

ОСОБЛИВОСТІ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ НИРКОВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА ПРИ ПРОВЕДЕННІ НИРКОВОЇ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ

М.О. Колесник¹, І.І. Лапчинська², Х.В. Сенюк¹

¹Інститут нефрології АМН України, Київ

²Українська Військово-медична академія МО України, Київ

Резюме. Описано зміни властивостей препаратів (об'єм розподілу, зв'язування з білками плазми крові тощо) при проведенні замісної ниркової терапії. Представлено поняття діалізабельності медикаментів та фактори, що на неї впливають. Докладно викладено методи оцінки діалізабельності антибіотиків і способи розрахунку їх доз під час проведення постійної ниркової замісної терапії, а також дози антимікробних препаратів залежно від ступеня хронічної ниркової недостатності.

Ключові слова: замісна ниркова терапія, антибіотики, об'єм розподілу, зв'язування з білками плазми крові, діалізабельність.

ОСОБЕННОСТИ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПОЧЕЧНОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Н.А. Колесник, И.И. Лапчинская, К.В. Сенюк

Резюме. Описаны изменения свойств препаратов (объема распределения, связывания с белками плазмы крови и др.) при проведении почечной заместительной терапии. Представлены понятие диализабельности медикаментов и факторы, которые на нее влияют. Подробно изложены методы оценки диализабельности антибиотиков и способы расчета их доз во время проведения почечной заместительной терапии, а также дозы антимикробных препаратов в зависимости от степени хронической почечной недостаточности.

Ключевые слова: почечная заместительная терапия, антибиотики, объем распределения, связывание с белками плазмы крови, диализабельность.

PECULARITIES OF ANTIBIOTICOTHERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE AND UNDER RENAL SUBSTITUTIVE THERAPY

M.O. Kolesnyk, I.I. Lapchynska, Kh.V. Senyuk

Summary. Described changes of drug properties (volume of distribution, bounding up with plasma proteins etc.) under renal substitutive therapy. Represented notions of dialysability of drugs and the factors that influence on it were elucidated. The methods of evaluation of dialysability of drugs and ways of calculation of antibiotic doses under renal replacement therapy, described doses of antimicrobial drugs depending on level of chronic renal failure.

Key words: renal replacement therapy, antibiotics, volume of distribution, bounding up with plasma proteins, dialysability.

Адреса для листування:

Сенюк Христина Володимирівна
04107, Київ, вул. Печенівська, 8, кв.84

Найбільшою помилкою при призначенні антибіотиків (АБ) у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю (ХНН) є неадекватне (частіше надмірне) зниження дози препаратів, що може призвести до неефективно низької їх концентрації в плазмі крові [1]. Помірна нефротоксичність лікарських препаратів у пацієнтів з ХНН може призвести до збільшення вираженості уремії. У пацієнтів з ХНН необхідно враховувати ймовірність накопичення метаболітів АБ в організмі. більшість АБ виводяться нирками. Для великої кількості цих препаратів було проведено детальне вивчення фармакокінетичних закономірностей та розроблені чіткі рекомендації щодо корекції доз у хворих з ХНН [1]. Проте потрібно пам'ятати, що ця інформація орієнтована на усередненого пацієнта і є лише відправною точкою для індивідуалізованого підбору терапії.

Хоча деякі АБ мають вузький терапевтичний інтервал, більшість з них є відносно нетоксичними. До препаратів з вузьким терапевтичним інтер-

валом належать аміноглікозиди. Їх виведення реалізується виключно шляхом клубочкової фільтрації, а накопичення може спричинити нефро- та ототоксичний ефект. У пацієнтів з ХНН, які приймають аміноглікозиди, потрібно значно знижувати дози цих препаратів відповідно ступеню ХНН, контролювати їх концентрацію в плазмі крові та функцію нирок [14].

Для швидкого досягнення терапевтичної концентрації АБ початкову дозу препаратів пацієнтам з ХНН призначають таку саму, як і пацієнтам з нормальною функцією нирок. За наявності вираженого набрякового синдрому, асцити початкову дозу АБ слід підвищити приблизно на 20%. Відповідно пацієнтам із зневодненням або кахексією слід знизити дозу АБ [8, 9].

