



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

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

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΟΞΕΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ ΑΠΟ ΦΑΡΜΑΚΑ**

Σίσκου Αικατερίνη

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Αναπληρωτής καθηγητής Νεφρολογίας, Επιβλέπων
- Στεφανίδης Ιωάννης, καθηγητής Νεφρολογίας
- Λιακόπουλος Βασίλειος, Αναπληρωτής καθηγητής Νεφρολογίας

Λάρισα, Μάρτιος 2022



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



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

**MASTER THESIS**  
**ACUTE KIDNEY INJURY FROM DRUGS**

Siskou Aikaterini

Three-member examination committee:

- Eleftheriadis Theodoros, Associate Professor of Nephrology, Supervisor
- Stefanidis Ioannis, Professor of Nephrology
- Liakopoulos Vasilios, Associate Professor of Nephrology

Larisa, March 2022

## Δήλωση Αυθεντικότητας

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

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Ευχαριστώ θερμά τον κο. Ελευθεριάδη Θεόδωρο, που παρά το βεβαρημένο καθημερινό του εργασιακό πρόγραμμα, δέχτηκε χωρίς δισταγμό το ρόλο του επιβλέποντα καθηγητή. Θα ήθελα όμως να εκφράσω τις ευχαριστίες μου και σε όλους τους διδάσκοντες του μεταπτυχιακού προγράμματος για τις πολύτιμες γνώσεις τους και όλους όσους συμμετείχαν για τον συντονισμό και την επιτυχή ολοκλήρωση του προγράμματος. Επίσης, δε θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω την οικογένειά μου και τον σύντροφό μου για την ηθική συμπαράσταση στις δυσκολίες και τις δυνάμεις που με κάνουν να επιστρατεύω.

## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ONB: Οξεία Νεφρική Βλάβη

NGAL: Neutrophil Gelatinase – Associated Lipocalin

KIM-1: Kidney Injury Molecule -1

IL-18: Interleukin 18

L-FABP: Liver Fatty Acid Binding Protein

ADH: Αντιδιουρητική ορμόνη

GFR: σπειραματική διήθηση

ONA: Οξεία Νεφρική Ανεπάρκεια

AKI: Acute Kidney Injury

ΜΕΘ: Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

RIFLE: Risk Injury Failure Loss Esrd

AKIN: Acute Kidney Injury Network

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

XNN: Χρόνια Νεφρική Νόσος

sCr: κρεατινίνη ορού

ΡΣΔ: Ρυθμός Σπειραματικής Διήθησης

Cysc: συστατίνηC

ΗΠΑ: Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής

ΜΣΑΦ: Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα

PG: Προσταγλανδίνες

COX: κυκλοοξυγενάση

RAAS: σύστημα ρενίνης αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης

AMEA: Ανατολέας Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης

CRRT:continuous renal replacement therapy

IHD: intermittent hemodialysis

PD: peritoneal dialysis

SLED: sustained low efficiency dialysis

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	
ABSTRACT	
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 <sup>ο</sup>	
1.1 Ανατομία νεφρών.....	3
1.1.1 Λειτουργίες νεφρού.....	4
1.2 Φυσιολογία νεφρών.....	4
1.3 Ανατομία ουροποιητικού συστήματος.....	8
1.4 Ορισμός και ταξινόμηση της οξείας νεφρικής βλάβης.....	9
1.5 Κριτήρια RIFLE, AKIN και KIDGO.....	13
1.6 Κλινική εικόνα ONB.....	16
1.7 Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την ONB.....	17
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 <sup>ο</sup>	
2.1 Ο ρόλος των βιολογικών δεικτών.....	19
2.2 Λειτουργικοί δείκτες.....	21
2.2.1 Cystatin-C.....	21
2.2.2 Galectin-3.....	22
2.3 Κυτταρική βλάβη.....	23
2.3.1 NGAL (Neutrophil Gelatinase – Associated Lipocalin).....	23
2.3.2 KIM -1 (Kidney Injury Molecule -1).....	24
2.3.3 IL-18 (Interleukin 18).....	25
2.3.4 L-FABP (Liver Fatty Acid Binding Protein).....	25
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 <sup>ο</sup>	
3.1 Νεφροτοξικά φάρμακα.....	27
3.2 Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα.....	29
3.3 Φάρμακα κατά των λοιμώξεων.....	31

3.3.1 Αντιβιοτικά.....	31
3.3.2 Αντιμυκητιασικά.....	33
3.3.3 Αντι-ικά.....	34
3.4 Ιωδιούχες σκιαγραφικές ουσίες.....	39
3.5 Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα.....	41
3.5.1 Αναστολείς Καλσινευρίνης .....	41
3.5.2 Κυκλοσπορίνη .....	42
3.6 Αντινεοπλασματικά φάρμακα.....	43
3.6.1 Σισπλατίνη.....	44
3.6.2 Μεθοτρεξάτη.....	45
3.7 Διουρητικά φάρμακα.....	46
3.7.1 Ωσμωτικά διουρητικά (Μαννιτόλη).....	46
3.7.2 Διουρητικά αγκύλης (Φουροσεμίδη).....	47

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4<sup>ο</sup>

4.1 Πρόληψη ONB.....	51
4.2 Τρόποι θεραπείας.....	53
ΕΠΙΛΟΓΟΣ.....	56
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	58



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η οξεία νεφρική βλάβη (ONB) σχετίζεται με υψηλά επίπεδα θνητότητας σε νοσηλευόμενους και βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Για την αποφυγή της σύγχυσης και της ασυμφωνίας κατά τον ορισμό της ONB έχουν καθιερωθεί τα κριτήρια RIFLE, AKIN και KDIGO. Ωστόσο, η ανάγκη για πρόληψη και αντιμετώπιση της ONB υπογραμμίζει τη σημασία της κατανόησης των παθοφυσιολογικών μηχανισμών και της έγκαιρης διάγνωσης. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η περιγραφή και η διερεύνηση της νεφροτοξικότητας από φάρμακα, καθώς επίσης και η αξιολόγηση των δεικτών πρόγνωσης για την πρόιμη διάγνωση της ONB.

Η εργασία θα επικεντρωθεί στις βασικές νεφροτοξικές ομάδες οι οποίες είναι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, τα φάρμακα κατά των λοιμώξεων, οι ιωδιούχες σκιαγραφικές ουσίες, τα αντι-υικά αλλά και τα ανοσοκατασταλτικά και αντινεοπλασματικά φάρμακα. Επιπρόσθετα, σύμφωνα με τα τρέχοντα στοιχεία, τα διουρητικά της αγκύλης μπορεί να μετατρέψουν την ολιγουρική σε μη ολιγουρική ONB. Ωστόσο, δεν έχει αποδειχθεί από κάποια μελέτη ότι τα διουρητικά είναι ωφέλιμα αλλά αντίθετα μελέτες έχουν δείξει ότι μπορεί να είναι επιβλαβή. Τέλος, αναφέρονται οι μέθοδοι πρόληψης και θεραπείας καθώς και οι δοσολογίες φαρμάκων για την αποφυγή της νεφροτοξικότητας.

Όσο αποσαφηνίζονται οι μηχανισμοί της ONB, διαφαίνεται εντονότερα η ανάγκη αντιμετώπισής της με την εφαρμογή κατάλληλης δέσμης μέτρων, με εξατομικευμένες παραμέτρους για κάθε ασθενή.

Λέξεις κλειδιά: ONB, νεφροτοξικότητα, φάρμακα, πρόληψη, θεραπεία.

## ABSTRACT

Acute kidney injury (AKI) is associated with high mortality rates in hospitalized and critically ill patients. The RIFLE, AKIN and KDIGO criteria have been established to avoid confusion and inconsistency in the AKI definition. However, the need to prevent and treat AKI underscores the importance of understanding pathophysiological mechanisms and early diagnosis. The purpose of this review is to describe and investigate nephrotoxicity from drugs, as well as to evaluate the prognostic indicators for the early diagnosis of AKI.

The thesis will focus on the main nephrotoxic groups which are non-steroidal anti-inflammatory drugs, anti-infective drugs, iodinated contrast media, antivirals as well as immunosuppressive and antineoplastic drugs. Additionally, according to current data, loop diuretics can convert oliguric to non-oliguric AKI. However, no study has proven yet any benefit of using diuretic as a therapeutic measure for AKI. On the contrary, some studies have shown that they can be harmful. Finally, the methods of prevention and treatment as well as the dosages of drugs to avoid nephrotoxicity are mentioned.

As the mechanisms of AKI become clearer, the need to address it more clearly becomes apparent by implementing an appropriate package of measures, with individualized parameters for each patient.

**Keywords:** AKI, nephrotoxicity, drugs, prevention, treatment.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ONA) έχει αντικατασταθεί από τον όρο ONB, η οποία υποδηλώνει την παρουσία μιας λειτουργικής ή δομικής βλάβης των νεφρών, η οποία εκδηλώνεται εντός χρονικού διαστήματος 48 ωρών. Η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας στην ONB χαρακτηρίζεται είτε από αύξηση της συγκέντρωσης της κρεατινίνης ορού είτε από μείωση της ποσότητας των ούρων για περισσότερες από 6 ώρες (Killeen,2017).

Τα υπάρχοντα επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν ότι η ONB παρατηρείται κυρίως σε νοσηλευόμενους ασθενείς με επίπτωση που κυμαίνεται από 5%-7%. Αντίθετα, η συχνότητα εμφάνισής της στο γενικό πληθυσμό είναι μόλις 1%. Ωστόσο, ανεξαρτήτως του είδους της αρχικής διαταραχής, η ONB συνοδεύεται από ποσοστό θνητότητας του ασθενούς που κυμαίνεται μεταξύ 36% και 86%. Υψηλά ποσοστά θνητότητας, παρά την τεχνολογική και φαρμακευτική πρόοδο των τελευταίων δεκαετιών παρατηρούνται σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας κατά τη διάρκεια νοσηλείας τους (KDIGO,2012).

Στο δεύτερο κεφάλαιο γίνεται λόγος για τον ρόλο των βιολογικών δεικτών. Δυστυχώς, ο μέχρι πρότινος χρησιμοποιούμενος δείκτης νεφρικής δυσλειτουργίας, η κρεατινίνη ορού (sCr), έχει μειονεκτήματα, όπως για παράδειγμα η χρονική καθυστέρηση στην αύξησή της σε καταστάσεις ONB και η επίδραση άλλων παραγόντων στη συγκέντρωσή της στον ορό. Επομένως, η αναζήτηση και η ανάγκη για βιοδείκτες ONB κρίθηκε απαραίτητη. Η πρόωμη ανίχνευση της ONB θα μπορούσε να οδηγήσει σε έγκαιρες παρεμβάσεις για την πρόληψη των καταστροφικών συνεπειών της ONB στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς (Claudio Ronco et al.2019)

Το τρίτο και μεγαλύτερο κεφάλαιο αναφέρεται στα νεφροτοξικά φάρμακα. Σε σύγκριση με 30 χρόνια πριν, ο μέσος ασθενής σήμερα είναι μεγαλύτερος σε ηλικία, έχει περισσότερες συννοσηρότητες και εκτίθεται σε περισσότερες διαγνωστικές και θεραπευτικές διαδικασίες που δύνανται να βλάψουν τη νεφρική του λειτουργία. Τα φάρμακα που αποδεικνύεται ότι προκαλούν νεφροτοξικότητα ασκούν την τοξική τους

δράση με έναν ή περισσότερους μηχανισμούς. Η νεφροτοξικότητα που προκαλείται από φάρμακα τείνει να είναι πιο συχνή μεταξύ ορισμένων ασθενών και σε συγκεκριμένες κλινικές καταστάσεις (Naughton,2008).

Κλείνοντας, το τέταρτο κεφάλαιο αναφέρεται στη πρόληψη και στους τρόπους θεραπείας. Τα γενικά προληπτικά μέτρα περιλαμβάνουν τη χρήση εναλλακτικών μη νεφροτοξικών φαρμάκων όπου είναι δυνατόν, τη διόρθωση παραγόντων κινδύνου, την αξιολόγηση της βασικής νεφρικής λειτουργίας, πριν από την έναρξη της θεραπείας, ακολουθούμενη από προσαρμογή της δόσης και την αποφυγή συνδυασμών νεφροτοξικών φαρμάκων (Ronco et al.2019).

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup>

## 1.1 Ανατομία νεφρών

Ο νεφρός είναι ένα ολοκληρωμένο όργανο που επιτελεί πολλές ζωτικές λειτουργίες του οργανισμού. Οι νεφροί έχουν σχήμα φασολιού και ο επιμήκης άξονάς τους αντιστοιχεί περίπου στον άξονα του σώματος, ενώ συγκλίνουν προς τα πάνω και πίσω. Βρίσκονται στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο εκατέρωθεν της οσφυϊκής μοίρας. Ο άνω πόλος κάθε νεφρού φτάνει μέχρι το άνω χείλος της 12<sup>ης</sup> πλευράς και ο κάτω πόλος τους μέχρι τον 3<sup>ο</sup> οσφυϊκό σπόνδυλο. Η πύλη κάθε νεφρού βρίσκεται στο ύψος του 1<sup>ου</sup> οσφυϊκού σπονδύλου. Σε ποσοστό 65% ο δεξιός νεφρός βρίσκεται κατά μισό σπόνδυλο χαμηλότερα από τον αριστερό. Στη βαθιά εισπνοή και την όρθια θέση οι νεφροί κατέρχονται γύρω στα 3εκ. Οι νεφροί στηρίζονται στη θέση τους με τα περιβλήματά τους: το περιτόναιο (ατελώς), το περινεφρικό λίπος (λιπώδης κάψα) και τον ινώδη χιτώνα (Killeen,2017).

Κάθε επινεφρίδιο επικάθεται στον άνω πόλο του σύστοιχου νεφρού. Κοντά στη πύλη του δεξιού νεφρού βρίσκεται η κατιούσα μοίρα του 12δαχτύλου και η κάτω κοίλη φλέβα. Η πρόσθια επιφάνεια του δεξιού νεφρού συνορεύει με το ήπαρ και τη δεξιά κολική καμπή. Κοντά στη πύλη του αριστερού νεφρού πορεύεται η κοιλιακή αορτή. Η πρόσθια επιφάνεια του αριστερού νεφρού συνορεύει με το στόμαχο, το πάγκρεας και την αριστερή κολική καμπή και το έξω χείλος που εφάπτεται με το σπλήνα. Η οπίσθια επιφάνεια των νεφρών συνορεύει προς τα άνω με το διάφραγμα, προς τα έσω με το μείζονα ψοίτη μυ και προς τα έξω με τον οσφυϊκό και τον εγκάρσιο κοιλιακό μυ. Κάθε νεφρός έχει βάρος 120 – 300 γραμ., μήκος 10 – 12 εκατ., πλάτος 5 – 6 εκατ. και πάχος περίπου 4 εκατ., ενώ εμφανίζει δύο επιφάνειες, την πρόσθια και την οπίσθια, δύο χείλη, το έσω και το έξω και δύο άκρα ή πόλους. Στο έσω χείλος παρουσιάζει ένα άνοιγμα, την πύλη από την οποία εισέρχονται οι κλάδοι της νεφρικής αρτηρίας και τα νεύρα και εξέρχονται οι κλάδοι της νεφρικής φλέβας μαζί με την νεφρική τύελο (Rayner,2017).

Ο νεφρός περιβάλλεται από μία ινώδη κάψα που συνδέεται με αυτόν με χαλαρό συνδετικό ιστό που αποκολλάται εύκολα. Στη πύλη η ινώδης κάψα συνδέεται με τα αγγεία του νεφρού, τα οποία πορεύονται στη

νεφρική κοιλία. Το νεφρικό παρέγχυμα αποτελείται από τους νεφρώνες, τα αθροιστικά σωληνάρια και ένα εκτεταμένο δίκτυο τριχοειδών. Ο κάθε νεφρός περιέχει περίπου ένα εκατομμύριο νεφρώνες (Ronco et al,2019). Ο αριθμός αυτός έχει ήδη δημιουργηθεί από την γέννηση, ενώ μετά την γένεση δεν σχηματίζονται νέοι νεφρώνες. Σε εγκάρσια διατομή το παρέγχυμα διαιρείται σε δύο ζώνες: εξωτερικά την φλοιώδη και εσωτερικά τη μυελώδη. Η μυελώδης ζώνη αποτελείται αρχικά από αρκετούς νεφρικούς λοβούς, κάθε ένας από τους οποίους σχηματίζει μία πυραμίδα. Οι κορυφές αυτών των 5-11 πυραμίδων, οι νεφρικές θηλές, προβάλλουν μέσα στη νεφρική κοιλία. Ο νεφρός στηρίζεται στη θέση του περιβαλλόμενος από τη νεφρική περιτονία και το περινεφρικό λίπος. Η νεφρική περιτονία έχει ένα πρόσθιο και ένα οπίσθιο πέταλο, τα οποία κατά τα έξω χείλος του νεφρού συνέρχονται μεταξύ τους (Killeen,2017 &Steddon et al.2014).

### **1.1.1 Λειτουργίες νεφρού**

Οι νεφροί είναι τα πιο λειτουργικά όργανα του ουροποιητικού συστήματος. Τα άλλα συστατικά του ουροποιητικού συστήματος χρησιμεύουν κυρίως ως δίοδοι ή για αποθήκευση ούρων. Οι λειτουργίες των νεφρών είναι: 1) η αποβολή προϊόντων του καταβολισμού και εξωγενών ουσιών, 2) η διατήρηση της ομοιόστασης ύδατος, ηλεκτρολυτών και της οξεοβασικής ισορροπίας, 3) η παραγωγή και έκκριση ορισμένων ορμονών όπως η ερυθροποιητίνη, η ρενίνη, οι προσταγλανδίνες και η ενεργός βιταμίνη D και 4) η συμμετοχή τους στον καταβολισμό των πεπτιδίων και τη νεογλυκογένεση. Οι δύο πρώτες από τις παραπάνω λειτουργίες είναι οι κυριότερες και συνιστούν τη νεφρική απέκκριση. Η νεφρική απέκκριση επιτελείται από τους νεφρώνες και είναι η ανατομική και λειτουργική μονάδα του νεφρού. (Στεφανίδης,2020 &Killeen,2017 &Steddon et al.2014)

### **1.2 Φυσιολογία νεφρών**

Οι έξι ανατομικές και λειτουργικές διαιρέσεις του νεφρώνα είναι: 1) το σπείραμα, 2) το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, 3) η αγκύλη του Henle,

4) το άπω εσπειραμένο σωληνάριο, 5) το αθροιστικό σωληνάριο και 6) η παρασπειραματική συσκευή.

### **Τα τριχοειδή του σπειράματος**

Το σπείραμα αποτελείται από αθροίσματα τριχοειδών τα οποία προβάλλουν μέσα στη κάψα του Bowman, δημιουργώντας μια μεγάλη επιφάνεια για τη διήθηση του αίματος. Το αίμα φέρεται με ένα μόνο προσαγωγό αρτηρίδιο και απομακρύνεται με ένα απαγωγό αρτηρίδιο. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών του σπειράματος χωρίζονται από τα επιθηλιακά κύτταρα της κάψας του Bowman μόνο με τις βασικές τους μεμβράνες που συγχωνεύονται. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι διάτρητα από σχετικά μεγάλους πόρους, ενώ τα επιθηλιακά κύτταρα είναι στενά συνδεδεμένα μεταξύ τους, αφήνοντας μόνο μικρές σχισμές. Οι δύο αυτοί κυτταρικοί πληθυσμοί μαζί με τις βασικές μεμβράνες τους σχηματίζουν ένα φράγμα που αποκλείει τη δίοδο των κυττάρων και των μεγαλομοριακών ενώσεων. Αυτό το φράγμα φέρει πολλές θέσεις ανιόντων, οι οποίες του προσδίδουν αρνητικό φορτίο, και έτσι ευνοείται η διήθηση των ανιόντων. Ένας τρίτος τύπος κυττάρων, τα μεσαγγειακά κύτταρα, βρίσκονται μεταξύ της βασικής μεμβράνης και των επιθηλιακών κυττάρων. Τα μεσαγγειακά κύτταρα συστέλλονται ελαττώνοντας τη σπειραματική διήθηση, ως απάντηση στην αγγειοτενσίνη, τη βαζοπρεσίνη, τη νοραδρεναλίνη, την ισταμίνη, της ενδοθηλίνης, την προσταγλανδίνη και τον παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων. Αντίθετα, επέρχεται χάλασή τους ως απάντηση στο κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο, την προσταγλανδίνη και τη ντοπαμίνη. Η σπειραματική υδροστατική πίεση διήθησης είναι περίπου 60 mmHg, φυσιολογικά το 60% περίπου της μέσης αρτηριακής πίεσης. Η υδροστατική πίεση προκαλεί την διήθηση. Ο τόνος και του προσαγωγού και του απαγωγού αρτηριδίου είναι καθοριστικός παράγοντας της πίεσης διήθησης. Το 20% περίπου του πλάσματος διηθείται φυσιολογικώς, καθώς το αίμα διέρχεται από το σπείραμα (Morgan et al.2012).

