

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

зентерійні амеби, лейшманії і трихомонади. До ізепаміцину, окрім вищеназваної флори, чутливі цитробактер, ацинетобактер, морганели, лістерії, нокардії [2].

Незважаючи на те, що до АГ чутливі гемофільна паличка, шигели, сальмонели, легіонели клінічна ефективність цих лікарських засобів при лікуванні інфекцій, викликаних цими збудниками встановлена не була [2].

АГ неактивні у відношенні *S.pneumoniae*, *S.maltophilia*, *B.ceracia*, анаеробів (*Bacteroides* spp., *Clostridium* spp. та ін.). Більше того, резистентність *S.pneumoniae*, *S.maltophilia* та *B.ceracia* до аміноглікозидів може використовуватись для ідентифікації цих мікроорганізмів [2].

Резистентність до АГ

Резистентність до АГ може бути двох типів - адаптивна і стабільна [21]. Під адаптивною резистентністю розуміють тимчасове зменшення бактерицидної активності АГ після їх застосування. Причиною її розвитку вважають зменшення накопичення антибіотика мікроорганізмом. Цей ефект минулий, його максимум спостерігається між 6-16 годиною після введення і долається достатньо тривалим інтервалом між введеннями лікарського засобу [10]. Адаптивна

резистентність мінімізується зменшенням тривалості високої залишкової концентрації АГ в крові [21].

Стабільна резистентність обумовлена синтезом мікроорганізмами ферментів, що руйнують АГ. Відомо 15 ензимів, які інактивують АГ I покоління, 10 ензимів - АГ II покоління і лише 3 ензими - АГ III і IV покоління [2].

Забезпечення високих пікових концентрацій (C_{peak}) зменшує ризик розвитку стабільної резистентності. Blaser et al. продемонстрували, що застосування АГ в дозах, які забезпечують C_{peak} , що у 8-10 разів перевищує мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) достовірно зменшує ризик розвитку стабільної резистентності [5].

Фармакокінетика АГ

Молекули АГ легко дисоціюють, погано розчиняються у ліпідах, практично не всмоктуються із шлунково-кишкового тракту і погано проникають в клітини. Але АГ легко проникають через плаценту, накопичуються у внутрішньому вусі, корковому шарі надниркових залоз. Препарати не біотрансформуються в організмі і виводяться нирками у незмінену вигляді. Ступінь зв'язування АГ з білками плазми коливається від 10 до 30% (див. табл. 2) [2, 29].

Таблиця 2

Фармакокінетична характеристика АГ [2, 29]

Препарат	Екскреція з сечею незміненого препарату, %	T1/2 при нормальній функції нирок, годин	T1/2 при нирковій недостатності, годин	Зв'язування з білком плазми, %	Молек. маса, Да	Vd, л/кг
Амікацин	94-98	1,4-3	17-150	<5 - 20	585,6	0,22-0,29
Гентаміцин	90 - 95	1,8 - 3	20-60	0 - 30	477,6	0,23-0,3
Нетілміцин	80 - 95	1-3	35-72	<5	1441,6*	0,16-0,3
Стрептоміцин	29-89	2,5	100	34-35	581,6 1457,4**	0,26
Тобраміцин	90-95	2-3	5-70	<5	467,5	0,22-0,33
Ізепаміцин	85	2,3	47	3-8	569	0,11

*сульфат нетілміцину; ** сульфат стрептоміцину, Vd – об'єм розподілу

Фармакодинаміка АГ

Бактерицидний ефект АГ залежить від їх концентрації, тобто ефективність зростає при високих C_{peak} [8]. Дослідження 236 пацієнтів з Гр- інфекцією показали, що найважливішою детермінантою ефективності гентаміцину, тобраміцину та амікацину є відношення їх C_{peak} до МІК [21]. Так, для отримання 90% частоти клінічної відповіді C_{peak} АГ повинна у 8-10 разів перевищувати МІК. Застосування АГ в режимі одноразового введення (РОВ) на добу забезпечує вищу C_{peak} порівняно із звичайним

дозуванням два-три рази на день, тобто у режимі багаторазового введення (РБВ) [21].

Інші, антибактеріальні лікарські засоби (-лактамі антибіотики, ванкоміцин, кліндаміцин, макроліди тощо) не демонструють концентрація-залежний ефект і їх ефективність визначається тривалістю часу коли їх концентрації в крові перевищує МІК (час-залежний ефект). В такому випадку найбільш ефективною тактикою є часте введення низьких доз [21].

Дослідження АГ in vitro та in vivo продемонстрували виражений постантибіотичний ефект

(ПАЕ), який проявляється тривалою супресією росту бактерій після їх короткотривалого контакту з антибіотиком. ПАЕ спостерігався, як у відношенні Гр- бактерії, так і стафілококів [8]. Тривалість ПАЕ в тваринних моделях Гр- інфекції становить близько 13 годин і збільшується при застосуванні більших доз і -лактамних антибіотиків [7, 15].

Токсичність АГ

АГ характеризуються нефро-, вестибуло- та ототоксичністю. Причому вестибуло-, та ототоксичність цих препаратів носить незворотній характер [2].

Частота розвитку гострого пошкодження нирок (ГПН) при застосуванні АГ сягає 50%. АГ накопичуються у корковому шарі нирок, де їх концентрація може бути у 100 разів вищою ніж у крові, а період напіввиведення становить 700 год., викликаючи гломерулярні та/або тубулярні пошкодження [9].

Нефротоксичність АГ добре вивчена і, в основному, пов'язана з їх поглинанням рецепторами, відомими як мегалін, що експресуються епітеліальними клітинами проксимальних звивистих каналців. В проксимальних звивистих каналцях АГ міцно зв'язуються з поліаніонними, фосфоліпід-вмісними мембранами та індують утворення мієлоїдних тілець, порушення синтезу протеїнів, дисфункцію мітохондрій наслідком чого є апоптоз (інколи некроз) каналцевого епітелію. Також може спостерігатись пряме пошкодження клубочків, що є вторинним наслідком АГ індукованого пошкодження каналців. Через те, що рецептори відповідальні за поглинання АГ можуть насичуватись, інтермітуюче введення високих доз АГ, тобто РОВ, призводить до зменшення їх накопичення в паренхімі нирок порівняно з РБВ і, як наслідок, до зменшення нефротоксичності [16].

Залежно від рівня нефротоксичності препарати АГ розташовуються у наступному порядку: гентаміцин > амікацин > нетілміцин > тобраміцин [9]. Разом з цим отоксичність амікацину вища, ніж гентаміцину [2]. Для запобігання токсичним впливам АГ рекомендовано застосовувати мінімальні дози і тривалість курсу лікування та не застосовувати АГ у проміжку між 0:00 – 7:30 год., своєчасно корегувати гіповолемію, гіпокаліємію, гіпомагніємію та гіпокальціємію [9].

C_{peak} АГ не визначає їх нефро- та ототоксичність на відміну від тривалої високої концентрації і режиму введення: залежність нефротоксичності від площі під кривою була встановлена, але не підтверджена для ототоксичності [26]. Базуючись на опублікованих доказах у пацієнтів з нормальною функцією нирок, помірно або вираженою нирковою недостатністю площа під кривою гентаміцину протягом 24 годин повинна бути більше 70 мг год/л для збільшення клінічної

відповіді та менше 120 мг год./л для запобігання токсичності [11].