На сьогодні відсутні дані контрольованих клінічних досліджень, за результатами яких можна було б визначити перевагу виду корекції дози АБ у пацієнтів з ХНН — або шляхом зниження індиві-

дуальної дози, або шляхом подовження інтервалу між прийомами препарату [28].

Однак для більшості АБ зниження їх дози здійснюють шляхом подовження інтервалу між прийомами, оскільки це є більш зручним та дешевим для пацієнта. Зважаючи на те, що більшість АБ мають широкий терапевтичний інтервал, можна досягти оптимальних їх концентрацій без проявів токсичності та без втрати ефективності. При цьому інтервал між прийомами може бути подовжений до 24 год.

У пацієнтів з термінальною ХНН (ТХНН) з тяжким перебігом інфекційного процесу з метою уникнення неефективних низьких доз АБ інтервал між прийомами препарату не повинен бути більшим ніж 24 год. Це дозволяє досягти безпечної та ефективної концентрації лікарської речовини. Такий комбінований підхід також є зручним та економічним [25].

З огляду на те, що існує прямий зв'язок між концентрацією препарату в плазмі крові та його терапевтичною ефективністю або токсичністю, вкрай необхідно контролювати рівень препарату в крові. Контроль концентрації слід проводити після застосування в середньому 3–4 доз препарату. Для деяких препаратів доцільним є визначення мінімальної та максимальної концентрації. Пікові рівні потрібно вимірювати відразу після швидкого розподілу препарату в організмі. Мінімальні рівні визначають безпосередньо перед введенням наступної дози. Вони характеризують ступінь виведення препарату та рівень можливої акумуляції його у пацієнтів з ХНН [1, 2, 15]. На жаль, в умовах більшості діалітичних центрів України це неможливо внаслідок відсутності відповідних реактивів та обладнання.

Основними методами лікування хворих з ТХНН є методи ниркової замісної терапії (НЗТ): гемодіаліз (ГД) та його варіанти, перитонеальний діаліз (ПД) [3, 4, 18, 22, 23, 27] і трансплантація нирки.

В основі НЗТ лежать два процеси — дифузія токсичних речовин через мембрану в діалізуючий розчин за градієнтом концентрації та конвективний транспорт води і розчинених в ній токсичних речовин через мембрану [23]. Застосування НЗТ у таких хворих є найбільш ефективним, оскільки метод забезпечує прийнятний кліренс уремічних токсинів і дозволяє коригувати водно-електролітні розлади [24, 25, 27].

Загальний кліренс АБ у разі проведення НЗТ є сумою інтракорпоральних кліренсів (печінкового та/або ниркового) та екстракорпоральних кліренсів (кліренсів діалізаторів) [11]. Клінічно значущим вважають інтракорпоральний (нирковий або печінковий) кліренс препарату, що перевищує 30% від загального кліренсу [10, 12]. У пацієнтів, які отримують НЗТ, найбільше змінюється кліренс АБ з нирковим шляхом метаболізму. Крім цього, на кліренс медикаментів впливають ступінь зв'язування препарату з білками плазми крові, об'єм розподілу (основні фактори), а також моле-

кулярна маса препарату, його заряд, водо- або жиророзчинність та ступінь зв'язування з діалітичними мембранами (другорядні фактори) [2, 3, 16].

ФАКТОРИ, ЩО ВИЗНАЧАЮТЬ СТУПІНЬ ДІАЛІЗАБЕЛЬНОСТІ АБ

Об'єм розподілу відображає ступінь зв'язування препарату тканинами організму; це математичний коефіцієнт, що характеризує уявний об'єм в ситуації, коли АБ рівномірно розподіляється в гомогенному резервуарі у такій концентрації, якої він досягає в плазмі крові [16]. Високий коефіцієнт розподілу (довільно визначений як $>0,6$ л води на 1 кг маси тіла) свідчить, що АБ має високий ступінь зв'язування з тканинами і тому недовго залишається в плазмі крові. Такі АБ зовсім або майже не видаляються з організму при проведенні НЗТ, тобто є недіалізуючими. Якщо АБ є малодіалізуючим (наприклад, оксацилін), то після сеансу ГД не потрібно призначати його додаткову дозу. Додаткова доза — це доза, необхідна для досягнення необхідного вмісту препарату в крові, яку вводять після сеансу ГД або під час ПД, і розраховують за формулою:

Додаткова доза = рівень різниці між необхідним та наявним вмістом АБ в крові $\times$ об'єм розподілу $\times$ маса тіла (кг).