## **Το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο**

Το 65-75% του υπερδιηθήματος που δημιουργείται στη κάψα του Bowman επαναρροφάται ισότονα στα εγγύς εσπειραμένα νεφρικά σωληνάρια. Προκειμένου να γίνει επαναρρόφηση μιας ουσίας πρέπει πρώτα αυτή να διασχίσει την κυτταρική μεμβράνη προς την πλευρά του σωληναρίου, έπειτα τη βασική κυτταρική μεμβράνη προς τον διαμέσο χώρο του νεφρού πριν περάσει στα περισωληναριακά τριχοειδή. Η σπουδαιότερη λειτουργία του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου είναι η επαναρρόφηση του νατρίου. Η προκαλούμενη χαμηλή ενδοκυτταρική συγκέντρωση  $\text{Na}^+$  επιτρέπει την παθητική μετακίνηση του  $\text{Na}^+$  από το σωληναριακό υγρό προς τα επιθηλιακά κύτταρα. Η επαναρρόφηση του νατρίου συνδυάζεται με την επαναρρόφηση άλλων διαλυτών ουσιών και με την έκκριση ιόντων  $\text{H}^+$ . Τα εγγύς σωληνάρια μπορούν να εκκρίνουν οργανικά κατιόντα και ανιόντα. Οργανικές ενώσεις όπως η κρεατινίνη, χρησιμοποιούν την ίδια κυτταρική αντλία για ενεργό μεταφορά, με αποτέλεσμα η απέκκριση του ενός να εμποδίζει την απέκκριση του άλλου. Η ουρία, οι κεφαλοσπορίνες, τα διουρητικά και οι περισσότερες σκιαγραφικές ουσίες και ενώ χρησιμοποιούν τους ίδιους μηχανισμούς απέκκρισης. Οι πρωτεΐνες χαμηλού μοριακού βάρους, οι οποίες διηθούνται στο σπείραμα, επαναρροφούνται από τα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια, αλλά μεταβολίζονται ενδοκυττάρια (Στεφανίδης,2020).

## **Η αγκύλη του Henle**

Η αγκύλη του Henle αποτελείται από ανιόν και κατιόν σκέλος. Το λεπτό κατιόν σκέλος είναι η συνέχεια του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου και κατέρχεται από τον φλοιό του νεφρού προς το μυελό. Στον μυελό, το κατιόν σκέλος στρέφεται προς τα πίσω με κατεύθυνση τον φλοιό και δημιουργείται το ανιόν τμήμα. Η αγκύλη του Henle είναι υπεύθυνη για τη διατήρηση υπέρτονου του διάμεσου χώρου στον μυελό και δίνει την δυνατότητα στα αθροιστικά σωληνάρια να συμπυκνώσουν τα ούρα. Μόνο το 25-35% του υπερδιηθήματος που σχηματίζεται στη κάψα του Bowman φτάνει στην αγκύλη του Henle. Η επαναρρόφηση του νερού και των διαλυτών στην αγκύλη του Henle είναι παθητική και ακολουθεί τις διάφορες συγκέντρωσης και ωσμωτικής πίεσης, με εξαίρεση το λεπτό ανιόν σκέλος. Στο λεπτό ανιόν σκέλος το  $\text{Cl}^-$  και το  $\text{Na}^+$  επαναρροφώνται



ανεξαρτήτως από το νερό. Τέλος, η ουρία φθάνει σε υψηλές συγκεντρώσεις στον μυελό και επομένως, συμβάλλει στην υπερτονικότητά του (Morgan et al.2012 & Mahon et al.2013 & Στεφανίδης,2020).

### **Το άπω εσπειραμένο σωληνάριο**

Το άπω εσπειραμένο σωληνάριο δέχεται υπότονο διάλυμα από την αγκύλη του Henle και ευθύνεται μόνο για μικρές τροποποιήσεις στη σύστασή του. Σε αντίθεση με τα περισσότερα εγγύς τμήματα, τα άπωτερα τμήματα του νεφρώνα παρουσιάζουν ισχυρές συνδέσεις μεταξύ των σωληναριακών κυττάρων, με αποτέλεσμα να μην είναι διαπερατά στο νάτριο και στο νερό. Η επαναρρόφηση του νατρίου στα άπω εσπειραμένα σωληνάρια αφορά μόνο το 5% περίπου του διηθημένου νατρίου (Mahon,2013 & Στεφανίδης,2020).

### **Το αθροιστικό σωληνάριο**

Το αθροιστικό σωληνάριο διαιρείται σε φλοιώδες και μυελώδες τμήμα. Το φλοιώδες αθροιστικό σωληνάριο, περιλαμβάνει δύο τύπους κυττάρων, τα κυρίαρχα κύτταρα, τα οποία εκκρίνουν κάλιο και συμμετέχουν στην εξαρτώμενη από την αλδοστερόνη επαναρρόφηση του  $\text{Na}^+$  και τα εμβόλιμα κύτταρα, τα οποία είναι υπεύθυνα για την οξεοβασική ισορροπία. Το μυελικό αθροιστικό σωληνάριο πορεύεται από τον φλοιό, διασχίζει την υπέρτονη μυελική περιοχή για να συνδεθεί με άλλα αθροιστικά σωληνάρια από διάφορους νεφρώνες και να σχηματισθεί έτσι ένας ουρητήρας για κάθε νεφρό. Σε αυτό το τμήμα των αθροιστικών σωληναρίων έχει κυρίως τη δράση της η αντιδιουρητική ορμόνη (ADH) (Morgan et al.2012 & Zeidel et al.2016 & Στεφανίδης,2020).

### **Η παρασπειραματική συσκευή**

Αυτό το μικρό όργανο του νεφρώνα αποτελείται από ένα εξειδικευμένο τμήμα του προσαγωγού αρτηριδίου που περιέχει τα παρασπειραματικά κύτταρα και το τελικό τμήμα του παχέος ανιόντος φλοιώδους τμήματος της αγκύλης του Henle. Τα παρασπειραματικά κύτταρα περιέχουν το ένζυμο ρενίνη και νευρώνονται από το συμπαθητικό σύστημα (Morgan et al.2012 & Zeidel et al.2016).

### 1.3 Ανατομία ουροποιητικού συστήματος

Το ουροποιητικό σύστημα έχει δύο μοίρες, την εκκριτική που αποτελείται από τους δύο νεφρούς και την αποχετευτική με την οποία τα ούρα απεκκρίνονται. Τα όργανα που αποτελούν την αποχετευτική μοίρα είναι δεξιά και αριστερά οι νεφρικοί κάλυκες, η νεφρική πύελος, οι ουρητήρες, η ουροδόχος κύστη και η ουρήθρα, η οποία αρχίζει από τον πυθμένα της ουροδόχου κύστης (Van Straaten,2015).

Οι νεφρικοί κάλυκες αποτελούν την αποχετευτική μοίρα των νεφρών. Διακρίνονται σε μικρούς και μεγάλους. Οι μικροί είναι ινομυώδεις σωλήνες, περίπου 9 στον αριθμό. Το ένα άκρο τους ξεκινά από τη νεφρική θηλή, ενώ το άλλο άκρο τους συνενούμενο σχηματίζει τους μεγάλους κάλυκες. Αυτοί, είναι συνήθως δύο και σπάνια τρεις (άνω, μέσος και κάτω). Το ένα άκρο σχηματίζεται από τη συμβολή 3-4 μικρών καλύκων, ενώ το άλλο άκρο συμβάλλει στο σχηματισμό της νεφρικής πύελου (Killeen,2017).

Η βάση της νεφρικής πύελου κατευθύνεται προς τα άνω και πίσω, ενώ η κορυφή της μεταβαίνει προς τα εμπρός και καταλήγει στον ουρητήρα. Το σχήμα της νεφρικής πύελου ποικίλλει. Κάποιες φορές, οι μεγάλοι κάλυκες δεν ενώνονται μεταξύ τους και σχηματίζονται δύο ουρητήρες (δισχιδής ουρητήρας). Η νεφρική πύελος, εμφανίζει δύο μοίρες: μια ενδονεφρική και μια εξωνεφρική, η οποία εξέρχεται από την πύλη του νεφρού (Rayner et al.2017).

Ο ουρητήρας αποτελεί ινομυώδη σωλήνα, αρχίζει από την κορυφή της νεφρικής πύελου στο ύψος του 2ου οσφυϊκού σπονδύλου, φέρεται προς τα κάτω, πίσω από το οπίσθιο τοιχωματικό περιτόναιο και εκβάλλει στην ουροδόχο κύστη, η οποία βρίσκεται μέσα στη μικρή πύελο. Φερόμενοι προς την ουροδόχο κύστη οι δύο ουρητήρες συγκλίνουν ο ένας προς τον άλλον. Το μήκος τους είναι περίπου 29 εκ., ενώ ο αυλός τους έχει διάμετρο περίπου 7-8 χιλ. Το τοίχωμα του ουρητήρα αποτελείται από έξω προς τα έσω από ινώδη χιτώνα, μυϊκό χιτώνα και βλεννογόνο, ο οποίος αποτελείται από πολύστοιβο μεταβατικό επιθήλιο. Ο ουρητήρας εμφανίζει τρεις μοίρες: την κοιλιακή, την πυελική και την ενδοτοίχια ή κυστική. Το όριο της κοιλιακής με την πυελική μοίρα αντιστοιχεί στο χιασμό του ουρητήρα με τα λαγόνια αγγεία (Rayner et al,2017 & Van Straaten,2015).

Η ουροδόχος κύστη είναι κοίλο μυώδες όργανο που βρίσκεται μέσα στη μικρή πύελο, πάνω από το πυελικό έδαφος. Στον άνδρα, βρίσκεται ανάμεσα στην ηβική σύμφυση και το ορθό, πάνω από τον προστάτη. Στη γυναίκα βρίσκεται μεταξύ της ηβικής σύμφυσης και της μήτρας και έχει από πάνω της τη μήτρα και τις εντερικές έλικες. Υποδέχεται τα ούρα που κατέρχονται από τους ουρητήρες, τα αποθηκεύει και τα αποβάλλει δια μέσου της ουρήθρας. Η χωρητικότητά της είναι 350ml με 450ml, ενώ ποσό ούρων 100-150ml προκαλεί την επιθυμία για ούρηση. Η ουροδόχος κύστη, όταν είναι άδεια, έχει σχήμα τριγώνου πετάλου. Περιλαμβάνει τρία μέρη: την κορυφή, που φέρεται προς τα άνω και μπροστά, το σώμα και τον πυθμένα, που φέρονται προς τα κάτω και πίσω. Ο πυθμένας χωρίζεται από το σώμα με νοητή γραμμή, η οποία ενώνει τις θέσεις κατά τις οποίες οι δύο ουρητήρες εισέρχονται στο τοίχωμά της (Tanner,2018).

Η ουρήθρα αποτελείται από μυϊκό χιτώνα και βλεννογόνο. Ο μυϊκός χιτώνας αποτελείται από γραμμωτές μυϊκές ίνες, που αποτελούν τον έξω σφιγκτήρα της ουρήθρας. Η λεία μυϊκή στιβάδα σχηματίζει τον έσω σφιγκτήρα της ουρήθρας. Ο βλεννογόνος αποτελείται από πολύστοιβο πλακώδες επιθήλιο, χόριο και αδένες, οι οποίοι θεωρούνται ομόλογοι με τους προστατικούς αδένες. Παρουσιάζει επιμήκεις πτυχές, κολπώματα στο πρόσθιο τοίχωμα και στο οπίσθιο τοίχωμα κατά τη μέση γραμμή εμφανίζει την ουρηθραία ακρολοφία, που αποτελεί τη συνέχεια της κορυφής του κυστικού τριγώνου. Η ουρήθρα αιματώνεται από κλάδους της κάτω κυστικής, έσω αιδοϊκής και μητριαίας αρτηρίας. Οι φλέβες εκβάλλουν στο αιδοϊκό φλεβικό πλέγμα (Zeidel et al.2016).

#### **1.4 Ορισμός και ταξινόμηση της οξείας νεφρικής βλάβης(ONB)**

Την τελευταία δεκαετία, η αλλαγή του ορισμού της οξείας νεφρικής βλάβης (ONB) έχει απασχολήσει αρκετούς ερευνητές, αλλά και ομάδες επιστημόνων που δημιουργήθηκαν αποκλειστικά για το σκοπό αυτό. Η προσπάθεια ξεκίνησε όχι μόνο γιατί υπήρχε ποικιλία ορισμών, αλλά και γιατί αυτοί που υπήρχαν δεν επέτρεπαν την ταξινόμηση της ONB σε ομάδες ανάλογα με την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Έτσι, οι επιδημιολογικές μελέτες δε μπορούσαν να καταγράψουν σωστά το μέγεθος και τους τρόπους αντιμετώπισης του προβλήματος, αλλά ούτε και την τελική έκβαση των ασθενών (Σόμπολος,2013).

Σημαντικό ρόλο στις προσπάθειες αλλαγής της ορολογίας και του ορισμού έπαιξαν οι εντατικολόγοι, οι οποίοι, έχοντας υπό την επίβλεψη τους στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας ασθενείς με ONB, όχι μόνο δεν κατανοούσαν εύκολα το σύνδρομο, αλλά δε μπορούσαν και να το ταξινομήσουν (KDIGO,2012).

Ο όρος Οξεία Νεφρική Βλάβη, έχει εισαχθεί στη συγχρονή ιατρική βιβλιογραφία από τον Homer W. Smith το 1951 και κυριάρχησε για 50 τουλάχιστον χρόνια. Κατά τη διάρκεια των χρόνων αυτών, υπήρξαν περισσότεροι από 35 ορισμοί του συνδρόμου της ONB. Στους ορισμούς αυτούς κοινή είναι η φράση ONA ως η αιφνίδια έκπτωση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης (GFR), που επισημαίνεται από αύξηση της τιμής της κρεατινίνης ορού εντός ωρών ή ημερών. Επιπρόσθετα, σε κάποιους από τους ορισμούς, η πιο πάνω φράση συμπληρώνεται με την προσθήκη των λέξεων «με» ή «χωρίς ολιγουρία». Αυτό γιατί σε σχέση με το ποσό των ούρων, η ONB διακρίνεται σε μη ολιγουρική (ούρα 24ωρου >480 ml), ολιγουρική (ούρα 24ωρου ≤480 ml) και ανουρική (ούρα 24ωρου<50 ml). Οι διαφορές που υπάρχουν μεταξύ των παλαιότερων ορισμών αφορούν κυρίως στο μέγεθος της αύξησης της τιμής της κρεατινίνης ορού (KDIGO,2012).

Ένας τέτοιος ορισμός της ONB αναφέρει: Οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ONA) είναι η αιφνίδια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, σε διάστημα 2 εβδομάδων ή λιγότερο, που επισημαίνεται από αύξηση της τιμής της κρεατινίνης  $\geq 0,5$  mg/dl για ασθενείς με προηγούμενη βασική τιμή κρεατινίνης  $\leq 2,5$  mg/dl ή αύξηση >20% για ασθενείς με προηγούμενη βασική τιμή κρεατινίνης >2,5 mg/dl. Παρά το ότι ο ορισμός αυτός είναι ικανοποιητικός στην καθημερινή ιατρική πράξη, δεν επιτρέπει την ταξινόμηση της βαρύτητας της ONA από ασθενή σε ασθενή. Επιπρόσθετα, αν ο ασθενής έχει ολιγουρία ή ανουρία για διάστημα 6-7 ωρών, χωρίς τη σχετική αύξηση της τιμής της κρεατινίνης, ο πιο πάνω ορισμός της ONA δεν μπορεί να τεκμηριωθεί. Επαπειλούμενη ONA ήταν ένας ορισμός που έχει χρησιμοποιηθεί από κάποιους όσον αφορά στην πιο πάνω κατάσταση. Σήμερα ο όρος ONA έχει αντικατασταθεί από τον όρο Οξεία Νεφρική Βλάβη (ONB, AKI=Acute Kidney Injury) (Σόμπολος,2013 &KDIGO,2012).

Κύριοι λόγοι της αλλαγής της ονοματολογίας, που πρωτόεμφανίστηκε το 1991, υπήρξαν: α) το γεγονός ότι η ONA, δεν αφορά πάντοτε και σε κάθε περίπτωση στην ύπαρξη σημαντικού βαθμού νεφρικής ανεπάρκειας, β) το γεγονός ότι έστω και μικρή αύξηση της τιμής της κρεατινίνης ορού φαίνεται να συνοδεύεται με αυξημένη θνησιμότητα, γ) το γεγονός ότι η ONA διατυπωνόταν με ποικίλους ορισμούς, με αποτέλεσμα να μην είναι δυνατόν να αξιολογηθούν σωστά ούτε και να συγκριθούν οι σχετικές επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες και δ) το γεγονός ότι η λέξη renal έχει ρίζα λατινική σε αντίθεση με τη λέξη kidney που είναι Αγγλική και ως εκ τούτου περισσότερο κατανοητή στο ευρύτερο κοινό. Η αλλαγή στην ονοματολογία συνοδεύτηκε και με την προσπάθεια δημιουργίας ενός προσφορότερου ορισμού, προκειμένου να οριστεί και να ταξινομηθεί καλύτερα το σύνδρομο, έτσι ώστε οι επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες να μπορούν να αναδείξουν την πραγματική εικόνα σχετικά με το μέγεθος του προβλήματος, τους τρόπους αντιμετώπισής του και την τελική έκβαση των ασθενών. Οι προβληματισμοί στα θέματα ορισμού-ταξινόμησης που ήταν γνωστοί στους νεφρολόγους αναδείχθηκαν περισσότερο τα τελευταία χρόνια κατά τη συνεργασία των νεφρολόγων με τους εντατικολόγους, όταν οι τελευταίοι άρχισαν να εμπλέκονται στην αντιμετώπιση ασθενών με ONA στις μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ). Έτσι, το 2004, μια ομάδα νεφρολόγων και εντατικολόγων (the Acute Dialysis Quality Initiative group), μετά από μελέτη της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, επιστημονικές συναντήσεις και συζητήσεις πρότεινε, για τον επίσημο πλέον όρο ONB, κριτήρια ορισμού και ταξινόμησης σε πέντε (5) στάδια, με βάση ένα σύστημα κλίμακας, ανάλογα με την ελάττωση της νεφρικής λειτουργίας (KDIGO, 2012 & Mahon et al. 2013).

