

УО «Гродненский государственный медицинский университет».
Кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом клинической биохимии

**НЕФРОТОКСИЧНОСТЬ
АМИНОГЛИКОЗИДНЫХ
АНТИБИОТИКОВ В ИНТЕНСИВНОЙ
ТЕРАПИИ СЕПСИСА
(ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА)**

Бушма К.М.,
аспирант

Спас В.В.,
зав. кафедрой, д.м.н., профессор

РОЛЬ АМИНОГЛИКОЗИДОВ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ СЕПСИСА

- **Эффективность** в комбинированных эмпирических схемах:
аминогликозид + защищённый пенициллин (**аугментин, тиментин**)
аминогликозид + цефалоспорин II – III поколения (**фортум**)
аминогликозид + β -лактам + метронидазол
(Страчунский, 2002; Марино, 1999; Марини, 2004; РАСХИ, 2004; Dellinger, 2004)
- **Дешевизна** (7000 рублей за суточную дозу амикацина)
- **Высокая активность** против широкого спектра возбудителей, особенно грам-отрицательных
- **Сохраняющаяся активность** против синегнойной палочки (амикацин)

Следствие – актуальность дальнейшего изучения и разработки безопасных схем их использования

С ЧЕМ СВЯЗАНА НЕФРОТОКСИЧНОСТЬ ?

- Выведение препаратов в неизменённом виде почками
- Параметры фармакокинетики (длительный период полувыведения) + ошибки в использовании (назначение более одного раза в сутки максимально допустимых доз, неоправданно длительные курсы терапии)
- Назначение на фоне скомпроментированной функции почек (сепсис, шок; отрицательный водный баланс у тяжёлых больных в хирургических и терапевтических стационарах, приводящий к снижению почечного кровотока)
- Сопутствующая терапия нефротоксичными лекарственными средствами: салуретики, цитостатики
- Комбинация с β -лактамными антибиотиками

МЕХАНИЗМЫ НЕФРОТОКСИЧНОСТИ

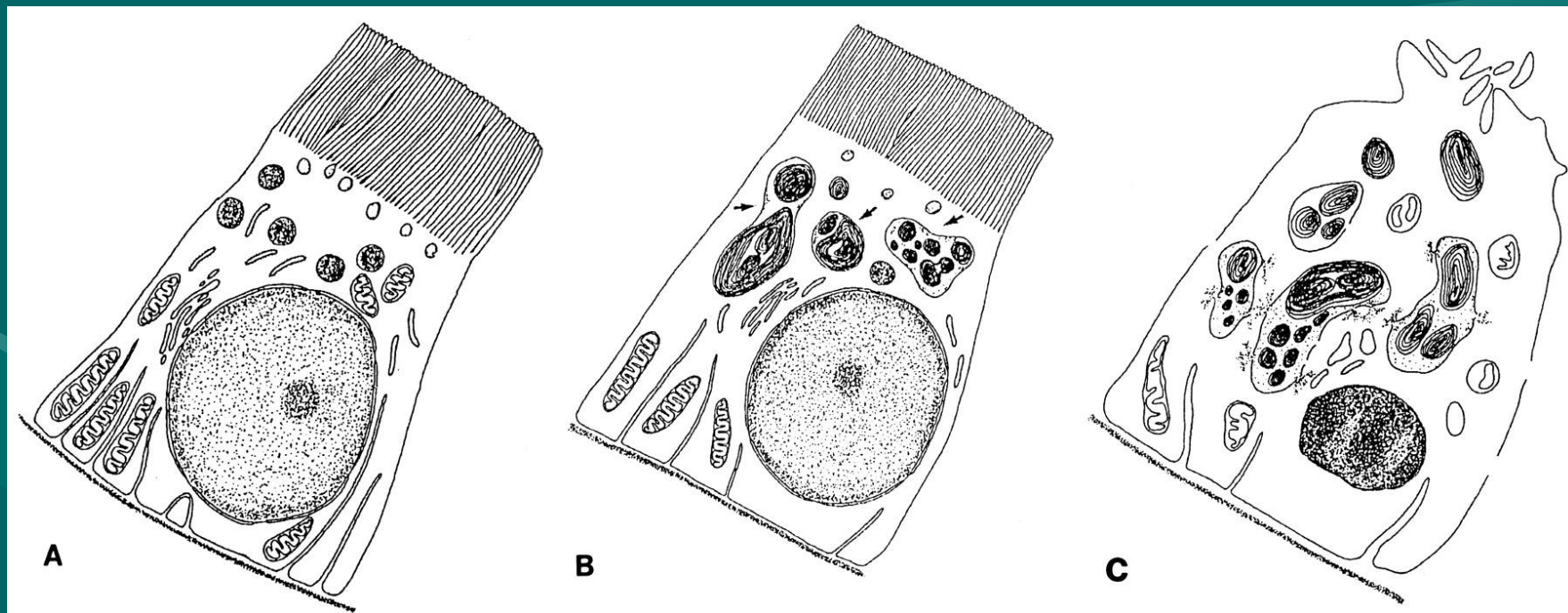
- Элиминация с мочой путём активной секреции в проксимальных извитых канальцах с накоплением в их клетках
- Изменение физико-химических свойств фосфолипидов мембран лизосом с формированием миелоидных телец и деструкцией органелл
- Изменения в других органеллах, развивающиеся позже, и имеющие сходную природу
- Нарушение функций митохондрий с генерацией цитотоксичных радикалов кислорода
- Индукция каскадного механизма свободнорадикального апоптоза