Зв'язування АБ з білками плазми крові. Тільки незв'язані з білками плазми крові препарати залишаються фармакологічно активними і можуть метаболізуватися, екскретуватися нирками та/або елімінуватися при застосуванні НЗТ. АБ з низьким об'ємом розподілу (тобто 30% яких не зв'язані з альбумінами) є діалізуючими. З іншого боку, якщо 50% препарату зв'язується з білком та об'єм розподілу великий, на ступінь діалізуючості більше впливає останній фактор [19, 20]. Відношення концентрації препарату в фільтраті до залишку його в плазмі крові («коефіцієнт діалізуючості») при НЗТ високодостовірно корелюють з незв'язаною фракцією медикаментів [15, 16] (табл. 1).

Ступінь зв'язування АБ з білками плазми крові знижують уремічні токсини, ацидоз, гіпербілірубінемія та гіпопротеїнемія. Цей факт пояснює деякий дисонанс між коефіцієнтом діалізуючості препарату та величиною незв'язаної з білками фракції АБ.

ВЛАСТИВОСТІ АБ, ЩО ВИЗНАЧАЮТЬ ЇХ ДІАЛІЗАБЕЛЬНОСТЬ

Ступінь зв'язування препарату з діалітичними мембранами

Деякі АБ (аміноглікозиди) селективно зв'язуються з певними мембранами діалізаторів (наприклад, з AN69), тому препарат видаляється з циркуляції, але не визначається у фільтраті [21]. Пізніше він може від'єднатися від мембрани і потрапити у венозну кров пацієнта. Велика площа поверхні мембран AN69 може одночасно зв'язати

Таблиця 1
Коефіцієнти діалізабельності АБ під час НЗТ [15,16]

Препарат	Коефіцієнт діалізабельності	
	наявний	необхідний
Амікацин	0,95	0,95
Амфотерицин В	0,35	0,10
Ампіцилін	0,69	0,80
Цефоперазон	0,27	0,10
Цефотаксим	1,06	0,62
Цефотіам	0,95	0,60
Цефокситин	0,83	0,59
Цефтазидим	0,90	0,83
Цефтриаксон	0,20	0,15
Циластатин	0,75	0,56
Ципрофлоксацин	0,58	0,60
Кліндаміцин	0,49	0,40
Доксициклін	0,40	0,20
Еритроміцин	0,37	0,30
Флуконазол	1,00	0,88
Флуцитозин	0,80	0,90
Гентаміцин	0,81	0,95
Іміпінем	0,90	0,80
Метронідазол	0,84	0,80
Мезлоцилін	0,71	0,68
Нафцилін	0,55	0,20
Нетилміцин	0,93	0,95
Оксацилін	0,02	0,05
Пефлоксацин	0,80	0,80
Пеніцилін	0,68	0,50
Піперацилін	0,82	0,80
Стрептоміцин	0,30	0,65
Сульфаметоксазол	0,30	0,60
Тейкопланін	0,05	0,10
Тобраміцин	0,90	0,95
Ванкоміцин	0,80	0,90

більше 20 мг аміноглікозидів. Ефект цього зв'язування може виявитись клінічно значущим.

Молекулярна маса препарату має значення для визначення ступеня його діалізабельності, але цей фактор втрачає свою важливість, якщо застосовують високопроникні мембрани або збільшують швидкість фільтрації під час проведення ГД [5]. АБ з великою молекулярною масою повільно дифундують крізь стандартні мембрани, але швидко видаляються з кровотоку при застосуванні високопроникних діалізних мембран. Збільшення швидкості фільтрації шляхом підвищення трансмембранного тиску і конвекції прискорює видалення крупномолекулярних АБ із крові в діалізат. Чим більшою є молекулярна маса препарату, тим більшого значення в його видаленні з кровотоку має конвекція, а процес дифузії втрачає свою важливість; високопроникні мембрани врівноважують значення процесів конвекції та дифузії для ступеня діалізабельності препаратів. Таким чином, при high-flux ГД молекулярна маса АБ має відносне значення, оскільки недостовірно корелює із ступенем діалізабельності, через те, що молекулярна маса більшості препаратів не перевищує 1500 Д [16].

