УДК 615.03:615.33
https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-392
Обзорная статья | Review

Check for updates
CC BY 4.0

Р.Е. Казаков[1] ✉,
Г.И. Городецкая[1,2],
Р.В. Арчвадзе[3],
А.В. Завтоньев[3],
А.В. Данилов[3],
Д.Л. Фетлам[3],
Д.А. Ишалев[3],
Н.Г. Бердникова[2,3],
Е.Ю. Демченкова[1]

Особенности развития токсической нефропатии при проведении антибиотикотерапии

[1] *Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация*

[2] *Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация*

[3] *Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени И.В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы», Яузская ул., д. 11, Москва, 109240, Российская Федерация*

✉ ***Казаков Руслан Евгеньевич***; *kazakov@expmed.ru*

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Антибактериальные препараты могут оказывать нефротоксическое действие, поскольку препараты этой группы преимущественно элиминируются почками.

Цель. Анализ данных литературы о механизмах, факторах риска и особенностях развития токсической нефропатии при проведении антибиотикотерапии.

Обсуждение. Рассмотрены механизмы развития острого интерстициального нефрита, острого некроза канальцев, отложения кристаллов внутри канальцев, проксимальной или дистальной тубулопатии с аномалиями расходования электролитов на фоне применения антибиотиков. Показано, что нефротоксичность наиболее часто ассоциирована с применением аминогликозидных, бета-лактамных антибактериальных средств, ванкомицина. Проанализирована зависимость нефротоксичности от липофильности антибактериальных препаратов и межлекарственного взаимодействия. Определено, что основными факторами риска развития нефропатии являются пожилой возраст, мужской пол, негроидная раса, гиповолемия, артериальная гипотензия, прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, нестероидных противовоспалительных препаратов или их комбинации, индивидуальные генетические особенности. Отмечена связь нефротоксичности и генетических особенностей систем метаболизма и выведения антибактериальных средств: изоферментов цитохрома P450, P-гликопротеина, белков семейства множественной лекарственной резистентности MRP (multidrug resistance-associated protein) и MATE (multidrug and toxin extrusion protein), белка резистентности рака молочной железы BCRP (breast cancer resistance protein). Тяжелая генерализованная инфекция изменяет фармакокинетические параметры антибактериальных лекарственных средств, что следует учитывать при назначении гидрофильных антибиотиков, которые выводятся путем канальцевой секреции и реабсорбируются в почечных канальцах.

Выводы. Показано, что коррекция дозирования антибактериальных лекарственных препаратов на основе результатов терапевтического лекарственного мониторинга в совокупности с контролем функции почек является эффективным методом повышения безопасности антибиотикотерапии.

© Р.Е. Казаков, Г.И. Городецкая, Р.В. Арчвадзе, А.В. Завтоньев, А.В. Данилов, Д.Л. Фетлам, Д.А. Ишалев, Н.Г. Бердникова, Е.Ю. Демченкова, 2022

Ключевые слова: токсическая нефропатия; острый интерстициальный нефрит; острый некроз канальцев; нежелательные реакции; антибиотики; безопасность фармакотерапии

Для цитирования: Казаков Р.Е., Городецкая Г.И., Арчвадзе Р.В., Завтоньев А.В., Данилов А.В., Фетлам Д.Л., Ишалев Д.А., Бердникова Н.Г., Демченкова Е.Ю. Особенности развития токсической нефропатии при проведении антибиотикотерапии. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2023;13(4):531–539. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-392

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022400082-4).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Ruslan E. Kazakov[1] ✉,
Galina I. Gorodetskaya[1,2],
Regina V. Archvadze[3],
Alexander V. Zavtonev[3],
Alexander V. Danilov[3],
Dmitry L. Fetlam[3],
Dmitry A. Ishalev[3],
Nadezhda G. Berdnikova[2,3],
Elena Yu. Demchenkova[1]

Features of Toxic Nephropathy Development during Antibiotic Therapy

[1] *Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation*

[2] *I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation*

[3] *I.V. Davydovsky City Clinical Hospital, 11 Yauzskaya St., Moscow 109240, Russian Federation*

✉ ***Ruslan E. Kazakov;*** *kazakov@expmed.ru*

ABSTRACT

Scientist relevance. Antibacterials can have nephrotoxic effects because medicinal products of this class are primarily excreted by the kidneys.

Aim. The study aimed to analyse literature data on the mechanisms, risk factors and specific features of toxic nephropathy development during antibiotic therapy.

Discussion. The article considers mechanisms of development of acute interstitial nephritis, acute tubular necrosis, crystal deposits in the tubules, proximal or distal tubulopathy with electrolyte abnormalities during the use of antibiotics. Nephrotoxicity was shown to be most often associated with the use of aminoglycosides, beta-lactams, and vancomycin. The authors analysed the dependence of nephrotoxicity on antibacterial agent lipophilicity and drug–drug interactions. The main risk factors for developing nephropathy are older age; male sex; black race; hypovolaemia; arterial hypotension; angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, non-steroidal anti-inflammatory drugs or their combinations; and individual genetic characteristics. Nephrotoxicity is associated with genetic characteristics of the systems responsible for metabolism and excretion of antibacterial products: cytochrome P450 isoenzymes, P-glycoprotein, multidrug resistance protein (MRP), multidrug and toxin extrusion (MATE), breast cancer resistance protein (BCRP), and organic anion transporters. Severe generalised infections change pharmacokinetic parameters of antibacterial products. This should be taken into account when prescribing the hydrophilic antibiotics that are excreted by tubular secretion and reabsorbed in the renal tubules.