Το σύστημα αυτό ονομάστηκε RIFLE (από τα αρχικά των λέξεων των σταδίων Risk=κίνδυνος, Injury=βλάβη, Failure=ανεπάρκεια, Loss=απώλεια (λειτουργίας) και ESRD=νεφρική νόσος τελικού σταδίου. Λίγα χρόνια μετά, το 2007, τα κριτήρια και τα στάδια του συστήματος RIFLE τροποποιήθηκαν μερικώς από άλλη ομάδα εντατικολόγων και νεφρολόγων, προκειμένου να γίνουν απλούστερα και περισσότερο προσιτά για κλινική χρήση με τελικό αποτέλεσμα την εμφάνιση του συστήματος AKIN (AKIN= Acute Kidney Injury Network) που ταξινομεί την ONB σε 3 στάδια. Τα δύο τελευταία στάδια ταξινόμησης κατά RIFLE τα οποία αφορούν σε πλήρη απώλεια της νεφρικής λειτουργίας

για περισσότερο από ένα μήνα και μετάπτωση σε τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας, έχουν ενσωματωθεί στο στάδιο 3 του συστήματος AKIN. Σε σύγκριση με τους παλαιότερους ορισμούς της ONA, τόσο ο σύγχρονος ορισμός της ONB όσο και η ταξινόμησή της σε στάδια χρησιμοποιούν την κρεατινίνη ορού ως δείκτη της νεφρικής λειτουργίας. Για την εκτίμηση μάλιστα της αύξησής της έχουν χρησιμοποιηθεί τόσο η αριθμητική όσο και η εκατοστιαία μεταβολή, σε σχέση με την προηγούμενη βασική της τιμή. Σε επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες, η εκατοστιαία μεταβολή είναι προτιμότερη ιδιαίτερα μάλιστα όταν η προηγούμενη βασική τιμή κρεατινίνης δεν είναι φυσιολογική. Ωστόσο οι δύο κύριοι προβληματισμοί που υπήρχαν στο παρελθόν, το κατά πόσο δηλαδή η τιμή της κρεατινίνης ορού εκφράζει αξιόπιστα τη νεφρική λειτουργία και το ποια είναι η προηγούμενη βασική τιμή της κρεατινίνης, όταν δεν υπάρχει προηγούμενη μέτρηση στο πρόσφατο παρελθόν, εξακολουθούν να υφίστανται. Δυστυχώς η τιμή της κρεατινίνης αυξάνεται στον ορό αφού έχει ήδη προκληθεί η νεφρική βλάβη, ενώ κατά τη διάρκεια ταχείας εξέλιξης της νεφρικής βλάβης χάνει την όποια αξιοπιστία διαθέτει σχετικά με τη νεφρική λειτουργία δεδομένου ότι η αύξησή της τιμής της κρεατινίνης δεν είναι ανάλογη με τη βαρύτητα της ελάττωσης της νεφρικής λειτουργίας. Επιπρόσθετα, τα επίπεδά της κρεατινίνης στο αίμα έχουν σχέση με τη μυϊκή μάζα και επηρεάζονται από την αυξημένη πρόσληψη κρέατος, ενώ η μέτρησή της στον ορό επηρεάζεται από την εργαστηριακή μέθοδο μέτρησης και την ύπαρξη στον ορό ορισμένων ενδογενών ή εξωγενών ουσιών όπως η γλυκόζη, η χολερυθρίνη, οι κεφαλοσπορίνες, κ.α. Δεν χρειάζεται να τονιστεί ότι οι εξισώσεις που χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό του GFR σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσηση με βάση τη τιμή της κρεατινίνης ορού, δεν έχουν θέση στην ONB. Ωστόσο στον προβληματισμό για τη χρησιμοποίηση της τιμής της κρεατινίνης ορού ως δείκτη της νεφρικής λειτουργίας τόσο γενικότερα όσο και στην ONB η απάντηση είναι μία: σήμερα δεν διαθέτουμε καλύτερο αντίστοιχο δείκτη. Όσον αφορά στην προηγούμενη βασική τιμή της κρεατινίνης ορού, η εμφάνιση ONB μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού υλικού και η εμφάνιση ONB σε ασθενείς που ήδη νοσηλεύονται στο νοσοκομείο δεν αποτελούν πρόβλημα, δεδομένου ότι για τους ασθενείς αυτούς υπάρχουν κατά κανόνα προηγούμενες μετρήσεις (βασικές δηλαδή τιμές κρεατινίνης). Η εισαγωγή όμως σε κλινική του νοσοκομείου ή στη ΜΕΘ ασθενή με ONB για τον οποίο δεν

υπάρχει καμία προηγούμενη μέτρηση κρεατινίνης δημιουργεί πρόβλημα στην κατάταξη του ασθενή σε ένα από τα 3 στάδια κατά RIFLE ή κατά AKIN. Σε μια τέτοια περίπτωση, ως προηγούμενη βασική τιμή κρεατινίνης ορού μπορούμε να θεωρήσουμε την τιμή που θα προκύψει αμέσως μετά την αποκατάσταση της νεφρικής βλάβης (αν και όταν αποκατασταθεί) ή τη χαμηλότερη τιμή κρεατινίνης κατά τη νοσηλεία του ασθενή ή την τιμή της κρεατινίνης ορού που προκύπτει από εξισώσεις υπολογισμού της κάθαρσης κρεατινίνης, θεωρώντας ότι ο ενήλικος ασθενής έχει τη χαμηλότερη φυσιολογική κάθαρση κρεατινίνης (75 ml/min). Και στις 3 πιο πάνω περιπτώσεις όμως, η επιλεγόμενη τιμή κρεατινίνης δεν αντανακλά πιστά την πραγματική προηγούμενη βασική της τιμή και η αρχική κατάταξη στα κριτήρια της ONB δεν είναι απόλυτα αξιόπιστη(Σόμπολος,2013&KDIGO,2012 & Mahon et al. 2013 & Van Straaten,2015).

Συμπερασματικά, όπως φαίνεται, και ο σύγχρονος ορισμός της ONB δεν είναι ο ιδανικός. Επιτρέπει ωστόσο πιο ικανοποιητική και με ενιαία κριτήρια καταγραφή του συνδρόμου σε σχέση με το παρελθόν, ιδιαίτερα στις ΜΕΘ. Φυσικά δεν αποκλείεται η βελτίωση του ορισμού στο μέλλον με την ανεύρεση δεικτών που να μπορούν να επισημαίνουν τη νεφρική βλάβη κατά την έναρξή της (Σόμπολος,2013)

## **1.5 Κριτήρια RIFLE, AKIN και KIDGO**

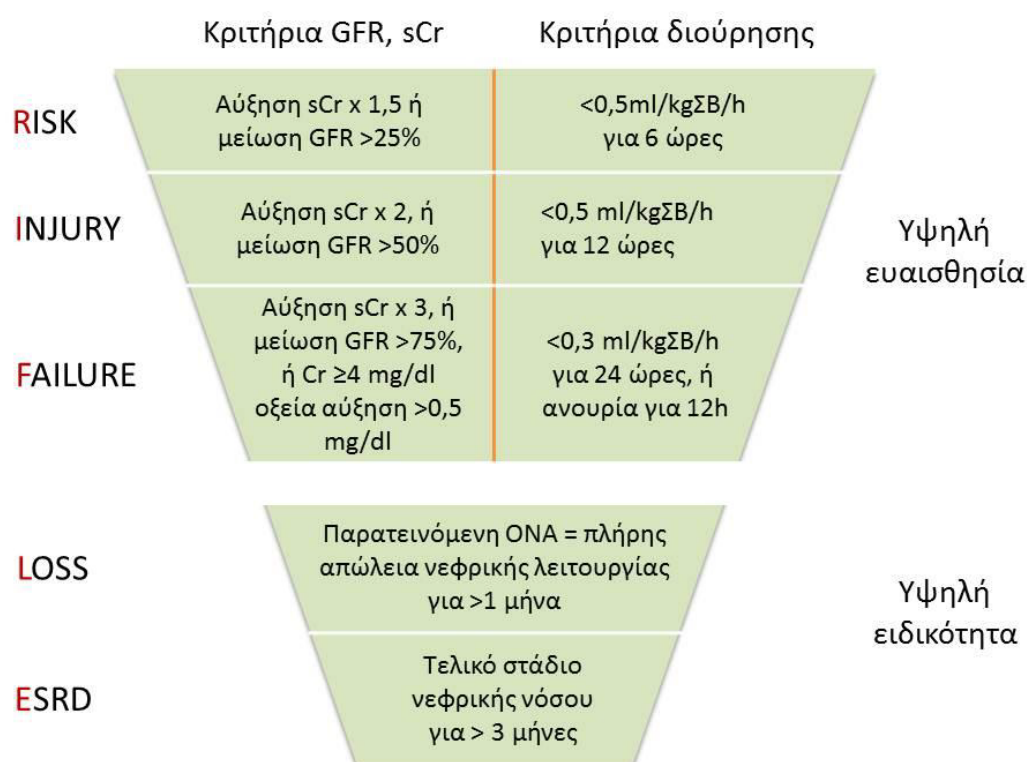
### **Κριτήρια RIFLE**

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι ακόμα και μικρές αυξήσεις της κρεατινίνης ορού αυξάνουν σημαντικά την θνητότητα. Για τον λόγο αυτό ο όρος οξεία νεφρική βλάβη, που προτείνεται αντί του παλαιότερου όρου οξεία νεφρική ανεπάρκεια, με βάση τα κριτήρια RIFLE περιγράφει ένα ενιαίο φάσμα απώλειας της νεφρικής λειτουργίας, που εκτείνεται από μικρές κλινικά αυξήσεις της κρεατινίνης ορού έως τις κλινικά επείγουσες καταστάσεις που απαιτούν υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας. Προκαλείται από:

- Ανεπαρκή νεφρική αιμάτωση (από εξωνεφρικά αίτια).

- Αρτηριακή ή φλεβική απόφραξη νεφρικών αγγείων.
- Βλάβη του νεφρικού παρεγχύματος.
- Απόφραξη της αποχετευτικής μοίρας του ουροποιητικού συστήματος, όπως συμβαίνει στις αποφρακτικές ουροπάθειες.

Απαραίτητη προϋπόθεση για την εκδήλωση ONA είναι η βλάβη αμφοτέρων των νεφρών ή ενός μονήρους νεφρού. Η ONA χαρακτηρίζεται από ποικίλες μεταβολικές διαταραχές και σημαντική ελάττωση του ποσού των αποβαλλομένων ούρων, μέχρι και πλήρους ανουρίας. Σε μερικές περιπτώσεις ONA, το ποσό των αποβαλλομένων ούρων μπορεί να είναι φυσιολογικό ή και μεγαλύτερο του κανονικού. (Πιπιλή,2014).



(εικόνα 1) Κριτήρια κατά RIFLE για την διάγνωση της ONB

### Κριτήρια AKIN

Σε μια σειρά μελετών φάνηκε ότι μικρές αυξήσεις της κρεατινίνης ορού, κατά 0.1 έως 0.5mg/dl, αυξάνουν την θνητότητα και τον χρόνο νοσηλείας



σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς, ενώ η αύξηση της κρεατινίνης ορού κατά 0.3 έως 0.4 mg/dl, αυξάνει κατά 70% την θνητότητα σε όλους τους νοσηλευόμενους. Υπό το φως αυτών των ευρημάτων η ομάδα AKIN πρότεινε τις παρακάτω τροποποιήσεις στην ονοματολογία και τα κριτήρια RIFLE: 1) Ο όρος ONB επιλέγεται για το σύνολο των περιπτώσεων της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας ανεξαρτήτως βαρύτητας, καθορίζοντας ένα 48ωρο παράθυρο για την πρώτη εκτίμηση. Η επιλογή αυτή αντανάκλα την πεποίθηση ότι η ONB αναφέρεται σε ένα ενιαίο φάσμα αιφνίδιας απώλειας της νεφρικής λειτουργίας, που εκτείνεται από μικρές κλινικά σιωπηλές αυξήσεις της κρεατινίνης ορού έως τις κλινικά επείγουσες καταστάσεις που απαιτούν υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας 2) Η κατηγορία *Risk* διευρύνεται για να περιλάβει περιπτώσεις με ιδιαίτερα μικρές μεταβολές της κρεατινίνης ορού σε σχέση με τις τιμές αναφοράς (αύξηση κατά 0.3mg/dl) και η κατηγορία *Failure* πλέον περιλαμβάνει κάθε περίπτωση που αντιμετωπίζεται με οξεία υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας ανεξάρτητα της μεταβολής της κρεατινίνης ορού ή της διούρησης. Τέλος, οι κατηγορίες *Loss* και *ESRD* της σταδιοποίησης RIFLE αφαιρέθηκαν από το σύστημα σταδιοποίησης AKIN και παραμένουν απλά ως κλινικές εκβάσεις (Πιπιλή,2014 &KDIGO,2012).

	Κρεατινίνη ορού (sCr)	Διούρηση
ΣΤΑΔΙΟ 1	Αύξηση sCr $\geq$ 0.3 mg/dl σε σχέση με την τιμή αναφοράς (bsCr) ή αύξηση sCr σε επίπεδα 1.5-1.9 xbsCr.	Ελάττωση της διούρησης σε επίπεδα <0.5%ml/KgΣΒ/ηγια περισσότερες από 6 ώρες.
ΣΤΑΔΙΟ 2	Αύξηση sCr σε επίπεδα 2-2.9 xbsCr (διπλασιασμός έως τριπλασιασμός σε σχέση με την τιμή αναφοράς)	Ελάττωσης της διούρησης σε επίπεδα <0.5 ml/KgΣΒ/ηγια περισσότερες από 12 ώρες

ΣΤΑΔΙΟ 3	Αύξηση sCr σε επίπεδα >3 x bsCr (πάνω από 3 φορές σε σχέση με την τιμή αναφοράς) ή sCr > 4.0 mg/dl σε σχέση με τα επίπεδα αναφοράς	Ελάττωση της διούρησης σε επίπεδα < 0.3 ml/KgΣΒ/h για 24 ώρες ή ανουρία για 12 ώρες
----------	--	---

Οι περιπτώσεις ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπείας υποκατάστασης θεωρείται ότι έχουν εκπληρώσει τα κριτήρια για την ένταξη στο στάδιο 3 (πίνακας 1)

### Κριτήρια KDIGO (kidney disease improving global outcomes)

Η Αμερικανική Νεφρολογική Εταιρεία αναγνώρισε τον υψηλό επιπολασμό και την επίπτωση της ONB και στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες (KDIGO) Kidney Disease Improving Global Guidelines, Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury υποστήριξε την χρησιμότητα των κριτηρίων AKIN για την σταδιοποίηση της ONB. Επιπλέον, διαμόρφωσε τον ορισμό της ONB ως εξής:

- Αύξηση της κρεατινίνης ορού  $\geq 0,3$  mg/dl σε σχέση με την τιμή αναφοράς (bsCr)
- Αύξηση της κρεατινίνης ορού σε επίπεδα  $\geq 1.5$  φορές x bsCr στις προηγούμενες 7 ημέρες
- Ελάττωση της διούρησης σε επίπεδα  $\geq 0,5$  ml/KgΣΒ/h για 6 ώρες (KDIGO, 2012).

### 1.6 Κλινική εικόνα ONB

Η συμπτωματολογία που εμφανίζει ο ασθενής εξαρτάται από τον τύπο της ONB. Στην προνεφρική ή αρχική φάση, ο ασθενής μπορεί να εμφανίσει συμπτώματα και σημεία καρδιακής νόσου, χαμηλή αρτηριακή πίεση, δίψα, αίσθημα ζάλης, ταχυκαρδία, ορθοστατική υπόταση, μείωση της φλεβικής πίεσης της σφαγίτιδας φλέβας, ελάττωση σωματικού βάρους, μείωση της σπαργής του δέρματος και ξηρούς βλεννογόνους. Οι εκδηλώσεις της φάσης εγκατάστασης ONB εμφανίζονται όταν ο ρυθμός

της σπειραματικής διήθησης μειωθεί σημαντικά. Ο ασθενής αρχικά παρουσιάζει αύξηση ουρίας και κρεατινίνης, ανορεξία, ναυτία, έμετο, πυρετό, εξάνθημα, υπέρταση, οίδημα. Σε κάθε φάση της νόσου παρατηρούνται μεταβολές των εργαστηριακών ευρημάτων και της κλινικής εικόνας. Οι μεταβολές των εργαστηριακών ευρημάτων που εκδηλώνονται στην ΟΝΑ περιλαμβάνουν αύξηση κρεατινίνης, ουρίας, υπερκαλιαιμία ή υποκαλιαιμία, αναιμία, οξέωση, υπασβεστιαίμια, υπερφωσφαταιμία, υπερμαγνησιαίμια (Μάτζιου,2016).

Η κλινική εικόνα των ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία μπορεί να ποικίλει σε μεγάλο βαθμό. Ιδιαίτερα σημαντικό είναι το γεγονός ότι ένα ποσοστό ασθενών με νεφρική βλάβη μπορεί να έχει μία απολύτως φυσιολογική κλινική εικόνα. Οι ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, συνήθως παρουσιάζουν κάποια από τα κλινικά σημεία που χαρακτηρίζουν τη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Οι ασθενείς που ανήκουν στις λοιπές πλην της νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου κατηγορίες, ενδεχομένως να μην έχουν κλινικά σημεία χρόνιας νόσου ή και να μη γνωρίζουν ότι οι νεφροί τους σε κάποιο βαθμό δυσλειτουργούν. Η υποψία για πιθανή νεφρική νόσο θα τεθεί από το ιστορικό του ασθενούς, η λεπτομερής εκτίμηση του οποίου θα αναδείξει πιθανούς προδιαθεσικούς παράγοντες νεφρικής βλάβης (Κοτσοβόλης& Λαζαρίζου,2016).

### **1.7 Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την ΟΝΒ**

Η ηλικία, το παλαιό ή το πρόσφατο ιστορικό ΟΝΒ, η υποογκαιμία/υπόταση, η χρήση διουρητικών, η χρήση νεφροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων (αμινογλυκοσίδες, σκιαγραφικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, χημειοθεραπευτικά σκευάσματα), ο σακχαρώδης διαβήτης, το πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου, η χρόνια συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η γενικευμένη αθηρωμάτωση, η υπερουριχαιμία και το ιστορικό χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ) αποτελούν σημαντικούς προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ΟΝΒ. Οι ασθενείς με ΟΝΒ διατρέχουν 15 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου, σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Η ολιγουρία συσχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση. Η προνεφρική αζωθαιμία ευθύνεται για το 70% των περιπτώσεων ΟΝΒ της κοινότητας, με αναφερόμενη θνητότητα 7%.

Αντίθετα, το 60% της ενδονοσοκομειακής ΟΝΒ οφείλεται σε ισχαιμική ή νεφροτοξική σωληναριακή βλάβη, με θνητότητα που ανέρχεται σε ποσοστό 50–70% (Παπαδάκη & Ντούρακης,2016).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup>

### 2.1 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ

Οι βιολογικοί δείκτες αποτελούν βιολογικούς παράγοντες που μπορούν να αξιολογηθούν και να προσμετρηθούν με αντικειμενικό τρόπο, ώστε να καθίστανται παράμετροι φυσιολογικών ή παθολογικών καταστάσεων, ειδικά στις περιπτώσεις της απάντησης του ασθενούς σε κάποια θεραπευτική διαδικασία. Επιπλέον, η ευαισθησία, η ειδικότητα και η χρονική πορεία κάθε βιολογικού δείκτη είναι σημαντική παράγοντες για τον καθορισμό της χρησιμότητάς του σε μία ασθένεια, ενώ αποτελούν και κριτήρια για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της επιβαλλόμενης φαρμακοθεραπευτικής αγωγής. Η χρησιμότητα των βιολογικών δεικτών στη νεφρική βλάβη είναι πολύτιμη στη διάγνωση, τον ταχύ εντοπισμό, τον καθορισμό της αιτιοπαθογένειας, το σημείο και τη σοβαρότητα της βλάβης, συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας, της ανάγκης για νεφρική υποκατάσταση και του επερχόμενου πιθανού κινδύνου θανάτου. Σε γενικούς όρους, ένας βιολογικός δείκτης που αναφέρεται στην οξεία νεφρική βλάβη θα πρέπει να είναι ικανός να διαχωρίσει την προνεφρική από τη νεκρωτική φάση της, καθώς επίσης να μπορεί να χρησιμοποιείται και για τον ακριβή καθορισμό της νεφρικής βλάβης σε σχέση με ταυτόχρονες βλάβες σε άλλα όργανα. Σημαντική διάσταση της λειτουργικής χρήσης των βιολογικών δεικτών είναι και ο εντοπισμός του σταδίου της βλάβης, όπως και η προβλεπτική ικανότητά τους αναφορικά με το ποσοστό της λειτουργικής απώλειας, συμπεριλαμβανομένης της ανάγκης για διήθηση (Καρδάκου,2014&Mohorn et al.2017).

Ένας ιδανικός βιολογικός δείκτης πρέπει ακόμη να είναι μετρήσιμος στο αίμα, καθώς οι περισσότεροι ασθενείς που πάσχουν από νεφρική βλάβη παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα ολιγουρίας. Βέβαια, είναι εξαιρετικά απίθανο ένας μοναδικός δείκτης να ικανοποιεί όλες τις παραπάνω συνθήκες, καθώς η οξεία νεφρική βλάβη είναι πολυπαραγοντικής αιτίασης και για το λόγο αυτό καθίσταται προφανές πως η χρήση ενός συνόλου βιολογικών δεικτών είναι επιβεβλημένη για τη διαφοροποίηση των υποτύπων, των σταδίων και της σοβαρότητας της οξείας νεφρικής βλάβης. Οι βιολογικοί δείκτες για την έγκαιρη διάγνωση και πρόβλεψη της οξείας νεφρικής βλάβης πρέπει να πληρούν συγκεκριμένες

προϋποθέσεις, εκ των οποίων οι σημαντικότερες είναι η διακριτική ικανότητα διαχωρισμού του προνεφρικού, νεφρικού και μετανεφρικού τύπου, η ικανότητα εντοπισμού της αιτιοπαθογένειας και η ικανότητα διαχωρισμού της οξείας νεφρικής βλάβης από άλλες μορφές οξείας νεφρικής ασθένειας (λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, σπειραματονεφρίτιδα, διάμεση νεφρίτιδα κλπ). Επιπλέον, οι ερευνητές σημειώνουν πως ένας βιολογικός δείκτης της οξείας νεφρικής βλάβης πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στον έλεγχο της πορείας της νόσου και να αντανακλά την απαντητικότητα του ασθενή στην παρέμβαση (Teo et al.2017&Pickkers et al.2021).

Επιπροσθέτως, οι βιολογικοί δείκτες της οξείας νεφρικής βλάβης διαδραματίζουν εξαιρετικά σημαντικό ρόλο στην επίσπευση της διαδικασίας της εξέλιξης των κατάλληλων φαρμάκων, καθώς δεν είναι τυχαίο πως η μελέτη τους αποτελεί κοινή μεταβλητή πολλών ερευνητικών κέντρων και οργανώσεων παγκοσμίως (KDIGO,2012).

Σε κλινικό επίπεδο, οι βιολογικοί δείκτες της οξείας νεφρικής βλάβης επιβάλλεται να πληρούν μερικά επιπρόσθετα χαρακτηριστικά. Αρχικά η μέτρησή τους πρέπει να είναι μη παρεμβατικής φύσης, ενώ πρέπει να είναι ταυτόχρονα εύκολο να εφαρμοστεί σε μία νοσοκομειακή κλίνη ή σε ένα τυπικό κλινικό εργαστήριο, μέσω μιας εξέτασης αίματος ή ούρων. Δευτερευόντως, είναι σημαντικό να είναι εύκολα και γρήγορα μετρήσιμοι από ένα αξιόπιστο και κοινώς αποδεκτό μετρικό σύστημα, ενώ πρέπει να παρουσιάζουν και υψηλά επίπεδα ευαισθησίας, ώστε να διευκολύνουν τον έγκαιρο εντοπισμό με αξιολόγηση της διαστρωμάτωσης του αντίστοιχου κινδύνου (Κόκκορης κ.α,2012).

