

УДК 615.33.015.3.035:616.61

Правила дозирования антибиотиков у пациентов с нарушенной функцией почек

Большинство препаратов частично или полностью выделяется через почки. У пациентов с нарушенной функцией почек часто требуется изменять режим дозирования многих антимикробных препаратов. Необходимость коррекции дозы и режима введения определяется функцией почек. Одной из основных функциональных характеристик почек является клубочковая (гломерулярная) фильтрация, которую можно оценить по клиренсу креатинина. В данной статье приведены реко-

мендации по дозированию наиболее часто применяемых антимикробных препаратов в зависимости от клубочковой фильтрации. Также рассматриваются правила дозирования основных антимикробных препаратов при гемо- и перитонеальном диализе.

Ключевые слова: антибиотики, антимикробные препараты, почечная недостаточность, функция почек, гемодиализ, перитонеальный диализ.

Dosage of antibiotics in patients with renal impairment

L.S. Stratchounski, N.N. Sudilovskaja, A.N. Schevelev

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical Academy

Most drugs and their metabolites are partly or completely excreted by kidneys. Thus in patients with renal impairment it is often crucial to modify antibiotic dosage regimens accordingly to the renal function tests. One of the main characteristics is glomerular filtration rate that can be estimated on the base of creatinine clearance. This

article provides the guidelines for dose and regimen adjustment of the most frequently prescribing antibiotics. Principles of antibiotic usage in patients on haemo- and peritoneal dialysis are also discussed.

Key words: antimicrobials, renal impairment, renal function, haemodialysis, peritoneal dialysis.

Как известно, большинство антибактериальных препаратов частично или полностью выделяется через почки путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. У пациентов с нарушенной функцией почек часто требуется изменять режим дозирования (дозу и/или интервал) многих антибактериальных препаратов. Однако это не относится

к таким препаратам, как азитромицин, амфотерицин В, диригтромицин, доксициклин, итраконазол, клиндамицин, оксациллин, рифампицин, хлорамфеникол, цефтриаксон.

Необходимость коррекции дозы и режима введения определяется функцией почек. Одна из основных функциональных характеристик почек – клубочковая (гломерулярная) фильтрация, которую можно оценить по клиренсу креатинина (КК).

Существуют различные способы определения КК исходя из концентрации креатинина в сы-

воротке крови. Разработаны специальные формулы, по которым с учетом массы тела, возраста и пола пациента можно рассчитать КК у взрослых пациентов.

Наиболее известными и фактически общепризнанными являются формулы Кокрофта и Голта (Cockcroft & Gault) [5]. Для расчета КК по формулам Кокрофта и Голта необходимо знать только один биохимический параметр – уровень креатинина в сыворотке крови, определение которого возможно в любой лаборатории. Поскольку в России принято определять креатинин в мкмоль/л,

Контактный адрес:

Страчунский Леонид Соломонович
214019, Смоленск, а/я 5
Факс: (0812) 61-1294
Эл. почта: str@antibiotic.ru

Авторский коллектив:

Л.С. Страчунский, Н.Н. Судилова, А.Н. Шевелев (*Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии*)

Таблица 1. Ориентировочное определение клиренса креатинина [1]

Концентрация креатинина в сыворотке крови		Клиренс креатинина, мл/мин
мг%	мкмоль/л	
<2	<177	>40
2–4	177–354	20–40
4–8	354–707	10–20

Таблица 2. Дозирование аминогликозидных антибиотиков у пациентов с почечной недостаточностью

Традиционный режим введения аминогликозидов [3]					
Препарат	T ^{1/2} (ч), в норме / ПН*	Клиренс креатинина, мл/мин			
		< 50	10–20	> 10	
Амикацин	1,4–2,3/ 17–150	60–90% каждые 12 ч	30–70% каждые 12–18 ч	20–30% каждые 24–48 ч	
Гентамицин	2–3/20–60	60–90% каждые 12 ч	30–70% каждые 12 ч	20–30% каждые 24–48 ч	
Тобрамицин	2–3/20–60	60–90% каждые 12 ч	30–70% каждые 12 ч	20–30% каждые 24–48 ч	
Нетилмицин	2–3/35–72	50–90% каждые 12 ч	20–60% каждые 12 ч	10–20% каждые 12 ч	
Стрептомицин	2–3/30–80	50% каждые 24 ч	50% каждые 24–72 ч	50% каждые 72–96 ч	