Conclusions. The study demonstrated the effectiveness of the method comprising a combination of dose adjustment based on therapeutic drug monitoring results and renal function monitoring for improving the safety of antibiotic therapy.

Keywords: toxic nephropathy; acute interstitial nephritis; acute tubular necrosis; adverse drug reactions; antibiotics; safety of pharmacotherapy

For citation: Kazakov R.E., Gorodetskaya G.I., Archvadze R.V., Zavtonev A.V., Danilov A.V., Fetlam D.L., Ishalev D.A., Berdnikova N.G., Demchenkova E.Yu. Features of toxic nephropathy development during antibiotic therapy. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2023;13(4):531–539. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-392

Funding. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00001-22-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D reporting No. 121022400082-4).

Discosure. The authors declare having no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Введение

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о стремительном расширении применения антибактериальных препаратов, в том числе у пациентов, находящихся в стационаре в тяжелом состоянии. Антибактериальные препараты могут вызывать спектр нежелательных реакций, в том числе оказывать нефротоксическое действие и приводить к развитию нефропатии. Частота лекарственно-индуцированной нефропатии у взрослых составляет 20–40% от всех случаев выявленного в стационаре острого поражения почек (ОПП)[1] [1–3]. По данным исследования C. Liu и соавт., из 1960 случаев диагностированного в госпитальных условиях внутрибольничного ОПП 735 (37%) было вызвано применением лекарственных средств (ЛС), при этом на антибактериальные препараты (АБП) пришлось 87% от общего количества противоинфекционных ЛС [4].

АБП и их метаболиты могут оказывать прямое токсическое действие на почки. Возможна кумуляция ЛС и продуктов их метаболизма в структурах нефрона, наиболее часто — в мезангии и базальной мембране, в канальцах и интерстиции, вокруг сосудов. Антибиотик-индуцированная нефропатия может протекать бессимптомно и быть обратимой (Фанкони-подобный синдром или дистальный тубулярный ацидоз) либо приводить к тяжелому поражению почек, связанному с некрозом почечных канальцев[2].

Цель работы — анализ данных литературы о механизмах, факторах риска и особенностях развития токсической нефропатии при проведении антибиотикотерапии.

Механизмы токсической нефропатии

Общая характеристика механизмов токсической нефропатии, вызванной антибиотиками. Главную роль в элиминации антибиотиков играют почки. Почечный клиренс зависит от клубочковой фильтрации и эффективности активной секреции или реабсорбции ЛС в проксимальных канальцах нефрона. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), в свою очередь, является функцией размерных характеристик молекул и степени их связывания с белками плазмы крови. На распределение ЛС в органах и тканях организма влияют сердечный выброс, перфузия тканей, содержание воды во внутриклеточном или внеклеточном пространстве, гидрофильность или липофильность, а также степень связывания с белками плазмы крови самого ЛС[3]. Жирорастворимые антибиотики (макролиды, линезолид, рифампицин, фторхинолоны, за исключением ципрофлоксацина и левофлоксацина) характеризуются высокой степенью связывания с белками плазмы крови и большим объемом распределения. При заболеваниях печени (например, при циррозе) нарушается синтез белков-переносчиков, что может привести к попаданию в кровоток АБП или их метаболитов в токсических концентрациях[4]. Для препаратов с гидрофильными свойствами (бета-лактамы, аминогликозиды, гликопептиды) характерны более низкие объемы распределения, меньшее, чем для липофильных ЛС, связывание с белками плазмы крови, а также худшее проникновение сквозь биологические мембраны. В большинстве своем они выводятся почками в неизмененном виде, что потенциально создает риск нефротоксичности [5].

Нефротоксические вещества могут образовываться путем биотрансформации ЛС, в том числе непосредственно в почках. Как правило, конечные продукты внутрипочечного метаболизма представляют меньшую опасность, чем исходные ксенобиотики [6].

Обычно поступление ксенобиотиков через базолатеральную мембрану в клетку почечного канальца происходит посредством транспортеров органических анионов OAT 1/3 (organic anion transporter) и транспортеров органических катионов OCT 2/3 (organic cation transporter), а выведение через апикальную мембрану в полость канальца — с помощью транспортеров P-гликопротеина, а также белков семейства множественной лекарственной резистентности MRP (multidrug resistance-associated protein) и MATE (multidrug and toxin extrusion protein), белка резистентности рака молочной железы BCRP (breast cancer resistance protein), транспортеров органических анионов OAT 4 и др. [6, 7]. Нефротоксические вещества также могут проникать в клетки проксимальных канальцев непосредственно из крови при помощи базолатеральных OAT и OCT, поэтому экспрессия этих транспортеров является важным фактором, определяющим исходную восприимчивость к токсическому влиянию антибиотиков [8, 9].