Посилення токсичних ефектів АГ спостерігається при одночасному застосуванні двох препаратів АГ або при їх комбінації з іншими нефротоототоксичними препаратами: поліміксин В, амфотеріцин В, етакринова кислота, фуросемід і ванкоміцин [2]. Індометацин, фенілбутазон та ін. нестероїдні протизапальні засоби, що порушують нирковий кровотік можуть сповільнювати ниркову елімінацію АГ [2]. При одночасному застосуванні АГ із засобами для інгаляційного наркозу, опіоїдними анальгетиками, сульфатом магнію і переливанні великої кількості препаратів крові з цитратним консервантом може спостерігатись посилення нервово-м'язової блокади. Разом з цим, немає досліджень які б вивчали зміни фармакокінетики/фармакодинаміки АГ при проведенні ДНЗТ з цитратною антикоагуляцією або із діалізуючими розчинами, що містять цитрат [16].

Застосування АГ

Основні шляхи введення препаратів АГ – внутрішньом'язовий і довенний (повільно болюсно або крапельно). Дози всіх АГ повинні розраховуватись на кг маси тіла. Враховуючи, що АГ погано розподіляється у жировій тканині, у пацієнтів з масою тіла, що на 25% перевищує ідеальну доцільно корегувати дозу (зменшити на 25%) [1].

При одночасному застосуванні з пеніцилінами або цефалоспоринами спостерігається синергізм у відношенні до деяких Гр- та Гр+ аеробних мікроорганізмів.

АГ неможна змішувати в одній інфузійній системі з -лактамними антибіотиками або гепарином унаслідок фізико-хімічної несумісності [29].

Враховуючи токсичність АГ, їх застосування повинно обмежуватись лікуванням інфекцій, що викликані чутливим до них збудником лише за відсутності альтернативного менш нефротоксичного антибіотика (рівень доказовості 2А). При цьому, за можливості, перевагу слід надавати локальному застосуванню АГ, а не системному (рівень доказовості 2В) [16].

АГ можуть застосовуватись, як 1 раз (РОВ), так і 2-3 рази на добу (РБВ). Враховуючи залежність бактерицидного ефекту АГ від C_{peak} , токсичності від залишкових концентрацій, а не C_{peak} , ПАЕ, механізм розвитку стабільної резистентності, доцільно застосовувати РОВ добової дози. Ефективність РОВ АГ порівняно з РБВ широко вивчалась у численних контрольованих і неконтрольованих дослідженнях і була предметом багатьох мета-аналізів [3, 4, 14, 17]. Висновок - менша частота ГПН у разі застосування РОВ порівняно з РБВ. Однак, цей ефект спостерігався не в усіх дослідженнях. При цьому, РБВ АГ є стандартом лікування ентерококово-

го ендокардиту через те, що не було проведено жодного дослідження, яке б порівнювало РОВ і РБВ АГ у таких пацієнтів [12, 13]. Все це стало основною для рекомендації застосування АГ у пацієнтів з нормальною функцією нирок 1 раз на добу (рівень доказовості 2В) [16]. При цьому, у випадку застосування АГ декілька раз на добу більш ніж 24 години необхідний моніторинг рівня АГ в крові (рівень доказовості 1А), так само, як і при застосуванні РОВ протягом більш ніж 2-х діб (рівень доказовості 2С) [16].

Застосування РОВ АГ добре переноситься. Однак, необхідно уникати болюсного введення, яке може стати причиною розвитку нервово-м'язевої блокади, особливо у пацієнтів, які отримують інші лікарські засоби, які впливають на нервово-м'язеву провідність. У разі доведеного застосування добова доза вводиться протягом 60 хв. [16].

Немає достатніх доказів для створення жорстких рекомендацій стосовно ідеальної C_{peak} гентаміцину. Однак, беручи до уваги цільову максимальну концентрацію РБВ, для забезпечення

бажаної клінічної ефективності C_{peak} повинна становити 8 мг/л, а мінімальна концентрація перед наступним введенням (C_{min}) - 1-2 мг/мл [11, 16]. Для амікацину C_{peak} становить 20 мг/мл, а C_{min} - 5-8 мг/мл. Найкращим способом вибору дози АГ та інтервалу між введеннями є моніторинг їх концентрації в крові [16].

Лікування ПД асоційованого перитоніту АГ можуть застосовуватись як доведено, так і інтраперитонеально. Перевагу слід надавати інтраперитонеальному введенню, яке забезпечує високу локальну концентрацію АГ і незначну системну. Інтраперитонеальне введення АГ може бути тривалим (при кожному обміні) або інтермітуючим (один обмін на день). На сьогодні існує більше доказів ефективності інтермітуючого інтраперитонеального застосування АГ для лікування ПД асоційованого перитоніту у разі ПАПД і менше АПД. При цьому, швидкі АПД обміни можуть призводити до неадекватного інтраочеревинного рівня АГ. При підозрі на прояви токсичності АГ необхідно провести моніторинг їх концентрації [23].

Таблиця 3

Дози РБВ АГ у пацієнтів з порушеною функцією нирок [1]

Кліренс креатиніну, мл/хв.	50-90	10-50	<10
Доза гентаміцину і тобраміцину, мг/кг	1,7 мг/кг кожні 8 год.	1,7 мг/кг кожні 12-24 год.	1,7 мг/кг кожні 48 год.
Доза амікацину, мг/кг	7,5 мг/кг кожні 12 год.	7,5 мг/кг кожні 24 год.	7,5 мг/кг кожні 48 год.
Доза нетилміцину, мг/кг	2 мг/кг кожні 8 год.	2 мг/кг кожні 12-24 год.	2 мг/кг кожні 48 год.
Доза стрептоміцину, мг/кг	15 мг/кг кожні 24 год.	15 мг/кг кожні 24-72 год.	15 мг/кг кожні 72-96 год.

Таблиця 4

Дози РОВ АГ у пацієнтів з порушеною функцією нирок при [1]

Кліренс креатиніну, мл/хв.	60-80	40-60	30-40	20-30	10-20	<10
Доза гентаміцину і тобраміцину, мг/кг	4 мг/кг кожні 24 год.	3,5 мг/кг кожні 24 год.	2,5 мг/кг кожні 24 год.	4 мг/кг кожні 48 год.	3 мг/кг кожні 48 год.	2 мг/кг кожні 72 год.
Доза амікацину, мг/кг	12 мг/кг кожні 24 год.	7,5 мг/кг кожні 24 год.	4 мг/кг кожні 24 год.	7,5 мг/кг кожні 48 год.	4 мг/кг кожні 48 год.	3 мг/кг кожні 72 год.
Доза ізепаміцину, мг/кг	8 мг/кг кожні 24 год.	8 мг/кг кожні 24 год.	8 мг/кг кожні 48 год.	8 мг/кг кожні 48 год.	8 мг/кг кожні 72 год.	8 мг/кг кожні 96 год.
Доза нетилміцину, мг/кг	5 мг/кг кожні 24 год.	4 мг/кг кожні 24 год.	2 мг/кг кожні 24 год.	3 мг/кг кожні 48 год.	2,5 мг/кг кожні 48 год.	2 мг/кг кожні 72 год.
Доза стрептоміцину, мг/кг	12 мг/кг кожні 24 год.	7,5 мг/кг кожні 24 год.	4 мг/кг кожні 24 год.	7,5 мг/кг кожні 48 год.	4 мг/кг кожні 48 год.	3 мг/кг кожні 72 год.

Ще більш складною проблемою є дозування АГ, та й антимікробних засобів взагалі, у критично хворих пацієнтів.

Зокрема, розвиток сепсису призводить до змін фармакокінетики лікарських засобів (ЛЗ) і антибіотиків у тому числі. В першу чергу це обумовлено змінами функції печінки, нирок і серцево-судинної системи. Застосування іно-

тропів призводить до збільшення серцевого викиду і, як наслідок, до збільшення кліренсу креатиніну і ЛЗ, що може вимагати збільшення їх доз [9].

