



ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»
ДП «Український НДІ медицини транспорту МОЗ України»

ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ І МАРКЕРИ ІНДУКОВАНОЇ АНТИБІОТИКАМИ НЕФРОТОКСИЧНОСТІ

Д.мед.н., проф. Філіпець Наталія Дмитрівна

К.мед.н., доцент Філіпець Олена Олексіївна

Д.мед.н., проф. Гоженко Анатолій Іванович

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ – це етіотропне лікування, яке полягає у вибіркового впливі на збудника захворювання.

СЕЛЕКТИВНІСТЬ (ВИБІРКОВІСТЬ) ДІЇ

ХАРАКТЕРИЗУЄТЬСЯ ТИМ, ЩО АНТИБІОТИКИ Є ТОКСИЧНИМИ ДЛЯ ПАТОГЕННИХ МІКРООРГАНІЗМІВ І СУТТЄВО НЕ ВПЛИВАЮТЬ НА КЛІТИНИ ЛЮДСЬКОГО ОРГАНІЗМУ.

НЕДОЛІКИ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ:

- РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ЗБУДНИКІВ ДО ПРЕПАРАТІВ;
- ВИСОКА ЧАСТОТА ПОБІЧНИХ ЕФЕКТІВ.



ЯКІ ЛІКИ НАЙЧАСТІШЕ ВИКЛИКАЮТЬ ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ?

63,7%



Протимікробні

9,9%



Засоби, що впливають
на серцево-судинну
систему

7,3%



Засоби, що діють
на нервову систему

5%



Засоби, що впливають
на травну систему
та метаболізм

АКТУАЛЬНІСТЬ ПРОБЛЕМИ

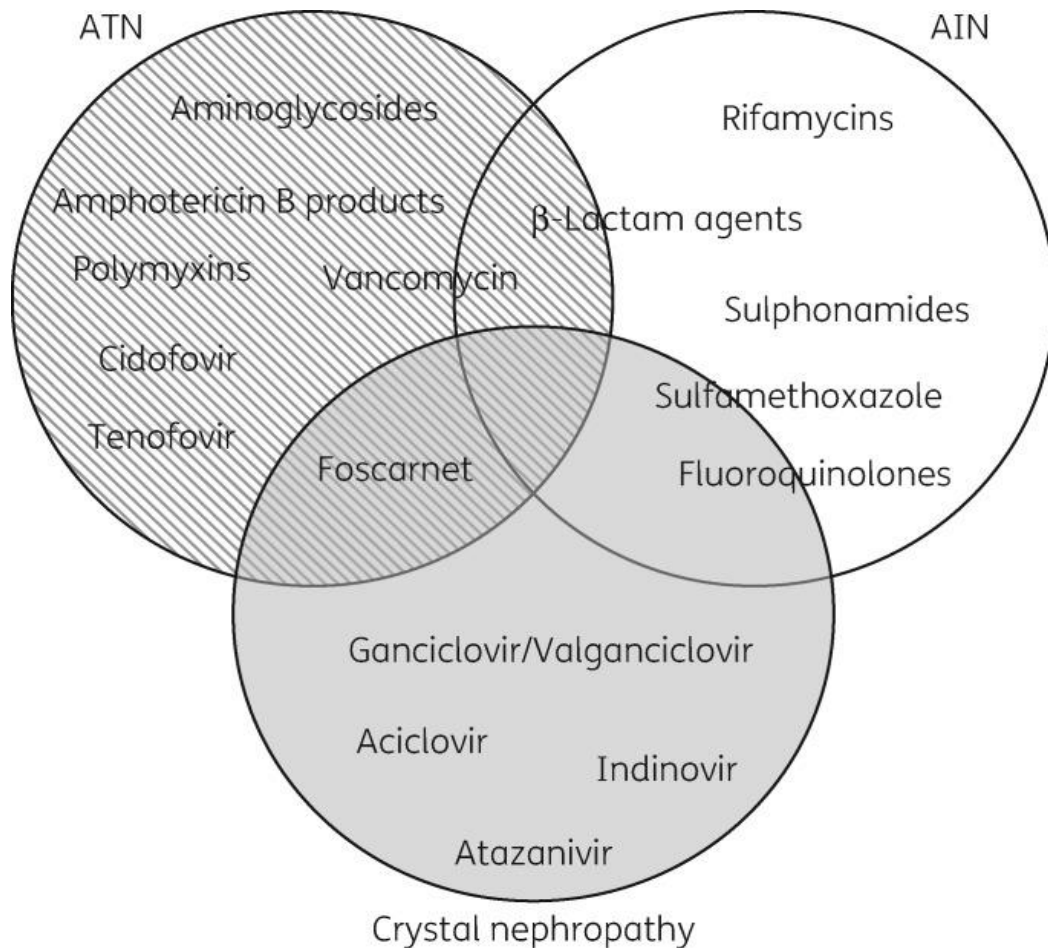
Причини зростання частоти побічних реакцій антибіотикотерапії (37-40%; II-I місце - нефротоксичність (II - після нейротоксичності)):