[1] Острое повреждение почек. Клинические рекомендации. https://www.rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI_final.pdf
[2] Козлов КЛ, Смольников АВ, Лукьянов НГ, Захаров МВ, Тишко ВВ, Шелухин ВА. Контраст-индуцированная нефропатия. СПб.: ВМедА; 2017.
[3] Бакиров АБ. Лекарственные поражения почек. Уфа: Вагант; 2016.
[4] Кукес ВГ, Стародубцев АК, Ших ЕВ. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.

Острый тубуло-интерстициальный нефрит (ОТИН) представляет собой воспаление в тубуло-интерстициальном пространстве почки и обычно вызывается лекарственными препаратами, которые связываются с тубулярным антигеном или, накапливаясь в интерстиции, индуцируют Т-клеточную иммунную реакцию. При интерстициальном нефрите, как правило, через несколько дней после начала приема препарата появляются сыпь, лихорадка, развивается мочевой синдром. Первые симптомы могут быть отложенными, возникать спустя недели или даже месяцы [10]. ОТИН могут вызвать бета-лактамы (пенициллины, цефалоспорины), а также аминогликозиды, рифампицин, ципрофлоксацин, кларитромицин [11–15]. При развитии интерстициального нефрита необходимо отменить препарат, вызывающий данную патологию; в схемы лечения, учитывая иммунный механизм заболевания, часто включают глюкокортикостероиды.

Острый некроз канальцев, или острый тубулярный некроз — ОПП, возникающее после состояния тяжелой и стойкой гипоперфузии (ишемия, сепсис, гипотония). Следует отметить, что в клетках канальцев и в петле Генле происходит активный транспорт растворенных веществ при участии Na1-K1-АТФазы, что приводит к гипоксии, создающей условия для нарушения функции почек [13–14].

Тяжелая генерализованная инфекция, приводящая к сепсису, изменяет фармакокинетический профиль ЛС, в том числе антибиотиков. Сепсис и септический шок в начальной фазе приводят к увеличению сердечного выброса, что способствует повышению почечного кровотока и увеличению ренального клиренса ЛС. Углубление шока сопровождается нарушением функции почек и перемещением больших объемов жидкости из внутрисосудистого в межклеточное пространство, что может приводить к значительному увеличению объема распределения антибиотиков. Наблюдаемое при критических состояниях снижение уровня альбумина усугубляет эти процессы. В результате этих явлений объем распределения гидрофильных антибиотиков значительно увеличивается, при этом их концентрация в плазме крови снижается до субтерапевтического уровня. Сопутствующий сепсису некроз канальцев характеризуется не только уменьшением СКФ, но и нарушением абсорбционно-выделительной функции почек. Возможность развития острого некроза канальцев следует учитывать при назначении гидрофильных антибиотиков, которые выводятся путем канальцевой секреции и реабсорбируются в почечных канальцах (аминогликозиды, бета-лактамы, гликопептиды). Повреждение эпителия канальцев за счет внутриклеточного накопления характерно для ванкомицина, гентамицина, канамицина, стрептомицина, тобрамицина [14, 16]. Прямое токсическое повреждение почечных канальцев аминогликозидами и ванкомицином часто объясняют повышением внутриклеточной концентрации антибиотика вследствие дисбаланса поступления ЛС из крови в клетки канальца и их выведения в просвет почечного канальца, что приводит к отслоению базальной мембраны и канальцевой дисфункции. С развитием ХБП увеличивается количество уремических токсинов, которые накапливаются в почках, поступают в кровеносные сосуды, в кости и гематоэнцефалический барьер, где впоследствии вызывают образование свободных радикалов и производство воспалительных цитокинов в этих органах. Одновременно уменьшается количество транспортных систем (ОАТ), обеспечивающих выведение различных ЛС и эндогенных органических кислот [6, 13–15, 17–19].

Отложение кристаллов внутри канальцев. Нефротоксичность большинства АБТ прямо пропорциональна концентрации ЛС. Данный процесс усугубляется при заболеваниях почек и нарушении кислотно-щелочного баланса[5] [20–22]. Плохорастворимые в первичной моче антибиотики (ампициллин и ципрофлоксацин) выпадают в осадок, что приводит к образованию кристаллов и закупорке просвета канальца [22]. Наносферические агрегаты ванкомицина взаимодействуют с уромодулином и закупоривают просвет канальца. К перенасыщению ванкомицином и его преципитации в просвете канальцев могут привести различные факторы, в том числе высокие концентрации препарата и низкий pH мочи [16].

Токсическое повреждение нефрона с развитием аутоиммунной реакции. Повреждения такого рода могут наблюдаться под действием бета-лактамов (пенициллин, метициллин), фторхинолонов (ципрофлоксацин) и других АБП, но их механизм пока недостаточно изучен. Бета-лактамные антибиотики и их метаболиты представляют собой неполные антигены, приобретающие антигенные свойства после связывания с определенными белковыми структурами. Лекарственные поражения иммунного типа локализованы почти исключительно в клубочках. Следует отметить, что многие лекарственные нефропатии являются аутоиммунными. Предполагают, что ЛС вызывают

[5] Мухин НА, Козловская ЛВ, Шилов ЕМ, Гордовская НБ. Рациональная фармакотерапия в нефрологии. М.: Литтерра; 2006.

