

Tantangan Keamanan Terapi ACEi/ARB dan Diuretik dengan AINS: Tinjauan Nefrotoksitas *Triple Whammy*, Faktor Risiko Populasi Rawat Jalan dan Manajemen Intervensi Farmasi

**Delila Eliza^{1*}, Andi Utari Prasetya Nigrum², Suci Ahda Novitri¹, Adha Dastu Illahi¹,
Mabrurrotul Mustafidah¹**

¹ Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, UIN Syarif Hidayatullah Jakarta, Banten 15412
Indonesia

² Program Studi Farmasi, Universitas Muhammadiyah Makassar, Indonesia

*Email Koresponden : delila.eliza@uinjkt.ac.id

Abstrak

Kombinasi *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors* (ACEi) atau *Angiotensin Receptor Blockers* (ARB), diuretik, dan *Anti-Inflammatory Non-Steroidal* (AINS) dapat menyebabkan interaksi obat yang dikenal sebagai *Triple Whammy*. Penggunaan bersamaan ketiga obat ini merupakan salah satu penyebab utama *Acute Kidney Injury* (AKI) iatrogenik yang dapat dicegah pada populasi rawat jalan. Tinjauan naratif ini bertujuan untuk menguraikan secara komprehensif patofisiologi hemodinamik nefrotoksitas *Triple Whammy*, menganalisis faktor risiko penggunaan obat ini terkait kejadian AKI, serta merumuskan manajemen intervensi farmasi yang dapat diterapkan di fasilitas kesehatan primer. Penelusuran literatur menunjukkan bahwa diuretik memicu deplesi volume intravaskular, ACEi/ARB menghilangkan respon vasokonstriksi kompensasi pada arteriol eferen, dan AINS menghambat sintesis prostaglandin vasodilatator pada arteriol aferen. Interaksi ini menyebabkan kegagalan autoregulasi renal dan penurunan drastis tekanan hidrostatik glomerulus. Kombinasi obat, durasi paparan, rute pemberian obat, komorbiditas kardiovaskular dan usia merupakan faktor utama risiko AKI. Pencegahan AKI memerlukan intervensi dari apoteker melalui proses skrining, penanganan dengan obat alternatif lainnya, serta penguatan melalui program pelatihan berkelanjutan.

Kata kunci: *Triple Whammy, Acute Kidney Injury, ACEi/ARB, Diuretik, AINS*

Safety Challenges of Combining ACEi/ARB and Diuretics with NSAIDs: A Review of "Triple Whammy" Nephrotoxicity, Risk Factors in Outpatient Populations, and Pharmacist Intervention Management

Abstract

The combination of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEi) or Angiotensin Receptor Blockers (ARB) and diuretics with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) can result in a drug interaction known as the "Triple Whammy". Concomitant use of these three drug classes is a leading cause of preventable iatrogenic Acute Kidney Injury (AKI) in outpatient populations. This narrative review aims to comprehensively outline the hemodynamic pathophysiology of "Triple Whammy" nephrotoxicity, analyze risk factors associated with AKI, and formulate pharmacist intervention management that applicable in primary healthcare settings. Literature review indicates that diuretics induce intravascular volume depletion, ACEi/ARBs abolish the compensatory vasoconstrictive response in efferent arterioles, and NSAIDs inhibit the synthesis of vasodilatory prostaglandins in afferent arterioles. This interaction leads to a failure of renal autoregulation and a drastic reduction in glomerular hydrostatic pressure. Drug combinations, duration of exposure, route of administration, cardiovascular comorbidities, and age are key risk factors for AKI.

Preventing AKI requires pharmacist intervention through screening processes, the use of alternative medications, and reinforcement with Continuing Medical Education (CME).

