

Нефротоксичность антибиотиков у новорожденных

Е.М.Лукиянова

Российский государственный медицинский университет, Москва

Антибактериальные препараты представляют собой наиболее частую причину токсического лекарственного повреждения почек у новорожденных. Наибольшая нефротоксичность свойственна таким антибиотикам, как аминогликозиды и ванкомицин. Другие антибактериальные средства, в частности β -лактамы, менее токсичны для почек. Для снижения риска лекарственно индуцированной нефротоксичности у новорожденных следует обеспечить минимизацию и правильность назначения препарата, а также раннее выявление признаков почечного повреждения с последующей быстрой отменой токсического агента. Приведены данные о нефротоксичности ряда современных антибиотиков, применяемых в неонатологии.

Ключевые слова: новорожденные, болезни почек, нефротоксичность, антибиотики

Antibiotic nephrotoxicity in neonates

E.M.Lukyanova

Russian State Medical University, Moscow

Antibacterial preparations are the most frequent cause of toxic drug damage of the kidneys in neonates. The greatest nephrotoxicity is characteristic of such antibiotics as aminoglycosides and vancomycin. Other antibacterial drugs, in particular β -lactams, are less toxic for the kidneys. In order to decrease the risk of drug-induced nephrotoxicity in neonates an adequate preparation should be administered in a minimal and proper dosage; the signs of renal damage should be revealed at the earliest stage to ensure fast withdrawal from the toxic agent. The author exposes data on nephrotoxicity of a number of modern antibiotics used in neonatology.

Key words: neonates, renal diseases, nephrotoxicity, antibiotics

Применение антибактериальных препаратов является частой причиной возникновения заболеваний почек во всех возрастных группах.

Для некоторых антибиотиков (аминогликозиды и ванкомицин) нефротоксичность, обратимая после отмены препарата, является очень частым побочным эффектом, вплоть до развития острой почечной недостаточности, частота которой в настоящее время возрастает.

Антибактериальные препараты нередко используются в неонатальном периоде, особенно у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении.

При отсутствии эпидемиологических данных о развитии острой почечной недостаточности у новорожденных, все же имеются сведения, что за последние 10 лет частота повысилась в 8 раз и у новорожденных, и у детей всех возрастов [1]. Неясной остается роль антибиотиков в возникновении нефротоксичности, поскольку эти препараты назначаются новорожденным при заболеваниях, часто сопровождающихся гемодинамическими нарушениями и/или электролитными расстройствами, являющимися сопутствующими факторами в развитии почечных нарушений.

Потенциальная возможность для возникновения нефротоксичности распределяется в отношении препаратов следующим образом: карбапенемы > цефалоспорины > пенициллины > монобактамы.

Нефротоксичность других классов антибактериальных препаратов при применении у новорожденных не обсуждается.

При выборе антибактериальной терапии у новорожденных должны учитываться следующие параметры: нефротоксичность антибиотиков, антибактериальный спектр действия, фармакокинетика, клиническая эффективность, профиль основных побочных эффектов и стоимость лечения.

Антибиотики могут оказывать повреждающее действие на почки при помощи двух механизмов. Прямой тип повреждения (наиболее частый и характерный для новорожденных) является дозозависимым, часто с незаметным началом (симптомы нередко не выражены на ранних стадиях), и характеризуется некрозом части клеток проксимальных канальцев почки. Патологические изменения в тяжелых случаях соответствуют картине острого тубулярного некроза, что типично для повреждения в результате воздействия аминогликозидов и гликопептидов.

Иммунноопосредованный тип повреждения не зависит от дозы препарата и обычно возникает остро, сопровождаясь аллергическими проявлениями. Гистологически характеризуется наличием инфильтратов, состоящих из мононуклеарных клеток, плазматических клеток и иммуноглобулина Е [2]. Реакция гиперчувствительности может возникать посредст-

Для корреспонденции:

Лукиянова Екатерина Михайловна, аспирант кафедры клинической фармакологии Российского государственного медицинского университета

Адрес: 117896, Москва, ул. Островитянова, 1

E-mail: lukyanov@hamovniki.net

Статья поступила 21.07.2003 г., принята к печати 28.10.2003 г.

вом либо клеточных механизмов (наиболее часто), приводя к острому тубулоинтерстициальному нефриту, либо гуморальных механизмов (реже), результатом чего является фокальный гломерулонефрит [2]. Подобное повреждение типично при применении пенициллинов и очень редко встречается у новорожденных [3]. Цефалоспорины могут усиливать повреждение, причиненное и прямым, и иммунноопосредованным путем [2].

Нельзя не отметить, что нефропатия, вызванная приемом лекарственных препаратов, отличается от таковой при идиопатической форме. Повреждения почек обычно угасают при отмене препарата. Однако нарушение функции почек может привести к изменению фармакокинетики антибиотиков, снижая почечную экскрецию и образуя опасный порочный круг. Возможным следствием может оказаться вовлечение других органов, таких, как орган слуха, а также развитие острой почечной недостаточности.

Антибактериальные препараты довольно часто используются в неонатальном периоде. У новорожденных с очень низкой массой при рождении применение антибиотиков распространено очень широко – до 98,8%, и эта группа пациентов может считаться самой склонной к возникновению повреждения почек [1]. Неонатальный возраст сам по себе может быть фактором риска для развития нефротоксичности, вызванной приемом антибактериальных препаратов, и он становится тем более значимым, чем больше степень недоношенности [4]. Однако многие исследователи утверждают, что повреждение почек в результате приема антибактериальных препаратов (особенно аминогликозидов или гликопептидов) встречается реже и протекает менее тяжело у новорожденных, чем у взрослых. При этом учитываются три общепринятые гипотезы: 1) индекс «отношение почечного объема к объему тела» выше у новорожденных; 2) у новорожденных достигается меньший захват антибиотика проксимальными канальцами из-за неполного созревания канальцев; 3) незрелые почки менее чувствительны к токсичному агенту [4]. Важно подчеркнуть, что отработка дозы препарата всегда должна быть проведена у пациентов с повреждением функции почек до того, как накопление антибактериального препарата может привести к усилению почечных и внепочечных побочных эффектов [4].

Выявление нефротоксичности

Определение нефротоксичности хорошо разработано для аминогликозидов и может быть использовано также для других антибиотиков. Нефротоксичность, вызванная приемом аминогликозидов, изначально была определена клиницистами как увеличение уровня сывороточного креатинина более чем на 20%, по сравнению с исходным. Позднее определение нефротоксичности было дано более детально: увеличение уровня сывороточного креатинина на 44,2 мкмоль/л (0,5 мг/дл) у пациентов с изначальным уровнем креатинина 265 мкмоль/л (3 мг/дл) и на 88 мкмоль/л у пациентов с изначальным уровнем креатинина > 265 мкмоль/л (3 мг/дл) [4].

