

© Законь К. М., Дударенко В. Б., Колесник М. О., 2013

УДК 616.61:615.015

К. ЗАКОНЬ, В. ДУДАРЕНКО, М. КОЛЕСНИК

**ФАРМАКОКІНЕТИКА ТА ФАРМАКОДИНАМІКА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
У ПАЦІЄНТІВ З ПОРУШЕННЯМ ФУНКЦІЇ НИРОК**

K. ZAKON, V. DUDARENKO, M. KOLESNYK

**PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF DRUGS
IN PATIENTS WITH RENAL DYSFUNCTION**ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ
SI "Institute of Nephrology NAMS of Ukraine", Kyiv

Ключові слова: фармакокінетика, фармакодинаміка, хронічна хвороба нирок, гостре пошкодження нирок, діалізна ниркова замісна терапія, лікарські засоби.

Key words: pharmacokinetics, pharmacodynamics, chronic kidney disease, acute kidney injury, renal replacement therapy, drugs.

Резюме. *Обзор литературы посвящен изменениям фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов у пациентов с нарушением функции почек.*

Summary. *This review is dedicated to drugs' pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with renal dysfunction.*

У людському організмі печінка і нирки є основними органами елімінації лікарських засобів (ЛЗ) та їх метаболітів. Загалом, лише 20% ЛЗ повністю або майже повністю видаляються з організму нирками у незмінній формі. Причиною цього є ліпофільність переважної більшості ЛЗ. [32]

Однак, порушення функції нирок не тільки змінює ниркову елімінацію незмінених ЛЗ та/або їх метаболітів, але й призводить до змін їх розподілу, транспорту та біотрансформації. Крім змін фармакокінетики (абсорбція, розподіл, метаболізм та екскреція) при порушенні функції нирок змінюється локальна дозова залежність ефекту та спектр і вираженість несприятливих подій (фармакодинаміка). Тому, парадигма, що у пацієнтів з нирковою недостатністю для запобігання акумуляції ЛЗ необхідна корекція дозування тільки ЛЗ, які виводяться нирками виглядає дуже сумнівною [32].

Виведення ЛЗ нирками

Виведення ЛЗ нирками є результатом трьох механізмів: клубочкової фільтрації, канальцевої секреції і канальцевої реабсорбції. Клубочкова фільтрація забезпечує виведення низькомолекулярних нез'язаних з білком ЛЗ та їх метаболітів [19].

Крім фільтрації видалення ЛЗ з кровотоку забезпечується канальцевою секрецією. Осно-

вні системи транспорту складових ЛЗ у нирках локалізовані у проксимальних канальцях [23]. Роздільні системи транспорту органічних аніонів і катіонів складаються з великого числа транспортерів локалізованих на базолатеральній і люмінальній поверхні мембрани клітин канальців і можуть перехресно транспортувати різноманітні речовини. Родина транспортерів органічних аніонів забезпечує екскрецію β-лактамних антибіотиків, протипухлинних ЛЗ, діуретиків, нестероїдних протизапальних, противірусних ЛЗ, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту тощо. Родина транспортерів органічних катіонів забезпечує процес екскреції циметидину, прокаїнамід, хінідину, антрациклінів, дігосину та ін. [23]. Речовини, що екскретуються одним і тим самим транспортером можуть конкурувати між собою за нього, створюючи, тим самим, основу для взаємодії між цими ЛЗ.

Для більшості ЛЗ і їх метаболітів канальцева реабсорбція полягає в пасивній дифузії. рН сечі може змінювати ступінь іонізації ЛЗ і їх метаболітів, що, разом із швидкістю току сечі, змінюючи концентраційний градієнт впливає на реабсорбцію ЛЗ. Ступінь канальцевої реабсорбції ЛЗ залежить від його характеристик (ліпофільність, рКа, молекулярна вага) і для різних ЛЗ варіює від незначної до майже повної. Крім того, транспортери пептидів (РЕРТ1, РЕРТ2), які розташовані на апікальній мембрані клітин канальцевого епітелію забезпечують реабсорбцію пептидо-подібних ЛЗ (β-лактамні антибіотики, ІАПФ) [23].

