

بررسی تاثیر داروی آتورواستاتین در آسیب کلیوی ناشی از داروی سیس پلاتین

علی رجایی^۱، نسرين نامداری^{۲*}، علیرضا رضوانی^۲، مهدی دهقانی^۲

^۱ دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

^۲ گروه خون شناسی و انکولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

*نویسنده مسئول: گروه خون شناسی و انکولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران. ایمیل: sonanamdari@yahoo.com

دریافت: ۱۴۰۳/۰۳/۳۰ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۶/۳۰

چکیده

مقدمه: آسیب کلیوی ناشی از سیس پلاتین یک عامل بزرگ محدودکننده در استفاده از این دارو در بیماران با تومورهای توپر است.

اهداف: در این مطالعه به صورت آینده نگر تاثیر داروی اتورواستاتین در پیشگیری از آسیب کلیوی ناشی از سیس پلاتین را در انسان بررسی کردیم.

مواد و روش ها: ۳۰ بیمار وارد مطالعه شدند. در گروه کنترل داروی اتورواستاتین با دوز ۴۰ میلی گرم و در گروه پلاسبو داروی پلاسبو از یک ساعت قبل از تجویز داروی سیس پلاتین برای بیماران شروع شد و تا هفت روز ادامه داده شد. نمونه خون بیماران برای بررسی سطح کراتینین و منیزیم و پتاسیم و اوره در روزهای صفر، هشت و ۲۱ جمع آوری شد.

نتایج: بررسی میزان تغییرات فیلتراسیون گلومرولی (GFR) در هر دو گروه در روز هشت نشان داد که GFR به طور معنی داری در گروه پلاسبو کاهش یافته (کاهش از $27/96 \pm 77/22$ در روز اول به $19/9 \pm 64/25$ در روز هشت) ($P\text{-value} = 0/016$)، ولیکن کاهش GFR در گروهی که داروی اتورواستاتین دریافت کرده بودند از نظر آماری معنی دار نبود (کاهش از $19/73 \pm 69/59$ در روز اول به $21/43 \pm 64/23$ در روز هشت) ($P\text{-value} = 0/125$).

نتیجه گیری: اتورواستاتین ممکن است در پیشگیری از آسیب کلیوی ناشی از داروی سیس پلاتین موثر باشد.

واژگان کلیدی: سیسپلاتین، اتورواستاتین، نارسایی کلیوی، میزان فیلتراسیون گلومرولی

۱. مقدمه

اکسیداتیو و آسیب عروقی کلیه عنوان شده است (۴). آزاد شدن سیتوکین های مختلف در این فرایند در مطالعات مختلف نشان داده شده است (۱۶). در کنار آن آزاد شدن رادیکال های آزاد اکسیژن (ROS) و مهار آنتی اکسیدان ها ممکن است در آسیب کلیوی نقش داشته باشند (۱۷).

علی رغم روش های پیشگیری کننده نظیر هیدراتاسیون با سالین و تجویز همزمان مانیتول، شاهد آسیب کلیوی ناشی از این دارو هستیم (۳) و به همین دلیل نیاز به انجام استراتژی های جدید است.

بعضی از پژوهشگران از داروهای استاتین به عنوان عامل پیشگیری کننده در آسیب کلیوی ناشی از دارو با مطرح کردن مکانیزم هایی نظیر اثرات ضد التهابی، افزایش سطح نیتریک اکسید در اندوتلیوم و کاهش ایسکمی استفاده کرده اند (۱۸، ۱۹). داروهای اتورواستاتین، پراواستاتین و سیمواستاتین در مطالعات حیوانی استفاده شده اند و نتایج ضد و نقیضی داشته اند (۲۵-۲۰).

داروی سیسپلاتین در دسته داروهای سیتوتوکسیک است که از سال ۱۹۷۸ در درمان سرطان های توپر و بدخیمی های خونی به تنهایی یا در ترکیب با سایر داروها استفاده می گردد (۱-۳). مهمترین فاکتور محدودکننده در استفاده از این دارو، آسیب کلیوی است که در یک سوم بیماران بعد از مصرف دوز $100 - 50 \text{ mg/m}^2$ رخ می دهد (۴-۶).

آسیب کلیوی ناشی از سیس پلاتین وابسته به دوز، مدت و تناوب مصرف دارو است (۷، ۸). بیماران با سطح پلاسمايي بالاتر (۹)، دوز تجمعی بیشتر (۱۰)، سن بالاتر، بیماری قلبی، فشارخون بالا، سطح پایین آلبومین، بیماری زمینه ای کلیوی و مصرف همزمان داروهای نفروتوکسیک (۱۱، ۱۲) بیشتر به نارسایی کلیوی در زمینه مصرف سیس پلاتین مستعد هستند.

معمولاً ده روز بعد از تجویز سیس پلاتین، میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR) به میزان ۲۰ - ۴۰ درصد کاهش یافته و به دنبال آن بیمار دچار هیپومنیزمی و هیپوکالمی و افزایش کراتینین می شود (۱۵-۱۳).