Однократное введение аминогликозидов [4]							
КК**, мл/мин	> 80	от 60 до 80	от 40 до 60	от 30 до 40	от 20 до 30	от 10 до 20	< 10
Препарат	Одна доза через 24 ч, мг/кг				Одна доза через 48 ч, мг/кг		
Гентамицин } Тобрамицин }	5,1	4,0	3,5	2,5	4,0	3,0	2,0
Амикацин } Канамицин } Стрептомицин }	15,0	12,0	7,5	4,0	7,5	4,0	3,0
Нетилмицин	6,5	5,0	4,0	2,0	3,0	2,5	2,0

* ПН – почечная недостаточность, ** КК – клиренс креатинина.

приводим адаптированный для нашей страны вариант этих формул:

для мужчин

$$КК = \frac{[140 - \text{возраст (лет)}] \times \text{масса тела (кг)}}{\text{Креатинин сыворотки (мкмоль/л)} \times 0,8};$$

для женщин

$$КК = \frac{[140 - \text{возраст (лет)}] \times \text{масса тела (кг)}}{\text{Креатинин сыворотки (мкмоль/л)} \times 0,8} \times 0,85.$$

Приведенные формулы применимы для пациентов с нормальной или сниженной массой тела. У пациентов с ожирением КК рассчитывается по тем же формулам, но вместо фактической используется должностная масса тела. В повседневной

клинической практике во многих случаях для ориентировочной оценки уровня КК можно использовать данные, представленные в табл. 1.

В педиатрической практике для расчета КК используется другая формула – формула Шварца (Schwarz) [6]:

для детей

$$КК = \frac{\text{Длина тела (см)}}{\text{Креатинин сыворотки (мкмоль/л)} \times 11,3} \times k,$$

где k – возрастной коэффициент пересчета:

- 0,33 – недоношенные новорожденные в возрасте до 2 лет;
- 0,45 – доношенные новорожденные в возрасте до 2 лет;

- 0,55 – дети в возрасте 2–14 лет;
- 0,55 – девочки старше 14 лет;
- 0,70 – мальчики старше 14 лет.

Как известно, всем пациентам при назначении аминогликозидных антибиотиков (гентамицин, тобрамицин, нетилмицин, амикацин), обладающих потенциальным ото- и нефротоксическим действием, желательным проводить мониторинг сывороточной концентрации данных препаратов. Поэтому на изменение дозирования и режима введения аминогликозидов у пациентов с почечной недостаточностью необ-

Таблица 3. Дозирование антибиотиков у пациентов с почечной недостаточностью [2]