Костянтин Миколайович Законь

knz@online.ua

Вплив порушення функції нирок на фармакокінетику (ФК)

Абсорбція

Оцінюється за величиною T_{max} — час протягом якого досягається максимальна концентрація ЛЗ у крові (C_{max}). У разі застосування ЛЗ per os T_{max} дещо збільшується у пацієнтів зі ШКФ < 30 мл/хв., але не у всіх. Зростання T_{max} у таких пацієнтів може пояснюватись сповільненням моторики шлунково-кишкового тракту або подовженням періоду напіввиведення ЛЗ з крові. Тому, ступінь абсорбції краще оцінювати за допомогою площі під кривою концентрації препарату в плазмі (AUC) після введення ЛЗ внутрішньо або довенно. Разом з цим, зміни AUC після внутрішнього застосування ЛЗ можуть бути наслідком не тільки збільшення абсорбції, але й змін кліренсу або об'єму розподілу.

Відомо, що ЛЗ, які мають значну пресистемну елімінацію (кишківник, печінка) при внутрішньому застосуванні мають помірну або низьку біодоступність. Отже, зростання біодоступності ЛЗ у пацієнтів з ХХН може бути наслідком зменшення їх пресистемної елімінації [22].

Іншою причиною зміни біодоступності є одночасне застосування кількох ЛЗ. Прикладом є фосфорзв'язуючі препарати, які призводять до зниження абсорбції фторхінолонів [17, 21].

Об'єм розподілу (ОР)

Зв'язування з білками плазми у пацієнтів з ХХН більшості ЛЗ, які мають кисле рН знижене [22]. Це пояснюється накопиченням ендогенних органічних речовин, які заміщують такі ЛЗ у місці зв'язування та конформаційними змінами місць зв'язування на молекулі альбуміну та/або розвитком гіпоальбумінемії.

Лужні ЛЗ мають високу афінність до $\alpha 1$ -кислого глікопротеїну, але часто також зв'язуються з альбуміном і ліпопротеїдами. Загалом, у хворих з нирковою недостатністю, зв'язування з білком лужних ЛЗ значно не змінюється, а, у деяких випадках, навіть підвищується. Останнє пояснюється зростанням концентрації $\alpha 1$ -кислого глікопротеїну, який є гострофазовим білком. У випадку зниженої концентрації зв'язаного ЛЗ в крові, неврахування змін зв'язування ЛЗ з білком у пацієнтів з ХХН може призводити до хибної інтерпретації даних про швидкість елімінації ЛЗ [32].

ОР деяких ЛЗ значно збільшується у пацієнтів з нирковою недостатністю [22]. Це є наслідком гіпергідратації, зниження зв'язування з білком або змін у зв'язуванні з тканинами. ОР деяких препаратів (дігосин, піндолол, етамбутол) зменшується у пацієнтів з порушенням функції нирок. ОР є важливим показником, що визначає дозу навантаження, яка необхідна для швидкого досягнення терапевтичної концентрації препарату [32]. Доза навантаження повинна підви-

щуватись при збільшенні ОР і знижуватись у випадку його зменшення [32].

Елімінація

Загальний кліренс ЛЗ складається з ренального і неренального компонентів. Відносно невелика кількість препаратів видаляється з організму нирками у незміненому вигляді. Метаболізм — основний шлях елімінації ЛЗ з організму.

Зрозуміло, що залежно від патологічного процесу клубочки та/або каналіни уражуються неоднаково і нерівномірно. Проте, відповідно до гіпотези інтактного нефрону, припускається, що різні ділянки нефрону пошкоджуються однаково [4]. Таким чином, припускається, що, незалежно від механізму виведення (фільтрація, секреція чи реабсорбція), втрата екскреторної функції уражених нирок характеризується швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ). Однак, дані отримані при моделюванні гострого пошкодження нирок (ГПН) на тваринах свідчать, що гломерулярна фільтрація і каналіцева секреція аніонними і катіонними транспортними системами порушуються неоднаково. Таким чином, гіпотеза інтактного нефрону виглядає надто спрощеною і критикується багатьма дослідниками [34].

Метаболізм ЛЗ (неренальний компонент елімінації)

Існує велика кількість доказів, що при порушенні функції нирок відбуваються зміни неренального компоненту елімінації багатьох ЛЗ [7, 8, 11, 35]. Фармакокінетичні дослідження у пацієнтів з ХХН продемонстрували зниження неренального кліренсу багатьох ЛЗ, особливо у пацієнтів з термінальною стадією ХХН. Dowling et al. продемонстрували зниження активності печінкового цитохрому 4503A у пацієнтів термінальною ХХН на 28% [7]. Інше дослідження Dreisbach et al. свідчило про більш виражене зниження активності печінкового цитохрому 4502C9 порівняно з цитохромами 4501A2, 2C19 і 3A, які впливають на метаболізм варфарину, у пацієнтів з ХХН на ГД [8]. Результати цих та подібних досліджень стали основою припущення, що порушення функції нирок призводить до такого ж порушення активності ферментів, які метаболізують ЛЗ, як і цироз печінки [11, 35].