Keywords: *Triple Whammy, Acute Kidney Injury, ACEi/ARB, Diuretik, AINS*

PENDAHULUAN

Polifarmasi pada pasien kronis dapat menyebabkan berbagai interaksi obat (DI) yang berbahaya salah satunya adalah kejadian *Acute Kidney Injury* (AKI) iatrogenik yaitu kondisi klinis yang diakibatkan interaksi obat yang dikenal dengan *Triple Whammy*. *Triple Whammy* merupakan kombinasi dari penggunaan obat Penghambat Renin Angiotensin Aldosteron Sistem (RAASI) yaitu *Angiotensin Converting Enzym Inhibitor/Angiotensin Reseptro Blocker*, (ACEI/ARB) bersamaan dengan Diuretik dan *Anti-Inflammatory Non-Steroidal* (AINS/NSAID) (Calvo et al., 2025). Kombinasi ketiga obat dapat meningkatkan risiko AKI dibandingkan dengan penggunaan terapi tunggal atau kombinasi dua obat. Risiko AKI meningkat seiring dengan jumlah kelas obat yang digunakan secara bersamaan (Imai et al., 2020)(Kunitsu et al., 2026). Oleh karena itu pada pasien dengan gangguan kardiovaskular yang menggunakan kombinasi Penghambat Renin Angiotensin Aldosteron Sistem (RAASI) bersamaan dengan Diuretik perlu dilakukan pemantauan terapi obat yang digunakan.

Angka kejadian *Acute Kidney Injury* (AKI) di seluruh dunia bervariasi bergantung pada tempat terjadinya AKI, AKI terjadi pada sekitar 7–18% pasien rawat inap di rumah sakit, sedangkan pada populasi komunitas angka kejadiannya diperkirakan berkisar 20–200 kasus per satu juta penduduk. Di kawasan ASIA, beban AKI menunjukkan variasi antar wilayahnya di Asia Tenggara sendiri kejadian AKI sebesar 31% (Lewington et al., 2013)(Yang, 2016). Studi prospektif menunjukkan bahwa penggunaan NSAID, RAAS *blocker*, dan diuretik masing-masing berhubungan dengan peningkatan risiko *community-acquired acute kidney injury* (CA-AKI), dengan OR sebesar 1,84; 1,63; dan 1,53. Temuan ini menegaskan pentingnya kewaspadaan terhadap kombinasi ketiga obat tersebut (*triple whammy*), terutama pada pasien dengan risiko depleksi volume (Ragnarsdottir et al., 2025). Temuan tersebut diperkuat oleh penelitian di Indonesia yang menunjukkan bahwa interaksi obat merupakan faktor yang berhubungan kuat dengan *drug-induced acute kidney injury* (D-AKI) (PR 18,53), dengan diuretik, NSAID, ARB, dan ACE inhibitor termasuk obat nefrotoksik yang banyak digunakan(Hadiwati et al., 2024)Permasalahan ini merupakan salah satu masalah keamanan obat yang sangat krusial terutama di fasilitas pelayanan kesehatan rawat jalan, hal ini karena tingginya prevalensi penyakit kardiovaskular seperti hipertensi dan gagal jantung serta akses untuk obat golongan AINS yang sangat mudah untuk diperoleh secara bebas (*over the counter/OTC*) terutama untuk mengatasi nyeri yang digunakan tanpa pengawasan tenaga medis (Jones et al., 2025)(Hasanah et al., 2024)(Lipworth et al., 2016). Pada penelitian (Damin Abukhalil et al., 2024) menunjukkan bahwa pasien rawat jalan memiliki risiko lebih tinggi menderita AKI dibandingkan pasien rawat inap, selain itu penggunaan AINS/NSAID, ACEI/ARB dan diuretik juga menunjukkan penggunaan yang signifikan lebih tinggi pada pasien rawat jalan dibandingkan pasien yang dirawat inap.

Kurangnya pemahaman pasien bahwa obat pereda nyeri OTC (*over the counter*) yang mereka konsumsi dapat berinteraksi dengan obat kardiovaskular yang rutin mereka konsumsi dapat menjadi celah utama terjadinya kerusakan ginjal akut (AKI). Oleh karena itu, *narrative review* ini perlu dilakukan untuk mensintesis bukti ilmiah terkini mengenai kerentanan hemodinamik ginjal akibat *Triple Whammy* dan memetakan faktor risiko spesifik yang sering terabaikan pada pasien rawat jalan. Sintesis komprehensif ini bertujuan untuk merumuskan manajemen profilaksis dan strategi intervensi praktis yang dapat diterapkan oleh apoteker di layanan primer untuk mencegah AKI.