Тем не менее традиционные лабораторные параметры нефротоксичности, такие, как уровень сывороточного креатинина, азота мочевины, и показатели анализов мочи имеют значение только при наличии существенного повреждения почки [4]. Не-

давно для новорожденных был установлен новый критерий – определение цистатина С, который является маркером функции клубочков в период отсутствия увеличения уровня креатинина [5]. Биомаркеры нефротоксичности в моче (микроглобулины, белки и факторы роста) используются в неонатологии для ранней неинвазивной идентификации повреждения почечных канальцев, возникающего в случае применения антибактериальной терапии. Более того, они помогают в определении степени повреждения и мониторинге его динамики.

Функциональные повреждения почечных канальцев диагностируются при помощи определения концентрации микроглобулинов мочи, α_2 -микроглобулина, α_1 -микроглобулина и ретинолсвязывающего белка, которые являются белками с низкой молекулярной массой (< 33 000 Да), фильтруются клубочками и практически полностью реабсорбируются и катаболизируются на уровне клеток проксимальных канальцев [6–8]. Поэтому в норме только небольшое количество микроглобулинов определяется в моче. В случае нарушения функции канальцев снижается количество реабсорбируемых микроглобулинов и повышается уровень микроглобулинов в моче. Также данные параметры были измерены в амниотической жидкости и моче плода для определения функции почечных канальцев у плода [9]. Определение уровня α_1 -микроглобулина предпочтительнее, чем, α_2 -микроглобулина, ввиду того, что его концентрация меньше зависит от действия внепочечных факторов и/или кислого pH мочи [9].

Более глубокие структурные повреждения диагностируются путем измерения уровня ферментов в моче, антигенов проксимальных (таких, как аденозиндезаминаза-связывающий белок) и дистальных канальцев, а также фосфолипидов (общего количества и фосфатидилинозитола) [11].

Наиболее диагностически важными ферментами являются N-ацетил- α -D-глюкозаминидаза (EC: 3.2.1.30), присутствующая в лизосомах, и аланинаминопептидаза (EC: 3.4.11.2), находящаяся в щеточной кайме клеток канальцев. Ввиду их большой молекулярной массы (136 000 и 240 000 Д соответственно) они не фильтруются клубочками. При наличии интактной функции клубочков высокий уровень этих ферментов в моче возникает исключительно при повреждении почечной паренхимы [35, 36].

В устранении почечной недостаточности участвуют факторы роста, представляющие собой полипептиды или белки, которые регулируют основные моменты клеточной пролиферации через аутокринные и/или паракринные механизмы [12]. Особенно важным является эпидермальный фактор роста (молекулярная масса 6045 Д), вырабатываемый клетками петли Генле и дистальных канальцев [12]. Уровень эпидермального фактора роста в моче снижается при острой или хронической почечной недостаточности, и его увеличение после повреждения почек является прогностическим показателем степени восстановления функции почек [12]. Другими важными факторами являются инсулиноподобный фактор роста 1 и 2, трансформирующий фактор роста и белок Тэм-Хорсфолла [3].

Нефротоксическое действие аминогликозидов

Аминогликозиды все еще продолжают использоваться, несмотря на их низкий терапевтический индекс. В неонато-

логии в настоящее время комбинация ампициллин + аминогликозид предлагается в качестве терапии первого выбора для эмпирического лечения в начале бактериальной инфекции, и большое количество новорожденных получают терапию аминогликозидами [3]. Например, приблизительно 85% всех новорожденных, получавших антибиотики, назначали нетилмицин [14].

Приблизительно 50% случаев острой почечной недостаточности, возникших в больнице при приеме лекарственных препаратов у пациентов всех возрастов, приходится на прием аминогликозидов, и у 6–26% пациентов острая почечная недостаточность развивалась при приеме гентамицина. В структуре острой почечной недостаточности, возникшей при использовании антибиотиков, 80% приходится на случаи, обусловленные приемом аминогликозидов (60% при лечении одним препаратом и 20% при комбинации с цефалоспорином).

Повреждения клубочков во время терапии аминогликозидами отмечались у 3–10% взрослых пациентов и у 0–10% новорожденных [15]. Повреждения канальцев наблюдались в 50–100% случаев и у взрослых, и у новорожденных, получавших аминогликозиды, несмотря на индивидуальный терапевтический мониторинг лекарственного препарата. Уровень N-ацетил- D-глюкозаминидазы в моче увеличивался до 20 раз по сравнению с исходным у взрослых и до 10 раз у новорожденных [6].

Аминогликозидные препараты практически полностью экскретируются путем клубочковой фильтрации. В клетках проксимальных канальцев происходит взаимодействие аминогликозидов с щеточной каймой, что вызывает нарушение нормальной реабсорбции белков в канальцах. Клинически аминогликозид-индуцированная нефротоксичность характеризуется асимптоматическим подъемом уровня сывороточного креатинина после 5–10 дней лечения с возвращением к норме в течение нескольких дней после прекращения терапии [16]. Обычно у пациентов не возникает олигурия, хотя реже могут наблюдаться более серьезные нарушения, особенно когда имеются сопутствующие повреждения почки. Появление белков с низкой молекулярной массой и ферментов в моче является находкой, которая может предвещать повышение уровня креатинина в сыворотке. В частности, повышение уровня белков в моче служит первым определяемым показателем в развитии почечной недостаточности, вызванной действием аминогликозидов [3].

В клетках проксимальных канальцев аминогликозиды накапливаются в лизосомах, где они связываются с фосфолипидами. Лизосомальные фосфолипиды высвобождаются при разрыве лизосомы, нарушается митохондриальное дыхание, происходит нарушение синтеза белков эндоплазматическим ретикуломом и угнетение работы натриево-калиевого насоса. Последующие структурные повреждения могут привести к некрозу клетки, что можно выявить при световой или электронной микроскопии (скопление многослойных мембранных структур: миелиоидные тельца). Трансплацентарные эффекты гентамицина в отношении клеток проксимальных канальцев почки у крыс, которым гентамицин вводился внутриматочно (снижение на 20% окончательного количества нефронов, задержка созревания фильтрационного барьера в клубочках и протеинурия), свидетельствуют о необходимо-

сти осторожного назначения аминогликозидов, действию которых подвергаются незрелые почки, особенно в первые дни жизни [17, 20].

