

Нефротоксичность антибиотиков у новорожденных

Е.М. Лукьянова

Российский государственный медицинский университет, г. Москва

Применение антибактериальных препаратов является основной причиной возникновения заболеваний для всех возрастных групп. Повреждение почек происходит посредством двух основных механизмов, в частности напрямую и при помощи иммунологических медиаторов. Для некоторых антибиотиков (аминогликозиды и ванкомицин) нефротоксичность, обратимая после отмены препарата, является очень частым побочным эффектом, вплоть до возникновения острой почечной недостаточности, частота возникновения которой в настоящее время возрастает. Антибактериальные препараты очень часто используются в неонатальном периоде, особенно у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении.

Определение ранних неинвазивных маркеров повреждения почки (микроглобулины в моче, белки и факторы роста) очень важно до тех пор, пока значения традиционных лабораторных параметров нефротоксичности отклоняются от нормы лишь при наличии существенного повреждения почек.

В настоящее время часто используются аминогликозиды и гликопептиды в качестве монотерапии или в комбинации, несмотря на их низкий терапевтический индекс. Нефротоксичность может быть вызвана β -лактамами и родственными соединениями. Потенциальная возможность для возникновения нефротоксичности распределяется в отношении препаратов следующим образом: карбапенемы > цефалоспорины > пенициллины > монобактамы. Цефалоспорины третьего поколения нередко используются у новорожденных.

Нефротоксичность других классов антибактериальных препаратов не обсуждается либо потому, что они назначаются новорожденным при исключительных обстоятельствах, например хлорамфеникол или ко-тримоксазол (триметоприм-сульфаметоксазол), либо потому, что они не связаны с возникновением значительной нефротоксичности, например макролиды, клиндамицин, хинолоны, рифампицин и метронидазол.

При выборе антибактериальной терапии у новорожденных должны быть учтены следующие параметры: нефротоксичность антибиотиков, антибактериальный спектр действия, фармакокинетика, эффект после применения, клиническая эффективность, профиль основных побочных эффектов и стоимость лечения.

Основными причинами повреждения почки являются существенная нефротоксичность некоторых антибактериальных препаратов, преобладающая почечная экскреция большинства антибиотиков, высокий почечный кровоток и высокая степень специализации клеток канальцев. Антибиотики могут оказывать повреждающее действие на почки при помощи двух механизмов. Прямой тип повреждения (наиболее частый)

является дозозависимым, часто с незаметным началом (симптомы часто не определяются на ранних стадиях), и характеризуется некрозом части клеток проксимальных канальцев почки. Патологические изменения в тяжелых случаях соответствуют картине острого тубулярного некроза, что является типичным для повреждения в результате воздействия аминогликозидов и гликопептидов. У новорожденных отмечается именно такой тип повреждения.

Иммунологически опосредованный тип повреждения не зависит от дозы препарата и обычно возникает остро, сопровождаясь аллергическими проявлениями. Гистологически характеризуется наличием инфильтратов, состоящих из мононуклеарных клеток, плазматических клеток и иммуноглобулина IgE [3]. Реакция гиперчувствительности может возникать посредством клеточных механизмов (наиболее часто),resultируя в острый тубуло-интерстициальный нефрит, либо при помощи гуморальных механизмов (менее часто), результатом чего является фокальный гломерулонефрит [3]. Подобное повреждение типично для пенициллинов и очень редко встречается у новорожденных [5]. Цефалоспорины могут усиливать повреждение, причиненное и прямым, и иммунологически опосредованным путем [3, 4].

Нельзя не отметить, что развитие нефропатии, вызванной приемом лекарственных препаратов, полностью отличается от такового при идиопатической нефропатии. Действительно, повреждения почек обычно угасают при отмене препарата [1]. Однако повреждение функции почек может нарушать фармакокинетику антибиотиков, снижая почечную экскрецию и образуя опасный порочный круг. Возможным последствием может оказаться вовлечение других органов, таких как орган слуха, развитие острой почечной недостаточности.

В трети случаев у взрослых ОПН вызвана приемом антибактериальных препаратов. При отсутствии систе-

матических эпидемиологических данных по возникновению ОПН у новорожденных, частота возникновения возросла в 8 раз за последние 10 лет и у новорожденных, и у детей всех возрастов [6-8]. Неясной остается роль антибиотиков в возникновении нефротоксичности, так как антибиотики назначаются тем новорожденным, которые часто серьезно больны, у которых имеются гемодинамические нарушения и/или электролитные расстройства, являющиеся сопутствующими факторами в возникновении почечных нарушений.

Антибактериальные препараты довольно часто используются в неонатальном периоде. У новорожденных с очень низкой массой при рождении применение антибиотиков распространено очень широко - до 98,8% новорожденных [7], и эта группа пациентов может быть исключительно склонна к возникновению повреждения почек. Таким образом, неонатальный возраст может быть фактором риска для развития нефротоксичности, вызванной приемом антибактериальных препаратов, и он становится тем более значимым, чем больше степень недоношенности [9]. Многие исследователи утверждают, что повреждение почек, вызванное приемом антибактериальных препаратов (особенно аминогликозидов или гликопептидов), встречается реже и протекает менее тяжело у новорожденных, чем у взрослых.

В данное время существуют три общепринятые гипотезы: (1) индекс «отношение почечного объема к объему тела» выше у новорожденных; (2) у новорожденных достигается меньший захват антибиотика проксимальными канальцами из-за неполного созревания канальцев; (3) не созревшие почки менее чувствительны к токсическому агенту [2, 9]. Важно подчеркнуть, что отработка дозы препарата всегда должна быть проведена у пациентов с повреждением функции почек до того, как накопление антибактериального препарата может привести к усилению почечных и внепочечных побочных эффектов [8, 9].

Определение и оценка нефротоксичности

Определение нефротоксичности хорошо разработано для аминогликозидов и может быть использовано для других антибиотиков. Нефротоксичность, вызванная приемом аминогликозидов, изначально была определена клинически как увеличение уровня сывороточного креатинина более чем на 20% по сравнению с изначальным уровнем [17]. Позднее нефротоксичность была определена более детально: увеличение уровня сывороточного креатинина на $\geq 44,2$ $\mu\text{моль/л}$ (0,5 мг/дл) у пациентов с изначальным уровнем креатинина ≤ 265 $\mu\text{моль/л}$ (3 мг/дл), и увеличение уровня сывороточного креатинина на ≥ 88 $\mu\text{моль/л}$ у пациентов с изначальным уровнем креатинина > 265 $\mu\text{моль/л}$ (3 мг/дл) расценивалось как показатель нефротоксического действия назначенного препарата [9].

Тем не менее, традиционные лабораторные параметры нефротоксичности, такие как уровень сывороточ-

ного креатинина, азот мочевины и показатели анализов мочи, имели отклонения от нормы только при наличии существенного повреждения почки [9]. Недавно у новорожденных был выделен новый показатель цистатин С, который является маркером функции клубочков в период отсутствия увеличения креатинина [10, 11]. Биомаркеры нефротоксичности в моче (микроглобулины, белки и факторы роста) используются в неонатологии для ранней неинвазивной идентификации повреждения почечных канальцев, возникающего в случае применения антибактериальной терапии. Более того, они помогают в определении степени повреждения и мониторинге времени прохождения.

Функциональные повреждения канальцев. Микроглобулины мочи, β_2 -микроглобулин, α_1 -микроглобулин [13-15] и ретинол-связывающий белок [16] являются белками с низким молекулярным весом (< 33000 D), фильтруются клубочками и практически полностью реабсорбируются и катаболизируются на уровне клеток проксимальных канальцев [12]. Поэтому в норме только небольшое количество микроглобулинов определяется в моче. В случае нарушения функции канальцев снижается количество реабсорбируемых микроглобулинов и повышается уровень микроглобулинов в моче. Данные параметры были измерены также в амниотической жидкости и моче плода для определения функции почечных канальцев у плода [17-19]. Измерение α_1 -микроглобулина предпочтительнее измерения β_2 -микроглобулина ввиду того, что измерение вышеуказанного не учитывает наличия внепочечных факторов и/или кислого pH мочи [19].

