МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІНСТИТУТ ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ СПЕЦІАЛІСТІВ ФАРМАЦІЇ
КАФЕДРА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ (TOPICAL ISSUES OF CLINICAL PHARMACOLOGY AND CLINICAL PHARMACY)

Матеріали науково-практичної

Internet-конференції з міжнародною участю



27 жовтня 2026 року

м. Харків

UDC 615.33:615.065

МОНІТОРИНГ РИЗИКІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА БЕЗПЕКУ ЗАСТОСУВАННЯ АМІНОГЛІКОЗИДІВ

Кузєнков Р. В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації
Кафедра клінічної фармакології
clinpharmacol_ipksph@nuph.edu.ua

У статті представлені дані літератури, які характеризують сучасні уявлення про найпоширеніші побічні реакції антибіотиків групи аміноглікозидів при їх клінічному застосуванні. Наведені ризики, що впливають на виникнення побічних реакцій аміноглікозидів. Відмічено, що нефротоксичність при застосуванні аміноглікозидів, найчастіше має зворотній характер і тому менше шкідлива, ніж ототоксичність. Отже, щоб здійснювати антибіотикотерапію з високим рівнем безпеки необхідно пам'ятати про фактори, що сприяють ризику винесення побічних реакцій препаратів.

Ключові слова: *безпека, побічні реакції, аміноглікозиди, ототоксичність, нефротоксичність.*

This article presents data from the literature characterizing current understanding of the most common adverse reactions associated with the clinical use of aminoglycoside antibiotics. Risk factors contributing to the occurrence of these adverse reactions are outlined. It is noted that aminoglycoside-induced nephrotoxicity is most often reversible and, therefore, less harmful than ototoxicity. Consequently, to ensure a high level of safety during antibiotic therapy, it is essential to consider the factors that increase the risk of adverse drug reactions.

Keywords: *safety, adverse reactions, aminoglycosides, ototoxicity, nephrotoxicity.*

Вступ. В періоди пандемії або військового стану важко знайти людину, яка би не приймала лікарські засоби (ЛЗ). Зазвичай ми бажаємо приймати ефективні ЛЗ, і зовсім забуваємо про їх безпеку застосування. На фармацевтичному ринку України є багато ліків, які вибірково і ефективно впливають на різні органи та тканини, але їх необхідно застосовувати з великою точністю та обережністю [1]. Дуже важливо, щоб про безпеку застосування ЛЗ знали не тільки медичні та фармацевтичні працівники, але й пацієнти – адже саме вони застосовують ЛЗ [2].

Антибіотики групи аміноглікозидів почали застосовувати з середини XX сторіччя, перший представник був стрептоміцин. На сьогодні вони залишаються одними із найефективніших препаратів для лікування різних інфекцій: сепсисі,

септичному ендокардиті, септичному артриті, менінгіти, перитоніті, остеомієліті, інфекції органів малого таза, госпітальних пневмоніях, діабетичній стопі та ін. Препаратом першої лінії для лікування туберкульозу, а також туляремії, чуми, бруцельозу залишається стрептоміцин [3]. Практичне значення застосування аміноглікозидів в медицині обумовлені широким спектром антимікробної дії на більшість грампозитивних та грамнегативних мікроорганизмів, активністю проти мікобактерій і деяких найпростіших; нових аміноглікозидів – протисинегнійної палочки та інших неферментуючих грамнегативних бактерій [3, 4].

Метою даної роботи було проведення моніторингу ризиків, що впливають на безпеку застосування аміноглікозидів.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проведено за допомогою бібліосемантичного аналізу. Для проведення аналізу обирали дані наукової літератури та офіційної статистики ДП «Державний експертний центр» МОЗ України з питань фармаконагляду. Згідно чинного законодавства України (наказ МОЗ від 27.12.2006 № 898 одним із завдань фармаконагляду є виявлення ризиків та розробка заходів по їх мінімізації (у т.ч. проведення просвітницької роботи серед медичних працівників щодо питань безпеки застосування ЛЗ) [5].

Результати та їх обговорення. Згідно проведеного бібліосемантичного аналізу виявлено, що існує декілька класифікацій аміноглікозидів [3, 6]:

- *за походженням*: похідні *Streptomyces* (стрептоміцин, неоміцин, фраміцетин, амікацин, паромоміцин, рібостаміцин, канаміцин, арбекацин, беканаміцин, дібекацин, тобраміцин, спектиноміцин, гігроміцин В) та похідні *Micromonospora* (гентаміцин, сізоміцин, нетилміцин, ізепаміцин, вердаміцин, астроміцин).