METODE

Pencarian literatur dilakukan pada dua basis elektronik utama yaitu PubMed/Medline dan ScienceDirect. Pencarian literatur dibatasi pada artikel yang diterbitkan dalam rentang waktu 2015-2026 dan kombinasi strategi pencarian yang digunakan merupakan kombinasi dari istilah *Medical Subject Heading* (MESH), kata kunci yang digunakan adalah sebagai berikut : ("Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors"[Mesh] OR "Angiotensin Receptor Antagonists"[Mesh] OR ACEi OR ARB) AND ("Diuretics"[Mesh] OR diuretic) AND ("Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[Mesh] OR NSAID OR AINS) AND ("Acute Kidney Injury"[Mesh] OR nephrotoxicity OR "Triple Whammy").

HASIL DAN PEMBAHASAN

Mekanisme Farmakologis dan Hemodinamik Intraglomerulus

Saat perfusi sistemik menurun atau terjadi deplesi volume, ginjal secara otomatis mengaktifkan dua jalur kompensasi utama diantaranya vasodilatasi arteriol aferen yang dimediasi oleh Prostaglandin renal (PGE2 dan PGI2) dan vasokonstriksi arteriol eferen yang dimediasi oleh Angiotensin II. Pada pasien yang menggunakan kombinasi *Triple Whammy* mekanisme pertahanan ini dapat terganggu.

AINS pada dasarnya menghambat enzim siklooksigenase (COX), dimana enzim COX berfungsi untuk mengubah fosfolipid menjadi prostaglandin (PG), pada seseorang yang menggunakan AINS maka akan terjadi penurunan produksi prostaglandin (PG) di ginjal, yang mana PG memainkan peran penting dalam vasodilatasi dan menjaga fungsi ginjal. Prostaglandin, khususnya PGI2 dan PGE2 berfungsi membantu mengatur aliran darah ginjal normal dengan melebarkan pembuluh darah utama. Tanpa vasodilator ini, vasokonstriksi berlebihan dapat terjadi, ini akan berpotensi menyebabkan kerusakan ginjal yang parah, termasuk iskemia dan nekrosis tubular akut dan akhirnya menyebabkan AKI. Berbagai jenis AINS memiliki risiko kardiovaskular yang berbeda, dan bahkan penggunaan jangka pendek pun dapat mengganggu fungsi ginjal, terutama pada individu yang rentan (Drożdżal et al., 2021)(Ahsan et al., 2025). Meskipun AINS selektif COX-2 dikembangkan untuk mengurangi efek samping AINS non-selektif, selektivitas COX-2 tidak terbukti secara konsisten mengurangi risiko nefrotoksisitas dalam *triple whammy*. COX-2 tetap berperan dalam homeostasis ginjal, dan studi terbaru menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna risiko AKI antara AINS selektif COX-2 dan non-selektif pada pasien yang menggunakan RAAS

inhibitor dan diuretik. Dengan demikian, kedua kelompok AINS tetap perlu dipertimbangkan berisiko menyebabkan AKI ketika digunakan bersama RAAS inhibitor dan diuretik (Kunitsu et al., 2025)(Kunitsu et al., 2026).

