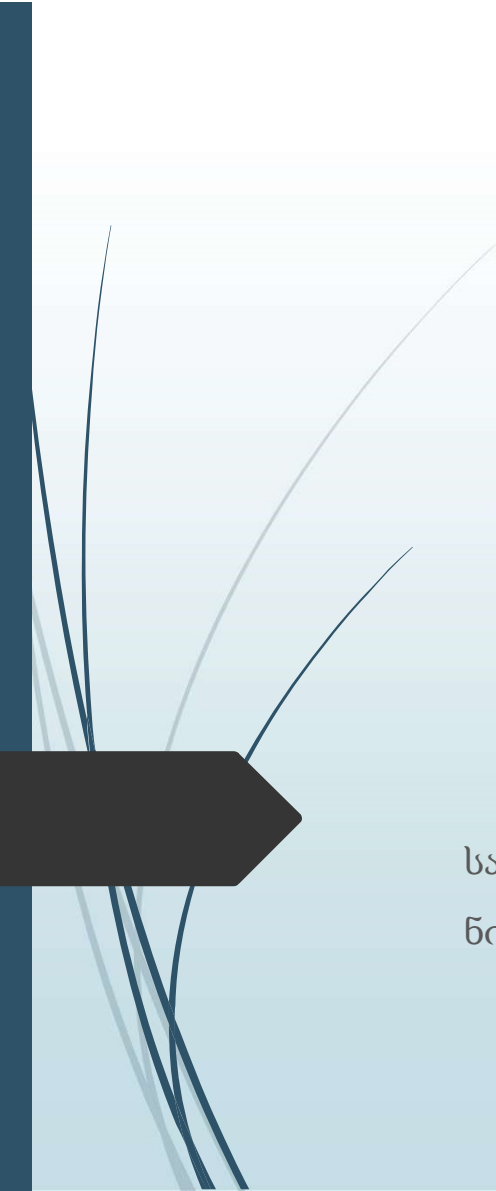




# ანტიბიოტიკური სამკურნალო პრეპარატები და თირკმლის დაზიანების რისკი



სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი  
ნინო სარაშენიძე

- 
- ონკოლოგიურ დაავადებათა მართვის ბოლოდროინდელმა მიღწევებმა შესაძლებელი გახადა პაციენტთა სიცოცხლის ხანგრძლივობის და სიცოცხლის ხარისხის გაუმჯობესება, გამოჯანმრთელების უფრო მაღალი კოეფიციენტის მიღწევა.
  - ონკოლოგიური დაავადებების მართვის პროცესში კვლავ პრობლემად რჩება ქიმიოთერაპიული აგენტების ნეფროტოქსიკური, კარდიოტოქსიური, ჰეპატოტოქსიური ეფექტი და ნევროლოგიური გართულებები
  - რაც მნიშვნელოვნად აფერხებს მკურნალობის პროცესში სამიზნე, თერაპიული დოზის მიღწევას და ამცირებს გაჯანმრთელების კოეფიციენტს.



ონკოჰემატოლოგიაში განსაკუთრებული ადგილი უჭირავს თირკმლის დაზიანებას. ვინაიდან ონკოჰემატოლოგიურ დაავადებათა დიდი ნაწილი სწორედ თირკმლის პირველადი ან მეორადი დაზიანებით გამოვლინდება.

ნეფროტოქსიკურობა ხშირად იჩენს თავს როცა დარღვეულია თირკმლის:

- ფილტრაციული ფუნქცია
- დეტოქსიფიკაციური ფუნქცია
- ექსკრეციული ფუნქცია
- ნეფრონის არქიტექტურა