- збільшення кількості різних класів і **хімічних груп** АБ на сучасному фармацевтичному ринку;
- переоцінка дії АБ (у т. ч. завдяки рекламі фармацевтичних фірм), самолікування; **безрецептурний відпуск ліків! протерміновані препарати!**
- нераціональне застосування АБ: використання максимальних доз, зменшення чи збільшення курсу лікування і кратності приймань, неврахування супутніх захворювань (кардіо-ренальний континуум), призначення декількох АБ;
- недостатній стан моніторингу (відсутність уніфікації) і труднощі реєстрації (диференціації) побічних ефектів (у т. ч. внаслідок наявності самотійних захворювань внутрішніх органів);
- **зменшення державного фінансування науки.**

ТИПИ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ

1. Реакції внаслідок підвищеної індивідуальної/видо-вікової чутливості (легкі шкірні **алергічні реакції**, анафілактичний шок), спричинені ідіосинкразією або сенсibiliзацією організму до АБ, незалежно від кількості препарату. ***Гострий інтерстиціальний нефрит.***
2. **Прямі токсичні реакції**, пов'язані з кількістю препарату, хімічною будовою, зумовлені органотропністю та специфічністю дії АБ на макроорганізм. ***Найчастіше пошкоджуються нирки***, печінка, нервова і кровотворна системи, травний канал.
3. Реакції за рахунок **біологічних змін у мікроорганізмі або в мікробному агенті**: утворення медикаментозно стійких штамів збудників, суперінфекція, дисбактеріоз, пригнічення імунних реакцій, розлади вітамінного та ***електролітного обміну***, ендотоксикоз внаслідок бактеріолізису тощо.

Рис.1. Діаграма первинних видів пошкодження нирок, спричинених специфічними антимікробними агентами, ті, які спричиняють кілька видів травм, відображаються як накладання.