Interaksi antara ACE-inhibitor/ARB dan NSAID secara konsisten dikaitkan dengan penurunan fungsi ginjal, khususnya *Acute Kidney Injury* (AKI). ACE-Inhibitor menginduksi vasodilatasi arteriol eferen, sehingga mengurangi tekanan intraglomerular, sementara NSAID menghambat vasodilatasi arteriol aferen yang dimediasi oleh prostaglandin. Efek gabungan tersebut mengakibatkan penurunan filtrasi glomerulus, terutama pada pasien dengan perfusi ginjal yang terganggu. Meskipun tanpa kombinasi dengan diuretik kombinasi obat ini dapat mengakibatkan penurunan laju filtrasi glomerulus. Sehingga ketika adanya kombinasi dengan diuretik maka diuretik dapat mengurangi volume intravaskular, sedangkan NSAID mengganggu kompensasi vasodilatasi arteriol aferen, dan penghambat RAAS (ACEI/ARB) akan mengurangi tonus arteriol eferen, yang secara kolektif menyebabkan penurunan perfusi ginjal yang signifikan (Alya et al., 2026)(KDIGO, 2026).

Profil Keamanan dan Faktor Risiko Kejadian AKI

Penelitian oleh (Lim et al., 2022) menyatakan bahwa penggunaan NSAID, penghambat sistem renin-angiotensin aldosterone (RAAS) seperti ACEI dan ARB, Diuretik serta penyakit kardiovaskular secara mandiri maupun bersamaan memiliki kaitan erat dengan peningkatan risiko AKI. Sehingga risiko AKI akan lebih besar terjadi pada populasi rawat jalan diakibatkan penggunaan NSAID yang tersedia secara luas tanpa resep dokter dan pengawasan medis pada pasien dengan gangguan kardiovaskular. Beberapa faktor Risiko yang memperberat terjadinya AKI akibat *triple whammy*.

Kombinasi dan Regimen Obat

Studi menunjukkan bahwa risiko AKI paling tinggi ditemukan pada pasien yang menerima kombinasi *Triple Whammy* (Diuretik + ACEI/ARB + NSAID) dibandingkan dengan penggunaan tunggal atau kombinasi ganda (*double therapy*) (Lapi et al., 2013). Selain itu pada penelitian oleh (Kunitsu et al., 2026) menemukan bahwa risiko cedera ginjal akut (AKI) yang terkait dengan terapi *Triple Whammy* terutama disebabkan oleh penggunaan diuretik dan NSAID secara bersamaan, bukan oleh ACEI/ARB. Risiko AKI ini bervariasi bergantung pada jumlah maupun jenis diuretik yang digunakan. Risiko kejadian AKI paling tinggi terjadi pada penggunaan diuretik golongan loop diuretik. Namun demikian, terapi ganda penggunaan NSAID dengan ACEI/ARB tetap meningkatkan risiko AKI apabila dibandingkan dengan populasi tanpa paparan NSAID (Lim et al., 2022).

Durasi paparan

Masa awal pemberian terapi merupakan periode yang paling rentan terhadap risiko kejadian AKI. Peningkatan risiko paling tinggi terjadi pada 30 hari pertama sejak penggunaan NSAID ke dalam regimen obat rutin pasien yang menggunakan diuretik dan ACEI/ARB (Lapi et al., 2013). Penggunaan NSAID sistemik dengan durasi panjang (>14 hari) memberikan angka

risiko lebih tinggi, namun pemberian durasi pendek tetap menunjukkan peningkatan risiko yang signifikan (Lim et al., 2022).

Rute Pemberian NSAID

NSAID sistemik (oral dan parenteral) memiliki risiko gangguan hemodinamik ginjal tertinggi. Namun, penggunaan NSAID topikal meskipun relatif lebih aman dibandingkan formulasi sistemik pada pasien dengan komorbiditas, tetap dapat meningkatkan risiko AKI dibandingkan tanpa penggunaan NSAID sama sekali, terutama jika digunakan pada area permukaan tubuh yang luas atau dosis tinggi pada populasi rentan (Lim et al., 2022)

Komorbiditas Kardiovaskular

Pasien dengan penyakit kardiovaskular kronis seperti gagal jantung kongestif (CHF) atau penyakit jantung iskemik memiliki risiko AKI yang jauh lebih tinggi saat menerima terapi NSAID dan akan lebih berisiko pada kombinasi *Triple Whammy* (Lim et al., 2022). Pada populasi pasien dengan komorbiditas kardiovaskular, perfusi ginjal sudah berada dalam kondisi sub-optimal dan sangat bergantung pada mekanisme kompensasi vasodilatasi prostaglandin. Penambahan NSAID akan menghambat mekanisme kompensasi ini.