Хотя аминогликозиды обычно назначаются ежедневно в 2 или 3 приема, применение препарата 1 раз в сут в более высокой дозировке обеспечивает преимущества в отношении эффективности и безопасности для организма в целом и для почек, в частности. Экспериментально режимы назначения аминогликозидов (продолжающаяся или прерывная инфузия) влияют на кинетику накопления аминогликозидов, несмотря на их нефротоксичность. Накопление гентамицина и нетилмицина в мозговом веществе почки значительно ниже в том случае, если доза препарата дается через большие временные промежутки, предпочтительно 1 раз в сут. J. Prins et al. при проведении популяционного исследования, включавшего 1250 пациентов, показали наличие разницы в 5 раз в отношении развития нефротоксичности при использовании гентамицина в зависимости от режима приема препарата: 1 и 3 раза в сут (5% пациентов получали всю дозу за один прием в сутки и 24% пациентов получали препарат несколько раз в сутки) [18].

Тобрамицин, напротив, не накапливается в почках. Кинетика накопления амикацина в почках носит смешанный характер: накопление происходит при низких сывороточных концентрациях и не регистрируется при высоких, что подтверждено клиническими исследованиями. В то же время у 105 доношенных и недоношенных новорожденных, получавших гентамицин путем постоянной или прерывной инфузии, в первые 3 мес жизни при использовании такой же ежедневной дозы не отмечалось значительных различий в отношении развития ферментурии (аланинаминопептидаза и N-ацетил- D-глюкозаминидаза) [21]. Более того, не было найдено существенных различий в экскреции с мочой аланинаминопептидазы у 20 доношенных новорожденных (в первые 3 мес жизни), получавших такую же дозу аминогликозида с режимом приема 2 или 1 раз в сут [22].

У взрослых результаты недавно проведенной серии мета-анализов, в которых сравнивался режим приема препарата 1 раз в сут с режимом приема несколько раз в сут, показали, что первый режим также эффективен и потенциально менее токсичен, чем второй [21, 22]. Напротив, результаты недавнего обзора данных относительно режима приема аминогликозидов у взрослых 1 раз в сут показали, что эта схема приема препаратов не является более эффективной или менее токсичной [15]. По мнению авторов данного обзора, важность назначения аминогликозидов 1 раз в сут для уменьшения токсических эффектов данных препаратов в неонатальном периоде требует дальнейшего уточнения.

В настоящее время обсуждается вопрос о возможности снижения частоты развития нефротоксичности при помощи терапевтического мониторинга лекарственного препарата. Повышение сывороточных остаточных концентраций (таких, как достигнутых при назначении режима приема препарата несколько раз в день) в течение продолжительного периода с большей вероятностью вызывает нефротоксичность (и ототоксичность), чем появление транзитных, высоких пиковых концентраций (таких, как достигнутых после назначения режима приема препарата 1 раз в сут). Хотя высокие пиковая и остаточная концентрации похоже коррелируют с ток-

сичностью, они все же зачастую могут быть слабыми предвестниками нефротоксичности. Многие исследователи связывают появление нефротоксичности с высокими остаточными концентрациями (измеряется сразу после приема предыдущей дозы аминогликозида) [3].

В исследованиях у взрослых частота возникновения нефротоксичности, вызванной приемом аминогликозидов, может варьировать от 2–4 до 55%, в зависимости от длительности лечения. Риск развития нефротоксичности повышается с увеличением (более 10 дней) сроков лечения [23].

Клинические состояния, наиболее часто наблюдаемые у новорожденных, могут усиливать нефротоксичность, обусловленную приемом аминогликозидов. Гипоксия новорожденных вызывает почечный дистресс у 50% новорожденных [23]. У новорожденных с асфиксией уровень ретинолсвязывающего белка в моче служит показателем, предвещающим развитие острой почечной недостаточности. Исследования с α_2 -микроглобулином демонстрируют, что неонатальная аноксия и применение аминогликозидов дают взаимно потенцирующий эффект.

Респираторный дистресс-синдром и искусственная вентиляция легких оказывают хорошо известное негативное влияние на почки. Эти эффекты усиливаются применением аминогликозидов [3]. У новорожденных с гипербилирубинемией билирубин и его производные, как и аминогликозиды, приводят к увеличению повреждающего влияния на почки (появление ферментурии) [24].

Электролитные нарушения (гиперкальциемия или истощение запасов калия и магния) у новорожденных могут представлять дополнительный риск возникновения аминогликозидиндуцированной нефротоксичности [3]. С другой стороны, терапия аминогликозидами у недоношенных новорожденных может запустить порочный круг, провоцируя увеличение экскреции натрия и магния [25].

Использование индометацина может увеличить аминогликозидиндуцированную нефротоксичность двумя способами: 1) путем увеличения пиковой и остаточной концентрации аминогликозидов; 2) путем блокирования синтеза простагландина E_2 в моче, а также путем блокирования сосудорасширяющей субстанции, которая обычно вырабатывается при развитии аминогликозидиндуцированной нефротоксичности [26].

Фуросемид (фрусемид), наиболее часто используемый в неонатальном периоде диуретик, усиливает аминогликозидиндуцированную нефротоксичность [16]. Другими нефротоксинами являются амфотерицин и радиоcontrastные вещества. Их назначения следует избегать в период лечения аминогликозидами.

При обсуждении вопроса о предотвращении аминогликозидиндуцированной нефротоксичности в первую очередь должно быть рассмотрено основание для использования аминогликозидов [27]. Например, низкий нефротоксический потенциал цефалоспоринов третьего поколения и азтреонама является существенным аргументом для более широкого использования этих препаратов, чем, например, аминогликозидов, у большинства детей с серьезными инфекциями [27]. В особенности следует избегать использования аминогликозидов у пациентов с потенциальным риском развития таких факторов, как гиповолемия, снижение почечной перфузии, нарушение функции почек [3]. С практической точки зрения

при наличии высокой экскреции N-ацетил- D-глюкозаминидазы в моче до лечения можно предположить необходимость альтернативной антибактериальной терапии для эмпирического лечения инфекции. Подобно этому заметное возрастание уровня N-ацетил- D-глюкозаминидазы во время лечения предполагает, что терапия аминогликозидами должна быть продолжена с предосторожностью [3, 6, 27].

Если же было принято решение проводить терапию аминогликозидами, то следует использовать менее нефротоксичные вещества (нетилмицин, амикацин) [3, 16].