Ο μέχρι σήμερα χρησιμοποιούμενος δείκτης νεφρικής λειτουργίας, η κρεατινίνη ορού (sCr), η οποία χρησιμοποιείται για την διάγνωση της ONB, είναι ένας μη ευαίσθητος δείκτης κατά την διάρκεια οξέων μεταβολών της νεφρικής λειτουργίας και έχει μειονεκτήματα. Πρώτον, τη χρονική καθυστέρηση στην αύξησή της σε καταστάσεις ONB και η επίδραση άλλων παραγόντων στη συγκέντρωσή της στον όρο, όπως το φύλο, η ηλικία και η μυϊκή μάζα, η λήψη φαρμάκων και η εξαντλητική άσκηση. Δεύτερον, η σωληναριακή έκκρισή της ευθύνεται για την υπερεκτίμηση κατά 10-40% της κάθαρσης της κρεατινίνης, η οποία θα μπορούσε να αποκρύψει μια ελάτωση του ρυθμού σπειραματικής

διήθησης(ΡΣΔ). Τρίτον, η αύξηση της sCr σε παθολογικά επίπεδα αρχίζει όταν έχει απολεσθεί >50% του ΡΣΔ. Λόγω του γεγονότος ότι η επίπτωση της ONB προσεγγίζει επιδημικές διαστάσεις, η ανάγκη για νεότερους βιοδείκτες φαίνεται ότι είναι σημαντική (Πιπιλή κ.α,2011 & Francis et al.2020).

## 2.2 ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Πρόκειται για ουσίες που διηθούνται αποβάλλονται από τους νεφρούς. Γνωστότερη είναι η κρεατινίνη ορού και δευτερευόντως η συστατίνη C, η β2 μικροσφαιρίνη και προσφάτως η γαλεκτίνη-3 και η προεγκεφαλίνη. Παρά την ευρεία εφαρμογή η κρεατινίνη, όπως αναφέρθηκε, δε μπορεί να χαρακτηριστεί αξιόπιστος βιοδείκτης καθώς εξαρτάται από το βαθμό ενυδάτωσης και τη λήψη φαρμάκων ενώ επιπρόσθετα απεκκρίνεται από το νεφρικό σωληνάριο. Επίσης αύξηση της κρεατινίνης επέρχεται μετά από απώλεια άνω του 50% της νεφρικής λειτουργίας. Οι βιοδείκτες αυτής της κατηγορίας παρουσιάζουν καθυστερημένη εμφάνιση καθώς ακολουθούν μετά το στάδιο του κυτταρικού θανάτου και της απόπτωσης. Αν και ο κύριος εκπρόσωπος της κατηγορίας αυτής, η κρεατινίνη, χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη, σε επίπεδο έρευνας το ενδιαφέρον επικεντρώνεται πλέον στους βιοδείκτες πρόωμης κυτταρικής βλάβης που αφορούν τα κύτταρα του σωληναριακού επιθηλίου διαχωρίζοντας ουσιαστικά τους βιοδείκτες στις κατηγορίες της κυτταρικής βλάβης και της παύσης του κυτταρικού κύκλου (Καραθανάση,2019&Kellum et al.2021).

### 2.2.1 Cystatin-C

Οι πρωτεάσες κυστεΐνης περιλαμβάνουν μια ομάδα πρωτεολυτικών ενζύμων που διασπούν πεπτιδικούς δεσμούς, χρησιμοποιώντας ένα ενεργό κατάλοιπο κυστεΐνης στο ενεργό τους κέντρο. Η δράση των πρωτεασών κυστεΐνης βρίσκονται υπό τον έλεγχο ανασταλτικών πρωτεϊνών, όπως η α2-μακροσφαιρίνη και οι συστατίνες. Οι συγκεκριμένοι φυσικοί ανασταλτές προστατεύουν τους φυσιολογικούς ιστούς από την καταστρεπτική πρωτεόλυση των πρωτεασών κυστεΐνης. Η συστατίνη C (CysC) ήταν γνωστή ως γ-trace και περιγράφηκε αρχικά

το 1961 ως συστατικό των ούρων σε ασθενείς με νεφρική σωληναριακή βλάβη, καθώς και στο φυσιολογικό εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Όταν η γ-trace αποδείχθηκε ότι αναστέλλει πρωτεάσεσκυστεΐνης, μετονομάστηκε σε CysC από τον Barrett το 1984 (Κόκκορης κ.α,2012 &KDIGO,2012).

Η cystatin C, μια μη γλυκοζυλιωμένη πρωτεΐνη 13 kDa, ανήκει στην υπεροικογένεια των συστατινών με δράση αναστολέα πρωτεάσης κυστεΐνης. Παράγεται από όλα τα εμπύρνηνα κύτταρα του οργανισμού. Διηθείται από το σπείραμα, απορροφάται και καταβολίζεται πλήρως στα κύτταρα των εγγύς ουροφόρων σωληναρίων χωρίς να επανεκκρίνεται, έτσι υπό φυσιολογικές συνθήκες βρίσκεται σε ελάχιστες ποσότητες στα ούρα. Βάσει αυτών των ιδιοτήτων, οι αυξημένες τιμές cystatin C στο πλάσμα μπορεί να θεωρηθούν ως δείκτης σπειραματικής λειτουργίας, ενώ στα ούρα ως δείκτης εγγύς σωληναριακής βλάβης και διάμεσης νόσου. Επιπλέον, οι τιμές δεν επηρεάζονται από την ηλικία, το φύλο, τη μυϊκή μάζα, αλλά πιθανόν να αυξάνονται σε φλεγμονώδεις καταστάσεις. Ακόμη περισσότερο, πρόιμη και επίμονη αύξηση της cystatin C των ούρων συνδέεται όχι μόνο με την ανάπτυξη αλλά και με τη βαρύτητα της ONB. Αν και οι διαταραχές στη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένου, καθώς και η εξωγενής χορήγηση μεγάλων δόσεων κορτικοειδών, μπορεί να επηρεάσουν τις τιμές cystatin C, σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς της δεν υπάρχει αξιόλογη μεταβολή των τιμών της. Συμπερασματικά, ο προσδιορισμός της cystatin C στα ούρα αποτελεί έναν αξιόπιστο δείκτη πρόιμης διάγνωσης ONB (Πιπιλή κ.α,2011 &Francis et al.2020).

### 2.2.2 Galectin-3

Η γαλεκτίνη 3 του πλάσματος, μία πρωτεΐνη που δεσμεύει τη β-γαλακτοσίδη έχει εγκριθεί από τον οργανισμό τροφίμων και φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής (ΗΠΑ) ως προγνωστικό βοήθημα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Τα επίπεδα της γαλεκτίνης 3 στο πλάσμα αυξάνονται με τη διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας. Η πρωτεΐνη αυτή έχει συνδεθεί με νεφρική νόσο, νεφρική ίνωση και νεφροπάθεια. Ουσιαστικά, υποδηλώνεται ότι η γαλεκτίνη 3 θα μπορούσε να αντικαταστήσει ως δείκτη το GFR αλλά είναι απίθανο να έχει μεγαλύτερη χρησιμότητα από τις εκτιμήσεις του GFR στην πρόληψη των καρδιαγγειακών εκβάσεων σε άτομα με νεφρική νόσο (Teo et al.2017&Κόκκορης,2013).



## 2.3 ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ

Υπάρχουν πρωτεΐνες που η παρουσία τους καταδεικνύει βλάβη των σωληναρικών επιθηλιακών κυττάρων είτε λόγω απελευθέρωσής τους από τα προσβεβλημένα κύτταρα είτε λόγω της παραγωγής τους από αυτά στα πλαίσια ανοσοπροστατευτικών μηχανισμών. Διακρίνονται στα σωληναριακά ένζυμα και τις αυξορυθμισμένες πρωτεΐνες.

### 1) Σωληναριακά ένζυμα

Πρόκειται για πρωτεΐνες με ενζυματική δράση που εμπεριέχονται στα σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα και απελευθερώνονται στα ούρα σε περίπτωση βλάβης τους. Χαρακτηριστικότερες είναι η αμινοπεπτιδάση της αλανίνης (AAP: Alanineaminopeptidase), η αλκαλική φωσφατάση (ALP: Alkalinephosphatase), η α-γλουταθειόνη-S τρανσφεράση (α-GST: α-glutathione-S-Transferase), η γ-γλουταμινικήτρανσπεπτιδάση (γGT: γ-glutamyltranspeptidase) και η N-ακέτυλο-β-γλουκοσαμινιδάση (NAG: N-acetyl-β- glucosaminidase).

### 2) Αυξορυθμισμένες πρωτεΐνες

Πρόκειται για πρωτεΐνες που παράγονται από τα σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα σε περίπτωση βλάβης τους προάγοντας ανοσολογικούς προστατευτικούς μηχανισμούς. Χαρακτηριστικότερες είναι η NGAL που παράγεται στα κύτταρα του άπω σωληναρίου καθώς και το μόριο νεφρικής βλάβης 1 (KIM-1: Kidney Injury Molecule-1) και η πρωτεΐνη πρόσδεσης των ηπατικών λιπαρών οξέων (L-FABP: Liver Fatty Acid Binding Protein) που παράγονται στα κύτταρα του εγγύς σωληναρίου (Καραθανάση,2019).

### 2.3.1 NGAL (Neutrophil Gelatinase – Associated Lipocalin)

Πρόκειται για μια πρωτεΐνη 25 kDa που ανήκει στην ευρύτερη οικογένεια των λιποκαλινών. Υπό φυσιολογικές συνθήκες παράγεται σε μικρές ποσότητες σε διάφορους ιστούς, όπως νεφρούς, πνεύμονες, στόμαχο, κόλον. Ρυθμίζει τη λειτουργία των τοπικών διαύλων σιδήρου και δρα ως παράγοντας αύξησης και διαφοροποίησης των νεφρικών επιθηλιακών κυττάρων. Εκφράζεται σε αυξημένες ποσότητες επί

τραυματισμένων επιθηλίων και ιδιαίτερα στα επιθηλιακά κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων. Αποτελεί προγνωστικό δείκτη ανάπτυξης ONB οφειλόμενης σε ισχαιμία, χρήση σκιαγραφικών και σήψη. Οι τιμές του NGAL αυξάνονται 1–3 ημέρες νωρίτερα από τις τιμές της κρεατινίνης. Πιο συγκεκριμένα, σε πρώιμα στάδια οξείας βλάβης η αύξηση του NGAL προέρχεται από δύο διαφορετικές δεξαμενές, από τη συστηματική κυκλοφορία και τοπικά από τους νεφρούς. Σε ασθενείς με εγκατεστημένη νεφρική βλάβη έχει διαπιστωθεί 100πλάσια αύξηση του NGAL στα ούρα και 10πλάσια αύξηση στο πλάσμα. Επιπλέον, σε βιοπτικό υλικό στους συγκεκριμένους ασθενείς βρέθηκε σημαντική συσσώρευση NGAL σε ποσοστό >50% των σωληναρίων. Συνεπώς, το NGAL αποτελεί έναν ευαίσθητο δείκτη εγκατεστημένης οξείας νεφρικής βλάβης.

Υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί στη χρήση του NGAL, όπως σε περιπτώσεις χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, αρτηριακής υπέρτασης, σε νεοπλασίες και σε σύνδρομο SIRS (systemic inflammatory response syndrome), όπου υπάρχουν ήδη αυξημένες τιμές στο πλάσμα. Επίσης, σε λοιμώξεις του ουροποιητικού αυξάνονται οι τιμές NGAL ούρων. Αναμφισβήτητα, όμως, σε ONB η αύξηση του NGAL είναι σημαντικά μεγαλύτερη (Πιπιλή κ.α,2011 & Καρδάκου,2014 & Francis et al.2020).

### **2.3.2 KIM -1 (Kidney Injury Molecule -1)**

Πρόκειται για μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη, η οποία υπερπαράγεται στα επιθηλιακά κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων μετά από οξεία βλάβη ισχαιμικής ή νεφροτοξικής αιτιολογίας. Σε γνωστή ONB, έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα της πρωτεΐνης KIM-1 σε υλικό βιοψίας από εγγύς σωληνάκια, ενώ οι αντίστοιχες τιμές στα ούρα διαφοροδιαγνώσκουν την ισχαιμικής αιτιολογίας βλάβη από την προνεφρική και τη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Σε ασθενείς όπου η νεφρική βλάβη τους προκλήθηκε από λήψη σκιαγραφικών ουσιών δεν παρατηρείται αύξηση των τιμών της. Αλλά και ως προγνωστικός δείκτης, η KIM-1 αποδείχθηκε αρκετά αποτελεσματική στη διάγνωση οξείας βλάβης, καθώς τα επίπεδά της είναι αυξημένα στα ούρα των μισών ασθενών εντός δύο ωρών από την έναρξη της βλάβης και στο σύνολο των ασθενών στις 24 ώρες. Ένα πλεονέκτημα στη χρήση της KIM-1 ως

προγνωστικού δείκτη αφορά στο γεγονός ότι η παραγωγή της περιορίζεται μόνο στον προσβεβλημένο νεφρό. Επίσης, είναι ειδικός δείκτης για ισχαιμική και νεφροτοξική ONB, ενώ δεν μεταβάλλεται από λοιμώξεις του ουροποιητικού και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Αντίθετα, οι τιμές της επηρεάζονται από νεφροτοξικά φάρμακα (κυκλοσπορίνη, γενταμυκίνη, ιώδιο, χρώμιο κ.ά.) και από φλεγμονώδη και ινώδη νοσήματα. Με βάση τα παραπάνω, η πρωτεΐνη KIM-1 εμφανίζεται ως ένας ακόμη διαγνωστικός δείκτης (Teo et al.2017).

### **2.3.3 IL-18 (Interleukin 18)**

Ο ρόλος της προφλεγμονώδους IL-18 στην νεφρική βλάβη από σισπλατίνη, ενδοτοξίνη, απόρριψη αλλομοσχευμάτων, φλεγμονώδεις και αυτοάνοσες νεφρίτιδες, ισχαιμία επαναιμάτωσης του νεφρού και σκιαγραφικά υλικά άρχισε να γίνεται κατανοητός τα τελευταία χρόνια μέσω της εκτεταμένης έρευνας. Η IL-18 αν και ο μηχανισμός δράσης της δεν είναι απόλυτα γνωστός, φαίνεται ότι έχει κυρίαρχο ρόλο στην σωληναριακή βλάβη και στην εδραίωση της νεφρικής δυσλειτουργίας κατά την διάρκεια της φλεγμονώδους διεργασίας. Ουδετεροποίηση της IL-18 μπορεί να επιτευχθεί με μπλοκάρισμα των υποδοχέων IL-18, με αντισώματα anti-IL18 και με IL-18 συνδεδεμένης με πρωτεΐνη. Οι τιμές της δεν αυξάνονται σε λοιμώξεις του ουροποιητικού, στη χρόνια νεφρική νόσο και σε προνεφρική αζωθαιμία και για το λόγο αυτό μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης πρώιμης έναρξης της νεφρικής βλάβης, καθώς αυξάνεται τουλάχιστον δύο ημέρες πριν την άνοδο της κρεατινίνης (Καρδάκου,2014).

### **2.3.4 L-FABP (Liver Fatty Acid Binding Protein)**

Είναι μια πρωτεΐνη 14 kDa, που παράγεται κυρίως στα εγγύς και στα ευθέα σωληνάκια του νεφρού και σε μικρότερο βαθμό στο ήπαρ. Αρχικά, διαπιστώθηκε ότι οι τιμές της στα ούρα αυξάνονταν αξιοσημείωτα και αρκετά πρωιμότερα από τις τιμές κρεατινίνης σε ασθενείς που ανέπτυξαν ONB μετά από χορήγηση σκιαγραφικής ουσίας. Ωστόσο, η χρήση της περιορίζεται καθώς οι τιμές της αυξάνονται σε πρώιμα στάδια διαβητικής νεφροπάθειας, σε πολυκυστική νόσο των νεφρών, σε ιδιοπαθή

σπειραματοσκλήρυνση και από τις τιμές του ηπατικού κλάσματος της L-FABP (Teo et al.2017).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3ο

### 3.1 Νεφροτοξικά Φάρμακα

Τα φάρμακα είναι μία συνήθης αιτία οξείας νεφρικής βλάβης. Σε σύγκριση με 30 χρόνια πριν, ο μέσος ασθενής σήμερα είναι μεγαλύτερος σε ηλικία, έχει περισσότερες συννοσηρότητες και εκτίθεται σε περισσότερες διαγνωστικές και θεραπευτικές διαδικασίες που δύνανται να βλάψουν τη νεφρική του λειτουργία. Τα φάρμακα που αποδεικνύεται ότι προκαλούν νεφροτοξικότητα ασκούν την τοξική τους δράση με έναν ή περισσότερους μηχανισμούς. Η νεφροτοξικότητα που προκαλείται από φάρμακα τείνει να είναι πιο συχνή μεταξύ ορισμένων ασθενών και σε συγκεκριμένες κλινικές καταστάσεις. Επομένως, η επιτυχής πρόληψη απαιτεί γνώση των παθολογικών μηχανισμών νεφρικής βλάβης, των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με τον ασθενή, εκείνων που σχετίζονται με φάρμακα καθώς και των προληπτικών μέτρων σε συνδυασμό με επαγρύπνηση και έγκαιρη παρέμβαση. Μερικοί παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με νεφροτοξικότητα φαρμακευτικής αιτιολογίας είναι: ηλικία ασθενούς μεγαλύτερη των 60 ετών, υποκείμενη νεφρική ανεπάρκεια, η υποογκαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η καρδιακή ανεπάρκεια και η σήψη. Τα γενικά προληπτικά μέτρα περιλαμβάνουν τη χρήση εναλλακτικών μη νεφροτοξικών φαρμάκων όπου είναι δυνατόν, αξιολόγηση της βασικής νεφρικής λειτουργίας πριν από την έναρξη της θεραπείας με αναπροσαρμογή της δόσης, παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας και των ζωτικών σημείων κατά την διάρκεια της θεραπείας και αποφυγή συνδυασμών νεφροτοξικών φαρμάκων (Naughton, 2008 & Marchandise et al.2017).

#### Φάρμακα που σχετίζονται με νεφροτοξικότητα

Κατηγορία φαρμάκων	Παθοφυσιολογικός μηχανισμός
Αναλγητικά: ασπιρίνη, παρακεταμόλη	Χρόνια διάμεση νεφρίτιδα
μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα	Οξεία διάμεση νεφρίτιδα, σπειραματονεφρίτιδα

Αντικαταθλιπτικά/ σταθεροποιητές διάθεσης Αμιτριπυλίνη (Elavil), δοξεπίνη (Zonalon), φλουοξετίνη (Prozac)	Ραβδομύλωση
Λίθιο	χρόνια διάμεση νεφρίτιδα, σπειραματονεφρίτιδα και ραβδομύλωση
Αντιισταμινικά	ραβδομύλωση
Αντιμικροβιακά Acyclovir (Zovirax)	Οξεία διάμεση νεφρίτιδα, κρυσταλλική νεφροπάθεια
Αμινογλυκοσίδες Αμφοτερικίνη Β	Τοξικότητα σωληναριακών κυττάρων
Βήτα λακτάμες (πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες)	Οξεία διάμεση νεφρίτιδα
Πενταμιδίνη	Τοξικότητα σωληναριακών κυττάρων
Κινολόνες	οξεία διάμεση νεφρίτιδα, κρυσταλλική νεφροπάθεια
Ριφαμπίνη (Rifadin)	Οξεία διάμεση νεφρίτιδα
Σουλφοναμίδες	οξεία διάμεση νεφρίτιδα, κρυσταλλική νεφροπάθεια
Βανκομυκίνη (Vancocin)	Οξεία διάμεση νεφρίτιδα
Αντιρετροϊκά Adefovir, Cidofovir, Tenofovir	Τοξικότητα σωληναριακών κυττάρων
Βενζοδιαζεπίνες Αναστολείς καλσινευρίνης	Ραβδομύλωση
Κυκλοσπορίνη(Neoral)	Χρόνια διάμεση νεφρίτιδα, θρομβωτικήμικροαγγειοπάθεια,
Τακρόλιμους	Μεταβολή της ενδοσπειραματικής αιμοδυναμικής
Καρδιαγγειακοί παράγοντες Ένζυμο μετατροπής της αναστολείς της αγγειοτενσίνης,	Μεταβολή της ενδοσπειραματικής αιμοδυναμικής
Clopidogrel (plavix), τικλοπιδίνη (Ticlid)	Θρομβωτικήμικροαγγειοπάθεια
Χημειοθεραπευτικά	Χρόνια διάμεση νεφρίτιδα
Σισπλατίνη (Platinol)	Χρόνια διάμεση νεφρίτιδα, τοξικότητα σωληναριακών κυττάρων
Ιντερφερόλη Α	σπειραματονεφρίτιδα
Μεθοτρεξάτη	Κρυσταλλική νεφροπάθεια
Διουρητικά thiazides	Οξεία διάμεση νεφρίτιδα

### 3.2 Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) ασκούν αντιφλεγμονώδη, αναλγητική και αντιπυρετική δράση μέσω της αναστολής σύνθεσης προσταγλανδίνης (PG), αναστέλλοντας το ένζυμο κυκλοοξυγενάση (COX). Υπάρχουν ωστόσο δύο ισομορφές του ενζύμου, η COX-1 και COX-2. Η COX-1 είναι μια δομική πρωτεΐνη υπεύθυνη για την παραγωγή PG που επηρεάζουν τη φυσιολογία του βλεννογόνου του στομάχου και τη λειτουργία των νεφρών, ενώ η COX-2 είναι επαγόμενη πρωτεΐνη που παράγεται κυρίως μετά από φλεγμονώδη ερεθίσματα. Επιπλέον, το ένζυμο COX-1 είναι κυρίαρχο στο ανθρώπινο σώμα, συμμετέχει συνήθως σε διάφορες ομοιοστατικές λειτουργίες όπως η ρύθμιση του γαστρεντερικού βλεννογόνου, των νεφρικών επιθηλιακών κυττάρων, των αιμοπεταλίων και του αγγειακού ενδοθηλίου. Τα ΜΣΑΦ μπορούν να μειώσουν τη νεφρική ροή αίματος, να προκαλέσουν σωληναριακή απόφραξη μέσω εναπόθεσης κρυστάλλων και να προκαλέσουν άμεση κυτταροτοξικότητα. Μια άλλη νόσος που προκαλείται συνήθως από ΜΣΑΦ είναι η διάμεση νεφρίτιδα, η οποία απαιτεί ειδική εξέταση, βιοψία νεφρού, θεραπείες υψηλής δόσης κορτικοστεροειδών και ανοσοκατασταλτικών θεραπειών (Zhangetal. 2017).

