Σύμφωνα με τους Rey et al., (2022) η ONB από φάρμακα ανέρχεται στο 28.6% του συνόλου, γεγονός με σημαντική επιδημιολογική επίδραση, καθώς η κύρια πηγή κινδύνου είναι συγκεκριμένοι φαρμακευτικοί παράγοντες. Είναι δε, η τρίτη βασική αιτία της ONB που εκδηλώνεται σε νοσηλευόμενους ασθενείς και το αρχικό ποσοστό αυξάνεται ανάλογα με κάθε επιπρόσθετο φάρμακο το οποίο έχει νεφροτοξικές ιδιότητες, φτάνοντας στο 53% (Cartin-Ceba *et al.*, 2012). Για παράδειγμα, οι Jacobs and Brivet (2005) αναφέρουν ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης ONB σε νοσηλευόμενους ασθενείς της ΜΕΘ (μονάδα εντατικής θεραπείας) μπορεί και να αγγίζει το 55 – 75%. Οι περιπτώσεις ONB από φάρμακα στη ΜΕΘ έχουν μελετηθεί εκτενέστερα, κυρίως επειδή η ποσότητα φαρμακευτικών ουσιών με νεφροτοξικές ιδιότητες που χορηγείται είναι μεγαλύτερη απ’ ότι σε άλλα τμήματα. Βέβαια, χρειάζεται εδώ να υπογραμμιστεί το γεγονός, ότι παρόλη τη παγκόσμια κοινοτοπία που χαρακτηρίζει την ONB από φάρμακα, μελέτες ανά τον κόσμο μπορούν να παρουσιάσουν ~~και~~ διαφορετικά ποσοστά εμφάνισης, όπως για παράδειγμα η μελέτη των Liu *et al.*, (2020) στην Κίνα που παρουσίασε το ποσοστό των 37.5% των περιπτώσεων πρόκλησης ONB από φάρμακα σε ενδονοσοκομειακό περιβάλλον. Αντίστοιχα, η έρευνα των Rey *et al.*,(2022)

έδειξε ακόμη υψηλότερο ποσοστό της πρόκλησης ONB από φάρμακα σε κλινικές νοσοκομείου, με τα στατιστικά ποσοστά να αγγίζουν το 40.4%. Οι διαφορές στα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά διαφέρουν πάντα, ανάλογα με το δείγμα του πληθυσμού, την πρόσβαση σε στοιχεία και άλλους παράγοντες συννοσηρότητας που μπορεί να μειώσουν ή να αυξήσουν τα τελικά αποτελέσματα. Επί παραδείγματι, στη τελευταία έρευνα που παρατέθηκε σημειώθηκε από τους συγγραφείς ότι το ηλικιακό δείγμα του πληθυσμού ήταν μεγαλύτερο, καθώς ο μέσος όρος ηλικίας ήταν τα 71 έτη, και ο κίνδυνος τριπλασιάζεται μετά τα 65.

3.4 ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ ΟΞΕΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΑΠΟ ΦΑΡΜΑΚΑ

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται λεπτομερώς οι κατηγορίες φαρμάκων που παρουσιάζουν νεφροτοξικότητα, οι παράγοντες κινδύνου καθώς και μερικά επιδημιολογικά χαρακτηριστικά που αναπαριστούν τη συχνότητα εμφάνισης της ONB από φάρμακα τόσο σε νοσοκομειακό, όσο και σε επίπεδο κοινότητας.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ)

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) γνωστά για την αναλγητική και αντιφλεγμονώδη τους δράση, μπορούν να προκαλέσουν αρκετές και διαφορετικές μορφές νεφρικής βλάβης, συμπεριλαμβανομένης και της ONB. Μπορούν ακόμα να ευθύνονται για τυχόν διαταραχές ηλεκτρολυτών, για οξεία νεφρίτιδα (Sales and Foresto, 2020). Είναι φάρμακα που χρησιμοποιούνται ευρέως σε όλο τον κόσμο, συνήθως χορηγούνται χωρίς ιατρική συνταγή και θεωρούνται μία από τις κύριες αιτίες της νεφροτοξικότητας που προκαλείται από φάρμακα. Ο κύριος παράγοντας κινδύνου είναι η υποογκαιμία λόγω της αναστολής παραγωγής αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών από τα ΜΣΑΦ με συνέπεια την αγγειοσύσπαση των προσαγωγών αρτηριών. Παραδείγματα ευπαθών πληθυσμών είναι οι ασθενείς με σήψη, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση, αφυδάτωση ή συγχρόνηση φαρμάκων (κυκλοσπορίνη, ιωδιούχο σκιαγραφικό, αναστολείς του RAAS). Τα ΜΣΑΦ έχουν την ικανότητα να προκαλούν βλάβη σε σχεδόν οποιοδήποτε τμήμα του νεφρού. Η ONB από ΜΣΑΦ οδηγεί σε μειωμένη νεφρική ροή του αίματος και μειωμένη σπειραματική διήθηση. Σε φυσιολογικά επίπεδα νεφρικής λειτουργίας, η νεφρική αιματική ροή δεν επηρεάζεται ιδιαίτερα από αυτά τα

εικοσανοειδή, ωστόσο αν η νεφρική ροή είναι ήδη μειωμένη, οι ασθενείς κινδυνεύουν περισσότερο να εκδηλώσουν νεφρική ανεπάρκεια. Ως συνέπεια της μείωσης της σύνθεσης των νεφρικών προσταγλανδινών παρατηρείται η μείωση απέκκρισης νατρίου, η οποία και μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης, ιδίως σε ηλικιωμένους ασθενείς (Guo and Nzerue, 2002). Σε παλαιότερη έρευνα (Murray, Lazaridis and Birzendine et al., 1997), ουσίες όπως η ιβουπροφαίνη, η πιροξικάμη και η σουλινδάκη μείωσαν το νάτριο στα ούρα τόσο σε νέους όσο και σε ηλικιωμένους ασθενείς, ανεξάρτητα από την νεφρική λειτουργία. Γενικότερα, η χρήση ιβουπροφαίνης σχετίζεται με αύξηση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Οι παράγοντες κινδύνου για την προκαλούμενη από ΜΣΑΦ οξεία νεφρική ανεπάρκεια είναι η μειωμένη νεφρική λειτουργία, η υποογκαιμία, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση, προχωρημένη ηλικία, η μεταμόσχευση νεφρού και η ταυτόχρονη χρήση άλλων νεφροτοξικών φαρμακευτικών ουσιών. Οι Sales and Foresto (2020) σημειώνουν ότι η συχνότητα εμφάνισης ONB μπορεί να σχετίζεται περισσότερο με τη χρήση του μη εκλεκτικού τύπου του φαρμάκου, ιδίως στο διάστημα μεταξύ περισσότερων από 15 ημερών και έως και 2 έτη μετά την έκθεση στο φάρμακο. Η εμφάνιση νεφροτοξικότητας μπορεί να παρατηρηθεί τόσο σε παρεντερική όσο και από του στόματος ή τοπική χορήγηση του φαρμάκου (Caires, Coelho and Costalonga, 2019). Τα μέτρα πρόληψης περιλαμβάνουν την επιλογή εναλλακτικών ουσιών με αναλγητικές ιδιότητες σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ONB, τη χρήση αυτής της θεραπείας για το ελάχιστο χρονικό διάστημα, και τη διόρθωση της υποογκαιμίας.

ANTIBIOTIKA

Βανκομυκίνη

Η βανκομυκίνη αποτελεί ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο αντιβιοτικό κατά των Gram (+) νοσοκομειακών μικροβίων. Αποτελεί αιτία ONB στο 5 έως 15% των ασθενών και εξαρτάται από παράγοντες κινδύνου, όπως η ημερήσια δόση > 4g, ο χρόνος θεραπείας > 14 ημέρες, και υψηλή συγκέντρωση στον ορό. Η από του στόματος χορήγηση, λόγω της χαμηλής απορρόφησής της, δεν αποτελεί αιτία τοξικότητας. Ο μηχανισμός βλάβης δεν είναι σαφής, αλλά ορισμένες πειραματικές μελέτες υποδηλώνουν την πρόκληση σωληναριακής ισχαιμίας λόγω οξειδωτικού στρες. Πρόσφατα, ο σχηματισμός κυλίνδρων βανκομυκίνης με την ουρομοντουλίνη (uromodulin) έχει καταδειχθεί, ιδίως με υψηλές τιμές συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα, και με πρόωμη αύξηση της κρεατινίνης σε σύγκριση με άλλα νεφροτοξικά φάρμακα. Η συσχέτιση με άλλα

δυνητικά νεφροτοξικά φάρμακα είναι μια καλά καθορισμένη παράμετρος κινδύνου. Για λόγους που δεν έχουν περιγραφεί καλά, ο συνδυασμός με πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη (piperacillin-tazobactam) προκαλεί συνεργική επίδραση για τη νεφρική βλάβη, κάτι απροσδόκητο λόγω της μη τοξικότητας του φαρμάκου από μόνο του. Το ποσοστό ONB με τη χρήση των σύγχρονων σκευασμάτων βανκομυκίνης κυμαίνεται από 0% σε περίπτωση απουσίας προδιαθεσικού παράγοντα έως 20% όταν συνδυάζεται με άλλα φάρμακα, όπως με πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη (Murphy and Barreto, 2022). Η συχνότητα εμφάνισης ONB σχετιζόμενης με βανκομυκίνη αυξάνεται όταν επιδιώκονται υψηλότερα επίπεδα του φαρμάκου, που απαιτούνται για τις περίπλοκες και ανθεκτικές λοιμώξεις. Η θεραπεία επιλογής είναι η αλλαγή του φαρμάκου από άλλα με παρόμοιο φάσμα δράσης, όπως λινεζολίδη και δαπτομυκίνη. Ορισμένες μελέτες υποδεικνύουν ότι η τείκοπλανίνη θα μπορούσε να έχει καλύτερο προφίλ ασφάλειας, παρόλο που ανήκει στην ίδια κατηγορία, αλλά δεν υπάρχει συναίνεση σχετικά με τις πληροφορίες αυτές. Σε περιπτώσεις που δεν είναι δυνατόν να διακοπεί η χρήση του φαρμάκου, το πιο αποτελεσματικό προληπτικό μέτρο είναι η παρακολούθηση των επιπέδων του ορού. Μετά το τέλος της θεραπείας, η νεφρική λειτουργία τείνει να επανέλθει στα βασικά επίπεδα.

