

Согласованная позиция Совета Экспертов

Назначение и выбор доз антибактериальных препаратов у лиц с выраженной коморбидностью

Авторы: С.К. Зырянов (Москва), Е.А. Ушкалова (Москва), Р.С. Козлов (Смоленск), А.С. Колбин (Санкт-Петербург), А.П. Переверзев (Москва), А.В. Дехнич (Смоленск)

Список сокращений и условных обозначений

АБП	антибактериальный препарат
ККр	клиренс креатинина
Кр	креатинин
ЛС	лекарственное средство
НР	нежелательная реакция
ОПП	острое повреждение почек
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
ХБП	хроническая болезнь почек
ХПН	хроническая почечная недостаточность
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Почечная недостаточность — синдром нарушения всех функций почек, приводящий к расстройству водного, электролитного, азотистого и других видов обмена. Различают острую и хроническую почечную недостаточность. Диагностика и классификация ХПН в настоящий момент основывается предложенной в 2002 году Национальным Почечным Фондом (K/DOQI) концепции хронической болезни почек (наднозологическое понятие, объединяющее всех пациентов с сохраняющимися в течение 3 и более месяцев признаками повреждения почек и/или снижением их функции), позволившей разделить всех больных с ХПН, в зависимости от расчетного показателя скорости клубочковой фильтрации - СКФ и уровня альбуминурии на 5 стадий, которые делятся на оптимальную (незначительно повышенную), высокую и очень высокую в зависимости от степени выраженности альбуминурии.

Классификация ХБП по уровню СКФ

Стадия	Уровень СКФ (мл/мин/1,73м ²)	Описание
C1	>90	Высокая или оптимальная*
C2	60-89	Незначительно сниженная*
C3a	45-59	Умеренно сниженная
C3b	30-44	Существенно сниженная
C4	15-29	Резко сниженная
C5	<15	Терминальная почечная недостаточность (Д/Т)**

Индексация ХБП по уровню альбуминурии

Показатель, метод оценки	Индексация по степени	Оптимальная или незначительно повышенная (A1)	Высокая (A2)	Очень высокая (A3)
Альбумин в моче				
СЭА (мг/сут)		<30	30-300	>300
Ал/Кр мочи (мг/г)		<30	30-300	>300
Ал/Кр мочи (мг/ммоль)		<3	3-30	>30
Общий белок в моче				
СЭБ (мг/сут)		<150	150-500	>500
Об/Кр мочи (мг/г)		<150	150-500	>500
Об/Кр мочи (мг/ммоль)		<15	15-50	>50

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Печёночная недостаточность — комплекс симптомов, характеризующийся нарушением одной или нескольких функций печени, появляющийся вследствие повреждения её паренхимы.

Классификация

1. По течению заболевания

- Острая
- Хроническая

2. По стадиям

- I начальная (компенсированная)
- II выраженная (декомпенсированная)
- III терминальная (дистрофическая) заканчивающаяся печеночной комой.
- IV печеночная кома

Патофизиологические изменения у пациентов с циррозом печени и их влияние на фармакокинетику ЛС представлены в табл.

Табл.1. Патофизиологические изменения у пациентов с циррозом печени и их влияние на фармакокинетику ЛС

Патофизиологический фактор	Влияние на фармакокинетику/фармадинамику ЛС
Снижение печеночного кровотока/низкий захват гепатоцитами и портосистемное шунтирование	Более высокая биодоступность/повышение уровня в сыворотке крови
Гипоальбуминемия	Снижение связывания с белками плазмы (повышение сывороточных концентраций несвязанного препарата), существенное изменение распределения гидрофильных ЛС и, особенно, ЛС с

	высокой (>90%) степенью связывания с белками плазмы
Асцит/отек	Повышение объема распределения гидрофильных ЛС
Нарушение экскреции желчи	Повышение сывороточных концентраций ЛС
Портальная гастропатия	Изменение (повышение или снижение) всасывания ЛС
Снижение метаболической активности изоферментов цитохрома Р450	Снижение метаболизма /клиренса при первом проходе через печень
Нарушение почечной экскреции	Повышение сывороточных концентраций ЛС

Последствия изменений фармакокинетики особенно опасны при применении ЛС с узким терапевтическим индексом, для таких препаратов регуляторными органами рекомендуется проведение предрегистрационных фармакокинетических исследований с последующим внесением соответствующей информации в инструкции по медицинскому применению.

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Согласно современным рекомендациям с целью диагностики и классификации ХБП необходимо определение СКФ, которая может быть измерена клиренсовыми методами либо рассчитана при помощи специальных формул по концентрации в сыворотке крови креатинина или других веществ, которые выводятся из организма путем клубочковой фильтрации. Расчетный метод определения СКФ является предпочтительным для широкой практики как более простой и доступный.

Из формул, используемых для расчета СКФ (Кокрофта-Голта, MDRD, CKD-EPI, CKD-EPI_{креатинин-цистатин С.}) у взрослых, на сегодняшний день наиболее популярной является формула CKD-EPI, в которой учитываются раса, пол, возраст, креатинин сыворотки. Расчет СКФ по этой формуле по сравнению с другими формулами (Кокрофта-Голта, MDRD) дает результаты, наиболее точно сопоставимые с данными, полученными при оценке клиренса ^{99m}Tc-DTPA, в том числе и при сохранной функции почек. Нужный вариант формулы выбирается в зависимости от расы, пола и уровня креатинина сыворотки пациента, что позволяет преодолеть влияние различий в мышечной массе лиц разного возраста и пола и ошибку, связанную с активацией канальцевой секреции креатинина на поздних стадиях ХБП.

методика Кокрофта-Голта	
для мужчин:	
клиренс креатинина =	$\frac{[140 - \text{возраст (лет)}] \times \text{масса тела (кг)}}{\text{креатинин сыворотки (мкмоль/л)} \times 0,8}$
для женщин:	
клиренс креатинина =	$\frac{[140 - \text{возраст (лет)}] \times \text{масса тела (кг)}}{\text{креатинин сыворотки (мкмоль/л)} \times 0,8} \times 0,85$

MDRD			
СКФ (mL/min/1.73 m ²) = 175 × (Креатинин сыворотки) ^{-1.154} × (Возраст) ^{-0.203} × (0.742 для женщин) × (1.212 для афроамериканцев)			
CKD-EPI			
Формула СКД-ЕРІ, 2009 г, модификация 2011 г.			
Раса	Пол	Креатинин сыворотки, мг/100 мл	Формула
Белые и остальные	Женский	≤0,7	$144 \times (0,993)^{\text{Возраст} \times K_p / 0,7} \times 0,328$
Белые и остальные	Женский	>0,7	$144 \times (0,993)^{\text{Возраст} \times K_p / 0,7} \times 1,21$
Белые и остальные	Мужской	≤0,9	$141 \times (0,993)^{\text{Возраст} \times K_p / 0,9} \times 0,412$
Белые и остальные	Мужской	>0,9	$141 \times (0,993)^{\text{Возраст} \times K_p / 0,9} \times 1,21$
Азиаты	Женский	≤0,7	$151 \times (0,993)^{\text{Возраст} \times K_p / 0,7} \times 0,328$
Азиаты	Женский	>0,7	$151 \times (0,993)^{\text{Возраст} \times K_p / 0,7} \times 1,21$
Азиаты	Мужской	≤0,9	$149 \times (0,993)^{\text{Возраст} \times K_p / 0,9} \times 0,412$
Азиаты	Мужской	>0,9	$149 \times (0,993)^{\text{Возраст} \times K_p / 0,9} \times 1,21$

Однако, использование одной только этой методики, зачастую бывает недостаточно для адекватного подбора дозы АБП. Модель расчета дозы с оценкой СКФ на основании СКД-ЕРІ_{креатинин-цистатин С} может дать 2,5-кратное увеличение точности расчета дозы, что было показано на примере ванкомицина. Однако, авторами данной методики отмечается, что хотя это исследование является многообещающим, необходимо проведение валидации данной методики для различных категорий пациентов и АБП.

