

УДК 615.33-053:616.61:612.014.46

*В.И. Мамчур, Н.В. Хомяк, В.И. Опрышко, Е.В. Хомяк, К.А. Сквирская,
Л.И. Шпак, Л.Б. Бережная*

АНТИБИОТИКИ: ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ НЕФРОТОКСИЧНОСТИ

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»,
Областной госпиталь инвалидов Великой Отечественной войны, г. Днепропетровск, Украина

Резюме. В кратком обзоре проанализированы возрастные аспекты нефротоксичности при антибиотикотерапии, основные ее патофизиологические механиз-

мы, способы диагностики, профилактики и коррекции нефропатии.

Ключевые слова: антибиотики, нефротоксичность, побочные эффекты.

Как известно, почки – орган, высокочувствительный к различным повреждающим факторам из-за своей высокой фильтрационной активности. Большая часть лекарственных средств (ЛС), особенно гидрофильных и их метаболитов, элиминируется через почки путем гломерулярной фильтрации и тубулярной секреции благодаря сети перитубулярных капилляров. Эти особенности фармакокинетики ЛС способствуют появлению проблем, связанных с нефротоксичностью (НТ): она является причиной от 18 до 27 % случаев острой почечной недостаточности (ОПН) в популяции [1] и до 60 % – в стационаре [2]. Особенно возрастает риск медикаментозной НТ у детей и больных пожилого возраста [3-5], достигая у последних 66 % [5], в частности при использовании аминогликозидов (АГ) и цефалоспоринов (ЦС) [4].

Патофизиологическими механизмами поражения почек при использовании антиинфекционных препаратов у взрослых наиболее часто являются токсическое воздействие на эпителий канальцев (АГ, амфотерицин В), воспаление – острый интерстициальный нефрит или гломерулонефрит (β -лактамы, хинолоны, ванкомицин), кристаллическая нефропатия (ципрофлоксацин, ампициллин, сульфаниламиды и др.). Токсическое воздействие ЛС на эпителий клубочков является дозозависимым и обусловлено блокированием функции митохондрий (так, АГ угнетают активность фосфолипаз, сфингомиелиназ и АТФаз), нарушением транспорта через стенку канальцев, а также образованием свободных радикалов и развитием оксидативного стресса. При введении гентамицина даже в средних дозах проявляются морфологические признаки поражения почек (набухание проксимальных канальцев, исчезновение ворсинок щеточной каймы, изменения внутриклеточных органелл). Острый интерстициальный нефрит (вследствие аллергической реакции) развивается независимо от величины введенной дозы препарата: ЛС воздействуют как антигены, вызывающие иммунную реакцию в интерстиции; важно, что классические симптомы реакции гиперчувствительности (лихорадка, сыпь и эозинофилия) наблюдаются не всегда. При неосторожном или ошибочном применении тетрациклинов в большой дозе (более 2 г в день) может развиваться тубулотоксичность (тубулярный некроз) с клини-

кой ОПН и необходимостью, в отдельных случаях, гемодиализа. Кристаллическая нефропатия и, как следствие, почечная недостаточность могут развиваться вследствие приема препаратов, образующих нерастворимые в моче кристаллы, выпадающие в осадок в просвете дистальных извитых канальцев, вызывая их обтурацию и реакцию со стороны интерстиция. Вероятность выпадения кристаллов в осадок зависит от концентрации препарата в моче и ее рН, причем риск кристаллической нефропатии у пациентов с дефицитом объема циркулирующей крови и уже имеющейся почечной недостаточностью является максимальным [3, 5].

Значительно хуже изучены патогенетические аспекты НТ антибиотиков у детей. Есть данные, что следствием введения АГ, амфотерицина В и ЦС у детей может быть острый тубулярный некроз. Как и у взрослых пациентов, острый тубуло-интерстициальный нефрит может быть вызван пенициллинами, ЦС, рифампицином [9].

Несмотря на то, что почечная недостаточность, как правило, исчезает после отмены этиотропных препаратов, данное осложнение может быть опасным и потребовать дорогостоящего лечения, включая госпитализацию. Поэтому, с учетом значимости проблемы, большое внимание уделяется разработке профилактических мероприятий при применении потенциально нефротоксических препаратов и поиску диагностических маркеров НТ.

С целью профилактики прежде всего должны учитываться факторы риска развития нефротоксических реакций, которыми при антибиотикотерапии, со стороны больного, являются дефицит объема циркулирующей крови, возраст старше 60 лет, воздействие нескольких нефротоксинов одновременно, наличие почечной недостаточности (скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м²) или коморбидного фона (сахарный диабет, сердечная недостаточность и др.) [5].