Αμινογλυκοσίδες

Οι αμινογλυκοσίδες, (τομπραμυκίνη, γενταμυκίνη, αμικασίνη και άλλες), καταλαμβάνουν υψηλή θέση ανάμεσα στους φαρμακευτικούς παράγοντες που προκαλούν ONB. Η υψηλή δραστηριότητα έναντι ανθεκτικών μικροβιακών παραγόντων είναι υπεύθυνη για την αυξανόμενη χρήση τους τις τελευταίες δεκαετίες, παρά την υψηλή συχνότητα εμφάνισης νεφροτοξικότητας. Τα φάρμακα διηθούνται στο σπείραμα, έπειτα συνδέονται με τα φωσφολιπίδια της μεμβράνης και οδηγούν σε αναστολή της πρωτεϊνοσύνθεσης και μείωση της μιτοχονδριακής λειτουργίας, προάγοντας τον κυτταρικό θάνατο (πιο συχνά η γενταμυκίνη). Οι σοβαρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι νεφρο- και ωτοτοξικότητα. Διάφοροι παράγοντες επηρεάζουν την ικανότητα πρόκλησης βλάβης, όπως η ταυτόχρονη νεφρική ισχαιμία, η υψηλή συγκέντρωση στον ορό και η δοσολογία με πολλαπλές ημερήσιες δόσεις. Λόγω του υψηλού επιπολασμού της νεφρικής τοξικότητας, η βασική οδηγία κατά KDIGO (2012) είναι να αποφεύγονται οι αμινογλυκοσίδες όποτε υπάρχει άλλη λιγότερο τοξική αντιμικροβιακή επιλογή, η οποία δυστυχώς δεν είναι συχνά δυνατή. Σε αυτές τις περιπτώσεις, πρέπει να λαμβάνονται ειδικά μέτρα για την ελαχιστοποίηση της βλάβης, όπως η διόρθωση της υποκαλιαιμίας και της υπομαγνησιαιμίας πριν από την έγχυση,

ο μικρός χρόνος χρήσης (<10 ημέρες, κατά προτίμηση), η αποφυγή χρήσης σε υποογκαιμικούς ασθενείς, δοσολογία μία φορά την ημέρα και προσαρμογή της δόσης ανάλογα με τα επίπεδα του ορού. Στην περίπτωση της αμικασίνης, η προτεινόμενη συγκέντρωση κατά την πρώτη ώρα είναι > 20 µg/mL και μετά τις 18-24 ώρες < 5 έως 8 µg/mL. Υψηλές τιμές σχετίζονται με τη συχνότητα εμφάνισης νεφροτοξικότητας και πρέπει να διορθώνονται με την αύξηση των διαστημάτων μεταξύ των εγχύσεων (Pirali Zefrehei, Kolahi and Fisher, 2022).

Μετά τη διακοπή του φαρμάκου, ο ασθενής μπορεί να συνεχίσει να παρουσιάζει επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας για ημέρες, λόγω του αργού μηχανισμού κάθαρσης του φαρμάκου στο σωληναριακό κύτταρο. Παρά το γεγονός αυτό, η πρόγνωση είναι σχετικά καλή, με επιστροφή στη βασική τιμή νεφρικής λειτουργίας στις περισσότερες περιπτώσεις μετά την διακοπή του φαρμάκου.

Πολυμυξίνες (κολιστίνη)

Κατηγορία αντιβιοτικών των οποίων η χρήση επανήλθε τις τελευταίες δεκαετίες λόγω της εμφάνισης πολυανθεκτικών gram-αρνητικών βακτηρίων. Οι πολυμυξίνες B και E (κολιστίνη) παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές από άποψη φαρμακοκινητικής, και την ανάγκη προσαρμογής της δόσης με βάση τη νεφρική λειτουργία. Ο μηχανισμός βλάβης περιλαμβάνει αυξημένη διαπερατότητα του κυτταρικού τοιχώματος με επακόλουθο οίδημα και λύση. Όσον αφορά στη διαφορά στην τοξικότητα, υπάρχει διχογνωμία σχετικά με το αν υπάρχει χαμηλότερη επίπτωση νεφροτοξικότητας με την πολυμυξίνη B, και υπάρχει μια μελέτη που δείχνει χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης της προχωρημένης σταδίου της ONB, χωρίς ωστόσο να υπάρχει διαφορά στη θνησιμότητα. Παρά την καλή πρόγνωση μετά τη διακοπή του φαρμάκου, αυτό συχνά δεν είναι δυνατόν λόγω της σημασίας της επαρκούς θεραπείας της λοίμωξης. Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία με μοναδική λύση σε περιπτώσεις ανθεκτικών λοιμώξεων να είναι η προσαρμογή της δόσης βάσει της νεφρικής λειτουργίας.

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ

Σισπλατίνη

Η σισπλατίνη και άλλοι παράγοντες με βάση την πλατίνα είναι αποτελεσματικοί χημειοθεραπευτικοί παράγοντες. Η αποβολή της σισπλατίνης πραγματοποιείται μέσω των βασικοπλευρικών οδών μεταφοράς οργανικών κατιόντων των εγγύς σωληναριακών κυττάρων, οπότε το φάρμακο εισέρχεται στα κύτταρα, κατευθύνεται στον μεταφορέα εκροής της ακραίας μεμβράνης (hMATE1) μέσω πρωτεϊνών-φορέων και εκκρίνεται στα ούρα. Πιθανόν η προδιάθεση για την εκδήλωση τοξικότητας στα εγγύς σωληνάκια να συνδέεται με τον βασικό ρόλο του μεταφορέα οργανικών κατιόντων-2 και τους ποικίλους ρόλους των OAT1 και OAT3 στο χειρισμό της σισπλατίνης. Η ανάπτυξη της κυτταροτοξικότητας ίσως οφείλεται στους πολλαπλούς μηχανισμούς τραυματισμού, σχετικά με την καταστροφή του DNA, την παραγωγή αντιδραστικών ριζών οξυγόνου, την αγγειοσύσπαση που οδηγεί σε ισχαιμία, την ενεργοποίηση φλεγμονωδών οδών και τη παραγωγή διαφόρων κασπασών και κυτταροκινών, όπως ο TNF- α , η IL-6 και η IFN- γ (Manohar and Leung, 2018). Οι (Motwani *et al.*, 2018) αναφέρουν ως βασικούς παράγοντες κινδύνου για νεφροτοξικότητα τις υψηλότερες μέγιστες συγκεντρώσεις σισπλατίνης, τη προηγούμενη έκθεση σε σισπλατίνη καθώς και την περίπτωση προϋπάρχουσας νεφρικής νόσου και την ταυτόχρονη έκθεση σε νεφροτοξικούς παράγοντες.

Η ONB που προκαλείται από σισπλατίνη, εμφανίζεται συνήθως 5-7 ημέρες μετά τη θεραπεία, ενώ η ONB σταδίου τρία, που απαιτεί αιμοκάθαρση, είναι ασυνήθιστη. Η ONB συνήθως υποχωρεί εντός λίγων εβδομάδων, αλλά δεν αποκλείεται η εμφάνιση ΧΝΝ που σχετίζεται με σωληναριακή-διάμεση ίνωση (Latcha *et al.*, 2016). Η ανάπτυξη σωληναριακής βλάβης με σισπλατίνη μπορεί επίσης να σχετίζεται με απώλεια μαγνησίου, σύνδρομο τύπου Fanconi, άπω νεφρική σωληναριακή οξέωση και απώλεια άλατος. Σε μελέτη των Sales and Foresto (2020), σημειώθηκε ο κίνδυνος ONB και η αξιολόγησή του σε διάστημα 6 ετών με μέγεθος 800 ασθενών και επίπτωση 34%. Χρειάζεται να τονιστεί ότι δεν υπήρξαν περιπτώσεις εξέλιξης της νόσου σε τελικό στάδιο. Ως προφύλαξη σε υψηλού κινδύνου ασθενείς, συνιστάται η μείωση της δόσης του φαρμάκου, να πραγματοποιείται απόλυτη ή σχετική υποογκαιμική διόρθωση, και αντικατάσταση του φαρμάκου από καρβοπλατίνη ή οξαλιπλατίνη, όταν αυτό είναι δυνατόν.

Μεθοτρεξάτη

Ένα ανοσοκατασταλτικό που χρησιμοποιείται συχνά στην θεραπεία αυτοάνοσων νοσημάτων που σχετίζονται με ONB σε υψηλές δόσεις ($> 500 \text{ mg/m}^2$, χρησιμοποιείται μόνο στη

χημειοθεραπεία κατά των αιματολογικών νεοπλασιών και σαρκώματα), με συχνότητα εμφάνισης έως και 12%. Επικρατεί ο σχηματισμός κρυστάλλων στο άπω σωληνάριο, οι οποίοι προκαλούν τοπική φλεγμονή και νέκρωση μέσω του σχηματισμού ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου είναι οι τοξικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων (β-λακτάμες, σαλικυλικά), η δόση και η παρουσία ασκίτη ή υπεζωκοτικής συλλογής. Τα μέτρα πρόληψης περιλαμβάνουν υψηλές δόσεις φολινικού οξέος και ενδοφλέβια ενυδάτωση, κατά προτίμηση με ένα ισοτονικό διττανθρακικό διάλυμα, για τη διόρθωση πιθανής υποογκαιμίας και την αλκαλοποίηση των ούρων, για τη μείωση της κρυστάλλωσης του φαρμάκου. Σε περιπτώσεις ONB υπάρχει η επιλογή της γλυκαρπιδάσης, η οποία δρα με υψηλή αποτελεσματικότητα στην ενζυματική διάσπαση του φαρμάκου. Άλλη επιλογή είναι η διαλείπουσα ή παρατεταμένη αιμοκάθαρση υψηλής ροής.

ΑΥΞΗΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ VEGF (vascular endothelial growth factor inhibitors)

Ο VEGF παράγεται από τα ποδοκύτταρα και είναι υπεύθυνος για τη διατήρηση της σωστής λειτουργίας και της ακεραιότητας της σπειραματικής βασικής μεμβράνης. Πρόκειται για κατηγορίες χημειοθεραπευτικών παραγόντων που χρησιμοποιούνται ευρέως, ιδίως σε γυναικολογικά και πνευμονικά νεοπλάσματα. Δύο από τις κύριες παρενέργειες είναι η υπέρταση και η πρωτεϊνουρία, με συχνότητα εμφάνισης έως 22% και 72% αντίστοιχα, με δοσοεξαρτώμενη δράση. Αν και η επίπτωση της ONB είναι σημαντική, λιγότερο από το 5% των περιπτώσεων παρουσιάζουν πρωτεϊνουρία. Οι βιοψίες νεφρού έχουν δείξει διάφορα ευρήματα, συμπεριλαμβανομένων της σπειραματονεφρίτιδας. Η διακοπή του φαρμάκου είναι η θεραπεία επιλογής, αλλά υπάρχουν περιπτώσεις επιμονής της πρωτεϊνουρίας ακόμη και μετά τη διακοπή.

ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

Τα μονοκλωνικά αντισώματα δρουν αυξάνοντας την απόκριση των T λεμφοκυττάρων έναντι καρκινικών κυττάρων. Οι κύριες υποκατηγορίες είναι οι CTLA-4 (κυτταροτοξική πρωτεΐνη που σχετίζεται με τα T-λεμφοκύτταρα) αναστολείς, με παράδειγμα το ipilimumab, και οι PD-1/PDL-1 (programmed cell death ligand), όπως το nivolumab και το pembrolizumab. Είναι διαθέσιμοι για τη θεραπεία πολλαπλών μεταστατικών νεοπλασιών, όπως ο καρκίνος του πνεύμονα και το μελάνωμα, με εξαιρετικά αποτελέσματα. Οι πιο συχνές νεφρικές εκδηλώσεις αφορούν τόσο στην οξεία διάμεση νεφρίτιδα όσο και τη σπειραματονεφρίτιδα με διαφορετικά ιστολογικά πρότυπα (DLM, ημισελήνοειδής, μεμβρανώδης πολλαπλασιασμός, μεμβρανώδης). Έχουν

αναφερθεί πρωτεϊνουρία και υπέρταση σε 16% των ασθενών που χρησιμοποίησαν nivolumab. Με αυξημένη συχνότητα εξέλιξης σε οξεία διάμεση νεφρίτιδα και με συχνότητα εμφάνισης ONB 2%. Λόγω των διαφόρων πιθανών αιτιών που σχετίζονται με τη νεφρική δυσλειτουργία σε ογκολογικούς ασθενείς, η τρέχουσα σύσταση είναι η διενέργεια βιοψίας νεφρού όποτε υπάρχει αμφιβολία σχετικά με την αιτιολογία και, σε παρουσία οξείας διάμεσης νεφρίτιδας, η σύσταση είναι να αρχίσει η χορήγηση πρεδνιζολόνης 1 mg/Kg και να διατηρηθεί η φαρμακευτική αγωγή σε ήπιες περιπτώσεις, με διακοπή της θεραπείας σε προχωρημένη ONB. Δεν συνιστάται να επαναλαμβάνεται η χρήση του φαρμάκου ακόμη και σε περιπτώσεις βελτίωσης αν κατά την αρχική χορήγηση του φαρμάκου εμφανιστούν σημαντικές παρενέργειες.

ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ

Κατηγορία φαρμάκων που χρησιμοποιούνται ως θεραπεία πρώτης γραμμής για την οστεοπόρωση και την υπερασβεστιαϊμία κακοήθους προέλευσης. Δρούν αναστέλλοντας τις οστεοκλάστες, με επακόλουθη μείωση της απορρόφησης της οστικής μάζας. Η παμιδρονάτη και η ζολεδρονάτη (ζολενδρονικό οξύ) παρουσιάζουν τα υψηλότερα ποσοστά νεφρικής βλάβης. Η κύρια κλινική εκδήλωση είναι η πρωτεϊνουρία, Έχουν επίσης αναφερθεί περιπτώσεις ONB αμέσως μετά την έγχυση, με μηχανισμό που πιθανώς περιλαμβάνει την απόπτωση των σωληναριακών κυττάρων, και αυτό αναφέρεται κυρίως όταν η έγχυση είναι ταχύτερη από τη ενδεδειγμένη. Η πρόγνωση είναι σχετικά καλή μετά τη διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής.

ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΑ

Αμφοτερικίνη Β

Η αμφοτερικίνη Β αποτελεί φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία διαφόρων συστηματικών μυκητιάσεων με τουλάχιστον τρεις διαθέσιμες στην αγορά φαρμακευτικές ουσίες, τη δεοξυχολική, τη λιποσωμακή και τα σύμπλοκα λιπιδίων. Η κύρια διαφορά μεταξύ τους είναι ο βαθμός νεφρικής τοξικότητας, με την πρώτη να είναι η πιο τοξική, με ποσοστά έως και 80% ONB. Ο μηχανισμός βλάβης περιλαμβάνει διάχυτη σωληναριακή βλάβη μέσω της αύξησης της διαπερατότητας της κυτταρικής μεμβράνης και της ισχαιμίας που προκαλείται από την αγγειοσύσπαση των προσαγωγών αρτηριών, γεγονός που εξηγεί γιατί η υπόταση, η χρήση RAAS αναστολέων και ο χαμηλός δραστικός ενδοαγγειακός όγκος είναι σημαντικοί παράγοντες

κινδύνου. Οι πιο συχνές κλινικές εκδηλώσεις είναι η υποκαλιαιμία, η υπομαγνησιαιμία, και η μεταβολική οξέωση, οι οποίες εμφανίζονται συνήθως μετά την πρώτη εβδομάδα από την έναρξη χορήγησης των φαρμάκων. Σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο νεφροτοξικότητας που διαπιστώνεται αύξηση της κρεατινίνης ορού μετά την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής, συνιστάται η αλλαγή σε λιγότερο τοξικά σκευάσματα ή διαφορετικές κατηγορίες αντιμυκητιασικών παραγόντων, ιδίως των εχινοκανδινών και βορικοναζόλης. Σε περιπτώσεις στις οποίες δεν υπάρχει εναλλακτική λύση στη χρήση της δεοξυχολικής αμφοτερικίνης, συνιστάται η αύξηση του χρόνου έγχυσης και η καλή ενυδάτωση πριν από τη χορήγηση του φαρμάκου. Η χρήση της αμιλορίδης και της σπειρονολακτόνης έδειξε καλά αποτελέσματα στην πρόληψη της υποκαλιαιμίας. Αν και η αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας είναι συχνή μετά από μερικές εβδομάδες διακοπής του φαρμάκου, η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής οξείας νεφρικής βλάβης ανέρχεται στο 10% και σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα.

ΑΝΤΙΗΚΑ

Τενοφοβίρη

Αποτελεί αντιρετροϊκή θεραπεία που ταξινομείται ως νουκλεοτίδικος αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης και με ευρεία χρήση από τις αρχές του αιώνα για τη θεραπεία της λοίμωξης από HIV και της ηπατίτιδας Β. Αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της πρώτης γραμμής αντιρετροϊκής θεραπείας λόγω της καλής ανοχής, της χαμηλής επαγωγής αντοχής και της ευνοϊκής δοσολογίας. Ωστόσο, δεν είναι απαλλαγμένο από παρενέργειες, με παραδείγματα να αφορούν σε έρευνες σχετικές με την εγγύς σωληναριακή οξέωση και την οστική δυστροφία. Το φάρμακο εισέρχεται στα κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου (PCT) από τους OAT-1 και 3 (μεταφορείς οργανικών ανιόντων), όπου, σε υψηλές συγκεντρώσεις, αναστέλλει βασικές λειτουργίες που σχετίζονται με τη μεταφορά ουσιών. Οι αρχικές κλινικές εκδηλώσεις είναι η πρωτεϊνουρία, η υποφωσφαταιμία και η γλυκοζουρία και σε ορισμένες περιπτώσεις εξελίσσεται σε ΧΝΝ. Η εκθετική αύξηση των χρηστών αυτού του φαρμάκου, με τη διεύρυνση των ενδείξεων της θεραπείας του HIV έχει καταστήσει την τοξικότητά του ακόμη πιο εμφανή. Αρκετοί ερευνητές έχουν καταδείξει συχνότερη απώλεια της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς που ήταν χρόνιοι χρήστες τενοφοβίρης, τόσο ως προφύλαξη όσο και ως θεραπεία, ακόμα και κατά τη διάρκεια σχετικά μικρών χρονικών διαστημάτων αγωγής (6 έως 48 μήνες). Ορισμένοι ειδικοί παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τη σωληναριακή βλάβη είναι η διάρκεια της φαρμακευτικής αγωγής,

η συγχορήγηση με αναστολείς πρωτεάσης, ιδίως αταζαναβίρη και ριτοναβίρη, μείωση του GFR, συστηματική αρτηριακή υπέρταση και ηλικία > 50 ετών. Συνιστάται η συχνή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας και των δεικτών σωληναριακής βλάβης, όπως η γλυκοζουρία και η φωσφατουρία. Κατευθυντήριες γραμμές για την θεραπεία της λοίμωξης από HIV από το 2018 υποστηρίζουν την αντικατάσταση του φαρμάκου σε ασθενείς με μείωση κατά 25% του αρχικού GFR ή όταν < 60 ml/min/1,73m². Επιπλέον, από το 2015, υπάρχει ένα προφάρμακο με πολύ χαμηλότερη νεφρική τοξικότητα που εγκρίθηκε από τον FDA (Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων) που ονομάζεται TAF (tenofovir alafenamide). Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, μια επιλογή είναι η διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής ανάλογα με την εξέλιξη της ONB.

Η σιδοφοβίρη και η τενοφοβίρη σχετίζονται με δοσοεξαρτώμενη ONB στο 12%-24% των ασθενών. Αναπτύσσονται διαταραχές που μοιάζουν με το σύνδρομο Fanconi με πρωτεϊνουρία, γλυκοζουρία και απώλεια διττανθρακικών λόγω εγγύς σωληναριακής βλάβης. Η σωληναριακή δυσλειτουργία, η οποία μπορεί να προηγηθεί της ONB, συμβαίνει εν μέρει επειδή το 20%-30% του φαρμάκου μεταφέρεται ενεργά στα κύτταρα των εγγύς σωληναρίων από μεταφορείς οργανικών ανιόντων (hOAT1.OAT3) στις κυτταρικές μεμβράνες. Στη συνέχεια, το φάρμακο εκκρίνεται στον σωληναριακό αυλό από τις πρωτεΐνες πολυφαρμακευτικής αντίστασης (MRP2 και MRP4). Μόλις εισέλθουν στα πλούσια σε μιτοχόνδρια κύτταρα, τα φάρμακα αυτά μειώνουν την περιεκτικότητα του μιτοχονδριακού DNA αναστέλλοντας τη μιτοχονδριακή DNA πολυμεράση, οδηγώντας σε δομικές αλλαγές στα μιτοχόνδρια που έχουν ως αποτέλεσμα την απόπτωση και την ONB. Δεδομένης της σημασίας της εγγύς σωληναριακής μεταφοράς αυτών των παραγόντων, ορισμένα φάρμακα που εμποδίζουν την hOAT1 και την κυτταρική πρόσληψη, όπως η προβενεσίδη μπορεί να μειώσουν τη νεφροτοξικότητα (Sales and Foresto, 2020). Η πιο αποτελεσματική θεραπεία της οξείας σωληναριακής βλάβης που σχετίζεται με την τενοφοβίρη είναι η έγκαιρη διακοπή του φαρμάκου. Επίσης, η εναλλακτική χρήση της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης (έναντι της τενοφοβίρης δισοπροξίλης) είναι λιγότερο νεφροτοξική λόγω της μετατροπής της σε ενεργό μεταβολίτη στα λεμφοκύτταρα, με αποτέλεσμα πολύ χαμηλότερα επίπεδα στο πλάσμα.

ANTINEOΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ

Κυκλοφωσφαμίδη

Η ιφωσφαμίδη είναι ένα δομικό ισομερές της κυκλοφωσφαμίδης που αποτελεί αποτελεσματική θεραπεία διαφόρων μορφών ~~π~~ καρκίνου. Ωστόσο, η επαγόμενη από το φάρμακο οξεία σωληναριακή βλάβη μπορεί να εμφανιστεί με αθροιστική δοσολογία και προηγούμενη έκθεση σε σισπλατίνη. Είναι σημαντικό ότι η σχετιζόμενη με την ιφωσφαμίδη εγγύς σωληναριακή βλάβη είναι πιο συχνή από την ONB. Παρόμοια με τη σισπλατίνη, η ιφωσφαμίδη εισέρχεται στα εγγύς σωληναριακά κύτταρα μέσω του μεταφορέα οργανικών κατιόντων-2 και ένας από τους μεταβολίτες της, η χλωροακεταλδεϋδη, είναι πιθανότατα η αιτία της σωληναριακής βλάβης. Ο μηχανισμός με τον οποίο η χλωροακεταλδεϋδη προκαλεί βλάβη δεν έχει αποδειχθεί, αλλά μπορεί να οφείλεται σε μιτοχονδριακή βλάβη από οξειδωτικό στρες. Κλινικά, η τοξικότητα της ιφωσφαμίδης εκφράζεται με δυσλειτουργία των εγγύς σωληναρίων (μερικό/πλήρες σύνδρομο Fanconi), νεφρογενή άποιο διαβήτη και ONB. Η μείωση του GFR είναι συνήθως μέτρια, εκτός εάν η ιφωσφαμίδη συγχωρηγείται με άλλες νεφροτοξικές ουσίες, όπως η σισπλατίνη. Δεδομένου ότι οι περισσότεροι λήπτες ιφωσφαμίδης είναι νέοι, υπάρχει ανησυχία σχετικά με τις μακροπρόθεσμες σωληναριακές επιδράσεις.

ΣΚΙΑΓΡΑΦΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Νεφροπάθεια από σκιαγραφικό υλικό (CI-AKI ή CIN) ονομάζεται η παροδική (συνήθως) μείωση της νεφρικής λειτουργίας από την τοξική βλάβη που προκαλείται στους νεφρούς κάποιων ατόμων κατά την απέκκριση του Ιωδιούχου σκιαγραφικού υλικού που χορηγήθηκε ενδοαγγειακά, για ιατρικούς λόγους (Aspelin *et al.*, 2003). Μπορεί να προκληθεί οξεία τοξική βλάβη στους νεφρούς (νεφροπάθεια από σκιαγραφικό υλικό) από το Ιωδιούχο μόριο και αυτή μπορεί να κυμανθεί από 1-2% ως και πάνω από 50% (Rear, Bell and Hausenloy, 2016). Η πιθανότητα είναι ανάλογη με ορισμένες παθήσεις του ασθενούς, όπως και με την ποσότητα του σκιαγραφικού υλικού (ακόμη και το είδος του) και από το αν χορηγηθεί ενδοφλέβια ή ενδοαρτηριακά.