Оценка СКФ клиренсовым методом с использованием 24-часовой пробы Реберга-Тареева характеризуется высокой точностью при условии правильного проведения и точного измерения объема мочи, который должен быть не менее 1000 мл. Она может использоваться при специализированном стационарном обследовании. Существуют ситуации, когда использование формул некорректно и клиренсовый метод остается единственно возможным для оценки СКФ: беременность, нестандартные размеры тела, тяжелая белково-энергетическая недостаточность, заболевания скелетных мышц, параплегия и тетраплегия, вегетарианская диета, быстро меняющаяся функция почек. При необходимости назначения нефротоксичных препаратов больным с нарушенной функцией почек, когда требуется особо точная оценка функционального состояния почек для определения безопасной дозы препаратов и при решении вопроса о начале заместительной почечной терапии также следует использовать клиренсовые методы определения СКФ.

Наиболее точным методом оценки СКФ остается метод измерения клиренса экзогенных гломерулотропных веществ, например радиофармацевтических препаратов [51Cr]-EDTA (этилендиамин тетрауксусная кислота) [99mTc]-ДТПА (диэтилентриамин пентауксусная кислота), [125I]-иоталамат. Радиоизотопное исследование СКФ позволяет отдельно оценить функцию каждой почки, что имеет большое значение при односторонних поражениях.

В качестве альтернативного маркера для оценки функционального состояния почек и сердечно-сосудистого риска в последние годы рассматривается **цистатин С**, уровень которого, в отличие от креатинина, не зависит от мышечной массы, что позволяет более точно определять СКФ у людей с нестандартным телосложением, дефицитом или избыточным развитием мышечной массы, детей, пожилых, больных СД, ожирением, беременных. Уровень цистатина С в сыворотке крови более динамично меняется по сравнению с креатинином при остром нарушении функции почек, что дает ему большие преимущества в ранней диагностике ОПП. Однако высокая стоимость данного исследования в настоящее время ограничивает его широкое применение. Разработаны формулы для расчета СКФ на основании цистатина С.

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ

Изменения метаболизма и клиренса ЛС происходят пропорционально выраженности нарушений функции печени, поэтому важнейшим фактором, влияющим на выбор режима дозирования, является степень ее тяжести.

Для этого рекомендуется использовать шкалу Чайлд-Пью (табл.2).

Табл. 2. Шкала Чайлд-Пью

Оцениваемые параметры	Число баллов, в зависимости от значения параметра		
	1 балл	2 балла	3 балла
Асцит	отсутствует	легкий, легко поддается лечению	выраженный, плохо контролируемый
общий билирубин плазмы, мкмоль/л (мг/дл)	<34 (<2)	34–50 (2–3)	>50 (>3)
альбумин плазмы крови, г	>3,5	2,8–3,5	<2,8
печеночная энцефалопатия	отсутствует	степень I–II (лёгкая, терапевтически контролируемая)	степень III–IV (тяжёлая, плохо контролируемая)
протромбиновый индекс (ПТИ), % <i>или</i> протромбиновое время (ПТВ), с <i>или</i> международное нормализованное отношение (МНО)	>60 <i>или</i> 1–4 <i>или</i> <1,70	40–60 <i>или</i> 4–6 <i>или</i> 1,71–2,20	<40 <i>или</i> >6 <i>или</i> >2,20

Примечание. Классы по Чайлд-Пью: А - 5-6 баллов; В - 7-9 баллов; С - более 9 баллов.
--

Однако, несмотря на данные рекомендации, число ЛС, в инструкцию по применению которых внесены данные о коррекции дозы в зависимости от степени нарушений функции печени в соответствии с классификацией Чайлд-Пью остается крайне ограниченным.

Кроме того, шкала Чайлд-Пью имеет ряд ограничений и не всегда позволяет количественно охарактеризовать способность печени метаболизировать различные ЛС. В частности, ее ограничения связаны с необходимостью учета субъективных показателей, таких как асцит и энцефалопатия, которые могут по-разному оцениваться разными врачами и изменяться под влиянием медицинских вмешательств и ЛС, например, диуретиков или лактулозы. Поскольку число баллов по этой шкале в значительной степени определяется уровнем белков, большинство пациентов, госпитализированных в отделения интенсивной терапии попадают в категорию В, что приводит к необоснованному снижению доз ЛС. Кроме того, в данной шкале отсутствуют четкие точки разделения таких показателей как уровни билирубина, альбумина и протромбинового времени. Еще одним существенным недостатком шкалы Чайлд-Пью является тот факт, что она не учитывает этиологию цирроза, в том числе возможное сосуществование нескольких причин, и персистирование повреждающего процесса (например, злоупотребление алкоголем, продолжающуюся репликацию вирусов гепатита В и С или воспалительную активность аутоиммунного гепатита). И, наконец, данная шкала не включает оценку функции почек, которая является прогностическим фактором при циррозе печени.

В связи с недостатками шкалы Чайлд-Пью многие авторы предлагают в качестве основного параметра для коррекции дозы ЛС при хроническом заболевании печени использовать индекс печеночной экстракции.

ВЛИЯНИЕ ПОЧЕЧНОЙ И ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ ЛС

Большинство антимикробных препаратов частично или полностью выделяется через почки. Поэтому у пациентов с нарушенной функцией почек режимы их дозирования необходимо корректировать. В противном случае увеличивается $T_{1/2}$ препаратов, причем иногда значительно, что ведет к их кумуляции в организме и повышению риска развития токсических эффектов. Исключение составляют препараты, для которых характерен преимущественно внепочечный путь выведения из организма. Они не кумулируются у пациентов с почечной недостаточностью и, следовательно, могут назначаться им в обычных дозах (табл).

Таблица. Антимикробные препараты, применяемые при почечной недостаточности в обычных дозах

Азитромицин

Бензатин бензилпенициллин
Бензилпенициллин прокаин
Джозамицин
Доксициклин
Клиндамицин
Линезолид
Метронидазол
Мидекамицин
Мидекамицина ацетат
Оксациллин
Орнидазол
Пефлоксацин
Рифампицин
Рокситромицин
Спектиномицин
Спирамицин
Тинидазол
Феноксиметилпенициллин
Фузидиевая кислота
Фуразолидон
Хлорамфеникол
Цефаклор
Цефоперазон
Цефтриаксон
Эритромицин

Антибактериальные препараты, применение которых **противопоказано** при почечной недостаточности (нитрофурантоин, производные 8-оксихинолин, сульфаниламиды и ко-тримоксазол, тетрациклин, нефторированные хинолоны) и экскретируются с мочой в активной форме и характеризуются особо выраженной кумуляцией при нарушении функции почек.

При назначении гликопептидных и аминогликозидных антибиотиков, обладающих потенциальным ототоксическим и нефротоксическим действием, желательно проводить мониторинг концентрации этих препаратов в крови. Поэтому на изменение режима дозирования аминогликозидов у пациентов с почечной недостаточностью необходимо обратить особое внимание. Снижение клиренса креатинина более чем на 25% от исходного уровня свидетельствует о возможном нефротоксическом действии аминогликозидов, уменьшение более чем на 50% - является показанием для отмены аминогликозидов.

При почечной недостаточности первая разовая доза гентамицина, тобрамицина и нетилмицина составляет 1,5-2 мг/кг, амикацина - 7,5 мг/кг. Последующие разовые дозы определяются по формуле:

$$\frac{1\text{-я доза (мг)} \times \text{КК}}{100}$$

100

где КК - клиренс креатинина в мл/мин/1,73 м².

Рекомендации по коррекции дозы антибактериальных препаратов у пациентов с хронической болезнью почек приведены в таблице 2а.