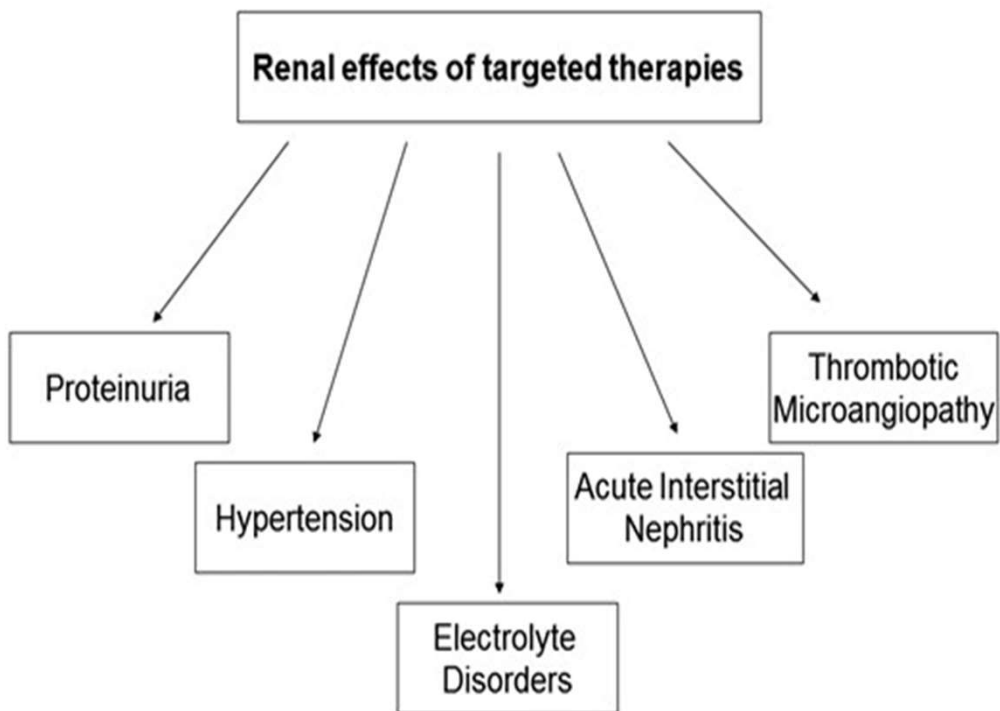
## რა არის ნეფროტოქსიკურობის ძირითადი მიზეზი?

თირკმელი წარმოადგენს ქიმიოთერაპიული აგენტების და მათი მეტაბოლიტების გამოყოფის ძირითად გზას.

სამკურნალო მედიკამენტები თირკმელს სხვადასხვა მექანიზმებით აზიანებენ:

- გლომერული ჰემოდინამიკის შეცვლა
- თირკმლის მილაკების პირდაპირი დაზიანება
- ანთება
- კრისტალური ნეფროპათია
- რაბდომიოლიზი
- თრომბოზული მიკროანგიოპათია