Следствие – нарушение функции и структуры нефронов, особенно проксимальных извитых канальцев

СТАДИИ ДЕГРАДАЦИИ АМИНОГЛИКОЗИДОМ ЭПИТЕЛИОЦИТА ПРОКСИМАЛЬНОГО ИЗВИТОГО КАНАЛЬЦА КОРКОВОГО НЕФРОНА

(Marie-Paule Mingeot-Leclercq, Paul M. Tulkens, 1999)

А – интактный эпителиоцит. В – набухание органелл и образование миелоидных телец. С – деструкция органелл и наружной клеточной мембраны



ИЗВЕСТНЫЕ ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ НЕФРОТОКСИЧНОСТИ

- Правило **двух единиц**: **одна** среднесуточная доза не более **одной** недели
- Адекватная инфузионная терапия на фоне введения аминогликозида
- Мониторинг концентрации антибиотика в плазме
- Контроль функции почек в динамике

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ

изучено 100 историй болезни септических больных из архива УОЗ «ГОКБ», получавших аминогликозидный антибиотик в составе схемы АБТ

РЕЗУЛЬТАТЫ:

- Развитие нефротоксичности аминогликозидных антибиотиков у больных сепсисом зависит от множества факторов, на 50% учтённых в данном исследовании. Она определяется особенностями как больных (возраст, основная и сопутствующая патология, полиорганная недостаточность), так и антибиотикотерапии (тип, кратность и продолжительность вводимого аминогликозида).
- Нефротоксичность аминогликозидных антибиотиков влияет на показатели тяжести больных и эффективность лечения. Койкодень прямо зависит от креатинина в плазме, а прогноз выживаемости - от уровня мочевины, креатинина и калия в плазме.
- Нефротоксичность аминогликозидных антибиотиков II (гентамицин) выше, чем у III (амикацин) поколения. С увеличением кратности, дозы и длительности введений её проявления нарастают.
- Данные общего анализа мочи позволяют выявить ранние проявления нефротоксичности до развития острой почечной недостаточности.

ГИПОТЕЗА О НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ

Не у каждого больного, при прочих равных условиях, развивается нефротоксичность одинаковой степени тяжести

В чем причина?

Гипотеза – различная чувствительность к нефротоксичности аминогликозидов, обусловленная индивидуальными особенностями строения и протекания биохимических процессов в почке до введения антибиотика.

Реализация гипотезы:

1. Изучение индивидуальных морфологических и биохимических особенностей интактной почки
2. Изучение вариабельности степени нефротоксичности аминогликозида
3. Математическое моделирование (сопоставление данных до и после интоксикации антибиотиком)

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нефротоксичность гентамицина проявлялась в наибольшей степени у кроликов с низким «жизненным потенциалом» нефронов:

- Малые размеры канальцев, клеток, их ядер
- Низкая функция органелл (дыхание митохондрий)
- Неблагоприятные особенности метаболизма (активированные процессы ПОЛ, низкий антиоксидантный потенциал, энзимопатия СДГ и КФ)

ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

На основании полученных экспериментальных данных проводятся клинические исследования, направленные на разработку:

- эффективного и недорогого метода прогнозирования предрасположенности больных сепсисом к нефротоксичности аминогликозидов;
- способов профилактики данного побочного эффекта.

The background is a solid teal color. There are faint, semi-transparent silhouettes of two hands, one on the left and one on the right, reaching towards each other. The text is centered in the middle of the image.

**БЛАГОДАРЮ ЗА
ВНИМАНИЕ !!!**