Таблица 2а. Необходимость коррекции доз антибактериальных препаратов при заболеваниях почек

Препарат	Клиренс креатинина			Необходимость изменения дозы при печеночной недостаточности
	> 50 мл/мин	10-50 мл/мин	< 10 мл/мин	
Пенициллины				
Азлоциллин	100% каждые 4-6 ч	100% каждые 6-8 ч	100% каждые 8-12 ч	нет
Амоксициллин	100% каждые 8 ч	100% каждые 8-12 ч	100% каждые 24 ч	нет
Амоксициллин/клавуланат	100% каждые 8 ч	100% каждые 8-12 ч	100% каждые 24 ч	нет
Ампициллин	100% каждые 6 ч	100% каждые 6-12 ч	100% каждые 12-24 ч	нет
Амоксициллин/сульбактам	100% каждые 8 ч	100% каждые 8-12 ч	100% каждые 24-48 ч	нет
Ампициллин/сульбактам	100% каждые 6-8 ч	100% каждые 12 ч	100% каждые 24-48 ч	нет
Бензилпенициллин	100% каждые 4-6 ч	75% каждые 4-6 ч	20-50% каждые 4-6 ч	нет
Карбенициллин	100% каждые 4-6 ч	75% каждые 6-8 ч	50% каждые 8 ч	нет
Оксациллин	100% каждые 4-6 ч	100% каждые 6 ч	100% каждые 6 ч	нет
Пиперациллин	100% каждые 4-6 ч	100% каждые 6-8 ч	100% каждые 12 ч	нет
Пиперациллин/тазобактам	100% каждые 6 ч	60-70% каждые 6 ч	60-70% каждые 8 ч	нет
Тикарциллин/клавуланат	100% каждые 4 ч	60-70% каждые 4-8 ч	60-70% каждые 12 ч	нет
Феноксиметилпенициллин	100% каждые 6 ч	100% каждые 6 ч	100% каждые 6 ч	нет
Цефалоспорины				
Цефадроксил	100% каждые 12 ч	100% каждые 12-24 ч	100% каждые 24-48 ч	нет
Цефазолин	100% каждые 8 ч	50-100% каждые 8-12 ч	50% каждые 18-24 ч	нет
Цефаклор	100% каждые 8 ч	50-100% каждые 8 ч	50% каждые 8 ч	нет
Цефалексин	100% каждые 8 ч	100% каждые 12 ч	100% каждые 12 ч	нет
Цефепим	100% каждые 12 ч	100% каждые 16-24 ч	100% каждые 24-48 ч	нет
Цефиксим	100% каждые 12 ч	75% каждые 12 ч	50% каждые 12 ч	нет
Цефоперазон	100% каждые 12 ч	100% каждые 12 ч	100% каждые 12 ч	да
Цефоперазон/сульбактам	100% каждые 12 ч	50% каждые 12 ч	25-50% каждые 12 ч	да
Цефотаксим	100% каждые 6 ч	100% каждые 8-12 ч	100% каждые 24 ч	нет
Цефтазидим	100% каждые 8-12 ч	50-75% каждые 12-24 ч	25-50% каждые 24-48 ч	нет

Цефтобипрол	100% каждые 8 ч	100% каждые 12 ч	50% каждые 12 ч	нет
Цефтибутен	100% каждые 24 ч	100% каждые 48 ч	50-100% каждые 48-96 ч	нет
Цефтриаксон	100% каждые 24 ч	100% каждые 24 ч	100% каждые 24 ч	нет
Цефуроксим	100% каждые 8 ч	50-100% каждые 12 ч	50% каждые 24 ч	нет
Карбапенемы				
Дорипенем	100% каждые 8 ч	50% каждые 8 ч	50% каждые 12 ч	нет
Имипенем	100% каждые 6 ч	50% каждые 8-12 ч	25-50% каждые 12 ч	нет
Меропенем	100% каждые 6 ч	50% каждые 12 ч	50% каждые 24 ч	нет
Эртапенем	100% каждые 24 ч	50-100% каждые 24 ч	50% каждые 24 ч	нет
Монобактамы				
Азтреонам	100% каждые 8-12 ч	Нагрузочная доза 100%, затем 50% нагрузочной дозы каждые 6-12 ч	Нагрузочная доза 50%, затем 25% нагрузочной дозы каждые 6-12 ч	да
Макролиды				
Азитромицин	100% каждые 24 ч	100% каждые 24 ч	100% каждые 24 ч	да
Джозамицин	100% каждые 8-12 ч	100% каждые 8-12 ч	100% каждые 8-12 ч	да
Кларитромицин	100% каждые 12 ч	75% каждые 12 ч	50% каждые 12 ч	да
Мидекамицин	100% каждые 8 ч	100% каждые 8 ч	100% каждые 8 ч	да
Рокситромицин	100% каждые 12 ч	100% каждые 12 ч	100% каждые 12 ч	да
Спирамицин	100% каждые 12 ч	100% каждые 12 ч	100% каждые 12 ч	да
Эритромицин	100% каждые 6 ч	100% каждые 6 ч	50-75% каждые 6 ч	Не применяется
Аминогликозиды				
Амикацин	Нагрузочная доза, затем 50-90% нагрузочной дозы каждые 12-24 ч	Нагрузочная доза, затем 10-50% нагрузочной дозы каждые 24-72 ч	Нагрузочная доза, затем 10% нагрузочной дозы каждые 72-96 ч	нет
Гентамицин	Нагрузочная доза, затем 80-90% нагрузочной дозы каждые 8-12 ч	Нагрузочная доза, затем 35-80% нагрузочной дозы каждые 12 ч или 60-90% каждые 24 ч	Нагрузочная доза, затем 10-35% нагрузочной дозы каждые 12 ч или 20-60% каждые 24 ч	нет
Канамицин	Нагрузочная доза, затем 80-100% нагрузочной дозы каждые 8-12 ч	Нагрузочная доза, затем 35-80% нагрузочной дозы каждые 12 ч или 60-90% каждые 24 ч	Нагрузочная доза, затем 10-35% нагрузочной дозы каждые 12 ч или 20-60% каждые 24 ч	нет
Нетилмицин	Нагрузочная доза, затем 55-80% нагрузочной дозы каждые 8-12 ч	Нагрузочная доза, затем 15-50% нагрузочной дозы каждые 12 ч	Нагрузочная доза, затем 10% нагрузочной дозы каждые 24-48 ч	нет
Стрептомицин	Нагрузочная доза, затем 80-90%	Нагрузочная доза, затем 35-80%	Нагрузочная доза, затем 10-35%	нет

	нагрузочной дозы каждые 8-12 ч	нагрузочной дозы каждые 12 ч или 60-90% каждые 24 ч	нагрузочной дозы каждые 12 ч или 20-60% каждые 24 ч	
Тобрамицин	Нагрузочная доза, затем 80-90% нагрузочной дозы каждые 8-12 ч	Нагрузочная доза, затем 35-80% нагрузочной дозы каждые 12 ч или 60-90% каждые 24 ч	Нагрузочная доза, затем 10-35% нагрузочной дозы каждые 12 ч или 20-60% каждые 24-48 ч	нет
Тетрациклины				
Доксициклин	100% в первый день каждые 12 ч, затем каждые 24 ч	100% в первый день каждые 12 ч, затем каждые 24 ч	100% в первый день каждые 12 ч, затем каждые 24 ч	Не применяется
Тетрациклин	100% каждые 6 ч	100% каждые 12-24 ч	Не применяется	Не применяется
Глицилциклины				
Тигециклин	100%	100%	100%	Не применяется
Хинолоны и фторхинолоны				
Гемифлоксацин	100% каждые 24 ч	100% каждые 24 ч	50% каждые 24 ч	-
Левифлоксацин	100% каждые 12-24 ч	Нагрузочная доза, затем 50% каждые 24 ч	Нагрузочная доза, затем 25% каждые 24 ч	-
Ломефлоксацин	100% каждые 24 ч	Нагрузочная доза 100%, затем 50% нагрузочной дозы каждые 24 ч	Нагрузочная доза 100%, затем 50% нагрузочной дозы каждые 24 ч	-
Моксифлоксацин	100% каждые 24 ч	100% каждые 24 ч	100% каждые 24 ч	+
Норфлоксацин	100% каждые 12 ч	100% каждые 12-24 ч	100% каждые 24 ч	-
Офлоксацин	100% каждые 12 ч	100% каждые 24 ч	50% каждые 24 ч	-
Пефлоксацин	100% каждые 12-24 ч	100% каждые 12-24 ч	100% каждые 12-24 ч	-
Спарфлоксацин	100% в первый день, затем 50% каждые 24 ч	100% в первый день, затем 50% каждые 48 ч	100% в первый день, затем 50% каждые 48 ч	-
Ципрофлоксацин	100% каждые 12 ч	50-100% каждые 12-18 ч	50% каждые 18-24 ч	-
Гликопептиды				
Ванкомицин	> 80 мл/мин - 100% каждые 6-12 ч 50-80 мл/мин - 100% 1 раз в каждые 24-72 ч	100% 1 раз в каждые 3-7 дней	100% 1 раз в каждые 7-14 дней	-
Тейкопланин	> 60 мл/мин - 100% каждые 24 ч. В диапазоне 40-60 мл/мин - 100% каждые 24 ч в течение 4 дней, затем 50% каждые 24 ч	< 40 мл/мин - 100% каждые 24 ч в течение 4 дней, затем 30% каждые 24 ч	100% каждые 24 ч в течение 4 дней, затем 30% каждые 24 ч	-
Линкосамиды				
Клиндамицин	100% каждые 6 ч	100% каждые 6 ч	100% каждые 6 ч	+
Линкомицин	100% каждые 6 ч	100% каждые 12 ч	25-30% каждые 12 ч	+
Липопептиды				
Даптомицин	100% каждые 24 ч (6 мг/кг)	75% каждые 12 ч (4 мг/кг)	75% каждые 12 ч (4 мг/кг)	-

