

**К.М. БУШМА¹, В.В. СПАС¹, И.А. ШАПЕЛЬ¹, П.А. ГЕРАСИМЧИК²,
А.В. ГРИГОРУК²**

К ВОПРОСУ О НЕФРОТОКСИЧНОСТИ АМИНОГЛИКОЗИДОВ

УО «Гродненский государственный медицинский университет»¹,

УОЗ «Гродненская областная клиническая больница»²,

Республика Беларусь

Аминогликозидные антибиотики играют важную роль в антибактериальной терапии сепсиса. Их применение значительно ограничено риском развития нефротоксичности (до 25% случаев). Наука располагает рядом методов воздействия на внешние факторы предрасположенности к нефротоксичности с целью их профилактики: однократное введение среднесуточной дозы, сокращение продолжительности введения до 7 дней, адекватная гидратация, отказ от сопутствующего применения других нефротоксичных препаратов, контроль функции почек. Однако выяснилось, что внешние факторы обуславливают развитие нефротоксичности лишь на 50%. Существуют внутренние, генетически обусловленные факторы предрасположенности к нефротоксичности аминогликозидов. К ним относятся: малый диаметр канальцев и клеток эпителия, выстилающих их просвет; высокая активность лактатдегидрогеназы, энзимопатии сукцинатдегидрогеназы и кислой фосфатазы, низкое содержание рибонуклеопротеинов; сниженная дыхательная способность митохондрий; активизированная система перекисного окисления липидов (ПОЛ), низкий антиоксидантный потенциал. Наибольший вклад в реализацию нефротоксичности вносит низкий уровень восстановленного глутатиона. Проводятся исследования, направленные на разработку метода профилактики нефротоксичности аминогликозидов с помощью воздействия на внутренние факторы предрасположенности к нефротоксичности аминогликозидов.

Ключевые слова: сепсис, антибиотики, аминогликозиды, нефротоксичность

Aminoglycoside antibiotics play an important role in the antibacterial therapy of sepsis. Their administration is considerably limited by the risk of nephrotoxicity development (up to 25% cases). Science has several approaches concerning nephrotoxicity prevention based on the external factors management: single average daily dose administration, shortening of the therapy courses (not longer than 7 days), adequate hydration, refusal to use other nephrotoxic agents during aminoglycoside course, kidney function control. However it has been cleared up that external factors stipulate for only 50% of nephrotoxicity. There are also internal, genetically grounded factors for aminoglycoside nephrotoxicity. They are: small diameter of proximal tubules and epithelial cells covering their lumen; high activity of lactate dehydrogenase, succinate dehydrogenase and acid phosphatase enzymopathias, small amount of ribonucleoproteins; reduced mitochondrial respiration capacity; active lipid peroxidation system; weak antioxidant potential. A low level of restored glutathione contributes considerably to nephrotoxicity realisation. At present some investigations are being carried on to develop the method of prevention of aminoglycoside nephrotoxicity influencing the internal risk factors.

Keywords: sepsis, antibiotics, aminoglycosides, nephrotoxicity

На сегодняшний день проблема лечения сепсиса является одним из серьезных вопросов современной медицины. Особенно актуальна она в Республике Беларусь, где количество гнойно-септических осложнений, связанных со значительной

иммуносупрессией на фоне неблагоприятной экологической обстановки, алкоголизации, низкого уровня жизни населения, последствий аварии на ЧАЭС, за последние 20 лет возросло в десятки раз. Несмотря на совершенствование методов диагности-

ки и лечения, появление новых высокоэффективных лекарственных препаратов, летальность при сепсисе по-прежнему превышает 30%, при тяжёлом сепсисе 50%, при септическом шоке – 70%. Эффективная антибактериальная терапия составляет один из ключевых подходов к лечению тяжёлой инфекции. Стартовая терапия (до выяснения природы возбудителя и его чувствительности к антибактериальным агентам) представляет собой комбинации антибиотиков с максимально широким спектром действия [1, 2, 3]. Одними из наиболее распространённых препаратов для лечения сепсиса, в том числе и вызванного *Pseudomonas aeruginosa*, в настоящее время являются аминогликозиды. Аминогликозидные антибиотики: I (стрептомицин, неомицин, канамицин); II (гентамицин, тобрамицин) и III (амикацин) поколений – высокоэффективные и дешёвые противомикробные средства. Стрептомицин бактерициден в отношении Грам (+) кокков (*Streptococcus viridans*), Грам (+) палочек (*Francisella tularensis*), Грам (–) палочек (*Enterobacter alrogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Vibrio cholerae*, *Serratia marcescens*). С увеличением порядкового номера поколения увеличивается число чувствительных микроорганизмов в пределах их 3-х указанных групп.