В каждом случае эмпирическая начальная дозировка должна быть следующей: при использовании гентамицина, тобрамицина и нетилмицина 2,5 мг/кг каждые 12 ч в 1-ю неделю жизни, затем каждые 8 ч или каждые 18 ч при очень низкой массе новорожденного во время всего 1-го месяца жизни и при использовании амикацина 7,5 мг/кг каждые 12 ч в 1-ю неделю жизни (или при очень низкой массе при рождении), затем от 7,5 до 10 мг/кг каждые 8–12 ч в дальнейшем [13].

Необходимо проводить терапевтический мониторинг лекарственных препаратов: пиковая и остаточная концентрации должны быть измерены после введения 5-й дозы аминогликозида, если лекарство используется 2 раза в день [3, 16].

Каждый 2-й день лечения определение уровня креатинина в плазме и уровня электролитов является обязательным, а электролитные нарушения должны быть скорректированы [16]. Если уровень креатинина плазмы возрастает до 44,2 ммоль/л (0,5 мг/дл), терапия аминогликозидами должна быть прекращена, даже если концентрация является субтоксической и не найдено какого-либо другого источника поражения почек. Если токсическая остаточная концентрация была достигнута, необходимо скорректировать дозу и/или интервал дозы введения [16].

Нефротоксичность гликопептидов

В настоящее время широко распространено применение гликопептидов, особенно ванкомицина, у новорожденных. На самом деле, ванкомицин в настоящее время является антибактериальным препаратом выбора для лечения тяжелой стафилококковой инфекции [28]. Более того, комбинация ванкомицина и цефтазидима может быть рекомендована для эмпирического лечения позднего неонатального сепсиса, особенно в отделениях интенсивной терапии для новорожденных, где присутствует значительная резистентность коагулазанегативного стафилококка к метициллину [28]. В некоторых неонатальных отделениях интенсивной терапии резистентность к метициллину может достигать 70%. Однако применение ванкомицина очень часто сопровождается появлением анафилактикоидных реакций и токсическим эффектом для органа слуха и почек. Применение тейкопланина подразумевает преимущества в режиме приема препарата и связано с меньшим количеством побочных эффектов [29].

В настоящее время полностью не ясен механизм нефротоксичности ванкомицина. Тем не менее большое число экспериментальных и клинических исследований осветили некоторые аспекты данной проблемы [30–34]:

- накопление ванкомицина в лизосомах клеток проксимальных канальцев не является схожим с таковым аминогликозидов [32];

- аминогликозиды ассоциируются с большим числом случаев нефротоксичности, чем гликопептиды. Тобрамицин оказался значительно более токсичным, чем ванкомицин, и применение комбинации двух препаратов оказалось намного более токсичным, чем применение одного препарата. Такие же результаты были получены для ванкомицина и гентамицина;

- токсичность, которая проявляется через некоторое время после приема ванкомицина, оценивается по состоянию щеточной каймы и лизосомальных ферментов. Причем утренние приемы препарата связаны с меньшим количеством побочных эффектов, чем вечерние;

- с точки зрения фармакодинамики нефротоксичность ванкомицина связана с комбинированным эффектом большой площади под кривой концентрация – время и длительности терапии [33].

- в большинстве случаев нефротоксичность, связанная с приемом ванкомицина, является обратимой, даже после назначения больших доз препарата [33];

- основной механизм поступления ванкомицина в почки заключается в двух различных процессах: 1) энергозависимый канальцевый транспорт гликопептидов из крови в клетки канальцев через базальную мембрану и 2) реабсорбция в канальцах [34].

Нефротоксичность при лечении ванкомицином оценивается как средней степени тяжести и развивается менее чем у 5% пациентов во всех возрастных группах; однако результаты некоторых исследований говорят о большей частоте при совместном приеме с аминогликозидами [35]. Чем более высоко очищен препарат, тем реже встречаются побочные эффекты. Частота возникновения токсичности для клубочков у 460 взрослых пациентов, получавших ванкомицин в качестве монотерапии, составила 8,2% [34]. Напротив, значения основных биомаркеров в моче оставались стабильными у здоровых добровольцев, получавших ванкомицин в течение 3 дней [11].

Хотя на этот счет имеются противоречивые мнения, почки новорожденных, как правило, менее чувствительны к токсичности ванкомицина, чем почки взрослых, что подтверждается большим количеством экспериментальных наблюдений [30]. Незрелость клеток проксимальных канальцев может определять более низкий захват ванкомицина по сравнению с детьми более старшего возраста. Частота возникновения нефротоксичности составила 11% у детей, получавших ванкомицин в виде монотерапии [33]. В другом исследовании у новорожденных и детей младшего возраста, получавших ванкомицин, была обнаружена хорошая его переносимость без отклонений в результатах почечных функциональных тестов [36]. Тем не менее уровень азота мочевины и сывороточного креатинина должен определяться 2 или 3 раза в нед или еженедельно у новорожденных, получающих терапию ванкомицином [37].

До сих пор существуют противоречия по поводу необходимости терапевтического мониторинга ванкомицина [36]. Пока фармакокинетика ванкомицина у новорожденных отличается большой вариабельностью, терапевтический мониторинг лекарственного препарата настоятельно рекомендуется для поддержания адекватных концентраций и для избежания побочных эффектов [28].

Остаточные концентрации ванкомицина более 10 мг/л связаны с увеличением в 7,9 раза риска нефротоксичности [37]. Более того, высокие остаточные концентрации препарата могут указывать на отклонения фармакодинамики с увеличенным риском и нефро-, и ототоксичности. Если терапевтический мониторинг лекарственного препарата не входит в практику, предлагаемая дозировка должна быть высчитана в 1-ю нед жизни, основываясь на сроках гестации, и исходя из состояния функции почек после 1-й нед жизни. В таблице представлены методические указания по дозированию ванкомицина.

У 78% пациентов, получавших лечение соответственно этим указаниям, отмечалась оптимальная и пиковая, и остаточная концентрация ванкомицина. Прием препарата путем продолжающейся инфузии также сопровождался хорошей переносимостью почками [38].

Не имеется данных, подтверждающих, что транзиторные высокие остаточные концентрации (> 40 мг/л) связаны с возникновением токсичности [33, 34]. Поэтому некоторые авторы считают, что постоянный мониторинг лекарственного препарата может обеспечить наличие всей необходимой информации [35, 41].

Пациенты, находившиеся на лечении более 3 нед и соответственно получившие большую общую дозу, оказались более подвержены риску развития нефротоксичности [33, 34]. В неонатальном периоде крайне редко терапия продлевается более 2 нед.