Заряд препарату впливає на кліренс завдяки ефекту Gibbs-Donnan (акумуляція негативно заряджених протеїнів, головним чином альбумінів, на мембрані ендотеліоцитів судин) [12]. Полікатіонні препарати (наприклад, гентаміцин, амікацин) елімінуються під час НЗТ не повністю,

незважаючи на низький ступінь зв'язування з білками плазми крові, малий об'єм розподілу та молекулярну масу [21]. Навпаки, деякі аніонні АБ (цефалоспорины — цефотаксим та цефтазидим) є достатньо діалізабельними (див. табл.1) [15, 16].

Основні характеристики мембран діалізатора

У більшості діалізних мембран розмір пор відповідає гідралічній проникності, тому з прискоренням ультрафільтрації дифузія препаратів не підвищується. Площа поверхні діалізних мембран високостовірно позитивно корелює з конвекційним та дифузійним транспортом препаратів.

Умови проведення діалізу

Під час проведення постійної ультрафільтрації швидкість току крові коливається в межах 200 ± 40 мл/хв, швидкість усунення ультрафільтрату може складати 10–60 мл/хв і більше, що еквівалентно виведенню об'єму сечі при швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) здорової людини [3, 6, 7, 13, 26, 28].

Розраховуючи дозу препарату, слід вважати, що НЗТ відповідає ШКФ >10 та <50 мл/хв [15].

ОЦІНКА ДІАЛІЗАБЕЛЬНОСТІ АБ

Оцінку діалізабельності препаратів проводять кількома способами [15]. Відправною точкою розрахунку є кліренс сечовини, який при стандартному ГД складає 180 мл/хв протягом 4 год. При гемофільтрації незв'язана з білками фракція АБ повністю видаляється з організму і вміст препарату в фільтраті дорівнює концентрації його в плазмі крові під час фармакокінетичної фази «плато». Загальна кількість видаленого з організму АБ дорівнює добутку вмісту медикаменту в фільтраті на об'єм останнього. Додаткову дозу АБ розраховують як добуток оптимальної концентрації препарату в плазмі крові, незв'язаної з білками його фракції, швидкості ультрафільтрації та інтервалу між дозами.

Максимальне насичення фільтрату АБ може відбуватись тільки у випадках, коли швидкість кровотоку значно перевищує швидкість току діалізату (ситуація малоїмовірна). Конвекційний кліренс препарату ніколи не сягатиме ультрафільтраційного. Якщо коефіцієнт діалізабельності АБ дорівнює 1,0 — його кліренс дорівнює швидкості ультрафільтрації [5, 6].

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ДОЗУВАННЯ АБ

Існує чотири способи розрахунку додаткової дози АБ у хворих, яких лікують з використанням методів НЗТ.

Перший — визначення додаткової дози препарату, виходячи з його втрат (описано вище). Метод не завжди є точним. Екстрауренальний кліренс цефотаксиму, ципрофлоксацину, піперациліну, іміпінему/циластатину знижується у тяжких пацієнтів паралельно збільшенню об'єму розподілу [25].

Тривалість НЗТ також зменшує кліренс АБ [26, 27]. Ретенція уремичних токсинів при ТХНН може порушити зв'язування препаратів з альбумінами та збільшення об'єму їх розподілу. Набряки підвищують «натрієвий простір», що є об'ємом розподілу для аміноглікозидів [20]. Усе вищевикладене, а також взаємодія медикаментів з мембраною апарату є причиною невідповідності між очікуваним та дійсним кліренсом АБ.

Другий спосіб — розрахунок додаткової дози препарату за добутком сталої концентрації препарату в крові, його не зв'язаної з білками фракції, ультрафільтрації та інтервалу між дозами. Недолік методу — враховується лише оптимальна концентрація препарату в крові під час фармакокінетичної фази «плато», не береться до уваги піковий вміст медикаменту в крові.

При *третьому способі* підрахунку дози препарату при НЗТ беруться до уваги пікова та дійсна концентрація препарату в плазмі крові, бажаний вміст його в крові. «Рівень різниці» — це різниця між бажаною та дійсною концентрацією препарату в плазмі крові. Формула розрахунку додаткової дози в цьому випадку наведена вище. Недолік цього методу — це різниця між очікуваним та дійсним об'ємом розподілу, але при повторних розрахунках цей недолік нівелюється. Метод найбільш придатний для розрахунку додаткової дози найтоксичніших АБ [15].