Однако, наряду с вышеуказанными полезными свойствами, аминогликозиды обладают рядом побочных эффектов, в частности нефротоксичностью, диагностируемой в 10–25% случаев применения данной группы препаратов [1]. Причём поражение почек развивается, при прочих равных условиях, не у всех больных. Оно обусловлено повышенной индивидуальной чувствительностью к ним некоторых людей.

Нефротоксическим действием обладают аминогликозидные антибиотики всех поколений. Оно часто коррелирует с их

концентрацией в крови: >2 мкг/мл для гентамицина и >10 мкг/мл для амикацина [1]. У больных нефротоксичность чаще появляется в течение первой недели применения аминогликозидов, но может развиваться и после прекращения терапии. Функциональные изменения почек в большинстве случаев обратимы и исчезают через 1–3 недели после окончания лечения. В отдельных случаях они затягиваются до 2 месяцев [4, 5].

По данным одних исследований, существенных различий в токсичности широко применяемых аминогликозидов II и III поколений (гентамицин, тобрамицин, амикацин, нетилмицин) в клинике не установлено [1]. По другим данным, нефротоксичность аминогликозидов возрастает с увеличением количества свободных аминогрупп (6 у неомицина – высоко токсичен, 5 у гентамицина, канамицина и тобрамицина, 2 у малотоксического нетилмицина) [4].

Факторами риска развития их нефротоксичности являются: тяжёлые инфекционные заболевания, сепсис, шок, гиповолемия, снижение скорости клубочковой фильтрации (особенно у стариков), тяжёлая степень ожирения, печёночная недостаточность, диабет. Нефротоксическое действие аминогликозидов усиливается при применении других нефротоксичных препаратов: цитостатики, диуретики, предшествовавшая длительная терапия аминогликозидами и (или) использование их высоких доз. Например, у больных без факторов риска развития нефротоксичности, не установлено увеличение уровня креатинина в плазме в процессе лечения гентамицином, в то время как у больных циррозом печени с тяжёлым течением процесса и почечной недостаточностью она регистрировалась в 52% случаев [6]. Особенно высока вероятность развития нефротоксичности (75%) у больных после аллотрансп-

лантации почки. Резкое возрастание частоты проявления нефротоксичности у больных с большим набором факторов риска развития этого побочного эффекта может быть связано с трудностью, а часто и с невозможностью, дифференциации нефротоксичности, вызванной аминогликозидами или другими причинами, в том числе параллельным введением антибактериальных препаратов других групп [7].

К факторам, которые могут оказывать влияние на частоту проявления нефротоксичности аминогликозидов, относится также сочетанное их применение с другими антибиотиками, в частности β-лактамами (пенициллины, цефалоспорины). Септический шок способен усугубить нефротоксический эффект при комбинированном назначении аминогликозида и ванкомицина [8]. Особая осторожность необходима при назначении аминогликозидных антибиотиков больным с нарушенной функцией почек.

Таким образом, в настоящее время перед врачом возникает сложная задача: использовать высокоэффективный аминогликозидный антибиотик с риском развития его нефротоксичного действия либо отказаться от его использования, заменив менее опасным, но и, в ряде случаев, менее эффективным антибиотиком.

С целью снижения вероятности развития нефротоксичности аминогликозидов существуют способы определения оптимального режима их введения больным.

Способ 1 (интервал):

Интервал (в часах) между введениями аминогликозида = содержание креатинина в плазме (мг/100 мл) × 8.

Способ 2 (доза):

Доза (мг) = масса тела (кг) × стандартная доза аминогликозида (мг): содержание креатинина в плазме (мг%).

Первый способ («правило восьмёрки») – традиционный для подбора интервала

между введениями антибиотика. Однако его концентрация в крови при этом остаётся ниже терапевтической, дольше, чем при методе подбора дозы. Клиническое значение данной особенности неясно. Нет доказательств того, что один метод эффективнее другого [1]. Не рекомендуется назначение аминогликозидов, если клиренс креатинина ниже 90 мл/мин [8].

При проведении терапии аминогликозидами под контролем их концентрации в крови с последующей коррекцией схемы дозирования, частоту проявления нефротоксических реакций удаётся уменьшить [1, 9, 10, 11]. Однако даже при условии, что концентрация препарата в крови не превышает рекомендованного уровня, полностью устранить риск развития нефротоксичности не удаётся, так как её проявление обусловлено также индивидуальной чувствительностью почек к аминогликозидам, особенно эпителия проксимальных извитых канальцев [12]. Нефротоксическое действие аминогликозидов значительно снижается при их введении 1 раз в день в течение не более 5–7 дней [2, 13, 14]. Исследования проводились на статистически значимых по объёму контингентах больных с применением современных доказательных подходов. Существенного снижения эффективности антибиотикотерапии в этих условиях не наблюдалось.