Гіпоальбумінемія, яка розвивається при сепсисі унаслідок переважної продукції гострофазових білків, та зниження афінності лікарських засобів до альбуміну (при уремії) призво-

дить до порушення зв'язування ЛЗ з білком і до змін їх екскреції [9]. Гіпергідратація та втрата м'язової маси змінюють об'єм розподілу, викликаючи зменшення концентрації ЛЗ в місці їх дії. Гіперпродукція медіаторів запалення, яка притаманна сепсису, призводить до прямого або опосередкованого ушкодження ендотелію судин і, як наслідок, до змін проникності капілярів. Це в свою чергу збільшує об'єм розподілу водорозчинних ЛЗ, наприклад АГ, і зменшує їх концентрацію в крові [9].

У пацієнтів з ГПН значно подовжується період напіввиведення, а також може збільшуватись об'єм розподілу (внаслідок гіпергідратації) ЛЗ. У пацієнтів з порушенням функції нирок немає необхідності в корекції навантажувальної дози, яка залежить виключно від об'єму розподілу ЛЗ, незалежно від того проводиться лікування діалізною нирковою замісною терапією (ДНЗТ) чи ні. Що до корекції підтримуючих доз відповідно до ступеню порушення функції нирок, то найчастіше застосовують два різних підходи: правило Dettli – корекція дози пропорційно зниженню ниркового кліренсу ЛЗ і правило Kunitz, яке базується на періоді напіввиведення. Відповідно до правила Kunitz після введення повної навантажувальної дози через інтервали, які відповідають періоду напіввиведення водять підтримуючу дозу, яка становить половину навантажувальної дози. Такий підхід забезпечує однакову C_{peak} , але вищу C_{min} і більшу площу під кривою, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок. У випадку АГ застосування такого підходу призведе до збільшення ризику токсичності. Використання підходу запропонованого Dettli призводить до такої ж площі під кривою, як і у пацієнтів без порушення функції нирок і є більш придатним для дозування АГ [9].

Окремою проблемою є оцінка ступеню порушення функції нирок у хворих на ГПН, яка визначається швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) і розраховується за формулами Cockcroft-Gault і MDRD. Проведені порівняльні дослідження виявили статистично достовірні розбіжності між ШКФ визначеною за цими формулами, які призводили до різного дозування антимікробних ЛЗ у 21-37% пацієнтів [9].

Загалом, підхід до оцінки ступеня порушення функції нирок за ШКФ (незалежно від того визначена вона за формулами або виміряна), так само, як і за кліренсом креатиніну малопридатний для пацієнтів з ГПН. Адже, концепція ШКФ, як показника інтегральної функції нирок, передбачає наявність стійкого рівноважного стану, тобто відсутність різких змін у функції нирок. Це призводить до завищення ШКФ у випадку прогресуючого швидкого зниження функції нирок і, навпаки, до заниження у разі відновлення, що обумовлюється певним лагом між змінами концентрації креатиніну та

сечовини крові [9]. Так, наприклад, у пацієнта з ануричною ГПН ШКФ визначена за наведеними вище формулами, в окремих випадках, може сягати величини 45мл/хв. З іншого боку, об'єм діурезу також не дозволяє адекватно оцінити функцію нирок. [9]

Ще одним джерелом помилок, що призводять до невірної оцінки функції нирок є гідратаційний статус. Адже, гіпергідратація призводить до зниження концентрації креатиніну і сечовину крові і, як наслідок, завищення ШКФ. [9]

Застосування ДНЗТ, особливо її тривалих методик (ТДНЗТ), ще більше ускладнює ситуацію. Сучасні мембрани не становлять значущого бар'єру для дифузії антимікробних ЛЗ. Разом з цим, видалення ЛЗ з великим об'ємом розподілу є незначним при ТДНЗТ, оскільки лише незначна частка ЛЗ перебуває у системній циркуляції [9].

Іншими важливими факторами є площа, проникність і матеріал мембрани діалізатору. Адсорбція ЛЗ мембраною діалізатору може призводити до збільшення їх кліренсу. Мембрани мають різну адсорбційну здатність, яка визначається, перш за все, її зарядом. Так, Kronfol і співав. продемонстрували високу адсорбційну здатність мембран з поліакрилонітрилу для АГ і левофлоксацину. У зв'язку з тим, що адсорбція є процесом насичення, елімінація ЛЗ залежатиме від частоти заміни діалізатору. З іншого боку, адсорбція ЛЗ на мембрані може призводити до зниження проникності мембрани для ЛЗ і зменшення його елімінації. Так, застосування діалізатору понад 12 год. призводить до зниження швидкості елімінації на 20% [9].

На кліренс ЛЗ впливає вид трансмембранного транспорту (дифузійний чи конвективний), швидкість потоку крові, діалізуючого розчину і заміщення. При високооб'ємній ТДНЗТ елімінація ЛЗ зростає не прямо пропорційно збільшенню об'єму заміщення або діалізуючого розчину. Так, при збільшенні об'єму заміщення з 14 мл/хв. до 28 мл/хв. швидкість елімінації ванкомицину зростає значно менше ніж в 3 рази унаслідок того, що ефективність елімінації зменшується на 30%. Збільшення потоку діалізату з 8,3 мл/хв. до 33,3 мл/хв. збільшує швидкість видалення ванкомицину лише на 30%, а сечовини – на 8% [9].

Зрозуміло, що у пацієнтів, які отримують ДНЗТ для визначення ШКФ не можуть застосовуватись будь-які з відомих математичних підходів. У таких пацієнтів, за наявності діурезу, ШКФ слід визначати тільки прямим вимірюванням. Більше того, ДНЗТ моделює лише клубочкову фільтрацію, але не каналцеву секрецію і реабсорбцію. Тому, навіть визначення кліренсу креатиніну, що забезпечений ДНЗТ не може бути рекомендований, як орієнтир для дозування антимікробних ЛЗ [9].

Таким чином, параметри ДНЗТ (матеріал, площа та проникність мембрани, швидкість потоків крові, діалізату, заміщуючого розчину, тривалість сеансу) мають значний вплив на фармакокінетику і, як наслідок, ефективність антимікробних ЛЗ. І хоча на сьогодні запропоновані математичні моделі, що описують фармакокінетику ЛЗ під час ДНЗТ на практиці їх застосування обмежене унаслідок складності та залежності від конкретних характеристик як ЛЗ і ДНЗТ, так і особливостей клінічної ситуації [9].

Останнім часом стали з'являтися рекомендації з дозування антимікробних ЛЗ, які використовуються найчастіше, у пацієнтів на ТДНЗТ. Однак, на практиці, їх застосування має декілька важливих обмежень. По-перше, ці рекомендації справедливі лише для певної швидкості потоку крові, діалізату або заміщуючого розчину, які можуть відрізнитись від тих, що використовуються у конкретного хворого. По-друге, матеріал мембрани діалізату і його характеристики можуть бути відмінними від тих, які використовувались при створенні рекомендацій. Третє, фармакокінетичні параметри ЛЗ, які використовувались при створенні рекомендацій, найчастіше отримуються у дослідженнях здорових добровольців або пацієнтів із стабільним перебігом ХХН. І, на кінець, такі рекомендації створені на основі досліджень з малою кількістю пацієнтів або взагалі є екстраполяцією клінічного досвіду. Отже, єдиний спосіб, що гарантує ефективне і безпечне застосування АГ і є економічно доцільним – моніторинг їх концентрації [9].

Таким чином, дозування препаратів взагалі і антимікробних зокрема у пацієнтів у критичних станах становить важливу проблему у зв'язку із змінами фармакокінетики і фармакодинаміки ЛЗ унаслідок дії численних факторів. Це все обумовило необхідність проведення таких досліджень як DALI і ASAP ЕСМО, що вивчають дозування ЛЗ в конкретних клінічних ситуаціях [24,27].