денатурацию структур нефрона, главным образом базальной мембраны, причем полученные продукты действуют в качестве аутоантител и приводят к реакциям замедленного типа (IV тип). Повреждение клубочков нефронов с развитием протеинурии развивается при сочетании нескольких факторов: применение нефротоксического препарата, наличие злокачественных новообразований, одновременное применение нескольких нефротоксических препаратов[6] [14, 23].

СКФ может снижаться при всех механизмах токсической нефропатии. Мезангиальные клетки, расположенные между капиллярами клубочка, подобно мышечным, могут сокращаться, а также способны фагоцитировать и секретировать простагландины и эндотелины. Сокращение мезангиальных клеток приводит к снижению СКФ по следующему механизму [24]:

- индукция секреции фактора активации тромбоцитов;
- активация ренин–ангиотензин–альдостероновой системы;
- выработка вазоконстрикторов (эндотелин 1, тромбоксан A_2) — снижает почечный кровоток, что также уменьшает СКФ;
- окислительный стресс.

Таким образом, применение нефротоксичных АБП снижает СКФ, что вызывает повышение концентрации АБП как в системном кровотоке, так и в нефроне, что может пролонгировать и усиливать процесс его дальнейшего повреждения.

Помимо непосредственного токсического действия на клетки почечной ткани прием антибиотиков может приводить к ХБП через развитие рабдомиолиза [25]. Этот механизм нефротоксичности включает в себя выход из миоцитов миоглобина, который оказывает прямое токсическое воздействие на клетки почечных канальцев, способствуя развитию ОПП [26, 27].

Факторы риска развития нефропатии

Основные факторы риска АБТ-нефротоксичности классифицируются на неизменяемые и изменяемые. К неизменяемым факторам риска относят возраст >65 лет, мужской пол (при кардиохирургических вмешательствах и рентгеноконтрастных процедурах фактором риска является женский пол), негроидную расу, аллергические реакции на некоторые ЛС, индивидуальные генетические особенности. Изменяемыми факторами являются ятрогенная гипоперфузия, неконтролируемая низконатриевая диета (гиповолемия), артериальная гипотензия, прием диуретических препаратов на фоне низконатриевой диеты, прием препаратов групп ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, нестероидных противовоспалительных препаратов или их комбинации [28]. Риск развития нефропатии у лиц пожилого возраста и женщин возникает вследствие изменения общего содержания воды в организме, которое уменьшается на фоне снижения тощей массы тела и приводит к передозировке препарата. В ряде случаев, несмотря на нормальную концентрацию креатинина в сыворотке крови, уровень СКФ низок, что создает условия для развития нефротоксичности. Снижение связывания ЛС с белками крови из-за гипоальбуминемии приводит к увеличению концентрации свободной фракции АБТ, что, особенно у лиц пожилого возраста, может привести к развитию нефропатии [29]. К группе повышенного риска также относятся пациенты со сниженным функциональным резервом почек, сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом [13].

К ассоциированным с нефропатией состояниям относятся ХБП, ОПП, сепсис, анемия, сахарный диабет (диабетическая нефропатия), артериальная гипертензия (гипертензивный нефросклероз), хроническая сердечная недостаточность, билатеральный стеноз почечных артерий, затруднение оттока мочи, снижение объема циркулирующей крови, шок, тяжелый цирроз [30]. Канальцевое повреждение АБП чаще развивается при вазоконстрикции почечных сосудов [31].

Метаболические пути, транспортные белки и переносчики ЛС различаются между популяциями пациентов в связи с наличием генетического полиморфизма. Некоторые ферменты, входящие в состав ферментной системы цитохрома P450 (CYP450), локализованной в том числе в печени и почках, имеют генетические полиморфизмы, способствующие снижению метаболизма ЛС с развитием последующего токсического действия в органах-мишенях [32].

Особенности развития токсической нефропатии и пути снижения нефротоксичности при применении антибиотиков разных групп

Нежелательные реакции со стороны почек наиболее часто развиваются при применении

[6] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int.,* Suppl. 2012;(2):1–138.

аминогликозидов, бета-лактамов, а также трициклического гликопептида ванкомицина.

Аминогликозидные антибиотики действуют на прокариотические рибосомы, нарушая синтез белка; выделяются почками в неизмененном виде. Препараты всех поколений могут оказывать нефротоксическое действие, при этом вероятность развития нежелательной реакции коррелирует с концентрацией ЛС в крови [33]. При применении аминогликозидов поражение почек наблюдается в 10–25% случаев, что значительно чаще, чем при использовании антибиотиков других групп [24].

Нефротоксические свойства аминогликозидов реализуются через три основных механизма [14, 18]:

- прямое токсическое действие на проксимальные и дистальные канальцы нефронов (основной путь) с развитием острого некроза канальцев или Фанкони-подобного синдрома;
- снижение СКФ;
- снижение почечного кровотока.