- *за часом впровадження у клінічну практику:*

- I покоління (стрептоміцин, неоміцин, мономіцин, канаміцин);
- II покоління (гентаміцин);
- III покоління (амікацин, тобраміцин, нетилміцин, сизоміцин, ізепаміцин, пароміцин, фраміцетин).

Безпека застосування ЛЗ залежить від частоти ризиків виникнення побічних реакції (ПР), їх вираженості та серйозності (Таблиця 1 та 2). Згідно аналізу літератури найпоширенішими ПР аміноглікозилів є реакції зі сторони нервової та м’язової систем, а також вплив на органи слуху та нирки.

Зі сторони центральної нервової системи: ототоксичність, нервово-м’язовий блок (усі аміноглікозиди); головний біль (гентаміцин, амікацин, тобраміцин, нетилміцин); сонливість (гентаміцин, амікацин, тобраміцин); запаморочення, шум у вухах (амікацин, тобраміцин, сизоміцин); лихоманка (канаміцин, тобраміцин); парестезії (канаміцин, тобраміцин, нетилміцин); судоми (стрептоміцин, гентаміцин, тобраміцин, сизоміцин); полінейропатія (стрептоміцин, сизоміцин); уражения слухового нерва, повна глухота (стрептоміцин).

Таблиця 1

Найпоширеніші побічні реакції аміноглікозидів [4, 6]

Аміноглікозиди	**Локалізація побічної реакції**			
	вестибулярний апарат	вушний лабиринт	нирки	нервово-м'язові синапси
У низьких дозах				
Гентаміцин	++	+	++	++
Нетилміцин	++	+	++	++
Сизоміцин	++	+	++	++
Тобраміцин	++	+	++	++
У високих дозах				
Амікацин	+	++	++	++
Канаміцин	+	+++	++	+++
Стрептоміцин	+++	+	+	++

Примітка: + - помірна; ++ - виражена; +++ - сильно виражена реакція.

Зі сторони серцево-судинної системи та крові: артеріальна гіпотензія (стрептоміцин, канаміцин, нетилміцин); тахікардія (нетилміцин); алергічний міокардит, облітеруючий ендартеріїт (стрептоміцин); коливання рівня гемоглобіну (ізепаміцин); нейтропенія, тромбоцитопенія (гентаміцин, амікацин, тобраміцин, нетилміцин); еозінофілія (тобраміцин, ізепаміцин); агранулоцитоз (стрептоміцин, ізепаміцин); гранулоцитопенія (гентаміцин, амікацин, тобраміцин); анемія (стрептоміцин, гентаміцин, амікацин, тобраміцин, нетилміцин); лейкопенія (гентаміцин, амікацин, тобраміцин, нетилміцин); лейкоцитоз, тромбофлебіт (тобраміцин); підвищена кровоточивість (стрептоміцин, сизоміцин).

Зі сторони шлунково-кишкового тракту, печінки та нирок: блювання, нудота, нефротоксичність, нефропатія, дисбіоз (всі); діарея (канаміцин, тобраміцин, нетилміцин, паромоміцин); гостра ниркова недостатність (стрептоміцин, гентаміцин, канаміцин, тобраміцин); порушення функцій печінки (канаміцин, гентаміцин, нетилміцин); транзиторне підвищення активності трансаміназ, гіпербілірубінемія (гентаміцин, амікацин, тобраміцин, ізепаміцин); псевдомембранозний ентероколіт (стрептоміцин, канаміцин, мономіцин).

Інші: алергічні реакції, шкірні висипи, флебіти при внутрішньовенному введенні, свербіж, набряк, анафілактичний шок (всі); біль, почервоніння, відчуття жару у місці введення (стрептоміцин, нетилміцин, сизоміцин); розлади зору (стрептоміцин, канаміцин, нетилміцин); повна або часткова втрата нюху, ексудативний плеврит, мієліти, радикуліти, суставний синдром, екзематозні шкірні реакції, синдром Стівена-Джонсона (стрептоміцин); дезорієнтація (тобраміцин, нетилміцин) [3, 4, 6, 7].