Взаємодія з іншими препаратами

Ботулотоксин – посилення нейром'язової блокади та токсичності. Циклоспорин, такролімус – посилення нефротоксичності. Петльові діуретики – посилення отоксичності. Платинові цитостатики – посилення нефро- та отоксичності. Міорелаксанти – посилення ефекту неполяризованих міорелаксантів [29]. Через хімічну несумісність АГ не повинні вводитись в один контейнер з діалізуючим розчином разом з пеніциллінами, на відміну від цефалоспоринів [23].

Гентаміцин

У пацієнтів з нормальною функцією нирок доза гентаміцину при РОВ становить 5 мг/кг (7 мг/кг - у пацієнтів в критичних станах) на добу. При цьому, досягається C_{peak} 16-24 мкг/мл, а C_{min}

становить менше 1 мкг/мл. При РБВ доза навантаження становить 2 мг/кг, а підтримуюча - 1,7 мг/кг кожні 8 годин. Цей режим дозволяє досягнути C_{peak} 4-10 мкг/мл і C_{min} – 1-2 мкг/мл [1]. При інфекційному ендокардиті доза становить 1 мг/кг кожні 8 годин [29].

Дози гентаміцину у пацієнтів з порушенням функції нирок при РОВ і РБВ наведені в таблицях 3 і 4.

ПАПД. При ПАПД спостерігається висока варіабельність фармакокінетики гентаміцину, тому необхідно контролювати його концентрацію в крові. [1]

У пацієнтів на ПАПД гентаміцин доведено застосовують у дозі 2 мг/кг кожні 48-72 год [29]. При цьому, враховуючи втрати 3-4 мг гентаміцину на 1 л діалізуючого розчину, при стандартному режимі ПАПД (2 л x 4 обміни = 8 л) необхідно додатково вводити 3 мг x 8 л = 24 мг/добу гентаміцину [1].

ПД асоційований перитоніт на ПАПД. Гентаміцин застосовують інтраперитонеально в дозі навантаження 8 мг/л і підтримуючий – 4 мг/л у всіх обмінах при тривалому режимі та 0,6 мг/кг 1 раз на добу - при інтермітуючому. У пацієнтів із залишковою функцією нирок (ЗФН), тобто добовий діурез > 100 мл, доза повинна бути збільшена на 25% [23].

Проспективне дослідження GIPD вивчало фармакокінетику гентаміцину у 24 пацієнтів на ПД (12 пацієнтів з анурією і 12 з середнім об'ємом діурезу 533 мл/добу). Гентаміцин в дозі 0,6 мг/кг вводився в 2-х літрові контейнери з діалізуючим розчином з наступним введенням в перитонеальну порожнину на 6 год. [30]. Як і очікувалось тривалість періоду напіввиведення гентаміцину у ануричних пацієнтів на ПД була більшою, ніж у пацієнтів із ЗФН (28,7 год. і 21,9 год., відповідно, $p=0,03$). Разом з цим, не було виявлено статистично достовірної різниці між ануричними і неануричними пацієнтами за C_{peak} і C_{min} перед наступним введенням і площі під кривою гентаміцину (які досягнули цільових фармакодинамічних показників) в перитонеальній порожнині. При цьому, C_{peak} та C_{min} і площа під кривою гентаміцину в крові не досягли цільових фармакодинамічних показників [30].

Таким чином, однократне інтраперитонеальне введення гентаміцину в дозі 0,6 мг/кг не має значного системного ефекту і не повинне застосовуватись для лікування інших інфекційних процесів крім перитоніту. Однак, відповідно до рекомендацій дозу гентаміцину у пацієнтів зі ЗФН необхідно збільшити на 25% [23]. Згідно результатів наведеного вище дослідження це може призвести до появи системних, в т.ч. токсичних, ефектів гентаміцину у таких пацієнтів.

Гентаміцин (8 мг/л) залишається стабільним після введення до діалізуючого розчину протягом 14 діб (період стабільності зменшується при

додаванні гепарину) і сумісний з розчинами на основі айкодекстрину [23].

АПД/ ПД асоційований перитоніт на АПД. Немає даних.

ГД. Найпоширенішим є застосування гентаміцину у ГД пацієнтів в дозі, що становить 50% від дози для пацієнтів з нормальною функцією нирок, яку вводять після ГД [1]. При цьому застосування високопоточного ГД призводить до непрогнозованої зміни концентрації АГ і вимагає контролю їх концентрації в крові [1]. Інші автори рекомендують введення гентаміцину 2 мг/кг кожні 72 год. після ГД [29].

У дослідження Sowinski та співав. (2008) вивчали фармакокінетику гентаміцину у ГД пацієнтів (високоєфективний діалізатор САНР-210 площею 2,1 м² з коефіцієнтом ультрофільтрації 13,2 мл/год., потік крові – 400-450 мл/хв., потік діалізату 600-800 мл/хв., тривалість сесії 3,5 – 4 год.), який проводився 3 рази на тиждень і порівнювали ефективність різних режимів застосування гентаміцину: після ГД в навантажувальній дозі 2 мг/кг і підтримуючій – 1 мг/кг; за 60 хв. до ГД в навантажувальній дозі 3,5 мг/кг і підтримуючій – 3,5 мг/кг; за 60 хв. до ГД в навантажувальній дозі 4 мг/кг і підтримуючій – 3 мг/кг; за 60 хв. до ГД в навантажувальній дозі 3,1 мг/кг і підтримуючій – 2,75 мг/кг; за 60 хв. до ГД в навантажувальній дозі 3 мг/кг і підтримуючій – 3 мг/кг. [28] Отримані результати свідчать, що введення АГ перед ГД є більш ефективним і, можливо, менш токсичним порівняно з введенням після ГД. Після першого введення гентаміцину при всіх режимах було досягнуто цільової $C_{peak} < 8$ мкг/мл. Наступні ж введення були однаково ефективні у пацієнтів, яким гентаміцин вводився перед ГД на відміну від пацієнтів, яким гентаміцин вводився після ГД. При введенні підтримуючих доз гентаміцину після ГД лише у 50% випадків було досягнуто цільових C_{peak} . Разом з цим, навіть при застосуванні вищих доз введення перед ГД забезпечувало більший відсоток пацієнтів, які досягнули цільової C_{min} перед наступним введенням (< 2 мкг/мл) порівняно із звичайним режимом дозування [28].

Таким чином, застосування дози навантаження гентаміцину 2 мг/кг у пацієнтів, які лікуються ГД з використанням діалізаторів САНР і підтримуючої - 1 мг/кг з введенням після діалізу є неефективним порівняно із застосуванням більших доз перед діалізом [28].

Гібридні методи ДНЗТ. Застосування гібридних методів ДНЗТ, наприклад повільний щоденний гемодіаліз, протягом 6-12 год. або більше, гентаміцин застосовують в тій самій дозі, що й для тривалих методів ДНЗТ [1].

ТДНЗТ. На сьогодні існують значні розбіжності стосовно застосування гентаміцину при ТДНЗТ. У разі застосування ТВВГД рекомендо-

вана доза гентаміцину становить 3-5 мкг/кг на добу з обов'язковим контролем його рівня в крові [29]. С. Ropco та співав. рекомендують у разі ТВВГФ/ТВВГД/ТВВГДФ ($Q_d=1$ л/год, $Q_{uf}=1$ л/год) застосовувати гентаміцин в дозі 2 мг/кг кожні 24 год., а довідник Сенфорда - 1,7 мг/кг кожні 12-24 год [1, 9].