مکانیزم های مختلفی در آسیب کلیوی ناشی از داروی سیس پلاتین شامل ایجاد آپوپتوز، التهاب، هیپوکسی، استرس

۲. اهداف

در این مطالعه تصمیم بر آن شد تا اثر داروی آتورواستاتین در پیشگیری از آسیب کلیوی ناشی از داروی سیس پلاتین در انسان بررسی گردد. هدف مطالعه بررسی تغییرات میزان GFR بعد از تجویز تک‌دوز داروی سیس پلاتین و تاثیر داروی آتورواستاتین در پیشگیری از افت GFR است.

۳. مواد و روش‌ها

۱.۳. طراحی مطالعه

مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی و دوسوکور انجام شده است. بیماران با نسبت یک به یک در دو گروه کنترل و مداخله به روش تصادفی سازی بلوک بندی (Random blocks of four subjects) قرار گرفتند. مطالعه از اردیبهشت ماه ۱۳۹۹ تا فروردین ۱۴۰۰ در بیمارستان امیر وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شیراز انجام گردید.

پروتکل درمانی و فرم رضایت آگاهانه از بیماران در کمیته اخلاق دانشکده علوم پزشکی شیراز قبل از شروع مطالعه با کد IR.SUMS.MED.REC.1398.024 تصویب شد. این مطالعه در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران با کد IRCT20140605017982N2 ثبت گردید.

پیش از شروع مطالعه روند مطالعه به شرکت کنندگان توضیح داده شد و تمامی بیمارانی که تمایل به شرکت در مطالعه داشتند قبل از ورود به مطالعه، فرم رضایت آگاهانه را امضا نمودند. در صورتی که بیمار تمایل به ادامه مطالعه نداشت به صورت اختیاری مجاز به ترک مطالعه بود.

۲.۳. شرکت کنندگان

بیماران با تومورهای توپر تازه تشخیص داده شده، که کاندید درمان با داروی سیس پلاتین با دوز 75 mg/m^2 - ۵۰ به تنهایی یا در ترکیب با داروی دیگر بودند، وارد مطالعه شده و به دو گروه تقسیم شدند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل: بیماران با تومورهای توپر که کاندید دریافت داروی سیس پلاتین بوده و (۱) سن آنها بین ۱۸ تا ۶۰ سال باشد، (۲) کراتینین بیماران زیر 1.5 باشد و (۳) GFR بیماران بالای 60 mL/min باشد. بیماران با سابقه دریافت سیس پلاتین، با سابقه قبلی شیمی درمانی و تجویز همزمان داروی نفروتوکسیک وارد مطالعه نشدند.

۳.۳. طراحی مطالعه

داروی سیس پلاتین در 500 سی سی سرم نرمال سالین حل شده و طی یک ساعت به بیماران هر دو گروه به صورت

داخل وریدی تجویز گردید. قبل از تجویز داروی سیس پلاتین به هر دو گروه، مانیتول به میزان 25 گرم تجویز شد. بعد از اتمام تزریق داروی سیس پلاتین، بیماران با سرم نرمال سالین به میزان 1000 سی سی هیدراته شدند. داروی ضد تهوع در هر دو گروه شامل دگزامتازون به میزان 8 میلی گرم، گرانسترون به میزان 3 میلی گرم و اپریتانت به میزان 125 میلی گرم بود که همگی قبل از شیمی درمانی برای بیماران شروع شد. داروی اپریتانت به میزان 80 میلی گرم روزانه در دو روز بعد از شیمی درمانی ادامه پیدا کرد.

شرکت کنندگان، یک ساعت قبل از تجویز سیس پلاتین، داروی پلاسبو یا آتورواستاتین را با دوز 40 میلی گرم روزانه دریافت کردند و سپس داروی آتورواستاتین یا پلاسبو تا روز هفتم بعد از تجویز شیمی درمانی ادامه پیدا کرد. قرص های پلاسبو از نظر رنگ، شکل، سایز و بسته بندی کاملاً شبیه به قرص های آتورواستاتین بودند.

بررسی آزمایش های اوره، میزان نیروژن اوره خون (BUN)، کراتینین، پتاسیم و منیزیم در سه نوبت شامل روز صفر (قبل از تجویز سیس پلاتین)، روز ۸ و روز ۲۱ بعد از تجویز سیس پلاتین انجام شد و میزان GFR براساس فرمول کوکرافت محاسبه گردید (۲۶).