Оксазолидиноны				
Линезолид	100% каждые 12 ч	100% каждые 12 ч	100% каждые 12 ч	+
Нитроимидазолы				
Метронидазол	100% каждые 6-8 ч	100% каждые 8 ч	50% каждые 8-12 ч	+
Орнидазол	100% каждые 12 ч	100% каждые 12 ч	100% каждые 12 ч	-
Тинидазол	100% каждые 24 ч	100% каждые 24 ч	100% каждые 24 ч	+
Нитрофураны				
Нитрофурантоин	100% каждые 6 ч	Не применяется	Не применяется	Не применяется
Нифурател	100% каждые 8-12 ч	100% каждые 8-12 ч	100% каждые 12-24 ч	-
Нифуроксазид	100% каждые 6 ч	100% каждые 6 ч	100% каждые 6 ч	-
Фуразолидон	100% каждые 6 ч	100% каждые 6 ч	100% каждые 6 ч	-
Полимиксины				
Полимиксин В	1-1,5 мг/кг каждые 24 ч	1-1,5 мг/кг каждые 48-72 ч	1 мг/кг каждые 5 дней	-
Препараты других групп				
Хлорамфеникол	100% каждые 6 ч	100% каждые 6 ч	100% каждые 6 ч	+
Спектиномицин	100% однократно	100% однократно	100% однократно	-
Сульфаниламиды и ко-тримоксазол				
Ко-тримоксазол	100%	50%	Не применяются	Не применяются
Противотуберкулезные препараты				
Изониазид	100% каждые 24 ч	100% каждые 24 ч	100% каждые 24 ч	Не применяется
Капреомицин	7-12,7 мг/кг каждые 24 ч	3,6-5,9 мг/кг каждые 24 ч или 7,2-11,7 мг/кг каждые 48 ч	1,3-2,4 мг/кг каждые 24 ч или 2,6-4,9 мг/кг каждые 48 ч или 3,9-7,3 мг/кг каждые 72 ч	-
Пиразинамид	100% каждые 24 ч	100% каждые 24 ч	100% каждые 24 ч	Не применяется
Рифабутин	100% каждые 12-24 ч	100% каждые 12-24 ч	100% каждые 12-24 ч	Не применяется
Рифампицин	100% каждые 24 ч	50-100% каждые 24 ч	50% каждые 24 ч	Не применяется
Фтивазид	100% каждые 12 ч	Не применяется	Не применяется	-
Этамбутол	100% каждые 24 ч	100% каждые 36 ч	100% каждые 48 ч	-
Этионамид	100% каждые 12 ч	100% каждые 12 ч	100% каждые 12 ч	+
Противогрибковые препараты				
Амфотерицин В	100% каждые 24 ч	100% каждые 24 ч	100% каждые 36 ч	Не применяется
Вориконазол	100% каждые 12 ч	100% каждые 12 ч	100% каждые 12 ч	+
Гризеофульвин	100% каждые 12 ч	100% каждые 12 ч	100% каждые 12 ч	Не применяется
Итраконазол	100% каждые 12-24 ч	100% каждые 12-24 ч	50-100% каждые 12-24 ч	+
Каспофунгин	100% каждые 24 ч	100% каждые 24 ч	100% каждые 24 ч	-
Кетоконазол	100% каждые 12-24 ч	100% каждые 12-24 ч	100% каждые 12-24 ч	Не применяется
Натамицин	100% каждые 6 ч	100% каждые 6 ч	100% каждые 6 ч	-
Нистатин	100% каждые 6-8 ч	100% каждые 6-8 ч	100% каждые 6-8 ч	-
Позаконазол	100% каждые 12 ч	100% каждые 12 ч	100% каждые 12 ч	-

Тербинафин	100% каждые 12 ч	Нет рекомендаций		+
Флуконазол	100% каждые 24 ч	50% каждые 24 ч	50% каждые 24 ч	+
Флуцитозин	100% каждые 6 ч	100% каждые 12 ч	100% каждые 24 ч	+
Противопаразитарные препараты				
Артемизинин и его производные	100% по схеме	100% по схеме	100% по схеме	+
Галофантрин	100% по схеме	100% по схеме	100% по схеме	+
Дегидроэметина дигидрохлорид	100% по схеме	100% по схеме	100% по схеме	+
Меглюмина антимононат	100% по схеме	Не применяется	Не применяется	Не применяется
Мефлохин	100% по схеме	100% по схеме	100% по схеме	+
Паромомицин	100% по схеме	100% по схеме	100% по схеме	+
Пириметамин	100% по схеме	100% по схеме	100% по схеме	+
Пириметамин/сульфадоксин	100% по схеме	100% по схеме	100% по схеме	+
Примахин	100% по схеме	100% по схеме	100% по схеме	+
Прогуанил	100% по схеме	100% по схеме	50% по схеме	+
Хинин	100% каждые 8 ч	100% каждые 8-12 ч	100% каждые 24 ч	+
Хлорохин	100% по схеме	100% по схеме	50% по схеме	+
Эметина гидрохлорид	100% по схеме	100% по схеме	100% по схеме	Не применяется
Этофамид	100% каждые 12 ч	50% каждые 12 ч	50% каждые 12-24 ч	-
Противогельминтные средства				
Албендазол	100% каждые 12 ч	100% каждые 12 ч	100% каждые 12 ч	+
Диэтилкарбамазин	100% по схеме	50% по схеме	Не применяется	-
Ивермектин	100% по схеме	100% по схеме	100% по схеме	+
Левамизол	100% по схеме	100% по схеме	100% по схеме	-
Мебендазол	100% по схеме	100% по схеме	100% по схеме	Не применяется
Никлозамид	100% по схеме	Не применяется	Не применяется	+
Пирантела памоат	100% по схеме	100% по схеме	100% по схеме	+
Празиквантел	100% по схеме	100% по схеме	100% по схеме	-

Таблица 26. Влияние гемодиализа и перитонеального диализа на фармакокинетику антимикробных препаратов

Препарат	Влияние на сывороточную концентрацию		Дополнительная доза после	
	Гемодиализ	Перитонеальный диализ	Гемодиализа	Перитонеального диализа
Пенициллины				
Азлоциллин	30-45%	НД	2-4 г	
Амоксициллин	30%	НД	0,5 г в/в	
Амоксициллин/клавуланат*	30% / 20-50%	Незнач. / 20-50%	250/125 мг внутрь 500/100 мг в/в	
Ампициллин	40%	Незнач.	1 г	
Ампициллин/сульбактам	40% / 45%	Незнач. / Незнач.	1,5 г	
Бензилпенициллин	50%	Незнач.	2 млн. МЕ	5
Оксациллин	Незнач.	Незнач.	Нет	
Пиперациллин	30-50%	Вар.	1 г	
Пиперациллин/тазобактам	30-50% / 30-40%	Вар.	0,75 г	
Тикарциллин	50%	Вар.	2 г	
Тикарциллин/клавуланат	50% / 20-50%	Вар.	2 г	
Феноксиметилпенициллин	НД	НД	0,25 г	
Цефалоспорины				
Цефазолин	50%	20%	1 г	
Цефаклор	33%	НД	Нет	
Цефалексин	50-75%	30%	0,5 г	
Цефамандол	50%	5%	1 г	
Цефепим	40-70%	25%	2 г	
Цефиксим	<3%	Незнач.	0,3 г	
Цефоперазон	Незнач.	Незнач.	Нет	
Цефоперазон/сульбактам	Незнач. / 45%	Незнач.	2 г	