ГДФ. Найбільш поширеними рекомендаціями для пацієнтів на ГДФ є застосування гентаміцину в дозі 2 мг/кг кожні 48-72 години після сеансу [29]. Однак, дослідження Roberts і співав., з моделювання кінетики гентаміцину під час гемодіалізації (потік крові 300 мл/хв., діалізату 50 мл/хв. в режимі преділюції, фільтр - Fresenius AV600S filters, площею 0,6 м², тривалість 10 год.) виявило, що період напіввиведення під час ГДФ зменшувався зі 153,4 до 13,8 год. Моделювання кінетики виявило, що введення гентаміцину в дозі 6 мг/кг за 30 або 60 хв. до ГДФ дозволяло в 100% досягнути цільової C_{peak} (< 10 мкг/л) і цільової площі під кривою (70-120 мкг*год/л). Жодний з режимів, що тестувались не забезпечив необхідної C_{min} гентаміцину (< 1 мкг/л) через 24 год. Отже, повторне введення гентаміцину при такому режимі використання рекомендовано через 48 год. або після проведення визначення концентрації гентаміцину в крові [25].

У разі доведеного застосування гентаміцин вводиться протягом 30-60 хв. у 50-100 мл 0,9% розчину натрію хлориду або 5% розчині глюкози. Якщо використовуються невеликі дози можливе болюсне введення протягом не менше ніж 3-х хвилин [29].

Моніторинг концентрації. Через 1 годину після введення C_{peak} крові не повинен перевищувати 10 мкг/л, а C_{min} повинен бути нижче 2 мкг/л [29].

Амікацин

Доза РОВ при умові нормальної функції нирок - 15 мг/кг/добу, що забезпечує його C_{peak} в крові на рівні 56-64 мкг/мл і $C_{min} < 1$ мкг/мл. Доза РБВ амікацину становить 7,5 мкг/кг кожні 12 годин. При цьому, C_{peak} амікацину в крові становить 16-24 мкг/мл, а C_{min} - 1 мкг/мл. Максимальна добова доза - 1,5 г, максимальна курсова доза - 15 г [1].

Дози амікацину у пацієнтів з порушенням функції нирок наведені в таблиці 3 і 4. Тяжкий перебіг інфекції вимагає збільшення дози амікацину, за умови моніторингу його концентрації, до 5-6 мг/кг кожні 12 год. (ШКФ 20-50 мл/хв.), 3-4 мг/кг кожні 24 год. (ШКФ 10-20 мл/хв.) і 2 мг/кг кожні 24-48 год. (ШКФ < 10 мл/хв.) [29].

ПАПД. Під час ПАПД спостерігається висока варіабельність фармакокінетики амікацину, тому необхідно контролювати його концентрацію в крові [1]. У ПАПД пацієнтів доведено амікацин застосовують в дозі 2 мг/кг кожні 48-72 год. [29]. При цьому, враховуючи втрати 15-20

мг амікацину на 1 л діалізуючого розчину у разі стандартного режиму ПАПД (2 л x 4 обміни = 8 л) необхідно додатково вводити 20 мг x 8 л = 160 мг/добу амікацину [1].

ПД асоційований перитоніт на ПАПД. Амікацин застосовують інтраперитонеально в дозі навантаження 25 мг/л і підтримуючій – 12 мг/л в кожному обміні при тривалому режимі в дозі 2 мг/кг 1 раз на день - при інтермітуючому. У пацієнтів із ЗФН доза повинна бути збільшена на 25% [23].

АПД/ПД асоційований перитоніт на АПД. Немає даних.

ГД. У ГД пацієнтів доза амікацину становить 50% дози для пацієнтів з нормальною функцією нирок, яка вводиться після діалізу [1]. За іншими даними - 5 мг/кг, яка вводиться після ГД і моніторинг концентрації [29].

Гібридні методи ДНЗТ. У разі застосування гібридних методів ДНЗТ, наприклад повільний

шоденний гемодіаліз, протягом 6-12 год. або більше амікацин застосовують в тій самій дозі, що й для тривалих методів ДНЗТ [1].

ТДНЗТ. При тривалій ДНЗТ (Qd=1 л/год, Quf=1 л/год) амікацин застосовується в дозі 7,5 мг 1 р/добу [1, 9, 29].

Дослідження Yamamoto та співав. (2011), вивчало фармакокінетику амікацину під час ТВВГДФ (АСН-10; Asahi Medical Co, високоефективна поліакрилнітритна мембрана (PANFLO-APF-10S) ефективною площею 1,0 м², тривалість – 6 год, швидкість потоку крові - 80 мл/хв., швидкість потоків діалізату, заміщуючого розчину і ультрафільтрації – 400 мл/год.) [31].

Результатом дослідження стала запропонована модель оптимізації інтервалу введення амікацину в дозі 10 та 20 мг/кг залежно від дози ГДФ (швидкість заміщення + швидкість ультрафільтрації) (див. таб. 5) [31].

Таблиця 5

Інтервал введення амікацину залежно від дози ТВВГДФ [21]

МІК патогену	Параметр	Доза ТВВГДФ (швидкість заміщуючого р-ну + швидкість ультрафільтрації), мл/кг/год							
		10	15	20	25	30	35	40	45
8 мг/л	Доза, мг/кг	20							
	Інтервал, год.	144	96	72	60	48	48	36	36
	С _{peak} , мг/л	68,1	67,5	66,8	65,7	65,5	63,3	64,2	62,3
	С _{min} , мг/л	4	4	4	3,6	4,1	2,6	4,1	3
4 мг/л	Доза, мг/кг	10							
	Інтервал, год.	120	72	60	48	36	36	36	24
	С _{peak} , мг/л	35,3	35,8	34,6	34,3	34,8	33,2	32,1	33,9
	С _{min} , мг/л	3,2	4,1	3,2	3,2	4,2	2,9	2,1	4,2

ГДФ. При ГДФ амікацин застосовують в дозі 5 мг/кг, яка вводиться після сеансу [29].

Амікацин застосовується внутрішньовенно або внутрішньом'язово та інтраперитонеально. Швидкість внутрішньовенного болюсного введення становить 2-3 хв., а інфузії – 30 хв. при концентрації амікацину в розчині 2,5 мг/мл. Мінімальний об'єм розведення 50 мл 0,9% розчину натрію хлориди або 5% розчин глюкози [19].

Моніторинг концентрації. При здійсненні моніторингу концентрації амікацину в крові, його доза підбирається таким чином, щоб С_{peak} не перевищувала 30 мг/л, а С_{min} була нижче 5 мг/л [29].

Ізепаміцин

Ізепаміцин застосовується лише в РОВ, при якому його доза у пацієнтів з нормальною функцією нирок і тяжкою інфекцією становить 15 мг/кг, а при менш важких інфекціях – 8 мг/кг. [1] Дози ізепаміцину у пацієнтів з порушенням функції нирок наведені в таблиці 4.

ПАПД/ПД асоційований перитоніт на ПАПД. Немає даних.

АПД/ПД асоційований перитоніт на АПД. Немає даних.

ГД. ГД збільшує кліренс ізепаміцину приблизно у 25 разів, у діалізаті визначається близько 60% введеної дози ізепаміцину [6].

Тому, у ГД пацієнтів ізепаміцин доцільно використовувати перед ГД в такій самій дозі, як і у пацієнтів з нормальною функцією нирок, а інтервал між введеннями повинен визначатись за результатами моніторингу терапевтичної концентрації [6].

Гібридні методи ДНЗТ. Немає даних.

ТДНЗТ. Дослідження Breilh і співав. (1999) вивчало фармакокінетику ізепаміцину під час ТВВГД: швидкість потоку крові – 150 мл/хв., діалізатор - Hemospal AN 69 S; (Hospal Lyon-France) з ефективною площею 0,6 м², швидкість потоку діалізату - 1000 мл/год. Середня пікова концентрація ізепаміцину при його застосуванні

в дозі 15 мг/кг становила $62,9 \pm 18,2$ мг/л. Тривалість періоду напіввидення $7,91 \pm 0,83$ год. Відповідно до результатів дослідження доза ізепаміцину 15 мг/кг є адекватною, але інтервал між введеннями повинен визначатись результатами моніторингу концентрації ізепаміцину в крові і становить близько 48-60 год [6].