Η νεφροπάθεια από σκιαγραφικά ορίζεται συνήθως ως η οξεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας εντός 48 ωρών από την ενδοαγγειακή χορήγηση, εκφραζόμενη ως σχετική αύξηση της τιμής κρεατινίνης ορού κατά >25% ή απόλυτη αύξηση αυτής κατά >0,5mg/dl (44 μ mol/L) σε σχέση με την προ χορήγησης τιμή, επί απουσίας άλλης εμφανούς αιτίας επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας (Rihal *et al.*, 2002). Ο ορισμός αυτός έχει αποτελέσει αντικείμενο κριτικής, λόγω α) της απουσίας σταθερής συσχέτισης μεταξύ των μεταβολών των τιμών της κρεατινίνης και αλλαγών στο ρυθμό διούρησης και β) της χαμηλής ευαισθησίας του ως προς την ανίχνευση

κλινικά σημαντικής μείωσης της νεφρικής λειτουργίας, καθώς μεταβολές στις τιμές κρεατινίνης ορού μικρότερες από τα παραπάνω όρια έχουν επίσης βρεθεί να συσχετίζονται με δυσμενή συμβάματα. Παρόλα αυτά, ο παραπάνω ορισμός χαρακτηρίζεται από ικανοποιητική ειδικότητα και έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλές μεγάλες κλινικές μελέτες ως καταληκτικό σημείο, με αποτέλεσμα την εδραίωσή του στην κλινική πρακτική. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο διαχωρισμός των πασχόντων από νεφρική ανεπάρκεια από τα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία με βάση μόνο τα επίπεδα κρεατινίνης ορού, ενίοτε μπορεί να αποβεί λανθασμένος (Dangas *et al.*, 2005). Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι οι τιμές της κρεατινίνης εξαρτώνται όχι μόνο από τη νεφρική λειτουργία αλλά και από την ηλικία, το φύλο (υψηλότερες στους άρρενες), το σωματικό βάρος, τη μυϊκή μάζα και την εθνότητα. Σημαντική παράμετρο αποτελεί επίσης το γεγονός ότι η κρεατινίνη είναι σχετικά μη ευαίσθητη στις γρήγορες αλλαγές του ρυθμού σπειραματικής διήθησης που παρατηρούνται στην οξεία νεφρική βλάβη ειδικά σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και έτσι δεν βοηθά στην πρόωμη διάγνωση. Ούτε ο ρυθμός της διούρησης μπορεί να αποτελέσει αξιόπιστο δείκτη έγκαιρης διάγνωσης καθώς σπάνια παρατηρείται ολιγοανουρία με εξαίρεση τους ασθενείς με ήδη προχωρημένη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Πολλοί νέοι βιοδείκτες όπως η NGAL, η Cystatin C, η IL-18 έχουν προταθεί για την ειδική και ταχεία (εντός λεπτών ή ωρών) διάγνωση της νόσου, χωρίς όμως να μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην καθημερινή κλινική πρακτική.

Αν και ο ακριβής μηχανισμός δεν έχει γίνει ακόμα κατανοητός πιστεύεται ότι οφείλεται σε: Α) Άμεση τοξική δράση στα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων η οποία σχετίζεται με την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου και το οξειδωτικό stress. Β) Σπασμό των αρτηριολίων από μείωση των αγγειοδιασταλτικών ουσιών (προσταγλανδίνες, αδενοσίνη) και αύξηση των αγγειοσυσπαστικών (ενδοθηλίνη). Το τελικό αποτέλεσμα είναι υποξία στη μυελώδη μοίρα των νεφρών, κυρίως στην εξωτερική της στοιβάδα, συνεπεία της ταχείας και παρατεταμένης μείωσης της ροής αίματος στην εν λόγω περιοχή (Hossain *et al.*, 2018). Στην περιοχή ήδη εκ προοιμίου υπάρχει χαμηλότερη μερική πίεση οξυγόνου λόγω της μεγαλύτερης κατανάλωσής του από τους μηχανισμούς σωληναριακής μεταφοράς και της μειωμένης κυκλοφορίας στα vasa recta συγκριτικά με τη φλοιώδη μοίρα των νεφρών. Δύο βασικά χαρακτηριστικά των ιωδιούχων σκιαγραφικών είναι το ιξώδες (viscosity) και η ωσμωτικότητα (osmolality), με τις τιμές τους να είναι αντιστρόφως ανάλογες (Sendeski, 2011). Το υψηλό ιξώδες προκαλεί μείωση της ροής αίματος στη μυελώδη μοίρα και η υψηλή ωσμωτικότητα προκαλεί συσσώρευση και καταστροφή

των ερυθρών αιμοσφαιρίων και απόφραξη των τριχοειδών (red blood cell trapping). Γ) Επιπρόσθετα, η επαγόμενη από τις κατασπάσες κυτταρική απόπτωση, πιστεύεται ότι έχει ενεργό συμμετοχή στην πρόκληση νεφρικής βλάβης. Πραγματοποιείται μέσω οξείδωσης των νουκλεϊκών οξέων του κυτταρικού DNA και οξειδοαναγωγής των λιπιδίων της μεμβράνης. Συμπερασματικά η βλάβη στους νεφρούς πραγματοποιείται αφενός με άμεση κυτταρική βλάβη και αφετέρου έμμεσα από υποξαιμία-ισχαιμία.

Κλινικές μελέτες διαπιστώνουν, ότι την τελευταία δεκαετία έχει σημειωθεί μείωση των περιστατικών οξείας νεφρικής βλάβης από σκιαγραφικά (ONB-Σ) και ONA γενικότερα. Ενδεικτικά, οι πιθανότητες εκδήλωσης ONB-Σ αυξάνονται κυρίως σε περιπτώσεις νοσηλείας ασθενών με έμφραγμα του μυοκαρδίου ή καρδιογενή καταπληξία, και κυρίως σε ασθενείς με ένα νεφρό ή πάσχοντες από κάποια δομική νεφρική νόσο, όπως η πολυκυστική νεφρική νόσος.

Από τι αποτελείται το διάλυμα του ενιόμενου σκιαγραφικού; "όλες οι μορφές ιωδιούχου σκιαγραφικού είναι υψηλά υδατοδιαλυτά βενζενόλια με βάση τον άνθρακα, μονομερή με τρία άτομα ιωδίου ή διμερή, με έξι." (McCullough *et al.*, 2016, σελ. 1465). Ένας από τους παράγοντες πρόκλησης ONB-Σ είναι και η υψηλή συγκέντρωση μορίων στο διάλυμα. Με τη χορήγηση ενδοαγγειακού σκιαγραφικού μέσω καθετήρα, μπορεί να συμβούν μικροπλύσεις (microshower) αθηροεμβολικού υλικού στη νεφρική και συστηματική κυκλοφορία. Λόγω αυξημένης σύνδεσης των νεφρών με την καρδιακή λειτουργία, έχει παρατηρηθεί (υποτεθεί hypothesized), ότι για μικροεμβολισμούς που δεν εντοπίζονται κλινικά ίσως ευθύνεται η ONB-Σ.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ	
Υπόταση<80 mmHg για τουλάχιστον 1 ώρα, με ανάγκη για ινóτροπη ή μηχανική υποστήριξη	5	
Χρήση ενδοαορτικής αντλίας	5	
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΝΥΗΑ ΙΙΙ/ΙV) ή πρόσφατο ΟΠΟ	5	
Ηλικία > 75 έτη	4	
Σακχαρώδης διαβήτης	3	
Αναιμία	3	
Εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR: ml/min)	6 για <20 4 για 20-40 2 για 40-60	
ή Κρεατινίνη ορού > 1.5 mgr/dl	4 για >60	
Όγκος σκιαγραφικού σε ml	1 για κάθε 100 ml	
ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ	ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΓΙΑ ΝΣ (CIN)	ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗΣ
<5	7.5%	0.04%
6-10	14%	0.12%
11-16	26.1%	1.09%
>16	57.3%	12.6%

Εκτίμηση κινδύνου για νεφροπάθεια από σκιαγραφικά κατά (Mehran and Nikolsky, 2006)

Αξίζει εδώ να αναφερθεί ότι σε περιστατικά διακαθετηριακής αντικατάστασης αορτικής βαλβίδας (TAVR) η πιθανότητα αθηροεμβολής είναι μεγαλύτερη, εφόσον εκδηλωθεί η ONB-Σ. Επίσης παρατηρείται σχεδόν διπλάσια αύξηση της εκδήλωσης ONB-Σ σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ACS, acute coronary syndrome) είτε επειδή ενεργοποιούνται νευρο-ορμονικές μεταβολές είτε επειδή εμφανίζεται σε μεγαλύτερα ποσοστά αιμοδυναμική αστάθεια. (McCullough *et al.*, 2016)

Επειδή η ONB - Σ δεν έχει θεραπεία, πρέπει οπωσδήποτε να μειώσουμε τη βλάβη από το σκιαγραφικό υλικό, με ορισμένα προληπτικά μέτρα, με σπουδαιότερο την αραίωση με ενυδάτωση πριν και μετά τη χορήγηση του σκιαγραφικού που απεκκρίνεται στα ουροφόρα σωληνάρια. Αν δεν είναι απολύτως απαραίτητη η χορήγηση του ιωδιούχου σκιαγραφικού, την αποφεύγουμε. Αν η χορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, χορηγείται η ελάχιστη δυνατή δόση του και πρέπει να προτιμώνται τα ισοοσμωτικά, αντί των χαμηλής ωσμωτικότητας σκιαγραφικών.

ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ

Τα διουρητικά αγκύλης, όπως η φουροσεμίδη, χρησιμοποιούνται ευρέως στην αντιμετώπιση ασθενών με οξεία νεφρική βλάβη (ONB), ιδίως για τη διαχείριση της υπερφόρτωσης όγκου και την πρόληψη του πνευμονικού οιδήματος. Ωστόσο, η χρήση τους μπορεί να περιορίζεται από την πιθανότητα εμφάνισης νεφροτοξικότητας. Τα διουρητικά είναι φάρμακα που μπορούν να προκαλέσουν σημαντική μείωση της νεφρικής αιμάτωσης και του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, οδηγώντας σε νεφρική ισχαιμία και υποξία. Ιδίως τα διουρητικά της αγκύλης όπως η φουροσεμίδη, λειτουργούν κυρίως αναστέλλοντας τον μεταφορέα Na-K-2Cl (NKCC2) που βρίσκεται στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle στους νεφρούς. Η αναστολή αυτή εμποδίζει την επαναρρόφηση νατρίου, η οποία με τη σειρά της δημιουργεί μια κλίση συγκέντρωσης που αναστέλλει την επαναρρόφηση νερού στα απομακρυσμένα τμήματα του νεφρώνα (McMahon and Chawla, 2021).