Структурные повреждения канальцев. Структурные повреждения диагностируются путем измерения уровней ферментов в моче, антигенов проксимальных (таких как аденозин дезаминаза связывающий белок) [20] и дистальных канальцев, а также фосфолипидов (общее количество и фосфатидилинозитол) [21, 22].

Наиболее важными ферментами являются N-ацетил- β -D-глюкозаминидаза (ЕС: 3.2.1.30), присутствующий в лизосомах, и аланин аминопептидаза (ЕС: 3.4.11.2), находящийся в щеточной кайме клеток канальцев. Ввиду их большого молекулярного веса (136 000 и 240 000 D соответственно) они не фильтруются клубочками. При наличии интактной функции клубочков высокие уровни аланин аминопептидазы и активность N-ацетил- β -D-глюкозаминидазы в моче появляются исключительно при повреждении почечной паренхимы.

Устранение почечной недостаточности. Устранение почечной недостаточности осуществляется факторами роста, представляющими собой полипептиды или белки, которые регулируют основные моменты клеточной пролиферации через аутокринные и/или паракринные механизмы [23]. Особенно важным является эпидермальный фактор роста (молекулярный вес - 6045 D), вырабатываемый клетками петли Генле и дистальных канальцев [23]. Уровни эпидермального фактора роста в моче снижаются в случае острой или хронической

почечной недостаточности, их увеличение после повреждения почек является прогностическим показателем уровня и степени восстановления функции почек [23]. Другими важными факторами являются инсулиноподобный фактор роста (ИФР)-1 и ИФР-2, трансформирующий фактор роста (ТФР)- α и ТФР- β и белок Тэм-Хорсфола [5].

Аминогликозиды

Аминогликозиды все еще продолжают использоваться, несмотря на их низкий терапевтический индекс. В неонатологии в настоящее время комбинация ампициллин плюс аминогликозид предлагается в качестве терапии первого выбора для эмпирического лечения в начале бактериальной инфекции [24], и большое количество новорожденных получают терапию аминогликозидами [5, 25]. Например, приблизительно 85% всех новорожденных получали антибиотик нетилмицин [26].

Приблизительно 50% случаев острой почечной недостаточности, возникших в стационаре при приеме лекарственных препаратов у пациентов всех возрастов, приходится на прием аминогликозидов. У 6-26% пациентов развивалась острая почечная недостаточность при приеме гентамицина. В структуре острой почечной недостаточности, возникшей при приеме антибиотиков, 80% приходится на недостаточность, возникшую при приеме аминогликозидов (60% при лечении одним препаратом и 20% при комбинации с цефалоспорином).

Повреждения клубочков во время терапии аминогликозидами возникли у 3 - 10% [45] взрослых пациентов (и до 70% у пациентов с высоким риском) [30] и у 0 - 10% новорожденных [1]. Повреждения канальцев наблюдались у 50-100% и взрослых, и новорожденных, получавших аминогликозиды, несмотря на индивидуальный терапевтический мониторинг лекарственного препарата. А уровни N-ацетил- β -D-глюкозаминидазы в моче увеличивались до 20 раз по сравнению с изначальными уровнями у взрослых и до 10 раз у новорожденных [12].

Аминогликозиды практически полностью экскретируются путем клубочковой фильтрации. В клетках проксимальных канальцев происходит взаимодействие аминогликозидов со щеточной каймой, что вызывает нарушение нормальной реабсорбции белков в канальцах. В частности, аминогликозиды связываются с гликопротеином 330, рецептором на клетках проксимальных канальцев, которые являются медиаторами клеточного захвата и токсичности аминогликозидов [28]. Клинически аминогликозид-индуцированная нефротоксичность характеризуется асимптоматическим подъемом уровня сывороточного креатинина, который происходит после 5 - 10 дней лечения, и возвращается к норме в течение нескольких дней после прекращения терапии [29]. Обычно у пациентов не наблюдается олигурии, хотя реже могут наблюдаться более серьезные нарушения, особенно когда имеются сопутствующие повреждения почки [29]. Появление белков с низ-

ким молекулярным весом и ферментов в моче является находкой, которая может предвосхитить повышение уровня креатинина в сыворотке [29]. В частности, повышение уровня белков в моче оказывается первым определяемым показателем в развитии почечной недостаточности, вызванной действием аминогликозидов [5].

В клетках проксимальных канальцев аминогликозиды накапливаются в лизосомах, где они связываются с фосфолипидами. Лизосомальные фосфолипиды высвобождаются при разрыве лизосомы, нарушается митохондриальное дыхание, происходит нарушение синтеза белков эндоплазматическим ретикуломом и угнетение работы натриево-калиевого насоса. Последующие структурные повреждения могут привести к некрозу клетки, что можно увидеть при световой (скопление многослойных мембранных структур: миелоидные тельца) или электронной микроскопии.

Аминогликозиды также ингибируют процессы восстановления клетки при повреждении. Было обнаружено снижение уровня эпидермального фактора роста у новорожденных, получающих тобрамицин, при отсутствии терапевтического лекарственного мониторинга препарата [5].

Была высказана гипотеза о том, что почка новорожденного имеет низкую восприимчивость к развитию аминогликозид-индуцированной нефротоксичности. Однако трансплацентарные эффекты гентамицина на клетки проксимальных канальцев почки у крыс, которым гентамицин вводился внутриматочно (снижение на 20% окончательного количества нефронов, задержка созревания фильтрационного барьера в клубочках и протеинурия) [30], свидетельствуют о том, что требуется осторожность в назначении аминогликозидов, действию которых подвергаются незрелые почки, особенно в первые дни жизни.

Факторы риска, связанные с аминогликозидами.

Степень токсичности. Аминогликозиды могут быть распределены в следующей последовательности по склонности оказывать токсический эффект на клубочки: гентамицин > тобрамицин > амикацин > нетилмицин. Высокая переносимость нетилмицина почечными канальцами у взрослых также наблюдалась у новорожденных, когда степень структурных повреждений почки измерялась по уровню белков в моче [31], но не когда фосфолипиды в моче использовались в качестве индикатора [31]. Однако ни один из аминогликозидов не был признан менее нефротоксичным, чем остальные [29].

Режимы приема препарата. Хотя аминогликозиды обычно назначаются ежедневно в два или три приема, серия данных предполагает, что применение препарата один раз в день в более высокой дозировке обеспечивает преимущества в отношении эффективности, безопасности для организма в целом и отдельно для почек. Экспериментально режимы назначения аминогликозидов (продолжающаяся или прерывная инфузия) влия-

ют на кинетику накопления аминогликозидов, несмотря на их нефротоксичность. Гентамицин и нетилмицин могут накапливаться в почках. Накопление гентамицина и нетилмицина в мозговом веществе почки значительно ниже в том случае, если доза препарата дается через большие временные промежутки, предпочтительно один раз в день. Prins et al. [32] при проведении популяционного исследования, включавшего 1250 пациентов, показали, что существует разница в 5 раз в отношении нефротоксичности при приеме гентамицина между режимами приема препарата: один раз и три раза в день (5% пациентов получали всю дозу за один прием в день и 24% пациентов несколько раз в день). В других 12 исследованиях у 1250 пациентов, получавших различные аминогликозиды, статистически значимой разницы не наблюдалось, хотя тенденция к снижению нефротоксичности появилась при назначении препарата один раз в день [29].

Тобрамицин, напротив, не накапливается в почках. Кинетика накопления амикацина в почках носит смешанный характер, накапливаясь при низких сывороточных концентрациях, и не накапливаясь при высоких, что подтверждено клиническими исследованиями. Напротив, у 105 доношенных и недоношенных новорожденных в первые 3 мес жизни, получавших гентамицин путем постоянной или прерывной инфузии, при приеме такой же ежедневной дозы не было найдено значительных различий в отношении ферментурии (аланин аминопептидаза и N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза) [35]. Более того, не было найдено существенных различий для экскреции с мочой аланин аминопептидазы у 20 доношенных новорожденных (в первые 3 мес жизни), получавших такую же дозу аминогликозида с режимом приема два или один раз в день [36].