Цефотаксим	60%	5%	1 г	
Цефокситин	50%	Незнач	1 г	
Цефпиром	30-50%	12%	НД	
Цефтазидим	50%	Незнач	1 г	
Цефтибутен	40%	НД	0,4 г	
Цефтобипрол	НД	НД	НД	
Цефтриаксон	40%	5%	Нет	
Цефуроксим	НД	20%	0,75 г в/в 0,25 г вн	
Карбапенемы				
Дорипенем	52%	НД	НД	
Имипенем	80-90%	Незначит	0,25 г	
Меропенем	50-70%	НД	0,5 г	
Аминогликозиды				
Амикацин	~50%	20-50%	7,5 мг/кг	
Гентамицин			1 мг/кг	
Нетилмицин			НД	
Стрептомицин			7,5 мг/кг	
Тобрамицин			1 мг/кг	
Фторхинолоны				
Гатифлоксацин	14%	11%	0,2 г	
Гемифлоксацин	Незнач	Незнач	0,16 г	
Левифлоксацин	Незнач	Незнач	0,25 г	
Ломефлоксацин	Незнач	Незнач	НД	
Норфлоксацин	Незнач	Незнач	Нет	
Офлоксацин	12-15%	4-6%	0,2 г	
Пефлоксацин	Незнач	Незнач	НД	
Ципрофлоксацин	2%	0-1,5%	0,2 г в/в 0,25 г внутрь	0,16
Препараты других групп				
Азтреонам	40%	Незнач	0,25 г	
Ванкомицин	Незнач	15-20%	Нет	
Даптомицин	15%	11%	Нет	
Линезолид	33%	НД	0,6 г	
Линкозамиды	Незнач	Незнач	Нет	
Макролиды	Незнач	Незнач	Нет	
Метроидазол	40-45%	5-10%	1 г в/в 0,5 г в/в	
Полимиксин Е (Колистин)	Незнач	Незнач	Нет	
Спектиномицин	50%	НД	Нет	
Тетрациклины	Незнач	Незнач	Нет	
Тигециклин	Незнач	Незнач	Нет	
Триметоприм/сульфаметоксазол	50% / 50%	8% / 7%	5 мг/кг в/в, вн	0,16
Противовирусные препараты				
Ацикловир	60%	Незнач	200 мг в/в, вн при ВПГ 800 мг в/в, вн при VZV	
Ганцикловир	62%	Незнач	в/в: 1,25 мг/кг (фаза индукция); 0,625 мг/кг (поддерж.) вн: 500мг	
Осельтамивир	НД	НД	НД	
Римантадин	Незнач	НД	Нет	
Противогрибковые препараты				
Амфотерицин В	Незнач	Незнач	Нет	
Вориконазол	Незнач	Незнач	Нет	
Итраконазол	Незнач	Незнач	Нет	
Каспофунгин	Незнач	Незнач	Нет	
Кетоконазол	Незнач	Незнач	Нет	
Микафунгин	Незнач	Незнач	Нет	
Позаконазол	Незнач	Незнач	Нет	
Флуконазол	40%	18%	100% 1 р/с после диализа	50%
Флуцитозин	50%	Да	37,5 мг/кг 1 р/48 ч после диализа	

* - не использовать лекарственные формы с замедленным высвобождением
НД - нет данных
Незнач. - незначительно

Общие рекомендации по дозированию ЛС у пациентов с нарушениями функции печени, основанные на классификациях Huet et al. [29] и Krähenbühl et al. [30], представлены в табл.3.

Табл. 3. Категоризация ЛС и рекомендации по их дозированию у пациентов с нарушениями функции печени [15]

Категория	E_H	F	ВР	Рекомендации
1.	Высокий (≥ 60 -70% [$\geq 0,6$ -0,7])	$\leq 40\%$	Любая	Снижение НД и ПД в соответствии со следующей формулой: снижение дозы = $(ОД \times F)/100$
2.	Умеренный (40-70% [0,4-0,7])	40-70%	Любая	НД: стартовать с нижней границы ОД ПД: следует корректировать в соответствии с рекомендациями для ЛС с низким E_H и низкой ВР
3.	Низкий ($\leq 30\%$ [$\leq 0,3$])	$\geq 70\%$	$\geq 90\%$ $< 90\%$	Мониторинг концентраций в крови ПД: СР А: 50% от ОД СР В: 25% от ОД СР С: мониторинг концентраций в крови
4.	Не известно			

НД – начальная доза, ПД – поддерживающая доза, E_H - индекс печеночной экстракции, F – биодоступность, ВР – фракция, связываемая с белками, ОД –обычная доза у пациентов без заболевания печени, СР: индекс Чайлд-Пью

Согласно этим рекомендациям, наиболее значимые изменения режима дозирования (снижение как начальной, так и поддерживающих доз) требуются для ЛС 1 категории с высоким индексом печеночной экстракции и низкой биодоступностью. Максимальная коррекция дозы необходима для ЛС с высоким индексом печеночной экстракции у пациентов с уровнем альбумина < 30 г/дл и $МНО > 1.2$ [15].

Клиренс ЛС с высоким индексом печеночной экстракции (>70%) пропорционален печеночному кровотоку, в то время как клиренс ЛС с низким индексом печеночной экстракции (<30%) ограничен емкостью ферментных систем печени [32]. Изменения последних у больных циррозом в целом изучены недостаточно, хотя нарушения активности ряда ферментов 1 и 2 фаз метаболизма, наблюдались у пациентов с различными заболеваниями печени (табл.4).

Табл. 4. Изменение количества ферментов, наблюдавшееся при различных заболеваниях печени [33]

Фаза метаболизма	Фермент	Наблюдавшиеся изменения
Фаза 1	CYP1A2	↓
	CYP2C9	↔/↓
	CYP2C19	↓
	CYP2E1	↓
	CYP3A4	↓
	Алкогольдегидрогеназа	↓
	Альдегиддегидрогеназа	↓
Фаза 2	Сульфатирование	↓
	Глюкуронирование	↔/↓

При заболеваниях печени также описано изменение экспрессии транспортёров, переносящих ЛС через мембраны клеток [33]. Информация об изменениях активности Р-гликопротеина при циррозе печени практически отсутствует, хотя теоретически можно предположить изменение его активности в сочетании с изменением активности CYP3A4 [34]. Однако для значимого снижения метаболизма ЛС, требующего коррекции их дозы, необходимо выраженное снижение емкости ферментных систем – более чем на 90% [16, 17, 32].

Биодоступность ЛС с высоким индексом экстракции (например, азитромицина) в результате снижения печеночного кровотока и наличия портосистемных шунтов у больных циррозом может увеличиться, приводя к повышению их концентраций в сыворотке крови и необходимости снижения доз [16]. Биодоступность ЛС с низким (<30%) индексом экстракции у пациентов с циррозом печени, как правило, не изменяется, однако при наличии гипоальбуминемии может снижаться клиренс ЛС с высокой степенью связывания с белками плазмы, что также может потребовать снижения дозы [16]. Увеличение объема распределения вследствие гипоальбуминемии имеет особое значение для ЛС, находящихся исключительно в экстрацеллюлярном пространстве, в том числе ряда АБП (см. ниже).

При рассмотрении вопроса о назначении любого ЛС больному с циррозом печени рекомендуется оценить: 1) роль, которую печень играет в его метаболизме и выведении из организма; 2) индекс печеночной экстракции; 2) тяжесть нарушения функции печени на основании индекса Чайлд-Пью, уровня

печеночных ферментов и, возможно УЗИ печени с доплерографией портальных вен; 3) риск лекарственных взаимодействий рассматриваемого ЛС с другими ЛС, которые уже получает пациент [15,35].

Наиболее безопасными с точки зрения изменения фармакокинетики у пациентов с нарушением функции печени без сопутствующей почечной недостаточности являются ЛС, выделяющиеся более чем на 90% в неизмененном виде с мочой. Эти препараты не подвергаются выраженной кумуляции и не ассоциируются с повышенной токсичностью у больных с тяжелыми нарушениями функции печени. ЛС с широким терапевтическим индексом, активно метаболизирующиеся печенью, следует применять у этих больных с осторожностью, может потребоваться снижение их дозы или увеличение интервала дозирования. Применения ЛС с узким терапевтическим индексом, подвергающихся интенсивному метаболизму в печени (более 20% от общей элиминации) у больных циррозом печени следует, по возможности, избегать. В случае необходимости их применения стартовую дозу рекомендуют снижать на 50% с последующей медленной титрацией доз под тщательным контролем («start low and go slow») [35], однако такая тактика не подходит для лечения инфекций.

В целом при дозировании ЛС пациентам с нарушением функции печени рекомендуется использовать индивидуализированный подход. Помимо вышеперечисленных факторов, следует учитывать синтетическую функцию печени, нутриционный статус больного, функцию почек, наличие или отсутствие портальной гипертензии и потенциальную приверженность пациентов лечению [19]. В период фармакотерапии у больных с заболеваниями печени следует тщательно мониторировать НР на ЛС, включая последствия лекарственных взаимодействий [35].