При комбинации ванкомицин с другими нефротоксичными препаратами, такими как аминогликозиды, амфотерицин или фуросемид, риск возникновения нефротоксичности может быть очень высок (до 43%) [34]. Считается, что комбинация аминогликозида с ванкомицином увеличивает риск нефротоксичности в 7 раз [35]. Тщательный терапевтический мониторинг и гликопептида, и аминогликозида минимизировал нефротоксичность у 60 детей и 30 новорожденных [39]. Более того, не обнаружено, что ванкомицин потенцирует амикацининдуцированную канальцевую нефротоксичность у детей с лейкемией, лихорадкой и нейтропенией. Тем не менее комбинация аминогликозид + ванкомицин должна использоваться с осторожностью в случаях, когда возможна альтернативная комбинация, если терапевтический мониторинг обоих препаратов неосуществим и у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении [27].

Использование индометацина в комбинации с ванкомицином оказалось связано с двукратным увеличением периода полувыведения гликопептида [40]. Схожие результаты были описаны у пациентов, получавших ванкомицин и экстракорпоральную мембранную оксигенацию [28].

При мета-анализе 11 сравнительных исследований у

Таблица. Дозирование ванкомицина у новорожденных

Показатель	Дозировка
Возраст после рождения	7 дней
Срок гестации, нед	
30	15 мг/кг каждые 24 ч
> 30	10 мг/кг каждые 12 ч
Возраст после рождения > 7 дней	
Уровень креатинина в сыворотке, мкмоль/л	
> 106	15 мг/кг каждые 24 ч
62–106	10 мг/кг каждые 12 ч
< 62	10 мг/кг каждые 8 ч

взрослых общая частота возникновения побочных эффектов оказалась значительно ниже у пациентов, получавших тейкопланин, в сравнении с получавшими ванкомицин (14 против 22%) [41]. Более того, нефротоксичность при приеме тейкопланина в комбинации с каким-либо аминогликозидом возникала реже (4,8%), чем при использовании ванкомицина в комбинации с аминогликозидом (10,7%).

В большом популяционном исследовании, включавшем 3377 госпитализированных взрослых, получавших тейкопланин, частота возникновения нефротоксичности (в данном случае определенная по временному увеличению уровня сывороточного креатинина) составила 0,6% [41]. У детей частота возникновения нефротоксичности оказалась схожей или более низкой [41, 42].

По данному вопросу были опубликованы результаты 7 исследований, и ни у одного из 187 новорожденных, получавших тейкопланин, не было отмечено временного повышения уровня креатинина в сыворотке. Эти дети получали препарат в дозе 8–10 мг/кг после применения нагрузочного режима терапии 15–20 мг/кг в сут. В тех же исследованиях сравнивали частоту возникновения нефротоксичности при приеме ванкомицина и тейкопланина. В первом исследовании, включавшем 63 ребенка с нейтропенией, не наблюдалось увеличения уровня сывороточного креатинина у 11,4% пациентов, получавших ванкомицин, и у 3,6% пациентов, получавших тейкопланин. Во втором исследовании, включавшем 36 новорожденных с очень низкой массой при рождении (21 получали тейкопланин и 15 – ванкомицин), была описана существенная разница между средними уровнями креатинина в сыворотке в группах тейкопланина и ванкомицина (60,5 и 84,4 мкмоль/л соответственно); тем не менее оба значения находились в пределах нормы [42–44].

Хорошая общая и почечная безопасность была продемонстрирована для тейкопланина у недоношенных новорожденных с поздним стафилококковым сепсисом и при профилактическом его использовании у новорожденных с очень низкой массой при рождении [43]. Показана хорошая переносимость тейкопланина для почек, даже при превышении дозы у новорожденных; значения уровня сывороточного креатинина, цистатина С и азота мочевины, а также биомаркеров в моче оставались постоянно в пределах нормы [46].

Нефротоксичность цефалоспоринов

Цефалоспорины и другие антибиотики третьего поколения очень часто используются при неотложной помощи в неонатологии. Низкая нефротоксичность данных препаратов является основным аргументом для их более частого использования, нежели аминогликозидов, у детей с тяжелыми инфекционными заболеваниями [47]. Комбинация ампициллин + цефотаксим используется как заменитель комбинации ампициллин + гентамицин в качестве терапии выбора при неонатальном сепсисе и менингите, особенно когда терапевтический лекарственный мониторинг невозможен.

Нефротоксичность цефалоспоринов, которая тщательно изучалась, зависит в основном от двух факторов: 1) внутрикортикальной концентрации препарата и 2) внутренней реактивации препарата [13, 48, 49].

По убывающей степени нефротоксичности для цефалос-

поринов распределение идет следующим образом: цефалоглицин > цефалоридин > цефаклор > цефазолин > цефалотин >>> цефалексин > цефтазидим [140]. Цефалексин и цефтазидим ассоциируются с очень незначительной нефротоксичностью по сравнению с другими агентами. Цефтазидим рассматривается как минимально токсичный в развитии почечного повреждения при применении в адекватные сроки.

Наличие направленно нефрологической токсичности (зависящей от выраженного увеличения уровня креатинина в крови), связанной с применением цефалоспоринов третьего поколения, наблюдалось менее чем у 2% пациентов, за исключением цефалперазона, при использовании которого эта цифра равнялась 5% [48].

При измерении уровня креатинина в крови, нужно помнить, что цефалоспорины способны изменять течение реакции Jaffe, которая обычно используется повсеместно при проведении лабораторных исследований уровня креатинина в крови и моче.

Для цефотаксима нехарактерно вызывать существенные ренальные повреждения. Он не приводит к повышению уровня ферментов аланинаминопептидазы и N-ацетил-D-глюкозаминидазы в моче, вызываемому обычно аминогликозидами и фуросемидом. Аналогичные результаты относительно уровня ферментов в моче обнаруживаются у пациентов с тяжелыми инфекциями или у пациентов, подвергнутых сложным хирургическим вмешательствам. Цефотаксим активно употребляется в педиатрии, хорошо переносится новорожденными, даже если он назначается с нетилмицином. Другой интересной характеристикой цефотаксима является низкое содержание в нем натрия (в цефазидиме и цефтриаксоне около 20 и 25% натрия соответственно), что является оптимальным для пациентов с гипернатриемией и/или с повышенным содержанием жидкости [50, 51].

Почечная толерантность к цефтриаксону была обнаружена как у детей всех возрастов (изменение уровня креатинина в крови отмечалось только у 3 из 4743 пациентов, получавших цефтриаксон), так и у новорожденных, даже при использовании его в комбинации с гентамицином [51]. Цефтриаксон привлекателен тем, что назначается 1 раз в день. Также он может назначаться новорожденным, особенно в течение 1-й нед жизни и/или новорожденным с низкой массой тела по двум причинам: при высвобождении билирубина и альбумина при диарее, наблюдаемой у 24–40% леченых детей [51–53].