У взрослых результаты недавно проведенной серии мета-анализов, в которых сравнивался режим приема препарата один раз в день и режим приема несколько раз в день, показали, что первый режим также эффективен и потенциально менее токсичен, чем последний [35-37]. Напротив, результаты недавнего обзора режима приема аминогликозидов у взрослых один раз в день показали, что эта схема приема препарата не оказалась более эффективной или менее токсичной [27]. По мнению авторов данного обзора, важность назначения аминогликозидов один раз в день для уменьшения токсических эффектов данных препаратов в неонатальном периоде требует дальнейшего исследования.

Высокие остаточная и пиковая концентрации. В настоящее время обсуждается вопрос о возможности уменьшения нефротоксичности при помощи терапевтического мониторинга лекарственного препарата. Появление повышения сывороточных остаточных концентраций в течение продолжительного периода (достигнутых при назначении режима приема несколько раз в день) с большей вероятностью вызывает нефротоксичность (и ототоксичность), чем появление транзиторных, высоких пиковых концентраций, достигнутых после назначения режима приема препарата 1 раз в

день. Хотя высокие пиковая и остаточная концентрации, похоже, коррелируют с токсичностью, они все же могут быть слабыми предвестниками нефротоксичности у многих пациентов. Многие исследователи связывают нефротоксичность с высокими остаточными концентрациями (измеряется сразу после приема предыдущей дозы аминогликозида) [5].

Пролонгированная терапия. В исследованиях у взрослых случаи возникновения нефротоксичности, вызванной приемом аминогликозидов, могут варьировать от таких незначительных значений, как 2 - 4%, до таких значений, как, приблизительно, 55% пациентов, в соответствии с длительностью лечения. Было отмечено увеличение риска возникновения нефротоксичности с увеличением сроков лечения (более 10 дней) [38].

Факторы риска, связанные с сопутствующей патологией

Клинические состояния, наиболее часто наблюдаемые у новорожденных, могут усиливать нефротоксичность, вызванную аминогликозидами. Гипоксия новорожденных вызывает почечный дистресс у 50% новорожденных [38,39]. У новорожденных с асфиксией уровень ретинол-связывающего белка в моче служит показателем, предвосхищающим развитие острой почечной недостаточности [46]. Исследования с β₂-микроглобулином демонстрируют, что неонатальная аноксия и применение аминогликозидов имеют взаимно потенцирующий эффект.

Респираторный дистресс-синдром и ИВЛ оказывают хорошо известное негативное влияние на почки. Эти эффекты усиливаются применением аминогликозидов [5]. У новорожденных с гипербилирубинемией билирубин и его фотопроизводные, а также использование аминогликозидов приводят к увеличению повреждающего влияния на почки (ориентируясь на ферментурию). Данные повреждающие эффекты ожидаются как результат влияния каждого фактора в отдельности, вероятно, путем влияния на сами клетки-мишени (окислительное фосфорилирование) [40].

Сепсис, вызванный грамотрицательными бактериями, связан с аминогликозид-индуцированным поражением почек, особенно в условиях почечной гипоперфузии, лихорадки и эндотоксемии [40].

Электролитные нарушения (гиперкальциемия или истощение запасов калия и магния) у новорожденных могут являть собой дополнительный риск возникновения аминогликозид-индуцированной нефротоксичности [5]. С другой стороны, терапия аминогликозидами у недоношенных новорожденных может запустить порочный круг [41], провоцируя увеличение экскреции натрия и магния.

Остается неясным, действительно ли лежащая в основе почечная недостаточность предрасполагает к возникновению аминогликозид-индуцированной нефротоксичности или же просто облегчает ее определение. Вышеуказанная гипотеза не была подтверждена [29].

Фармакологические факторы риска

Нефротоксичность, возникшая в результате комбинированного использования аминогликозидов и цефалоспоринов, достаточно широко освещена в литературе, однако какое-либо определенное заключение не было достигнуто [29].

Использование индометацина могло бы увеличить аминогликозид-индуцированную нефротоксичность двумя способами: (1) путем увеличения обеих пиковой и остаточной концентраций аминогликозидов, (2) путем блокирования синтеза простагландина E_2 в моче, а также (3) путем блокирования сосудорасширяющей субстанции, которая обычно вырабатывается при развитии аминогликозид-индуцированной нефротоксичности. У крыс, получавших аминогликозиды, уровень N-ацетил- β -D-глюкозидеаминазы в моче оказался обратно пропорциональным уровню ПГЕ₂ в моче [42].

Фуросемид, наиболее часто используемый в неонатальном периоде диуретик, усиливает аминогликозид-индуцированную нефротоксичность [43], особенно в случаях снижения ОЦК [29]. Другими нефротоксинами являются амфотерицин и радиоcontrastные вещества. Обе группы следует избегать в период лечения аминогликозидами.

Рекомендации по предотвращению аминогликозид-индуцированной нефротоксичности

Обсуждая данный вопрос, в первую очередь должно быть рассмотрено основание для использования аминогликозидов [44]. Например, низкий нефротоксический потенциал цефалоспоринов третьего поколения и азтреонама является существенным аргументом для более широкого использования этих препаратов, чем, например, аминогликозидов у большинства детей с серьезными инфекциями [44]. В особенности следует избегать использования аминогликозидов у пациентов с потенциальным риском развития таких факторов, как гиповолемия, снижение почечной перфузии, нарушение функции почек [5]. С практической точки зрения, при наличии высокой экскреции N-ацетил- β -D-глюкозидеаминазы с мочой до лечения (больше 99%: >2 Ед/день в первые 2 нед жизни) можно предположить необходимость альтернативной антибактериальной терапии для эмпирического лечения инфекции. Подобно этому заметное возрастание N-ацетил- β -D-глюкозидеаминазы во время лечения предполагает, что терапия аминогликозидами должна быть продолжена с предосторожностью [2, 5, 12, 44].

Если же было принято решение проводить терапию аминогликозидами, то следует использовать менее нефротоксичные вещества (нетилмицин, амикацин) [5, 29].

В каждом случае эмпирическая начальная дозировка должна быть следующей: 2,5 мг/кг каждые 12 ч при использовании гентамицина, тобрамицина и нетилмицина в 1 нед жизни, затем каждые 8 ч или каждые 18 ч

при очень низкой массе тела новорожденного во время всего первого мес жизни и 7,5 мг/кг каждые 12 ч при использовании амикацина в 1 нед жизни (или при очень низкой массе тела при рождении), затем от 7,5 до 10 мг/кг каждые 8 - 12 ч в дальнейшем [24].

Необходимо проводить терапевтический лекарственный мониторинг: пиковая и остаточная концентрации должны быть измерены после введения 5-й дозы аминогликозида, если лекарство используется два раза в день [5, 29].

Каждый второй день лечения определение уровня креатинина в плазме и электролитов является обязательным, а электролитные нарушения должны быть скорректированы [29]. Если уровень креатинина плазмы возрастает до >44,2 ммоль/л (0,5 мг/дл), терапия аминогликозидами должна быть прекращена, даже если концентрация является субтоксической и не найдено какого-либо другого источника поражения почек. Если токсическая остаточная концентрация была достигнута, необходимо скорректировать дозу и/или интервал дозы введения [29].