۴.۳. روش های آماری

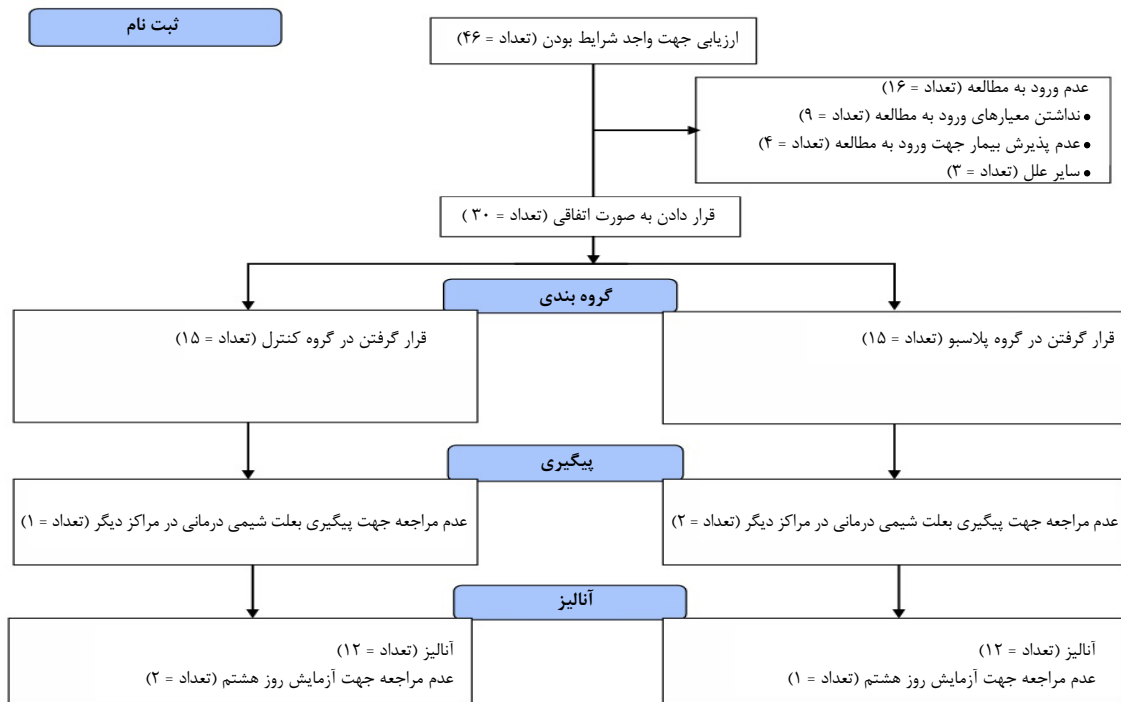
بیماران به روش تصادفی سازی بلوک بندی (random blocks of four subjects) به دو گروه تقسیم شدند. تصادفی سازی توسط دستیار انجام گردید و تنها ایشان از تصادفی سازی اطلاع داشتند. توزیع نرمال با استفاده از آزمون Shapiro-Wilk ارزیابی شد. برای مقایسه اطلاعات پایه بین دو گروه از دو آزمون independent t-test و Mann Whitney U-test استفاده گردید. بررسی متغیرها و آزمایش های آزمایشگاهی در طول مطالعه با استفاده از آزمایش ANOVA انجام شد. آنالیز آماری توسط نرم افزار SPSS (version 24) صورت پذیرفت. از نظر آماری مقدار P-value کمتر از 0.05 معنی دار در نظر گرفته شد. براساس مطالعه زیر، حجم نمونه با استفاده از Med Calc. statistical software محاسبه شد. حجم نمونه در هر گروه ده نفر برآورد شد.

۴. نتایج

بعد از بررسی ۴۶ بیماری که جهت دریافت داروی سیس پلاتین مراجعه کرده بودند، ۱۶ بیمار به علت نداشتن معیارهای ورود به مطالعه وارد مطالعه نشدند و مطالعه با ۳۰ بیمار آغاز گردید.

سه بیمار در گروه کنترل و سه بیمار در گروه پلاسبو به علت عدم همکاری در انجام مطالعه در حین درمان از مطالعه حذف شدند. در نهایت ۱۲ بیمار (۱۰ مرد و دو زن) در گروه آتورواستاتین

گروه A) و ۱۲ بیمار (۸ مرد و ۴ زن) در گروه پلاسبو (گروه B) باقی ماند (تصویر ۱).



تصویر ۱. فلودیگزام کانسورت بیماران شرکت کننده در مطالعه

$P\text{-value} = ۰/۵۲$ ، پتاسیم $P\text{-value} = ۰/۲۴$ ، منیزیم $P\text{-value} = ۰/۳۳$ و GFR $P\text{-value} = ۰/۳۳$. بین دو گروه پلاسبو و آتورواستاتین در روز هشتم و ۱۲ام مطالعه مشاهده نشد (جدول ۲).