Зважаючи на вказані недоліки кожного з трьох способів розрахунку додаткової дози АБ при НЗТ та відсутність відповідного обладнання та реактивів у лабораторіях діалітичних центрів України, найбільш зручним у практичному використанні є *четвертий спосіб* підбору доз антибіотиків у пацієнтів з порушеною функцією нирок, включаючи хворих, які отримують НЗТ. Він ґрунтується на використанні таблиць W. Bennet [1] (табл. 2).

Надані в таблицях Bennett дані щодо корекції дози для ГД історично стосувались целюлозних low flux-мембран. Синтетичні мембрани абсорбують значну кількість лікарських речовин. High flux-мембрани значно підвищують кліренс препаратів за рахунок посилення дифузії та конвекції. Для того щоб концентрація препарату не виявилася заниженою, як правило, АБ потрібно призначати відразу після сеансу ГД або вводити внутрішньовенно наприкінці сеансу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Aronoff G.R., Brier M.E., Berns J.S. (2001) The Bennett Tables — Drug Prescribing in Renal Failure. American College of Physicians, Philadelphia, p. 56.
2. Auer J., Gokal R., Stour J.P. (1999) The Oxford-Manchester study of dialysis patients. Scand. J. Urol. Nephrol., 131(1): 31–37.
3. Bellomo R., Ronco C. (1998) Continuous versus intermittent renal replacement therapy in the intensive care unit. Kidney Intern., 53(66): 125–129.
4. Bellomo R. (1998) Preliminary experience with high-volume hemofiltration in human septic shock. Kidney Intern., 53(66): 182–186.
5. Bohler J., Donauer J., Keller F. (1999) Pharmacokinetic principles during continuous renal replacement therapy. Kidn. Intern., 72(1): 24–28.
6. Burton P.R., Walls J. (1989) A selection adjusted comparison of hospitalization of patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis. J. Clin. Epidemiol., 42(6): 531–539.
7. Delano B.G. (1996) Haemodialysis — clinical management and follow up. In: C. Jacobs et al. Replacement of renal function by dialysis. Kluwer Acad. Publ. Dordrecht, Boston, London, p. 1316–1330.
8. Excerpts from the United States Renal Data System. Annual Data Report. (1999) Am. J. Kidn. Dis., 34(2): 1–176.
9. Franz M., Horl W.H. (1999) Common errors in diagnosis and management of urinary tract infections in patients on continuous renal replacement therapy. Nephrol. Dial. Transplant., 14(11): 2746–2763.
10. Frei U. (1999) Annual Report of the German Renal Registry 1998. NDT, 14(5): 1085–1091.
11. Gibson T.P. (1999) Problems in designing hemodialysis drug studies. Pharmacotherapy, 5: 23–29.
12. Golper T.A., Wedel S.K., Kaplan A.A. (2001) Drug removal during continuous arteriovenous hemofiltration: Theory, clinical observations. Intern. Artif. Organs., 18: 307–312.
13. Golper T.A., Marx M.A. (1998) Removal of drugs, toxins and poisons by continuous hemofiltration. In: C. Ronco, R. Bellomo (Eds.) Critical Care Nephrology, Kluwer Academic Publishing, Dordrecht, p. 234–239.
14. Golper T.A., Saad A.M. (1998) Gentamycin and phenytoin in vitro sieving characteristics through polysulfone hemofilters: Effect of flow rate, drug concentration and solvent systems. Kidney Intern., 53: 937–943.
15. Golper T.A., Marx M.A. (1998) Drug dosing adjustments during continuous renal replacement therapies. Kidney Intern., 53(66): 165–168.
16. Hooton T.M. (2001) Recurrent urinary tract infection in women on chronic renal replacement therapy. International Journal of Antimicrobial Agents, 17(2): 259–268.
17. Jacobs C. (2002) Optimal renal replacement therapy for elderly patients. In: C. Jacobs (Eds.) Optimal Treatment Strategies In End-Stage Renal Failure, University Press, Oxford, p. 145–172.
18. Kjellstrand C.M., Kovitavongs C., Szabo E. (1998) On the success, cost and efficiency of modern medicine — an international comparison. J. Intern. Med., 243: 3–14.
19. Kroh U.F., Lennartz H. (2000) Arzneimittel auf der Intensivstation-Notwendigkeit der Dosisanpassung bei Organversagen. Klin. Wochenschr., 69(26): 24–31.
20. Kronfol N.O., Lau A.H. Aminoglycoside binding to polyacrylonitrile hemofilter membranes during continuous hemofiltration. Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs., 33: 300–303.
21. Levy G. (1999) Pharmacokinetics in renal disease. Am. J. Med., 62: 461–463.
22. Lornou W., Becauss I., Billiow J.M. (2000) On-line haemodiafiltration. Remarkable removal of beta-2-microglobulin. Long-term clinical observation. Nephrol. Dial. Transplant., 15(1): 49–54.
23. Maduell F., Pozo C., Garzia H. (1999) Change from conventional haemofiltration to online haemodiafiltration. NDT, 14(5): 1202–1207.
24. Maggiore Q., Pizzarelli F., Dattolo P. (2000) Cardiovascular stability during haemodialysis, haemodiafiltration and haemofiltration. Nephrol. Dial. Transplant., 15(1): 68–73.
25. Mueller B.A., Scarim S.K., Macias W.L. (1999) Comparison of imipenem pharmacokinetics in patients with acute or chronic renal failure treated with continuous hemofiltration. Am. J. Kidn. Dis., 21: 172–179.
26. Levy J., Morgan J., Brown E. (Eds.) (2002) Oxford Handbook of Dialysis. University Press, Oxford, 595 p.
27. Ras R. (2001) Postmenopausal women on renal replacement therapy with recurrent urinary tract infections. International Journal of Antimicrobial Agents. 17(2): 269–271.
28. US Renal Data System: USDRS Annual Data Report (2000) National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, Bethesda MD, 231 p.