Гликопептиды

В настоящее время очень широко распространено применение гликопептидов, особенно ванкомицина, у новорожденных. На самом деле, ванкомицин в настоящее время является антибактериальным препаратом выбора для лечения тяжелой стафилококковой инфекции [45-47]. Более того, комбинация ванкомицина и цефтазидима может быть рекомендована для эмпирического лечения неонатального позднего сепсиса, особенно в отделениях интенсивной терапии для новорожденных, где присутствует значительная резистентность коагулаза-негативного стафилококка к метициллину [45-47]. В некоторых неонатальных отделениях интенсивной терапии резистентность к метициллину может достигать 70% [48]. Однако применение ванкомицина очень часто сопровождается появлением анафилактикоидных реакций и токсическим эффектом для органа слуха и почек. Применение тейкоплагина подразумевает преимущества в режиме приема препарата и связано с меньшим количеством побочных эффектов.

Ванкомицин. В настоящее время не существует полного понимания механизма нефротоксичности ванкомицина. Тем не менее, большое число экспериментальных и клинических исследований осветили некоторые аспекты данной проблемы:

- накопление ванкомицина в лизосомах клеток проксимальных канальцев не является схожим с таковым у аминогликозидов [52];
- аминогликозиды ассоциируются с большим числом случаев нефротоксичности, чем гликопептиды. Тобрамицин оказался значительно более токсичным, чем ванкомицин, и применение комбинации двух препаратов оказалось намного более токсичным, чем применение одного препарата. Такие же резуль-

- таты были получены для ванкомицина и гентамицина;
- токсичность, которая проявляется через некоторое время после приема ванкомицина, оценивается по состоянию щеточной каймы и лизосомальных ферментов. Причем утренние приемы препарата связаны с меньшим количеством побочных эффектов, чем вечерние;
 - с точки зрения фармакодинамики нефротоксичность ванкомицина связана с комбинированным эффектом большой площади под кривой «концентрация - время» и длительности терапии [53];
 - в большинстве случаев нефротоксичность, связанная с приемом ванкомицина, является обратимой даже после назначения больших доз препарата [53];
 - основной механизм нефротоксичности ванкомицина заключается в двух различных процессах: (1) энергозависимый канальцевый транспорт гликопептидов из крови в клетки канальцев через базолатеральную (базальную) мембрану, как случается с насыщением некоторых аминогликозидов с помощью этого транспорта, что происходит при определенной концентрации [54]; (2) реабсорбция в канальцах, хотя данный механизм, вероятно, и вовлечен. Однако не похоже, что он настолько сильно связан с возникновением нефротоксичности [54].

Результаты клинических исследований, опубликованные по данным о нефротоксичности ванкомицина, являются противоречивыми. На самом деле результаты этих исследований значительно отличаются в зависимости от следующих факторов: период наблюдения, популяция, получавшая лечение, использованный режим дозирования, длительность терапии, определение нефротоксичности, чувствительность методов, использованных для определения повреждения почек, тип инфекции, по поводу которой проводилось лечение и наличие сопутствующих заболеваний и/или препаратов.

Нефротоксичность при лечении ванкомицином оценивается как средней степени тяжести и развивается менее чем у 5% пациентов во всех возрастных группах; однако результаты некоторых исследований говорят о большей частоте при совместном приеме с аминогликозидами [55]. Чем более высоко очищен препарат, тем реже встречаются побочные эффекты [55]. Частота возникновения токсичности для клубочков у 460 взрослых пациентов, получавших ванкомицин в качестве терапии одним препаратом, составила 8,2% [54]. Напротив, значения основных биомаркеров в моче оставались стабильными у здоровых добровольцев, получавших ванкомицин в течение 3 дней [22].

Хотя данная тема является противоречивой, почки новорожденных, как правило, менее чувствительны к токсичности ванкомицина, чем почки взрослых [50], что подтверждается большим количеством экспериментальных наблюдений. Незрелость клеток проксимальных канальцев может определять более низкий захват ванкомицина по сравнению с остальными педиатричес-

кими возрастными. Частота возникновения нефротоксичности составила 11% у детей, получавших один ванкомицин [53]. В другом исследовании у новорожденных и детей младшего возраста, получавших ванкомицин, была обнаружена хорошая переносимость его без отклонений в результатах почечных функциональных тестов. Тем не менее, азот мочевины и уровни сывороточного креатинина должны быть измерены 2 или 3 раза в нед, или еженедельно у новорожденных, получающих терапию ванкомицином [56].

Факторы риска, связанные с ванкомицином. До сих пор существуют противоречия по поводу необходимости терапевтического мониторинга ванкомицина [56]. Пока фармакокинетика ванкомицина у новорожденных отличается большой вариабельностью [47], терапевтический мониторинг лекарственного препарата настоятельно рекомендуется для поддержания адекватных концентраций и для того, чтобы избежать побочных эффектов. Ситуация остается неясной потому, что в разных исследованиях время взятия образцов после инфузии варьирует от 15 мин до 3 ч и более [47]. Плазменные концентрации должны быть измерены за 30 мин до и через 30 мин после инфузии [47], особенно после введения третьей дозы ванкомицина [55]. Также не найден консенсус по поводу того, насколько часто подобные определения должны повторяться: это зависит от наличия различных факторов риска [55].

Высокие остаточные значения. Остаточные концентрации ванкомицина более 10 мг/л связываются с увеличением в 7,9 раз риска нефротоксичности [57]. Более того, высокие остаточные концентрации препарата могут указывать на отклонения профиля фармакодинамики с увеличенным риском и нефро-, и ототоксичности. Если терапевтический мониторинг лекарственного препарата не входит в практику, предлагаемая дозировка должна быть высчитана в 1 нед жизни, основываясь на сроках гестации и состоянии функции почек после 1 нед жизни [4]. В таблице представлены методические указания по дозированию ванкомицина.

78% пациентов, получавших лечение соответственно этим указаниям, имели оптимальную и пиковую, и остаточную концентрацию ванкомицина. Прием препарата путем продолжающейся инфузии также оценивается как с хорошей переносимостью почками [58].

Высокие остаточные концентрации. Не имеется подтвержденной очевидности того, что транзиторные высокие остаточные концентрации (>40 мг/л) связаны с возникновением токсичности [53, 54]. Поэтому некоторые авторы считают, что постоянный мониторинг лекарственного препарата может обеспечить наличие всей необходимой информации [55, 61].

Пролонгированная терапия. Пациенты, получавшие лечение более 3 нед и, соответственно, получившие большую общую дозу, оказались больше подвержены риску развития нефротоксичности [53, 54]. В неонатальном периоде крайне редко терапия продлевается более 2 нед.

Таблица

Дозирование ванкомицина у новорожденных

Возраст	Дозировка
После рождения ≤ 7 дней	
Срок гестации (нед) ≤ 30	15 мг/кг каждые 24 ч
Срок гестации (нед) > 30	10 мг/кг каждые 12 ч
После рождения > 7 дней	
Креатинин сыворотки (ммоль/л) > 106	15 мг/кг каждые 24 ч
Креатинин сыворотки (ммоль/л) 62 - 106	10 мг/кг каждые 12 ч
Креатинин сыворотки (ммоль/л) < 62	10 мг/кг каждые 8 ч

Факторы риска, связанные с сопутствующей патологией. Высокий изначальный уровень креатинина в сыворотке и наличие заболеваний печени, нейтропения и перитонит считаются значительными факторами риска для развития нефротоксичности [54].

Фармакологические факторы риска. Когда ванкомицин комбинируется с другими нефротоксичными препаратами, такими как аминогликозиды, амфотерицин или фуросемид, риск возникновения нефротоксичности может быть очень высок, с частотой возникновения до 43% [53, 54]. Считается, что комбинация аминогликозида с ванкомицином увеличивает риск нефротоксичности в 7 раз [54]; у педиатрических пациентов частота возникновения нефротоксичности составила 22%. Напротив, тщательный терапевтический мониторинг и гликопептида, и аминогликозида минимизировал нефротоксичность у 60 детей и 30 новорожденных [59]. Более того, не было обнаружено, что ванкомицин потенцирует амикацин-индуцированную канальцевую нефротоксичность у детей с лейкемией, лихорадкой и нейтропенией. Тем не менее, комбинация аминогликозид плюс ванкомицин должна использоваться в осторожностью при альтернативной комбинации, когда терапевтический мониторинг обоих препаратов неосуществим, и у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении [44].