Повышение уровня креатинина в крови при применении цефтазидима наблюдалось очень редко у детей. Только у 3 (1,1%) из 271 новорожденного, получавшего цефтазидим, обнаружился повышенный уровень креатинина в крови [54].

И у взрослых, и у детей уровень микроглобулинов в моче и уровень ферментов оставались неизменными во время терапии цефтазидимом по сравнению с контрольной группой [55]. Во время терапии цефтазидимом в комбинации с тобрамицином ферментурия оказалась идентичной таковой при лечении одним тобрамицином. Повышения уровня ферментов или микроглобулинов в моче не наблюдалось у детей, получавших цефтазидим. Уровень N-ацетил-D-глюкозаминидазы в моче у недоношенных новорожденных, получавших цефтазидим в качестве монотерапии, был нормальным. Напротив, наблюдалось увеличение уровня аланина-

минопептидазы и N-ацетил- D-глюкозаминидазы по сравнению с исходными значениями у новорожденных, получавших комбинацию ампициллина и цефтазидима, как и у получавших ампициллин + тобрамицин [55].

Нефротоксичность пенициллинов

Пенициллины широко используются в неонатологии. Пенициллин показан при гонококковой инфекции или конгенитальном сифилисе. Ампициллин в комбинации с каким-либо аминогликозидом в настоящее время предлагается в качестве терапии первого выбора для эмпирического лечения раннего начала бактериальной инфекции. Метициллин, нафциллин и карбоксипенициллины в настоящее время используются редко. Оксациллин используется только в отделениях интенсивной терапии новорожденных, в которых определен низкий уровень метициллинрезистентных бактерий. Уреидопенициллины часто используются у новорожденных [13]. Доза пенициллинов рассчитывается с учетом массы тела при рождении и возраста. В настоящее время не существует достоверных статистических данных о частоте возникновения осложнений со стороны почек при применении пенициллинов.

Иммуноопосредованные осложнения характерны для пенициллинов и их производных. В начале 60-х годов XX века назначение метициллина связывали с большим числом документированных случаев острого интерстициального нефрита, подтвержденного биопсией [56]. Следовательно, метициллининдуцированный острый интерстициальный нефрит является прототипом данного нарушения, вызванного приемом лекарственного препарата [169]. Имеются данные о том, что примерно у 15% пациентов, получавших метициллин либо непрерывным курсом в течение 2 нед, либо 2 или 3 раза в нед, наблюдалась картина развившегося острого интерстициального нефрита. Триада симптомов, состоящая из лихорадки, сыпи и артралгий, отмечалась только у 10–40% пациентов с развившимся острым интерстициальным нефритом, сопровождавшимся эозинофилией или эозинофиурией. В анализах мочи в данном случае может обнаруживаться протеинурия, клетки белого кровяного ростка или гематурия [50]. Для постановки данного диагноза не существует специфических тестов [43]. Отмена препарата, вызвавшего острый интерстициальный нефрит, практически всегда приводит к клиническому выздоровлению. Частота использования метициллина значительно снизилась, особенно у новорожденных, и в связи с этим очень редко отмечаются случаи острого интерстициального нефрита [56].

Прямое повреждение почек вследствие использования пенициллина, как и цефалоспоринов, встречается редко и связано по существу с подавлением митохондриального дыхания. Частота возникновения и тяжесть нефротоксичности усиливаются при совместном назначении с аминогликозидами, наличии почечной ишемии и эндотоксемии [49].

Карбоксипенициллины (карбенициллин и тикарциллин) экскретируются почками и должны использоваться с осторожностью у новорожденных с заболеваниями сердца, почек, гипернатриемией или жидкостной перегрузкой (увеличенным объемом циркулирующей крови) [45, 57]. В данном случае могут использоваться уреидопенициллины (мезло-

циллин, пиперациллин, азлоциллин), которые имеют более низкую солевую перегрузку.

Нефротоксичность карбапенемов

Карбапенемы имеют значительный потенциал для возникновения нефротоксичности. Тем не менее данные об их использовании и безопасности у новорожденных очень ограничены. «Реактивность» значительно больше у новых классов -лактамов: пенемы > цефалоспорины > пенициллины.

Наряду с цефалоридином и цефалоглицином имипенем является наиболее нефротоксичным -лактамным препаратом. Имипенем гидролизует на почечном уровне ферментом щеточной каймы (дегидропептидаза I), увеличивая концентрацию более токсичных и менее активных метаболитов. С учетом этого, имипенем следует назначать вместе с циластатином, специфическим ингибитором дегидропептидазы I, в соотношении 1 : 1, что предотвращает возникновение нефротоксичности. В больших клинических исследованиях у взрослых (2516 пациентов) увеличение уровня креатинина в сыворотке наблюдалось очень редко (0,1%). Важно помнить, что негативные эффекты препарата особенно часто проявляются у пациентов с дисфункцией центральной нервной системы и почек [58]. Также необходимо иметь в виду, что содержание натрия в препарате равняется 3,2 ммоль. Дозировка имипенема для новорожденных составляет 20 мг/кг каждые 12 ч.

Меропенем обладает более низким потенциалом в отношении развития эпилептогенной активности и нефротоксичности во всех возрастных группах [58]. Однако эти данные требуют дальнейшего подтверждения.

Нефротоксичность монобактамов

Азтреонам является первым из класса монобактамов. Для этого препарата не было продемонстрировано очевидности возникновения нефротоксичности у взрослых (2388 пациентов) и у детей (665 пациентов) [59]. По результатам 5 международных исследований у 283 новорожденных, получавших лечение, только в 2 (0,7%) случаях наблюдалось увеличение уровня сывороточного креатинина, а значения ферментурии оставались в пределах нормы, даже у детей с низкой массой при рождении. Таким образом, азтреонам является оправданной альтернативой терапии аминогликозидами у новорожденных с инфекцией, вызванной грамотрицательными микроорганизмами, во избежание и нефротоксичности, и ототоксичности, или когда терапевтический лекарственный мониторинг аминогликозидов невозможен [27]. В 1-ю нед жизни наиболее подходящим является следующий режим приема препарата: 30 мг/кг каждые 12 ч, затем такая же доза дается каждые 8 ч.

Заключение

Антибактериальные препараты являются основной причиной заболеваний почек, вызванных приемом лекарственных препаратов, во всех возрастных группах. Возникновение повреждения почек происходит при помощи двух механизмов,

а именно токсического и иммунного повреждения. При обсуждении вопроса о нефротоксичности у новорожденных во внимание прежде всего принимается токсическое повреждение. В основном нефротоксичность является обратимой, тем не менее может возникнуть острая почечная недостаточность. Предотвращение возникновения таких повреждений приведет к снижению смертности, а также к снижению длительности и стоимости пребывания в больнице.