В нирках експресуються ті ж ферментні системи відповідальні за метаболізм ЛЗ, що і в печінці. Дослідження пацієнтів під час трансплантації печінки продемонструвало, що такі препарати, як пропופол і морфін під час агепатичної фази операції метаболізувались переважно в нирках та інших органах [15].

Транспорт ЛЗ

Більшість досліджень вивчали роль ферментів, які метаболізують ЛЗ, у процесах абсорбції (пресинтетичний метаболізм) та елімінації (метаболізм). Останніми роками, більша увага стала

приділяться транспортерам, які мають значний вплив на фармакокінетику ЛЗ унаслідок їх експресії в різних органах і тканинах [16]. Зниження активності транспортерів, поряд із зниженою активністю ферментних систем, можуть обумовлювати зниження неренального кліренсу ЛЗ. Більше того, дослідження Venet і співав. продемонструвало, що метаболічна активність ферментів і транспортерів є взаємозалежною і ця взаємодія має значний вплив на системний кліренс ЛЗ [2, 10].

На сьогодні немає достатньої інформації про вплив порушення функції нирок на активність транспортерів ЛЗ. Однак, результати кількох досліджень з моделювання ХХН у щурів виявили значне пригнічення функції транспортерів кишківника [26, 27].

При виборі доз ЛЗ необхідно враховувати зміни фармакокінетики не тільки діючої речовини, але й усіх його активних метаболітів [32]. Прикладом цього є морфін, який елімінується через утворення 5 метаболітів: морфін-3-глюкуроніду, морфін-6-глюкуроніду, норморфіну, кодеїну і морфін-N-оксиду. Ренальна екскреція самого морфіну забезпечує лише 4% його елімінації. При цьому, застосування стандартних доз морфіну у пацієнтів з порушеною функцією нирок призводить до розвитку типових симптомів інтоксикації морфіном (пригнічення дихання, втрата свідомості, гіпотензія) [32]. Проведені дослідження виявили, що метаболіти морфіну (морфін-3-глюкуронід і морфін-6-глюкуронід) в нормі екскретуються нирковими механізмами і накопичуються у пацієнтів з нирковою недостатністю [32]. Крім того, морфін-6-глюкуронід є більш сильним опіоїдом ніж морфін і пригнічення дихання пацієнтів з нирковою недостатністю обумовлюється саме його високою концентрацією у крові [29]. Однак, крім порушення метаболізму у пацієнтів з ХХН відбуваються зміни транспортерів, що призводить до значного збільшення концентрації морфін-6-глюкуроніду

(в нормі не проникає через гемато-енцефалічний бар'єр) в лікворі [6].

Вплив ДНЗТ та критичних станів на фармакокінетику ЛЗ

Видалення ЛЗ під час ДНЗТ залежить від багатьох факторів, які пов'язані, як з ЛЗ (молекулярна маса, зв'язування з білками плазми, ОР), так і з особливостями ДНЗТ: метод (перитонеальний діаліз, гемодіаліз, гемодіафільтрація), тривалість, швидкість потоку крові, діалізату, введення заміщуючого розчину, матеріалу, площі діалізотору і коефіцієнту ультрафільтрації. Все це ускладнює порівняння досліджень, які вивчали вплив ДНЗТ на фармакокінетику ЛЗ [32].

Для ситуації, коли транспортні властивості препарату невідомі Maher [24, 25] запропонував встановлювати кліренс незв'язаних з білком ЛЗ шляхом множення кліренсу сечовини та відношення молекулярної маси сечовини (60 Da) до молекулярної маси антибіотика (MW) (де KX – кліренс та X – ЛЗ).