ГДФ. Немає даних.

Ізепаміцин застосовують довенно або внутрішньом'язево. В/в вводять протягом 30-60 хв. в 100 мл 0,9% розчину хлориду натрію або 5% розчині глюкози [29].

Моніторинг концентрації. C_{peak} ізепаміцину повинна становити 11 мг/л, а $C_{\text{min}} < 0,3$ мг/л [29].

Нетилміцин

Доза РОВ нетилміцину у пацієнтів з нормальною функцією нирок 6,5 мг/кг на добу, що забезпечує його C_{peak} 22-30 мг/мл, а C_{min} менше 1 мг/мл. Доза нетилміцину РБВ становить 2 мг/кг кожні 8 год. При цьому його C_{peak} становить 4-10 мг/мл, а C_{min} 1-2 мг/мл [1]. За іншими даними, доза нетилміцину становить 4-7,5 мг/кг, яка може вводиться 1 раз на добу або бути розділена на 2-3 прийоми [29].

Дози нетилміцину у пацієнтів з порушенням функції нирок наведені в таблиці 3 і 4. Тяжкий перебіг інфекції вимагає збільшення дози нетилміцину, за умови моніторингу його концентрації, до 4-7,5 мг/кг 1 раз на добу (ШКФ 20-50 мл/хв.), 3-4 мг/кг кожні 24 год. (ШКФ 10-20 мл/хв.) і 2 мг/кг кожні 24 год. (ШКФ < 10 мл/хв.) [29].

ПАПД. У ПД пацієнтів нетилміцин, за умови моніторингу його концентрації, застосовується довенно в дозі 2 мг/кг через день або інтраперитонеально в дозі 7,5 - 10 мг/л, яка вводиться з кожним обміном [29]. Втрата нетилміцину з кожним літром діалізуючого розчину становить 3-4 мг на добу. Отже при внутрішньовенному застосуванні у випадку стандартного режиму ПАПД необхідно додатково вводити $4 \times 8 \text{ л} = 32$ мг нетилміцину на добу [1].

ПД асоційований перитоніт на ПАПД. Нетилміцин застосовують інтраперитонеально в дозі навантаження 8 мг/л і підтримуючій – 4 мг/л у всіх обмінах при тривалому режимі та 0,6 мг/кг 1 раз на добу - при інтермітуючому. У пацієнтів із ЗФН доза повинна бути збільшена на 25% [23].

АПД/ПД асоційований перитоніт на АПД. Немає даних.

ГД. У ГД пацієнтів доза нетилміцину становить 2 мг/кг, яка вводиться в кінці кожної діалізної сесії з обов'язковим моніторингом його концентрації [29]. За іншими даними, пацієнтам на ГД нетилміцин вводиться в дозі, що становить 50% дози для пацієнтів з нормальною функцією нирок після сеансу [1].

Гібридні методи ДНЗТ. У разі застосування гібридних методів ДНЗТ, наприклад повільний щоденний гемодіаліз, протягом 6-12 год. або більше амікацин застосовують в тій самій дозі, що й для тривалих методів ДНЗТ [1].

ТДНЗТ. Якщо застосовується ТДНЗТ ($Q_d = 0,5 - 1,8$ л/год, $Q_{\text{uf}} = 100-400$ мл/год., преділюція, $AN_{69} 0,6 \text{ м}^2$) нетилміцин призначається в дозі 2 мг/кг кожні 12 год. [9, 29].

ГДФ. У ГДФ пацієнтів доза нетилміцину становить 2 мг/кг, яка вводиться в кінці кожної діалізної сесії з обов'язковим моніторингом його концентрації [29].

Нетилміцин може застосовуватись внутрішньом'язево, інтраперитонеально або довенно болюсно (3-5 хвилин) чи у вигляді інфузії (0,5 – 2 год.) у 50-200 мл 0,9% розчину натрію хлориду або 5% глюкози. Доза розраховується до безжирової або актуальної маси тіла (береться найменший показник) [29].

Моніторинг концентрації. C_{peak} РОВ може короткочасно дорівнювати 20 - 30 мг/мл. C_{peak} РБВ сягає 12 мг/мл. Необхідно запобігати тривалому перевищенню C_{peak} рівня 16 мг/мл. C_{min} повинна становити 3 мг/л або нижче, а збільшення C_{min} до 4 мг/мл повинно бути виключено [29].

Тобраміцин

У пацієнтів з нормальною функцією нирок РОВ доза тобраміцину становить 5 мг/кг (7 мг/кг у пацієнтів в критичних станах) на добу. При цьому досягається C_{peak} 16-24 мг/мл, а C_{min} становить менше 1 мг/мл. Доза навантаження РБВ становить 2 мг/кг, а підтримуюча - 1,7 мг/кг кожні 8 годин. Цей режим дозволяє досягнути C_{peak} 4-10 мг/мл і C_{min} – 1-2 мг/мл [1].

Дози тобраміцину у пацієнтів з порушенням функції нирок наведені в таблиці 3 і 4.

ПАПД. У пацієнтів на ПАПД тобраміцин застосовується довенно в дозі 1 мг/кг [29]. При ПАПД спостерігається висока варіабельність фармакокінетики тобраміцину, тому необхідно контролювати його концентрацію в крові [1]. При цьому, враховуючи втрати 3-4 мг тобраміцину на 1 л діалізуючого розчину, при стандартному режимі ПАПД (2 л x 4 обміни = 8 л) необхідно додатково вводити 3 мг x 8 л = 24 мг/добу тобраміцину [1].

ПД асоційований перитоніт на ПАПД. Тобраміцин застосовують інтраперитонеально в дозі навантаження 8 мг/л і підтримуючій – 4 мг/л у всіх обмінах при тривалому режимі та 0,6 мг/кг 1 раз на добу - при інтермітуючому [23].

АПД. Дослідження Manley і співав. (2000) вивчало фармакокінетику тобраміцину у пацієнтів на АПД (6 л 2,5% розчину глюкози за 8 год. та 2 обміни по 2 л 2,5% р-ну глюкози з експозицією по 8 год. кожний). Тобраміцин в дозі 0,6 мг/кг вводився довенно протягом 30 хв. Середня концентрація тобраміцину в крові і діалізаті перевищувала МІК чутливих мікроорганізмів протягом

24 год. після внутрішньовенного введення, що свідчить про ефективність довенного введення тобраміцину в такій дозі для лікування ПД асоційованого перитоніту [18].

ПД асоційований перитоніт на АПД. Тобраміцин інтраперитонеально застосовують в дозі навантаження 1,5 мг/кг під час найдовшого періоду експозиції і в підтримуючі дозі - 0,5 мг/кг під час найдовшого періоду експозиції. У пацієнтів із ЗФН (добовий діурез > 100 мл) доза повинна бути збільшена на 25% [23, 18].

ГД. У ГД пацієнтів тобраміцин застосовують в дозі, що становить 50% від дози для пацієнтів з нормальною функцією нирок, яку вводять після ГД. При цьому, застосування високопоточного ГД призводить до непрогнозованої зміни концентрації нетілміцину і вимагає контролю його концентрації в крові [1]. За іншими даними, у пацієнтів на ГД тобраміцин застосовується в дозі 1 мг/кг, яка вводиться після сеансу [29].