Препарат	Разовая доза, г	Интервал дозирования, ч			
		Клиренс креатинина, мл/мин			
		>80	80–50	50–10	<10
1	2	3	4	5	6
Пенициллины					
Азлоциллин	2,0–4,0	4–6	4–6	8	12
Амоксициллин	0,25–0,5	8	8	8–12	12–24
Амоксициллин/ клавуланат	0,25–0,5	8	8	12	12–24
Ампициллин	0,5–2,0	4–6	4–6	8	12
Ампициллин/ суль- бактам	0,75–3,0	6–8	6–8	8–12	24
Бензилпенициллин	1–4 млн ЕД	4–6	4–6	4–6	4–6 (0,5–2,0 млн ЕД)
Бензилпенициллин/ новокаиновая соль	0,6–1,2 млн ЕД	12	12	12	12
Мезлоциллин	3,0–4,0	4–6	4–6	8	8 (2,0 г)
Оксациллин	0,5–2,0	4–6	4–6	4–6	4–6
Пиперациллин	3,0–4,0	4–6	4–6	8	12
Пиперациллин/ тазобактам	2,5–4,5	6–8	6–8	8	8–12
Тикарциллин/ клавуланат	3,2–5,2	6–8	6–8	8–12 (3,2 г)	12 (1,6 г)
Феноксиметил- пенициллин	0,25–0,5	6	6	6	6
Пероральные цефалоспорины					
Цефадроксил	0,5–1,0	12–24	12–24	12–24 (0,5 г)	36 (0,5 г)
Цефаклор	0,25–0,5	8	8	8	8
Цефалексин	0,25–1,0	6	6	8–12	24–48
Цефиксим	0,4	24	24	24 (0,3 г)	48
Цефподоксим проксетил	0,1–0,4	12	12	24	24
Цефуроксим аксетил	0,125–0,5	12	12	12	24 (0,25 г)
Парентеральные цефалоспорины					
Цефазолин	0,5–2,0	8	8	8–12 (0,5–1,0 г)	12–24 (0,5–1,0 г)
Цефамандол	0,5–2,0	4–8	6	8	12 (0,5–1,0 г)
Цефепим	1,0–2,0	12	12	24	48
Цефокситин	1,0–2,0	6–8	8–12	12–24	12–48 (0,5–1,0 г)
Цефотаксим	0,5–2,0	8–12	8–12	12–24	24
Цефтазидим	1,0–2,0	8–12	8–12	12–24	24–48
Цефтизоксим	1,0–3,0	6–8	8 (0,5–1,5 г)	12 (0,25–1,0 г)	24 (0,5 г)
Цефтриаксон	0,5–2,0	24	24	24	24
Цефуроксим	0,75–1,5	8	8	8–12	24 (0,75 г)
Монобактамы					
Азтреонам	1,0–2,0	6	8–12	12–24	24
Карбапенемы					
Имипенем	0,5–1,0	6–8	6–8 (0,5 г)	8–12 (0,5 г)	12 (0,5 г)
Меропенем	0,5–1,0	8	8	12	24

1	2	3	4	5	6
Тетрациклины					
Доксициклин	0,1	12	12	12	12
Миноциклин	0,1	12	12	12	12
Окситетрациклин	0,25–0,5	6	6	Используется доксициклин	
Тетрациклин	0,25–0,5	6	6		
Макролиды					
Азитромицин*	0,5	Без изменений			
Кларитромицин	0,25–0,5	12	12	12-24	24
Рокситромицин	0,15	12	12	12	12
Эритромицин:					
основание	0,25–0,5	6	6	6	6
стеарат	0,25–0,5	6	6	6	6
этилсукцинат	0,4	6	6	6	6
лактобионат	0,5–1,0	6	6	6	6
Линкосамиды					
Клиндамицин	0,15–0,3	6	6	6	6
Фторхинолоны					
Левифлоксацин внутрь	0,25–0,5	24	24	24 (0,25 г)	24 (0,125 г)
Левифлоксацин внутривенно	0,5	24	24	24 (0,25 г)	24 (0,125 г)
Ломефлоксацин	0,4	24	24	24 (0,2)	–
Норфлоксацин	0,4	12	12	24	24
Офлоксацин внутрь	0,2–0,4	12	12	24	24 (0,1–0,2 г)
Офлоксацин внутривенно	0,2–0,4	12	12	24	24 (0,1–0,2 г)
Пефлоксацин	0,8				
Ципрофлоксацин внутри	0,25–0,75	12	12	12 (0,25 г)	24
Ципрофлоксацин внутривенно	0,2–0,4	12	12	12 (0,25 г)	24
Другие антибиотики					
Ванкомицин	15 мг/кг	12	Дозируется по формуле		
Ко-тримоксазол**	2–5 мг/кг	6-12	18	24	Не применяют
Метронидазол	0,25–0,5	8	8	8	8
Тейкопланин	0,4	24	48	48	72
Фузидиевая кислота	0,5–1,0	8	8	8	8
Хлорамфеникол	0,25–0,75	6	6	6	6
Противогрибковые препараты					
Амфотерицин В	0,03–0,07	24	24	24	24-36
Итраконазол	0,2–0,6	24	24	24	24
Кетоконазол	0,2	12	12	12	12
Миконазол	0,6–0,8	12	12	12	12
Флуконазол	0,2–0,4	24	24	24 (0,2 г)	48 (0,2 г)
Флуцитозин	2,5	6	6	24 (2,5 г)	48 (2,0 г)