$$KX = K_{urea} \times 60/MWx$$

При тривалій ДНЗТ ефективність виведення ЛЗ пов'язана з коефіцієнтом просіювання (КП), котрий є математичним еквівалентом здатності речовини переміщуватись через мембрану за рахунок конвекції. КП визначається відношенням концентрації речовини в ультрафільтраті до плазми. $KP = [УФ]/[A]$, де [УФ] – концентрація ЛЗ в ультрафільтраті та [A] – концентрація в артеріальній крові. Значення КП 1,0 означає, що речовина вільно переміщується через мембрану і концентрація в ультрафільтраті дорівнює концентрації в плазмі. Відповідно, значення КП, яке дорівнює 0 свідчить про відсутність переміщення речовини через мембрану (в результаті дуже великого розміру або зв'язуванням з білком) [12].

$$\text{Кліренс речовини} = \text{КП} \times \text{об'єм УФ}$$

Таблиця 1

Коефіцієнт просіювання деяких антибактеріальних препаратів [12]

Препарат	КП
Амікацин (Amikacin)	0.9
Амфотерицин В (Amphotericin B)	0.3
Амфотерицин В, ліпосомальний (Amphotericin B, liposomal)	0.10
Ампіцилін (Ampicillin)	0.7
Цефокситин (Cefoxitin)	0.6
Цефтазидим (Ceftazidime)	0.9
Цефтріаксон (Ceftriaxone)	0.2
Ципрофлоксацин (Ciprofloxacin)	0.8
Гентаміцин (Gentamicin)	0.8

Продовження табл. 1

Препарат	КП
Імпіпенем (Imipenem)	1.0
Левахін (Levaquin)	0.8
Лінезолід (Linezolid)	0.8
Метронідазол (Metronidazole)	0.8
Мезлоцилін (Mezlocillin)	0.7
Оксацилін (Oxacillin)	0.02
Пеніцилін (Penicillin)	0.7
Піперацилін (Piperacillin)	0.7
Сульфаметоксазол (Sulfamethoxazole)	0.9

Ще більше ситуація ускладнюється у пацієнтів з ГПН в критичних станах. Такі хворі, часто отримують лікування різноманітними методами ДНЗТ навіть у випадку неповної втрати функції нирок. В такому випадку елімінація ЛЗ вираховуються додаванням ренального і апаратного (ДНЗТ) кліренсів ЛЗ, що вимагає визначення ШКФ прямим методами.

Крім того, у пацієнтів в критичних станах ступінь порушення функції органів може бути пов'язана з важким гострим захворюванням, яке втім, не рідко, є ускладненням хронічних хвороб. Це, разом з можливою взаємодією з іншими ЛЗ (вазоактивні препарати) та втручаннями (ДНЗТ), призводить до змін фармакокінетики ЛЗ [9].

У пацієнтів відділень інтенсивної терапії (ВІТ) ОР гідрофільних ЛЗ може збільшуватись унаслідок екстравазації плазми в інтерстицій (третій простір) і призводити до зменшення їх концентрації в плазмі [30].

Розвиток шоку характеризується централізацію кровотоку, порушенням мікроциркуляції і доставки кисню до периферійних тканин. Це призводить до порушення системної абсорбції ЛЗ, та їх всмоктування у випадку внутрішнього, внутрішньом'язевого, підшкірного або трансдермального застосування [3]. Ситуація погіршується при застосування вазоактивних препаратів, які поглиблюють порушення перфузії тканин. Прикладом є еноксапарин, зниження концентрації якого при підшкірному застосуванні було виявлено у критично хворих [31].

Пацієнти ВІТ протягом різного проміжку часу перебувають без ентерального харчування унаслідок нестабільності гемодинаміки, підготовки до оперативного втручання, непереносимості препаратів для ентерального харчування. Відомо, що підтримка і проліферація епітелію кишківника стимулюється наявністю їжі в ньому [3]. Дослідження продемонстрували, що голод призводить до атрофії епітелію кишківника вже через 3 доби відсутності ентерального харчування і не попереджується парентеральним хар-

чуванням [13]. Порушення моторики кишківника проявляється на ранніх етапах після його гіперперфузії, а також внаслідок застосування наркотичних препаратів [20]. Результатом цього є порушення толерантності до ентерального харчування та сповільнення пасажу їжі та порушення абсорбції лікарських засобів [14].

За певних клінічних обставин (пізні стадії опікової хвороби, гіпердинамічний варіант сепсису) нирковий кліренс ЛЗ у критично хворих пацієнтів може збільшуватись унаслідок збільшення серцевого викиду і клубочкової фільтрації [33].