У дослідженні Mohamed і співав. (2007) пацієнтам на ГД вводився тобраміцин в дозі 1,5 мг/кг під час перших або останніх 30 хв. сеансу. ГД тривалістю 4-4,5 год. проводився з використанням діалізату PF210H (Gambro) з синтетичною мембраною площею 2,1 м² і коефіцієнтом УФ – 85 мл/год., швидкістю потоку крові – 400 мл/хв., а діалізату – 600 мл/хв. [20].

C_{peak} тобраміцину статистично достовірно не відрізнялись при його введенні на початку чи наприкінці ГД (5,63±0,49 мг/л і 5,83±0,67 мг/л, відповідно). При цьому, C_{min} перед наступним ГД і площа під кривою були статистично достовірно нижче у пацієнтів, яким тобраміцин вводився на початку ГД (0,16±0,09 і 2,44±0,43 мг/л та 21,06±6,24 і 179,23±25,84 мг*р/л, відповідно, $p < 0,001$). Отже, застосування тобраміцину на початку ГД забезпечую таку саму ефективність, але є потенційно менш токсичним ніж звичайний режим дозування (наприкінці або після ГД), тому що забезпечує C_{min} перед діалізом < 2 мг/л і зменшує площу під кривою на 90% [20].

Гібридні методи ДНЗТ. У разі застосування гібридних методів ДНЗТ, наприклад повільний щоденний гемодіаліз, протягом 6-12 год. або більше тобраміцин застосовують в тій самій дозі, що й для тривалих методів ДНЗТ [1].

ТДНЗТ. За даними С. Ronco і співав. якщо у пацієнтів застосовується ТВВГФ/ТВВГД/ТВВГДФ ($Q_d = 1$ л/год, $Q_{uf} = 1$ л/год) тобраміцин використовують в дозі 2 мг/кг кожні 24 год. [9]. За іншими даними доза тобраміцину у пацієнтів на ТДНЗТ становить 1,5 – 2 мг/кг кожні 12-24 год. [1,29].

ГДФ. У ГДФ пацієнтів доза тобраміцину становить 1 мг/кг і вимагає контролю концентрації [29].

Тобраміцин застосовують довенно, внутрішньом'язево, інтраперитонеально та інтратрахеально (небулайзер). Довенне введення

передбачає його розведення у 50-100 мл 0,9% розчину натрію хлориду або 5% розчину глюкози і вводиться протягом 20-60 хв. 25-70% ЛЗ може видалятися при ГД [29].

Моніторинг концентрації. Через 1 годину після введення C_{peak} не повинна перевищувати 10 мг/л, а C_{min} повинна бути нижче 2 мг/л [29].

Стрептоміцин

Стрептоміцин застосовують при лікуванні туберкульозу в комбінації з іншими препаратами, разом з доксицикліном - при бруцельозі та при ентерококковому ендокардиті [29].

Доза РОВ у пацієнтів з нормальною функцією нирок віком молодших 40 років та вагою більше 50 кг становить 15 мг/кг (максимум 1 г) щодня або 3 рази на тиждень. У пацієнтів віком старших 40 років та вагою менше 50 кг – 0,5 – 0,75 г щодня або по 0,75 г 3 рази на тиждень [29]. Такий режим забезпечує C_{peak} в крові на рівні 56-64 мкг/мл і $C_{min} < 1$ мкг/мл [1]. РБВ доза стрептоміцину становить 7,5 мг/кг кожні 12 годин, що забезпечує $C_{peak} - 16-24$ мкг/мл, а $C_{min} - 1$ мкг/мл [1].

Дози стрептоміцину у пацієнтів з порушеною функцією нирок наведені в таблиці 3 і 4.

ПАПД. За умови ПАПД спостерігається висока варіабельність фармакокінетики стрептоміцину, тому необхідно контролювати його концентрацію в крові [1]. У ПАПД пацієнтів довенно стрептоміцин застосовують в дозі 3 мг/кг кожні 72-96 год. [1, 29]. При цьому, враховуючи втрати 20-40 мг стрептоміцину на 1 л діалізуючого розчину, при стандартному режимі ПАПД (2 л x 4 обміни = 8 л) необхідно додатково вводити 20 мг x 8 л = 160 мг/добу стрептоміцину [1].

ПД асоційований перитоніт на ПАПД. Немає даних.

АПД / ПД асоційований перитоніт на АПД. Немає даних.

ГД. У ГД пацієнтів доза стрептоміцину становить 50% дози для пацієнтів з нормальною функцією нирок, яка вводиться після діалізу або така сама доза, як для пацієнтів з нормальною функцією нирок, яка вводиться кожні 72-96 год. [1,29].

Гібридні методи ДНЗТ. У разі застосування гібридних методів ДНЗТ, наприклад повільний щоденний гемодіаліз, протягом 6-12 год. або більше стрептоміцин застосовують в тій самій дозі, що й для тривалих методів ДНЗТ.

ТДНЗТ. У такому разі стрептоміцин застосовується в дозі 15 мг/кг кожні 24-72 год. [1,29].

ГДФ. Така сама доза, як для пацієнтів з нормальною функцією нирок, яка вводиться кожні 72-96 год. [29].

Стрептоміцин застосовують довенно або внутрішньом'язево. Для в/в введення розчиняють в 100 мл 0,9% розчину натрію хлориду або 5% розчині глюкози і вводять протягом 30 - 60 хв. [29].

Моніторинг концентрації. Через 1 годину після введення C_{peak} в крові не повинна перевищувати рівень 15-40 мг/л (у пацієнтів з порушенням функції нирок – 20-25 мг/л), а C_{min} повинна бути менше 1 мг/л [29].

Таким чином, АГ – ефективні антибіотики, які найчастіше застосовуються для лікування інфекцій, що викликані Гр- бактеріями. Забезпечення ефективної і безпечної антимікробної терапії АГ є значною клінічною проблемою особливо у пацієнтів ВІТ з сепсисом і гострим пошкодженням нирок.

ВИСНОВКИ:

1. Визначення дози АГ має базуватись не тільки на функції нирок, методі та параметрах ДНЗТ, безжировій масі тіла, але й на важкості інфекційного процесу.
2. РОВ АГ є ефективнішим і безпечнішим порівняно з РБВ у пацієнтів як нормальною функцією нирок, так і в разі її зниження.
3. Застосування гентаміцину та тобраміцину, а ймовірно й усіх АГ, перед ГД або на його початку є ефективнішим і безпечнішим порівняно з традиційним введенням після ГД сесії.
4. Збільшення дози АГ на 25% у пацієнтів з нирковою недостатністю і ЗФН збільшує ризик розвитку токсичності і небажаних подій.
5. Застосування АГ вимагає співвідношення їх доз та інтервалу між введеннями з розкладом і параметрами ДНЗТ.
6. Враховуючи обмеження наявних рекомендацій із дозування АГ моніторинг їх концентрації залишається єдиним способом, що гарантує їх ефективне і безпечне використання.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Справочник Сэнфорда по противомикробной терапии. / Гилберт Д.Н., Мёллеринг-младш. Р.К., Элиопулос Дж.М., Чэмберс Г.Ф., Сааг М.С., // Украинский медицинский вестник. – Киев. – 2012.
2. Aminoglycoside antibiotics from chemical biology to drug discovery / Ed. by Dov P. Arya // John Wiley and Sons. Inc. – 2007.
3. *Baciewicz A.M.* Aminoglycoside-associated nephrotoxicity in the elderly / *Baciewicz A.M., Sokos D.R., Cowan R.I.* // *Ann. Pharmacother.* – 2003. – V.37. – P.182–186.
4. *Barclay M.L.* Once daily aminoglycoside therapy. Is it less toxic than multiple daily doses and how should it be monitored? / *Barclay M.L., Kirkpatrick C.M., Begg E.J.* // *Clin. Pharmacokinet.* – 1999. – V.36. – P.89–98.
5. *Blaser J.* Comparative study with enoxacin and netilmicin in a pharmacodynamic model to determine importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bactericidal activity and emergence of resistance / *Blaser J., Stone B.B., Groner M.C., Zinner S.H.* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1987. – V. – 31. – P.1054–1060.
6. *Breilh D.* Pharmacokinetics of Isepamicin during Continuous Venovenous Hemodiafiltration / *Breilh D., Allaouchiche B., Jaumain H.L.N., Treau P.B., Chassard D., Malbec I., Ducint D., Saux M.-C.* // *Antimicrobial agents and chemotherapy.* – 1999. – P.2409–2411.
7. *Craig W.A.* Pharmacodynamics of amikacin in vitro and in mouse thigh and lung infections / *Craig W.A., Redington J., Ebert S.C.* // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1991. – V.27. – P.29–40.
8. *Craig W.A.* Pharmacokinetic pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men / *Craig W.A.* // *Clin. Infect. Dis.* – 1998. – V.26. – P.1–10.
9. *Critical Care Nephrology.* / *C. Ronco et al.* // 2nd Edition. – 2009.
10. *Daikos G.L.* Adaptive resistance to aminoglycoside antibiotics from first-exposure downregulation / *Daikos G.L., Jackson G.G., Lolans V.T., Livermore D.M.* // *J. Infect. Dis.* – 1990. – V. – 162 – P. 414–420.
11. *Dang L.* Development of a semimechanistic model to describe the pharmacokinetics of gentamicin in patients receiving hemodialysis / *Dang L., Duffull S.* // *J. Clin. Pharmacol.* – 2006. – V.46. – P.662–673.
12. *Falagas M.E.* The role of aminoglycosides in combination with a beta-lactam for the treatment of bacterial endocarditis: a meta-analysis of comparative trials / *Falagas M.E., Matthaiou D.K., Bliziotis I.A.* // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2006. V.57. – P.639–647.
13. *Gavalda J.* Efficacy of ampicillin combined with ceftriaxone and gentamicin in the treatment of experimental endocarditis due to *Enterococcus faecalis* with no high-level resistance to aminoglycosides / *Gavalda J., Onrubia P.L., Gomez M.T., et al.* // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2003. – V.52. – P.514–517.
14. *Graham A.C.* Extended-interval aminoglycosid dosing for treatment of enterococcal and staphylococcal osteomyelitis / *Graham A.C., Mercier R.C., Achusim L.E., et al.* // *Ann. Pharmacother.* – 2004. – V.38. – P.936–941.
15. *Gudmundsson S.* The post-antibiotic effect of antimicrobial combinations in aneutropenic murine thigh infection model / *Gudmundsson S., Einarsson S., Erlendsdottir H., Moffat J., Bayer W., Craig W.A.* // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1993. – V.31. – P.177–191.
16. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) / Acute Kidney Injury Work Group // KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney inter., Suppl.* – 2012. – V.2. – P.1–138.
17. *Kiel P.J.* An evaluation of amikacin nephrotoxicity in the hematology/oncology population / *Kiel P.J., Lo M., Stockwell D., et al.* // *Am. J. Ther.* – 2008. – V.15. – P.131–136.
18. *Manley H.J.* Pharmacokinetics of Intermittent Intravenous Cefazolin and Tobramycin in Patients

- Treated with Automated Peritoneal Dialysis / Manley H.J., Bailie G.R., Frye R., Hess L.D., McGoldrick M.D. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2000. – V.11. – P.1310–1316.
19. Minimum Infusion Volumes for Fluid Restricted Critically Ill Patients, / UKCPA Critical Care Group // 3rd edition. – 2006.
20. *Mohamed O.H.K.* Administration of Tobramycin in the Beginning of the Hemodialysis Session: A Novel Intradialytic Dosing Regimen / Mohamed O.H.K., Wahba I.M., Watnick S., Earle S.B., Bennett W.M., Ayres J.W., Munar M.Y. // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – V.2. – P.694-699.
21. *O'Shea S.* Aminoglycosides in Hemodialysis Patients: Is the Current Practice of Post Dialysis Dosing Appropriate? / O'Shea S., Duffull S., Johnson D. W. // *Seminars in Dialysis* – 2009. – V. 22. – N. 3 – P. 225–230.
22. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2005 update. / Piraino B., Bailie G.R., Bernardini J., et al. // *Peritoneal Dialysis International* – 2005. – V.25. – P. 107–131.
23. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. / Kam-Tao Li P., Chun Szeto C., Piraino B., Bernardini J., Figueiredo A.E., Gupta A., Johnson D.W., Kuijper E.J., Lye Wai-Ch., Salzer W., Schaefer F., Struijk D.G. // *Perit. Dial. Int.* – 2010. – V.30. – P.393–423.
24. *Roberts J.A.* DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients: a multi-centre point of prevalence study to determine whether contemporary antibiotic dosing for critically ill patients is therapeutic / Roberts J.A., De Waele J.J., Dimopoulos G., Koulenti D., Martin C., Montravers P., Rello J., Rhodes A., Starr T., Wallis S.C., Lipman J. // *BMC Infectious Diseases.* – 2012. – V.12. – P.152.
25. *Roberts J.A.* Using Population Pharmacokinetics To Determine Gentamicin Dosing during Extended Daily Diafiltration in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury / Roberts J.A., Field J., Visser A., Whitbread R., Tallot M., Lipman J., Kirkpatrick C.M. J. // *Antimicrobial agents and chemotherapy.* – 2010. – V.54. – N.9. – P.3635–3640.
26. *Rybak M.J.* Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. / Rybak M.J., Abate B.J., Kang S.L., Ruffing M.J., Lerner S.A., Drusano G.L. // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1999. – V.43. – P.1549–1555.
27. *Shekar K.* ASAP ECMO: Antibiotic, Sedative and Analgesic Pharmacokinetics during Extracorporeal Membrane Oxygenation: a multi-centre study to optimise drug therapy during ECMO / Shekar K., Roberts J.A., Welch S., Buscher H., Rudham S., Burrows F., Ghassabian S., Wallis S.C., Levkovich B., Pellegrino V., McGuinness S., Parke R., Gilder E., Barnett A.G., Walsham J., Mullany D.V., Fung Y.L., Smith M.T., Fraser J.F. // *BMC Anesthesiology.* – 2012. – V.12. – P.29.
28. *Sowinski K.M.* Influence of Hemodialysis on Gentamicin Pharmacokinetics, Removal During Hemodialysis, and Recommended Dosing / Sowinski K.M., Magner S.J., Luckisiri A., Scott M.K., Hamburger R.J., Mueller B.A. // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – V.3. – P.355–361.
29. *The Renal Drug Handbook Third Edition* / Ashley C., Currie A. // Radcliffe Publishing Ltd. – 2009.
30. *Varghese J.M.* Pharmacokinetics of Intraperitoneal Gentamicin in Peritoneal Dialysis Patients with Peritonitis (GIPD Study) / Varghese J.M., Roberts J.A., Wallis S.C., Boots R.J., Healy H., Fassett R.G., Lipman J., Ranganathan D. // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2012. – V.7. – P.1249–1256.
31. *Yamamoto T.* Proposal of a Pharmacokinetically Optimized Dosage Regimen of Antibiotics in Patients Receiving Continuous Hemodiafiltration / Yamamoto T., Yasuno N., Katada S., Hisaka A., Hanafusa N., Noiri E., Yahagi N., Fujita T., Suzuki H. // *Antimicrobial agents and chemotherapy.* – 2011. – V.55. – N.12. – P. 5804–5812.

Надійшла до редакції 12.08.2013
Прийнята до друку 20.08.2013