Таблиця 2

Дозування АБ у пацієнтів з ХНН різного ступеня тяжкості та у хворих, яким проводять ГД або ПД
(за W. Bennett [1], із змінами):
а) пеніциліни

Препарат	Доза АБ при збереженій ШКФ	ШКФ, мл/хв			Додаткова доза після кожного сеансу ГД	Добова доза під час ПД (внутрішньовенно)
		> 50	10–50	< 10		
Амоксицилін	250–500 мг кожні 8 год	Кожні 8 год	Кожні 8–12 год	Кожні 24 год	100%	250 мг кожні 12 год
Ампіцилін	250–2000 мг кожні 6 год	Кожні 6 год	Кожні 6–12 год	Кожні 12–24 год	2 г	250 мг кожні 12 год
Азлоцилін	2–3 г кожні 4 год	Кожні 4–6 год	Кожні 6–8 год	Кожні 8 год	100%	Кожні 8 год
Диклоксацилін	250–500 мг кожні 6 год	100%	100%	100%	100%	100%
Метицилін	1–2 г кожні 4 год	Кожні 4–6 год	Кожні 6–8 год	Кожні 8 год	100%	Кожні 4–6 год
Пеніцилін G	0,5–4 млн ОД кожні 6 год	100%	75%	20–50%	4 млн ОД	20–50%
Пеніцилін VK	250 мг кожні 6 год	100%	100%	100%	100%	100%
Піперцилін	3–4 г кожні 4 год	Кожні 4–6 год	Кожні 6–8 год	Кожні 8 год	100%	Кожні 8 год
Тикарцилін	3 г кожні 4 год	1–2 г кожні 4 год	1–2 г кожні 8 год	1–2 г кожні 12 год	100%	1–2 г кожні 12 год