Σχεδόν όλα τα ΜΣΑΦ μπορεί να σχετίζονται με ONB, όμως ένας από τους σημαντικούς παράγοντες κινδύνου που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη είναι η αρτηριακή υπέρταση. Οι ασθενείς που υποφέρουν από αυτή αναπτύσσουν αυξημένη δραστηριότητα δύο συστημάτων: ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (RAA) και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Η αυξημένη δραστηριότητα αυτών των συστημάτων συμβάλλει στην αγγειοσυστολή και συνεπώς στην αναστολή της σύνδεσης της προσταγλανδίνης (Leowattana,2018).

Υπολογίζεται ότι το 1-5% των ασθενών που λαμβάνουν ΜΣΑΦ μπορεί να αναπτύξουν ανεπιθύμητες ενέργειες στους νεφρούς, τόσο ONB όσο

και ΧΝΝ. Έχουν παρατηρηθεί διάφορες μορφές ΟΝΒ που προκαλούνται από ΜΣΑΦ, όπως νέκρωση των νεφρικών θηλών, οξεία διάμεση νεφρίτιδα και υπερκαλιαιμία. Η οξεία μορφή αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών εξαρτάται από τη δόση και τη διάρκεια αλλά είναι σε σημαντικό βαθμό αναστρέψιμη. Τα εκλεκτικά και τα μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ θα πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς με ΧΝΝ και μη αντιρροπούμενη κίρρωση του ήπατος για τη πρόληψη της νεφροτοξικότητας. Ορισμένα φάρμακα, όπως οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΑΜΕΑ), οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης και η β- αναστολείς, μπορεί επίσης να αυξήσουν τη νεφροτοξικότητα που σχετίζεται με τα ΜΣΑΦ (Guillherme,2018 & Sabatino,2020).

Η παθοφυσιολογία αυτού του φαινομένου είναι η μείωση της ροής ή της πίεσης του προσαγωγού αίματος λόγω υπότασης και απώλεια όγκου. Η μειωμένη καρδιακή παροχή ή η στένωση της νεφρικής αρτηρίας μπορεί να μειώσει την ενδοσπειραματική πίεση και να οδηγήσει σε έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Σε αυτή την κατάσταση, οι συνθέσεις PG αυξάνονται και διαδραματίζουν όλο και πιο σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της νεφρικής αιμάτωσης προκαλώντας ενισχυμένη προσπειραματική αγγειοδιαστολή. Κάτω από αυτές τις συνθήκες, τα ΜΣΑΦ και οι αναστολείς COX-2 μπορούν να επηρεάσουν δυσμενώς τη νεφρική λειτουργία αναστέλλοντας την παραγωγή PG με αποτέλεσμα μείωση του GFR που μπορεί τελικά να οδηγήσει σε ΟΝΒ (Guillherme,2018)

Λόγω της συχνής χρήσης ΜΣΑΦ και του σημαντικού κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών, είναι σημαντικό να γνωρίζουμε τη σωστή χρήση τους. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη συνταγογράφηση ΜΣΑΦ ελαχιστοποιούν τον κίνδυνο νεφροτοξικότητας που προκαλείται και η νεφρική λειτουργία θα ανακάμψει στους περισσότερους ασθενείς μετά τη διακοπή της θεραπείας με ΜΣΑΦ. Τα ΜΣΑΦ θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ακριβώς όπως υποδεικνύεται από το γιατρό, στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση και για το συντομότερο δυνατό χρονικό διάστημα, εκτός από πολύ συγκεκριμένες περιπτώσεις που μπορεί να δικαιολογήσουν τη συνεχιζόμενη μακροχρόνια χρήση. Ωστόσο, ο γιατρός θα πρέπει να εξετάσει άλλες επιλογές θεραπείας πριν συνταγογραφήσει ΜΣΑΦ καθώς η χρήση δύο ή περισσότερων στεροειδών είναι γνωστό ότι σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο



ανεπιθύμητων ενεργειών. Επιπλέον, η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας θα πρέπει να εξετάζεται αμέσως μετά την έναρξη της θεραπείας με ΜΣΑΦ σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο νεφρικής βλάβης (Leowattana,2018 & Sunny et al.2014).

Η θεραπεία με χρήση ΜΣΑΦ με θεραπευτικές δόσεις και για μικρότερη διάρκεια στην πλειονότητα των ασθενών είναι ανεκτή. Ωστόσο, με υψηλότερες δόσεις και μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας και παρουσία συννοσηρότητας, ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών αυξάνεται. Τέλος, οι νεφρικές ανεπιθύμητες ενέργειες των ΜΣΑΦ μπορούν να προληφθούν με την προσεκτική αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου του ασθενούς και με τον περιορισμό της δόσης και της διάρκειας της θεραπείας με ΜΣΑΦ (Leowattana,2018).

### **3.3 Φάρμακα κατά των λοιμώξεων**

#### **3.3.1 Αντιβιοτικά**

Όλο και περισσότερα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η χορήγηση αντιβιοτικών σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη συχνά δεν επιτυγχάνει φαρμακοδυναμικούς στόχους και το υψηλό ποσοστό θνησιμότητας λόγω μολυσματικών αιτιών φαίνεται να επιβεβαιώνει αυτά τα ευρήματα. Αν και υπάρχουν λόγοι για τους οποίους οι γιατροί πρέπει να χρησιμοποιούν πιο επιθετική δοσολογία αντιβιοτικών, ιδιαίτερα σε ασθενείς που λαμβάνουν επιθετικές θεραπείες νεφρικής υποκατάστασης, οι ανησυχίες για τοξικότητα που σχετίζεται με υψηλότερες δόσεις είναι υπαρκτές. Η παρουσία πολυσυστηματικής ανεπάρκειας οργάνων και η πολυφαρμακία προδιαθέτουν τους ασθενείς σε τοξικότητα από φάρμακα (Lewis et al.2016&Alvarez,2020).

#### **Βανκομυκίνη**

Ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο αντιβιοτικό κατά των gram- θετικών νοσοκομειακών βακτηρίων, η βανκομυκίνη είναι η αιτία για οξεία νεφρική βλάβη στο 5% έως 15% των ασθενών, με διαφορετικούς παράγοντες κινδύνου, όπως η ημερήσια δόση >4gr, ο χρόνος θεραπείας πάνω από 14 ημέρες και η υψηλή συγκέντρωση ορού. Όταν η χορήγηση της βανκομυκίνης γίνεται από το στόμα, δεν αποτελεί αιτία τοξικότητας λόγω χαμηλής απορρόφησής. Ο μηχανισμός νεφροτοξικότητας της

βανκομυκίνης είναι μάλλον πολύπλοκος και δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητός. Σίγουρα, η τοξική δράση του φαρμάκου οφείλεται κυρίως στην ενδοκυτταρική συσσώρευση. Η βανκομυκίνη απεκκρίνεται στο πειραματικό σωληνάριο μέσω πειραματικής διήθησης και σωληναριακής έκκρισης. Το οξειδωτικό στρες είναι από τους κύριους μηχανισμούς ενδοκυτταρικής βλάβης. Η συσχέτιση ωστόσο με άλλα δυνητικά νεφροτοξικά φάρμακα είναι καθοριστικός παράγοντας κινδύνου. Για λόγους που δεν γνωρίζουμε, ο συνδυασμός βανκομυκίνης με πιπερακιλλίνη και ταζομπακτάμη προκαλεί νεφρική βλάβη, κάτι απροσδόκητο λόγω μη νεφροτοξικότητας των δύο τελευταίων φαρμάκων. Σε περιπτώσεις που δεν είναι δυνατό να διακοπεί η χρήση του φαρμάκου, το πιο αποτελεσματικό προληπτικό μέτρο της τοξικότητας της βανκομυκίνης είναι η παρακολούθηση των επιπέδων στον ορό. Μετά το τέλος της θεραπείας, η νεφρική λειτουργία τείνει να επανέλθει στα αρχικά επίπεδα (Montezuma,2020 &Kwiatkowska,2021).

### **Αμινογλυκοσίδες(AGs)**

Το ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα των αμινογλυκοσίδων περιλαμβάνει κυρίως gram αρνητικά βακτήρια και δευτερευόντως gram θετικούς κόκκους. Αν και δεν είναι πλήρως γνωστός ο μηχανισμός δράσης των AGs, είναι αποδεδειγμένο ότι αναστέλλουν τη μεταβολική πρωτεϊνοσύνθεση δρώντας στο επίπεδο της ριβοσωματικής λειτουργίας. Οι πιο σοβαρές παρενέργειες των αμινογλυκοσίδων είναι η νεφρίτιδα και η ωτοτοξικότητα, με συχνότητα έως και 50% σε μη ολιγουρικούς ασθενείς υψηλού κινδύνου. 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 νεφρικής τοξικότητας, η σύσταση KDIGO είναι να αποφεύγονται οι αμινογλυκοσίδες όταν υπάρχει άλλη λιγότερη τοξική αντιμικροβιακή επιλογή. Σε αυτές τις περιπτώσεις πρέπει να λαμβάνονται ειδικά μέτρα για την ελαχιστοποίηση της βλάβης, όπως διόρθωση της υποκαλιαιμίας και υπομαγνησιαιμίας πριν από την έγχυση, διάρκεια λήψης του φαρμάκου λιγότερο από 10 μέρες, αποφυγή χρήσης σε υποογκαιμικούς ασθενείς. Είναι απαραίτητο η δόση να λαμβάνεται μια φορά την ημέρα και να προσαρμόζεται ανάλογα με τα επίπεδα φαρμάκου στον ορό. Μετά τη διακοπή, ο ασθενής μπορεί

να συνεχίσει να παρουσιάζει επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας για ημέρες, εξαιτίας του αργού μηχανισμού κάθαρσης του φαρμάκου στο σωληναριακό κύτταρο. Ωστόσο, στις περισσότερες περιπτώσεις μετά τη διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής η νεφρική λειτουργία επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα, όμως μελέτες αναφέρουν τη μη αναστρέψιμη βλάβη και την υπερδιήθηση των υπολειπόμενων σπειραμάτων (Montezuma,2020 &Feehally et al.2019).

Αν και οι αμινογλυκοσίδες έχουν τη δυνατότητα να προκαλέσουν νεφροτοξικότητα, οι ασθενείς που τις λαμβάνουν για αρκετές μέρες αναπτύσσουν ήπια νεφρική δυσλειτουργία που είναι συνήθως αναστρέψιμη. Η τοξικότητα προκύπτει από τη συσσώρευση και την κατακράτηση των AG στα εγγύς σωληναριακά κύτταρα. Ωστόσο, η βλάβη των νεφρικών σωληναρίων από αμινογλυκοσίδες είναι αναστρέψιμη με τη διακοπή της θεραπείας. Αφού τα εγγύς σωληναριακά κύτταρα έχουν την ικανότητα να αναγεννώνται. Το πιο σύνηθες εύρημα είναι η ήπια αύξηση της κρεατινίνης πλάσματος. Η κατευθυντήρια γραμμή είναι να χορηγείται AG σε μια μόνο ημερήσια δόση, καθώς έχει βρεθεί ότι είναι λιγότερη τοξική και εξίσου αποτελεσματική διότι το θεραπευτικό σχήμα της μόνης ημερήσιας δόσης έχει χαμηλότερη τοξικότητα σε σύγκριση με ένα σχήμα πολλαπλής δοσολογίας (Sandozi,2019 &Khalili et al.2013).

### **3.3.2 Αντιμυκητιασικά**

#### **Αμφοτερικίνη Β**

Είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία διάφορων συστηματικών μυκητιάσεων. Ο μηχανισμός βλάβης περιλαμβάνει διάχυτη και άμεση σωληναριακή βλάβη μέσω της αύξησης της διαπερατότητας της κυτταρικής μεμβράνης. Οι πιο συχνές κλινικές εκδηλώσεις είναι η υποκαλιαίμια, η υπομαγνησισαίμια, η ελάττωση της συγκέντρωσης των ούρων και η μεταβολική οξέωση, εκτός βέβαια από τη μειωμένη GFR. Οι εκδηλώσεις αυτές ξεκινούν ουσιαστικά μετά από μια εβδομάδα χρήσης του φαρμάκου. Σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο νεφρικής τοξικότητας που εξελίσσεται με αύξηση της κρεατινίνης ορού μετά τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής, συνιστάται η αλλαγή σε λιγότερο τοξικά σκευάσματα ή διαφορετικές κατηγορίες

αντιμυκητιασικών παραγόντων όπως τη βορικοναζόλη. Σε περιπτώσεις στις οποίες δεν υπάρχει εναλλακτική στην χρήση της αμφοτερικίνης Β, συνιστάται η αύξηση του χρόνου έγχυσης και η ενυδάτωση πριν από την έγχυση. Ωστόσο, μετά τη διακοπή του φαρμάκου η νεφρική λειτουργία επανέρχεται σε λίγες εβδομάδες (Montezuma, 2020 & Armstrong James et al.2020).

Η διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας εμφανίζεται στο 80% των περιπτώσεων των ασθενών, επέρχεται όμως ανάκαμψη μόλις διακοπεί η θεραπεία. Η υποκαλιαιμία ωστόσο εμφανίζεται στο 25% των περιπτώσεων. Επίσης, η κρεατινίνη ορού διπλασιάζεται σε ποσοστό 57% κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η χορήγηση ενός λίτρου φυσιολογικού ορού πριν τη λήψη της αμφοτερικίνης Β συνιστάται σε ενήλικες που είναι σε θέση να ανεχθούν φορτίο νατρίου (Sandozi,2019).

### **3.3.3 Αντι-ικά φάρμακα**

Οι ασθενείς με HIV λοίμωξη υποβάλλονται σε ποικίλα θεραπευτικά σχήματα για την νόσο καθεαυτή, αλλά και για κακοήθεις νόσους που τη συνοδεύουν. Παράλληλα, καθώς ο αριθμός των HIVοροθετικών ατόμων και τα ποσοστά επιβίωσης αυξάνονται, ολοένα και συχνότερα εκδηλώνεται νεφρική δυσλειτουργία ποικίλης αιτιολογίας, οδηγώντας ενίοτε σε τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια. Σύμφωνα με αναφορές, τα νεότερα αντιρετροϊκά φαίνεται να παίζουν καθοριστικό ρόλο στην πρόληψη και στην αντιμετώπιση ήδη εγκατασταθείσας νεφρικής νόσου. Ορισμένα από τα αντι-ικά φάρμακα που χορηγούνται σε HIV οροθετικούς ασθενείς απεκκρίνονται κυρίως μέσω της νεφρικής οδού, κάποια, όπως τα foscarnet, adefovir, cidofovir έχουν άμεση νεφροτοξική δράση, ενώ άλλα, όπως τα acyclovir, indinavir, μπορεί να προκαλέσουν οξεία νεφρική ανεπάρκεια μέσω σχηματισμού κρυστάλλων και λίθων (Σαμπατάκου,2003).

**Πίνακας 3. Υποκείμενοι μηχανισμοί νεφροτοξικότητας αντι-ιικών φαρμάκων (Σαμπατάκου,2003).**

<b>Φάρμακο</b>	<b>Εκδήλωση νεφροτοξικότητας</b>
Foscarnet	Κενοτοπιώδης εκφύλιση σωληναριακών κυττάρων και νέκρωση, ενδοσπειραματική εναπόθεση κρυστάλλων, υπασβεστιαμία
Valacyclovir	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια με αιμολυτική αναιμία και θρομβοπενία σε ανοσοκατασταλαμένους ασθενείς
Interferon –a	Πρωτεϊνουρία, αύξηση επιπέδων κρεατινίνης ορού, σπειραματική βλάβη ελαχίστων αλλοιώσεων με υπερπλασία επιθηλιακών κυττάρων (σπάνια)
IV ανοσοσφαιρίνη	Κενοτοπιώδης εκφύλιση σωληναριακών κυττάρων, ενζυμουρία
NRTIs	Υπερουριχαιμία, οίδημα, οξεία νεφρική ανεπάρκεια (σπάνια)
Adefovir	Σωληναριακή οξέωση (εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων)
Acyclovir	Κρυσταλλουρία, παροδική αύξηση επιπέδων κρεατινίνης ορού, οξεία σωληναριακή νέκρωση
Indinavir	Νεφρολιθίαση και ήπια αναστρέψιμη οξεία νεφρική ανεπάρκεια, σπάνια διάμεση σωληναριακή νεφρίτιδα
Cidofovir	Πρωτεϊνουρία σε έδαφος σπειραματικής βλάβης. Αναγέννηση και νέκρωση εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων, εκδηλώσεις συνδρόμου Fanconi σε συνέχιση χορήγησης

(πίνακας 3)

Η νεφρική δυσλειτουργία μπορεί να αποτελεί και τη πρώτη εκδήλωση της HIV λοίμωξης, κυμαινόμενη από ασυμπτωματική πρωτεϊνουρία έως HIVAN (HIV-associated nephropathy). Στις νεφρικές δυσλειτουργίες, περιλαμβάνονται η μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα, το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, η διάμεση νεφρίτιδα, η ραβδομύωση, η IgAνεφροπάθεια, η μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα, που έχουν περιγραφεί σε HIVοροθετικούς ασθενείς (Σαμπακάτου,2003).

Τουλάχιστον τρεις μηχανισμοί εξηγούν τη νεφρική βλάβη που προκαλείται από αντι-ικούς παράγοντες. Αυτοί είναι: ελαττώματα μεταφορέα, απόπτωση και μιτοχονδριακή βλάβη. Παρόλα αυτά, μπορεί να υπάρχει εναπόθεση κρυστάλλων και αγγειακή βλάβη. Επιπλέον, τα φάρμακα που επηρεάζουν της πρωτεΐνες μεταφοράς στη μεμβράνη του σωληναρίου μπορεί να προάγουν την απώλεια ηλεκτρολυτών, διαδικασία η οποία προκαλεί σωληναριακή οξέωση. Γενετικά ελαττώματα σε μεταφορείς, OAT (Organic Anion Transporter), OCT (Organic Cation Transporter) ή στο MRP (Multidrug Resistance-associated Protein), μπορεί να προάγει τη νεφρική ανεπάρκεια κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αντι-ικά φάρμακα (American Journal of Kidney Diseases,2005).

### **Cidofovir**

Το cidofovir είναι ένα μονοφωσφορικό ανάλογο νουκλεοτιδίου με ανασταλτική δράση έναντι του ανθρώπινου ερπητοϊού, του αδενοϊού, του ιού των θηλωμάτων και του ιού της ευλογιάς. Η βλάβη των εγγύς σωληναριακών κυττάρων και η XNB από cidofovir είναι δόσοεξαρτώμενη. Απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας ή διακοπή της θεραπείας εάν παρουσιαστεί επιδείνωση στην νεφρική λειτουργία. Η συγχορήγηση με άλλους νεφροτοξικούς παράγοντες αντενδείκνυται και αυτοί είναι απαραίτητο να διακοπούν τουλάχιστον 7 ημέρες πριν την έναρξη της θεραπείας με cidofovir (Leowattana,2019).