Эффективность антимикробных препаратов в отличие от других фармакологических классов в значительной степени зависит от соответствия фармакокинетических параметров фармакодинамическим мишеням, например, отношения максимальной концентрации к минимальной подавляющей (C_{max}/MIC), площади под кривой «концентрация-время» к минимальной подавляющей концентрации (AUC/MIC), времени, в течение которого концентрации антибиотика превышают его МПК ($T > MIC$), концентрации полумаксимального ингибирования (IC_{50}) и полумаксимальной эффективной концентрация (EC_{50}) [33].

В зависимости от особенностей фармакодинамики/фармакокинетики выделяют две основные группы АБП - с концентрационнозависимой активностью и с времязависимой активностью. Для концентрационно-зависимых АБП (аминогликозиды, фторхинолоны, азитромицин, метронидазол) степень гибели бактерий коррелирует с концентрацией антибиотика в сыворотке крови, поэтому целью режима их дозирования является достижение максимально переносимой концентрации препарата [36]. Для времязависимых АБП (бета-лактамы, макролиды, линкозамиды, гликопептиды), напротив, необходимо длительное (в течение 40-70%

временного интервала между дозами) поддержание относительно невысоких концентраций (в 3-4 раза превышающих МПК).

Эффективность концентрационнозависимых АБП, особенно гидрофильных (аминогликозиды), может снижаться при повышении объема распределения вследствие гипоальбуминемии и асцита. Беспокойство с этой точки также вызывают АБП, определяемые только в экстрацеллюлярном пространстве (например, бета-лактамы, глико- и липопроптеиды). С целью обеспечения адекватных концентраций в крови критически больным пациентам с гипоальбуминемией и асцитом рекомендуется введение более высоких начальных доз препаратов этих групп, например, эртапенема и даптомицина, в первые 24-48 ч с последующей коррекцией поддерживающих доз на основании изменений клиренса и скорости клубочковой фильтрации. Применения аминогликозидов у пациентов с циррозом печени рекомендуют, по возможности, избегать, так как возможно повышение риска развития их нефротоксических реакций.

Снижение печеночного клиренса у больных с нарушением функции печени может вызывать необходимость снижения поддерживающей дозы концентрационнозависимых АБП.

Изменения объема распределения и клиренса также могут привести к снижению эффективности времязависимых АБП и потребовать коррекции их доз, однако, помимо особенностей фармакокинетики/фармакодинамики АБП, на выбор режима дозирования не меньшее влияние оказывают другие факторы, в том числе тяжесть инфекции и тяжесть цирроза печени, продолжительность применения АБП, профиль их безопасности, риск развития токсических реакций и серьезных последствий лекарственных взаимодействий.

У пациентов с нарушением функции печени предпочтение следует, по возможности, отдавать ЛС, выделяющимся почками. Однако придерживаться этой рекомендации бывает довольно сложно, так как большинство АБП имеют смешанный почечно-гепатобилиарный или печеночный путь выведения. При этом пациентам с компенсированным циррозом печени и легкими БИ, которым требуется курс антибиотикотерапии продолжительностью не более 7 дней, коррекция дозы АБП, в том числе преимущественно выделяющихся печенью, как правило, не требуется, а у больных с тяжелым циррозом и тяжелыми инфекциями высока вероятность наличия гепаторенального синдрома, при котором необходимо снижать дозу АБП, выделяющихся как печенью, так и почками.

У больных без нарушения функции почек коррекция дозы обычно требуется в случае декомпенсированного цирроза, прежде всего, при применении АБП, подвергающихся I фазе метаболизма, с высокой степенью (>90%) связывания с белками плазмы или ассоциирующихся с высокой частотой гепатотоксичности и других концентрационнозависимых типов токсичности.

Рекомендации по назначению АБП больным циррозом печени, основанные на категоризации ЛС в зависимости от индекса печеночной

экстракции (ЕН), биодоступности и связи с белками плазмы, приведены в табл. 5.

Табл. 5. Основные фармакокинетические свойства и рекомендации по дозированию АБП пациентам с хроническими заболеваниями печени [14,15]

ЛС	Категория *	ЕН	Метаболизм (фаза I или II)	Q ₀	РВ (%)	Взаимодействие с изоферментами цитохрома Р450	Рекомендации
<i>Пенициллины</i>							
Амоксициллин	3	0.034	Частичный метаболизм в печени	0.4	15-25		Мониторировать функцию печени
Амоксициллин/клавулановая кислота	4	НИ	Частичный метаболизм в печени	0.3-0.5	18-25		Мониторировать функцию печени (желтуха)
Ампициллин	3	0.037	-	0.2	17-20		Применять с осторожностью
Ампициллин/сульбактам	4	НИ	-	0.3	17		Применять с осторожностью
Пиперациллин натрия/тазобактам	3	0.02	Частичный метаболизм в печени	0.2-0.3	30		Коррекции дозы не требуется, применять с осторожностью
<i>Цефалоспорины</i>							
Цефазолин	3	0.008	Минимальный метаболизм в печени	0-0.4	80-86		Коррекции дозы не требуется
Цефдиторен	4	НИ	Интенсивный метаболизм в печени	0.78-0.82	88		Применять с осторожностью
Цефепим	3	0.012	Частичный метаболизм в печени.	0.01-0.3	16-20		Коррекции дозы не требуется

			85% выводится в неизмененно м виде				
Цефотаксим	4	НИ	Дезацетилирование (II)	0.15-0.5	27-38		Коррекции дозы не требуется
Цефокситин	3	0.025	Минимальный метаболизм в печени (2%): Образование неактивного метаболита дезкарбамил а	0.1-0.15	41-75		Коррекции дозы не требуется
Цефтазидим	3	0.007	Не подвергается метаболизму в печени	0.04-0.1	5.0-17		Коррекции дозы не требуется
Цефтриаксон	3	0.04	Неэнзиматический метаболизм (билиарный клиренс) Минимальный метаболизм в печени	0.33-0.67	83-96		Коррекции дозы не требуется
Цефуроксим	3	0.048	Неспецифические эстеразы	0-0.34	50		Коррекции дозы не требуется
<i>Карбапенемы</i>							
Имипенем	3	0.05	Метаболизм в почках под влиянием дегидропептидазы I	0.3-0.5	20		Коррекции дозы не требуется
Меропенем	3	0.05	—	0.3	2		Коррекции дозы не требуется

Эртапенем	3	0.004	Метаболизм в почках с участием дегидропептидазы I	0.2	85-95		Коррекция дозы не требуется, за исключением пациентов с сопутствующей почечной недостаточностью.
<i>Макролиды и кетолиды</i>							
Эритромицин	2	0.38	Интенсивный метболизм в печени: Деметилирование (I)	0.85-0.97	75-90	Субстрат и ингибитор CYP3A	Индекс А по Чайлд-Пью = 0,5 г/8 ч Индекс В по Чайлд-Пью = 0,3 г/8 ч Индекс С по Чайлд-Пью = 0,3 г/8 ч
Кларитромицин	3	0.29	Гидроксилирование (I), деметилирование (I)	0.6-0.8	> 90	Субстрат и ингибитор CYP3A4	Коррекции дозы не требуется
Азитромицин	1	> 1	Метаболизмуется в печени примерно на 35% путем деметилирования (I)	0.88-0.95	7.0-50		Коррекции дозы не требуется
Телитромицин	3	0.11	Метаболизм в печени около 37%	0.75	60-70	Около 50% метаболизируется с участием CYP3A4	Доза для пациентов с печеночной или почечной (СКФ < 30 мл/мин): 400 мг/24 ч
<i>Фторхинолоны</i>							
Ципрофлоксацин	2	0.4	Окисление (I) Вследствие метаболизма	0.43-0.7	20-40	Ингибитор CYP1A2	Коррекции дозы не требуется

			в печени образуются 4 метаболита обладающих антибактериальной активностью, сравнимой с налидиксовой кислотой или уступающей ей				
Офлоксацин	4	НИ	Минимальный метаболизм в печени, но у пациентов с асцитом снижается почечная экскреция	0.1	20-32		Максимально. 400 мг/сут
Норфлоксацин	4		Окисление (I)		14	Ингибитор CYP 1A2	Фармакокинетические исследования у больных циррозом печени не проводились, данные о необходимости коррекции дозы отсутствуют.
Левифлоксацин	3	0.05	Минимальный метаболизм в печени	0.13-0.39	24-38		С осторожностью, особенно у лиц > 65 лет
Моксифлоксацин	4		Глюкуронирование (II), сульфатирование (II)	0,75	30–50	НС	Индекс А по Чайлд-Пью: не изучался Индекс В и С по Чайлд-Пью:

							коррекции дозы не требуется
<i>Аминогликозиды</i>							
Гентамицин	3	0.01	Не подвергается метаболизму в печени	0-0.3	0-30		Коррекции дозы не требуется
Тобрамцин	3	0.0002	Не подвергается печеночному метаболизму	0.15-0.4	0-30		Коррекции дозы не требуется
Амикацин	4	НИ	–	0.02-0.1	4.0-11		У пациентов с асцитом расчет дозы основан на общей массе тела. Мониторировать нефротоксичность
<i>Линкозамиды</i>							
Клиндамицин	3	< 0.3	Интенсивный метаболизм в печени с образованием активных метаболитов (N-диметилансульфоксид - I), Деметилирование (I)	0.32-0.95	60-95	НС	Мониторировать функцию печени Пациентам, с индексом Чайлд-Пью С по необходимости увеличивать интервалы между введениями или снижать дозу.
<i>Оксазолидиноны</i>							
Линезолид	3	0.06	Минимальный метаболизм в печени Окисление (I)	0.7	31	Возможно, является субстратом CYP	Коррекции дозы не требуется
<i>Тетрациклины и глицилциклины</i>							

Доксициклин	3	< 0.3	Метаболизируется примерно на 50%	0.55-0.45	80-93	НС	Применять с осторожностью, в случае гепатотоксичности рассмотреть возможность применения других антибиотиков
Тигециклин	4	НИ	Метаболизм в печени примерно на 20%: глюкуронирование (II), N-ацетилирование (II)	0.66	71-89	НС	При индексе Чайлд-Пью А и В коррекции дозы не требуется, при индексе С – начальная доза 100 мг внутривенно, затем 25 мг/12 ч
<i>Гликопептиды</i>							
Ванкомицин	3	0.0002	Не подвергается печеночному метаболизму	0.0-0.6	30-55		Коррекции дозы не требуется
<i>Нитроимидазолы</i>							
Метронидазол	3	0.002	Метаболизм в печени примерно на 50%: гидроксилирование (I), окисление (I), глюкуронирование (II)	0.2-0.4	< 20	Ингибитор CYP 2C9	При индексе Чайлд-Пью А и В коррекции дозы не требуется, при индексе С – 250 мг/8 ч
<i>Рифамицины</i>							
Рифампицин	4	НИ	Метаболизм в печени примерно на 60-80%: деацетилирование (II),	0.7-0.85	60-90	Индуктор CYP 3A, 1A2, 2C	Максимальная доза. 6-8 мг/кг 2 р/нед

			окисление (I))				
<i>Нитрофураны</i>							
Нитрофурантоин	4	НИ	Примерно в равной степени метаболизируется в печени и выделяется почками	0.6	90	НС	Противопоказан при тяжелой печеночной недостаточности
<i>Сульфаниламиды</i>							
Сульфадiazин	4	НИ	Интенсивный метаболизм в печени	0.4	38-48		С осторожностью
Сульфаметоксазол /Триметоприм	4	НИ	Метаболизм в печени: сульфаметоксазол на 70%, ацетилирование (II) триметоприм – на 10% гидроксилирование (I), окисление (I)	0.7-0.9	70, 44	Ингибитор и субстрат CYP 2C9	С осторожностью

* См. табл. 3

E_H – индекс печеночной экстракции, Q_0 - часть препарата, выделяющаяся экстраренальным путем, PB –связывание с белками плазмы

В случае, если информация об индексе печеночной экстракции отсутствует, его можно вычислить по формуле Westphal et al:

$$E_H = (Q_0 \times CL_{syst}) / Q_H,$$

где Q_0 – часть препарата, выделяющаяся экстраренальным путем

CL_{syst} – системный (общий) клиренс

Q_H – печеночный кровоток, принятый за 1.5 л/мин [41].

Пациентам с циррозом печени, по возможности, не следует назначать потенциально гепатотоксичные АБП, к которым, прежде всего, относятся изониазид, амоксициллина клавуланат, ко-тримоксазол, телитромицин и не зарегистрированный в РФ флуклоксациллин. [42]. У больных с печеночной недостаточностью и в терминальной стадии заболевания печени

рекомендуется избегать назначения некоторых цефалоспоринов (цефоперазон, цефтазидим, цефтриаксон), макролидов (эритромицин, азитромицин, рокситромицин), хинолонов/фторхинолонов (налидиксовая кислота, гatifлоксацин, пefлоксацин), а также пиперациллина, тетрациклина, метронидазола, хлорамфеникола и хронического применения нитрофурантоина [19]. Потенциально гепатотоксичные препараты могут быть назначены этим пациентам только в случае отсутствия более безопасных альтернатив [19].

У пациентов с циррозом печени также повышается риск развития нефротоксических НР аминогликозидов и ванкомицина, миелосупрессии при применении хлорамфеникола и лейкопении при применении бета-лактамов [19]. К факторам риска развития нефротоксических реакций ванкомицина, наряду с высокой дозой и высокими концентрациями в крови, относятся одновременное применение других нефротоксичных препаратов, почечная недостаточность и сепсис, сопровождающийся недостаточностью других органов, что часто встречается у больных с декомпенсированным циррозом [37, 38].

БИ способствуют нарушению функции сердечно-сосудистой системы у больных циррозом печени [2]. На этом фоне может повышаться риск кардиотоксичности (развития угрожающей жизни желудочковой аритмии по типу пируэта) АБП из группы фторхинолонов и макролидов [43]. Риск развития этого осложнения наиболее высок у пациентов, перенесших трансюгулярное внутripечёночное портосистемное шунтирование, являющееся фактором риска удлинения интервала QT на ЭКГ [43-45].

С целью снижения риска неблагоприятных последствий лекарственных взаимодействий пациентам с циррозом печени рекомендуется с большой осторожностью назначать АБП, являющиеся субстратами, ингибиторами или индукторами изоферментов цитохрома P450.

ИСТОЧНИКИ

1. Lucena MI, Andrade RJ, Tognoni G, Hidalgo R, Sanchez de la Cuesta F. Drug use for non-hepatic associated conditions in patients with liver cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 71–6. <https://doi.org/10.1007/s00228-003-0586-2>
2. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol*. 2014 Jun;60(6):1310-24. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.01.024>
3. Fernández J, Acevedo J. New antibiotic strategies in patients with cirrhosis and bacterial infection. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(12):1495-500. <https://doi.org/10.1586/17474124.2015.1100075>
4. Fagioli S, Colli A, Bruno R, Burra P, Craxi A, Gaeta GB, Grossi P, Mondelli MU, Puoti M, Sagnelli E, Stefani S, Toniutto P. Management of infections in cirrhotic patients: report of a consensus conference. *Dig Liver Dis*. 2014; 46:204-12. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2013.07.015>

5. Piotrowski D, Boroń-Kaczmarzka A. Bacterial infections and hepatic encephalopathy in liver cirrhosis-prophylaxis and treatment. *Adv Med Sci.* 2017 May 14;62(2):345-356. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2016.11.009>
6. Cheong HS, Kang CI, Lee JA, Moon SY, Joung MK, Chung DR, Koh KC, Lee NY, Song JH, Peck KR. Clinical significance and outcome of nosocomial acquisition of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *Clin Infect Dis.* 2009 May 1;48(9):1230-6. <https://doi.org/10.1086/597585>
7. Song KH, Jeon JH, Park WB, Park SW, Kim HB, Oh MD, Lee HS, Kim NJ, Choe KW. Clinical outcomes of spontaneous bacterial peritonitis due to extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species: a retrospective matched case-control study. *BMC Infect Dis.* 2009 Apr 12;9:41. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-9-41>
8. Gustot T, Durand F, Lebrech D, Vincent JL, Moreau R. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology.* 2009 Dec;50(6):2022-33. <https://doi.org/10.1002/hep.23264>
9. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, Burroughs AK. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology.* 2010 Oct;139(4):1246-56, 1256.e1-5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.06.019>
10. Plessier A, Denninger MH, Consigny Y, Pessione F, Francoz C, Durand F, Francque S, Bezeaud A, Chauvelot-Moachon L, Lebrech D, Valla DC, Moreau R. Coagulation disorders in patients with cirrhosis and severe sepsis. *Liver Int.* 2003 Dec;23(6):440-8. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2003.00870.x>
11. Arabi YM, Dara SI, Memish Z, et al. Antimicrobial therapeutic determinants of outcomes from septic shock among patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2012 Dec;56(6):2305-15. <https://doi.org/10.1002/hep.25931>
12. Ginès P, Angeli P, Lenz K, Møller S, Moore K, Moreau R, Merkel C, Ring-Larsen H, Bernardi M. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol.* 2010 Sep;53(3):397-417. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.05.004>
13. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet.* 2014 May 7;383(9930):1749-61. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60121-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60121-5)
14. Halilovic J, Heintz BH. Antibiotic dosing in cirrhosis. *Am J Health Syst Pharm.* 2014 Oct 1;71(19):1621-34. <https://doi.org/10.2146/ajhp140031>
15. Periañez-Párraga L1, Martínez-López I, Ventayol-Bosch P, Puigventós-Latorre F, Delgado-Sánchez O. Drug dosage recommendations in patients with chronic liver disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2012 Apr;104(4):165-84. <https://doi.org/10.4321/s1130-01082012000400002>
16. Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008 Dec;64(12):1147-61. <https://doi.org/10.1007/s00228-008-0553-z>