б) цефалоспорины

Препарат	Доза АБ при збереженій ШКФ	ШКФ, мл/хв			Додаткова доза після кожного сеансу ГД	Добова доза під час ПД (внутрішньовенно)
		> 50	10–50	<10		
Цефаклор	250–500 мг кожні 8 год	100%	50–100%	50%	250 мг	250 мг кожні 8–12 год
Цефамандол	0,5–1 г кожні 4–8 год	Кожні 6 год	Кожні 6–8 год	Кожні 12 год	100%	Кожні 12 год
Цефазолін	0,5–1 г кожні 6 год	Кожні 8 год	Кожні 12 год	Кожні 24–48 год	100%	0,5 г кожні 12 год
Цефепім	250–2000 мг кожні 8 год	Кожні 12 год	Кожні 16–24 год	Кожні 24–48 год	1 г	250 мг кожні 24 год
Цефіксим	200 мг кожні 12 год	100%	75%	50%	300 мг	200 мг кожні 24 год
Цефоперазон	1–2 г кожні 12 год	100%	100%	100%	1 г	1–2 г кожні 12 год
Цефоранід	0,5–1 г кожні 12 год	Кожні 12 год	Кожні 12–24 год	Кожні 24–48 год	100%	0,5–1 г кожні 12 год
Цефотаксим	1 г кожні 6 год	Кожні 6 год	Кожні 8–12 год	Кожні 24 год	100%	Кожні 24 год
Цефтазидим	1–2 г кожні 8 год	Кожні 8–12 год	Кожні 24–48 год	Кожні 48 год	1 г	Кожні 24 год
Цефтриаксон	0,2–1 г кожні 12 год	100%	100%	100%	100%	750 мг кожні 12 год
Цефуросиму аксетил	250–500 мг кожні 12 год	100%	100%	100%	100%	100%
Цефуросиму натрієва сіль	0,75–1,5 г кожні 8 год	Кожні 8 год	Кожні 8–12 год	Кожні 24 год	100%	0,75–1,5 г кожні 8 год
Цефалексин	250–500 мг кожні 6 год	Кожні 8 год	Кожні 12 год	Кожні 12 год	100%	Кожні 12 год

Дозування АБ у пацієнтів з ХНН різного ступеня тяжкості та у хворих, яким проводять ГД або ПД
(за W. Bennett [1], із змінами):
в) хінолони

Препарат	Доза АБ при збереженій ШКФ	ШКФ, мл/хв			Додаткова доза після кожного сеансу ГД	Добова доза під час ПД (внутрішньовенно)
		> 50	10–50	<10		
Ципрофлоксацин	500–750 мг (400 мг в/в) кожні 12 год	100%	50–75%	50%	250 мг (200 мг в/в)	250 мг (200 мг в/в) кожні 8 г
Левовфлоксацин	500 мг кожні 24 год	100%	250 мг кожні 24–48 год	250 мг кожні 48 год	250 мг	250 мг кожні 48 год
Ломефлоксацин	400 мг кожні 24 год	100%	200–400 мг кожні 48 год	50% кожні 48 год	50%	50% кожні 48 год
Налідиксова кислота	1 г кожні 6 год	100%	Уникати	Уникати	Уникати	Уникати
Норфлоксацин	400 мг кожні 12 год	Кожні 12 год	Кожні 12–24 год	Кожні 24 год	100%	Кожні 24 год
Офлоксацин	200–400 мг кожні 12 год	100%	200–400 мг кожні 24 год	200 мг кожні 24 год	100–200 мг	200 мг кожні 24 год
Пефлоксацин	400 мг кожні 24 год	100%	100%	100%	100%	100%

г) тетрацикліни

Препарат	Доза АБ при збереженій ШКФ	ШКФ, мл/хв			Додаткова доза після кожного сеансу ГД	Добова доза під час ПД (внутрішньовенно)
		> 50	10–50	<10		
Доксициклін	100 мг кожні 24 год	100%	100%	100%	100%	100%
Міноциклін	100 мг кожні 12 год	100%	100%	100%	100%	100%
Тетрациклін	250–500 мг кожні 6 год	Кожні 8–12 год	Кожні 12–24 год	Кожні 24 год	100%	100%