Ο νεφροτοξικός μηχανισμός που σχετίζεται με τα διουρητικά, ιδίως στο πλαίσιο της οξείας νεφρικής βλάβης (ONB), περιλαμβάνει διάφορους παράγοντες. Για παράδειγμα, σε περιπτώσεις υποαλβουμιναιμίας, η οποία είναι συχνή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, το δεσμευμένο με τις πρωτεΐνες κλάσμα της φουροσεμίδης μειώνεται. Η μείωση αυτή περιορίζει τη συγκέντρωση της φουροσεμίδης στα διάφορα τμήματα του νεφρώνα, επηρεάζοντας έτσι τη διουρητική της αποτελεσματικότητα. Η οξεία σωληναριακή βλάβη μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της πολικότητας των επιθηλιακών κυττάρων, ανακατανέμοντας το ένζυμο Na/K ATPase στην ακραία μεμβράνη. Η μεταβολή αυτή βλάπτει τη διατήρηση του νατρίου και επηρεάζει τη δευτερογενή ενεργή μεταφορά οργανικών οξέων, συμπεριλαμβανομένης της φουροσεμίδης. Τέλος, στην ολιγουρική ONB, η περιορισμένη απέκκριση της φουροσεμίδης στα ούρα μπορεί να οδηγήσει σε δυνητικά επιβλαβή επίπεδα του πλάσματος, τα οποία μπορεί να επηρεάσουν περαιτέρω την κλινική εικόνα.

Σε σχετική έρευνα που μελέτησε τη συμβολή των διουρητικών στην πρόκληση της νόσου, βρέθηκε ότι από τις 131 περιπτώσεις ONB που σχετίζονταν με διουρητικά, το 27,5% προκλήθηκε μόνο από διουρητικά, το 29,8% προκλήθηκε από το συνδυασμό διουρητικών και άλλων φαρμάκων, ενώ στο 42,7% συνυπήρχαν και άλλοι παράγοντες κινδύνου ONB (Wu *et al.*, 2014). Η μελέτη κατέδειξε επίσης, ότι η βλάβη της σπειραματικής βασικής μεμβράνης ήταν υψηλότερη σε ασθενείς που ελάμβαναν μεγάλη δόση φουροσεμίδης (≥ 120 mg/ημέρα) σε σύγκριση με εκείνους που ελάμβαναν χαμηλότερη δόση φουροσεμίδης (< 120 mg/ημέρα). Η πιο συχνή βλάβη που προκλήθηκε από τα διουρητικά ήταν η κενωτική εκφύλιση των σωληναριακών επιθηλιακών κυττάρων. Η ανάλυση έδειξε ότι η ηλικία, το φύλο και το στάδιο της νόσου κατά την έναρξη της ONB ήταν προγνωστικοί παράγοντες της συνολικής θνησιμότητας.

Σε αντίστοιχη έρευνα των (Zhang *et al.*, 2022), παρατηρήθηκε ότι η χρήση της διουρητικής ουσίας τορασεμίδης μπορεί να προκαλέσει ηλεκτρολυτικές διαταραχές, όπως υποκαλιαιμία (χαμηλά επίπεδα καλίου) και υπονατρίαζαίμια (χαμηλά επίπεδα νατρίου). Αυτές οι ανισορροπίες μπορεί να έχουν άμεσες νεφροτοξικές επιδράσεις και να συμβάλλουν στην ανάπτυξη ONB. Η έρευνα εντοπίζει διάφορους ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την νόσο που σχετίζεται με τα διουρητικά, συμπεριλαμβανομένων συννοσηροτήτων όπως η υπέρταση, η πνευμονία και η καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς και η συνδυασμένη χρήση άλλων νεφροτοξικών φαρμάκων.

Από τα παραπάνω στοιχεία καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι η σχετιζόμενη με τα διουρητικά ONB συνδέεται με την ηλικία, άλλες συννοσηρότητες και τη δοσολογία των διουρητικών και ότι ο συνδυασμός των διουρητικών με άλλα φάρμακα μπορεί να προκαλέσει συνεργικά ONB.

3.5 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΟΞΕΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΑΠΟ ΦΑΡΜΑΚΑ

Συχνά, ασθενείς με χρόνιες ασθένειες όπως η υπέρταση, ο διαβήτης, ο καρκίνος ή η καρδιακή ανεπάρκεια, παρουσιάζουν ONB λόγω χρήσης φαρμάκων. Αν και τα φάρμακα αυτά αναφέρονται ως νεφροτοξικά, πολλές φορές προκαλούν νεφρική δυσλειτουργία χωρίς να προσβάλλουν τα επιθηλιακά κύτταρα του νεφρού. Συνοπτικά, προτείνεται η αξιολόγηση του κινδύνου και η τήρηση προτεραιοτήτων σε περιπτώσεις που χρειάζεται να ληφθεί νεφροτοξική

φαρμακευτική αγωγή. Σε κάθε περίπτωση, η νεφρική λειτουργία χρήζει συστηματικής παρακολούθησης σε ασθενείς με απαραίτητη τη χρήση αυτών των ουσιών, έτσι ώστε να προληφθεί η ανάπτυξη της βλάβης ή να ανακαμφθεί η πορεία της ONB. Για το λόγο αυτό, ο ρόλος της εκπαίδευσης του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού είναι καταλυτικός για την καλύτερη διαχείριση των συμπτωμάτων. Άλλοι παράγοντες κινδύνου που χρειάζεται να λαμβάνονται υπόψιν για την εκδήλωση νεφροτοξικότητας στον οργανισμό είναι η ηλικία, καθώς ασθενείς άνω των 60 είναι πιο επιρρεπείς, η υποογκαιμία και η σήψη. Η νεφροτοξικότητα μπορεί να είναι αποτέλεσμα αιμοδυναμικών αλλαγών, άμεσης βλάβης των κυττάρων και ιστών, φλεγμονώδους ιστικής βλάβης και απόφραξης της απέκκρισης των ούρων. Η πραγματική επίπτωση της νεφροτοξικότητας που προκαλείται από φάρμακα είναι δύσκολο να προσδιοριστεί. Η ανεπαίσθητη νεφρική βλάβη (π.χ. διαταραχές του ισοζυγίου του νερού, διαταραχές της συγκέντρωσης των ηλεκτρολυτών) και οι ήπιες μεταβολές του ιζήματος των ούρων που σχετίζονται με συχνά χρησιμοποιούμενα φάρμακα, δεν αναγνωρίζονται συχνά και η ανίχνευσή τους καθυστερεί έως ότου εμφανιστεί επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, συνήθως με αύξηση της κρεατινίνης του ορού. Η άμεση βλάβη των σωληναρίων που συμβαίνει με διάφορες κατηγορίες φαρμάκων, όπως αντιμικροβιακοί παράγοντες, χημειοθεραπευτικά φάρμακα, αναστολείς καλσινευρίνης και σκιαγραφικά, αποτελεί κοινή αιτία ONB από φάρμακα. Η έκθεση σε πολλαπλές νεφροτοξίνες και οι υποκείμενες συννοσηρότητες αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης σωληναριακής βλάβης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

4.1 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ – ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

Βιοδείκτες

Βιοδείκτη ονομάζουμε τη μοριακή, κυτταρική ή βιοχημική αλλαγή που μπορεί να μετρηθεί με ακρίβεια και επαναληψιμότητα και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον εντοπισμό και την

παρακολούθηση φυσιολογικών διεργασιών, παθογενειών ή αποκρίσεων σε φαρμακολογικές παρεμβάσεις. Οι βιοδείκτες βοηθούν μεν στη διάγνωση της νόσου (διαγνωστικοί βιοδείκτες) αλλά και στον εντοπισμό πιθανών θεραπειών και στην παρακολούθηση της εξέλιξης, της υποχώρησης και της έκβασης της νόσου μετά από μια παρέμβαση. Οι βιοδείκτες περιλαμβάνουν βιομόρια όπως υδατάνθρακες, πρωτεΐνες, λιπίδια, γονίδια, DNA, RNA, αιμοπετάλια, ένζυμα, ορμόνες κ.λπ. Οτιδήποτε βοηθά στην αναγνώριση μιας νόσου μπορεί να χρησιμεύσει ως βιοδείκτης, είτε πρόκειται για μεταβολίτη, είτε για αλλαγή στη βιολογική δομή ή στις βιολογικές διεργασίες, είτε για χαρακτηριστικό γνώρισμα. Οι βιοδείκτες μπορούν να ταξινομηθούν με πολλούς τρόπους. Διαφέρουν στο χρόνο διάγνωσης, στο επίπεδο ευαισθησίας ως προς τις αλλαγές, και στη θεραπευτική χρήση. Καθώς η ONB είναι πολυτροπική και πολυπαραγοντική, ενδείκνυται η χρήση ενός συνόλου βιολογικών δεικτών για να συμβάλλουν αποτελεσματικά στην ταξινόμηση της νόσου για κάθε περιστατικό όπως επίσης και να διαχωρίσουν τις περιπτώσεις ONB από άλλες αιτίες (Teo and Endre, 2017). Ο κυριότερος παράγοντας που κάνει ένα βιοδείκτη χρήσιμο, είναι η δυνατότητα ανίχνευσής του σε εξετάσεις αίματος, ειδικά σε περιπτώσεις ολιγουρίας, καθώς είναι δύσκολη η συλλογή για εξετάσεις ούρων.

Νέοι βιοδείκτες

Η διαγνωστική χρήση νέων βιοδεικτών έρχεται να συμπληρώσει την προσπάθεια διάγνωσης της ONB από τους δύο παραδοσιακούς βιοδείκτες, την κρεατινίνη ορού και το ρυθμό διούρησης, καθώς, όπως προαναφέρθηκε, έχει αποδειχθεί ότι υστερούν στην έγκαιρη και πολλές φορές έγκυρη ανίχνευση της νόσου (Ostermann *et al.*, 2020). Οι ιδιότητες των νέων βιοδεικτών μπορούν να αναδείξουν και άλλες εκδοχές της ONB, συμβάλλοντας περαιτέρω στην διερεύνηση της αιτιολογίας και της παθοφυσιολογίας της. Πιο συγκεκριμένα, μέσω των νέων βιοδεικτών παρέχονται δεδομένα που μας επιτρέπουν να εντοπίζουμε και να ελέγχουμε μεταξύ άλλων τη σωληναριακή βλάβη, τη νεφρική φλεγμονή, τα επίπεδα του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και το σωληναριακό στρες. Είναι σημαντικό να σημειωθεί εδώ η αξιόλογη συνεισφορά του κλάδου της μοριακής βιολογίας σε επίπεδο διάγνωσης της ONB. Υπάρχουν 3 μεγάλες κατηγορίες βιοδεικτών ούρων. Η πρώτη ομάδα περιλαμβάνει βιοδείκτες που έχουν χαμηλό μοριακό βάρος και διηθούνται στο σπείραμα, π.χ. β2-μικροσφαιρίνη, λυσοζύμη, α1-μικροσφαιρίνη, η κυστατίνη C και η κρεατινίνη ούρων. Χαρακτηρίζονται ως λειτουργικοί βιοδείκτες, καθώς υπό φυσιολογικές συνθήκες, τα μόρια αυτά επανααρροφώνται πλήρως από τα εγγύς σωληναριακά επιθηλιακά

κύτταρα έτσι ώστε να είναι ανιχνεύσιμα στα ούρα μόνο μετά από δυσλειτουργία των σωληναριακών επιθηλιακών κυττάρων. Το γεγονός αυτό, ωστόσο, καθιστά αυτούς τους δείκτες αρκετά επιρρεπείς στην καθυστερημένη διάγνωση της νόσου, εφόσον οι ποσοστιαίες τους αυξήσεις στην περιεκτικότητα των ούρων υποδηλώνουν την ήδη εγκατεστημένη νεφρική βλάβη.