17. Lewis JH, Stine JG. Review article: prescribing medications in patients with cirrhosis - a practical guide. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Jun;37(12):1132-56. <https://doi.org/10.1111/apt.12324>
18. Roberts JA, Pea F, Lipman J. The clinical relevance of plasma protein binding changes. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52: 1–8. <https://doi.org/10.1007/s40262-012-0018-5>
19. Amarapurkar DN. Prescribing medications in patients with decompensated liver cirrhosis. *Int J Hepatol.* 2011;2011:519526. <https://doi.org/10.4061/2011/519526>
20. Ulldemolins M, Roberts JA, Lipman J, Rello J. Antibiotic dosing in multiple organ dysfunction syndrome. *Chest.* 2011 May;139(5):1210-1220. <https://doi.org/10.1378/chest.10-2371>
21. Guidance for industry: pharmacokinetics in patients with impaired hepatic function: study design, data analysis, and impact on dosing and labelling. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research and Center for Biologics Evaluation and Research. FDA, 2003. <http://www.fda.gov/cber/gdlns/imphep.pdf>
22. Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired hepatic function. Committee for medicinal products for human use. EMA CPMP/EWP/2339/02), 2005. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/23390>
23. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973 Aug;60(8):646-9. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800600817>
24. Kim HJ, Lee HW. Important predictor of mortality in patients with end-stage liver disease. *Clin Mol Hepatol.* 2013 Jun;19(2):105-15. doi: <https://doi.org/10.3350/cmh.2013.19.2.105>
25. Roger C, Wallis SC, Muller L, Saissi G, Lipman J, Brüggemann RJ, Lefrant JY, Roberts JA. Caspofungin Population Pharmacokinetics in Critically Ill Patients Undergoing Continuous Veno-Venous Haemofiltration or Haemodiafiltration. *Clin Pharmacokinet.* 2016 Dec 29. <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0495-z>
26. Muilwijk EW, Schouten JA, van Leeuwen HJ, van Zanten AR, de Lange DW, Colbers A, Verweij PE, Burger DM, Pickkers P, Brüggemann RJ. Pharmacokinetics of caspofungin in ICU patients. *J Antimicrob Chemother.* 2014 Dec;69(12):3294-9. <https://doi.org/10.1093/jac/dku313>
27. Yang Q, Wang T, Xie J, Wang Y, Zheng X, Chen L, Li Y, Meng T, Dong Y. Pharmacokinetic/pharmacodynamic adequacy of echinocandins against *Candida* spp. in intensive care unit patients and general patient populations. *Int J Antimicrob Agents.* 2016 May;47(5):397-402. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.02.004>
28. Sinnollareddy MG, Roberts JA, Lipman J, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Kaukonen KM, Koulenti D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Dimopoulos G. Pharmacokinetic variability and exposures of fluconazole, anidulafungin, and caspofungin in intensive

- care unit patients: data from multinational Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit (DALI) patients study. *Crit Care*. 2015 Feb 4;19:33. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0758-3>
- 29.29. Huet PM, Villeneuve JP. Determinants of drug disposition in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1983;3:913-8. <https://doi.org/10.1002/hep.1840030604>
- 30.30. Krähenbühl S, Reichen J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in cirrhosis. *Medicine* 2002;30:24-7. <http://dx.doi.org/10.1383/medc.30.11.24.28446>
- 31.31. Kim JW, Hattori A, Phongsamran PV. Drug-induced liver disease. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2010;22:323-34. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2010.02.002>
- 32.32. Delcò F, Tchambaz L, Schlienger R, Drewe J, Krahenbuhl S. Dose adjustment in patients with liver disease. *Drug Saf* 2005;28:529-45. <https://doi.org/10.2165/00002018-200528060-00005>
- 33.33. Büdingen FV, Gonzalez D, Tucker AN, Derendorf H. Relevance of liver failure for anti-infective agents: from pharmacokinetic alterations to dosage adjustments. *Ther Adv Infect Dis*. 2014 Feb 1;2(1):17-42 <https://doi.org/10.1177/2049936113519089>
- 34.34. Fromm MF. Importance of P-glycoprotein for drug disposition in humans. *Eur J Clin Invest* 2003; 33 (Suppl. 2): 6– 9. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.33.s2.4.x>
- 35.35. Sloss A, Kluber P. Prescribing in liver disease. *Aust Prescrib* 2009;32:32-5. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2009.018>
- 36.36. Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Isla A. Applications of the pharmacokinetic/ pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *J Infect Chemother*. 2015 May;21(5):319-29. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2015.02.001>
- 37.37. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012 Sep;68(9):1243-55. <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1259-9>
- 38.38. Ulldemolins, M., Roberts, J., Lipman, J. and Rello, J. Antibiotic dosing in multiple organ dysfunction syndrome. *Chest*. 2011 May;139(5):1210-20. <https://doi.org/10.1378/chest.10-2371>
- 39.39. Mehrotra, R., De Gaudio, R. and Palazzo, M. Antibiotic pharmacokinetic and pharmacodynamics considerations in critical illness. *Intensive Care Med*. 2004 Dec;30(12):2145-56. <https://doi.org/10.1007/s00134-004-2428-9>
- 40.40. Fabrizi F, Aghemo A, Messa P. Hepatorenal syndrome and novel advances in its management. *Kidney Blood Press Res*. 2013;37(6):588-601. <https://doi.org/10.1159/000355739>
- 41.41. Westphal JF, Brogard JM. Drug administration in chronic liver disease. *Drug Saf* 1997;17:47-73. <https://doi.org/10.2165/00002018-199717010-00004>

- 42.42. Smith E, Desmond P. Prescribing in patients with abnormal liver function tests. *Aust Fam Physician*. 2013 Jan-Feb;42(1-2):30-3. (doi нег)
- 43.43. Trevisani F, Merli M, Savelli F, Valeriano V, Zambruni A, Riggio O, Caraceni P, Domenicali M, Bernardi M. QT interval in patients with non-cirrhotic portal hypertension and in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic porto-systemic shunt. *J Hepatol* 2003;38:461–7. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(03\)00057-6](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(03)00057-6)
- 44.44. Chalasani N, Gorski JC, Patel NH, Hall SD, Galinsky RE. Hepatic and intestinal cytochrome P450 3A activity in cirrhosis: effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2001;34:1103–8. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.29306>
45. Vuppalanchi R, Juluri R, Ghabril M, Kim S, Thong N, Gorski JC, Chalasani N, Hall SD. Drug-induced QT prolongation in cirrhotic patients with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:638–42. <https://doi.org/10.1097/mcg.0b013e3181f8c522>
46. Wargo KA, English TM. Evaluation of the chronic kidney disease epidemiology collaboration equation for dosing antimicrobials. *Ann Pharmacother*. 2010 Mar;44(3):439-46. doi: 10.1345/aph.1M602. Epub 2010 Feb 17.
47. Frazee EN, Rule AD, Herrmann SM, Kashani KB, Leung N, Virk A, Voskoboev N, Lieske JC. Serum cystatin C predicts vancomycin trough levels better than serum creatinine in hospitalized patients: a cohort study. *Crit Care*. 2014 May 29;18(3):R110. doi: 10.1186/cc13899.