Таблиця 2

Частота виникнення найпоширеніших побічні реакції аміноглікозидів [6, 7]

Побічна реакція	Частота виникнення	Характер прояву та особливості
Нефротоксичність (ураження нирок)	5% – 25% пацієнтів	ПР зазвичай обратима після відміни препарату. Проявляється зниженням клубочкової фільтрації та підвищенням рівня креатиніну в крові. Ризик вищий при тривалості лікування понад 7–10 днів.
Ототоксичність (кохлеарна — втрата слуху)	До 26% пацієнтів	Часто є незворотною ПР. Починається непомітно з втрати сприйняття високих частот звуку. Найбільш кохлеотоксичними є *амікацин* і *канаміцин*.
Вестибулотоксичність (порушення рівноваги)	Близько 10% пацієнтів	Проявляється запамороченням, нудотою, атаксією (хиткою ходою) та ністагмом. Найчастіше викликають *гентаміцин* та *стрептоміцин*.
Нервово-м'язова блокада	Рідко (менше 1%)	Вкрай небезпечна ПР курареподібної дії, що може призвести до паралічу дихальних м'язів. Зазвичай виникає при швидкому внутрішньовенному введенні або поєднанні з міорелаксантами.
Алергічні реакції	0,1% – 2%	Висипання, кропивниця, свербіж; анафілактичний шок трапляється в поодиноких випадках.

Щодо *ризиків, що впливають на безпеку застосування аміноглікозидів* моніторинг виявив:

1. Частота, вираженість і швидкість розвитку *ототоксичності* залежить від:

- дози аміноглікозидів (добової і курсової);
- тривалого застосування (більш 2-3 тижнів);
- одночасного чи комбінованого приймання аміноглікозидів та інших ототоксичних препаратів (наприклад, саліцилати, петльові діуретики, хінін, ванкоміцин та ін.);
- наявності захворювань внутрішнього і середнього вуха, предвірноуліткового аналізатора (менінгіт, родова травма, гіпоксія та ін.);
- функціонального стану нирок, дегідратації;
- вік пацієнтів (вік більше 60 років).

2. *Нефротоксичність* залежить від:

- дози препарату та курсу лікування (більш 8-10 днів);

- одночасного чи послідовного приймання двох аміноглікозидів;

- наявності захворювань нирок та серцево-судинної системи;

- сумісного призначення з цисплатіном і нефротоксичними препаратами (амфотерицин В, цефалоспоринів, ванкоміцин, циклоспорин, петльові діуретики, капреоміцин);

- одночасного застосування з НПЗЗ (внаслідок порушення ниркового кровоточу НПЗЗ сповільнюють швидкість виведення аміноглікозидів. Наприклад, індометацин при парентеральному використанні сповільнюють виведення сізоміцину, стрептоміцину);

- похилий вік пацієнтів, при гіповолемії.

Нефротоксичність, найчастіше має зворотній характер і тому менше шкідлива, ніж *ототоксичність*.

Аміногікозиди хворим похилого віку призначають лише по життєвим показникам через підвищенний ризик ото- і нефротоксичності.

3. Розвитку *нервово-м'язового блоку* сприяє:

- призначення високих доз препаратів;

- наявність спадкової чи набутої схильності до порушення нервово-м'язової передачі (міастенія, паркінсонізм);

- при одночасному чи послідовному прийманні двох аміноглікозидів, сумісному призначенні міорелаксантів, капреоміцина, антидепресантів, лінкоміцина, кліндаміцина, опіоїдних анальгетиків, засобів для інгаляційного наркозу, препаратів магнію;

- призначення новонародженим;

- порушенні функції нирок, переливанні великих кількостей цитратної крові, ботулізмі.

4. При використанні високих доз аміноглікозидів у грудних дітей можуть відмічатись симптоми пригнічення ЦНС: *ступор, в'ялість, глибоке пригнічення дихання, кома.*

5. *Псевдомембронозний ентероколіт* частіше спостерігається у хворих похилого віку і тих, що знаходяться на стаціонарі.

6. Аміноглікозиди не можна змішувати в одному шприці або в одній інфузійній системі з β-лактамними антибіотиками, гепарином внаслідок фізико-хімічної несумісності.

7. При прийманні аміноглікозидів більш ніж 10 днів можливий розвиток *дисбіозу* і резистентних штамів мікроорганізмів [1, 4-7].

Інші ризики, які необхідно враховувати при застосуванні аміноглікозидів:

1. Стрептоміцин несумісний з кураreподібними препаратами, глюкозою, вітаміном B_1, тіосульфатом натрію, еритроміцином. Препарат змінює дію аналептиків рефлекторної дії. При тривалому контакті рук медичних працівників із стрепоміцином є ризик виникнення дерматозів.

2. При алергії на канаміцин досить великий ризик розвитку реакції підвищеної чутливості і до гентаміцину. Гентаміцин несумісний з вітаміном B_2, фенобарбіталом, преднізолоном, дифеніном, димедролом, амфотерицином В.

Ототоксичність гентаміцину спостерігали і при використанні препарату зовнішньо на обпечену поверхню.

3. Амікацин не приймають одночасно з тетрациклінами, еритроміцином.

