

УДК 611.611:615.332-099:616.94]-092.9

ПРОФИЛАКТИКА НЕФРОТОКСИЧНОСТИ АМИНОГЛИКОЗИДНЫХ АНТИБИОТИКОВ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ СЕПСИСА

К.М. Бушма; В.В. Спас, д.м.н., профессор; И.А. Шапель; А.В. Григоруц

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

УОЗ «Гродненская областная клиническая больница»

Разработан новый метод предотвращения нефротоксического действия аминогликозидных антибиотиков в интенсивной терапии сепсиса. Он основан на повышении уровня восстановленного глутатиона в плазме путем дополнительного введения ацетилцистеина и мелатонина. Это приводит к снижению нефротоксичности, летальности больных и тяжести их состояния по шкале АРАСНЕ II.

Ключевые слова: аминогликозидные антибиотики, нефротоксичность, сепсис.

A new method of prevention of aminoglycoside antibiotics nephrotoxicity in sepsis intensive treatment has been developed. It is based on the elevation of the restored glutathione level in the plasma by means of additional administration of acetylcysteine and melatonin. This leads to the decrease of nephrotoxicity, patients' lethality and their condition severity according to the APACHE II score.

Key words: aminoglycoside antibiotics, nephrotoxicity, sepsis.

Введение

В структуре заболеваемости населения Республики Беларусь значимое место занимают инфекционные заболевания. Одними из наиболее эффективных препаратов для их лечения в настоящее время являются аминогликозидные антибиотики. Они – основа эмпирической терапии сепсиса [3, 4, 6]. Однако наряду с выраженным противомикробным эффектом, аминогликозиды обладают побочным действием, в частности, нефротоксичностью.

Известно, что на развитие нефротоксичности аминогликозидов способны оказывать влияние как внутренние [1], так и внешние [2] факторы, характеризующие индивидуальные особенности организма, такие как строение и метаболизм почек, характер патологии, возраст больного и др. Целью данной работы явилась разработка способов профилактики нефротоксичности аминогликозидных антибиотиков у больных сепсисом, основанных на воздействии на внутренние факторы предрасположенности.

Материалы и методы

Наблюдения выполнены у 56 больных, проходивших лечение в отделениях анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии УОЗ «ГОКБ» и УОЗ «ГКБСМП г. Гродно». Диагноз сепсис выставлялся на основании критериев согласительной конференции Американского колледжа пульмонологов и Общества специалистов критической медицины – ACCP/SCCM 1992 года, а именно – наличие инфекционного очага в сочетании с проявлениями синдрома системного воспалительного ответа (гипо- или гипертермия, тахикардия, тахипное, лейкоцитоз или лейкопения, токсические изменения формулы крови).

При поступлении больного с клиническими проявлениями сепсиса, отвечавшего критериям включения в исследование и не имевшего противопоказаний к участию (критерии исключения), проводилась рандомизация с использованием программы-генератора случайных чисел [7] по группам.

Контрольная группа – 30 больных. Использовали стандартные протоколы лечения сепсиса, включающие аминогликозиды.

Опытная-1 группа – 18 больных. К стандартному протоколу лечения дополнительно назначали ацетилцистеин (порошки «Ацедекс-Фарма», внутрь, 0.2 x 3 раза / сутки).

Опытная-2 группа – 8 больных. См. **опытная-1 группа** + мелатонин (таблетки «Витамелатонин», 0.003 x 2 таблетки / ночь).

Критерии включения. 1. Больные мужчины и женщины (18 – 79 лет). 2. Диагноз: сепсис, тяжёлый сепсис без почечной недостаточности. 3. Интактная функция почек в анамнезе и при поступлении. 4. Аминогликозидный антибиотик как компонент антибиотикотерапии.

Критерии исключения. 1. Несоответствие критериям включения. 2. Индивидуальная непереносимость аминогликозидных антибиотиков, ацетилцистеина или мелатонина. 3. Аллергия на вышеуказанные лекарственные средства. 4. Беременность. 5. Тяжёлый сепсис с нарушением функции почек, септический шок. 6. Острая и хроническая почечная недостаточность.