Μια δεύτερη ομάδα βιοδεικτών αποτελούν πρωτεΐνες και σωληναριακά ένζυμα που ρυθμίζονται στα νεφρικά κύτταρα σε περίπτωση νεφρικής βλάβης. Τα μόρια αυτά περιλαμβάνουν τη μονομερή λιποκαλίνη που σχετίζεται με τη ζελατινάση των ουδετερόφιλων (NGAL) πρωτεΐνη που παράγεται στα κύτταρα του άπω σωληναρίου, το Dickkopf-3 (DKK3) και το μόριο νεφρικής βλάβης-1 (KIM-1) τα οποία εντοπίζονται κυρίως στα άπω και εγγύς σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα. Ο αυξητικός παράγοντας ηπατοκυττάρων (HGF) είναι ένας βιοδείκτης που ρυθμίζεται στα διάμεσα κύτταρα σε απόκριση στη νεφρική βλάβη. Μια συναφής ομάδα βιοδεικτών που αποτελούν πρωτεΐνες με ενζυμική δράση, εντοπίζεται στα σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα και στη συνέχεια απελευθερώνεται στα ούρα ως ένδειξη ONB. Παραδείγματα αυτής της ομάδας περιλαμβάνουν το λυσοσωμικό ένζυμο, την N-ακετυλο-β-D-γλυκοζαμινιδάση (NAG), και την κυτταροβολική πρωτεΐνη γαλακτική αφυδρογονάση.

Οι δείκτες αναστολής του κυτταρικού κύκλου, όπως ο αυξητικός παράγοντας ινσουλίνης 7 (IGFBP7) και ο ιστικός αναστολέας της ινσουλίνης των μεταλλοπρωτεϊνών 2 (TIMP-2) φαίνεται ότι παράγονται όπως επίσης και απελευθερώνονται ταχέως (δηλ. εντός ωρών) ως αντίδραση σε τραυματικά ερεθίσματα που προκαλούν σωληναριακό στρες. Παρατεταμένη και αυξημένη έκφραση της TIMP-2 και IGFBP7 μπορεί να είναι συνώνυμη της κυτταρικής βλάβης. Ο συνδέτης χημειοκίνης με μοτίβο C-C 14 (CCL14) είναι ένα μέλος της οικογένειας των χημειοκινών που εμπλέκεται στις διαδικασίες τραυματισμού και αποκατάστασης των ιστών. Παράγεται κυρίως από τα μακροφάγα και τα μονοκύτταρα και θεωρείται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην προσέλκυση και ενεργοποίηση των μονοκυττάρων και άλλων υποτύπων λευκοκυττάρων σε σημεία τραυματισμού ή λοίμωξης σε διάφορα συστήματα οργάνων, συμπεριλαμβανομένου του νεφρού.

Τέλος, οι βιοδείκτες μπορεί να παράγονται από φλεγμονώδη κύτταρα που είτε ήδη ευρίσκονται είτε μεταναστεύουν στους νεφρούς κατά τη διάρκεια της ONB. Παραδείγματα περιλαμβάνουν την ιντερλευκίνη-18 (IL-18) η οποία απελευθερώνεται από μακροφάγα και ουδετερόφιλα που μεταναστεύουν στους νεφρούς και η IL-9 η οποία παράγεται από τα CD4+T κύτταρα και απελευθερώνεται στα ούρα σε ασθενείς με οξεία διάμεση νεφρίτιδα.

CYSTATINE - C

Η συστατίνη C είναι άλλος ένας βιοδείκτης που χρησιμεύει στη διάγνωση ONB. Μια πρωτεΐνη που απορροφάται και δεν απεκκρίνεται, όπως η κρεατινίνη. Η κυστατίνη C απελευθερώνεται από το νεφρικό σπείραμα και απορροφάται από το εγγύς σωληνάριο του νεφρού. Αποτελεί φυσικό αναστολέα πρωτεόλυσης των πρωτεασών κυστεΐνης, με αποτέλεσμα να προστατεύουν τους ιστούς του ανθρώπινου οργανισμού από εκφυλισμό. Το μοριακό της βάρος είναι 13kD. Η μεγαλύτερη διαφορά που παρουσιάζει σε σχέση με την κρεατινίνη, ωστόσο, είναι ότι μπορεί να ανιχνευθεί και να αναλυθεί χωρίς να λάβουμε υπόψιν εξωτερικούς παράγοντες για το αποτέλεσμά της, όπως το βάρος, η μυϊκή μάζα ή το φύλο. Επίσης, εξαιτίας του όγκου κατανομής της, ο οποίος παρουσιάζεται ως και τρεις φορές μικρότερος από αυτόν της κρεατινίνης, ελαττώνεται σημαντικά το χρονικό παράθυρο ανίχνευσης της ONB, σε 24 με 48 ώρες νωρίτερα. Σχετικές κλινικές μελέτες έχουν σημειώσει διαφορετικά αποτελέσματα για τη χρησιμότητα και εγκυρότητα της κυστατίνης ως βιοδείκτη διάγνωσης ONB (Briguori *et al.*, 2010).

NGAL

Ένας πολλά υποσχόμενος βιοδείκτης ανίχνευσης της ONB αποτελεί η συγκέντρωση της πρωτεΐνης NGAL που ανιχνεύεται στα ούρα. Η NGAL (Neutrophil Gelatinase – Associated Lipocalin), λιποκαλίνη σχετιζόμενη με τη ζελατινάση των ουδετερόφιλων, είναι πρωτεΐνη που ανήκει στις λιποκαλίνες και παράγεται σε ιστούς των ανθρώπινων οργάνων. Επηρεάζει τα επιθηλιακά κύτταρα, και για αυτό ανευρίσκεται αυξημένη μετά από τραυματισμό των επιθηλιακών κυττάρων στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια. Να τονιστεί ότι παρόλο που εντοπίζεται έως και τρεις μέρες νωρίτερα απ’ ότι παραδοσιακοί δείκτες όπως η κρεατινίνη, χρειάζεται προσοχή στη συνεκτίμησή της με άλλους παράγοντες, όπως η ΧΝΝ ή η αρτηριακή υπέρταση, καθώς οι τιμές της είναι ήδη αυξημένες χωρίς να υποδηλώνουν απαραίτητα την ύπαρξη ONB. Άλλες παθήσεις, όπως διάφορες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος μπορούν εξίσου να παρουσιάσουν αυξημένα επίπεδα NGAL. Σε κάθε περίπτωση, ο βιοδείκτης NGAL μπορεί να ανιχνεύσει ONB σε πρώιμο στάδιο, καθώς η πρωτεΐνη δείχνει αυξητική τάση έως και δέκα φορές πάνω από το κανονικό. (Charlton, Portilla and Okusa, 2014) και (Koza, 2016)

KIM-1

Ένας γενετικός δείκτης ο οποίος επηρεάζεται σε περιπτώσεις νεφροτοξικότητας από σισπλατίνη, και μας βοηθάει να εντοπίσουμε αυτές τις αλλαγές στο mRNA. Πρόκειται για διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται από τα εγγύς σωληναριακά κύτταρα και απελευθερώνεται στα ούρα μετά από βλάβη των σωληναριακών κυττάρων.

Υπάρχει επιτακτική ανάγκη για νέους δείκτες για τον εντοπισμό και τη μέτρηση της βαρύτητας της ONB από φάρμακα σε διάφορα στάδια. Τέτοιοι βιοδείκτες θα μπορούσαν να αποδειχθούν ευεργετικοί στις τοξικολογικές μελέτες, ταξινομώντας τη νόσο σε κάθε στάδιο. Η έρευνα έχει επίσης δείξει ότι οι νεφρικοί βιοδείκτες είναι πολλά υποσχόμενοι σε γονιδιωματικές και μηχανιστικές μελέτες για την καλύτερη κατανόηση της ONB, η οποία θα μπορούσε να βοηθήσει στη μελλοντική ανάπτυξη φαρμάκων. Η δυνητική επίδραση αυτών των βιοδεικτών για τη νόσο διαφέρει ανάλογα με τη φάση, καθώς η έγκαιρη προκλινική ανίχνευση της ONB θα επέτρεπε τον επανασχεδιασμό ή την αποφυγή νεφροτοξικών ενώσεων ή φαρμάκων. Αντίστοιχα, η διάγνωση σε επόμενο στάδιο κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών θα μπορούσε να βοηθήσει στον σωστό υπολογισμό της δόσης και την επιλογή των ασθενών. Τέλος, θα αποτελούσε ανεκτίμητη βοήθεια για την παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών στον ευρύτερο πληθυσμό. Κατά την τελευταία δεκαετία ο τομέας της έρευνας της ONB από φάρμακα έχει αναπτυχθεί με ταχείς ρυθμούς, αντιμετωπίζοντας φυσικά αρκετές προκλήσεις και αβεβαιότητες, αναγνωρίζοντας ότι υπάρχει επίσης πληθώρα ευκαιριών για περαιτέρω ανάπτυξη.

Συμπεραίνουμε λοιπόν ότι οι νέοι βιοδείκτες μπορεί να αποτελέσουν χρήσιμα εργαλεία για την έγκαιρη διάγνωση και αναγνώριση οξείας νεφρικής βλάβης από φάρμακα. Προς το παρόν δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες στη βιβλιογραφία που να συσχετίζουν τη παρουσία βιοδεικτών και της επαγόμενης από φάρμακα νεφροτοξικότητας.

4.2 ΠΡΟΛΗΨΗ ΟΞΕΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΑΠΟ ΦΑΡΜΑΚΑ

Αντιβιοτικά

Η πρόληψη ONB από αντιβιοτικά λαμβάνει υπόψη τις τρεις κατηγορίες φαρμάκων. Για τις αμυνογλυκοσίδες, προτείνεται δοσολογία άπαξ ημερησίως και ρύθμιση της δόσης ανάλογα με τον eGFR. Επίσης, συνιστάται η χρήση τομπραμυκίνης αντί για γενταμυκίνη εάν είναι δυνατόν. Για την βανκομυκίνη, η δόση πρέπει να είναι ανάλογη με τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης.

Είναι απαραίτητη η συνεχής παρακολούθηση και η διατήρηση των συγκεντρώσεων σε λιγότερο από 15ng/ml. Χρειάζεται, τέλος, να αποφεύγεται ο συνδυασμός με πιπερακιλλίνη/ tazobactam. Η θεραπεία επιλογής είναι η αλλαγή του φαρμάκου από άλλα με παρόμοιο φάσμα δράσης, όπως λινεζολίδη και δαπτομυκίνη. Ορισμένες μελέτες υποδεικνύουν ότι η τεϊκοπλανίνη θα μπορούσε να είναι πιο ασφαλής στη χρήση της, παρόλο που ανήκει στην ίδια κατηγορία, αλλά δεν υπάρχει συναίνεση σχετικά με τις πληροφορίες αυτές (Aslan *et al.*, 2021). Σε περιπτώσεις που δεν είναι δυνατόν να διακοπεί η χρήση του φαρμάκου, το πιο αποτελεσματικό προληπτικό μέτρο είναι η παρακολούθηση των επιπέδων του ορού. Μετά το τέλος της θεραπείας, η νεφρική λειτουργία τείνει να επανέλθει στα βασικά επίπεδα. Για τις κολλιστίνες/πολυμυξίνες, προτείνεται η χρήση εναλλακτικών παραγόντων και σε οποιαδήποτε περίπτωση η αποφυγή της παρατεταμένης χρήσης των φαρμάκων.