Использование индометацина в комбинации с ванкомицином оказалось связано с двукратным увеличением периода полувыведения гликопептида [60]. Схожие результаты были описаны у пациентов, получавших ванкомицин и экстракорпоральную мембранную оксигенацию [47].

Тейкопланин. При мета-анализе 11 сравнительных исследований у взрослых общая частота возникновения побочных эффектов оказалась значительно ниже у тех пациентов, которые получали тейкопланин, а не ванкомицин (14 по сравнению с 22%) [61]. Более того, нефротоксичность при приеме тейкопланина возникала реже (4,8%) в том случае, если препарат давался в комбинации с каким-либо аминогликозидом, чем когда ванкомицин комбинировался с аминогликозидом (10,7%) [48].

В большом популяционном исследовании, включавшем 3377 госпитализированных взрослых, получавших тейкопланин, частота возникновения нефротоксичности (в данном случае определенная по временному увеличению уровня сывороточного креатинина) состави-

ла 0,6%. У педиатрических пациентов частота возникновения нефротоксичности оказалась схожей или более низкой [61, 62].

По данному вопросу по новорожденным были опубликованы результаты и обзоры 7 исследований, и ни у одного из 187 участников исследования, получавших тейкопланин, не было отмечено временного повышения уровня креатинина в сыворотке. Участники исследования получали дозу препарата 8-10 мг/кг после применения нагрузочного режима терапии 15-20 мг/кг/день. В той же группе пациентов в двух исследованиях сравнивали частоту возникновения нефротоксичности при приеме ванкомицина и тейкопланина [63, 64]. В первом исследовании, включавшем 63 ребенка с нейтропенией, не наблюдалось увеличения уровня сывороточного креатинина у 11,4% пациентов, получавших ванкомицин, и у 3,6% пациентов, получавших тейкопланин соответственно [62]. Во втором исследовании, включавшем 36 новорожденных с очень низкой массой при рождении (21 получал тейкопланин, 15 - ванкомицин) была описана существенная разница между средними уровнями креатинина в сыворотке в группах тейкопланина и ванкомицина (60,5 и 84,4 μ моль/л соответственно); тем не менее, оба значения находились в пределах нормальных значений [63].

Хорошая общая и почечная безопасность была продемонстрирована для тейкопланина у недоношенных новорожденных с поздним стафилококковым сепсисом, и когда препарат использовался для профилактики у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении [63]. Была показана хорошая переносимость тейкопланина почками даже при превышении дозы у новорожденных; значения сывороточного креатинина, цистатина С, азота мочевины и биомаркеров в моче оставались постоянно в пределах нормы [66].

Цефалоспорины

Цефалоспорины и другие антибиотики третьего поколения очень часто используются при неотложной помощи в неонатологии. Низкая нефротоксичность является основным аргументом при их более частом использовании, вместо аминогликозидов, у детей с тяжелыми инфекционными заболеваниями [67]. Комбинация ампициллин + цефотаксим используется как заменитель ампициллина + гентамицина в качестве терапии выбора при неонатальном сепсисе и менингите,

особенно когда терапевтический лекарственный мониторинг невозможен [24, 45, 46].

Нефротоксичность цефалоспоринов, которая тщательно изучалась [24, 45, 46, 68, 69], зависит в основном от двух факторов:

- 1) внутрикорткальная концентрация препарата и
- 2) внутренняя реактивация препарата.

Внутрикорткальная концентрация. Важность транспорта органических кислот абсолютно подтверждена [71]. Фактически нефротоксичность, вызываемая цефалоспоринами (в основном β -лактамы), ограничивается составляющими, транспортируемыми вне этой системы. Более того, предотвращение нефротоксичности возможно ингибированием или подавлением этого транспорта. В конечном итоге увеличение внутриклеточного поглощения цефалоспоринов увеличивает токсичность [62].

Внутренняя реактивность. Внутренняя реактивность цефалоспоринов делится по ее потенциальной отрицательной интерактивности в отношении клеточных мишеней на три уровня: перекисное окисление липидов, ацелирование и инактивирование клеточных протеинов и соревновательное угнетение митохондриального дыхания [141, 142]. Перекисное окисление липидов играет главную роль в патогенезе повреждения, вызываемом цефалоридином [69, 70]. Конкурентное ингибирование митохондриального дыхания может быть общим патологическим путем в расширении повреждения в случае проведения комбинированной терапии аминогликозидами с цефалоспоринами [71]. Цефалоридин и цефалоглицин в терапевтических дозах – единственные из цефалоспоринов могут вызвать повреждения в детском организме на уровне разрушения митохондрий [70, 71].

По убывающей степени нефротоксичности для цефалоспоринов распределение идет следующим образом: цефалоглицин > цефалоридин > цефаклор > цефазолин > цефалотин > цефалексин > цефтазидим. Цефалексин и цефтазидим ассоциируются с очень незначительной нефротоксичностью по сравнению с другими агентами. Цефтазидим рассматривается как минимально токсичный в развитии почечного повреждения при применении в адекватные сроки [68-70].

Цефалоспорины третьего поколения. Наличие направленно нефрологической токсичности (зависящей от выраженного увеличения уровней креатинина в крови), связанного с применением цефалоспоринов третьего поколения, наблюдалось менее чем в 2% у наблюдаемых пациентов, за исключением цефалеперазона, у которого эта цифра равнялась 5% [68].

При измерении уровня креатинина в крови цефалоспорины способны изменять течение реакции Jaffe, которая обычно используется повсеместно при проведении лабораторных исследований уровней креатинина в крови и моче.

Цефалотаксим. Для цефалотаксима нехарактерно вызывать существенные ренальные повреждения. Он не демонстрирует повышение уровня ферментов ала-

нин-аминопептидазы и N-ацетил- β -D-глюкозаминидазы в моче, вызываемых обычно аминогликозидами и фуросемидом [73].

Аналогичные результаты обнаруживаются с уровнем ферментов в моче у пациентов с тяжелыми инфекциями или у пациентов, подвергнувшихся сложным хирургическим вмешательствам [73]. Цефалотаксим активно употребляется в педиатрии [73], хорошо переносится новорожденными пациентами [73], даже если он назначается с нетилмицином.

Другой интересной характеристикой цефалотаксима является низкое содержание в нем натрия (около 20 и 25% натрия в цефазидиме и цефтриаксоне, соответственно), что является оптимальным для пациентов с гипернатриемией и/или с повышенным содержанием жидкости [72].

Цефтриаксон. Почечная толерантность к цефтриаксону была обнаружена как у всех детей (изменение уровня креатинина в крови отмечалось только у 3 из 4743 пациентов, получавших цефтриаксон) [73], так и у новорожденных [74], даже в комбинации с гентамицином. Цефтриаксон привлекателен тем, что назначается 1 раз в день. Кроме того, он может назначаться новорожденным, особенно в течение 1-й нед жизни и/или новорожденным с низкой массой тела по двум причинам: при высвобождении билирубина и альбумина при диарее, наблюдаемой у 24 - 40% лечившихся детей [75].

Цефтазидим. Повышение уровня креатинина в крови при применении цефтазидима наблюдалось очень редко у детей и новорожденных [76]. Только у 3 из 271 новорожденного (1,1%) [73], получавших цефтазидим, обнаружился повышенный уровень креатинина в крови.

И у взрослых, и у детей уровни микроглобулинов в моче и ферментов оставались неизменными во время проведения терапии цефтазидимом по сравнению с контрольной группой [77]. Во время терапии цефтазидимом плюс тобрамицином ферментурия оказалась идентичной таковой при лечении одним тобрамицином [77]. Повышение ферментурии или микроглобулинов в моче не наблюдалось у детей, получавших цефтазидим. Уровень N-ацетил- β -D-глюкозаминидазы в моче у недоношенных новорожденных, получавших цефтазидим в качестве монотерапии, соответствовал норме. Напротив, наблюдалось увеличение уровня аланинаминопептидазы и N-ацетил- β -D-глюкозаминидазы по сравнению с изначальными значениями у новорожденных, получавших комбинацию ампициллина и цефтазидима, так же как и у получавших ампициллин вместе с тобрамицином [77].