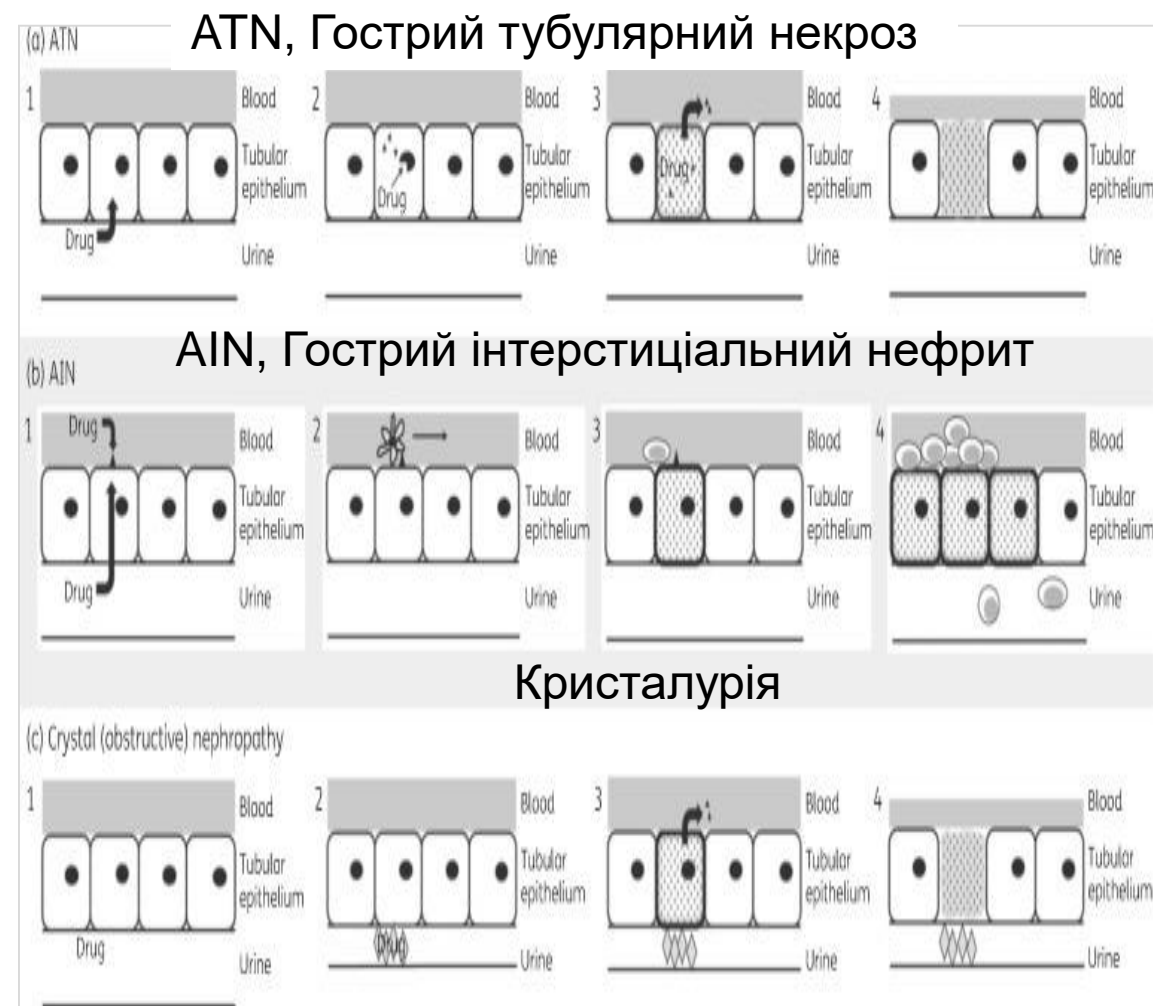


Відомі і описані декілька механізмів, хоча найбільш частими є гострий інтерстиціальний нефрит (AIN), гострий тубулярний некроз (ATN), відкладання кристалів усередині канальців і проксимальна / дистальна тубулопатія з аномаліями втрати електролітів.

Morales-Alvarez MC. Nephrotoxicity of Antimicrobials and Antibiotics. Adv Chronic Kidney Dis. 2020 Jan;27(1):31-37. doi: 10.1053/j.ackd.2019.08.001. PMID: 32146999.

Рис. 2. Механізми нефротоксичності, спричиненої антимікробними препаратами.

- (a) ATN: починається з ендоцитозу препарату з сечі в клітини епітелію каналців (a1). Потрапляючи всередину клітини, препарат завдає шкоди органелам клітин (a2). Це ініціює процес клітинного апоптозу та смерті та вивільнення системних запальних сигналів (a3). Потім нирковий кровотік зменшується (a4) внаслідок тубулогломерулярних механізмів зворотного зв'язку.
- (b) AIN: антиген від вільно фільтрованого препарату або препарату, який циркулює в крові, осідає на базальній мембрані (b1) Антиген розпізнається дендритними клітинами (b2), які індукують опосередковану Т-клітинами імунну відповідь (b3) та інтерстиціальне запалення з піурією (b4).
- (c) Кристалічна (обструктивна) нефропатія: препарат фільтрується в сечу (c1). Коли сеча перенасичується лікарським засобом, як при зменшенні потоку сечі, препарат випадає в осад (часто у вигляді кристалів) і перешкоджає просвіту каналців (c2). Це призводить до вивільнення запальних сигналів у кров (c3), а також індукції клітинного апоптозу та зменшення ниркового кровотоку через тубулогломерулярні механізми зворотного зв'язку (c4).



Morales-Alvarez MC. Nephrotoxicity of Antimicrobials and Antibiotics. Adv Chronic Kidney Dis. 2020 Jan;27(1):31-37. doi: 10.1053/j.ackd.2019.08.001. PMID: 32146999.