## ნეფროტოქსიკურობის ძირითადი მიზეზები

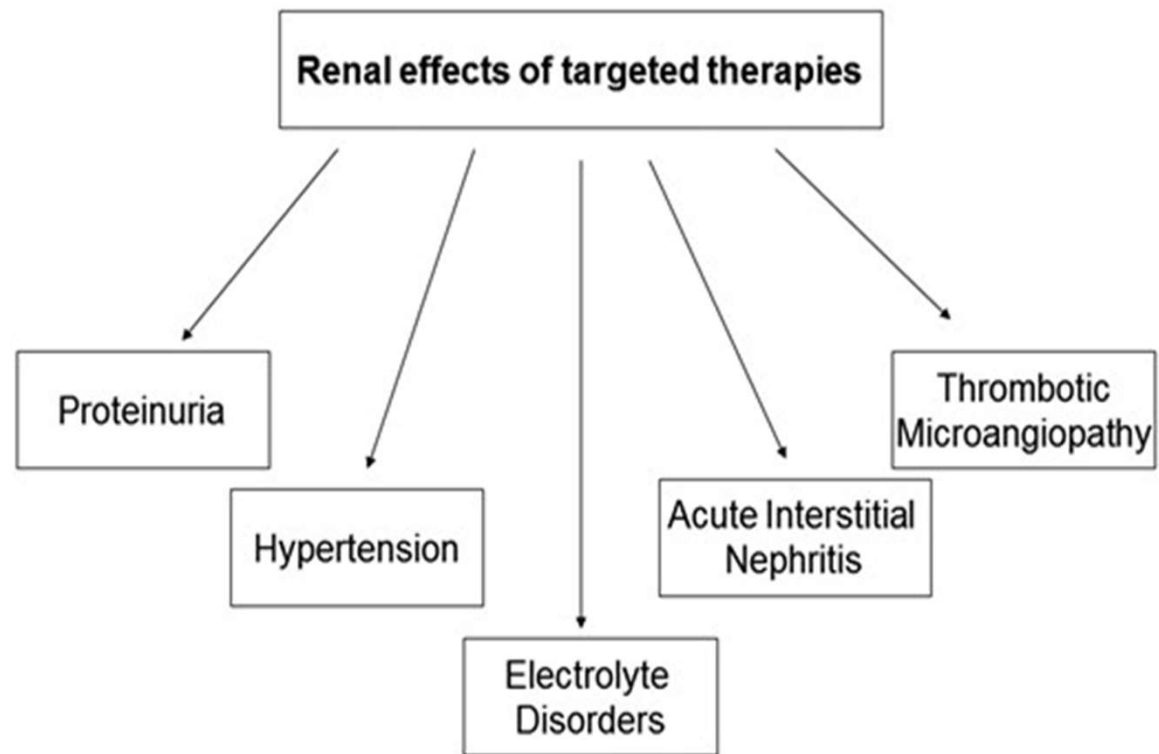


[Open in new tab](#)

[Download slide](#)

- როგორც წესი, დაზიანებული თირკმლის გამომყოფი ფუნქციის დარღვევა, მკვეთრად ანელებს დაზიანების გამომწვევი მედიკამენტის გამოყოფას.
- იქმნება მანკიერი წრე, რომლის თავიდან ასაცილებლად აუცილებელია სამკურნალო მედიკამენტის დოზის კორექცია.