Пенициллины

Пенициллины широко используются в неонатологии. Он показан при гонококковой инфекции или конгенитальном сифилисе. Ампициллин в комбинации с каким-либо аминогликозидом в настоящее время предлагается в качестве терапии первого выбора для эмпи-

рического лечения раннего начала бактериальной инфекции. Метициллин, нафциллин и карбоксипенициллины в настоящее время используются редко. Оксациллин применяется только в отделениях интенсивной терапии новорожденных, в которых низкий уровень метициллин-резистентных бактерий. Уреидопенициллины часто используются у новорожденных [24]. Доза пенициллинов рассчитывается с учетом возраста и массы тела при рождении.

В настоящее время не существует достоверных статистических данных о частоте возникновения осложнений со стороны почек при применении пенициллинов.

Острый интерстициальный нефрит. Иммунологически опосредованные осложнения характерны для пенициллинов и их производных. В начале 1960-х гг. метициллин связывали с большим числом документированных случаев острого интерстициального нефрита, подтвержденного биопсией [79]. Следовательно, метициллин-индуцированный острый интерстициальный нефрит является прототипом данного нарушения, вызванного приемом лекарственного препарата [79]. Имеются данные о том, что до 15% пациентов, получавших метициллин либо непрерывным курсом в течение 2 нед, либо 2 или 3 раза в нед, показали картину развившегося острого интерстициального нефрита [79]. Триада симптомов, состоящая из лихорадки, сыпи и артралгий, наблюдалась только у 10 - 40% пациентов с развившимся острым интерстициальным нефритом, сопровождавшимся эозинофилией или эозинофиурией. В анализах мочи в данном случае могут обнаруживаться протеинурия, клетки белого кровяного ростка или гематурия [72]. Для постановки данного диагноза не существует специфических тестов [63]. Отмена препарата, вызвавшего острый интерстициальный нефрит, практически всегда приводит к клиническому выздоровлению. Частота использования метициллина значительно снизилась, особенно у новорожденных; в связи с этим очень редко отмечаются случаи острого интерстициального нефрита [79].

Токсическая нефропатия. Прямое повреждение почек вследствие использования пенициллина встречается редко, так же как и цефалоспоринов, и связано, по существу, с подавлением митохондриального дыхания. Частота возникновения и тяжесть нефротоксичности усиливается при совместном назначении с аминогликозидами, наличии почечной ишемии и эндотоксемии [71].

Солевая перегрузка. Карбоксипенициллины (карбенициллин и тикарциллин) экскретируются почками [65] и должны использоваться с осторожностью у новорожденных с заболеваниями сердца, почек, гипернатриемией или жидкостной перегрузкой (увеличенным ОЦК) [80]. В данном случае могут использоваться уреидопенициллины (мефлоциллин, пиперациллин, азлоциллин), которые имеют более низкую солевую перегрузку.

Карбапенемы

Карбапенемы имеют значительный потенциал для возникновения нефротоксичности. Тем не менее, данные об их использовании и безопасности у новорожденных очень ограничены. «Реактивность» значительно больше у новых классов β -лактамов: пенемы > цефалоспорины > пенициллины [70].

Вместе с цефалоридином и цефалоглицином имипенем является наиболее нефротоксичным β -лактamным препаратом. Панипенем, который сравнительно нефротоксичен, в настоящее время доступен только в Японии [70]. Имипенем гидролизует на почечном уровне ферментом щеточной каймы (дегидропептидаза I), увеличивая более токсичные и менее активные метаболиты. Следовательно, имипенем назначается вместе с циластатином, специфическим ингибитором дегидропептидазы I в соотношении 1:1, что предотвращает возникновение нефротоксичности. Тем не менее, подавление транспорта пенема через хороидальное сплетение увеличивает уровни в ЦНС и предрасполагает к нефротоксичности [70]. В больших клинических исследованиях у взрослых (2516 пациентов) увеличение уровня креатинина в сыворотке наблюдалось очень редко (0,1%). Важно помнить, что препарат может вызвать повреждение, особенно у пациентов с дисфункцией ЦНС и предшествующим повреждением почки [81-82]. Также необходимо помнить, что содержание натрия в препарате составляет 3,2 ммоль. Дозировка имипенема для новорожденных составляет 20 мг/кг каждые 12 ч.

Для меропенема был отмечен более низкий потенциал для развития эпилептогенной активности и нефротоксичности для всех возрастов [81]. Однако эти данные требуют дальнейшего подтверждения.

Монобактамы

Азтреонам является первым из класса монобактамов. Для этого препарата не было продемонстрировано очевидности возникновения нефротоксичности у взрослых (2388 пациентов) и у детей (665 пациентов) [83, 84]. По результатам 5 международных исследований у 283 новорожденных, получавших лечение, только в двух случаях наблюдалось увеличение уровней сывороточного креатинина (0,7%), а значения ферментурии оставались в нормальных пределах даже у детей с низкой массой при рождении [85]. Таким образом, азтреонам является оправданной альтернативой терапии аминогликозидами у новорожденных с инфекцией, вызванной грамотрицательными микроорганизмами во избежание нефро- и ототоксичности, или когда терапевтический лекарственный мониторинг аминогликозидов невозможен [44]. В 1 нед жизни наиболее подходящим является следующий режим приема препарата: 30 мг/кг каждые 12 ч, затем такая же доза дается каждые 8 ч.

Выводы

- Антибактериальные препараты являются основной причиной заболеваний почек, вызванных приемом лекарственных препаратов, во всех возрастных группах. Возникновение повреждения происходит при помощи двух механизмов, а именно токсическое и иммунологическое повреждение. При обсуждении нефротоксичности у новорожденных во внимание прежде всего принимается токсическое повреждение. В основном нефротоксичность является обратимой при прекращении терапии. Тем не менее, может возникнуть острая почечная недостаточность, и увеличивается роль лекарственных препаратов в возникновении повреждений почки, особенно у новорожденных, находящихся в отделении интенсивной терапии. Предотвращение возникновения повреждений приведет к снижению смертности, а также снижению длительности и стоимости пребывания в больнице.
- У новорожденных, особенно у новорожденных с очень низкой массой при рождении, восприимчивость к антибиотикам может быть широко распространена. Аминогликозиды (в комбинации с ампициллином) и ванкомицин (в комбинации с цефтазидимом) широко предлагаются в качестве эмпирического лечения ранних и поздно начавшихся инфекций у новорожденных.
- Аминогликозиды являются наиболее нефротоксичными антибиотиками и ванкомицин может быть связан со значительной токсичностью в отношении почек. Вышесказанное является частично правдивым у пациентов с высоким риском. Остальные антибиотики, такие как пенициллины, цефалоспорины и монобактамы, являются менее нефротоксичными. Способы предотвращения возникновения нефротоксичности следующие.
 1. Минимизация использования доказанных нефротоксинов. Цефалоспорины третьего поколения (такие как цефотаксим) или монобактамы (такие как азтреонам) могут использоваться вместо аминогликозидов для эмпирического лечения рано начавшихся инфекций у пациентов с высоким риском либо когда терапевтический лекар-

ственный мониторинг аминогликозидов невозможен. При подобных обстоятельствах тейкопланин может являться альтернативой применения ванкомицина при лечении поздно начавшихся инфекций.

2. Минимизация нефротоксического потенциала антибиотиков может быть получена путем правильного назначения препарата: а именно, проводя терапевтический лекарственный мониторинг и поддерживая остаточные концентрации в пределах нормы, избегая излишней длительности лечения и, если возможно, назначения сопутствующих нефротоксинов.
3. Раннее определение нефротоксичности, особенно острой почечной недостаточности с последующей быстрой отменой повреждающего агента. Увеличенная экскреция с мочой белков с низким молекулярным весом и ферментов может предшествовать увеличению уровней сывороточного креатинина. В особенности быстрое и заметное повышение ($>99^{\circ}$ перцентилей) *N*-ацетил- β -D-глюкозаминидазы в моче может означать необходимость переоценки или даже прекращения терапии.