Faktor Demografi

Pada pasien usia lanjut (≥ 65 tahun) maka akan menjadi prediktor independen utama terjadinya AKI yang diinduksi obat akibat penurunan massa nefron fungsional (Lim et al., 2022)

Implikasi Praktik Farmasi Klinis dan Strategi Intervensi

Masalah utama pada pasien rawat jalan adalah aksesibilitas AINS/NSAID secara *over-the-counter* (OTC) tanpa resep dokter dan pengawasan tenaga kesehatan. Pasien hipertensi atau gagal jantung sering kali mengonsumsi AINS/NSAID untuk mengatasi nyeri otot atau sendi tanpa menyadari interaksi obat yang akan membahayakan ginjalnya. Apoteker di pelayanan primer memegang peran krusial dalam melakukan rekonsiliasi di pelayanan primer. Penelitian (Alsobaie & Alsheikh, 2025) di Saudi Arabia menunjukkan bahwa hanya 28.6% apoteker yang memiliki *awareness* akan risiko kejadian AKI akibat penggunaan kombinasi ACEI/ARB, Diuretik dan NSAID ini.

Dalam meminimalkan kejadian *Triple Whammy* yang menyebabkan risiko AKI maka dapat dilakukan strategi intervensi diantaranya penerapan skrining pada permintaan di komunitas atau pelayanan primer, apoteker perlu menilai risiko *triple whammy* sebelum meresepkan NSAID, terutama pada pasien dengan hipertensi yang mengonsumsi ACEI/ARB dan Diuretik. Selain itu apoteker komunitas juga dapat memberikan alternatif manajemen terapi nyeri yang bertujuan untuk mengurangi ketergantungan pada NSAID dengan pendekatan non farmakologi atau penanganan nyeri dengan golongan obat alternatif lainnya (Alsobaie & Alsheikh, 2025) (Kondo et al., 2026). Parasetamol dapat dipertimbangkan sebagai alternatif analgesik utama terhadap AINS sistemik, karena pada dosis terapeutik secara umum memiliki risiko terhadap fungsi ginjal yang lebih rendah dibandingkan AINS. Dosis parasetamol pada

dewasa adalah 500–1.000 mg setiap 4–6 jam sesuai kebutuhan, dengan dosis maksimum 4.000 mg/hari pada individu tanpa faktor risiko hepatotoksitas (Hiragi et al., 2018)(Roy et al., 2020). Selain itu penguatan melalui program *Continuing Medical Education* (CME), fasilitas Kesehatan dan organisasi profesi perlu menyelenggarakan pelatihan berkala mengenai farmakovigilans dan interaksi obat nefrotoksik.

KESIMPULAN

Penggunaan kombinasi bersamaan antara ACEi/ARB, diuretik, dan AINS (*Triple Whammy*) memiliki risiko signifikan terhadap terjadinya *Drug-Induced Acute Kidney Injury* (AKI) pada populasi pasien rawat jalan. Ini terjadi karena terganggunya mekanisme autoregulasi glomerulus melalui vasokonstriksi arteriol aferen, vasodilatasi arteriol eferen, dan penurunan volume intravaskular yang kemudian menyebabkan penurunan drastis tekanan filtrasi glomerulus. Risiko tertinggi terjadinya AKI teridentifikasi pada 30 hari pertama setelah dimulainya kombinasi *Triple Whammy*, dengan risiko yang paling tinggi terjadi pada pasien lanjut usia. Maka dari itu edukasi pasien rawat jalan dan intervensi aktif oleh apoteker komunitas di pelayanan primer menjadi sangat krusial, meliputi penelusuran riwayat pengobatan yang ketat, pengalihan terapi nyeri ke analgesik alternatif yang lebih aman. Serta penguatan melalui program pelatihan berkelanjutan.