4. Тобраміцин при внутрішньом'язовому введенні викликає локальний біль, а при внутришньовенних ін'єкціях можуть розвиватися тромбофлебіти. Декаметоній, тубокурарин, сукциніхолін разом з тобраміцином підвищує ризик розвитку нейро-м'язової блокади.

5. Нетилміцин несумісний з міорелаксантами, поліміксідом [4, 6].

Заходи щодо проведення безпечної антибіотикотерапії – це здійснення терапевтичного лікарського моніторингу (TDM) аміноглікозидів (вимірювання концентрації антибіотика в крові для досягнення ефективного лікування та запобігання ПР) [7].

Проведення TDM при застосуванні аміноглікозидів необхідно проводити:

1. Вузький терапевтичний діапазон – різниця між дозою, що має бактерицидну дію, і токсичною дозою, що шкодить органам, дуже мала.

2. Профілактика ПР – допомагає уникнути ушкодження нирок та органів слуху чи рівноваги.

3. Контроль ефективності – гарантує, що концентрація препарату достатня для боротьби з інфекцією [4, 7].

Випадки, коли необхідно проводити TDM:

- при тяжких інфекціях, що вимагають тривалого курсу.
- у пацієнтів із порушеною або нестабільною функцією нирок (оскільки аміноглікозиди виводяться нирками).
- у новонароджених, літніх людей або вагітних.
- при появі ознак зниження ниркової фільтрації.

Висновки:

1. Лікарі при призначенні аміноглікозидів можуть підвищити рівень безпеки шляхом усунення ризиків, що сприяють розвитку виникнення їх побічних реакцій. Необхідно пам'ятати, що частими ризиками при застосуванні аміноглікозадів є нефротоксичність та ототоксичність.

2. Пацієнти повинні пам'ятати, що з аміноглікозидами необхідно поводитись з обережністю, не проводити самолікування даними препаратами, стежити за реакцією організму на прийом препарату, за умов виникнення побічної реакції звертатись до лікаря.

3. Лікар, в свою чергу, згідно чинного законодавства України щодо здійснення фармаконагляду наказом МОЗ України від 29.12.2011 № 1005 "Про внесення змін до наказу МОЗ України від 27.12.2006 № 898" повинен заповнити карту-повідомлення (онлайн) про випадок виникнення побічної реакції на веб-сайті «Автоматизована інформаційна система з фармаконагляду (АІСФ)». Даний збір інформації про випадки виникнення побічних реакцій на препарати сприяє нагляду за безпекою ліків в Україні.

4. Заходом щодо мінімізації ризиків виникнення побічних реакції є проведення терапевтичного лікарського моніторингу в стаціонарі.

Перелік використаних джерел інформації:

1. Неправильне використання антибіотиків: наслідки для здоров'я та суспільства. Центр громадського здоров'я МОЗ України. URL: https://phc.org.ua/news/nepravilne-vikoristannya-antibiotikiv-naslidki-dlya-zdorovya-ta-suspilstva
2. *Думенко Т. М., Яворовський О. П., Скалецький Ю. М. Пріоритетні проблеми системи фармаконагляду в формуванні безпеки пацієнтів і лікарняного середовища. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2020. Том 14, № 4. Р. 251-259.*
3. Антибіотики. Фармацевтична енциклопедія. 2021. URL: https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2810/antibiotiki
4. Посохова К.А. Викторов О.П. Побічна дія аміноглікозидів: сучасний погляд на проблему. Фармацевтичний журнал. 2005. № 2. С. 57- 68.
5. Карти повідомлень про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарських засобів при їх медичному застосуванні URL:https://www.dec.gov.ua/materials/karti-povidomlen-pro-pobichni-reakczi-ta-abo-vidsutnist-efektivnosti-likarskih-zasobiv-pri-h-medichnomu-zastosuvanni/?role=applicant
6. Бабенко М.М., Дроговоз С.М., Бутко Я.О. (2023) Побічна дія ліків: підручник-довідник. Х. 196 с.
7. Sienkiewicz K, Burzyńska M, Rydlewska-Liszkowska I, Sienkiewicz J, Gaszyńska E. () The Importance of Direct Patient Reporting of Adverse Drug Reactions in the Safety Monitoring Process. Int J Environ Res Public Health, 2021. Dec 31, 19(1), 413. DOI: 10.3390/ijerph19010413.
8. Зайков С.В. Медикаментозна алергія на антибіотики. Частина І. Поширеність, механізми розвитку, клініка, лікування, профілактика. Укр. мед. часопис. 2024. №5 (163). С. 1-8. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.163.256577