НЕФРОТОКСИЧНІ ЕФЕКТИ АНТИБІОТИКІВ

Пеніциліни	<p>Пеніциліни. Проксимальні канальці: важкі зміни лізосом, мітохондрій, фіброз; пошкодження базальної мембрани, судин; протеїн-, еритроцитоурія, ГНН.</p> <p>Цефалоспорины. Оліго-, протеїн-, еритроцитурія, зниження ШКФ, ретенційна азотемія; пункційна біопсія: некроз тубулоцитів проксимальних канальців (I місце).</p> <p>Аміноглікозиди. Оліго-, протеїн-, гіпостенурія, ретенційна азотемія; еритроцити в осаді; біопсія: множинні некрози клітин проксимальних канальців, зміни в ядрах, фрагментація базальної мембрани; патоморфологічно: + пошкодження судин; метаболіти АБ у канальцях; ХХБ (IV-ізепаміцин).</p> <p>Тетрацикліни. Канальцево-інтерстиційні порушення, полі-, гіпостен-, протеїн-; еритроцитурія; гіперфосфатемія; біопсія: дегенеративні зміни канальців без пошкодження клубочків; синдром Фанконі: нудота, блювання, гіперглюкозурія, амідоацидурия, протеїнурия, ацидоз.</p> <p>Поліміксини, полієнові АБ. Дегенерат. зміни проксим. канальців, оліг-, гіпостен-, протеїурія, гіперазотемія і зниження кліренсових проб.</p> <p>Фторхінолони: кристалурія, збільшення маси нирок, гіперкаліємія.</p> <p style="text-align: center;"><i>Недоцільно поділяти АБ на нефро- і не нефротоксичні!</i> <i>Патогенез не розкритий повністю!</i></p>
Цефалоспорины	
Аміноглікозиди	
Фторхінолони	
Тетрацикліни	
Макроліди	
Лінкозаміди	
Поліміксини, полієнові АБ	
Глікопептиди (ванкоміцин)	
Хлорамфеніколи (левоміцетин)	
Рифаміцини	

Показники функцій нирок щурів самців після в/очередивинного введення ГЕНТАМІЦИНУ за умов індукованого водного діурезу (M±m)

Гоженко А.І. та ін., 2004-2006, Гоженко А.І., 2018

Показники	Контроль інтактні щури n=10	ГЕНТАМІЦИН <i>одноразове введення, n=15</i>	
		10 мг/100 г	20 мг/100 г
Діурез, мл/2 год	6,1±0,16	3,0±0,56*	3,1±1,09*
P Cr, мкмоль/л	67,7±0,93	74,0±3,20	85,8±4,68*
U Cr, мкмоль/л	1155,8±47,10	1734,2±25,51	2846,0±36,60*
U Cr/P Cr, мкл/хв/100 г	504,0±15,09	389,2±34,11*	412,7±30,98*
E Cr, мкмоль/год	2,06±0,08	1,76±0,12	2,35±0,14
P Osm, мосмоль/л	298,0±0,43	287,8±1,54*	290,0±0,67*
U Osm, мосмоль/л	103,3±1,68	142,4±1,32*	195,4±9,85*
C OAP, мл/час	1,16±0,01	0,89±0,16*	0,25±0,08*
U Pr, мг/мл	22,0±0,58	103,8±17,40*	382,84±98,80*
E Pr, мг/год	0,04±0,01	0,17±0,04*	0,31±0,05*
E Pr, мкмоль/1 мл КФ	(1,31±0,58)10 ⁻³	(7,11±1,58)10 ⁻³ *	(7,51±1,58)10 ⁻³ *

Показники	Контроль інтактні щури n=7	ГЕНТАМІЦИН 10 мг/100 г, 7 днів, n=7
Діурез, мл/2 год	3,36±0,16	0,89±0,04*
P Cr, мкмоль/л	69,8±1,37	185,1±1,13*
U Cr, мкмоль/л	1135,9±31,25	934,3±19,46*
U Cr/P Cr, мл/год	31,1±0,80	2,5±0,34*
E Cr, мкмоль/год	2,16±0,05	0,50±0,03*
U Osm, осмоль/л	115,2±3,47	183,4±3,46*
E Fr OAP, %	2,4±0,06	12,9±0,43*
E OAP, мосмоль/1 мл КФ	(2,36±0,06)10 ⁻³	0,040±0,001*
U Pr, мг/л	10,0±0,07	52,0±0,07*
E Pr, мг/год	0,02±0,01	0,28±0,02*
E Pr, мг/1 мл КФ	(0,62±0,04)10 ⁻³	0,10±0,002*

Примітки: * p<0,02 – достовірність з контролем;
n – кількість щурів у кожній групі.