З іншого боку, у пацієнтів ВІТ часто спостерігається розвиток ГПН, а ШКФ через різкі зміни концентрації сечовини і креатиніну крові та гіпергідратацію часто невірно відображає функцію нирок [9]. Єдиним виходом у такій ситуації є пряме вимірювання кліренсу креатиніну [9].

Особливу цінність у випадку критично хворих пацієнтів з порушенням функції нирок має терапевтичний моніторинг лікарських засобів. Його позитивний вплив на результати та вартість лікування був продемонстрований у кількох дослідження [1].

Зміни фармакодинаміки (ФД) при захворюванні нирок

У хворих на ХХН порушуються функції декількох органів і систем, отже відповідь на застосування ЛЗ може змінюватись, навіть якщо ФК ЛЗ відносно незмінена. Так, наприклад, фуросемід досягає місця своєї дії на люмінальній поверхні висхідного коліна петлі Генле внаслідок каналцевої секреції. У пацієнтів з ХХН максимальна відповідь на фуросемід спостерігається при збільшенні концентрації фуросеміду в плазмі завдяки застосуванню вищих доз. Використання фуросеміду у дозах, що забезпечують звичайну його концентрацію в крові у пацієнтів з ХХН не призведе до бажаного діуретичного ефекту [32].

Іншим прикладом є еноксапарин. Декілька досліджень продемонстрували зниження клі-

ренсу еноксапарину у пацієнтів з порушенням функції нирок, що реалізувалось у рекомендації зниження його дози у пацієнтів з ШКФ менше 30 мл/хв./1,73 м² [18]. Однак, накопичення уремичних токсинів при ХХН призводить до комплексних порушень коагуляції (дисфункція тромбоцитів, функціональні зміни факторів згортання крові та ін.) з тенденцією до підвищеного ризику кровотечі. У більшості великих клінічних досліджень застосування скоригованої дози еноксапарину призводило до підвищеної частоти геморагічних ускладнень у пацієнтів з ХХН [5]. Отже, корекція дозування не завжди призводить до оптимальної клінічної відповіді у хворих з порушенням функції нирок через зміни ФД ЛЗ.

Корекція доз препаратів у пацієнтів з порушенням функції нирок

Корекція доз ЛЗ у пацієнтів з порушенням функції нирок необхідна для запобігання акумуляції ЛЗ або його активних метаболітів, що може призводити до серйозних небажаних подій. Корекція доз ЛЗ відбувається шляхом зниження підтримуючої дози та/або інтервалу між введеннями. Розробка загального підходу до корекції дозування ЛЗ залежно від ступеню визначеного порушення функції нирок можлива, але для того, щоб такий підхід був застосовуваним на практиці необхідно задовольнити ряд вимог: 1) ниркові кліренси ЛЗ повинні бути прямо пропорційні виміряній функції нирок; 2) функція нирок не повинна впливати на метаболічну (неренальну) елімінацію ЛЗ; 3) ниркова і неренальна елімінація повинні носити лінійний характер; 4) фармакодинаміка ЛЗ не повинна змінюватись у разі зниження ШКФ; 5) розрахунки повинні брати до уваги незв'язану фракцію ЛЗ в плазмі для врахування різниці у зв'язуванні з білком між пацієнтами з нормальною і порушеною функцією нирок [32]. Дотримання цих вимог можливе не для всіх ЛЗ та потребує проведення додаткових досліджень застосування препаратів у пацієнтів з нирковою недостатністю.

Нажаль, на даний час не створено універсального підходу до корекції доз ЛЗ у пацієнтів з порушенням функції нирок, який міг би використовуватись на практиці.

На сьогодні, загально прийнятим підходом є корекція підтримуючих доз ЛЗ (зменшення дози та/або збільшення інтервалу між введеннями) відповідно до ступеню зниження функції нирок визначеної за ШКФ. Початок лікування ДНЗТ знову вимагає перегляду доз ЛЗ, так само, як і відновлення функції нирок у пацієнтів з ГПН. При застосуванні антимікробних препаратів обов'язково враховують масу або площу поверхні тіла, а доза навантаження ЛЗ, для швидкого досягнення терапевтичної концентрації не коригуються. Надзвичайно складним питанням є корекція доз ЛЗ у пацієнтів на ДНЗТ із залишковою функцією нирок.

Найкращим вирішенням цієї проблеми є застосування моніторингу концентрації ЛЗ. За його відсутності, можна використовувати емпіричний підхід, який полягає у збільшенні дози препарату на 25% (від рекомендованої з урахуванням ШКФ і методу ДНЗТ) у пацієнтів із залишковою функцією нирок, визначеною, як добовий діурез більше 100 мл [28].