KONFLIK KEPENTINGAN

Para penulis menyatakan bahwa tidak terdapat konflik kepentingan terkait publikasi naskah ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahsan, M. U., Ambreen, U., Javed, H., Noor, N., Jan, M., & Khan, M. N. (2025). NSAID-associated Renal Injury: Mechanisms, Risks, and Safer Strategies. *Archives of Nephrology and Renal Studies*, 5(1), 1–5. <https://doi.org/10.33696/nephrology.5.013>
- Alsobaie, M. B., & Alsheikh, L. (2025). Incidence of the Triple Whammy Phenomenon among Cardiovascular diseases patients in Saudi Arabia and awareness among healthcare professionals. *Frontiers in Nephrology*, 5(May), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fneph.2025.1494459>
- Alya, R., Khuriyah, K., Ananda, M. D., Putra, H. E., Adzkia, M. A., Putri, M. D., & Hilmi, I. L. (2026). Drug Interactions in Geriatric Patients: An Evidence-Based Review of the Combination of Antihypertensives and Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Journal of Pharmaceutical and Sciences*, 360–369. <https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v9i1.1182>
- Calvo, D. M., Saiz, L. C., Leache, L., Celaya, M. C., & Gutiérrez-Valencia, M. (2025). Acute kidney injury and morbi-mortality associated with “triple whammy” combination: Systematic review and meta-analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 91(11), 3031–3041. <https://doi.org/10.1002/bcp.70263>
- Damin Abukhalil, A., Alyazouri, H., Alsheikh, R., Kahla, H., Mousa, M., Ladadweh, H., Al-Shami, N., Sahoury, Y., Naseef, H., & Rabba, A. (2024). Characteristics, Risk Factors, and Outcomes in Acute Kidney Injury Patients: A Retrospective Cross-Sectional Study,

- Palestine. *Scientific World Journal*, 2024. <https://doi.org/10.1155/2024/8897932>
- Drożdżal, S., Lechowicz, K., Szostak, B., Rosik, J., Kotfis, K., Machoy-Mokrzyńska, A., Białecka, M., Ciechanowski, K., & Gawrońska-Szklarz, B. (2021). Kidney damage from nonsteroidal anti-inflammatory drugs—Myth or truth? Review of selected literature. *Pharmacology Research and Perspectives*, 9(4), 1–7. <https://doi.org/10.1002/prp2.817>
- Hadiwati, R., Andrajati, R., Syafhan, N. F., & Wahono, D. E. (2024). *Pemakaian Obat Nefrotoksik Sebagai Determinan Drug-Induced Acute Kidney Injury (D-AKI)*. 15(5), 150–154.
- Hasanah, D. Y., Zulkarnain, E., Arifianto, H., Prameswari, H. S., Suciadi, L. P., Probo, P., Yamin, D., Soerarlo, R., Nauli, S. E., Kartini, V., Putri, P., Soedarsono, W. A., & Sarastri, Y. (2024). Indonesian Journal of Cardiology 2023 Indonesian Guidelines for Heart Failure Treatment: Working Group on Heart Failure and Cardiometabolic Diseases, Indonesian Heart Association. *Indonesian Journal of Cardiology Indonesian J Cardiol*, 45(2), 68–103. <https://doi.org/10.30701/ijc.1671>
- Hiragi, S., Yamada, H., Tsukamoto, T., Yoshida, K., Kondo, N., Matsubara, T., Yanagita, M., Tamura, H., & Kuroda, T. (2018). Acetaminophen administration and the risk of acute kidney injury: A self-controlled case series study. *Clinical Epidemiology*, 10, 265–276. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S158110>
- Imai, S., Momo, K., Kashiwagi, H., Miyai, T., Sugawara, M., & Takekuma, Y. (2020). A cross-sectional exploratory survey on occurrence of triple-whammy prescription pattern in Japan. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 42(5), 1369–1373. <https://doi.org/10.1007/s11096-020-01088-z>
- Jones, D. W., Ferdinand, K. C., Taler, S. J., Johnson, H. M., Shimbo, D., Abdalla, M., Altieri, M. M., Bansal, N., Bello, N. A., Bress, A. P., Carter, J., Cohen, J. B., Collins, K. J., Commodore-Mensah, Y., Davis, L. L., Egan, B., Khan, S. S., Lloyd-Jones, D. M., Melnyk, B. M., ... Ziai, W. C. (2025). 2025 AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee. *Journal of the American College of Cardiology*, 86(18), 1567–1678. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.05.007>
- KDIGO. (2026). KDIGO 2026 Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury (AKI) and Acute Kidney Disease (AKD): Public Review Draft. *Clinical Practice Guideline (Public Review Draft)*, March, 1–499. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2026/03/KDIGO-2026-AKI-AKD-Guideline-Public-Review-Draft-March-2026.pdf>
- Kondo, S., Ito, N., Maese, M., Okamoto, Y., Iwata, H., Kobayashi, N., & Yamaura, K. (2026). Low rate of pharmacists accessing renal function laboratory values: A cross-sectional study using electronic medical records of a Japanese community pharmacy. *Drug Discoveries & Therapeutics*, 20(3), 211–220. <https://doi.org/10.5582/ddt.2025.01136>
- Kunitsu, Y., Abe, R., Ikuta, K., Hira, D., Nakagawa, S., Tsuda, M., & Terada, T. (2026). Drug-specific risks of acute kidney injury associated with triple whammy therapy: a nationwide self-controlled case series study in Japan. *Journal of Pharmaceutical Health Care and*