Показники функцій нирок щурів самців після в/шлункового введення РИФАМПІЦИНУ за умов індукованого водного діурезу (M±m)

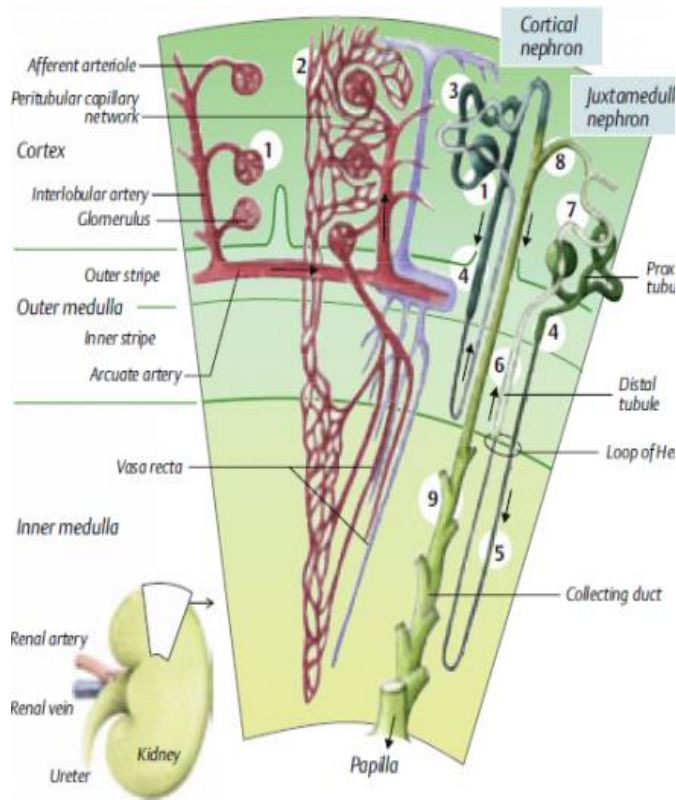
Гоженко А.І. та ін., 2005, Гоженко А.І., 2018

Показники	Контроль інтактні щури n=10	РИФАМПІЦИН n=15	
		75 мг/1 кг <i>однократно</i>	30 мг/1 кг 7 днів
Діурез, мл/год	1,70±0,24	1,77±0,29	1,59±1,19
Концентрація Cr, мкмоль/л	1350,0±17,20	1280,0±19,30	1532,0±19,70
Екскреція Cr, мкмоль/год	2,3±0,32	2,2±0,57	2,5±0,20
Кліренс Cr, мкл/хв	523,5±27,6	427,9±34,8*	403,7±20,9*
Осмоляльність сечі, мосмоль/л	90,6±1,86	85,9±1,99	125,0±13,99*
Екскреція OAR, мосмоль/год	0,150±0,025	0,133±0,031	0,201±0,029
Екскреція (PO ₄), мкмоль/год	6,8±0,49	3,0±0,38*	5,2±0,28*
Екскреція (NO) ₃ і (NO) ₂ , мкмоль/год	0,014±0,003	0,030±0,005*	0,093±0,017*
Екскреція Pr, мг/год	0,42±0,09	1,30±0,21*	0,57±0,13

Примітки: * p<0,05 – достовірність з контролем;
n – кількість щурів

ВИСНОВКИ

1. Для нефротоксичної дії гентаміцину притаманим є пошкодження проксимального відділу нефрону, що призводить до порушення водовидільної, екскреторної, осморегулювальної функцій нирок, збільшення втрат білка з сечею, дозозалежної гіперкреатиніємії.
2. Під впливом рифампіцину зменшується швидкість клубочкової фільтрації, збільшуються темпи виділення нітратів і нітритів нирками, що вказує на пошкодження проксимального відділу нефрону і є несприятливим прогностичним критерієм для прогресування нефропатії.
3. Функціональні відповіді нирок під впливом гентаміцину і рифампіцину характеризуються дозозалежними реакціями та залежать від кратності введення АБ.



ПРОФІЛАКТИЧНІ ЗАХОДИ

ПРОФІЛАКТИКА РЕЗИСТЕНТНОСТІ

1. Вибір найбільш активного і найменш токсичного АБ (медикаментозний анамнез).
2. Своєчасність призначення, шляхи введення, дози, режим, тривалість лікування.
3. Особливості фармакокінетики і фармакодинаміки.
4. Контроль за виліковуванням.
5. Розробка раціональних схем антибіотикотерапії.
6. Вирішення питання доцільності комбінованої терапії.



ПРОФІЛАКТИКА ПОБІЧНОЇ ДІЇ

1. Обстеження хворого (медикаментозний анамнез).
2. Шлях введення, доза та лікарська форма, фармакокінетика.
3. Моніторинг і профілактика побічних реакцій.
4. Застосування препаратів, які зменшують розвиток побічних ефектів.
5. Розробка раціональних схем антибіотикотерапії.

Головним скарбом життя
є не землі,
що ти їх завоював,
не багатства,
що їх маєш у скринях...

Головним скарбом життя
є здоров'я, і,
щоб його зберегти,
потрібно багато
що знати.

Авіцена



ДЯКУЮ ЗА УВАГУ!