میانگین سنی بیماران در گروه A و گروه B به ترتیب ۱۲/۳۶ و $۶۰/۲ \pm ۵۶/۳۶$ بود $P\text{-value} = ۰/۳$. اطلاعات پایه‌ای مربوط به هر دو گروه در جدول ۱ مندرج گردید. تفاوت معنی داری از نظر میزان اوره $P\text{-value} = ۰/۸۳$ ، کراتینین $۰/۴۳$

جدول ۱. ویژگی‌های پایه و داده‌های پاراکلینیکی بیماران

P-Value	دارو				متغیرها
	پلاسبو		آتورواستاتین		
	انحراف استاندارد	میانگین	انحراف استاندارد	میانگین	
۰/۲۱۵ الف					جنسیت
	۸		۱۰		مرد
	۴		۲		زن
۰/۳۰۳ ب	۵۶/۶	۵۶/۳۶	۱۲/۳۶	۶۰/۲۰	سن (سال)
۰/۹۶۵ پ	۵/۸۷	۷۱/۹۷	۷/۴۱	۷۱/۱۶	دوز سیس پلاتین (mg/m ²)
۰/۵۰۵ ت	۵/۴۰	۱۶/۳۳	۶/۴۵	۱۵/۴۳	اوره
۰/۴۷۸ ث	۰/۲۳	۰/۹۹	۰/۱۴	۱/۰۴	کراتینین
۰/۰۳۵ ج	۰/۳۲	۴/۰۱	۰/۴۳	۴/۳۳	پتاسیم
۰/۹۶۰ ح	۰/۲۹	۱/۹۵	۰/۲۱	۱/۹۵	منیزیم
۰/۵۶۱ خ	۲۷/۹۶	۷۷/۲۲	۱۹/۷۳	۶۹/۵۹	میزان فیلتراسیون گلومرولی

الف: آزمون دقیق فیشر.

ب: آزمون یومن-ویتنی (یا آزمون U من-ویتنی).

ج: آزمون نمونه‌های مستقل.

جدول ۲. سطح سرمی اوره، کراتینین، منیزیم و پتاسیم و میزان فیلتراسیون گلومرولی در روزهای یکم، هشتم و بیستم

P-Value	روز بیستم		روز هشتم		روز یکم		متغیر ها و روش درمان
	انحراف استاندارد	میانگین	انحراف استاندارد	میانگین	انحراف استاندارد	میانگین	
اوره							
۰/۸۳۶	۳/۶۹	۱۳/۱۷	۶/۴۳	۲۰/۲۰	۶/۴۵	۱۵/۴۳	آتورواستاتین
	۴/۴۱	۱۴/۸۳	۵/۸۰	۱۹/۶۴	۵/۴۰	۱۶/۳۳	پلاسبو
	کراتینین						
	۰/۱۶	۱/۰۶	۰/۱۸	۱/۱۵	۰/۱۴	۱/۰۴	آتورواستاتین
۰/۴۳۴ الف	۰/۲۲	۱/۰۷	۰/۳۰	۱/۱۸	۰/۲۳	۰/۹۹	پلاسبو
	پتاسیم						
۰/۵۲۳	۰/۴۱	۴/۲۵	۰/۴۸	۴/۰۷	۰/۴۳	۴/۳۳	آتورواستاتین
	۰/۵۲	۴/۱۹	۰/۴۲	۳/۹۲	۰/۳۲	۴/۰۱	پلاسبو
منیزیم							
۰/۲۴۶	۰/۱۹	۱/۹۸	۰/۲۷	۱/۸۵	۰/۲۱	۱/۹۵	آتورواستاتین
	۰/۱۵	۲/۰۱	۰/۲۱	۱/۹۷	۰/۲۹	۱/۹۵	پلاسبو
میزان فیلتراسیون گلومرولی							
۰/۳۳۳ الف	۲۰/۹۷	۷۲/۳۱	۲۱/۴۳	۶۴/۲۳	۱۹/۷۳	۶۹/۵۹	آتورواستاتین
	۱۹/۴۴	۷۰/۶۲	۱۹/۹۰	۶۴/۲۵	۲۷/۹۶	۷۷/۲۲	پلاسبو

الف Greenhouse-Geisser (تحلیل واریانس دوطرفه با اندازه‌گیری‌های مکرر).

تغییرات فیلتراسیون گلومرولی در گروه آتورواستاتین از $۱۹/۷۳ \pm ۶۹/۵۹$ در روز اول مطالعه به $۲۱/۴۳ \pm ۶۴/۲۳$ در روز هشتم کاهش یافت، که از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P\text{-value} = ۰/۱۲$). در این مطالعه هیچگونه عارضه‌ای توسط بیماران گزارش نشد (جدول ۳).

برای ارزیابی تاثیر داروی آتورواستاتین در جلوگیری از آسیب کلیوی ناشی از داروی سیس‌پلاتین، میزان GFR در روز هشتم مطالعه با روز اول مطالعه درون هر گروه مقایسه گردید. کاهش معنی‌دار GFR در روز هشتم نسبت به روز اول درمان، در گروه پلاسبو مشاهده شد. GFR از $۲۷/۹۶ \pm ۷۷/۲۲$ به $۱۹/۷۳ \pm ۶۹/۵۹$ کاهش یافت ($P\text{-value} = ۰/۰۱$).