У новорожденных, особенно с очень низкой массой при рождении, восприимчивость к антибиотикам может быть широко распространена. Аминогликозиды (в комбинации с ампициллином) и ванкомицин (в комбинации с цефтазидимом) широко предлагаются в качестве эмпирического лечения ранних и поздно начавшихся инфекций у новорожденных соответственно.

Тем не менее аминогликозиды являются наиболее нефротоксичными антибиотиками, и ванкомицин может быть связан со значительной токсичностью в отношении почек. Остальные антибиотики, такие как пенициллины, цефалоспорины и монобактамы, являются менее нефротоксичными. Способы предотвращения возникновения нефротоксичности следующие:

- 1) минимизация использования антибиотиков с доказанным нефротоксическим действием;
- 2) правильное назначение препарата;
- 3) раннее определение нефротоксичности и в особенности острой почечной недостаточности с последующей быстрой отменой повреждающего агента.

Литература

1. Simeoni U., Matis J., Messer J. Clinical implications of renal immaturity in tiny, premature infants. In: V.L. Cataldi, V. Fanos, U. Simeoni, eds. Neonatal nephrology in progress. Lecce: Agora, 1996: 129–40.
2. Pospishil Y.O., Antonovich M.A. Antibiotic associated nephropathy. *Pol J Pathol* 1996; 47 (1): 13–7.
3. Fanos V., Benini D., Vinco S., et al. Glycopeptides and the neonatal kidney [in Italian]. *Med Surg Ped* 1997; 19: 259–62.
4. Sereni F., Assael B.M., Melzi M.L. Drugs, kidney, development [in Italian]. *I J P* 1998; 14: 463–73.
5. Mussap M., Plebani M., Fanos V., et al. Serum cystatin C in healthy full-term newborns: preliminary reference values for a promising endogenous marker of glomerular filtration rate. *Prenat Neonat Med* 1997; 2: 338–42.
6. Fanos V., Padovani E.M. Importance of evaluation of urinary enzymes and microglobulins in the neonatal period [in Italian]. *I J P* 1995; 6: 775–83.
7. Tsukahara H., Huraoka M., Kuriyami M., et al. Urinary Alpha 1 microglobulin as an index of proximal tubular function in early infancy. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 199–201.
8. Smith G.C., Winterborn M.H., Taylor C.M., et al. Assessment of retinol-binding protein excretion in normal children. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 148–50.
9. Donaldson M.D.C., Chambers R.E., Woolridge W. Stability of alpha-1 microglobulin, beta-2 microglobulin and retinol-binding protein in urine. *Clin Chim Acta* 1992; 179: 73–8.
10. Gordjani N., Burghard R., Muller L., et al. Urinary excretion of adenosine desaminase binding protein in neonates treated with tobramycin. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 419–22.
11. Mondorf A.W., Folkenberg F.W., Lindner A. Kidney tolerance of vancomycin: an update on the use of glycopeptides in the management of Gram positive infections. Macclesfield: Pennine Press, 1993: 10–5.
12. Taira T., Yoshimura A., Lizuka K., et al. Urinary epidermal growth factor levels in patients with acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1993; 22(5): 656–61.
13. Saez-Llorens X., McCracken G.H. Clinical pharmacology of antibacterial agents. In: J.S. Remington, J.O. Klein, eds. Infectious disease of the fetus, newborns and infants. Philadelphia: W.B. Saunders, 1995: 1287–336.
14. Borderon J.C., Langer J., Ramponi N., et al. Survey of antibiotic therapies in pediatric intensive care units [in French]. *Ann Pediatr* 1992; 39: 27–36.
15. Marra F., Partovi N., Jewerson P. Aminoglycoside administration as a single daily dose: an improvement to current practice or a repeat of previous errors? *Drugs* 1996; 52(3): 344–70.
16. Hock R., Anderson R.J. Prevention of drug-induced nephrotoxicity in the intensive care unit. *J Crit Care* 1995; 10(1): 33–43.
17. Smaoui H., Mallie J.P., Cheignon M., et al. Glomerular alterations in rat neonates after transplacental exposure to gentamicin. *Nephron* 1991; 59: 626–31.
18. Prins J.M., Buller H.R., Kuijper E.J., et al. Once versus thrice daily gentamicin in patients with serious infection. *Lancet* 1993; 341: 335–9.
19. Colding H., Brygge K., Brendstrup L., et al. Enzymuria in neonates receiving continuous intravenous infusion of gentamicin. *APMIS* 1992; 100: 119–24.
20. Skopnik H., Wallraf R., Nies B., et al. Pharmacokinetics and antibacterial activity of daily gentamicin. *Arch Dis Child* 1992; 76: 57–61.
21. Sprintage J.E. Toxic nephropathies. *Curr Opin Pediatr* 1997; 9: 166–9.
22. Deamer R., Dial L. the evolution of aminoglycoside therapy: a single daily dose. *Ann Fam Phys* 1996; 53: 1782–6.
23. Lehly D.J., Braun B.I., Tholl D.A., et al. Can pharmacokinetic dosing decrease nephrotoxicity associated with aminoglycoside therapy? *J Am Soc nephrol* 1993; 4(1): 81–90.
24. Zager R.A. Endotoxemia, renal hypoperfusion and fever: interactive risk factors for aminoglycoside and sepsis-associated acute renal failure. *Am J Kidney dis* 1992; XX: 223–30.
25. Giapros V.I., Andronikou S., Cholesas V.I., et al. Renal function in premature infants during aminoglycoside therapy. *Pediatr Nephrol* 1995; 9(2): 163–6.
26. Suzuki T., Togari H. Effect of hypoxia on renal prostaglandins E2 production in human and rat neonates. *Bio Neonate* 1992; 62: 127–35.
27. Fanos V., Khoory B.J., Benini D., et al. Antibiotics nephropathy in the neonatal age [in Italian]. *Doctor Pediatr* 1997; 12(6): 5–14.
28. Rodvold K.A., Gentry C.A., Plank G.S., et al. Bayesian forecasting of serum vancomycin concentrations in neonates and infants. *Ther Drug Monit* 1995; 17: 239–46.
29. Fanos V., Kacet N., Mosconi G. A review of ticoplanin in the treatment of serious neonatal infections. *Eur J pediatr* 1997; 156: 423–7.
30. Rodvold K.A., Everett J.A., Pruka R.D., et al. Pharmacokinetic and administration regimens of vancomycin in neonates, infants and children. *Clin Pharmacokinet* 1997; 33: 32–51.
31. Boussemart T., Cardona J., Berthier M., et al. Cardiac arrest associated with vancomycin in a neonate [letter]. *Arch Dis Child* 1995; 73 (F Suppl.): 123S.
32. Beauchamp D., Gorge P., Simard M., et al. Subcellular localization of tobramycin and vancomycin given alone and in combination in proximal tubular cells, Determined by immunogold labeling. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36 (10): 2204–10.
33. Fauconneau B., de Lemos E., Pariat C. Chrononephrotoxicity in rat of a vancomycin and gentamicin combination. *Pharmacol Toxicol* 1992; 71: 31–6.
34. Chow A.W., Azar R.W. Glycopeptides and nephrotoxicity. *Intensive Care Med* 1994; 20: 523–9.
35. Phillips G., Golledge C. Vancomycin and teicoplanin: something old, something new. *Med J Aust* 1992; 156: 53–7.
36. Cantu T.G., Yamanaka S., Yuen N.A., et al. Serum vancomycin concentrations: reappraisal of their clinical value. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 533–43.
37. Rybak M.J., Albrecht L.S., Boike S.C., et al. Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. *Antimicrob Chemother* 1990; 25: 679–87.