В клетках проксимального канальца аминогликозиды поступают в лизосомы аппарата Гольджи и эндоплазматический ретикулум, а при повышении концентрации выходят в цитозоль. Молекулярный механизм нефротоксического действия аминогликозидов связан с их проникновением в клетки проксимальных канальцев путем эндоцитоза при посредстве мегалин-кубилинового белка-переносчика, после чего они транспортируются в лизосомы. В лизосомах аминогликозидные антибиотики ингибируют лизосомальные ферменты, приводя к накоплению неферментированных макромолекул и образованию миелиновых телец — фрагментов мембран и поврежденных органелл. После разрушения лизосом происходит поражение митохондрий, приводящее к гибели клетки путем апоптоза или некроза. Кроме того, АБП подавляют ряд транспортеров в проксимальных канальцах, влияя тем самым на реабсорбцию. Так, индуцированный гентамицином синдром Фанкони проявляется глюкозурией, гипераминоацидурией, молочной ацидурией и кетонурией. Это объясняется снижением активности глюкозного транспортера (GLUT) или натрий-глюкозного контранспортера (SGLT) проксимальных канальцев, при этом отмечается обратная корреляция между уменьшением уровня транскрипции тубулярных генов *SLC5A1* и *SLC5A2* и повышением уровня глюкозы в моче [18, 34].

Нефротоксичность аминогликозидов усиливается при их совместном применении с такими ЛС, как петлевые диуретики, цефалоспорины, ванкомицин [24].

Бета-лактамные антибиотики. Механизм действия бета-лактамных антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы) заключается в нарушении синтеза клеточной стенки бактерий. Нефротоксические эффекты при применении бета-лактамных антибиотиков связаны с их прямым токсическим действием на проксимальные канальцы и клубочки нефронов [14]. Пенициллин и некоторые другие антибиотики в терапевтических дозах могут приводить к изменениям в клетках проксимального извитого мочевого канальца, высвобождению кислых гидролаз из лизосом, некрозу клеток с дальнейшим замещением некротизированного участка фиброзной тканью. Полусинтетические пенициллины обусловливают дегенеративные изменения и набухание митохондрий. Этот процесс может не выходить за физиологические пределы, однако увеличение объема митохондриального матрикса может быть следствием открытия пор наружной митохондриальной мембраны, при этом выход в цитоплазму апоптогенных белков из межмембранного пространства может активировать митохондриальный сигнальный путь апоптоза [35].

Также следует отметить, что пенициллины могут вызывать аллергические реакции, в том числе с поражением почек. Частота и тяжесть аллергических проявлений при применении пенициллинов неуклонно растет, увеличивается доля нежелательных реакций, приводящих к летальному исходу [36].

Ванкомицин — представитель группы трициклических гликопептидов, фармакологическое действие которого обусловлено ингибированием биосинтеза клеточной стенки. Ванкомицин не метаболизируется в организме, выводится через почки. При нарушениях функции почек выведение ванкомицина снижается, что характерно для пожилых пациентов вследствие замедления клубочковой фильтрации. Увеличение уровня ванкомицина в крови у таких пациентов может усугублять его нефротоксическое действие, что приводит к развитию острого интерстициального нефрита и острого некроза канальцев [14]. Концентрация ванкомицина в сыворотке характеризуется широкой межиндивидуальной вариабельностью, даже с учетом корректировки по оценке функции почек [37]. Для расчета индивидуальной дозы ванкомицина рекомендуют проведение терапевтического лекарственного мониторинга для определения минимальных

равновесных концентраций и дозирование в зависимости от массы тела пациента [38].

При проведении антибиотикотерапии пациентов с ХБП необходимо руководствоваться тремя правилами[7]:

- применять ЛС с внепочечным выведением;
- проводить коррекцию доз препаратов;
- использовать терапевтический лекарственный мониторинг.

Поводом коррекции дозы ЛС могут быть[8]:

- снижение клубочковой фильтрации, нарушение секреции и реабсорбции (уменьшают выведение ЛС и их метаболитов и, соответственно, увеличивают их уровень в плазме крови);
- возросшая токсичность ЛС и (или) их метаболитов при нарушении функций основных систем;
- снижение скорости элиминации вследствие нарушения метаболизма;
- увеличение свободной фракции ЛС в крови за счет снижения связывания с белком плазмы крови.

Современные схемы антибиотикотерапии предполагают использование приемов, способствующих минимизированию нефротоксического эффекта[2]:

- применение препарата один раз в сутки (для аминогликозидов) [39];
- применение препарата в виде короткого курса;
- поддержание должного уровня гидратации;
- исключение совместного назначения нескольких нефротоксичных препаратов;
- наблюдение за состоянием функции почек в процессе лечения.

Так, например, применение гентамицина с интервалом в 3 сут при курсе более двух недель позволяет снизить риск развития нефропатии с 50 до 3,9% [40].

Повышению эффективности и безопасности антибиотиков может также способствовать проведение терапевтического лекарственного мониторинга содержания препарата в плазме крови, что позволяет скорректировать дозу препарата в соответствии с особенностями его фармакокинетики у конкретного пациента [41].