Аминогликозиды вызывают почечную недостаточность неолитурического типа. У животных и человека она проявляется одинаково. Степень её выраженности зависит от продолжительности введения и дозы антибиотика. В настоящее время само понятие механизма нефротоксического эффекта постулируется в более широком плане. Подразумеваются фармакокинетический и фармакодинамический аспекты. Фармакокинетический связан с процессами транспорта препарата в зону развития нефротоксического действия: кровь ⇒ кор-

ковый слой почек $\Rightarrow$ лизосомы. Фармакодинамический включает взаимодействие аминогликозидов с лизосомами и другими органеллами клеток проксимальных извитых канальцев.

Установлено, что примерно у каждого четвертого пациента введение аминогликозидов осложняется острой почечной недостаточностью различной выраженности. Однако следует помнить, что полиорганная недостаточность, являющаяся частым осложнением сепсиса, способна увеличивать частоту возникновения и степень выраженности поражения почек аминогликозидными антибиотиками.

Повышенный уровень креатинина в крови больных, получавших аминогликозиды, регистрируется на 5–7 день лечения. Токсическое влияние аминогликозидов на почки усиливается при гиповолемии и на фоне действия диуретиков. Вызываемая ими острая почечная недостаточность не носит олигурического характера и со временем проходит, иногда в течение нескольких месяцев [1].

Противоречивость оценок частоты проявления нефротоксического действия аминогликозидов в клинике в значительной мере связана с использованием различных способов регистрации этого эффекта и, прежде всего, различных показателей функционального состояния почек (маркёров функции сосудистого клубочка или эпителия проксимального извитого канальца). На результаты оценки степени выраженности нефротоксичности в меньшей степени влияют различия во времени отбора проб для анализа и количественные критерии оценки токсичности. Таким образом, нефротоксичность аминогликозидов, а также методические проблемы её выявления, представляют серьёзную проблему противомикробной химиотерапии, особенно сепсиса.

Современные научные данные свиде-

тельствуют о том, что в механизме нефротоксического действия аминогликозидов играет роль поступление антибиотика в клетки канальцев почек с последующим ингибированием внутриклеточного метаболизма фосфолипидов и нарушением функции митохондрий. В последующем в клетках накапливаются реактивные метаболиты кислорода, оказывающие цитотоксическое действие [15], реализуя таким образом механизм свободнорадикального апоптоза.

В ходе проведённого ретроспективного анализа 100 историй болезни септических пациентов, получавших аминогликозидный антибиотик в составе комбинированной антибактериальной терапии в нашей клинике, были выделены факторы, оказывающие влияние на частоту и выраженность проявлений нефротоксичности данной группы препаратов, влияние на течение основного заболевания и ранние её проявления. Нефротоксичность аминогликозидов усиливается с увеличением возраста больных и зависит от характера основной патологии (нарастание креатинина в плазме наиболее выражено при пневмонии и наименее – при уросепсисе). Полиорганная недостаточность усугубляет поражение почек аминогликозидами. Аминогликозидные антибиотики II поколения (гентамицин) токсичнее III (амикацин). С увеличением кратности, дозы и длительности введений проявления нефротоксичности нарастают. Нефротоксичность аминогликозидных антибиотиков приводит к удлинению койко-дня и повышению прогноза летальности. Снижение плотности мочи, её ощелачивание, усиление альбумин- и цилиндрурии являются ранними проявлениями их нефротоксичности (до развития острой почечной недостаточности). В ходе анализа внешних факторов, способных повлиять на функцию почек больного сепсисом, выяснилось, что они обуславливают нефротоксичность аминогликозидов лишь

на 50%, остальные 50%, по видимому, принадлежат внутренним, врождённым особенностям индивидуума, что подтверждается данными экспериментальных исследований [16, 17, 18].

Резюмируя вышесказанное, напрашивается вопрос: существуют ли на сегодняшний день способы избежать возникновения или уменьшить тяжесть осложнений терапии аминогликозидными антибиотиками? Современная наука располагает рядом методов воздействия на приобретённые факторы предрасположенности к нефротоксичности. Суть их сводится к следующему:

1. Продолжительность введения аминогликозидного антибиотика не должна превышать 7 дней.

2. Применение режима однократного введения среднесуточной (например, 12–15 мг/кг/сут для амикацина) дозы антибиотика.

3. Введение аминогликозида должно сопровождаться адекватной гидратацией больного (при невозможности полной реализации питьевого режима – инфузионная терапия кристаллоидами в объёме не менее 30 мл/кг/сутки).

4. Отказ, по возможности, от применения салуретиков на фоне введения аминогликозидов.

5. Динамический лабораторный контроль функции почек на фоне терапии аминогликозидами (мочевина, креатинин, электролиты плазмы крови), общий анализ мочи (удельный вес, реакция, содержание белка, появление цилиндров), клиренс креатинина.