Μεθοτρεξάτη

Η πρόληψη της ONB που σχετίζεται με τη μεθοτρεξάτη επιβάλλει την αλκαλοποίηση των ούρων (pH 7,10) και την πρόκληση υψηλών ρυθμών ροής ούρων (Howard *et al.*, 2016). Οι επιλογές για την ONB περιλαμβάνουν την αιμοκάθαρση υψηλής ροής, η οποία απομακρύνει αποτελεσματικά τη μεθοτρεξάτη με μείωση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα κατά 70% σε 6 ώρες, αλλά ενέχει κινδύνους επιπλοκών που σχετίζονται με τον φλεβικό καθετήρα (αιμορραγία, λοίμωξη) και με την ίδια την κάθαρση που απαιτεί μακρές, επαναλαμβανόμενες συνεδρίες. Η χορήγηση γλυκαρπιδάσης εντός 48-60 ωρών από τη μεθοτρεξάτη μεταβολίζει αποτελεσματικά τη μεθοτρεξάτη σε μη τοξικούς μεταβολίτες και έχει χρησιμοποιηθεί για τη μείωση των επιπέδων στο πλάσμα όταν αναπτύσσεται ONB. Η νεφροτοξικότητα της μεθοτρεξάτης είναι συνήθως αναστρέψιμη (Perazella and Rosner, 2022)

Αντιμυκητιασικά

Μέσο πρόληψης της ONB από αντιμυκητιασικά φάρμακα, όπως η αμφοτερικίνη B, είναι η χρήση λιπιδίων ή λιποσωμακών μορφών και η ισοτονική κρυσταλλοειδής ενυδάτωση μέσω ορού. Η λιποσωματική αμφοτερικίνη B είναι εξίσου αποτελεσματική όπως η συμβατική αμφοτερικίνη B στην εμπειρική θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων σε εμπύρετους ουδετεροπενικούς ασθενείς και σχετίζεται με λιγότερη τοξικότητα κατά την έγχυση και λιγότερη νεφροτοξικότητα. Ωστόσο, είναι αρκετά ακριβή εναλλακτική επιλογή, που ενδεχομένως περιορίζει την ευρεία χρήση της (Hamill, 2013).

Αντιυικά

Πέραν της προσαρμογής της δόσης ανάλογα με το ρυθμό σπειραματικής διήθησης, προτείνεται ο έλεγχος για σωληναριακή τοξικότητα για τον εντοπισμό πρώιμης βλάβης. Τέλος, συνιστάται να χρησιμοποιούνται εναλλακτικοί παράγοντες, όπως η τενοφοβίρη αλαφεναμίδη, παρότι υπάρχουν έρευνες που αμφισβητούν τη χρήση τους (Ueaphongsukkit *et al.*, 2021).

Αναλγητικά

Όσον αφορά στα αναλγητικά χάπια, απαραίτητη είναι η χρήση εναλλακτικών παραγόντων και η αποφυγή χρήσης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Επίσης, σημαντικό είναι να αποφεύγεται η υπερβολική δοσολογία ιδίως σε ασθενείς με ηπατική νόσο.(Džidić-Krivić *et al.*, 2024)

Χημειοθεραπευτικοί παράγοντες

Σε αυτή την περίπτωση, οι οδηγίες ταξινομούνται ανάλογα με τη φαρμακευτική ουσία. Για τη σισπλατίνη, προτείνεται να προσαρμοστεί η δόση με το ρυθμό σπειραματικής διήθησης, όπως επίσης και να προκληθεί διούρηση μέσω κρυσταλλοειδούς ισοτονικού ορού. Επίσης συνιστάται η χορήγηση εναλλακτικών σκευασμάτων χαμηλότερης δόσης και η χρήση αναλόγων της σισπλατίνης (Weisbord and Palevsky, 2020). Ακόμα, προτείνεται η χορήγηση θειοθειικού νατρίου σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Για την ιφωσφαμίδη, ακολουθείται η ίδια συνταγή με την σισπλατίνη, και για την πεμετρεξίδη συνιστάται να αποφεύγεται σε ασθενείς με eGFR<45 ml/min ανά 1,73 m².

Διουρητικά

Το τεστ φουροσεμίδης (Furosemide Stress Test) είναι ένα εργαλείο κλινικής αξιολόγησης που αξιολογεί τη νεφρική σωληναριακή λειτουργία σε ασθενείς με πρώιμα στάδια ONB. Η δοκιμασία μετρά την απόκριση της παραγωγής ούρων μετά τη χορήγηση φουροσεμίδης. Μια κακή ανταπόκριση (π.χ. παραγωγή ούρων μικρότερη από 200 ml εντός 2 ωρών μετά τη χορήγηση) μπορεί να υποδηλώνει υψηλότερο κίνδυνο εξέλιξης σε σοβαρή ONB (στάδιο III) και πιθανή ανάγκη για θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (RRT). Το τεστ έχει αποδειχθεί ότι έχει καλή προγνωστική αξία για δυσμενείς εκβάσεις, συμπεριλαμβανομένης της ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας, καθιστώντας την ένα χρήσιμο προγνωστικό εργαλείο σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Τα αποτελέσματα μπορούν να βοηθήσουν στην καθοδήγηση των θεραπευτικών αποφάσεων, ιδίως όσον αφορά στον χρόνο έναρξης της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης.

Σκιαγραφικό

Είναι απαραίτητο να χρησιμοποιούνται χαμηλά ή ισο-ωσμωτικά σκιαγραφικά και χρειάζεται να μειώνεται η δόση (Süta *et al.*, 2022).

Κυκλοσπορίνη

Ως βασική οδηγία προτείνεται η χρήση εναλλακτικών παραγόντων, όπως αναστολείς m-TOR (Neuhaus, Klupp and Langrehr, 2001).

Διφωσφονικά

Για τη παμιδρονάτη, συνιστάται να επιμηκυνθεί ο χρόνος έγχυσης σε παραπάνω από 2 ώρες. Ακόμα, προτείνεται η χρήση χαμηλότερων δόσεων, όπως και η χρήση εναλλακτικών παραγόντων όπως το denosumab. Για το ζολενδρονικό οξύ, να χρησιμοποιούνται χαμηλότερες δόσεις, ιδίως εάν ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) είναι <60 ml/min ανά 1,73 m². Αντενδείκνυται σε ONB με σπειραματικό ρυθμό διήθησης (eGFR) <30 ml/min ανά 1,73 m² (de Roij van Zuijdewijn *et al.*, 2021).

4.3 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΞΕΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΑΠΟ ΦΑΡΜΑΚΑ

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 φαρμακευτικών παραγόντων, στην αποφυγή περαιτέρω νεφρικής βλάβης με τη μεγιστοποίηση της νεφρικής αιμάτωσης με ενδοφλέβια υγρά και στην αποφυγή νεφροτοξινών. Μετά τον εντοπισμό του φαρμάκου ως αιτία της νεφρικής βλάβης, το πλέον σημαντικό είναι να εκτιμηθεί αν το φάρμακο μπορεί να διακοπεί ή όχι. Η διακοπή του φαρμάκου είναι το πρώτο και πιο κρίσιμο βήμα για τη θεραπεία της νεφρικής βλάβης που προκαλείται από φάρμακα. Εάν υπάρχουν καλύτερες εναλλακτικές λύσεις που μπορούν να χορηγηθούν, τότε το φάρμακο διακόπτεται. Εάν μια υπερβολική δόση του φαρμάκου προκαλεί νεφρική βλάβη, τότε η δόση προσαρμόζεται ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία του ασθενούς και συνήθως ο νεφρός ανακάμπτει. Η διακοπή των φαρμάκων που προκαλούν σωληναριακή βλάβη θα οδηγήσει σε αποκατάσταση των σωληναρίων. Στην περίπτωση της διάμεσης νεφρίτιδας, η οποία είναι μια ανοσολογικού τύπου αντίδραση, η διακοπή του φαρμάκου οδηγεί επίσης σε βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας. Στους ασθενείς με διάμεση νεφρίτιδα με ανοσολογικού τύπου αντίδραση, μπορεί να χορηγηθούν κορτικοστεροειδή. Τα κορτικοστεροειδή δεν είναι αποτελεσματικά σε περιπτώσεις ασθενών που η ONB οφείλεται σε βλάβη των σωληναριακών κυττάρων ή στο σχηματισμό κρυστάλλων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η Οξεία Νεφρική Βλάβη (ONB) είναι μία πολύπλοκη και πολυπαραγοντική διαδικασία νεφρικής δυσλειτουργίας, το οποίο τέμνεται σε αρκετές περιπτώσεις με ευρύτερα μοντέλα νεφρικής ανεπάρκειας και μπορεί να οδηγήσει και στην ανάπτυξη Χρόνιας Νεφρικής Νόσου. Η παρούσα διπλωματική εργασία αναφέρθηκε εκτενώς στο γενικότερο πλαίσιο εμφάνισης της νόσου, ωστόσο εστίασε στην οξεία νεφρική βλάβη επαγόμενη από φαρμακευτικούς παράγοντες.

Στο γενικό μέρος περιγράφεται λεπτομερώς η ανατομία και η φυσιολογία των νεφρών, δίνοντας έμφαση στους κρίσιμους ρόλους τους στην ομοιόσταση, συμπεριλαμβανομένης της αποβολής αποβλήτων, της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών και της ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης. Η κατανόηση αυτών των λειτουργιών είναι ζωτικής σημασίας, καθώς θέτει τις βάσεις για την αναγνώριση του τρόπου με τον οποίο διάφοροι φαρμακολογικοί παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν τη νεφρική λειτουργία και να οδηγήσουν σε ONB. Οι ενότητες του δεύτερου κεφαλαίου εμβαθύνουν στην αιτιολογία, την ταξινόμηση και την παθοφυσιολογία της ONB,

τονίζοντας την πολυπαραγοντική φύση της πάθησης. Στο ειδικό μέρος, η εργασία εστιάζει στους νεφροτοξικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των αντιβιοτικών και των χημειοθεραπευτικών ουσιών, διευκρινίζει τους μηχανισμούς μέσω των οποίων τα φάρμακα αυτά προκαλούν νεφρική βλάβη, τονίζοντας τη σημασία της επαγρύπνησης και της προσαρμογής της δοσολογίας σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου. Τέλος, η ανασκόπηση των αναδυόμενων βιοδεικτών, όπως η NGAL και η κυστατίνη C, υπογραμμίζει τη δυνατότητα έγκαιρης ανίχνευσης της νεφρικής δυσλειτουργίας σε σύγκριση με τους παραδοσιακούς δείκτες, όπως η κρεατινίνη ορού. Αυτή η πρόοδος στις διαγνωστικές δυνατότητες είναι ζωτικής σημασίας για τη βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών.

Συμπερασματικά, τα ευρήματα υπογραμμίζουν την ανάγκη για αυξημένη ευαισθητοποίηση των επαγγελματιών του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης όσον αφορά στους κινδύνους που σχετίζονται με τα νεφροτοξικά φάρμακα. Η εφαρμογή προληπτικών κατευθύνσεων και γενικών θεραπευτικών οδηγιών σε συνδυασμό με τη χρήση νέων βιοδεικτών μπορεί να βελτιώσει σημαντικά τη διαχείριση της ONB, οδηγώντας τελικά σε καλύτερη φροντίδα των ασθενών και μειωμένη νοσηρότητα και θνησιμότητα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΞΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Albright, R.C. (2001) ‘Acute Renal Failure: A Practical Update’, *Mayo Clinic Proceedings*, 76(1), pp. 67–74. Available at: <https://doi.org/10.4065/76.1.67>.

Aslan, A.T. *et al.* (2021) ‘Comparison of teicoplanin versus vancomycin in combination with piperacillin-tazobactam or meropenem for the risk of acute kidney injury’, *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 40(9), pp. 1953–1961. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10096-021-04258-7>.

Aspelin, P. *et al.* (2003) ‘Nephrotoxic Effects in High-Risk Patients Undergoing Angiography’, *New England Journal of Medicine*, 348(6), pp. 491–499. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021833>.