Заключение

Механизмы нефротоксического воздействия антибиотиков изучены недостаточно, сложность их исследования связана с химической природой препаратов и отличиями в патогенезе поражения разных отделов нефрона разными классами лекарственных средств. Наиболее тяжелые повреждения почек отмечаются при применении аминогликозидов, бета-лактамов, ванкомицина. Факторами риска развития патологии почек на фоне применения антибактериальных препаратов являются индивидуальные особенности пациента (пол, возраст, масса тела, генетическая предрасположенность к поражению почек, аллергические реакции в анамнезе), а также наличие некоторых заболеваний или состояний (фоновые болезни почек, сахарный диабет, гиповолемия), совместное применение с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов ангиотензина II, нестероидными противовоспалительными препаратами или их комбинациями.

Использование современных схем антибиотикотерапии, коррекция дозирования антибиотиков на основе результатов проведения терапевтического лекарственного мониторинга в совокупности с контролем функции почек позволит в значительной степени снизить частоту или даже предупредить возникновение лекарственно-индуцированных нарушений функции почек.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rolland AL, Garnier AS, Meunier K, Drablier G, Briet M. Drug-induced acute kidney injury: a study from the French medical administrative and the French national pharmacovigilance databases using capture-recapture method. *J Clin Med*. 2021;10(2):168. https://doi.org/10.3390/jcm10020168
2. Xu X, Nie S, Liu Z, Chen C, Xu G, Zha Y, et al. Epidemiology and clinical correlates of AKI in Chinese hospitalized adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(9):1510–8. https://doi.org/10.2215/CJN.02140215
3. Wang Y, Cui Z, Fan M. Hospital-acquired and community-acquired acute renal failure in hospitalized Chinese: a ten-year review. *Ren Fail*. 2007;29(2):163–8. https://doi.org/10.1080/08860220601095918
4. Liu C, Yan S, Wang Y, Wang J, Fu X, Song H, et al. Drug-induced hospital-acquired acute kidney injury in China: a multicenter cross-sectional survey. *Kidney Dis*. 2021;7(2):143–55. https://doi.org/10.1159/000510455
5. Рыбицкий З. *Антибиотикотерапия в проблематике госпитальных инфекций*. Люблин: Макмед; 2014. [Rybitsky Z. *Antibiotic therapy and the challenges of nosocomial infections*. Lublin: Makmed; 2014 (In Russ.)]
6. Евтеев ВА, Прокофьев АБ, Бунятян НД, Кукес ВГ. MATE-транспортеры: участие в фармакокинетике лекарственных средств и межлекарственных взаимодействиях. *Фармация*. 2019;68(7):44–7. [Evteev VA, Prokofyev AB, Bunyatyan ND, Kukes VG. MATE transporters: involvement in drug pharmacokinetics and drug-drug interactions. *Far-*

[7] Кукес ВГ, ред. Клиническая фармакокинетика. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2009.
[8] Острое повреждение почек. Клинические рекомендации. https://www.rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI_final.pdf