ЗАКЛЮЧЕННЯ. Дозування ЛЗ у пацієнтів з нирковою недостатністю становить складну і важливу медичну проблему, адже застосування неадекватних доз ЛЗ впливає на ефективність лікування, спектр і важкість небажаних подій та погіршує наслідки хвороби.

Порушення функції нирок призводить не тільки до порушення ренального кліренсу ЛЗ, а й до порушень інших важливих фармакокінетичних процесів (зв'язування з білками плазми, ОР, метаболічна елімінація). Навіть, при застосуванні скоригованих доз розвиток побічних ефектів нерідкість, що обумовлено змінами фармакодинаміки ЛЗ у таких пацієнтів. Все це, поряд з відсутністю придатної до практичного застосування універсальної моделі корекції доз і недоступністю моніторингу концентрації ЛЗ, вимагає проведення додаткових досліджень фармакокінетики/фармакодинаміки ЛЗ у пацієнтів з порушенням функції нирок. Враховуючи, що понад 10% загальної популяції мають ХХН різного ступеню необхідне проведення змін регуляторної політики, які б забезпечили проведення таких досліджень виробниками не тільки у пацієнтів на додіалізованому етапі (як це впроваджено FDA та EMEA), але й у пацієнтів, які лікуються різними методами ДНЗТ.

ЛІТЕРАТУРА:

1. *Bartal C.* Pharmacokinetic dosing of aminoglycosides: a controlled trial / Bartal C., Danon A., Schlaeffer F., Reisenberg K., Alkan M., Smoliakov R., et al. // *Am. J. Med.* – 2003. – V. 114. – P. 194–8.
2. *Benet L.Z.* Transporter-enzyme interactions: implications for predicting drug-drug interactions from in vitro data / Benet L.Z., Cummins C.L., Wu C.Y. // *Curr. Drug. Metab.* – 2003. – V. 4. – P. 393–398.
3. *Bradley A.* Boucher Pharmacokinetic Changes in Critical Illness / Bradley A. Boucher, PharmD, BCPSa,b,T, G. Christopher Wood, PharmD, BCPSa, Joseph M. Swanson, PharmD, BCPS // *Crit. Care Clin.* – 2006. – V. 22. – P. 255–271.
4. *Bricker N.S.* The pathologic physiology of chronic Bright's Disease: an exposition of the "intact nephron hypothesis" / Bricker N.S., Morrin P.A.F., Kime S.W. Jr. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1997. – V. 8. P. 1470–1476.
5. *Brophy D.F.* Use of enoxaparin in patients with chronic kidney disease: safety considerations / Brophy D.F., Sica D.A. // *Drug Saf.* – 2007. – V. 30. – P. 991–994.