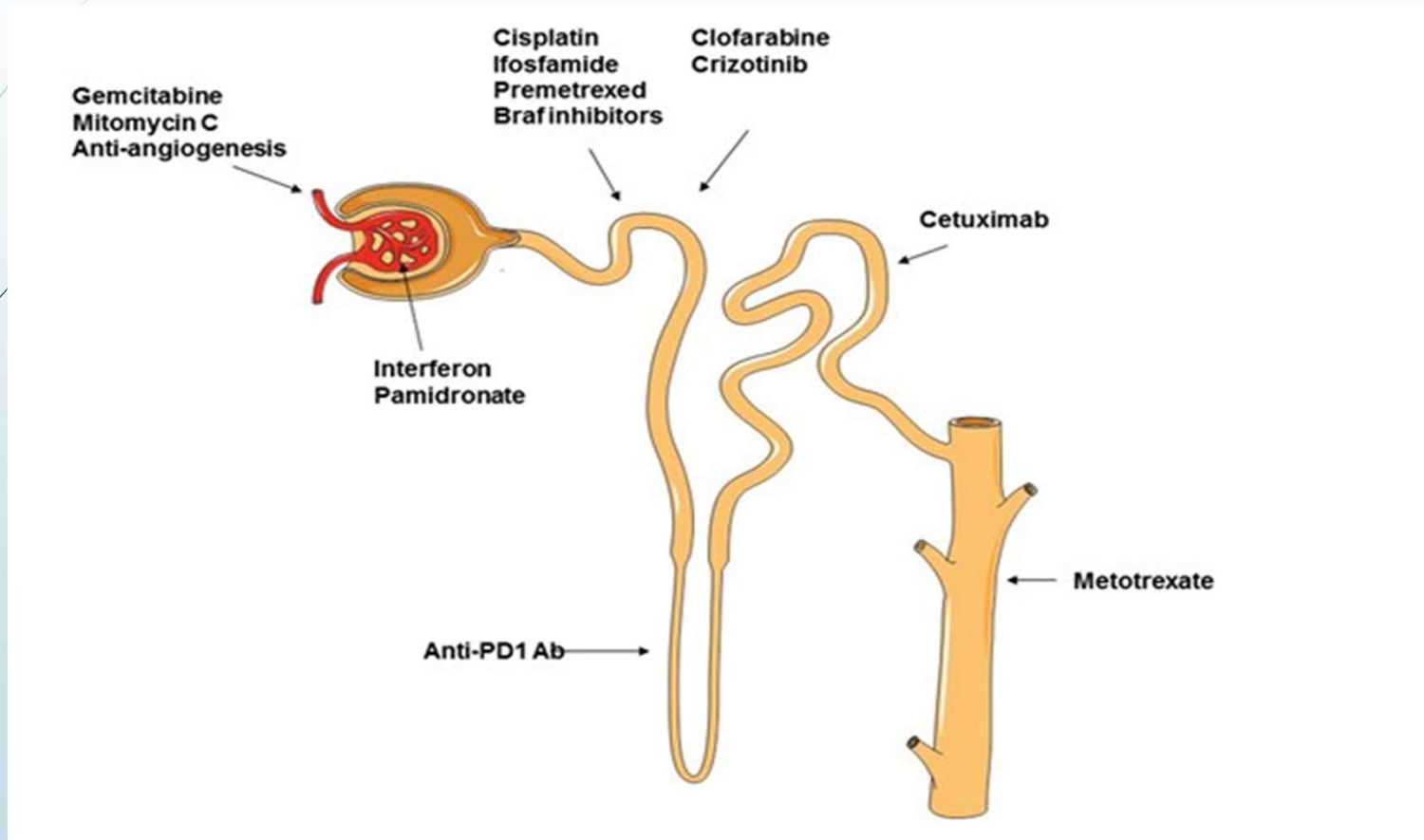
## ნეფროტოქსიკურობის ძირითადი მიზეზები



[Open in new tab](#)

[Download slide](#)

# ანტიმსივნური მედიკამენტები თირკმელს სხვადასხვა გზებით აზიანებენ



## ნეფროტოქსიკური ეფექტების მონიტორინგი

სამკურნალო მედიკამენტთა ნეფროტოქსიკური ეფექტების მონიტორინგისათვის აუცილებელია თირკმლის ფუნქციის შეფასება როგორც მკურნალობის დაწყებამდე, ასევე პროცედურების დასრულების შემდეგ.

მნიშვნელოვანია ისეთი კომორბიდული მდგომარეობების გათვალისწინება (როგორცაა გულის უკმარისობა), რომელიც მედიკამენტური ტოქსიურობის გარეშე შესაძლებელია გახდეს თირკმლის მზარდი უკმარისობის მიზეზი.

არსებობს მედიკამენტთა გარკვეული ჯგუფი, რომელთა მიერ გამოწვეული ნეფროტოქსიკური ეფექტი შექცევადია და ერთმნიშვნელოვნად ლაგდება წამლის მოხსნის შემდეგ.

თუმცა ზოგიერთი ქიმიოთერაპიული აგენტი იწვევს გრძელვადიან ან პერმანენტულ ნეფროტოქსიურობას, ასეთებია:

- ანტრაციკლინები : დოქსორუბინი, ეპირუბინი, დაუნორუბინი
- იფოსფამიდი
- პლატინის პრეპარატები (ცისპლატინი, კარბოპლატინი
- მეთოტრექსატი

შევეცდები უფრო დაწვრილებით განვიხილოთ ამ და კიდევ რამდენიმე ძირითადი ქიმიოთერაპიული წამლის ნეფროტოქსიურ ეფექტს.





## პლატინის წარმოებულები: ცისპლატინი და კარბოპლატინი

ფართოდ გამოყენებული ქიმიოთერაპიული საშუალება, გამოირჩევა ერთ-ერთი ყველაზე მძიმე ნეფროტოქსიურობით.

გამოიყენება შემდეგი ტიპის ონკოლოგიური დაავადებების სამკურნალოდ:

- ლეიკემიები
- ლიმფომები
- სარკომები
- კარცინომები



## პლატინის წარმოებულები: ცისპლატინი და კარბოპლატინი

ნეფროტოქსიკურობა განპირობებული რამდენიმე ფაქტორის თანადროული მოქმედებით.

- ▶ თირკმლის უჯრედების აპოპტოზი და ნეკროზი
- ▶ ვასკულური დაზიანებით გამოწვეული ოქსიდაციური სტრესი

ცისპლატინი აზიანებს როგორც თირკმლის გლომერულებს, ასევე პროქსიმალურ და დისტალურ მილაკებსა და სისხლძარღვებს.