На сегодняшний день выявлены врождённые факторы предрасположенности к нефротоксичности аминогликозидных антибиотиков. К их числу относятся: малый диаметр канальцев и клеток эпителия, выстилающих их просвет; высокая активность лактатдегидрогеназы, энзимопатии

сукцинатдегидрогеназы и кислой фосфатазы, низкое содержание рибонуклеопротеинов; сниженная дыхательная способность митохондрий; активизированная система ПОЛ, низкий антиоксидантный потенциал. Наибольший вклад в реализацию нефротоксичности вносит низкий уровень восстановленного глутатиона [16, 17, 18].

В заключение следует отметить, что в настоящее время ведётся разработка метода профилактики нефротоксичности аминогликозидов, направленная на коррекцию вышеуказанных факторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Марино, П. Сведения об антибактериальных средствах: пер. с англ. / П. Марино // Интенсивная терапия. – М.: «ГОЭТАР МЕДИЦИНА», 1999. – С. 573-577.
2. Страчунский, Л. С. Аминогликозиды / Л. С. Страчунский, С. Н. Козлов // Современная антимикробная химиотерапия: руководство для врачей. – М.: «Боргес», 2002. – 291 с.
3. Интенсивная терапия тяжёлого сепсиса и септического шока: осн. пол. методич. рек. Калужской согл. конф. / под ред. В. С. Савельева [и др.]; РАСХИ. – Калуга, 2004. – 20 с.
4. Luft, F. J. Clinical significance of renal changes engendered by aminoglycosides in man / F. J. Luft // J. Antimicrob. Chemother. – 1984. – Vol. 13. – Suppl. A. – P. 23-28.
5. Cellular mechanism of aminoglycoside tolerance in long-term gentamicin treatment / D. Sundin [et al.] // Am. J. Physiol. – 1997. – Vol. 272. – P. 1309-1318.
6. Aminoglycoside nephrotoxicity in cirrhosis. Value of urinary beta 2-microglobulin to discriminate functional renal failure from acute tubular damage / I. Cabrera [et al.] // Gastroenterol. – 1982. – Vol. 82. – P. 97-105.
7. Cephalothin plus an aminoglycoside is more nephrotoxic than methicillin plus an aminoglycoside / J. Wade [et al.] // Lancet. – 1978. – Vol. 2, N 8090. – P. 604-606.
8. Nephrotoxicity due to combination antibiotic therapy with vancomycin and aminoglycosides in septic critically ill patients / P. Malacarne [et al.] // Chemotherapy. – 2006. – Vol. 52, N. 4. – P. 178-184.
9. Лукьянова, Е.М. Нефротоксичность антибиотиков у новорожденных / Е. М. Лукьянова // Качественная клин. практика [Электронный ресурс]. – 2002. – Режим доступа: <http://www.medi.ru>. – Дата

доступа: 15.12.2006.

10. Pharmacokinetic dosing of aminoglycosides: a controlled trial / C. Bartal [et al.] // Am. J. Med. – 2003. – Vol. 114, N. 3. – P. 194-198.

11. Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity / M. Rybak [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 1999. – Vol. 43, N 7. – P. 1549-1555.

12. Variation in gentamicin-induced death among independent cultures of proximal tubule cells / M. A. Sens [et al.] // Ann. Clin. Lab. Sci. – 1993. – Vol. 23, N 5. – P. 362-368.

13. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis / M. Barza [et al.] // BMJ. – 1996. – Vol. 312, N. 10. – P. 338-344.

14. Aminoglycoside Prescribing and Surveillance in Cystic Fibrosis / H. Kelvin [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 167. – P. 819-823.

15. Inhibitory effects of gentamicin on renal mitochondrial oxidative phosphorylation / C. F. Simmons [et al.] // Ann. Clin. Lab. Sci. – 1980. – Vol. 214. – P. 709-715.

16. Бушма, К. М. Роль функционального состояния митохондрий почек в предрасположенности кроли-

ков к нефротоксичности гентамицина / К. М. Бушма // Токсикологический вестник. – 2005. – № 6. – С. 25-30.

17. Бушма, К. М. Роль систем перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты почек в предрасположенности кроликов к нефротоксичности гентамицина / К. М. Бушма // Эксперим. и клин. фармакология. – 2006. – Т. 69, № 1. – С. 33-37.

18. Роль индивидуальных особенностей строения почек в предрасположенности кроликов к нефротоксичности гентамицина / К. М. Бушма [и др.] // Бюллетень эксперим. биологии и медицины. – 2004. – Т. 38, № 11. – С. 544-549.

Адрес для корреспонденции

230000, Республика Беларусь,
г. Гродно, ул. Горького, д. 80,
Гродненский государственный
медицинский университет,
e-mail: dulcerth@list.ru
Бушма К. М.

Поступила 24.12.2008 г.