جدول ۳. بررسی میزان تغییرات فیلتراسیون گلومرولی در روز یکم و هشتم درون هر گروه

P-Value	روز هشتم		روز یکم		متغیر و روش درمان
	انحراف استاندارد	میانگین	انحراف استاندارد	میانگین	
۰/۱۲۵ الف	۲۱/۴۳	۶۴/۲۳	۱۹/۷۳	۶۹/۵۹	آتورواستاتین
۰/۰۱۶	۱۹/۹۰	۶۴/۲۵	۲۷/۹۶	۷۷/۲۲	پلاسبو

الف آزمون رتبه‌های علامت‌دار ویلکاکسون.

دارو رخ می‌دهد. اقدامات پیشگیرانه برای جلوگیری از نارسایی کلیوی و امکان ادامه درمان با داروی سیس‌پلاتین با دوز موثر بسیار مهم است.

در این پژوهش، شایع‌ترین بدخیمی در هر دو گروه سرطان ریه بوده و بعد از آن سرطان مثانه و سرطان مری قرار داشت.

۵. بحث

آسیب کلیوی ناشی از داروی سیس‌پلاتین، ابتدا با کاهش GFR شروع شده و در نهایت با تجویز دوزهای مکرر دارو، نارسایی کلیوی رخ داده که منجر به قطع دارو می‌گردد. بهبودی آسیب کلیوی معمولاً دو تا چهار هفته بعد از قطع

به صورت وابسته به دوز باعث حفاظت در برابر آسیب کلیوی ناشی از سیس پلاتین می گردد.

در مطالعه دیگری توسط Rasha و همکاران (۲۲) تاثیر دو داروی رزواستاتین و سیموآستاتین علیه آپوپتوز و التهاب در آسیب کلیوی ناشی از سیس پلاتین در موش بررسی شد. هر دو دارو به صورت معنی داری باعث افزایش عملکرد کلیه و وزن کلیه شدند. در این مطالعه، داروهای مهارکننده آنزیم هیدروکسی متیل گلوآریل کوآنزیم ردوکتاز (HMG-CoA) ده روز قبل از تجویز سیس پلاتین شروع شده بود.

بر اساس مطالعات حیوانی انجام شده، به نظر می رسد داروهای استاتین با مکانیزم های مختلف ضدالتهابی باعث جلوگیری از آسیب کلیوی ناشی از سیس پلاتین می شوند. در مطالعه ما، میزان افت GFR در بیمارانی که داروی آتورواستاتین مصرف کرده بودند، کمتر از بیمارانی بود که آتورواستاتین مصرف نکرده بودند. البته مطالعه انسانی جهت مقایسه نتایج مطالعه ما وجود نداشت.

نقطه قوت مطالعه ما، انجام مطالعه در قالب کارآزمایی بالینی در انسان است که تاکنون این مطالعه در انسان انجام نشده بود. از نقاط ضعف مطالعه، تعداد کم و مدت پیگیری کوتاه مدت بیماران است.

۱.۵. محدودیت های پژوهش

از محدودیت های مطالعه ما عدم همکاری بیماران برای ویزیت های روز هشتم جهت چک مجدد آزمایشات بود، که باعث تعداد کم بیماران در مطالعه شد. پیشنهاد می گردد مطالعه دیگری با تعداد بیشتری بیمار و با مدت طولانی تر پیگیری همراه با اندازه گیری های مارکرهای التهابی برای اثبات اثر ضدالتهابی داروهای استاتین در بیماران انجام شود.

۲.۵. نتیجه گیری

با توجه به عدم کاهش معنی دار میزان فیلتراسیون گلومرولی در روز هشتم در مقایسه با روز اول در بیماران دریافت کننده داروی آتورواستاتین، به نظر می رسد این دارو می تواند در جلوگیری از آسیب کلیوی ناشی از داروی سیس پلاتین موثر باشد.

مشارکت نویسندگان:

ن.ن.: مفهوم و طراحی مطالعه؛ الف.ر.، ن.ن.، الف.ر.، و م.د.: تحلیل و تفسیر داده ها؛ ن.ن.: تهیه پیش نویس مقاله؛ الف.ر. و ن.ن.: بازبینی انتقادی مقاله برای محتوای فکری مهم؛ ن.ن.: تحلیل آماری.

کد کارآزمایی بالینی:

IRCT20140605017982N2.

تفاوتی از نظر میانگین سنی، دوز سیس پلاتین، نوع تومور و میزان اوره، کراتینین، پتاسیم، منیزیم در شروع درمان بین دو گروه وجود نداشت. میزان اوره، کراتینین، پتاسیم، منیزیم و GFR در هر دو گروه در روزهای ۸ و ۲۱ نیز با هم تفاوتی نداشت. با توجه به کاهش معنی دار GFR در گروه پلاسبو در روز هشتم نسبت به روز اول و عدم کاهش معنی دار آن در گروه آتورواستاتین، به نظر می رسد در بیمارانی که آتورواستاتین دریافت کرده بودند میزان کاهش GFR کمتر بوده و داروی آتورواستاتین ممکن است جهت حفاظت از آسیب کلیه در برابر داروی سیس پلاتین موثر باشد.