- Sciences*, 12(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s40780-026-00560-8>
- Kunitsu, Y., Hira, D., Nakagawa, S., Tsuda, M., Morita, S. Y., Yamamoto, Y., & Terada, T. (2025). NSAID-Induced acute kidney injury risk in patients on renin-angiotensin system inhibitors and diuretics: nationwide cohort study. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*, 11(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s40780-025-00485-8>
- Lapi, F., Azoulay, L., Yin, H., Nessim, S. J., & Suissa, S. (2013). Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: Nested case-control study. *BMJ (Online)*, 346(7890), 1–11. <https://doi.org/10.1136/bmj.e8525>
- Lewington, A. J. P., Cerdá, J., & Mehta, R. L. (2013). Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. *Kidney International*, 84(3), 457–467. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.153>
- Lim, C. C., Tan, N. C., Teo, E. P. S., Kadir, H. B. A., Kwek, J. L., Bee, Y. M., Ang, A. T. W., Teo, S. H., Kaushik, M., Tan, C. S., & Choo, J. C. J. (2022). Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Acute Kidney Injury and Hyperkalemia in Older Adults: A Retrospective Cohort Study and External Validation of a Clinical Risk Model. *Drugs and Aging*, 39(1), 75–82. <https://doi.org/10.1007/s40266-021-00907-w>
- Lipworth, L., Abdel-Kader, K., Morse, J., Stewart, T. G., Kabagambe, E. K., Parr, S. K., Birdwell, K. A., Matheny, M. E., Hung, A. M., Blot, W. J., Ikizler, T. A., & Siew, E. D. (2016). High prevalence of non-steroidal anti-inflammatory drug use among acute kidney injury survivors in the southern community cohort study. *BMC Nephrology*, 17(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12882-016-0411-7>
- Ragnarsdottir, T. H., Kristjansdottir, M., Gislason, G., Sanchez-Brunete, V., Tomasdottir, M. O., Samuelsson, O. H., Palsson, R., & Indridason, O. S. (2025). Prospective study of risk factors for community-acquired acute kidney injury. *European Journal of Internal Medicine*, 131(September 2024), 83–88. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2024.09.016>
- Roy, P. J., Weltman, M., Dember, L. M., Liebschutz, J., & Jhamb, M. (2020). Pain management in patients with chronic kidney disease and end-stage kidney disease. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension*, 29(6), 671–680. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000646>
- Yang, L. (2016). Acute Kidney Injury in Asia. *Kidney Diseases*, 2(3), 95–102. <https://doi.org/10.1159/000441887>