6. Dale O. Serum and cerebrospinal fluid morphine pharmacokinetics after single doses of intravenous and intramuscular morphine after hip replacement surgery / Dale O., Thoner J., Nilsen T., Tveita T., Borchgrevink P.C., Klepstad P. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2007. – V. 63. – P. 837–842.
7. Dowling T.C. Characterization of hepatic cytochrome P4503A activity in patients with end-stage renal disease / Dowling T.C., Briglia A.E., Fink J.C., Hanes D.S., Light P.D., Stackiewicz L., Karyekar C.S., Eddington N.D., Weir M.R., Henrich W.L. // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2003. – V. 73. – P. 427–434
8. Dreisbach A.W. Cytochrome P4502C9 activity in end-stage renal disease / Dreisbach A.W., Japa S., Gebrekal A.B., Mowry S.E., Lertora J.J.L., Kamath B.L., Rettie A.E. // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2003. – V. 73. – P. 475–477.
9. Francesco Scaglione Pharmacokinetics/pharmacodynamics of antibacterials in the Intensive Care Unit: setting appropriate dosing regimens / Francesco Scaglione, Luca Paraboni // *International Journal of Antimicrobial Agents.* – 2008. – V. 32. – P.294–301.
10. Frassetto L.A. Effects of uptake and efflux transporter inhibition on erythromycin breath test results / Frassetto L.A., Poon S., Tsourounis C., Valera C., Benet L.Z. // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2007. – V. 81. – P. 828–832.
11. Frye R.F. Liver disease Selectively modulates cytochrome P450-mediated metabolism drugs in liver / Frye R.F. et al. // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2006. – V. 80. – P. 235–245.
12. Golper T.A. Drug removal during continuous renal replacement therapy / Golper T.A. // In Rose BD (ed): *Nephrology Up-To-Date.* – 1994. – V. 2. (13).
13. Hernandez G. Gut mucosal atrophy after a short enteral fasting period in critically ill patients / Hernandez G., Velasco N., Wainstein C., et al. // *J. Crit. Care.* – 1999. – V. 14(2). – P. 73 – 7.
14. Heyland D.K. Cisapride improves gastric emptying in mechanically ventilated, critically ill patients. A randomized, double-blind trial / Heyland D.K., Tougas G., Cook D.J., et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1996. – V. 154(6 Pt 1). – P.1678–83.
15. Hiraoka H. Kidneys contribute to the extrahepatic clearance of propofol in humans, but not lungs and brain / Hiraoka H., Yamamoto K., Miyoshi S., Morita T., Nakamura K., Kadoi Y., Kunimoto F., Horiuchi R. // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2005. – V. 60. – P. 176–182.
16. Ho R.H. Transporters and drug therapy: implications for drug disposition and disease / Ho R.H., Kim R.B. // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2005. – V. 78. – P. 260–277.
17. How P.P. Effects of lanthanum carbonate on the absorption and oral bioavailability of ciprofloxacin / How P.P., Fischer J.H., Arruda J.A. et al. // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – V. 2. – P. 1235–1240.
18. Hulot J.S. Effect of renal failure on the pharmacokinetics of enoxaparin and consequences on dose adjustment / Hulot J.S., Vantelon C., Urien S., Bouzamondo A., Mahe I., Ankri A., Montalescot G., Lechat P. // *Ther. Drug Monit.* – 2004. – V. 26. – P. 305–310.
19. Introduction to pharmacokinetics and pharmacodynamics: the quantitative basis of drug therapy / Tozer T.N., Rowland M. // Lippincott Williams & Williams, Philadelphia, – 2006. – pp. 97–100.
20. Jacobi J. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult / Jacobi J., Fraser G.L., Coursin D.B., et al. // *Crit. Care Med.* – 2002. – V. 30(1). – P. 119– 41.
21. Kays M.B. Effects of sevelamer hydrochloride and calcium acetate on the oral bioavailability of ciprofloxacin / Kays M.B., Overholser B.R., Mueller B.A. et al. // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – V. 42. – P. 1253–1259.
22. Lam YWF. Principles of drug administration in renal insufficiency / Lam Y.W.F., Banerji S., Hatfield C., Talbert R.L. // *Clin. Pharmacokinet.* – 1997. – V. 32. – P. 30–57.
23. Lee W. Transporters and renal elimination / Lee W., Kim B // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2004. – V. 44. – P. 137–166.
24. Maher J.F. Pharmacokinetics in patients with renal failure / Maher J.F.// *Clin. Nephrol.* – 1984. – V. 21. – P. 39–46.
25. Maher J.F. Principles of dialysis and dialysis of drugs / Maher J.F.// *Am. J. Med.* – 1977. – V. 62. – P.475–81.
26. Naud J. Down-regulation of intestinal drug transporters in chronic renal failure in rats / Naud J., Michaud J., Boisvert C., Desbiens K., Leblod F.A., Mitchell A., Jones C., Bonnardeaux A., Pichette V. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2007. – V. 320. – P. 978–985.
27. Naud J. Effects of chronic renal failure on liver drug transporters / Naud J., Michaud J., Leblond F.A., Lefrancois S., Bonnardeaux A., Pichette V. // *Drug Metab. Disp.* – 2008. – V. 36. – P. 124–128.
28. Piraino B. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2005 update. / Piraino B., Bailie GR, Bernardini J, et al. // *Peritoneal Dialysis International* – 2005. – V.25. – P. 107–131.
29. Penson R.T. Morphine analgesia in cancer pain: role of the glucuronides / Penson R.T., Joel S.P., Gloyne A., Clark S., Slevin M.L. // *J. Opioid Manag.* – 2005. – V. 1. – P. 83–90.
30. Pinder M. Pharmacological principles of antibiotic prescription in the critically ill / Pinder M., Bellomo R., Lipman J. // *Anaesth Intensive Care.* – 2002. – V. 30. – P. 134–44.
31. Priglinger U. Prophylactic anticoagulation with enoxaparin: is the subcutaneous route appropriate in the critically ill? / Priglinger U., Delle Karth G., Geppert A., et al. // *Crit. Care Med.* – 2003. – V. 31(5). – P. 1405– 9.
32. Roger K. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction / Roger K. Verbeek & Flora T. Musuamba // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2009. – V. 65. – P. 757–773.
33. Sampol E. Plasma, urine and skin pharmacokinetics of cefepime in burns patients / Sampol E., Jacquet A., Viggiano M., Bernini V., Manelli J.C., Lacarelle B., et al. // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2000. – V. 46. – P. 315–7.