برگشت GFR به میزان پایه در روز بیستم می تواند به دلیل برگشت پذیر بودن آسیب کلیوی ناشی از داروی سیس پلاتین در دفعات اول تجویز دارو باشد.

جهت مقایسه با مطالعات مختلف، مطالعات انسانی انجام نشده است و در اکثر مطالعات حیوانی، بررسی های بافتی انجام شده است.

در پاتوژنز نارسایی کلیه ناشی از سیس پلاتین، علاوه بر توکسیسیته مستقیم سلولی، التهاب نیز نقش مهمی دارد. افزایش سطح سیتوکین فاکتور نکروز توموری آلفا (TNF-α) در بافت کلیه بعد از تزریق داروی سیس پلاتین در مطالعات نشان داده شده است (۲۷، ۲۸).

به نظر می رسد داروی سیس پلاتین بعد از تجمع در سلول های اپیتلیال کلیه به توکسین قوی تری متابولیزه شده و باعث فعال شدن مسیر آپوپتوز و شروع پاسخ التهابی و اکسیداتیو می شود. آزاد شدن رادیکال های هیدروکسیل بعد از تجویز سیس پلاتین باعث فعال شدن کینازی به نام پروتیین کیناز فعال شده با میتوز (MAPK) شده که نقش بسیار مهمی در التهاب دارد (۲۹).

در مطالعات عنوان شده است که لیگندهای گیرنده فعال کننده پرولیفراسیون پروکسی زوم آلفا (PPAR-α)، باعث جلوگیری از آسیب کلیوی ناشی از سیس پلاتین می شود. استاتین ها به عنوان لیگاند (PPAR-α) ممکن است اثر حفاظتی داشته باشند (۳۰).

در مطالعه انجام شده توسط Abady و همکاران (۲۱) و Khoshnoud و همکارانش (۲۰)، مصرف آتورواستاتین و سیموآستاتین باعث کاهش سطح سرمی TNF-α و جلوگیری از کاهش سطح گلوآتاتین و بهبود عملکرد کلیه گردید. مکانیزم احتمالی مهار التهاب، لیپید پراکسیداسیون و آسیب عملکرد اندوتلیوم عنوان شده است.

در مطالعه انجام شده توسط Boorla و همکاران (۲۵) و Maheshwari و همکاران (۳۱) عنوان شده است که داروی آتورواستاتین با مکانیزم آنتی اکسیدان باعث بهبود تغییرات هیستولوژیک و سرولوژیک ناشی از سیس پلاتین شده و

References

1. Rozenzweig M, von Hoff DD, Slavik M, Muggia FM. Cis-diamminedichloroplatinum (II). A new anticancer drug. *Ann Intern Med*. 1977;**86**(6):803-12. [PubMed ID:326117]. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-86-6-803>.
2. Miller RP, Tadagavadi RK, Ramesh G, Reeves WB. Mechanisms of Cisplatin nephrotoxicity. *Toxins (Basel)*. 2010;**2**(11):2490-518. [PubMed ID:22069563]. [PubMed Central ID:PMC3153174]. <https://doi.org/10.3390/toxins2112490>.
3. Kidera Y, Kawakami H, Sakiyama T, Okamoto K, Tanaka K, Takeda M, et al. Risk factors for cisplatin-induced nephrotoxicity and potential of magnesium supplementation for renal protection. *PLoS One*. 2014;**9**(7):e101902. [PubMed ID:25020203]. [PubMed Central ID:PMC4096506]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101902>.
4. Ozkok A, Edelstein CL. Pathophysiology of cisplatin-induced acute kidney injury. *Biomed Res Int*. 2014;**2014**:967826. [PubMed ID:25165721]. [PubMed Central ID:PMC4140112]. <https://doi.org/10.1155/2014/967826>.
5. Lebwohl D, Canetta R. Clinical development of platinum complexes in cancer therapy: an historical perspective and an update. *Eur J Cancer*. 1998;**34**(10):1522-34. [PubMed ID:9893623]. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(98\)00224-x](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(98)00224-x).
6. Shiraishi F, Curtis LM, Truong L, Poss K, Visner GA, Madsen K, et al. Heme oxygenase-1 gene ablation or expression modulates cisplatin-induced renal tubular apoptosis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2000;**278**(5):F726-36. [PubMed ID:10807584]. <https://doi.org/10.1152/ajp-renal.2000.278.5.F726>.
7. Madias NE, Harrington JT. Platinum nephrotoxicity. *Am J Med*. 1978;**65**(2):307-14. [PubMed ID:99034]. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(78\)90825-2](https://doi.org/10.1016/0002-9343(78)90825-2).
8. Stewart DJ, Dulberg CS, Mikhael NZ, Redmond MD, Montpetit VA, Goel R. Association of cisplatin nephrotoxicity with patient characteristics and cisplatin administration methods. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1997;**40**(4):293-308. [PubMed ID:9225947]. <https://doi.org/10.1007/s0028000050661>.
9. Reece PA, Stafford I, Russell J, Khan M, Gill PG. Creatinine clearance as a predictor of ultrafilterable platinum disposition in cancer patients treated with cisplatin: relationship between peak ultrafilterable platinum plasma levels and nephrotoxicity. *J Clin Oncol*. 1987;**5**(2):304-9. [PubMed ID:3806171]. <https://doi.org/10.1200/JCO.1987.5.2.304>.
10. Caglar K, Kinalp C, Arpacı F, Turan M, Sağlam K, Öztürk B, et al. Cumulative prior dose of cisplatin as a cause of the nephrotoxicity of high-dose chemotherapy followed by autologous stem-cell transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;**17**(11):1931-5. [PubMed ID:12401849]. <https://doi.org/10.1093/ndt/17.11.1931>.
11. Manohar S, Leung N. Cisplatin nephrotoxicity: a review of the literature. *J Nephrol*. 2018;**31**(1):15-25. [PubMed