Учитывали объективные показатели из протоколов интенсивного наблюдения, данные общих и стандартных биохимических анализов крови и общих анализов мочи, КОС артериальной крови, уровень ГСН цельной венозной крови, до назначения, на 3-й день применения и после окончания введения аминогликозида. Результирующая оценка тяжести состояния больных в динамике оценивалась с использованием шкалы объективизации и прогнозирования АРАСНЕ II. Информацию вносилась в карты обследования больных. Хранение и обработку данных проводили с помощью программного обеспечения STATISTICA 5.5, лицензионный номер AXXR010A934027FAN3.

Результаты и обсуждение

Для интерпретации результатов наблюдений использовали методы описательной статистики, корреляционного анализа.

Динамика показателей тяжести состояния больных и функции почек

В **контрольной** группе регистрируется тенденция к увеличению степени тяжести состояния больных по шкале АРАСНЕ II к третьим суткам терапии. Это подтверждается увеличением содержания мочевины и креатинина в плазме, а также снижением клиренса креатинина (табл. 1).

В **опытной-1** группе регистрируется противоположная направленность динамики показателей: снижение тяжести состояния больных по шкале АРАСНЕ II к концу лечения. Кроме того, снижается содержание мочевины и креатинина в плазме, повышается клиренс креатинина. В моче снижается содержание эритроцитов (табл. 1).

Таблица 1 – Динамика изменения показателей нефротоксичности аминогликозидных антибиотиков у больных сепсисом

Группы больных сепсисом	Этапы исследования	Показатели					
		APACHE II (баллы) Me (25;75)	Мочевина в плазме (ммоль/л) Me (25;75)	Креатинин в плазме (мкмоль/л) Me (25;75)	Клиренс креатинина (мл/мин) Me (25;75)	Эритроциты в моче (шт/поле зрения) Me (25;75)	GSH в крови (мкмоль/гHb) M±σ
Контрольная (n = 30)	До начала введения АГ	9 (4 – 11)	6.1 (5.1 – 8.7)	106.5 (86 – 131)	95 (41 – 104)	10 (4 – 15)	0.123 ± 0.04
	Через 3 дня	11 (7 – 14)	7.9 (4.8 – 12.2)	112 (88.5 – 190)	50 (41 – 68)	10 (3 – 10)	0.08 ± 0.02 [#]
	По окончании введения АГ	8 (6 – 11)	4.6 (3.6 – 9.3)	95 (78.5 – 116)	85 (51 – 101)	6 (2 – 10)	0.08 ± 0.01 ^{##}
Опытная-1 (получали ацетилцистеин) (n = 18)	До начала введения АГ	9 (5 – 13)	5.9 (4.3 – 7.8)	112 (79 – 125)	56 (27 – 113)	4 (0 – 18)	0.117 ± 0.02
	Через 3 дня	10 (5 – 12)**	5.5 (4.6 – 6.8)	91 (64 – 113)	90.5 (57 – 114)	6 (0 – 13)	0.101 ± 0.01 [#]
	По окончании введения АГ	6 (5 – 10)*	5.2 (3.2 – 5.9)	79 (74.5–103.5)	57.5 (39 – 76)	2 (0 – 10)	0.116 ± 0.02 ^{##}
Опытная-2 (получали ацетилцистеин + мелатонин) (n = 8)	До начала введения АГ	6.5 (3.5 – 8)	5.7 (4.9 – 6.8)	-	-	7 (2 – 10)	0.105 ± 0.02
	Через 3 дня	3 (2 – 6)	4.3 (4.2 – 5.0)	-	-	6 (1 – 12)	0.115 ± 0.07
	По окончании введения АГ	7 (4.5 – 7)	4.1 (3.9 – 4.2)	-	-	3 (0 – 10)	-

Примечание. - Показатель не изучали. ANOVA с повторными измерениями (* – $p < 0.05$ по отношению к началу лечения; ** – $p < 0.05$ по отношению к окончанию лечения). Критерий Вилкоксона ([#] – $p < 0.05$ по отношению к началу лечения; ^{##} – $p < 0.05$ по отношению к окончанию лечения).

В **опытной-2** группе отмечается снижение тяжести состояния и прогнозируемой летальности больных сепсисом, получавших ацетилцистеин в комбинации с мелатонином к третьим суткам терапии аминогликозидными антибиотиками по шкале APACHE II (рис. 1).