34. Tett S.E. Principles and clinical application of assessing alterations in renal elimination pathways / Tett S.E., Kirkpatrick C.M.J., Gross A.S., McLachlan A.J. // Clin. Pharmacokinet. – 2003. – V. 42. – P. 1193–1211.
35. Verbeeck R.K. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction / Verbeeck R.K. // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2008. – V. 64. – P. 1147–1161.

Надійшла до редакції 12.08.2013

Прийнята до друку 20.08.2013

© Колесник М. О., Законь К. М., Дударенко В. Б.

УДК 616.61:615.015

М. КОЛЕСНИК, К. ЗАКОНЬ, В. ДУДАРЕНКО

ФАРМАКОКІНЕТИКА ТА ФАРМАКОДИНАМІКА АНТИМІКРОБНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ПАЦІЄНТІВ З ПОРУШЕНОЮ ФУНКЦІЄЮ НИРОК: АМІНОГЛІКОЗИДИ

M. KOLESNYK, K. ZAKON, V. DUDARENKO

PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF ANTIMICROBIAL AGENTS IN PATIENTS WITH IMPAIRED RENAL FUNCTION: AMINOGLYCOSIDESДУ «Інститут нефрології НАМН України»
SI "Institute of Nephrology NAMS of Ukraine"

Ключові слова: аміноглікозиди, гентаміцин, амікацин, нетилміцин, тобраміцин, ізепаміцин, стрептоміцин, перитонеальний діаліз, гемодіаліз, гемодіафільтрація, гостре пошкодження нирок, хронічна хвороба нирок.

Key words: aminoglycosides, gentamicin, amikacin, netilmicin, tobramycin, isepamicin, streptomycin, peritoneal dialysis, hemodialysis, hemodiafiltration, acute kidney injury, chronic kidney disease.

Резюме. *Обзор фармакокинетики и фармакодинамики аминогликозидных антибиотиков у пациентов с нормальной и нарушенной функцией почек. Особое внимание уделено дозированию различных аминогликозидных антибиотиков у пациентов с разной степенью нарушения функции почек, а так же получающих лечение различными методами диализной почечной заместительной терапией.*

Summary. *This is review of aminoglycoside antibiotics pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with normal and impaired renal function. Dosing of different aminoglycosides in patients with different stage of renal function impairment and different modalities of renal replacement therapy are highlighted.*

Аміноглікозиди (АГ) – це антибіотики, молекули яких містять у своїй структурі аміноцукри, сполучені глікозидним зв'язком. Виділяють 4 покоління аміноглікозидів (див. табл.

1). За основу їх класифікації взяті спектр дії та особливості розвитку стабільної резистентності мікроорганізмів до них [2].

Таблиця 1

Аміноглікозидні антибіотики [2]

I покоління	стрептоміцин, неоміцин, канаміцин, мономіцин
II покоління	гентаміцин (гараміцин).
III покоління	тобраміцин, сизоміцин, амікацин, нетилміцин
IV покоління	ізепаміцин

АГ діють бактерицидно необоротно пригнічуючи функціонування 30-S-субодиниць рибосом та порушуючи структуру і функцію цитоплазматичної мембрани мікроорганізмів [2].

Спектр дії АГ

АГ застосовуються для лікування інфекцій, збудниками яких є Грам-негативні (Гр-) аеробні бактерії (кишкова паличка, синьогнійна паличка, клебсієли, шигели, протей, ентеробактерії), Грам-позитивні (Гр+) коки (стафілококи, окрім MRSA, стрептококи, пневмококи). Разом з тим, до гентаміцину чутливі збудники туляремії, до стрептоміцину, амікацину і канаміцину – мікобактерії туберкульозу, до мономіцину – ди-

Микола Олексійович Колесник
тел. (044) 455 93 77