## ნეფროტოქსიკური ეფექტები:

- თირკმლის მწვავე უკმარისობა
- პროქსიმალური მილაკების დისფუნქცია (ფანკონის სინდრომი)
- თრომბორული მიკროანგიოპათია
- ჰიპომაგნეზემია
- ჰიპონატრემია



# ნეფროტოქსიკურობის მართვა

- ხანმოკლე აგრესიული მცირე მოცულობითი ჰიდრაცია ფორსირებული დიურეზით
- დოზის კორექცია უკვე არსებული თირკმლის დაზიანების შემთხვევაში
- მაგნიუმის შევსება
- მანიტოლი ცისპლატინის მაღალი დოზის გამოყენებისას
- წამლის შეწყვეტა
- ეკულიზუმაბი თრომბოტული მიკროანგიოპათიებისას



## ანტიმეტაბოლიტები მეთოტრექსატი, პემეტრექსედი და გემციტაბინი

- მეთოტრექსატი - დიჰიდროფოლატრედუქტაზას ინჰიბიტორი, ხშირად გამოიყენება ლიმფომებისა და ლეიკემიების სამკურნალოდ, ასევე რევმატოლოგიური დაავადებების სამართავად, თუმცა ჰემატო-ონკოლოგიაში მეთოტრექსატი გამოიყენება მაღალ დოზებში, რაც მნიშვნელოვნად ზრდის მის ნეფროტოქსიკურ ეფექტს.
- პემეტრექსედი - მეთოტრექსატის წარმოებული, გამოიყენება ფილტვის მცირეუჯრედოვანი კარცინომის სამკურნალოდ.
- გემციტაბინი - ნუკლეოზიდის ანალოგი. გამოიყენება სათესლის, საკვერცხის, პანკრეასის, ფილტვის ავთვისებიანი დაავადებების, ასევე ლიმფოპროლიფერაციული პათოლოგიების დროს.



## ნეფროტოქსიკური ეფექტები:

- კრისტალების პრეციპიტაცია თირკმლის დისტალურ მილაკებში, დაზიანება შესაძლოა იყოს პერმანენტული და გამოიწვიოს თირკმლის მილაკების ფიბროზი.
- აფერენტული არტერიოლის ვაზოკონსტრიქცია და GFR-ის შემცირება



## ნეფროტოქსიკური ეფექტები:

- თირკმლის ტუბულური აციდოზი
- თირკმლის მწვავე უკმარისობა
- თრომბოტული მიკროანგიოპათია
- ჰიპონატრემია შეუსაბამო ანტიდიურეზული ჰორმონის სინდრომის გზით