Таким образом, с точки зрения экстремально широкого использования антибиотиков в неонатологии и множества потенциально нефротоксичных факторов для новорожденных, знание положений, освещенных в данной статье, является особенно важным для предотвращения ятрогенных эффектов.

Abstract

Antibacterial drugs are common reason of drug induced nephrotoxicity. The mostly nephrotoxic antibiotics are aminoglycosides and vancomycin. The rest of antibacterial drugs, such as b-lactams, are less toxic to kidney.

There are several ways to overcome drug induced nephrotoxicity:

1. Minimization of usage medicines with certanately proved nephrotoxic properties.
2. Rational usage of antibacterial drugs could minimize potential kidney damage.
3. Nephrotoxicity disclosure in the early treatment stages, particular acute renal insufficiency allows terminate actual treatment scheme.

ЛИТЕРАТУРА

1. Joannides R., Dhib M., Fillastre J.P. Drug-induced nephropathies [in French]. Rev Prat 1992; (17):2210-6.
2. Khoory B.J., Fanos V., Dall'Agnola A., et al. Aminoglycosides, risk factors and neonatal kidney [in Italian]. Med Surg Ped 1996; 18: 495-9.
3. Pospishil Y.O., Antonovich M.A. Antibiotic associated nephropathy. Pol J Pathol 1996; 47 (1):13-7.
4. Fanos V., Benini D., Vinco S., et al. Glycopeptides and the neonatal kidney [in Italian]. Med Surg Ped 1997; 19:259-62.
5. Fanos V., Cataldi L. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity in the newborn. In: Cataldu L, Fanos V, Simeoni U, editors. Neonatal nephrology in progress. Lecce: Agora, 1996; 152-81.
6. Montini G., Barbieri P., Zaramella P., et al. Epidemiology of acute renal failure in the neonatal period [in Italian]. Ital J Pediatr 1995; 129-40.
7. Simeoni U., Matis J., Messer J. Clinical implications of renal immaturity in tiny, premature infants. In: Cataldi VL, Fanos V, Simeoni U, editors. Neonatal nephrology in progress. Lecce: Agora, 1996: 129-40.
8. Verlato G., Fanos V., Tato I., et al. Mortality from renal diseases in the Italian population aged than 20 years in the period 1979-99 [in Italian]. Med Surg Ped 1997; 19 (5); 365-8.
9. Sereni F., Assael B.M., Melzi M.L. Drugs, kidney, development [in Italian]. I J P 1998; 14: 463-73.
10. Plebani M., Mussap M., Bertelli L., et al. Assessment of cystatin C serum levels in healthy pregnant women and in their newborns respectively. Med Surg Ped 1997; 19 (5): 325-30.
11. Mussap M., Plebani M., Fanos V., et al. Serum cystatin C in healthy full-term newborns: preliminary reference values for a promising endogenous marker of glomerular filtration rate. Prenat Neonat Med 1997; 2: 338-42.