matsiya = Pharmacy. 2019;68(7):44–7 (In Russ.)] https://doi.org/10.29296/25419218-2019-07-08
7. Moss DM, Neary M, Owen A. The role of drug transporters in the kidney: lessons from tenofovir. *Front Pharmacol*. 2014;5:248. https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00248
8. Launay-Vacher V, Izzedine H, Karie S, Hulot JS, Baumelou A, Deray G. Renal tubular drug transporters. *Nephron Physiol*. 2006;103(3):97–106.
9. Moledina DG, Perazella MA. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(12):2046–9. https://doi.org/10.2215/CJN.07630717
10. Остроумова ОД, Клепикова МВ, Литвинова СН. Лекарственно-индуцированный острый интерстициальный нефрит. *Сибирское медицинское обозрение*. 2021;4:34–50. [Ostroumova OD, Klepikova MV, Litvinova CN. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye = Siberian Medical Review*. 2021;4:34–50 (In Russ.)] https://doi.org/10.20333/25000136-2021-4-34-50
11. Захарова ЕВ, Остроумова ОД, Клепикова МВ. Лекарственно-индуцированное острое повреждение почек. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(3):117–27. [Zakharova EV, Ostroumova OD, Klepikova MV. Drug-induced acute kidney injury. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2021;9(3):117–27 (In Russ.)] https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-3-117-127
12. Perazella MA. Drug-induced nephropathy: an update. *Expert Opin Drug Saf*. 2005;4(4):689–706. https://doi.org/10.1517/14740338.4.4.689
13. Perazella MA. Renal vulnerability to drug toxicity. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(7):1275–83. https://doi.org/10.2215/CJN.02050309
14. Morales-Alvarez MC. Nephrotoxicity of antimicrobials and antibiotics. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2020;27(1): 31–7. https://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.08.001
15. Namrata K, Perazella MA. Drug-induced acute interstitial nephritis: pathology, pathogenesis, and treatment. *Iran J Kidney Dis*. 2015;9(1):3–13. PMID: 25599729
16. Pais GM, Liu J, Zepcan S, Avedissian SN, Rhodes NJ, Downes KJ, et al. Vancomycin-induced kidney injury: animal models of toxicodynamics, mechanisms of injury, human translation, and potential strategies for prevention. *Pharmacotherapy*. 2020;40(5):438–54. https://doi.org/10.1002/phar.2388
17. McWilliam SJ, Antoine DJ, Smyth RL, Pirmohamed M. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity in children. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(11):2015–25. https://doi.org/10.1007/s00467-016-3533-z
18. Lopez–Novoa JM, Quiros Y, Vicente L, Morales AI, Lopez-Hernandezl FJ. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. *Kidney Int*. 2011;79(1):33–45. https://doi.org/10.1038/ki.2010.337
19. Silverblatt F. Pathogenesis of nephrotoxicity of cephalosporins and aminoglycosides: a review of current concepts. *Clin Infect Dis*. 1982;4:360–5. https://doi.org/10.1093/clinids/4.supplement_2.s360
20. Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА, Каюков ИГ, Бобкова ИН, Швецов МЮ и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология*. 2012;16(1):89–115. [Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA, Kayukov IN, Bobkova MYu, Shvetsov AN, et al. National guidelines. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. *Nefrologiya = Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2012;16(1):89–115 (In Russ.)]
21. Perazella MA. Pharmacology behind common drug nephrotoxicities. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(12): 1897–908. https://doi.org/10.2215/CJN.00150118
22. Stratta P, Lazzarich E, Canavese C, Bozzola C, Monga G. Ciprofloxacin crystal nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2007;50(2):330–5. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.05.014
23. Nickolas TL, Schmidt-Ott KM, Canetta P, Forster C, Singer E, Sise M et al. Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers of nephron damage: a multicencer prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(3):246–55. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.10.854
24. Wargo KA, Edwards JD. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity. *J Pharm Pract*. 2014;27(6):573–7. https://doi.org/10.1177/0897190014546836
25. Teng C, Baus C, Wilson JP, Frei CR. Rhabdomyolysis associations with antibiotics: a pharmacovigilance study of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *Int J Med Sci*. 2019;16(11):1504–9. https://doi.org/10.7150/ijms.38605
26. Сокова ЕА, Архипов ВВ, Мазеркина ИА, Муслимова ОВ. Некоторые аспекты оценки лекарственного поражения почек. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(3):123–33. [Sokova EA, Arkhipov VV, Mazerkina IA, Muslimova OV. Some aspects of drug induced nephrotoxicity assessment. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(3):123–33 (In Russ.)] https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-123-133
27. Matsubara A, Oda S, Akai S, Tsuneyama K, Yokoi T. Establishment of a drug-induced rhabdomyolysis mouse model by co-administration of ciprofloxacin and atorvastatin. *Toxicol Lett*. 2018;291:184–93. https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.04.016
28. Sales GTM, Foresto RD. Drug-induced nephrotoxicity. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2020;66 Suppl:s82–s90. https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.S1.82
29. Jerkic M, Vojvodic S, Lopez-Novoa JM. The mechanism of increased renal susceptibility to toxic substances in the elderly. Part I. The role of increased vasoconstriction. *Int Urol Nephrol*. 2001;32(4):539–47. https://doi.org/10.1023/a:1014484101427
30. Осипенко МФ, Волошина НБ, Шайде НЛ. Патология почек при циррозе печени. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(1):58–61. [Osipenko MF, Voloshina NB, Shayde NL. Renal failure with cirrhosis of the liver. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(1):58–61 (In Russ.)] https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-1-58-61
31. Evenepoel P. Acute toxic renal failure. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2004;18(1):37–52. https://doi.org/10.1016/j.bpa.2003.09.007
32. Aleksa K, Matsell D, Krausz K, Gelboin H, Ito S, Koren G. Cytochrome P450 3A and 2B6 in the developing kidney: implications for ifosfamide nephrotoxicity. *Pediatr Nephrol*. 2005;20(7):872–85. https://doi.org/10.1007/s00467-004-1807-3
33. Бушма КМ, Спас ВВ, Шапель ИА, Герасимчик ПА, Григорук АВ. К вопросу о нефротоксичности аминогликозидов. *Новости хирургии*. 2009;1(17):157–62. [Bushma KM, Spas VV, Shapel' IA, Gerasimchik PA, Grigoruk AV. On aminoglycoside nephrotoxicity. *Novosti khirurgii = Surgery News*. 2009;1(17):157–62 (In Russ.)]
34. Xu EY, Perlina A, Vu H, Troth SP, Brennan RJ, Aslamkhan AG, Xu Q. Integrated pathway analysis of rat urine metabolic profiles and kidney transcriptomic profiles to elucidate the systems toxicology of model nephrotoxicants. *Chem Res Toxicol*. 2008;21(8):1548–61. https://doi.org/10.1021/tx800061w
35. Kwiatkowska E, Domański L, Dziedziejko V, Kajdy A, Stefańska K, Kwiatkowski S. The mechanism of drug nephrotoxicity and the methods for preventing kidney damage. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):6109. https://doi.org/10.3390/ijms22116109
36. Macy E. Penicillin and beta-lactam allergy: epidemiology and diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14(11):476. https://doi.org/10.1007/s11882-014-0476-y
37. Murphy JE, Gillespie DE, Bateman CV. Predictability of vancomycin trough concentrations using seven approaches for estimating pharmacokinetic parameters. *Am J Health Syst Pharm*. 2006;63(23):2365–70. https://doi.org/10.2146/ajhp060047