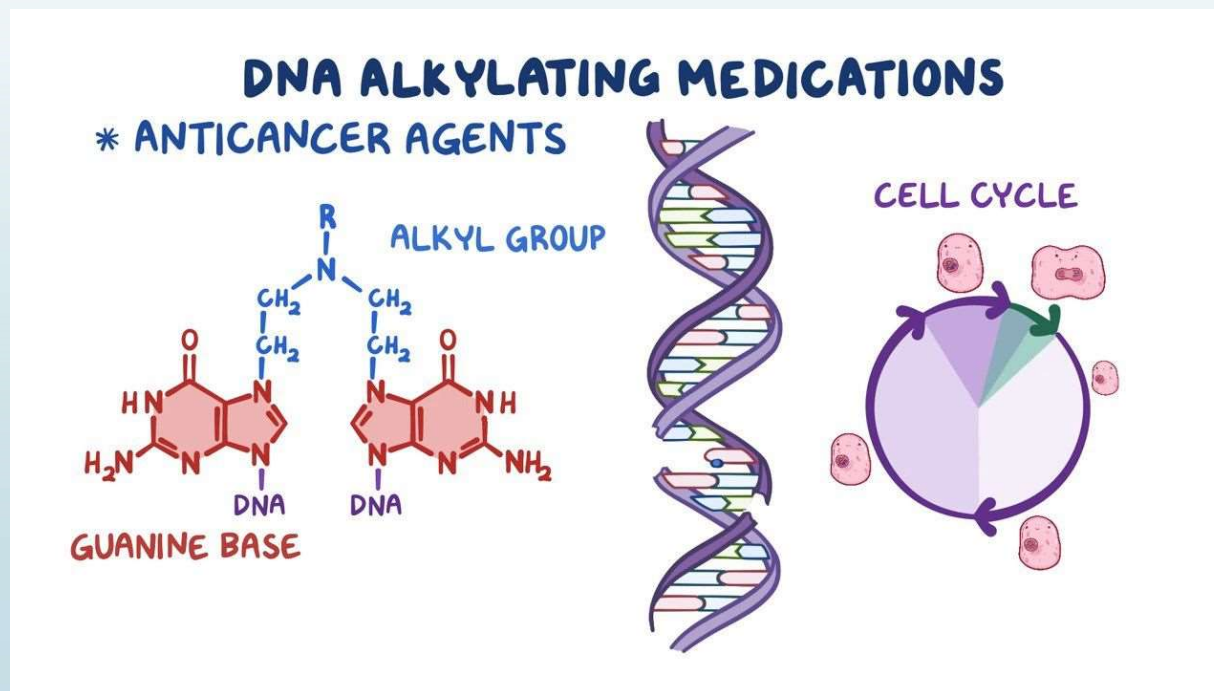
# ნეფროტოქსიკურობის მართვა

- შარდის გატუტიანება
- ჰიდრაცია
- ჰემოდიალიზი
- კარბოქსიპეპტიდაზა G (გარდაქმნის მეთოტრექსატს არააქტიურ მეტაბოლიტად)
- ლეუკოვორინი (მეთოტრექსატის შემთვევაში) - კრისტალური დაზიანების ეფექტური პრევენცია/მკურნალობა
- ორალური სტეროიდები
- ჰიპონატრემიის მართვა ჰიპერტონული ხსნარის ტრანსფუზიით
- ტოლვაპტანი (ვაზოპრესინის  $V_2$  რეცეპტორის ანტაგონისტი) წამლის შეწყვეტა



# მაალკილებელი აგენტები ციკლოფოსფამიდი, იფოსფამიდი

- ებმის დნმ-ის ალკილის ჯგუფს და აჩერებს უჯრედის გაყოფას





## მაალკილებელი აგენტები ციკლოფოსფამიდი, იფოსფამიდი

- ციკლოფოსფამიდის მეტაბოლიტი აკროლეინი იწვევს ჰემორაგიულ ცისტიტს და ასოცირებულია შარდის ბუშტის კიბოსთან.
- იფოსფამიდის მეტაბოლიტი კი ქლოროაცეტალდეჰიდაა, რომელიც აკროლეიდისგან განსხვავებით გამოირჩევა ნეფროტოქსიკურობით. იფოსფამიდის ნეფროტოქსიკურობამ შეიძლება გამოიწვიოს მძიმე და შეუქცევადი თირკმლის დაზიანება, თირკმლის ქრონიკული უკმარისობით ქიმიოთერაპიის კურსის დასრულების შემდეგ.

# ნეფროტოქსიკური ეფექტები:

იფოსფამიდი აზიანებს პროქსიმალურ მილაკებს ტოქსიური მეტაბოლიტებითა და გაზრდილი ოქსიდაციური სტრესით. შესაბამისად იწვევს:

- ფანკონის სინდრომს
- ჰიპოფოსფატემიას
- ჰიპონატრემიას
- ჰიპოკალემიას
- გლუკოზუსიასა
- პროტეინურიას