1	2	3	4	5	6
Противовирусные препараты					
Ремантадин	0,1	12	12	12	24 (0,1)
Ацикловир	5–10 мг/кг	8	8	12 (5–7,5 мг/кг)	24 (5–7,5 мг/кг)
Валацикловир	1,0	8	8	12–24	24 (0,5 г)
Ганцикловир	5 мг/кг	12	12–24	24 (3 мг/кг)	24 (1,5 мг/кг)
Зидовудин	0,2	8	8	8	12 (0,1 г)
Индинавир	0,8	8		Нет данных	
Ламивудин	0,15	12	12	24 (0,1–0,15 г)	24 (0,025–0,05 г)
Невирапин	0,2–0,4	24		Нет данных	
Нельфинавир	0,75	8		«	
Ритонавир	0,6	12		«	
Сангвинавир	0,6	8		«	
Ставудин	0,03–0,04	12	12	12 (0,015–0,02 г)	24 (0,015–0,02 г)
Фамцикловир	0,5	8	8	12–48 (0,25–0,5 г)	48 (0,25 г)
Фоскарнет	60 мг/кг	8	8–12	12 (30 мг/кг)	24 (30 мг/кг)
Цидофовир	5 мг/кг	7 дней	7 дней	7 дней (0,5–2,0 мг/кг)	7 дней (0,5 мг/кг)

* Азитромицин назначается обычно трехдневным курсом по 500 мг 1 раз в сутки.

** Ко-тримоксазол дозируется по триметоприму.

Таблица 4. Дозирование антибиотиков при диализе [2]

Препарат	Доза после гемодиализа, г	Доза во время перитонеального диализа, г	Интервал дозирования во время перитонеального диализа, ч
1	2	3	4
Пенициллины			
Азлоциллин	2,0–4,0	2,0–4,0	–
Амоксициллин	0,25–0,5	0,25	12
Амоксициллин/клавуланат	0,25	0,25	12
Ампициллин	0,5–2,0	0,25–0,5	12
Ампициллин/сульбактам	3,0	–	–
Бензилпенициллин	0,5 млн ЕД	0,5 млн ЕД	6
Мезлоциллин	2,0–3,0	3,0	12
Оксациллин	0,5–2,0	0,5–2,0	–
Пиперациллин	1,0	3,0	8
Пиперациллин/тазобактам	2,5	2,5	8
Тикарциллин/клавуланат	3,2	3,2	12
Феноксиметилпенициллин	0,25	–	–
Оральные цефалоспорины			
Цефаклор	0,25–0,5	–	–
Цефадроксил	0,5–1,0	–	–
Цефалексин	0,25–1,0	–	–
Цефиксим		Не применяется	
Цефподоксим-проксетил	0,1–0,4	–	–

1	2	3	4
Цефуроксим-аксетил	0,25–0,5	–	–
Парентеральные цефалоспорины			
Цефамандол	0,5–1,0	–	–
Цефазолин	0,5–1,0	0,5	12
Цефепим	1,0–2,0	1,0–2,0	48
Цефотаксим	0,5–2,0	–	–
Цефокситин	1,0–2,0	–	–
Цефтазидим	1,0	0,5	24
Цефтизоксим	1,0–2,0	3,0	48
Цефтриаксон	0,5–2,0	0,5–2,0	24
Цефуроксим	0,75	–	–
Монобактамы			
Азтреонам	1,0	1,0	24
Карбапенемы			
Имипенем	1,0	–	–
Меропенем	1,0	–	–
Аминогликозиды, мг/кг			
Амикацин	2,5–75	2,5	24
Гентамицин	1,0–1,7	1 мг на 2 л диализата	–
Нетилмицин	2,0	–	–
Стрептомицин	7,5	–	–
Тобрамицин	1,0	1 мг на 2 л диализата	–
Тетрациклины			
Доксициклин	0,1	0,1	–
Миноциклин	0,1	0,1	0,1
Макролиды			
Азитромицин	0,5	0,5	–
Рокситромицин	0,15	0,15	–
Эритромицин:			
основание	0,25–0,5	0,25–0,5	–
стеарат	0,25–0,5	0,25–0,5	–
этилсукцинат	0,4	0,4	–
лактобионат	0,5–1,0	0,5–1,0	–
Линкосамиды			
Клиндамицин	0,15–0,3	0,15–0,3	–
Фторхинолоны			
Левифлоксацин внутрь	0,125	0,125	24
Левифлоксацин внутривенно	0,125	0,125	24
Офлоксацин внутрь	0,1	0,1	24
Офлоксацин внутривенно	0,1	0,1	24
Ципрофлоксацин внутрь	0,25	0,5	6
Ципрофлоксацин внутривенно	0,20	50 мг на 1 л диализата	6
Другие антибиотики			
Ванкомицин	1,0 в неделю	0,5–1,0 в неделю	–