Меры профилактики НТ включают в себя несколько направлений. Во-первых, при ее высоких рисках стараются избежать назначения предположительно опасных препаратов. Например, при необходимости воздействия на грам-отрицательную флору из группы ЦС можно ис-

пользовать цефоперазон, который практически не оказывает влияния на СКФ; т.к. он в основном выводится с желчью, его можно применять при почечной недостаточности (кроме ее тяжелого течения), в т.ч. у новорожденных. Во-вторых, исключают одновременное назначение потенциально опасных антибиотиков и других нефротоксичных ЛС (ванкомицина, петлевых диуретиков, амфотерицина В, нестероидных противовоспалительных средств, рентген-контрастных препаратов) [4]. В некоторых случаях рациональна модификация схемы введения препаратов. Так, для одной из самых нефротоксичных групп антибиотиков – АГ – и у взрослых, и у детей изучена возможность однократного введения суточной дозы (гентамицина, тобрамицина и др.). При хорошей клинической эффективности эта схема превосходит по безопасности, в том числе в плане НТ, их 2-3-разовое применение, возможно, за счет более длительного «отмывочного» периода [3, 4, 9].

Особое внимание в профилактике необратимого поражения почек уделяется оценке их функции до начала лечения и в динамике, с учетом ее результатов при необходимости осуществляется коррекция дозы ЛС, т.к. НТ, как правило, является дозо-зависимым осложнением. Кроме того, $T_{1/2}$ ряда антимикробных препаратов при почечной недостаточности может удлиниться в несколько раз, поэтому возможна кумуляция выводимых с мочой препаратов с развитием их общетоксических эффектов. Ведущим способом оценки функции почек является определение уровня креатинина и расчет СКФ [6] по формулам Кокрофта-Холта (у взрослых) и Шварца (у детей) [5]. В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов (2010), при назначении большинства антибиотиков не требуется коррекция дозы при СКФ более 20-30 мл/мин. При использовании АГ или комбинированной антибиотикотерапии опасность медикаментозной НТ повышена даже при СКФ 30-60 мл/мин, поэтому перед назначением препаратов, которые активно выводятся с мочой (АГ, β -лактамы и др.), необходимо определить клиренс креатинина и при его существенном снижении либо уменьшить суточные дозы антибиотиков, либо, не снижая дозу, увеличить интервалы между отдельными введениями препаратов [4].

Обращает на себя внимание, что неадекватный лабораторный мониторинг в процессе лечения имел место в 36 % случаев всех побочных реакций на ЛС, которые можно было бы предотвратить [7]. В связи с этим не только до, но и после назначения или повышения дозы нефротоксических препаратов, особенно при долгосрочном лечении пациентов с факторами риска поражения почек, целесообразно контролировать уровень креатинина в сыворотке крови. Повышение на 50 % от исходного или более чем на 0,04 ммоль/л при исходных показателях менее 0,180 ммоль/л либо более чем на 0,090 ммоль/л при исходном уровне свыше 0,177 ммоль/л счи-

тается биохимическим критерием развития почечной недостаточности [5]. В то же время необходимо учитывать, что классические признаки нефропатии (повышение уровня мочевины и креатинина сыворотки более чем на 20 %), особенно в детском возрасте, выявляются лишь при уже существенном поражении почек. В соответствии с этим, при высоких рисках НТ целесообразно использование и других показателей. Патогномичными для поражения проксимальных канальцев (мишень для токсического воздействия АГ, в частности) считают [3] появление в моче микроглобулинов (β_2 -микроглобулина и γ_1 -микроглобулина, которые в норме почти полностью реабсорбируются и катаболизируются проксимальными канальцами), повышение уровня N-ацетил- β -глюкозаминидазы, а также потерю фильтрующихся клубочками белков с массой больше 33 КД. Эти маркеры обнаруживаются после 5-7 дней лечения, умеренно выражены и их изменения обратимы. С целью же раннего (около суток) обнаружения острого поражения почек рекомендуют определение молекул повреждения почек (КИМ-1), липокаина [6], чувствительного биомаркера НТ – ванина-1 [8].

С учетом высокой частоты развития нефротоксических побочных эффектов медикаментозной терапии большое внимание уделяется разработке способов нефропротекции. Одним из наиболее эффективных способов является улучшение почечного кровотока с помощью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [6], разрабатываются способы метаболической коррекции нефропатии [2].

Литература

1. Detection and management of nephrotoxicity during drug development / M. Loghman-Adham, C.I. Kiu Weber, C. Ciorciaro [et al.] // *Expert Opin / Drug Saf.* – 2012. – Vol. 4, № 11. – P. 581-596.
2. Potential renoprotective effects of silymarin against nephrotoxic drugs: a review of literature / S. Dashti-Khavidaki, F. Shahbazi, H. Khalili [et al.] // *J. Pharm. Sci.* – 2012. – Vol. 1, № 15. – P. 112-123.
3. Постников С.С. Токсические эффекты антибиотиков // *Практика педиатра.* – 2006. – Режим доступа: <http://medi.ru/doc/j01060618.htm>.
4. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова // Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru/>.
5. Борис Б. Медикаментозная нефротоксичность / Б. Борис // *Мед. світу.* – 2008. – Режим доступа: <http://msvitu.com/archive/2008/october/article-3-ru.php>.
6. Иванов Д.Д. Антибиотики в нефрологии / Д.Д. Иванов // *Здоров'я України.* – 2011. – № 21. – С. 274.
7. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting / J.H. Gurwitz, T.S. Field, L.R. Harrold [et al.] // *JAMA.* – 2003. – № 289. – P. 1107-1116.