38. Van Driest SL, McGregor TL, Velez Edwards DR, Saville BR, Kitchner TE, Hebbring SJ, et al. Genome-wide association study of serum creatinine levels during vancomycin therapy. *PLoS One*. 2015;10(6):e0127791. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127791
39. Olsen KM, Rudis MI, Rebuck JA, Hara J, Gelmont D, Mehdian R, et al. Effect of once-daily dosing vs. multiple daily dosing of tobramycin on enzyme markers of nephrotoxicity. *Crit Care Med*. 2004;32(8):1678–82. https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000134832.11144.cb
40. Paterson DL, Robson JM, Wagener MM. Risk factors for toxicity in elderly patients given aminoglycosides once daily. *J Gen Intern Med*. 1998;13(11):735–9. https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.1998.00224.x
41. Streetman DS, Nafziger AN, Destache CJ, Bertino AS. Individualized pharmacokinetic monitoring results in less aminoglycoside-associated nephrotoxicity and fewer associated costs. *Pharmacotherapy*. 2001;21(4):443–51. https://doi.org/10.1592/phco.21.5.443.34490

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Р.Е. Казаков* — концепция работы, интерпретация и критический пересмотр содержания и результатов работы, ответственность за все аспекты работы, написание текста рукописи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; *Г.И. Городецкая* — критический пересмотр содержания, решение вопросов, связанных с целостностью всех частей статьи, написание текста рукописи; *Р.В. Арчвадзе* — концепция и определение структуры работы; *А.В. Завтоньев* — поиск и анализ источников литературы, концепция работы; *А.В. Данилов* — поиск и анализ источников литературы, анализ результатов; *Д.Л. Фетлам* и *Д.А. Ишалев* — сбор и анализ данных литературы; *Н.Г. Бердникова* — интерпретация результатов; *Е.Ю. Демченкова* — анализ результатов, решение вопросов, связанных с целостностью всех частей статьи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Ruslan E. Kazakov* conceptualised the study, interpreted and critically revised the manuscript and study results, agreed to be accountable for all aspects of the work, drafted the manuscript, and approved the final version for publication. *Galina I. Gorodetskaya* critically revised the manuscript, agreed to be accountable for resolving integrity issues, and drafted the manuscript. *Regina V. Archvadze* conceptualised the study and outlined its structure. *Alexander V. Zavtonev* searched and analysed literature sources and conceptualised the study. *Alexander V. Danilov* searched and analysed literature sources and analysed the study results. *Dmitry L. Fetlam* and *Dmitry A. Ishalev* collected and analysed literature data. *Nadezhda G. Berdnikova* interpreted the study results. *Elena Yu. Demchenkova* analysed the study results and agreed to be accountable for resolving integrity issues.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Казаков Руслан Евгеньевич, канд. биол. наук
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0802-4229
kazakov@expmed.ru
Городецкая Галина Ивановна
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7322-3323
gorodetskaya@expmed.ru
Арчвадзе Регина Владимировна
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8872-967X
Rg3@yandex.ru
Завтоньев Александр Валентинович
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5975-4072
monky_92@mail.ru
Данилов Александр Владимирович
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1691-8591
dr_dav@mail.ru
Фетлам Дмитрий Леонидович
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5477-4920
dmfetlam@yandex.ru
Ишалев Дмитрий Алексеевич
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9854-9904
DmitriyIshalyov11@mail.ru
Бердникова Надежда Георгиевна, канд. мед. наук
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2036-7403
berdnad@mail.ru
Демченкова Елена Юрьевна, канд. фарм. наук
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1972-4386
demchenkova@expmed.ru

Ruslan E. Kazakov, Cand. Sci. (Biol.)
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0802-4229
kazakov@expmed.ru
Galina I. Gorodetskaya
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7322-3323
gorodetskaya@expmed.ru
Regina V. Archvadze
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8872-967X
Rg3@yandex.ru
Alexander V. Zavtonev
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5975-4072
monky_92@mail.ru
Alexander V. Danilov
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1691-8591
dr_dav@mail.ru
Dmitry L. Fetlam
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5477-4920
dmfetlam@yandex.ru
Dmitry A. Ishalev
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9854-9904
DmitriyIshalyov11@mail.ru
Nadezhda G. Berdnikova, Cand. Sci. (Med.)
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2036-7403
berdnad@mail.ru
Elena Yu. Demchenkova, Cand. Sci. (Pharm.)
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1972-4386
demchenkova@expmed.ru

Статья поступила 05.10.2021
После доработки 28.07.2022
Принята к публикации 31.08.2022
Online first 30.09.2022

Received 5 October 2021
Revised 28 July 2022
Accepted 31 August 2022
Online first 30 September 2022