تضاد منافع:

نویسندگان هیچ گونه تضاد منافع را اعلام نکردند.

بازيابی داده‌ها:

مجموعه داده ارائه شده در مطالعه با درخواست از نویسندگان مربوطه در حین ارسال یا پس از انتشار در دسترس است.

کد اخلاق:

IR.SUMS.MED.REC.1398.024.

حمایت مالی و معنوی:

این مطالعه هیچ گونه حمایت مالی و معنوی را دریافت نکرده است.

فرم رضایت آگاهانه:

پیش از شروع مطالعه روند مطالعه به شرکت کنندگان توضیح داده شد و تمامی بیمارانی که تمایل به شرکت در مطالعه داشتند قبل از ورود به مطالعه، فرم رضایت آگاهانه را امضا نمودند.

ID:28382507]. <https://doi.org/10.1007/s40620-017-0392-z>.

12. Miyoshi T, Uoi M, Omura F, Tsumagari K, Maesaki S, Yokota C. Risk Factors for Cisplatin-Induced Nephrotoxicity: A Multicenter Retrospective Study. *Oncology*. 2021;**99**(2):105-13. [PubMed ID:32966986]. <https://doi.org/10.1159/000510384>.
13. Peres LA, da Cunha AD. Acute nephrotoxicity of cisplatin: molecular mechanisms. *J Bras Nefrol*. 2013;**35**(4):332-40. [PubMed ID:24402113]. <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20130052>.
14. dos Santos NA, Carvalho Rodrigues MA, Martins NM, dos Santos AC. Cisplatin-induced nephrotoxicity and targets of nephroprotection: an update. *Arch Toxicol*. 2012;**86**(8):1233-50. [PubMed ID:22382776]. <https://doi.org/10.1007/s00204-012-0821-7>.
15. Pabla N, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney Int*. 2008;**73**(9):994-1007. [PubMed ID:18272962]. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002786>.
16. Faubel S, Lewis EC, Reznikov L, Ljubanovic D, Hoke TS, Somers H, et al. Cisplatin-induced acute renal failure is associated with an increase in the cytokines interleukin (IL)-1beta, IL-18, IL-6, and neutrophil infiltration in the kidney. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;**322**(1):8-15. [PubMed ID:17400889]. <https://doi.org/10.1124/jpet.107.119792>.
17. Aydinöz S, Uzun G, Cermik H, Atasoy EM, Yıldız S, Karagoz B, et al. Effects of different doses of hyperbaric oxygen on cisplatin-induced nephrotoxicity. *Ren Fail*. 2007;**29**(3):257-63. [PubMed ID:17497437]. <https://doi.org/10.1080/08860220601166487>.