Η νεφροτοξικότητα αποτελεί την κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια, είναι δόσοεξαρτώμενη και περιορίζει την χορήγηση του φαρμάκου. Χαρακτηρίζεται από πρωτεϊνουρία λόγω σπειραματικής βλάβης και νέκρωσης των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων. Η πρωτεϊνουρία αποτελεί πρώιμο δείκτη νεφροτοξικότητας. Υπολογίζεται περίπου ότι το 25% των ασθενών που λαμβάνουν το φάρμακο θα εμφανίσουν

πρωτεϊνουρία >2gr η οποία είναι αναστρέψιμη με τη διακοπή του φαρμάκου.

- Δοσολογία φαρμάκων σε ήπιου βαθμού νεφρικής βλάβης CrCl 50-80ml/min 2.5 – 4mg/kg/week
- Λήψη φαρμάκου σε μέτριου βαθμού νεφρική βλάβη CrCl 25-50ml/min δεν συνίσταται (Σαμπατάκου,2003).

### **Κρυσταλλική νεφροπάθεια**

Η εναπόθεση κρυστάλλων εντός του νεφρού μπορεί να προκαλέσει οξεία και χρόνια νεφρική βλάβη. Μια ποικιλία φαρμάκων μπορεί να προκαλέσουν κρυσταλλουρία, ενώ μεγάλες ποσότητες κρυστάλλων εντός των νεφρικών σωληναρίων μπορεί να προκαλέσουν XNB λόγω ενδοσωληνιακής απόφραξης. Οι προδιαθεσικοί παράγοντες είναι ο βαθμός υπερκορεσμού των συστατικών μορίων, το Ph των ούρων, η παρουσία ή απουσία αναστολέων της κρυστάλλωσης, η σοβαρή μείωση του όγκου, η υποκείμενη νεφρική δυσλειτουργία, η υπερβολική δόση φαρμάκων και οι μεταβολικές διαταραχές που μπορεί να επιδεινώσουν την ενδονεφρική εναπόθεση κρυστάλλων (Leowattana,2019).

### **Acyclovir**

Το Acyclovir ήταν το πρώτο αντι-ϊικό φάρμακο που τέθηκε σε κυκλοφορία. Είναι συνθετικό νουκλεοσιδικό ανάλογο γουανοσίνης με εκλεκτική δράση έναντι ερπητοϊών. Αναστέλλει την αναπαραγωγή ορισμένων ιών, ενώ δεν παρουσιάζει ουσιαστικά καμία τοξική παρενέργεια στα κύτταρα ξενιστές. Η σχετική διαλυτότητα της ακυκλοβίρης στα ούρα σε συνδυασμό με χαμηλή απέκκριση ούρων λόγω υποογκαιμίας μπορεί να προκαλέσει κρυστάλλωση του φαρμάκου στα άπω σωληνάκια. Η ενδοφλέβια έγχυση ακυκλοβίρης συμβάλλει στην ενδοσωληνιακή καθίζηση των κρυστάλλων. Η κρυσταλλική νεφροπάθεια αναπτύσσεται συνήθως μέσα σε 24-48 ώρες μετά την χορήγηση ακυκλοβίρης. Είναι επομένως πολύ σημαντικό να διατηρείται επαρκής ενυδάτωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με υψηλές δόσεις acyclovir (Leowattana,2019).

- Δόση σε ήπιου βαθμού νεφρική βλάβη CrCl 50-80ml/min 5mg/kg/8h

- Δόση σε μέτριου βαθμού νεφρική βλάβη CrCl 25-50ml/min  
5mg/kg/12-24h
- Δόση σε σοβαρού βαθμού νεφρική βλάβη CrCl 10-25ml/min  
5mg/kg/12-24h
- Δόση σε τελικού σταδίου νεφρική βλάβη CrCl <10ml/min  
2,5mg/kg/24h

### **Foscarnet**

Ενδείκνυται για λοίμωξη από ερπητοϊό και HIV. Η κύρια δοσοεξαρτώμενη τοξικότητά του είναι η νεφροτοξικότητα. Η αύξηση της κρεατινίνης ορού εμφανίζεται στο 50% των ασθενών, όμως είναι συνήθως αναστρέψιμη μετά τη διακοπή της θεραπείας. Οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν υψηλές δόσεις, ταχεία έγχυση, αφυδάτωση, προηγούμενη νεφρική ανεπάρκεια και ταυτόχρονη έγχυση νεφροτοξικών φαρμάκων. Επομένως, η σωστή ενυδάτωση με φυσιολογικό ορό μειώνει το κίνδυνο τοξικότητας (Sandozi,2019). Ωστόσο, απαιτείται διακοπή θεραπείας σε περιπτώσει κάθαρσης κρεατινίνης <25ml/min.

- Δόση σε ήπιου βαθμού νεφρική βλάβη CrCl 50-80ml/min  
40mg/kg/12h έως 45mg/kg/8h
- Δόση σε μέτριου βαθμού νεφρική βλάβη CrCl 25-50ml/min  
50mg/kg/24h έως 40mg/kg/12h
- Σοβαρού βαθμού νεφρική βλάβη CrCl 10-25ml/min: διακοπή  
θεραπείας

### **Adefovir**

Είναι ένα αντι-ικό φάρμακο που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της ηπατίτιδας Β. Έχει αναφερθεί εμφάνιση νεφροτοξικότητας και μετά τη παρέλευση τετράμηνου από την έναρξη της αγωγής. Σε μελέτες που έχουν διεξαχθεί με χορήγηση της μισής από την αρχικά καθορισμένη ημερήσια δόση, διαπιστώθηκε μείωση της πιθανότητας εκδήλωσης νεφροτοξικότητας. Αν και συστήνεται τροποποίηση δόσης σε νεφρική βλάβη, δεν έχουν διενεργηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες για σαφή καθορισμό δόσεων (Σαμπατάκου,2003). Πρόσφατη μελέτη αναφέρει ότι παρατηρείται δοσοεξαρτώμενη νεφροτοξικότητα και σωληναριακή δυσλειτουργία, η οποία αναστρέφεται μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας (Sandozi,2019).



### 3.4 Ιωδιούχες σκιαγραφικές ουσίες

Η παρεντερική χορήγηση σκιαγραφικών ουσιών είναι η τρίτη σε συχνότητα αιτία πρόκλησης ενδονοσοκομειακής οξείας νεφρικής βλάβης. Η νεφρική δυσλειτουργία αποδίδεται στη σκιαγραφική ουσία εφόσον έχουν αποκλειστεί άλλα αίτια νεφρικής βλάβης. Αν και συνήθως ήπια, η οξεία νεφρική βλάβη που οφείλεται σε σκιαγραφικές ουσίες μπορεί να οδηγήσει σε παράταση του χρόνου νοσηλείας, ανάγκη για αιμοκάθαρση και αυξημένη νοσηρότητα αλλά και θνητότητα, ιδιαίτερα σε ασθενείς με μυοκαρδιακή ισχαιμία. Η αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης >0,5 mg/dl είναι ο πιο ευαίσθητος δείκτης νεφροτοξικότητας σε ασθενείς με σοβαρή προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία. Τα επίπεδα κρεατινίνης θα πρέπει να ελέγχονται και μετά από 48 ώρες από την έκθεση στο σκιαγραφικό (Σωτηρακόπουλος, 2009).

Παράγοντες κινδύνου για οξεία νεφρική βλάβη από σκιαγραφικές ουσίες (πίνακας 4)

Συσχετιζόμενοι με τον ασθενή	Συσχετιζόμενοι με τη σκιαγραφική ουσία
Προϋπάρχουσα νεφρική νόσος	Σκιαγραφικό υψηλής ωσμωτικότητας
Πρωτεϊνουρία	Ιονικό σκιαγραφικό
Μειωμένος ενδαγγειακός όγκος	Σκιαγραφικό με υψηλό ιξώδες
Ενδαορτική αντλία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, απώλεια υγρών	Αυξημένος όγκος σκιαγραφικού
Νεφρωσικό σύνδρομο, λήψη διουρητικών	
Μεταβολικές διαταραχές	
Σακχαρώδης διαβήτης	
Ηλικία >70 ετών	
Υπέρταση ή υπόταση	
Αναιμία	
Σηψαιμία	
Λήψη νεφροτοξικών φαρμάκων	
Πολλαπλό μυέλωμα	

Λόγω του κρίσιμου ρόλου που διαδραματίζουν τα σκιαγραφικά μέσα στη σύγχρονη ιατρική απεικόνιση, οι κλινικοί ιατροί και οι ακτινολόγοι

επιφορτίζονται συνήθως με την εξισορρόπηση των πιθανών κινδύνων από τη χορήγηση σκιαγραφικών μέσων με τα διαγνωστικά οφέλη. Ωστόσο, η λήψη κλινικών αποφάσεων σε ασθενείς με κίνδυνο για οξεία νεφρική βλάβη είναι ορισμένες φορές γεμάτη σύγχυση, αβεβαιότητα και ετερογένεια. Αυτό οφείλεται εν μέρει στη μετατόπιση των αντιλήψεων σχετικά με τους πραγματικούς κινδύνους των σύγχρονων μέσων, στη βελτίωση της επιστημονικής μεθοδολογίας που χρησιμοποιείται για την μελέτη αυτών των ανεπιθύμητων συμβάντων, στην ελλιπή διεξόδηση της νέας γνώσης στην επιστημονική πράξη και τη μη λήψη σωστού ιατρικού ιστορικού (Davenport,2020).

Υπάρχουν ωστόσο ασθενείς που χρειάζονται μέτρα πρόληψης για την οξεία νεφρική βλάβη πριν την χορήγηση σκιαγραφικού. Η πρόληψη ενδείκνυται για ασθενείς που έχουν ONB ή eGFR μικρότερο από 30ml/min/1,73m<sup>2</sup> και δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση όμως δεν ενδείκνυται για ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ή διατρέχουν κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας (Lakhal et al.2020). Αυτά τα μέτρα πρόληψης είναι: πρώτον, να ελέγχεται το ιστορικό νεφρικής νόσου, πρωτεϊνουρίας, υπέρτασης, σακχαρώδη διαβήτη και ουρικής αρθρίτιδας. Ακόμη, η κρεατινίνη ορού και το GFR θα πρέπει να προσδιορίζονται τουλάχιστον 7 ημέρες πριν τη χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών. Δεύτερον, η νεφροπάθεια από σκιαγραφικά είναι συχνότερη σε αφυδατωμένους ασθενείς, επομένως η χορήγηση υγρών πριν την ακτινολογική εξέταση θεωρείται απαραίτητη, με ταυτόχρονη βέβαια παρακολούθηση του ισοζυγίου υγρών και της κλινικής εικόνας του ασθενούς. Ο ευεργετικός ρόλος της ενυδάτωσης οφείλεται πιθανόν στην αύξηση της νεφρικής αιματικής ροής, στη μείωση της νεφρικής αγγειοσύσπασης και του χρόνου απομάκρυνσης του σκιαγραφικού. Επιπρόσθετα, η διούρηση που προκαλείται από την ενυδάτωση αυξάνει την ενδονεφρική παραγωγή προστακυκλίνης, η οποία προκαλεί αγγειοδιαστολή στη περιοχή του νεφρικού μυελού. Τέλος, θα πρέπει να τονιστεί, ότι ακόμα και η έντονη ενυδάτωση δε παρέχει πλήρη προστασία από την ανάπτυξη νεφροπάθειας από σκιαγραφικό στους ασθενείς υψηλού κινδύνου (Σωτηρακόπουλος,2009).

Τα διττανθρακικά έχουν επίσης προταθεί ως μέσο πρόληψης της νεφροπάθειας σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε ακτινολογικές εξετάσεις με την χρήση σκιαγραφικών ουσιών. Το

σκεπτικό αυτής της παρέμβασης βασίζεται στο γεγονός ότι η αλκαλοποίηση των ούρων μπορεί να μειώσει το σχηματισμό ριζών υδροξυλίου από το υπεροξείδιο του υδρογόνου (Πάλλη,2018).

Η νεφροτοξικότητα στα σκιαγραφικά παρουσιάζεται περίπου στο 5% των ασθενών που νοσηλεύονται στο νοσοκομείο και έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία πριν από την χορήγηση του ενδοφλέβιου σκιαγραφικού και περίπου στο 1-2% των εξωνοσοκομειακών ασθενών με  $GFR > 45 \text{ ml/min}$  ανά  $1,73 \text{ m}^2$ . Έτσι η νεφροτοξικότητα θεωρείται σπάνια σε ασθενείς με προηγούμενη φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Πιο συχνά παρατηρείται σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία ιδιαίτερα σε αυτούς με διαβητική νεφροπάθεια (Πάλλη,2018).

### **3.5 Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα**

Οι σημαντικές βελτιώσεις στην επιτυχία της μεταμόσχευσης οργάνων τα τελευταία 20 χρόνια επέτρεψαν τόσο σε ασθενείς υψηλού κινδύνου όσο και σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας να αυξήσουν το προσδόκιμο ζωής τους. Για παράδειγμα, η μεταμόσχευση νεφρού είναι πλέον η θεραπεία εκλογής για τους περισσότερους ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Αν και αυτή η επιτυχία αντικατοπτρίζει εν μέρει, τις βελτιώσεις στη χειρουργική επέμβαση μεταμόσχευσης, τη διατήρηση οργάνων και τη μετεγχειρητική διαχείριση, αναμφίβολα όμως, κατά μεγάλο μέρος έχει συσχετιστεί με το ανοσοκατασταλτικό φάρμακο κυκλοσπορίνη Α (CsA) (Mattos et al.2000).

#### **3.5.1 Αναστολείς Καλσινευρίνης**

Η τακρόλιμους και η κυκλοσπορίνη ανήκουν στην κατηγορία των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων τα οποία είναι γνωστά ως αναστολείς καλσινευρίνης. Η καλσινευρίνη είναι εξαρτώμενη από το ασβέστιο φωσφατάση σερίνης, κρίσιμης σημασίας για την ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων. Και οι δύο αναστολείς καλσινευρίνης συνδέονται με τις ενδοκυτταρικές πρωτεΐνες γνωστές ως ανοσοφιλίνες. Η κυκλοσπορίνη και η τακρόλιμους μοιράζονται τους μηχανισμούς τοξικότητας, με πιο αξιοσημείωτη την οξεία και χρόνια νεφροτοξικότητα. Οι βλάβες που παρατηρούνται στην νεφροτοξικότητα των αναστολέων καλσινευρίνης

προκύπτουν από τη μείωση της τοπικής αγγειοσύσπασης και την ανεπαρκή αγγειοδιασταλτική απόκριση, ιδιαίτερα στο προσαγωγό αρτηρίδιο. Κλινικά, αυτό εμφανίζεται ως άμεση μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης σε όλους τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν αναστολείς καλσινευρίνης σε θεραπευτικές δόσεις (Teradaetal.2020). Παρόλα αυτά, οι αναστολείς καλσινευρίνης, παρά την νεφροτοξικότητά τους παραμένουν βασικός πυλώνας θεραπείας μετά από μεταμόσχευση νεφρών. Υπάρχουν ωστόσο, μέτρα πρόληψης για την αποφυγή της τοξικότητας και είναι απαραίτητο να λαμβάνονται υπόψη στους ασθενείς. Επειδή η νεφροτοξικότητα αναστολέων της καλσινευρίνης είναι μια προοδευτική ινωτική βλάβη, τα μέτρα προστασίας θα πρέπει να χρησιμοποιούνται νωρίς, πριν η τοξικότητα καταστεί εμφανής (Williams et al.2006 &Awdishu et al.2017).

### **3.5.2 Κυκλοσπορίνη**

Η κυκλοσπορίνη είναι αναστολέας καλσινευρίνης και χρησιμοποιείται ως ανοσοκατασταλτικό φάρμακο, αποτελώντας ακρογωνιαίο λίθο στη διαχείριση της μεταμόσχευσης στερεών οργάνων. Είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται σε πρωτόκολλα ανοσοκαταστολής για μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων και έχει στενό θεραπευτικό δείκτη, μπορεί ωστόσο να προκαλέσει διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της νεφροτοξικότητας. Δρα κυρίως στα T κύτταρα, καταστέλλοντας την ενεργοποίησή τους και μειώνοντας την απελευθέρωση λεμφοκινών. Η προσθήκη ή και η διακοπή άλλων συγχρησιμοποιούμενων φαρμάκων μπορεί να επηρεάσει τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης στον ορό, καθώς αυτά μπορεί να καταστέλλουν ή να επάγουν τον μεταβολισμό της κυκλοσπορίνης ή τον μεταβολισμό των μεταβολιτών της, προκαλώντας πιθανώς μείωση της αποτελεσματικότητας της θεραπεία ή αυξημένη νεφροτοξικότητα (Silvaetal.2014). Η μακροχρόνια χρήση της κυκλοσπορίνης σχετίζεται με νεφροτοξικότητα και χρόνια νεφρική ίνωση. Η τοξικότητα της κυκλοσπορίνης είναι πιθανό να οφείλεται στη μειωμένη σύνθεση DNA και στον αποκλεισμό του κυτταρικού κύκλου, αλλά όχι σε απόπτωση ή νέκρωση των σωληναριακών επιθηλιακών κυττάρων (Wen et al.2012). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της κυκλοσπορίνης είναι πιο συχνές μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η οποία ως εκ τούτου διακόπτεται μόλις ο

ασθενής δύναται να αρχίσει να παίρνει από το στόμα τη θεραπεία (Terada et al.2020).

### **3.6 Αντινεοπλασματικά φάρμακα**

Ο εντοπισμός νέων μεσολαβητών που ρυθμίζουν την ανάπτυξη και το θάνατο των καρκινικών κυττάρων έχει διευκολύνει την ανάπτυξη αποτελεσματικότερων αντικαρκινικών παραγόντων, ωστόσο, πολλοί από τους νέους παράγοντες έχουν συχνά σημαντικές παρενέργειες, συμπεριλαμβανομένων διαταραχών της νεφρικής λειτουργίας. Γενικά, τα νεφροτοξικά φάρμακα προάγουν τη νεφρική βλάβη προκαλώντας ένα ποικίλο συνδυασμό ενδονεφρικής αγγειοσύσπασης, άμεσης σωληναριακής τοξικότητας και ενδοσωληναριακής απόφραξης. Η ευπάθεια του νεφρού σε διάφορους δυνητικά νεφροτοξικούς παράγοντες μπορεί να αποδοθεί σε διάφορες λειτουργικές ιδιότητες του νεφρού, συμπεριλαμβανομένης της πλούσιας παροχής αίματος, που εξασφαλίζει υψηλή ικανότητα επαναρρόφησης των σωληναρίων, η οποία οδηγεί σε υψηλές συγκεντρώσεις ενδοκυτταρικών σωληναριακών κυττάρων και ικανότητα συγκέντρωσης τοξινών σε υψηλά επίπεδα μέσω των μηχανισμών νεφρικής αντοροής (Lameire,2014).

Η οξεία νεφρική βλάβη και οι διαταραχές των ηλεκτρολυτών είναι οι πιο συχνές μορφές νεφρικής νόσου που μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενή με καρκίνο. Σημαντικοί παράγοντες που ενισχύουν την ONB σε αυτούς τους ασθενείς είναι η μείωση του εξωκυτταρικού όγκου λόγω εμέτου, διάρροιας, απόφραξης του ουροποιητικού συστήματος, διαταραχών υγρών και ηλεκτρολυτών και η έκθεση σε σκιαγραφικούς παράγοντες και νεφροτοξικά αντιβιοτικά. Η αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας επομένως είναι υψίστης σημασίας στον καρκινοπαθή πριν την έναρξη οποιασδήποτε θεραπείας. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της μεμβράνης της συγκέντρωσης Scr (Serum creatinine). Η συγκέντρωση Scr μπορεί να είναι ψευδώς χαμηλή σε ασθενείς με καρκίνο λόγω καχεξίας, χαμηλής μυϊκής μάζας ή υπερφόρτωση υγρών που μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικά σφάλματα στην εκτίμηση του GFR (Lameire,2014 &Blanco et al.2019).

## **Άλλοι κυτταροτοξικοί παράγοντες**

Το τριοξείδιο του αρσενικού είναι ένας από τους κύριους κυτταροτοξικούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται στις θεραπείες του καρκίνου. Σε χαμηλές δόσεις που χρησιμοποιούνται συνήθως, οι νεφροτοξικές επιδράσεις δεν είναι συχνές και συνήθως αντιπροσωπεύονται από σωληναριακή νόσο των νεφρών και ραβδομύωση (Izzedine et al.2017).

Η ετοποσίδη είναι ένας άλλος κυτταροτοξικός παράγοντας που η χρήση του σχετίζεται με νεφρική ανεπάρκεια. Ορισμένες κατευθυντήριες οδηγίες προσπαθούν να τυποποιήσουν την προσαρμογή της δόσης της ετοποσίδης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και συνίσταται ουσιαστικά μείωση της δόσης ή ακόμη και διακοπή της χρήσης για χαμηλότερη κάθαρση κρεατινίνης (Patel et al.2020).