1	2	3	4
Тейкопланин	0,8, а затем 0,4 в неделю	20 мг на 1л диализата	–
Ко-тримоксазол	2–5 мг/кг	2–5 мг/кг	48
Метронидазол	0,25–0,5	0,25–0,5	–
Хлорамфеникол	0,25–0,75	0,25–0,75	–
Противогрибковые препараты			
Амфотерицин В	0,03–0,07	–	–
Интраконазол	0,2–0,6	0,2–0,6	–
Кетоконазол	0,2	0,2	–
Миконазол	0,6–0,8	0,6–0,8	–
Флуконазол	0,2	–	–
Флуцитозин	2,5	–	–
Противовирусные препараты			
Ацикловир	5–10 мг/кг	–	–
Зидовудин	0,1	0,1	12

ходимо обратить особое внимание. Следует отметить, что в большинстве случаев аминогликозиды рекомендуется вводить 1 раз в сутки (табл. 2).

Так как различные препараты могут иметь различные пути элиминации, то не представляется возможным создать единые правила дозирования антибиотиков при почечной недостаточности. Так, например, ко-тримоксазол не следует использовать при тяжелой почечной недостаточности (КК <15 мл/мин), при КК >15 мл/мин назначается $1/2$ суточной дозы; фармакокинетические параметры офлоксацина и левофлоксацина значительно изменя-

ются при нарушенной функции почек (период полувыведения увеличивается в 4–5 раз), в то время как грепафлоксацин выделяется преимущественно через желудочно-кишечный тракт и режим его дозирования у пациентов с почечной недостаточностью не изменяется. Рекомендации по дозированию антибиотиков в зависимости от функции почек приведены в табл. 3.

Дозирование антибиотиков при гемодиализе и перитонеальном диализе

При антибактериальной терапии у пациентов, находящихся на гемо- или перитонеальном диа-

лизе, предпочтение следует отдавать препаратам с низкой способностью к кумуляции. Так как большинство антибиотиков выводится из организма при диализе, то, как правило, их следует назначать в конце данной процедуры (не удаляются при диализе клиндамицин, фузидиевая кислота, ванкомицин).

Необходимо обращать внимание на то, что при диализе в редких случаях антибиотики могут частично возвращаться обратно в плазму, что зависит от свойств диализующих мембран. Рекомендации по дозированию антибиотиков при проведении диализа приведены в табл. 4.

Л и т е р а т у р а

1. Amsden G.W., Schentag J.J. Tables of antimicrobial agent pharmacology. In: Mandell G.L., Bennet J.E., Dolin R., eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. New York: Churchill Livingstone; 2000. p.566-89.
2. Kampf D. Dosierungstabellen bei Niereninsuffizienz. In: Heizmann, W.R., Trautmann, M., Marre, R.,

- eds. Antiinfektiose Chemotherapie. Stuttgart: WVG;1996. p.443-53.
3. Gilbert D.N., Moellering R.C., Sande M.A. Dosage of antimicrobial drugs in adult patients with renal impairment. In: The Sanford Guide to Antimicrobial Chemotherapy. 28th ed. Vienna: Antimicrobial Therapy Inc.; 1999. p.117-21.
4. Bartlett J.G. In: Bartlett J.C., editor Pocket Book of Infectious Disease Therapy. Baltimore: Williams &

- Wilkins; 1997. p.60-77.
5. Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976;16:31-41.
6. Schwartz G.J., Haycock G.B., Edalman C.M., Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. Pediatrics 1976;58:259-63.