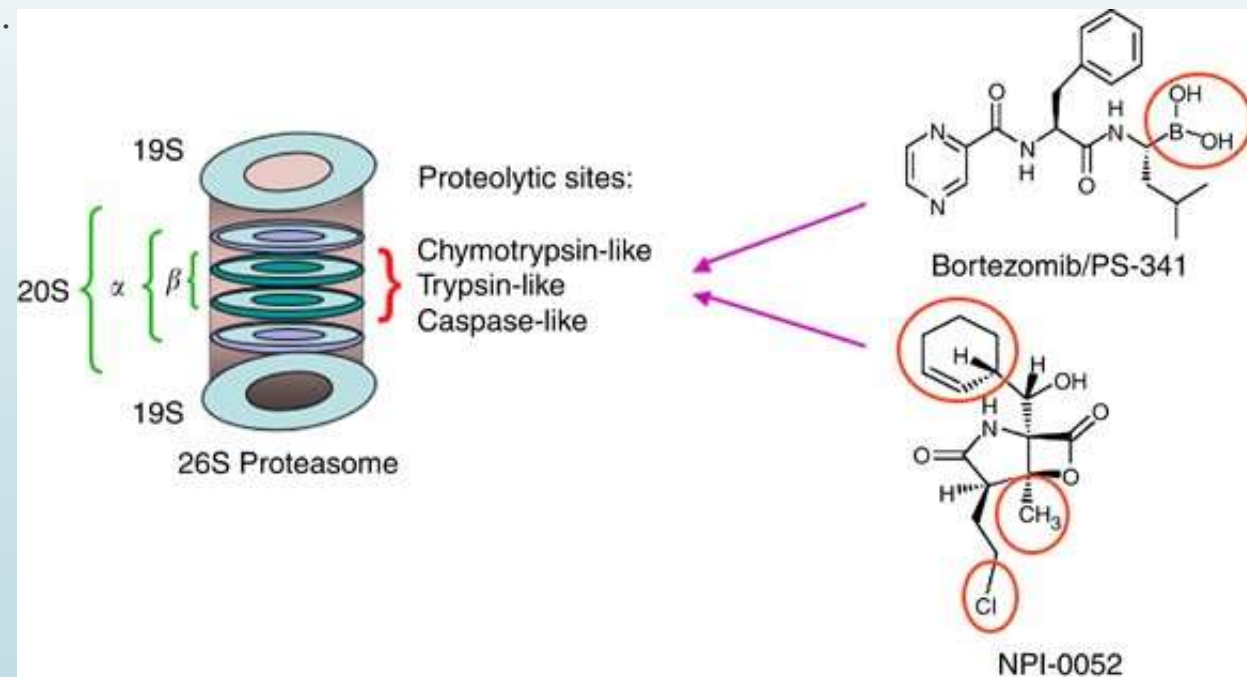
## ნეფროტოქსიკურობის მართვა:


- ▶ ჰიპონატრემიის მენეჯმენტი ჰიპერტონული ხსნარის შეყვანით
- ▶ ტოლვაპტანი (ვაზოპრესინის  $V_2$  რეცეპტორის ანტაგონისტი) ადეკვატური ჰიდრაცია
- ▶ მესნა ან N-აცეტილცისტეინი
- ▶ ელექტროლიტების მონიტორინგი
- ▶ წამლის შეწყვეტა

# პროტეასომის ინჰიბიტორები

## ბორტეზომიბი, კარფილზომიბი

- ბორტეზომიბი - პროტეასომის შექცევადი ინჰიბიტორი, აჩერებს უჯრედულ ციკლს G2-M ფაზაში და იწვევს უჯრედის აპოპტოზს. ძირითადად გამოიყენება მრავლობითი მიელომისა და მანტიის ზონის ლიმფომის სამკურნალო ქიმიოთერაპიულ სქემებში.
- კარფილზომიბი - პროტეასომის შეუქცევადი ინჰიბიტორი, მსგავსი, შედარებით უფრო ძლიერი ეფექტი. ძირითადად გამოიყენება რეფრაქტერული რეციდივული მრავლობითი მიელომის სამკურნალოდ.





## პროტეასომის ინჰიბიტორები ბორტეომიბი, კარფილზომიბი

- პროტეასომის ინჰიბიტორები ძლიერი ნეფროტოქსიკურობით გამოირჩევა, რაც განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია იმის გათვალისწინებით, რომ ხშირად მრავლობითი მიელომის მქონე პაციენტებს უკვე აქვს სერიოზული ნეფროლოგიური პრობლემები. ბორტეომიბი და კარფილზომიბი აზიანებენ თირკმელს როგორც პირდაპირი ციტოტოქსიური ზემოქმედებით, ასევე ირიბად, VEGF-ის სინთეზის შემცირებით (თრომბოტული მიკროანგიოპათიის ხშირი მიზეზი) და სიმსივნის ლიზისის სინდრომის გამოწვევის გზით.