Τέλος, υπάρχουν επίσης σε αυτή την ομάδα η ιρινοτεκάνη και η τοποτεκάνη. Η ιρινοτεκάνη έχει ηπατικό μεταβολισμό και κακή νεφρική απέκκριση και υπάρχουν αναφορές τοξικότητας σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία ακόμη και σε χαμηλές δόσεις. Η τοποτεκάνη από την άλλη μεριά αποβάλλεται κυρίως από τους νεφρούς και μπορεί να παρατηρηθεί αυξημένη τοξικότητα σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (Izzedine et al.2017 &Patel et al.2020).

Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η προσέγγιση σε ασθενείς που επηρεάζονται από νεφροτοξικότητα λόγω αντικαρκινικών φαρμάκων περιλαμβάνει στενή παρακολούθηση, σωστή ενυδάτωση και μείωση της δόσης, με αναστολή της χρήσης του παράγοντα εάν είναι απαραίτητο. Είναι επίσης σημαντικό να διεξαχθούν πιο ελεγχόμενες μελέτες με την έννοια της δημιουργίας κατευθυντήριων γραμμών για την προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

### **3.6.1 Σισπλατίνη**

Τα παράγωγα πλατίνης είναι παλιοί χημειοθεραπευτικοί παράγοντες που εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται ευρέως για τη θεραπεία διάφορων καρκίνων, όπως του πεπτικού συστήματος και των πνευμόνων. Ωστόσο, η σισπλατίνη είναι το πιο νεφροτοξικό χημειοθεραπευτικό φάρμακο και η νεφροτοξικότητα αυτή είναι η κύρια παρενέργεια που περιορίζει τη δόση

της όταν πρόκειται να χορηγηθεί με ασφάλεια, αποτελώντας ένα κλινικό πρόβλημα σε ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν συνδυασμένη χημειοθεραπεία. Η σισπλατίνη έχει επίσης και αγγειοσυσταλτική δράση. Μετά τη χορήγηση σισπλατίνης παρατηρούνται διάφορες επιδράσεις, όπως μειωμένη νεφρική ροή αίματος λόγω αγγειοσύσπασης, όπως επίσης και σωληνοπάθεια που μπορεί να οφείλεται στην ενισχυμένη νεφρική πρόσληψη από οργανικούς μεταφορείς. Εκτός από την μείωση του GFR, προκαλείται επιπλέον υποφωσφαταιμία, γλυκοζουρία και υπομαγνησιαμία, απώλεια άλατος, σύνδρομο Fanconi και αναιμία. Η υπομαγνησιαμία οφείλεται σε απώλεια μαγνησίου στα ούρα και από την άλλη μεριά μπορεί να επιδεινώσει τη νεφροτοξικότητα της σισπλατίνης. Στο κλινικό περιβάλλον, η πιο κοινή και σημαντική εκδήλωση νεφροτοξικότητας είναι η ONB, η οποία μπορεί να είναι προοδευτική αλλά ακόμη και μη αναστρέψιμη. Ο επιπολασμός της νεφροτοξικότητας της σισπλατίνης εξαρτάται από τη δόση και τη συχνότητα χορήγησης του φαρμάκου καθώς και από προηγούμενη έκθεση σε σισπλατίνη, τη προϋπάρχουσα νεφρική βλάβη και τη ταυτόχρονη χρήση άλλων νεφροτοξικών παραγόντων. Ως προφύλαξη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, συνιστάται η μείωση της δόσης του φαρμάκου, η διόρθωση της υποογκαιμίας και η αντικατάσταση του φαρμάκου με καρβοπλατίνη ή οξαλιπλατίνη (Montezuma,2020 &Malyszko,2016).

### **3.6.2 Μεθοτρεξάτη**

Η μεθοτρεξάτη (MTX) είναι παράγοντας χημειοθεραπείας και κατασταλτικό του ανοσοποιητικού συστήματος. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου αλλά και των αυτοάνοσων παθήσεων. Οι τύποι καρκίνων έναντι των οποίων χρησιμοποιείται περιλαμβάνουν τους καρκίνους του μαστού, τη λευχαιμία, το καρκίνο του πνεύμονα, το λέμφωμα και το οστεοσάρκωμα. Η ενδοφλέβια χορήγηση υψηλών δόσεων μεθοτρεξάτης για τη θεραπεία κακοηθειών του αίματος αλλά και συμπαγών οργάνων μπορεί να οδηγήσει σε οξεία νεφρική βλάβη, αύξηση των επιπέδων της στο αίμα και συστηματική τοξικότητα. Η μεθοτρεξάτη μεταβολίζεται σχεδόν αποκλειστικά από τους νεφρούς μέσα στις πρώτες 12- 24 ώρες σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ενώ καθίσταται αναγκαία η εφαρμογή μέτρων προστασίας της νεφρικής λειτουργίας. Ο πιο συχνά περιγραφόμενος μηχανισμός νεφροτοξικότητας

της μεθοτρεξάτης είναι η κρυστάλλωσή της στο νεφρικό σωληναριακό αυλό, ωστόσο, έχουν προταθεί και άλλοι μηχανισμοί όπως η στένωση του προσαγωγού τριχοειδούς και οι άμεσες επιδράσεις στα σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα (Πάσχου κ.α,2019). Τα θεραπευτικά μέτρα για την προστασία της νεφρικής λειτουργίας περιλαμβάνουν την εντατική ενυδάτωση και την αλκαλοποίηση των ούρων. Με τον τρόπο αυτό γίνεται προσπάθεια να μειωθούν τα επίπεδά της στο αίμα κάτω από τα όρια τοξικότητας το συντομότερο δυνατό. Παρά τα προτεινόμενα μέτρα, ποσοστό 12% των ασθενών εμφανίζει νεφροτοξικότητα και οξεία νεφρική βλάβη, με αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός φαύλου κύκλου, που οδηγεί στην αύξηση των επιπέδων της μεθοτρεξάτης στον ορό, την περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και την εμφάνιση εκδηλώσεων τοξικότητας από άλλα όργανα και συστήματα. Μόλις εκδηλωθεί η νεφροτοξικότητα, θα πρέπει να ληφθούν άμεσα μέτρα για την αντιμετώπισή της. Η κλασική θεραπεία περιλαμβάνει υψηλές δόσεις φολικού οξέος (λευκοβορίνης). Η λευκοβορίνη είναι το άλας ασβεστίου του τετραϋδροφολικού οξέος. Είναι δραστικός μεταβολίτης του φολικού οξέος και αποτελεί βασικό συνένζυμο για τη σύνθεση των πυρηνικών οξέων κατά την κυτταροτοξική θεραπεία (Πάσχου κ.α,2019 & Kitamura et al.2018).

### **3.7 Διουρητικά φάρμακα**

Τα διουρητικά συχνά δίνονται για τη διατήρηση ή την αύξηση της παραγωγής ούρων σε ασθενείς που παρουσιάζουν οξεία νεφρική βλάβη. Η λογική πίσω από τη χορήγηση διουρητικών είναι ότι μπορεί να προστατεύουν το νεφρό από ισχαιμική βλάβη διατηρώντας μια μη ολιγουρική κατάσταση. Τα διουρητικά της αγκύλης παραμένουν τα πιο χρησιμοποιούμενα διουρητικά για ασθενείς με ONB. Επίσης, τα διουρητικά της αγκύλης μειώνουν τη μεταβολική ζήτηση των νεφρικών σωληναριακών κυττάρων (Karajala et al.2009).

#### **3.7.1 Ωσμωτικά διουρητικά (Μαννιτόλη)**

Η μαννιτόλη είναι μια μεταβολικά αδρανής αλκοόλη με 6 άτομα άνθρακα. Είναι ένα οσμωτικό διουρητικό που χρησιμοποιείται κυρίως για



την μείωση του εγκεφαλικού οιδήματος μετά από χειρουργείο ή τραύμα, μειώνοντας την ενδοκρανιακή πίεση λόγω της αύξησης της διαφοράς οσμωτικής πίεσης μεταξύ του αίματος και του εγκεφαλικού παρεγχύματος και προάγοντας έτσι τη μεταφορά νερού από τον εγκεφαλικό ιστό στο κυκλοφορικό σύστημα. Ο παράγοντας αυτός δρα κυρίως στην αγκύλη του Henle αλλά και το εγγύς σωληνάριο, αποσπώντας νερό από το ενδοκυττάριο διαμέρισμα και αυξάνοντας έτσι τον εξωκυττάριο όγκο. Έχει χρησιμοποιηθεί στη κλινική πράξη για τη πιθανή νεφροπροστατευτική της δράση, προλαμβάνοντας την ONB μέσω της αφαίρεσης των αποφρακτικών σωληναριακών κυττάρων, της αραίωσης νεφροτοξικών ουσιών στο σωληναριακό υγρό ή και της μείωσης της διόγκωσης των σωληναριακών στοιχείων μέσω της οσμωτικής εκχύλισης του νερού (Karajala et al.2009 & Lin et al.2015). Παρόλα αυτά, υπάρχουν ανησυχίες για πιθανή νεφροτοξικότητα της μαννιτόλης λόγω έντονης αγγειοσύσπασης του προσαγωγού αρτηριδίου και ONB σε μεγαλύτερες δόσεις. Οι κατευθυντήριες οδηγίες του KDIGO 2012 δεν δίνουν κάποια σύσταση στο ζήτημα αυτό, επειδή οι περισσότερες ως τώρα μελέτες ήταν αναδρομικές και με ασαφή έκβαση. Τα αποτελέσματα μιας μετανάλυσης δεν έδειξαν καμία βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας ενώ τα επίπεδα κρεατινίνης ορού επηρεάστηκαν αρνητικά από τη χρήση μαννιτόλης σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν σκιαγραφικά. Επιπλέον, η μαννιτόλη μπορεί να προκαλέσει ONB σε ασθενείς που λαμβάνουν μεγαλύτερες δόσεις από εκείνες που μπορούν να απεκκριθούν. Σε ασθενείς στους οποίους συγχρηγείται κυκλοσπορίνη η δόση αυτή αν και δεν έχει πλήρως καθοριστεί είναι αρκετά μικρότερη. Σε τοξικές δόσεις μαννιτόλης παρατηρούνται, υπερκαλιαιμία, υπονατρίαζία, υποασβεστιαζία, οξέωση, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και συνοδό πνευμονικό οίδημα με χαμηλές τιμές αρτηριακής πίεσης. Η μαννιτόλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή ιδίως σε ασθενείς αφυδατωμένους ή με προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία (Lin et al.2015).

### **3.7.2 Διουρητικά αγκύλης (Φουροσεμίδη)**

Η φουροσεμίδη, ένα ισχυρό διουρητικό αγκύλης, χρησιμοποιείται σε διαφορετικά στάδια ONB, εκκρίνεται ενεργά από τα εγγύς σωληνάκια στα ούρα πριν φτάσει στο ανιόν άκρο της αγκύλης του Henle. Η

φουροσεμίδη αποτελεί ένα ασθενές οργανικό οξύ. Καθαίρεται κατά 85% από τους νεφρούς, όπου κατά 50% μεταβολίζεται και κατά το υπόλοιπο 50% αποβάλλεται ως δραστικό μόριο στα ούρα. Συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τη λευκωματίνη (>98%) και μόνο ένα μικρό ποσοστό της διηθείται ελεύθερα στα σπειράματα. Η σύνδεση αυτή διευκολύνει τη σωληναριακή της έκκριση (Karajala et al.2009). Γι' αυτό η μείωση της λευκωματίνης του ορού ή η παρουσία στο αίμα και άλλης ουσίας που συνδέεται με αυτή μειώνει τη σωληναριακή έκκριση και το διουρητικό της αποτέλεσμα. Αυτό μπορεί να ξεπεραστεί αν χορηγηθεί ταυτόχρονα με τη φουροσεμίδη και λευκωματίνη. Τρεις παράμετροι επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα της φουροσεμίδης: α) η συγκέντρωσή της στο διήθημα των ούρων, β) πότε φτάνει στη περιοχή της δράσης της και γ) η απαντητικότητα της περιοχής αυτής στη δράση της. Ειδικότερα η συγκέντρωσή της στα ούρα μειώνεται επί παρουσίας και άλλων οργανικών ανιόντων στο αίμα (τέτοια μπορεί να είναι τα οξέα της ουραιμίας, το ουρικό οξύ), αλλά και φαρμάκων. Επίσης η διουρητική δράση της φουροσεμίδης εξαρτάται από τη φυσιολογική λειτουργία των εγγύς σωληναρίων και της αγκύλης του Henle. Έτσι φαίνεται ότι η βαρύτητα της ONB δείχνει αν ο ασθενής θα απαντήσει σ' αυτή. Μάλιστα βρέθηκε ότι η διουρητική απάντηση στη φουροσεμίδη φαίνεται να έχει αντίστροφη σχέση με τη βαρύτητα της ONB. Εξαιτίας της σύνδεσης της φουροσεμίδης με τη λευκωματίνη και της μεταφοράς της στα εγγύς σωληνάκια, επηρεάζεται η δραστικότητά της από την ποσότητα της λευκωματίνης του ορού. Όμως και η λευκωματουρία επηρεάζει τη δράση της φουροσεμίδης, αφού στο σωληνάριο η λευκωματίνη συνδέεται και πάλι με τη φουροσεμίδη καθιστάμενη αδρανής. Ακόμη, η φουροσεμίδη εκκρίνεται στα εγγύς σωληνάκια, διαμέσου της οδού των οργανικών οξέων και στη συνέχεια δρα στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle. Στην έκκριση η φουροσεμίδη έχει να ανταγωνιστεί στο σημείο αυτό τα οργανικά οξέα της ουραιμίας. Τελικά σε ONB η μειωμένη απάντηση στη φουροσεμίδη πιθανά οφείλεται σε συνδυασμό διαφορετικών μηχανισμών που περιλαμβάνουν τη μειωμένη σωληναριακή της έκκριση και την αμβλυμμένη απάντηση της  $\text{Na}^+-2\text{Cl}^-$   $\text{K}^+$ -ATPάσης της αγκύλης του Henle σ' αυτή (Καλογιαννίδου,2018).

Τοξικότητα: Πέρα όμως από τις ωφέλιμες επιδράσεις της φουροσεμίδης υπάρχουν και παρενέργειες, όπως η ωτοτοξικότητα (εμβοές, ζάλη, βαρηκοΐα) όταν χορηγείται σε μεγάλες δόσεις (1-3,4 gr/24ωρο), οι οποίες

τις περισσότερες φορές είναι παροδικές. Αυτό συμβαίνει επειδή η φουροσεμίδη μεταβολίζεται στους νεφρούς ή αποβάλλεται από αυτούς αναλλοίωτη και είναι προφανές ότι όταν υπάρχει ONB και οι δύο αυτές λειτουργίες υπολείπονται, όποτε το φάρμακο συσσωρεύεται. Σε ασθενείς με σημαντικό βαθμού ONB, που είναι διασωληνωμένοι και κατασταλαμένοι, δόσεις >1000 mg σχετίζονται συχνά με ωτοτοξικότητα, ιδιαίτερα σ' εκείνους που αρχίζουν αιμοκάθαρση καθυστερημένα (Power et al.2010).

Η χρήση της φουροσεμίδης στην πρόληψη ή ακόμη και στη θεραπεία της ONB είναι ευρέως αποδεκτή μεταξύ των ιατρών. Και βέβαια η μη ολιγουρική ONB είναι γνωστό ότι σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση σε σύγκριση με την ολιγουρική. Ο λόγος λοιπόν χρήσης της φουροσεμίδης είναι η πρόληψη της ONB, η διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας, η πρόληψη των επιπλοκών της ONB (υπερυδάτωση, ηλεκτρολυτικές και οξεοβασικές διαταραχές), η αποφυγή της ανάγκης για εξωνεφρική κάθαρση. Η φουροσεμίδη λοιπόν στοχεύει στη μετατροπή της ολιγουρικής σε μη ολιγουρική ONB. Η φουροσεμίδη μπορεί να βελτιώσει τη νεφρική λειτουργία βελτιώνοντας τη ροή των ούρων διαμέσου της έκπλυσης που προκαλεί, παρασέρνοντας σωληναριακά συγκρίματα, έτσι ώστε να περιορίζεται η σωληναριακή απόφραξη. Το γεγονός αυτό μειώνει και την προς τα πίσω διαφυγή του διηθήματος, γεγονός που ως μηχανισμός είναι βέβαιο ότι επιδεινώνει τη νεφρική λειτουργία. Η φουροσεμίδη αναστέλλοντας τη  $\text{Na}^+-2\text{Cl}^- \rightarrow \text{K}^+-\text{ATPάση}$  στην αγκύλη του Henle βελτιώνει την προσφορά  $\text{O}_2$  (μειώνει τις μεταβολικές ανάγκες των σωληναριακών κυττάρων) και καλύπτει έτσι τις ενεργειακές ανάγκες του νεφρικού ιστού, αυξάνοντας την αντίστασή τους στην ισχαιμία (Powell et al.2015). Σε ισχαιμία επίσης η φουροσεμίδη διεγείρει τα κύτταρα του παχέος ανιόντος σκέλους της αγκύλης να παράγουν μεταβολίτες του αραχιδονικού οξέος, οι οποίοι μειώνουν τη δραστηριότητα της  $\text{Na}^+-2\text{Cl}^- \rightarrow \text{K}^+-\text{ATPάσης}$ , οπότε και με τον τρόπο αυτό ασκούν προστατευτική επίδραση στα κύτταρα αυτά, παράλληλα όμως μειώνει τις νεφρικές αγγειακές αντιστάσεις και με τον τρόπο αυτό αυξάνει τη νεφρική ροή αίματος. Αυτό είναι πιθανό να οφείλεται σε αναστολή δράσης της δεϋδρογενάσης των προσταγλανδινών από τη φουροσεμίδη, οπότε μειώνεται η αποδόμηση της PGE2 (ισχυρή αγγειοδιασταλτική προσταγλανδίνη). Σε ορισμένες κλινικές καταστάσεις είναι πιθανό η φουροσεμίδη να ασκεί προστατευτική επίδραση. Έτσι η

χρήση της σε ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό, προστατεύει από την υπερυδάτωση, η οποία όταν υπάρχει επηρεάζει την ανταλλαγή αερίων στους πνεύμονες. Σημειώνεται ότι η  $\text{Na}^+-2\text{Cl}^--\text{K}^+-\text{ATPάση}$  υπάρχει και στους πνεύμονες και η φουροσεμίδα πιθανώς να επηρεάζει τη λειτουργία του κροσσώτου επιθηλίου των αεροφόρων οδών (Power et al.2010 & Καλογιαννίδου,2018). Αυτή η δράση της φουροσεμίδης έμμεσα μπορεί να αποτρέψει την εμφάνιση ONB σε τέτοιους ασθενείς. Η βλάβη που μπορεί να προκαλέσει η φουροσεμίδα οφείλεται στο ότι μειώνει το προφορτίο (υπογκαιμία), αλλά και στην αγγειοδιαστολή από την παράταση της δράσης των PGs που προκαλεί (αναστέλλει τη δράση της προσταγλανδινικής δεϋδρογενάσης), οπότε ενεργοποιείται ο άξονας ρενίνης-αγγειοτενσίνης και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, προκαλώντας αγγειοσύσπαση (Powell et al.2015). Εκτός αυτού η φουροσεμίδα μειώνει τη ροή αίματος στο μυελό, σε σύγκριση με το φλοιό. Αυτά τα δύο σε ασθενείς με σήψη ευθύνονται για αύξηση της συχνότητας της ONB. Ωστόσο η διούρηση που προκαλεί ξεγελά τους ιατρούς και δεν τους επιτρέπει να σκεφτούν άλλες θεραπευτικές παρεμβάσεις. Έτσι η μετατροπή της ολιγουρικής ONB σε μη ολιγουρική από τη φουροσεμίδα συμβάλλει στο να καθυστερεί η διάγνωση της νεφρικής βλάβης και φυσικά κατά τον τρόπο αυτό καθυστερεί και ο χρόνος έναρξης εξωνεφρικής κάθαρσης, με αποτέλεσμα να επηρεάζεται η επιβίωση του ασθενούς (Power et al.2010).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4<sup>ο</sup>

### 4.1 Πρόληψη ONB

Όλοι οι ασθενείς, τόσο κατά την εισαγωγή όσο και κατά τη διάρκεια της παραμονής τους στο νοσοκομείο θα πρέπει να αξιολογούνται τακτικά ως προς τον κίνδυνο ανάπτυξης ONB. Επίσης, η κατάσταση του ενδαγγειακού όγκου θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά όσον αφορά την έλλειψη αλλά και την υπερφόρτωση υγρών (Harty,2014).