- 38 Borderon J.C., Laugier J., Chamboux C., et al. Continuous Infusion of vancomycin in newborn infants [in French] *Pathol Biol* 1994, 42(5): 525–9
- 39 Saunders N.J. Why monitor peak vancomycin concentrations? *Lancet* 1995; 345: 645–6.
- 40 Ashbury W.H., Daisey E.H., Rose W.B., et al. Vancomycin pharmacokinetics in neonates and infants: a retrospective evaluation. *Ann Pharmacother* 1993, 27: 490–8
- 41 Wood M.J. The comparative efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37: 209–22
- 42 Contra T. Teicoplanin/vancomycin: comparative studies in neutropenic patients [abstract] *Can J Infect* 1995, 6: 309
- 43 Kirschstein M., Jensen R., Nelskamp I., et al. Proteinuria in very low birth weight infants during teicoplanin and vancomycin prophylaxis of infection [abstract] *Pediatr Nephrol* 1995, 9: 54
- 44 Degraeuwe P.L., Beuman G.H., van Triel F.H., et al. Use of teicoplanin in preterm neonates with staphylococcal late-onset neonatal sepsis. *Biol Neonate* 1998; 75 (3): 287–95
- 45 Moller J.C., Nelskamp I., Jensen R., et al. Teicoplanin pharmacology in prophylaxis of coagulase-negative staphylococcal sepsis of very low birthweight infants. *Acta Paediatr* 1996; 85: 638–40
- 46 Fanos V., Mussap M., Khoory B.J., et al. Renal, tolerability of teicoplanin in a case of neonatal overdose. *J Chemother* 1998, 10(5): 381–4.
- 47 Fekkety F.R. Safety of parenteral third generations cephalosporins. *Am J Med* 1990, 14: 616–52.
- 48 Cunha B.A. Third generation cephalosporins: a review. *Clin Ther* 1992; 14: 616–52
- 49 Kaloyanides G.J. Antibiotic-related nephrotoxicity. *Nephrol Dial Transplant* 1994, 9(4 Suppl.): 130–4.
- 50 Kasama R., Sorbello A. Renal and electrolyte complications associated with antibiotic therapy. *Am Fam Physician* 1996; 53 (1 Suppl.): 227–32
- 51 Puthicheary S.D., Goldsworthy P.J. Ceftazidime and cefotaxime: the clinician's choice. *Clin Ther* 1984, 11(2): 186–204
- 52 Bradley J.S., Ching D.L.K., Wilson T.A., et al. Once daily ceftriaxone to complete therapy of uncomplicated Group B Streptococcal infection in the neonate. *Clin Pediatr* 1992, 274–8
- 53 Dajani A.S. Cefotaxime-safety, spectrum and future prospects. *Res Clin forums* 1997, 19: 57–64
- 54 Fanos V., Fostini R., Panebianco A. Ceftazidime in common pediatric infections: experience on 262 cases [in Italian] *Clin Ter* 1991, 13: 327–32
- 55 Fanos V., Fostini R., Chiaffoni G.P., et al. Ceftazidime: clinical efficacy, antibacterial activity and tolerance in the treatment of neonatal infections. *Curr Ther Res* 1985; 38: 640–5
- 56 Fried T. Acute interstitial nephritis: why do the kidneys fail? *Postgrad Med* 1993, 5: 105–20
- 57 Kugh M. Adverse drug reactions in neonates. *J Clin pharmacol* 1994, 34 (2): 128–35
- 58 Arrietta A. Use of meropenem in treatment of serious infections in children: review of current literature. *Clin Infect Dis* 1997, 24 Suppl. 2: 207–12
- 59 Lebel M.H., McCracken G.H. Aztreonam: review of the clinical experience and potential uses in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1998, 7: 133–9

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Оценка качества жизни детей и взрослых, больных муковисцидозом

Во Франции были разработаны и опробованы две версии опросника (CFQ) больных муковисцидозом для оценки влияния заболевания и его лечения на качество жизни детей и взрослых пациентов: CFQ14+ – для подростков и взрослых, CFQ Child P – для детей 8–13 лет. Они имели три модуля для оценки качества жизни, восприятия симптомов и здоровья. Вопросник включал девять разделов: физическая активность, благосостояние, эмоциональное состояние, социальные ограничения, ролевая оценка, проблемы (затруднения), внешний вид, нарушения питания, бремя лечения. Разделы были составлены путем опроса 33 пациентов и их родителей. Сокращение разделов, а также оценка содержания, соответствия и валидности базировалась на большом перекрестном исследовании 393 родителей и пациентов. Второе исследование было проведено среди 124 пациентов и 85 родителей для исследования воспроизводимости и доступности, уточнения структуры подпунктов и оценки свойств разделов при помощи статистического анализа. Все психометрические свойства опросников оказались приемлемыми и оба опросника, CFQ14+ и CFQ Child P, на сегодняшний день хорошо валидизированы. Немецкая и испанская версии пригодны для использования, английская – в процессе работы. Заключение: опросники CFQ14+ и CFQ Child P хорошо валидизированы, опробованы на различных языках, что позволяет их использование у детей, подростков и взрослых с муковисцидозом.

Источник: B.Henry, P.Aussage, C.Grosskopf, J.M.Goehrs.
Qual Life Res 2003 Feb 12: 63–76