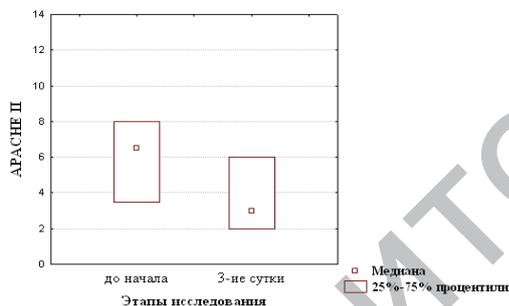


Рисунок 1 – Изменение тяжести состояния больных **опытной-2** группы по шкале APACHE II через три дня после начала введения аминогликозидных антибиотиков

Регистрируется тенденция к снижению уровня мочевины в плазме, количества эритроцитов в моче.

Содержание белка в моче снижается (значения в табл. 1 не представлены). Так, после 3-х дней лечения значение медианы и интерквартильный размах 0.04 г/л (0.00; 0.06). По окончании курса терапии – 0.01 г/л (0.00; 0.08).

Динамика изменения содержания GSH в крови

Среди изученных в паренхиме почки кроликов показателей наиболее прогностически значимым, в отношении предотвращения аминогликозидной нефропатии, явился исходно (до назначения аминогликозидных антибиотиков) высокий уровень GSH [1]. В связи с этим, выдвинуто предположение, что повышение уровня GSH в крови больных сепсисом путем назначения ацетилцистеина (предшественник GSH) и мелатонина (обладает «GSH-сберегающим» действием) окажет нефрозащитное действие у больных, получающих аминогликозидные антибиотики. В связи с этим, мы оценивали влияние проводимой терапии на уровень GSH в крови больных сепсисом.

Установлено, что параллельно с увеличением длительности назначения больным **контрольной группы** аминогликозидных антибиотиков, происходило синхронное снижение в крови содержания GSH во все исследуемые сроки наблюдения (табл. 1).

У больных **опытной-1** группы уровень GSH в крови в динамике антибиотикотерапии не изменяется (отсутствуют статистически значимые различия). Это свидетельствует о том, что дополнительное назначение больным сепсисом ацетилцистеина препятствует снижению уровня GSH в крови (табл. 1).

У больных **опытной-2** группы отмечается тенденция к увеличению содержания GSH в крови, что является доказательством ещё более выраженного глутатионсберегающего действия комбинации ацетилцистеина с мелатонином (табл. 1).

Корреляционный анализ

К концу антибиотикотерапии в **контрольной группе** обнаружена прямая корреляционная связь между показателями тяжести состояния больных по шкале APACHE II (с одной стороны) и уровнем мочевины, креатинина в плазме (с другой). Коэффициент корреляции Спирмена $R = 0.58$ ($p = 0.01$) и $R = 0.67$ ($p = 0.02$), соответственно. Кроме того, установлена обратная взаимосвязь между содержанием GSH в крови (с одной стороны) и тяжестью состояния больных по APACHE II (с другой). $R = -0.47$ ($p = 0.06$).

У больных **опытной-1** группы регистрируется тесная корреляционная взаимосвязь между показателями тяжести состояния больных по APACHE II и содержанием белка в моче через 3 дня ($R = 0.88$; $p = 0.00$) и к концу терапии ($R = 0.70$; $p = 0.01$).

Прогнозирование эффективности комбинированной терапии

Для оценки значимости клинического эффекта показателей, представленных в табл. 2, рассчитывали величину отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) (в группах **опытная-2** в сравнении с **контрольной**). ОШ используют для представления результатов исследований в паре: случай-контроль. Значения ОШ

Таблица 2 – Отношения шансов с 95% доверительным интервалом для показателей нефротоксичности в паре: опытная-2 группа – контроль

Характеристика показателей	ОШ (95%ДИ)	Интерпретация
Снижение мочевины в плазме (2)	0.06 (0.01; 0.53)	Положительный (статистически значимый) эффект терапии ($z = 2.54, p = 0.01$).
Повышение клиренса креатинина (2)	0.10 (0.01; 1.50)	Снижение риска нефротоксичности, ($z = 1.67, p = 0.09$).
Снижение количества цилиндров в моче (2)	0.16 (0.02; 1.44)	Снижение риска нефротоксичности, ($z = 1.64, p = 0.10$).
Снижение содержания белка в моче (2)	0.46 (0.11; 1.90)	Снижение риска нефротоксичности, ($z = 1.08, p = 0.28$).
Снижение содержания креатинина в плазме (2)	0.25 (0.04; 1.48)	Снижение риска нефротоксичности, ($z = 1.53, p = 0.13$).
Снижение количества эритроцитов в моче (3)	0.36 (0.10; 1.32)	Снижение риска нефротоксичности, ($z = 1.54, p = 0.12$).