## ნეფროტოქსიკური ეფექტები:

- ინტერსტიციული ნეფრიტი
- თირკმლის მწვავე უკმარისობა
- თრომბოტული მიკროანგიოპათია
- სიმსივნის ლიზისის სინდრომი
- ჰიპონატრემია შეუსაბამო ანტიდიურეზული ჰორმონის სინდრომის გზით

## ნეფროტოქსიკურობის მართვა:

- ▶ ჰიპონატრემიის მენეჯმენტი ჰიპერტონული ხსნარის შეყვანით
- ▶ გლიკოკორტიკოიდები ინტერსტიციული ნეფრიტის სამკურნალოდ (სარგებელი დაუზუსტებელია)
- ▶ სითხის მიღების შეზღუდვა
- ▶ ტოლვაპტანი (ვაზოპრესინის  $V_2$  რეცეპტორის ანტაგონისტი) N-აცეტილცისტეინი (სარგებელი დაუზუსტებელია)
- ▶ წამლის შეწყვეტა





## ანტიმსივნური ანტიბიოტიკები დოქსორუბიცინი, მიტომიცინ C

- გამოიყენებიან მრავალ ქიმიოთერაპიულ სქემაში ლეიკემიების, ლიმფომების, შარდის ბუშტისა და ძუძუს კიბოს მკურნალობისას.
- აინჰიბირებენ ფერმენტ ტოპოიზომერაზას, რომლის აქტივობაც აუცილებელია სწრაფად გაყოფადი უჯრედებისთვის.
- აზიანებენ თირკმელს გლომერულების ენდოთელიუმისა და პოდოციტების აპოპტოზის გზით, ასევე იწვევენ მეზანგიოლიზისს.



## ნეფროტოქსიკური ეფექტებია:

- ფოკალური სეგმენტური გლომერულოსკლეროზი
- ნეფროზული სინდრომი
- თრომბოტული მიკროანგიოპათია
- თირკმლის მწვავე უკმარისობა



## ნეფროტოქსიკურობის მართვა:

- ეკულიზუმები თრომბოტული მიკროანგიოპათიის სამართავად
- სითხისა და ნატრიუმის მიღების შეზღუდვა შარდმდენებთან ერთად ნეფროზული სინდრომის სამართავად
- აგფ ინჰიბიტორები



## ვინკას ალკალოიდები ვინკრისტინი, ვინბლასტინი

- გამოიყენებიან მრავალ ქიმიოთერაპიულ სქემაში.
- ახდენენ მიკროტუბულების ფორმირების პრევენციას მიტოზის დროს, რაც ხელს უშლის სიმსივნური უჯრედების გაყოფას.
- აზიანებენ თირკმელს ირიბად, ვაზოპრესინის მეტაბოლიზმის მოშლის გზით.



## ნეფროტოქსიკურობის მართვა:

- ▶ ჰიპონატრემიის მენეჯმენტი ჰიპერტონული ხსნარის შეყვანით
- ▶ ტოლვაპტანი (ვაზოპრესინის  $V_2$  რეცეპტორის ანტაგონისტი) წამლის შეწყვეტა

# თალიდომიდი და ლენალიდომიდი

- ლენალიდომიდი ხშირად გამოიყენება მრავლობითი მიელომის მართვისას.
- მრავალი გზით ახდენს სიმსივნური უჯრედების აპოპტოზის ინდუქციას.
- აზიანებენ თირკმელს კრისტალების დალექვისა და კრისტალური ნეფროპათიის გამოწვევის გზით, ასევე სიმსივნის ლიზისის სინდრომის შედეგად.

ნეფროტოქსიკურობის მართვა:

- ადეკვატური ჰიდრაცია

# გამოყენებული ლიტერატურა

- *Williams Hematology*
- *Katzung Basic & Clinical Pharmacology*
- NIH – National Library of Medicine 15<sup>th</sup> edition
- <https://academic.oup.com/ndt/article/32/6/924/3059468?fbclid=IwAR1KjV9Y1QO1ER2k2ysSxRzdh91qMJQ82eoS8svt65mqv0vqinfJV3do9Uc&login=false>
- [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7783750/?fbclid=IwAR0GMQ9FIZV3ifgmWK\\_9bSx3rdpNkpk2xQHEE2HOjlaAePQTGUYGdcCUoxA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7783750/?fbclid=IwAR0GMQ9FIZV3ifgmWK_9bSx3rdpNkpk2xQHEE2HOjlaAePQTGUYGdcCUoxA)



გმადლობთ ყურადღებისთვის!