д) аміноглікозиди

Препарат	Доза АБ при збереженій ШКФ	ШКФ, мл/хв			Додаткова доза після кожного сеансу ГД	Добова доза під час ПД (інтраперитонеально)
		> 50	10–50	<10		
Амікацин	7,5 мг/кг кожні 8 год	60–90% кожні 12 год або 100% кожні 12–24 год	30–70% кожні 12–18 год або 100% кожні 24–48 год	20–30% кожні 24–48 год або 100% кожні 48–72 год	50%	15–20 мг/л на добу
Гентаміцин	1,7 мг/кг кожні 8 год	60–90% кожні 8–12 год або 100% кожні 12–24 год	30–70% кожні 12 год або 100% кожні 24–48 год	20–30% кожні 24–48 год або 100% кожні 48–72 год	50%	3–4 мг/л на добу
Канаміцин	7,5 мг/кг кожні 12 год	60–90% кожні 12 год або 100% кожні 12–24 год	30–70% кожні 12–18 год або 100% кожні 24–48 год	20–30% кожні 24–48 год або 100% кожні 48–72 год	50%	15–20 мг/л на добу
Нетилміцин	2 мг/кг кожні 8 год	50–90% кожні 8–12 год або 100% кожні 12–24 год	20–60% кожні 12 год або 100% кожні 24–48 год	10–20% кожні 24–48 год або 100% кожні 48–72 год	50%	3–4 мг/л на добу
Стрептоміцин	7,5 мг/кг кожні 12 год (1 г кожні 24 год при туберкульозі)	Кожні 24 год	Кожні 24–72 год	Кожні 72–96 год	50%	20–40 мг/л на добу
Тобраміцин	1,7 мг/кг кожні 8 год	60–90% кожні 8–12 год або 100% кожні 12–24 год	30–70% кожні 12 год або 100% кожні 24–48 год	20–30% кожні 24–48 год або 100% кожні 48–72 год	50%	3–4 мг/л на добу

Дозування АБ у пацієнтів з ХНН різного ступеня тяжкості та у хворих, яким проводять ГД або ПД
(за W. Bennett [1], із змінами):
є) АБ різних груп

Препарат	Доза АБ при збереженій ШКФ	ШКФ, мл/хв			Додаткова доза після кожного сеансу ГД	Добова доза під час ПД (внутрішньовенно)
		> 50	10–50	<10		
Азитроміцин	250–500 мг кожні 24 год	100%	100%	100%	100%	100%
Азтреонам	12,5 мг/кг кожні 8–12 год	100% кожні 12 год	50–75% кожні 12 год	25% кожні 12 год	0,5 г	25% кожні 12 год
Хлорам-фенікол	12,5 мг/кг кожні 6 год	100%	100%	100%	100%	100%
Кларитро-міцин	0,5–1 г кожні 12 год	100%	75%	50–75%	100%	100%
Клавуланова кислота	100 мг кожні 4–6 год	100% кожні 6 год	100% кожні 6 год	50–75% кожні 6 год	100%	50–75% кожні 6 год
Кліндаміцин	150–300 мг кожні 6 год	100%	100%	100%	100%	100%
Еритроміцин	150–300 мг кожні 6 год	100%	100%	50–75%	100%	100%
Іміпенем	0,25–1 г кожні 6 год	100%	50%	25%	100%	25%
Лінкоміцин	0,5 г кожні 6 год	Кожні 6 год	Кожні 6–12 год	Кожні 12–24 год	100%	Кожні 6 год
Меропенем	500–1000 мг кожні 6 год	500 мг кожні 6 год	250–500 мг кожні 12 год	250–500 мг кожні 24 год	100%	250–500 мг кожні 24 год
Метронідазол	7,5 мг/кг кожні 6 год	100%	100%	50%	100%	50%
Нітро-фурантоїн	50–100 мг кожні 6 год	100%	Уникати	Уникати	Уникати	Уникати
Сульбактам	0,75–1,5 г кожні 6 год	Кожні 6–8 год	Кожні 12–24 год	Кожні 24–48 год	100%	0,75–1 г кожні 24 год (інтраперитонеально)
Сульфа-метоксазол	1 г кожні 8 год	Кожні 12 год	Кожні 18 год	Кожні 24 год	1 г	1 г кожні 24 год (інтраперитонеально)
Тазобактам	1,5–2,25 г кожні 24 год	100%	75%	50%	1/3 дози	50%
Тейкопланін	6 мг/кг кожні 24 год	Кожні 24 год	Кожні 48 год	Кожні 72 год	100%	Кожні 72 год
Триметоприм	100–200 мг кожні 12 год	Кожні 12 год	Кожні 18 год	Кожні 24 год	100%	Кожні 24 год
Ванкоміцин	500 мг кожні 6 год або 1 г кожні 12 год	1 мг/кг кожні 12–24 год	1 мг/кг кожні 24–96 год	1 мг/кг кожні 48–72 год	1 мг/кг	1 мг/кг кожні 48–72 год