12. Fanos V., Padovani E.M. Importance of evaluation of urinary enzymes and microglobulins in the neonatal period [in Italian] *I J P* 1995; 6: 775-83.
13. Weber M.H., Verwiebe R. Alpha 1 microglobulin (protein HC): features of a promising indicator of proximal tubular dysfunction. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992; 30: 683-91.
14. Padovani E.M., Fanos V., Mussap M., et al. Neonatal tubular proteinuria: normality values of urinary alpha-1 microglobulin [in Italian]. *I J P* 1992; 3 (18): 323-5.
15. Tsukahara H., Haraoka M., Kuriyama M., et al. Urinary Alpha 1 microglobulin as an index of proximal tubular function in early infancy. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 199-201.
16. Smith G.C., Winterborn M.H., Taylor C.M., et al. Assessment of retinol-binding protein excretion in normal children. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 148-50.
17. Padovani E.M., Fanos V., Mussap M., et al. Enzyme and tubular protein contents in amniotic fluid. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio* 1994; 55: 129-33.
18. Mussap M., Fanos V., Piccoli A., et al. Low molecular mass protein and urinary enzymes in amniotic fluid of healthy pregnant woman at progressive stages of gestation. *Clin Biochem* 1996; 1: 1-8.
19. Donaldson M.D.C., Chambers R.E., Woolridge W. Stability of alpha-1 microglobulin, beta-2 microglobulin and retinol-binding protein in urine. *Clin Chim Acta* 1992; 179: 73-8.
20. Gordjani N., Burghard R., Muller L., et al. Urinary excretion of adenosine desaminase binding protein in neonates treated with tobramycin. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 419-22.
21. Price G. The role of NAG (N-acetyl-Beta-D-glucosaminidase) in the diagnosis of kidney disease including the monitoring of nephrotoxicity. *Clin Nephrol* 1992; 36 (1 Suppl.):14S-19S.
22. Mondorf A.W., Folkner F.W., Lindner A. Kidney tolerance of vancomycin: an update on the use of glycopeptides in the management of Gram positive infections. Macclesfield: Pennine Press, 1993: 10-5.
23. Taira T., Yoshimura A., Lizuka K., et al. Urinary epidermal growth factor levels in patients with acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1993; 22 (5): 656-61.
24. Saez-Llorens X., McCracken G.H. Clinical pharmacology of antibacterial agents. In: Remington JS, Klein JO, editors. Infectious disease of the fetus, newborns and infants. Philadelphia: W.B. Saunders, 1995: 1287-336.
25. Mussap M., Fanos V., Ruzzante N., et al. Urinary N-acetyl-b-D-glucosaminidase (NAG) and alpha 1 microglobulin excretion as an index of renal tubular dysfunction in the neonate. *Eur J Lab Med* 1997; 5 (3): 1-4.
26. Borderon J.C., Langer J., Ramponi N., et al. Survey of antibiotic therapies in pediatric intensive care units [in French]. *Ann Pediatr* 1992; 39: 27-36.
27. Marra F., Partovi N., Jewerson P. Aminoglycoside administration as a single daily dose: an improvement to current practice or a repeat of previous errors? *Drugs* 1996; 52 (3): 344-70.
28. Moestrup S., Cin S., Varum C., et al. Evidence that epithelial glycoprotein 330/megalin mediates uptake of polybasic drugs. *J Clin Invest* 1995; 96: 1404-13.
29. Hock R., Anderson R.J. Prevention of drug-induced nephrotoxicity in the intensive care unit. *J Crit Care* 1995; 10 (1): 33-43.
30. Smaoui H., Schaeferbeke M., Mallie J.P., et al. Transplacental effects of gentamicin on endocytosis in rat renal proximal tubular cells. *Pediatr Nephron* 1994; 8 (4): 447-50.
31. Ibrahim S., Langhendries J.P., Bernard A. Urinary phospholipids excretion in neonates treated with amikacin. *Int J Clin Pharmacol Res* 1994; 14: 149-56.
32. Prins J.M., Buller H.R., Kuijper E.J., et al. Once versus thrice daily gentamicin in patients with serious infection. *Lancet* 1993; 341: 335-9.
33. Colding H., Brygge K., Brendstrup L., et al. Enzymuria in neonates receiving continuous intravenous infusion of gentamicin. *APMIS* 1992; 100: 119-24.
34. Skopnik H., Wallraf R., Nies B., et al. Pharmacokinetics and antibacterial activity of daily gentamicin. *Arch Dis Child* 1992; 76: 57-61.
35. Sprintage J.E. Toxic nephropathies. *Curr Opin Pediatr* 1997; 9: 166-9.
36. Deamer R., Dial L. The evolution of aminoglycoside therapy: a single daily dose. *Ann Fam Phys* 1996; 53: 1782-6.
37. Hatala R., Dinh R., Cook D. Once daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 124: 717-24.
38. Lehly D.J., Braun B.I., Tholl D.A., et al. Can pharmacokinetic dosing decrease nephrotoxicity associated with aminoglycoside therapy? *J Am Soc Nephrol* 1993; 4 (1): 81-90.
39. Roberts D.S., Haycock G.B., Dalton R.N., et al. Prediction of acute renal failure after birth asphyxia. *Arch Dis Child* 1999; 65: 1021-8.
40. Zager R.A. Endotoxemia, renal hypoperfusion and fever: interactive risk factors for aminoglycoside and sepsis-associated acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1992; XX: 223-30.
41. Giapros V.I., Andronikou S., Choleas V.I., et al. Renal function in premature infants during aminoglycoside therapy. *Pediatr Nephrol* 1995; 9 (2): 163-6.
42. Suzuki T., Togari H. Effect of hypoxia on renal prostaglandins E2 production in human and rat neonates. *Bio Neonate* 1992; 62: 127-35.
43. Gouyon J.B., Guignard J.P. Rein et diurétiques. *Progres Neonat* 1998; 8: 224-57.
44. Fanos V., Khoory B.J., Benini D., et al. Antibiotics nephropathy in the neonatal age [in Italian]. *Doctor Pediatr* 1997; 12 (6): 5-14.
45. Aujard Y. Neonatal infections - a special case? *Res Clin Forums* 1997; 19: 67-77.
46. Odio C. Sepsis in children - a therapeutic approach. *Res Clin Forums* 1997; 19: 31-40.
47. Rodvold K.A., Gentry C.A., Plank G.S., et al. Bayesian forecasting of serum vancomycin concentrations in neonates and infants. *Ther Drug Monit* 1995; 17: 239-46.
48. Fanos V., Verlati G., Dal Moro A., et al. Staphylococcus epidermidis isolation and antibiotic resistance in the neonatal intensive care unit. *J Chemother* 1995; 7: 26-9.
49. Fanos V., Kacet N., Mosconi G. A review of ticoplanin in the treatment of serious neonatal infections. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 423-7.
50. Rodvold K.A., Everett J.A., Pruka R.D., et al. Pharmacokinetic and administration regimens of vancomycin in neonates, infants and children. *Clin Pharmacokinet* 1997; 33: 32-51.
51. Boussemeri T., Cardona J., Berthier M., et al. Cardiac arrest associated with vancomycin in a neonate [letter]. *Arch Dis Child* 1995; 73 (F Suppl.): 123S.
52. Beauchamp D., Gouge P., Simard M., et al. Subcellular localization of tobramycin and vancomycin given alone and in combination in proximal tubular cells, Determined by immunogold labeling. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36 (10): 2204-10.
53. Fauconneau B., de Lemos E., Pariat C. Chrononephrotoxicity in rat of a vancomycin and gentamicin combination. *Pharmacol Toxicol* 1992; 71: 31-6.
54. Chow A.W., Azar R.W. Glycopeptides and nephrotoxicity. *Intensive Care Med* 1994; 20: 523-9.
55. Phillips G., Golledge C. Vancomycin and teicoplanin: something old, something new. *Med J Aust* 1992; 156: 53-7.
56. Cantu T.G., Yamanaka S., Yuen N.A., et al. Serum vancomycin concentrations: reappraisal of their clinical value. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 533-43.
57. Rybak M.J., Albrecht L.S., Boike S.C., et al. Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. *Antimicrob Chemother* 1990; 25: 679-87.
58. Borderon J.C., Laugier J., Chamboux C., et al. Continuous Infusion of vancomycin in newborn infants [in French]. *Pathol Biol* 1994; 42 (5): 525-9.
59. Saunders N.J. Why monitor peak vancomycin concentrations? *Lancet* 1995; 345: 645-6.
60. Ashbury W.H., Daisey E.H., Rose W.B., et al. Vancomycin pharmacokinetics in neonates and infants: a retrospective evaluation. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 490-8.
61. Wood Mj. The comparative efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37: 209-22.
62. Contra T. Teicoplanin/vancomycin: comparative studies in neutropenic patients [abstract] *Can J Infect* 1995; 6: 309C.
63. Kirschstein M., Jensen R., Nelskamp I., et al. Proteinuria in very low birth weight infants during teicoplanin and vancomycin prophylaxis of infection [abstract]. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 54C.
64. Degraeuwe P.L., Beuman G.H., van Triel F.H., et al. Use of teicoplanin in preterm neonates with staphylococcal late-onset neonatal sepsis. *Biol Neonate* 1998; 75 (3): 287-95.
65. Moller J.C., Nelskamp I., Jensen R., et al. Teicoplanin pharmacology in prophylaxis for coagulase-negative staphylococcal sepsis of very low birth weight infants. *Acta Pediatr* 1996; 85: 638-40.
66. Fanos V., Mussap M., Khoory B.J., et al. Renal; tolerability of teicoplanin in a case of neonatal overdose. *J Chemother* 1998; 10 (5): 381-4.
67. Fekkety F.R. Safety of parenteral third generations cephalosporins. *Am J Med* 1990; 14: 616-52.
68. Cunha B.A. Third generation cephalosporins: a review. *Clin Ther* 1992; 14: 616-52.
69. Tune B.M. Renal tubular transport and nephrotoxicity of beta-lactam antibiotic: structure-activity relationship. *Miner Electrolyte Metab* 1994; 20: 221-31.
70. Tune B.M. Nephrotoxicity of bet-lactam antibiotics: mechanism and strategies for prevention. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 768-72.
71. Kaloyanides G.J. Antibiotic-related nephrotoxicity. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9 (4 Suppl.): 130S-4S.
72. Kasama R., Sorbello A. Renal and electrolyte complications associated with antibiotic therapy. *Am Fam Physician* 1996; 53 (1 Suppl.): 227S-32S.
73. Puthieary S.D., Goldsworthy P.J. Ceftazidime and cefotaxime: the clinician's choice. *Clin Ther* 1984; 11 (2): 186-204.
74. Bradley J.S., Ching D.L.K., Wilson T.A., et al. Once daily ceftriaxone to complete therapy off uncomplicated Group B Streptococcal infection in the neonate / *Clin Pediatr* 1992 may, 274-8.
75. Dajani A.S. Cefotaxime-safety, spectrum and future prospects. *Res Clin forums* 1997; 19: 57-64.
76. Fanos V., Fostini R., Panebianco A. Ceftazidime in common pediatric infections: experience on 262 cases [in Italian] *Clin Ther* 1991; 13: 327-32.
77. Fanos V. Cephalosporins and the neonatal kidney. Proceedings of the 8th International Workshop on Neonatal Nephrology Fanos V, Fostini R. Cataldi L, Fanos V, editors. 1998 Apr 14; Rome. *II Pediatr* XX; 8 : 39-42.
78. Edwards M.S. Antimicrobial therapy in pregnancy and neonates. *Clin Perinatol* 1997; 24 (1): 91-105.
79. Fried T. Acute interstitial nephritis: why do the kidneys fail? *Postgrad Med* 1993; 5: 105-20.
80. Kuigh M. Adverse drug reactions in neonates. *J Clin Pharmacol* 1994; 34 (2): 128-35.
81. Arrieta A. Use of meropenem in treatment of serious infections in children: review of current literature. *Clin Infect Dis* 1997; 24 Suppl. 2: 207S-12S.
82. Bradley J.S. Meropenem: a new extremely broad spectrum beta-lactam antibiotic for serious infections in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 263-8.
83. Lebel M.H., McCracken G.H. Aztreonam: review of the clinical experience and potential uses in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 7: 133-9.
84. Bosso J.A., Black P.G. The use of aztreonam in pediatric patients: a review. *Pharmacotherapy* 1991; 11: 20-5.
85. Cuzzolin L., Fanos V., Zambri D., et al. Pharmacokinetics and renal tolerance of aztreonam in premature infants. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1726-8.