18. Ozbek E, Cekmen M, Ilbey YO, Simsek A, Polat EC, Somay A. Atorvastatin prevents gentamicin-induced renal damage in rats through the inhibition of p38-MAPK and NF-kappaB pathways. *Ren Fail.* 2009;**31**(5):382-92. [PubMed ID:19839839]. <https://doi.org/10.1080/08860220902835863>.
19. Park JK, Muller DN, Mervaala EM, Dechend R, Fiebel A, Schmidt F, et al. Cerivastatin prevents angiotensin II-induced renal injury independent of blood pressure- and cholesterol-lowering effects. *Kidney Int.* 2000;**58**(4):1420-30. [PubMed ID:11012877]. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00304.x>.
20. Khoshnoud MJ, Moghbel BNA, Niknahad H, Geramizadeh B. Effect of Simvastatin on Cisplatin-induced Nephrotoxicity in Male Rats: Prevention of cisplatin-induced nephrotoxicity. *Iran J Pharm Sci.* 2011;**7**(3):165-73.
21. Abady AH, Abu-Raghif AR, Qasim BJ. Effects of Atorvastatin against Cisplatin Induced Nephrotoxicity in Rabbits. *Int J.* 2015;**3**(10):879-85.
22. Fujieda M, Morita T, Naruse K, Hayashi Y, Ishihara M, Yokoyama T, et al. Effect of pravastatin on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Hum Exp Toxicol.* 2011;**30**(7):603-15. [PubMed ID:20650967]. <https://doi.org/10.1177/0960327110376551>.
23. Iseri S, Ercan F, Gedik N, Yuksel M, Alican I. Simvastatin attenuates cisplatin-induced kidney and liver damage in rats. *Toxicology.* 2007;**230**(2-3):256-64. [PubMed ID:17196726]. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2006.11.073>.
24. An Y, Xin H, Yan W, Zhou X. Amelioration of cisplatin-induced nephrotoxicity by pravastatin in mice. *Exp Toxicol Pathol.* 2011;**63**(3):215-9. [PubMed ID:20060696]. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2009.12.002>.
25. Boorla SK, Panchagiri S, Shastrala KK, Bonagiri R, Vangala M. Evaluation of role of atorvastatin in cisplatin induced nephrotoxicity in wistar rats. *Global J Pharmacol.* 2014;**8**(2):279-83.
26. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med.* 2012;**367**(1):20-9. [PubMed ID:22762315]. [PubMed Central ID:PMC4398023]. <https://doi.org/10.1056/NEJ-Moa1114248>.
27. Ramesh G, Reeves WB. TNF-alpha mediates chemokine and cytokine expression and renal injury in cisplatin nephrotoxicity. *J Clin Invest.* 2002;**110**(6):835-42. [PubMed ID:12235115]. [PubMed Central ID:PMC151130]. <https://doi.org/10.1172/JCI15606>.
28. Kelly KJ, Meehan SM, Colvin RB, Williams WW, Bonventre JV. Protection from toxicant-mediated renal injury in the rat with anti-CD54 antibody. *Kidney Int.* 1999;**56**(3):922-31. [PubMed ID:10469360]. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00629.x>.
29. Ramesh G, Reeves WB. p38 MAP kinase inhibition ameliorates cisplatin nephrotoxicity in mice. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005;**289**(1):F166-74. [PubMed ID:15701814]. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00401.2004>.
30. Li S, Wu P, Yarlagadda P, Vadjunec NM, Proia AD, Harris RA, et al. PPAR alpha ligand protects during cisplatin-induced acute renal failure by preventing inhibition of renal FAO and PDC activity. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004;**286**(3):F572-80. [PubMed ID:14612380]. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00190.2003>.
31. Maheshwari RA, Sailor GU, Patel L, Balaraman R. Amelioration of cisplatin-induced nephrotoxicity by statins. *Indian J Pharmacol.* 2013;**45**(4):354-8. [PubMed ID:24014910]. [PubMed Central ID:PMC3757603]. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.115016>.
32. Rasha ME, Dalia SO, Dina MF. Cisplatin-Induced nephrotoxicity in rats: modulatory role of simvastatin and rosuvastatin against apoptosis and inflammation. *J Appl Pharm Sci.* 2018;**8**(4):043-50

Research Article

Investigating the Effect of Atorvastatin on the Cisplatin-Induced Nephrotoxicity

Ali Rajaei ¹, Nasrin Namdari ^{2,*}, Alireza Rezvani ², Mehdi Dehghani ²

¹Shiraz University of Medical Science, Shiraz, Iran

²Department of Hematology and Medical Oncology, Shiraz University of Medical Science, Shiraz, Iran

*Corresponding Author: Department of Hematology and Medical Oncology, Shiraz University of Medical Science, Shiraz, Iran.
Email: sonanamdari@yahoo.com

Received 19/06/2024; Accepted 20/09/2024

Abstract

Background: Cisplatin nephrotoxicity is a major limiting factor in patients with solid tumors.

Objectives: We prospectively evaluated the nephroprotective effect of atorvastatin in humans receiving cisplatin.

Methods: Thirty patients, candidates for cisplatin administration, were included. Group 1 received atorvastatin 40 mg/d one hour before cisplatin administration and continued for 7 days. Group 2 received placebo/d, starting 1 hour before cisplatin and continued for 7 days. Blood samples were collected for BUN, creatinine, magnesium, and potassium on days 0, 8, and 21 after receiving cisplatin.

Results: Glomerular filtration rate (GFR) changes between the two groups on the 8th day showed a statistically significant decrease in the placebo group (GFR decreases from 77.22 ± 27.96 to 64.25 ± 19.9 with P-value = 0.016), but not in the atorvastatin group (GFR decreases from 69.59 ± 19.73 to 64.23 ± 21.43 with P-value = 0.125).

Conclusion: Atorvastatin may have a reno-protective effect.

Keywords: Cisplatin, Atorvastatin, Nephrotoxicity, GFR