Briguori, C. *et al.* (2010) 'Cystatin C and Contrast-Induced Acute Kidney Injury', *Circulation*, 121(19), pp. 2117–2122. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.919639>.

Cartin-Ceba, R. *et al.* (2012) 'Risk Factors for Development of Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies', *Critical Care Research and Practice*, 2012, pp. 1–15. Available at: <https://doi.org/10.1155/2012/691013>.

Charlton, J.R., Portilla, D. and Okusa, M.D. (2014) 'A basic science view of acute kidney injury biomarkers', *Nephrology Dialysis Transplantation*, 29(7), pp. 1301–1311. Available at: <https://doi.org/10.1093/ndt/gft510>.

Chertow, G.M. *et al.* (2005) 'Acute Kidney Injury, Mortality, Length of Stay, and Costs in Hospitalized Patients', *Journal of the American Society of Nephrology*, 16(11), pp. 3365–3370. Available at: <https://doi.org/10.1681/ASN.2004090740>.

Cruz, D.N., Ricci, Z. and Ronco, C. (2009) 'Clinical review: RIFLE and AKIN--time for reappraisal', *Critical Care (London, England)*, 13(3), p. 211. Available at: <https://doi.org/10.1186/cc7759>.

Dangas, G. *et al.* (2005) 'Contrast-Induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables', *The American Journal of Cardiology*, 95(1), pp. 13–19. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.08.056>.

Džidić-Krivić, A. *et al.* (2024) 'Unveiling drug induced nephrotoxicity using novel biomarkers and cutting-edge preventive strategies', *Chemico-Biological Interactions*, 388, p. 110838. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2023.110838>.

Garcia, G. *et al.* (2024) 'Drug-induced acute kidney injury: a cohort study on incidence, identification of pathophysiological mechanisms, and prognostic factors', *Frontiers in Medicine*, 11, p. 1459170. Available at: <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1459170>.

Guo, X. and Nzerue, C. (2002) 'How to prevent, recognize, and treat drug-induced nephrotoxicity.', *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 69(4), pp. 289–290. Available at: <https://doi.org/10.3949/ccjm.69.4.289>.

Hamill, R.J. (2013) 'Amphotericin B Formulations: A Comparative Review of Efficacy and Toxicity', *Drugs*, 73(9), pp. 919–934. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40265-013-0069-4>.

Hossain, M. *et al.* (2018) 'Contrast-Induced nephropathy: Pathophysiology, risk factors, and prevention', *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 29(1), p. 1. Available at: <https://doi.org/10.4103/1319-2442.225199>.

Howard, S.C. *et al.* (2016) 'Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate', *The Oncologist*, 21(12), pp. 1471–1482. Available at: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0164>.

Jacobs, F. and Brivet, F. (2005) 'Épidémiologie et pronostic des insuffisances rénales aiguës en réanimation', *Réanimation*, 14(6), pp. 472–482. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2005.09.011>.

KDIGO Kidney International Supplement (2012). (1).

Koza, Y. (2016) 'Acute kidney injury: Current concepts and new insights', *Journal of Injury and Violence Research* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.5249/jivr.v8i1.610>.

Latcha, S. *et al.* (2016) 'Long-term renal outcomes after cisplatin treatment', *Clin J Am Soc Nephrol*, (11), pp. 1173–1179.

Liu, J. *et al.* (2020) 'Rates, predictors, and mortality of sepsis-associated acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis', *BMC Nephrology*, 21(1), p. 318. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12882-020-01974-8>.

Lopes, J.A. and Jorge, S. (2013) 'The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review', *Clinical Kidney Journal*, 6(1), pp. 8–14. Available at: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfs160>.

Luciano, R. and Perazella, M. (2015) 'Crystalline-induced kidney disease: A case for urine microscopy', *Clin Kidney J*, (8), pp. 131–136.

Makris, K. and Spanou, L. (2016) 'Acute Kidney Injury: Diagnostic Approaches and Controversies', *The Clinical Biochemist. Reviews*, 37(4), pp. 153–175.

Manohar, S. and Leung, N. (2018) 'Cisplatin nephrotoxicity: A review of the literature.', *J Nephrol*, 31, pp. 15–25.

McCullough, P.A. *et al.* (2016) 'Contrast-Induced Acute Kidney Injury', *Journal of the American College of Cardiology*, 68(13), pp. 1465–1473. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.099>.

McMahon, B.A. and Chawla, L.S. (2021) 'The furosemide stress test: current use and future potential', *Renal Failure*, 43(1), pp. 830–839. Available at: <https://doi.org/10.1080/0886022X.2021.1906701>.

Mehran, R. and Nikolsky, E. (2006) 'Contrast-induced nephropathy: Definition, epidemiology, and patients at risk', *Kidney International*, 69, pp. S11–S15. Available at: <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000368>.

Mehta, R.L. *et al.* (2007) 'Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury', *Critical Care (London, England)*, 11(2), p. R31. Available at: <https://doi.org/10.1186/cc5713>.

Motwani, S. *et al.* (2018) 'Development and validation of a risk prediction model for acute kidney injury after the first course of cisplatin', *J Clin Oncol*, (36), pp. 682–688.

Murphy, F. and Byrne, G. (2010) 'The role of the nurse in the management of acute kidney injury', *British Journal of Nursing*, 19(3), pp. 146–152. Available at: <https://doi.org/10.12968/bjon.2010.19.3.46534>.

Murphy, M.E. and Barreto, E.F. (2022) 'Vancomycin Should Be Considered a Nephrotoxic Antimicrobial Agent: PRO', *Kidney360*, 3(9), pp. 1484–1487. Available at: <https://doi.org/10.34067/KID.0008032021>.

Murray, M., Lazaridis, E. and Birzendine, E. (1997) 'The effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on electrolyte homeostasis and blood pressure in young and elderly persons with and without renal insufficiency', *Am J Med Sci*, (314), pp. 80–88.

Needham, E. (2005) 'Management of acute renal failure', *American Family Physician*, 72(9), pp. 1739–1746.

Neuhaus, P., Klupp, J. and Langrehr, J.M. (2001) 'mTOR inhibitors: an overview', *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 7(6), pp. 473–484. Available at: <https://doi.org/10.1053/jlts.2001.24645>.

Ning, Y. *et al.* (2022) 'Impact of acute kidney injury on the risk of mortality in patients with cirrhosis: a systematic review and meta-analysis', *Renal Failure*, 44(1), pp. 1–14. Available at: <https://doi.org/10.1080/0886022X.2022.2142137>.

Ostermann, M. *et al.* (2020) ‘Controversies in acute kidney injury: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference’, *Kidney International*, 98(2), pp. 294–309. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.020>.

Perazella, M.A. (2014) ‘Diagnosing drug-induced AIN in the hospitalized patient: A challenge for the clinician’, *Clinical Nephrology*, 81(06), pp. 381–388. Available at: <https://doi.org/10.5414/CN108301>.

Perazella, M.A. (2018) ‘Pharmacology behind Common Drug Nephrotoxicities’, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 13(12), pp. 1897–1908. Available at: <https://doi.org/10.2215/CJN.00150118>.

Perazella, M.A. and Rosner, M.H. (2022) ‘Drug-Induced Acute Kidney Injury’, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 17(8), pp. 1220–1233. Available at: <https://doi.org/10.2215/CJN.11290821>.

Pickkers, P. *et al.* (2021) ‘Acute kidney injury in the critically ill: an updated review on pathophysiology and management’, *Intensive Care Medicine*, 47(8), pp. 835–850. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06454-7>.

Pirali Zefrehei, A.R., Kolahi, M. and Fisher, J. (2022) ‘Ecological-environmental challenges and restoration of aquatic ecosystems of the Middle-Eastern’, *Scientific Reports*, 12(1), p. 17229. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-21465-0>.

Rear, R., Bell, R.M. and Hausenloy, D.J. (2016) ‘Contrast-induced nephropathy following angiography and cardiac interventions’, *Heart*, 102(8), pp. 638–648. Available at: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306962>.

Rey, A. *et al.* (2022) ‘Risk factors for and characteristics of community- and hospital-acquired drug-induced acute kidney injuries’, *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 36(4), pp. 750–761. Available at: <https://doi.org/10.1111/fcp.12758>.

Rihal, C.S. *et al.* (2002) ‘Incidence and Prognostic Importance of Acute Renal Failure After Percutaneous Coronary Intervention’, *Circulation*, 105(19), pp. 2259–2264. Available at: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000016043.87291.33>.

de Roij van Zuijdewijn, C. *et al.* (2021) ‘Bisphosphonate nephropathy: A case series and review of the literature’, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 87(9), pp. 3485–3491. Available at: <https://doi.org/10.1111/bcp.14780>.

Sales, G.T.M. and Foresto, R.D. (2020) 'Drug-induced nephrotoxicity', *Revista da Associação Médica Brasileira*, 66(suppl 1), pp. s82–s90. Available at: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.s1.82>.

Sendeski, M.M. (2011) 'Pathophysiology of renal tissue damage by iodinated contrast media', *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 38(5), pp. 292–299. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2011.05503.x>.

Stratta, P. *et al.* (2007) 'Ciprofloxacin Crystal Nephropathy', *American Journal of Kidney Diseases*, 50(2), pp. 330–335. Available at: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.05.014>.

Sûva, M. *et al.* (2022) 'Contrast-induced acute kidney injury and its contemporary prevention', *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9, p. 1073072. Available at: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1073072>.

Talabani, B. *et al.* (2014) 'Epidemiology and outcome of community-acquired acute kidney injury', *Nephrology (Carlton, Vic.)*, 19(5), pp. 282–287. Available at: <https://doi.org/10.1111/nep.12221>.

Teo, S.H. and Endre, Z.H. (2017) 'Biomarkers in acute kidney injury (AKI)', *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 31(3), pp. 331–344. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2017.10.003>.

Ueaphongsukkit, T. *et al.* (2021) 'Tenofovir alafenamide nephrotoxicity: a case report and literature review', *AIDS Research and Therapy*, 18(1), p. 53. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12981-021-00380-w>.

Vrtis, M.C. (2013) 'Preventing and Responding to Acute Kidney Injury', *AJN, American Journal of Nursing*, 113(4), p. 38. Available at: <https://doi.org/10.1097/01.NAJ.0000428738.33180.2f>.

Weisbord, S. and Palevsky, PM. (2020) 'Prevention and management of acute kidney injury', in *The Kidney*. 11th edn. Brenner and Rector, pp. 940–977.

Wu, X. *et al.* (2014) 'Diuretics associated acute kidney injury: clinical and pathological analysis', *Renal Failure*, 36(7), pp. 1051–1055. Available at: <https://doi.org/10.3109/0886022X.2014.917560>.

Yasrebi-de Kom, I.A.R. *et al.* (2023) 'Acute kidney injury associated with nephrotoxic drugs in critically ill patients: a multicenter cohort study using electronic health record data',

Clinical Kidney Journal, 16(12), pp. 2549–2558. Available at: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfad160>.

Zhang, R. *et al.* (2022) ‘The incidence and risk factors analysis of acute kidney injury in hospitalized patients received diuretics: A single-center retrospective study’, *Frontiers in Pharmacology*, 13, p. 924173. Available at: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.924173>.

Hopkins E, Sanvictores T, Sharma S. Physiology, Acid Base Balance. [Updated 2022 Sep 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507807/>

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Κοτσοβόλης, Γ. and Λαζαρίδου, Π. (2016) ‘Ο νεφροπαθής ασθενής’, *ΘΕΜΑΤΑ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ*, pp. 285–290.

Μάτζιου-Μεγαπάνου, Β. (2009) ‘Οξεία νεφρική ανεπάρκεια’, in *Νεφρολογική Νοσηλευτική*. Ιατρικές Εκδόσεις Λαγός, pp. 21–34.