

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 + цефалоспорины II – III поколения (**фортум**)
аминогликозид + β -лактамы + 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

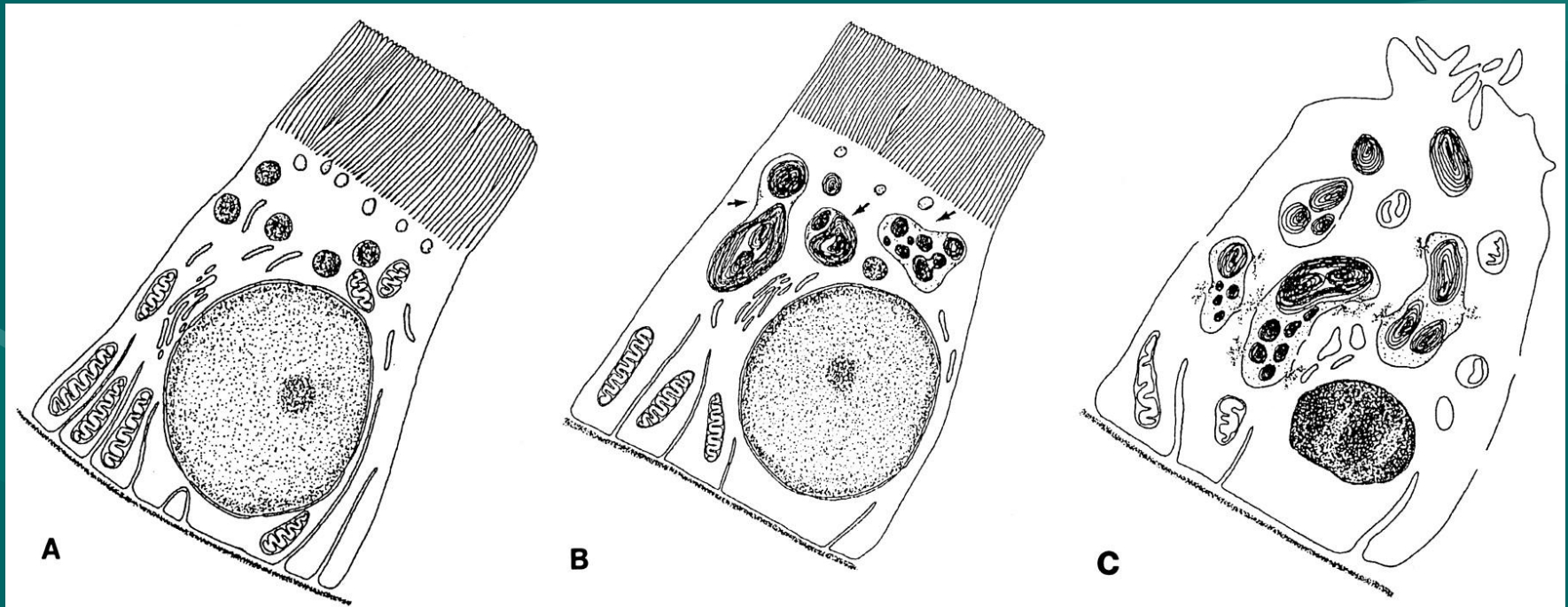
- Элиминация с мочой путём активной секреции в проксимальных извитых канальцах с накоплением в их клетках
- Изменение физико-химических свойств фосфолипидов мембран лизосом с формированием миелоидных телец и деструкцией органелл
- Изменения в других органеллах, развивающиеся позже, и имеющие сходную 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 миеоидных 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 as if to shake hands. The text is centered in the middle of the image.

**БЛАГОДАРЮ ЗА
ВНИМАНИЕ !!!**