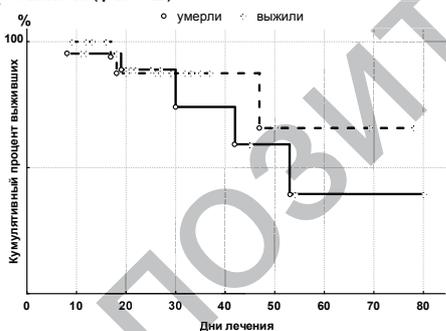
Примечание. 2 – второе (через три дня от начала терапии), 3 – третье (к концу курса) измерение показателей.

от 0 до 1 соответствуют снижению риска, более 1 – его увеличению; при ОШ, равном 1, эффект отсутствует).

Анализ выживаемости

Построение кривых выживаемости выполняли методом Каплана-Мейера [5]. Сравнивали летальные исходы в двух группах больных (**контрольная** – аминогликозидные антибиотики; объединенная опытная (**опытная-1** + **опытная-2** – аминогликозидные антибиотики + ацетилцистеин + мелатонин). В контрольной группе летальность составила 23.81%. В объединенной опытной группе – 14.29%.

Сравнение функций выживаемости, проведенное с использованием F-критерия Кокса [5], показало отсутствие статистически значимых различий между группами больных ($F = 1.73, p = 0.26$). Однако при построении кривых выживаемости различия выявлены. Функция выживания в опытной группе уменьшается медленнее, чем в контрольной (рис. 2).



Примечание. - - - Контрольная группа, - - - - - Опытная группа

Рисунок 2 – Сравнение кривых выживаемости больных сепсисом методом Каплана-Мейера

Выводы

1. Дополнительное введение ацетилцистеина (предшественник ГSH) и мелатонина (обладает ГSH-сберегающим действием) сопровождается снижением риска развития нефротоксичности у больных сепсисом, получающих аминогликозидные антибиотики в составе антибактериальной полихимиотерапии.

2. Нефротоксичность аминогликозидов усугубляет тяжесть состояния по шкале APACHE II и увеличивает летальность больных сепсисом.

3. Дополнительное назначение ацетилцистеина и мелатонина больным сепсисом, получавшим аминогликозидные антибиотики в составе антибактериальной полихимиотерапии, приводит к снижению тяжести их состояния по шкале APACHE II и летальности.

Литература

1. Бушма, К.М. Способ прогнозирования индивидуальной предрасположенности к нефротоксичности гентамицина / К.М. Бушма [и др.] // Официальный бюллетень. – 2006. – №1. – С. 39.
2. Бушма, К.М. Ретроспективный анализ нефротоксичности аминогликозидных антибиотиков в интенсивной терапии сепсиса / К.М. Бушма, В.В. Спас // Медицинские новости. – 2008. - №16. – С. 91 – 95.
3. Илюкевич, Г.В. Общие вопросы антимикробной химиотерапии / Г.В. Илюкевич // Антимикробная химиотерапия в хирургии / Г.В. Илюкевич. – Мн.: Бел. Наука, 2003. – С. 64, 66, 96 – 99.
4. Марино, П. // Интенсивная терапия: пер. с английского, дополненный. – М: «ГОЭТАР МЕДИЦИНА», 1999. – С. 573 – 577.
5. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
6. Страчунский, Л.С., Козлов С.Н. // Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей. – М.: «Боргес», 2002. – С. 71 – 82, 287 – 96.
7. Random generator source [Электронный ресурс]. – 2008. – Режим доступа: <http://www.grsmu.by/show.php?n=134.htm>. – Дата доступа: 21.02.2009.

Поступила 12.03.09