	Contrast Induced Nephropathy
Risk factors	Age >60 years, dialysis, kidney transplant, single kidney, renal cancer, renal surgery, HTN on medication, DM, metformin
Screening (At risk pts only)	Outpatient: GFR within 30 d Inpatient: GFR within 24 h
Prevention	<b>GFR ≥ 45: contrast per protocol</b> GFR 30-44: pre-hydrate GFR < 30: non-contrast or alternative study • If necessary → consult radiology
Dialysis pts	HD within 72 h after scan
Repeat studies	Decision is clinical and subjective Insufficient evidence to hold contrast for 24 h
Metformin	GFR ≥ 30: continue metformin GFR < 30 or AKI: hold for 48 h after scan

(Εικόνα 2)(NICE,2019)

Πρόληψη ONB σε ιωδιούχες σκιαγραφικές ουσίες:

- Καλή ενυδάτωση πριν και μετά τη χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών ουσιών σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ONB.
- Χορήγηση υγρών είτε με υπέρτονο διττανθρακικό νάτριο είτε με χλωριούχο νάτριο 0,9%, εάν διατρέχουν ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο, για παράδειγμα, εάν έχουν  $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , εάν έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού ή ακόμη αν χρησιμοποιείται μεγάλος όγκος σκιαγραφικών.

- Να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής των ΑΜΕΑ (αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης) αλλά και των αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης σε ασθενείς τους οποίους χορηγήθηκε σκιαγραφική ουσία και έχουν  $eGFR < 40 \text{ ml/min/1,73m}^2$  (NICE,2019).
- Προτείνεται να χρησιμοποιείται ο χαμηλότερος δυνατός όγκος ιωδιούχων σκιαγραφικών ουσιών σε ασθενείς με κίνδυνο ανάπτυξης ONB.
- Τα δυνητικά νεφροτοξικά φάρμακα όπως τα ΜΣΑΦ και οι αμινογλυκοσίδες θα πρέπει να αποφεύγονται.
- Η μετφορμίνη δεν είναι νεφροτοξική αλλά απεκκρίνεται αποκλειστικά μέσω των νεφρών. Συνεπώς, οι ασθενείς που λαμβάνουν μετφορμίνη και αναπτύσσουν ONB μετά από σκιαγραφικό διατρέχουν κίνδυνο να αναπτύξουν γαλακτική οξέωση λόγω της συσσώρευσης του φαρμάκου (Consalez et al.2019).

Τα βασικά στοιχεία για τη πρόληψη της εμφάνισης ONB είναι η αποφυγή της υποογκαιμίας, των νεφροτοξικών φαρμάκων αλλά και των σκιαγραφικών μέσων. Η προχωρημένη ηλικία αυξάνει την πιθανότητα για ανάπτυξη ONB, καθώς περίπου το 70% των ασθενών με ONB είναι ηλικίας 70 ετών και πάνω. Αυτό συμβαίνει επειδή οι ηλικιωμένοι λαμβάνουν πολλαπλή φαρμακευτική αγωγή λόγω συννοσηρότητας. Μια άλλη σημαντική αιτία ανάπτυξης ONB είναι η αφυδάτωση και οι ηλικιωμένοι ασθενείς με αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου, χρειάζεται να παρακολουθούνται στενά ως προς το ισοζύγιο υγρών αλλά και την επιδείνωση της κατάστασης της υγείας τους. Πολλοί ηλικιωμένοι δυσκολεύονται να διατηρήσουν μια φυσιολογική ικανότητα ενυδάτωσης. Η ακινησία, η αδυναμία, η ακράτεια, η υπνηλία σε συνδυασμό με μειωμένο αίσθημα δίψας, μπορούν να οδηγήσουν σε αφυδάτωση. Τέλος, το νοσηλευτικό προσωπικό πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικό στη μέτρηση των αποβαλλόμενων ούρων των ασθενών, η τιμή των οποίων είναι πιθανό, να μειωθεί κάτω από  $0,5 \text{ ml/kg/h}$  εάν μειωθεί η αρτηριακή τους πίεση (Nursing Times,2015&Joannidis et al.2017).

Από την άλλη πλευρά, έχει υποστηριχθεί, ότι η αξιολόγηση κινδύνου είναι μάταιη, διότι δεν είναι σαφές ποιες παρεμβάσεις στους ασθενείς υψηλού κινδύνου χρειάζεται να εφαρμοστούν και εάν αυτές οι

παρεμβάσεις είναι πραγματικά αποτελεσματικές. Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου ONB θα πρέπει να υποβάλλονται σε αξιολόγηση νεφρικής λειτουργίας κάθε 12 μήνες, τουλάχιστον 30 ημέρες πριν από την έκθεση και 2 έως 3 ημέρες μετά την έκθεση σε παράγοντα που ενέχει κίνδυνο ONB, προκειμένου να καθοριστεί και να τροποποιηθεί το προφίλ κινδύνου. Η αξιολόγηση νεφρικής λειτουργίας θα πρέπει να περιλαμβάνει το ιστορικό ONB, την εκτίμηση της αρτηριακής πίεσης, το επίπεδο sCr και τη λίστα φαρμάκων. Μετά από μια οξεία έκθεση σε νεφροτοξικά φάρμακα, σκιαγραφικά ή χειρουργική επέμβαση, τα φάρμακα είναι απαραίτητο να προσαρμοστούν, οι περαιτέρω νεφροτοξικές εκθέσεις θα πρέπει να ελαχιστοποιηθούν καθώς και οι επιπλοκές να παρακολουθούνται. Τέλος, η βασική πρόληψη της ONB παραμένει η βελτιστοποίηση της αιμοδυναμικής κατάστασης και του όγκου (Gameiro et al.2020).

#### 4.2 Τρόποι θεραπείας

Υπάρχει μια αμφισβήτηση ως προς το ποια είναι η βέλτιστη μέθοδος θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης. Η επιλογή βασίζεται κυρίως στη διαθεσιμότητα και την εμπειρία σε μια συγκεκριμένη θεραπεία και στην αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς. Ωστόσο, τα βασικά κριτήρια είναι η ανουρία, η υπερκαλιαιμία, η μεταβολική οξέωση, η υπερφόρτωση όγκου, η σοβαρή αζωθαιμία και οι κλινικές επιπλοκές της ουραιμίας, όπως η εγκεφαλοπάθεια, η περικαρδίτιδα ή η νευροπάθεια (Gameiro et al.2020).

(Πίνακας 5) Τύποι θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης για ασθενείς με ONB(KDIGO,2012).

MODALITY	ΡΥΘΜΙΣΗ ONB	ΠΛΕΟΝΕΚΤΗ-ΜΑΤΑ	ΜΕΙΟΝΕΚΤΗ-ΜΑΤΑ
IHD	Αιμοδυναμικά σταθερή	Ταχεία απομάκρυνση τοξινών και χαμηλού μοριακού βάρους, επιτρέπει τη διακοπή λειτουργίας για διαγνωστικές και θεραπευτικές	υπόταση με ταχεία απομάκρυνση υγρών, ανισορροπία αιμοκάθαρσης με κίνδυνο εγκεφαλικού οιδήματος, τεχνικά πιο περίπλοκη και

		διαδικασίες, μειωμένη έκθεση σε αντιπηκτικά, χαμηλότερο κόστος από το CRRT	απαιτητική
<b>CRRT</b>	Αιμοδυναμικά ασταθής, ασθενείς με κίνδυνο αυξημένης ενδοκρανιακής πίεσης	Συνεχής απομάκρυνση τοξινών, αιμοδυναμική σταθερότητα, εύκολος έλεγχος της ισορροπίας υγρών, καμία αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης, μηχανήματα φιλικά προς τον χρήστη	Πιο αργή κάθαρση τοξινών, ανάγκη για παρατεταμένη αντιπηκτική αγωγή, ακινητοποίηση ασθενούς, υποθερμία, αυξημένο κόστος
<b>SLED</b>	Αιμοδυναμικά ασταθής	πιο αργή απομάκρυνση όγκου και διαλυμένης ουσίας, αιμοδυναμική σταθερότητα, επιτρέπει τη διακοπή λειτουργίας για διαγνωστικές και θεραπευτικές διαδικασίες, μειωμένη έκθεση στα αντιπηκτικά	Πιο αργή κάθαρση τοξινών, τεχνικά πιο περίπλοκο και απαιτητικό
<b>PD</b>	Αιμοδυναμικά ασταθής, δύσκολη πρόσβαση, ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο αυξημένης ενδοκρανιακής πίεσης	Αιμοδυναμική σταθερότητα, χωρίς αντιπηκτικά, δεν χρειάζεται αγγειακή πρόσβαση, χαμηλότερο κόστος, σταδιακή απομάκρυνση τοξινών	κακή κάθαρση σε υπερκαταβολικούς ασθενείς, απώλεια πρωτεΐνης, δεν υπάρχει έλεγχος του ρυθμού απομάκρυνσης υγρών, κίνδυνος περιτονίτιδας, υπεργλυκαιμία, απαιτεί ανέπαφη περιτοναϊκή κοιλότητα, εξασθενεί τη διαφραγματική κίνηση, δυναμικό για αναπνευστικά προβλήματα



---

CRRT:continuous renal replacement therapy, IHD: intermittent hemodialysis, PD: peritoneal dialysis, SLED: sustained low efficiency dialysis

Η CRRT είναι η πιο κοινή μορφή νεφρικής υποστήριξης που παρέχεται σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς επειδή παρέχει καλύτερο έλεγχο του όγκου και διόρθωση ηλεκτρολυτών διατηρώντας παράλληλα την αιμοδυναμική σταθερότητα. Οι οδηγίες του KDIGO συνιστούν τη χρήση CRRT και HD ως συμπληρωματικές θεραπείες, αν και η CRRT θα πρέπει να ευνοείται σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς και σε ασθενείς με αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση. Σύμφωνα με τις οδηγίες KDIGO η θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης είναι σημαντικό να ξεκινάει όταν υπάρχουν απειλητικές για τη ζωή μεταβολές στο ισοζύγιο υγρών, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας και συνιστάται να λαμβάνεται υπόψη το ευρύτερο κλινικό πλαίσιο και οι εργαστηριακές τιμές κατά τη λήψη της απόφασης (Gameiro et al.2020).

## ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Ανακεφαλαιώνοντας, η ONB επιφέρει διαταραχή της φυσιολογικής λειτουργίας των νεφρών οδηγώντας σε αδυναμία επιτέλεσης των βασικών λειτουργιών τους. Χαρακτηρίζεται από υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα, ιδιαίτερα στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς.

Μέχρι σήμερα εκτός από την NGAL, όλοι οι υπόλοιποι βιοδείκτες δεν έχουν μελετηθεί επισταμένως όσον αφορά τη πρόβλεψη της ανάπτυξης ONB. Ωστόσο, το ερώτημα είναι εάν ένας βιοδείκτης από μόνος του είναι ικανός για τη πρόβλεψη ONB ή ένας συνδυασμός τέτοιων δεικτών θα είχε καλύτερη απόδοση. Η πρόωπη ανίχνευση ONB από νέους βιοδείκτες, θα μπορούσε να οδηγήσει σε έγκαιρες παρεμβάσεις για τη πρόληψη των καταστροφικών επιπλοκών της ONB στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Επίσης, είναι αναγκαία η πραγματοποίηση μελετών για την επικύρωση του ρόλου καθενός βιοδείκτη ξεχωριστά στη διαδικασία λήψης κλινικών αποφάσεων σχετικά με τη πρωιμότερη υλοποίηση πιο επιθετικών παρεμβάσεων.

Το μείζον πρόβλημα στο σχεδιασμό αποτελεσματικών μέτρων πρόληψης έναντι της νεφροπάθειας από νεφροτοξικά φάρμακα είναι η ελλιπής γνώση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που την προκαλούν. Σήμερα η πρακτική όσον αφορά στην πρόληψη περιλαμβάνει αρχικά την αναγνώριση των ασθενών υψηλού κινδύνου, στους οποίους πρέπει πάντα να εξετάζεται η δυνατότητα εφαρμογής μιας εναλλακτικής διαγνωστικής μεθόδου χωρίς τη χρήση νεφροτοξικών φαρμάκων. Εάν αυτό δεν είναι δυνατόν, εφαρμόζουμε τα μέτρα πρόληψης που ως σήμερα θεωρούνται αποτελεσματικά και είναι η ενυδάτωση, η διακοπή λήψης δυνητικά νεφροτοξικών φαρμάκων και η χρήση της ελάχιστης δυνατής δόσης σκιαγραφικού, η οποία θα μπορέσει να δώσει διαγνωστικό αποτέλεσμα. Επιπλέον, στην πλειονότητα πάντως, των περιπτώσεων εκδήλωσης νεφροτοξικότητας από αντι-ικό φάρμακο, η διακοπή χορήγησής του αποτελεί αποτελεσματικό τρόπο αποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας.

Κάνοντας ανασκόπηση των τρεχουσών βιβλιογραφικών δεδομένων, βρίσκει πλέον κανείς κατευθυντήριες γραμμές χορήγησης νεφροτοξικών

φαρμάκων, σε ύπαρξη διαφόρου βαθμού νεφρικής ανεπάρκειας. Κλινικές μελέτες ελλείπουν για πολλά φάρμακα και κάποιες πρώιμες συστάσεις πιθανόν να τύχουν σχετικής αναθεώρησης στο μέλλον.

Επιπρόσθετα, η χρήση διουρητικών φαρμάκων μπορεί να διευκολύνει τη μετάβαση σε μη ολιγουρική νεφρική βλάβη, ωστόσο, υπάρχουν ελάχιστα στοιχεία που να υποδεικνύουν ότι η χρήση διουρητικών αγκύλης μειώνει τη θνησιμότητα, την ανάγκη για αιμοκάθαρση ή αυξάνει την πιθανότητα αποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Επιπλέον, υπάρχουν ορισμένα δεδομένα που υποδηλώνουν ότι τα διουρητικά υπό ορισμένες συνθήκες μπορεί να είναι επιβλαβή. Επομένως, τα διουρητικά δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για τη πρόληψη ή την θεραπεία της ONB.

Κλείνοντας, είναι απαραίτητο να τονιστεί, ότι ακόμα και αν εφαρμοστούν όλα τα μέτρα πρόληψης, η νεφρική βλάβη παραμένει ως δυνητικός κίνδυνος, μετά τη χορήγηση νεφροτοξικών φαρμάκων.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

### Ελληνική βιβλιογραφία

1. Καλογιαννίδου Ελληνική Νεφρολογία 2018, 30(1):66-73
2. Καραθανάση Δημητρίου Διδακτορική διατριβή, Λάρισα, 2019 Οξεία νεφρική βλάβη μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση – διαγνωστική αξία βιοδεικτών
3. Καρδάκου Ιωάννου Διδακτορική διατριβή, Λάρισα, 2014 Η μελέτη των μοριακών δεικτών της ONB στο πλάσμα και στα ούρα κατά την εξωσωματική λιθοτριψία
4. ΚόκκορηςΣτ. Διδακτορική διατριβή, 2013, Βιοδείκτες ONB σε ασθενείς της ΜΕΘ
5. ΚόκκορηςΣτ. κ.α Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2012, 29(5):550-561
6. Κοτσοβόλης Γ. και Λαζαρίζου Π. 2016, θέματα αναισθησιολογίας και εντατικής Ιατρικής
7. Μάτζιου & Μεγαπάνου, 2016, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, Νεφρολογική Νοσηλευτική
8. Πάλλη Ελένη Διδακτορική διατριβή, Λάρισα, 2018 Η επίδραση των ενδοφλέβιων σκιαγραφικών στη νεφρική λειτουργία των βαρέων πασχόντων ασθενών της ΜΕΘ
9. ΠαπαδάκηςΣ. Και ΝτούρακηςΣ. 2016, Archives of Hellenic Medicine 33(1):22-38
10. Πάσχου Σ. κ.α 2019 Ελληνική Νεφρολογία 31(1):45-52
11. Πιπλή κ.α 2011, Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 28(3):307-316
12. Πιπλή Χρ. Διδακτορική διατριβή Αθήνα, 2014 Η τεκμηρίωση των ενδείξεων και της αποτελεσματικότητας της συνεχούς αιμοδιαδιήθησης στον ασθενή της ΜΕΘ
13. Σαμπατάκου Ε. 2003, Αρχείο Ελληνικής Ιατρικής, 20(4):356-383
14. Σόμπολος Κ. 2013, Ελληνική Νεφρολογία 25:17-22
15. Στεφανίδης Ι. 2020, Θέματα Νεφρολογίας, εκδόσεις Νέον
16. Σωτηρακόπουλος Ν. 2009, Ελληνική Νεφρολογία 21(4):302-315

## Ξένη Βιβλιογραφία

17. American Journal of Kidney Diseases, 2005, vol 45, No 5, 804-817
18. Armstrong James et al. 2020, BMJ Case Report
19. Awdishu et al. 2017, BMC Nephrology 18:124
20. Blanco Victoria et al. 2019, MDPI Healthcare 7:10
21. Consalez et al. 2019, ELSEVIER, Pharmacology and Therapeutics 200:1-12
22. Davenport Matthew S. 2020, Kidney Medicine 1-9
23. Drozdal Sylwester et al. 2021, British Pharmacological Society
24. Feehally John et al. 2019, Comprehensive Clinical Nephrology, sixth edition
25. Francis and Taylor, 2020, Renal Failure, vol.42, No 1, 154-165
26. Gameiro et al. 2020, Journal of Clinical Medicine 9,1704
27. Guillherme et al. 2018, NSAID Nephropathy, 41(1):124-130
28. Harty John, 2014, The Ulster Medical Society, 83(3):149-157
29. Izzedine et al. 2017, Kidney International Report, 2:504-514
30. Joannidis et al. 2017, Springer, Intensive Care Medicine
31. Karajala et al. 2009, Anesthesiologica 75:251-7
32. KDIGO Kidney International Supplement, 2012, vol.2, Issue 1
33. Kellum John et al. 2021, Intensive Care Medicine 47:835-850
34. Khalili et al. 2013, Department of Clinical Pharmacy, vol.51, No12
35. Killeen Anthony, 2017, Abbott, Kidney Learning Guide Series
36. Kitamura et al. 2018, Renal Replacement Therapy, 4:39
37. Kwiatkowska Ewa, 2021, International Journal of Molecular Sciences
38. Lameire et al. 2014, CKJ, Nephrotoxicity of recent anti-cancer agents, 7:11-22
39. Leowattana, 2019 Bentham Science Publishers, 19:1-8
40. Lewis et al. 2016, Journal of Intensive Care Medicine, vol.31(3):164-176
41. Lin et al. 2015, Medicine Observation Study vol.94, No 47
42. Mahon Althea et al. 2013, Oxford Handbook of Renal Nursing, Oxford University Press
43. Malyszko et al. 2016, Nephrology Dialysis Transplantation, 1-12
44. Marchandise et al. 2017, British Journal of Clinical Pharmacology, 83:1341-1349

45. Mattos et al. 2000, American Journal of Kidney Diseases vol.35, No2, 333-346
46. Mohorn et al. 2017, CCSAP, book 2, Renal Pulmonary Critical Care
47. Montezuma Gabriel, 2020, Drug induced nephrotoxicity, article
48. Morales Alvarez, 2020, Adv.ChronicKidney Diseases, 27(1):31-37
49. MorganEdwardetal. 2012, κλινική αναισθησιολογία, 4<sup>η</sup> έκδοση, a Lange Medical Book
50. Naughton Cynthia, 2008, Article in American family physician
51. Nice, 2019, National Institute for Health and Care Excellence
52. Nursing Times article, 2015, vol.111, No30/31
53. Patel et al. 2020, World Journal Clinical Oncologica, 11(4):169-204
54. Pickkers et al. 2021, Springer, Intensive Care Medicine 47:835-8850
55. Powell et al. 2015, Journal of the American Society of Nephrology, 26:1755-1764
56. Power et al. 2010, The Association of Anesthetists of Great Britain and Ireland, 65:283-293
57. Rayner et al. 2017, Springer, Kidney Anatomy and Physiology
58. Sabatino David, 2020, Journal of Renal Injury Prevention
59. Sandozi et al. 2019, International Journal of Nephrology and Kindey Failure, vol.5, Issue 2
60. Silva et al. 2014, Elsevier, Journal of Hematology and Hemotherapy 36(5):363-368
61. Steddon Simon et al. 2014, Oxford Handbook of Nephrology and Hypertension, second edition
62. Sunny et al. 2014, International Journal of Nephrology and Renovascular Diseases, 7:457-468
63. Tanner George, 2018, Renal Physiology and Body Fluids, Kidney Function, chapter 22
64. Teo et al. 2017, Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology 31:331-334
65. Terada et al. 2020, Springer, Acute Kidney Injury and Regenerative Medicine
66. Van Straaten, 2015, Springer, Acute Nephrology for the Critical Care Physician

67. Wen et al. 2012, Nephrology Dial. Transplant, 27:3100-3109
68. Williams et al. 2006, Advances in Chronic Kidney Diseases, vol.13, No1, 47-55
69. Zeidel et al, 2016, ASN, Clinical Journal of the American Society of Nephrology
70. Zhang et al. 2017, BMC Nephrology 18:256