8. Hosohata K. Urinary vanin-1 as a novel biomarker for early detection of drug-induced acute kidney injury / K. Hosohata, H. Ando, A. Fujimura // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2012. – Vol. 3, № 341. – P. 656-662.
9. Ghuysen M.S. Les medicaments dangereux pour le rein / M.S. Ghuysen // Archives de pediatrie. – 2005. – № 12. – P. 728-730.

АНТИБІОТИКИ: ВІКОВІ АСПЕКТИ НЕФРОТОКСИЧНОСТІ

*В.Й. Мамчур, Н.В. Хомяк, В.І. Опрішко, О.В. Хомяк, К.О. Сквірська,
Л.І. Шпак, Л.Б. Бережна*

Резюме. У короткому огляді проаналізовані вікові аспекти нефротоксичності при антибіотикотерапії, головні її патофізіологічні механізми, способи діагностики, профілактики та корекції нефропатії.

Ключові слова: антибіотики, нефротоксичність, побічні ефекти.

ANTIBIOTICS: AGE-SPECIFIC ASPECTS OF NEPHROTOXICITY

*V.I. Mamchur, N.V. Khomyak, V.I. Opryshko, Ye.V. Khomyak, K.O. Skvirskaya,
L.I. Shpak, L.B. Berezhnaya*

Abstract. Age-specific aspects of nephrotoxicity with antibiotic therapy, its main pathophysiological mechanisms, methods of diagnosis, prevention and correction of nephropathy have been analyzed in a brief review.

Key words: antibiotics, nephrotoxicity, side effects.

SI "Medical Academy of Ukraine's MHC" (Dnepropetrovsk)
Regional Hospital for Disabled Veterans of the Great Patriotic War (Dnepropetrovsk, Ukraine)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 155-157

Надійшла до редакції 10.08.2012 року

© В.И. Мамчур, Н.В. Хомяк, В.И. Опрышко, Е.В. Хомяк, К.А. Сквирская, Л.И. Шпак, Л.Б. Бережная, 2012

УДК 616.12-008.331.1:616-008.9

І.В. Мартинів, І.Г. Купновицька

ВПЛИВ ГОМОЦИСТЕЇНУ НА ПЕРЕБІГ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Резюме. У 144 хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) II стадії (72 пацієнти з гіпертонічною хворобою (ГХ) і 72 хворих на симптоматичну артеріальну ренопаренхімну гіпертензію (САРГ)) вивчали взаємозв'язок між показниками артеріального тиску, рівнем мікроальбумінурії (МАУ), екскреції β_2 -мікроглобулінурії, показниками ліпідограми і рівнем гомоцистеїну в сироватці крові. Встановлено, що хворі на САРГ мають вищі рівні діастолічного артеріального тиску вночі, що призводить до вираженішої мікроальбумінурії і екскреції β_2 -мікроглобуліну із сечею. Пацієнтам з ГХ характерні

більш вищі рівні проатерогенних ліпопротеїнів і загального холестерину, а пацієнтам із САРГ – тригліцеридів. У більшості осіб відмічено підвищення рівня гомоцистеїну сироватки крові, причому вираженіше в пацієнтів із САРГ. Гомоцистеїн проявляє нефротоксичну дію, що призводить до швидшого і глибшого ураження функціонального апарату нирок і супроводжується більш агресивним перебігом АГ і раннім розвитком ускладнень.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, мікроглобулінурія, β_2 -мікроглобулінурія, гомоцистеїн.

Вступ. Артеріальна гіпертензія (АГ) на сьогоднішній день посідає одне з перших місць за розповсюдженістю, соціальною значимістю та розвитком ускладнень у світі та Україні зокрема. Доведеним є чіткий взаємозв'язок між високим рівнем артеріального тиску (АТ) та функціональним станом нирок, який має вигляд порочного кола – АГ є одним із найбільш вагомих факторів, які призводять до ураження функціонального апарату нирок і разом з тим будь-яке пошкодження нирок супроводжується підвищенням АТ [7].

Незважаючи на наявність великого арсеналу засобів, направлених на зниження АТ і запобігання негативному впливу на органи-мішені, у практичній медицині і надалі існує проблема адекватного лікування АГ. Тому постійно проводиться вивчення нових факторів ризику, а також розробляються шляхи їх корекції.

Велика увага в даний час приділяється рівню гомоцистеїну (ГЦ) сироватки крові. Для нормального функціонування організму є необхідний низький вміст цієї потенційно цитотоксичної амі-