

УДК 616.61:615.034.61

ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ НАРУШЕНИИ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Д. Н. Лазарева

Кафедра фармакологии (зав. — проф. Д. Н. Лазарева) Башкирского медицинского института

Большинство лекарственных веществ и их метаболитов выделяются с мочой, поэтому при нарушении функции почек повышается кумуляция многих лекарственных веществ, усиливается их действие и токсичность [8].

Разработаны схемы и принципы определения поддерживающих доз лекарственных средств при почечной недостаточности, основанные прежде всего на величине клиренса креатинина. Считается, что изменять дозу следует при клиренсе креатинина

Таблица 1

Периоды полувыведения и интервалы приема препаратов при почечной недостаточности [4]

Лекарственное средство	В норме	Период полувыведения при почечной недостаточности		
		легкой	среднетяжелой	тяжелой
Амфотерицин Б	24	24	24	24—36 (1,5)
Цефалексин	6	6	6—12 (2)	18—24 (3—4)
Цефалоридин	6	6	12 (2)	24—36 (4—6)
Этамбутол	24	24	24—36 (1,5)	48 (2)
Гентамицин	8	8—12 (1,5)	12—24 (1,5—3)	48 (6)
Неомицин	6	6	12 (2)	18—24 (3—4)
Нитрофурантоин (фурадонин)	8	8	8	Избегать применения, неэффективен
Ацетилсалициловая кислота	4	4	4—6 (1,5)	8—12 (2—3)
Фенобарбитал	8	8	8	8—16 (2)
Хлордиазепоксид	8	8	8—12 (1,5)	12—26 (1; 5—3)
Лития карбонат	8	8	Избегать применения	
Мепротан	6	6	9—12 (1; 5—2)	12—18 (2—3)
Фенотиазины	6	6	9—12 (1,5—2)	12—18 (2—3)
Имизин (имипрамин)	8	Без изменения		
Новокаинамид	3	3	4—5 (1,5—2)	6—9 (2—3)
Октадин	24	24	24—36 (1,5)	36—48 (1,5—2)
Метидофа	6	6	9—12 (1,5—2)	12—18 (2—3)
Диакарб (ацетазоламид)	6	6	12 (2)	Избегать применения
Фуросемид	6	6	Без изменения	
Меркузал	24	24	Избегать применения	
Тиазиды	18	12	12	Избегать применения, неэффективны
Л-Дофа	6	Без изменения		
Прозерин	6	Без изменения		
Азатиоприн	12	12	12—18	12—24
Хлорпропамид	24	24—36 (1,5)	Избегать применения	
Бутамид	8	8	8—12 (1,5)	12—24 (1,5—3)

ниже 50—60 мл/мин [26]. Беннет и соавт. (1973), основываясь на данных о скорости экскреции, инактивации и периода полувыведения отдельных препаратов при почечной недостаточности, рекомендуют определенные интервалы в приеме 68 лекарственных препаратов при нормальной функции почек и при легкой, среднетяжелой, тяжелой почечной недостаточности. Таблицу, составленную авторами, мы приводим в сокращенном и несколько измененном виде (табл. 1).

Деление почечной недостаточности по степеням проведено авторами на основании скорости клиренса креатинина: легкая недостаточность — при клиренсе от 50 до 80 мл/мин, среднетяжелая — при 10—50 мл/мин, тяжелая — при клиренсе менее 10 мл/м. В скобках приведен множитель для изменения интервала приема по сравнению с нормой.

В последнее время уделяется большое внимание изменению при почечной недостаточности фармакокинетики антибиотиков — аминогликозидов и др. Как правило, тяжелые побочные явления (поражение аминогликозидами почек, нарушение слуха) развиваются при применении этих препаратов без учета состояния почек и отсутствии коррекции в связи с этим доз и интервалов между введениями [14].

Предложены ориентировочные схемы введения антибиотиков при почечной недостаточности, которые приводятся в табл. 2 [2].

Таблица 2

Ориентировочная схема введения антибиотиков при почечной недостаточности [2]

Антибиотик	Рекомендуемые дозы и интервалы между введениями	
	при нормальной функции почек	при клиренсе креатинина 30 мл/мин
Бензилпенициллин в вену	2—5 млн. ЕД через 4—6 ч	не более 10 мин (интервал 8—12)
Оксациллин (внутри)	2 г в сутки разовыми дозами, каждые 4—6 ч	1 г каждые 4—6 ч
Ампициллин внутри	2—4 г	снижение дозы лишь при ухудшении функции
Ампициллин в вену	3—6 г в сутки разовыми дозами через 4—6 ч	0,5—1 г каждые 12 ч
Цепорин в мышцу . .	2—4 г в сутки разовыми дозами каждые 6 ч	1 г через 24 ч
Тетрациклин внутри	0,25 г через 6 ч	0,25 г через 21—48 ч
Морфоциклин	0,25—0,5 г через 12 ч	0,25—0,5 г через 4—6 дней
Левомецетин внутри	0,25 каждые 4—6 ч	0,25 г через 12 ч
Стрептомицин в мышцу	1 г в сутки	0,3 г через 48 ч
Канамицин в мышцу	1,5 г в сутки равными дозами, каждые 8—12 ч	1 г каждые 3—4 дня
Гентамицин в мышцу	8—120 мг в сутки, интервал 12 ч	40—80 мг через 48 ч, возможно нефротоксическое действие
Эритромицин внутри	0,25 г через 4—6 ч	0,25 г через 6—8 ч
Линкомицин внутри	0,5 г каждые 4—6 ч	0,2 г каждые 8—12 ч
Фузидин внутри . . .	то же	0,5 г каждые 8—10 ч

Фармакокинетика новых антибиотиков этой группы — тобрамицина и сисомидина — при почечной недостаточности такова же, как у широко известных аминогликозидов и требует коррекции доз с учетом креатинемии и клиренса эндогенного креатинина [17]. Продолжительность периода полувыведения ($T_{1/2}$) тобрамицина, будучи обратно пропорциональной клиренсу креатинина, при почечной недостаточности возрастает в 2—28 раз [18]. Снижение продолжительности $T_{1/2}$ обеспечивает лишь гемодиализ, а не перитонеальный диализ, как это показано на примере амикацина [16].

У больных с хронической почечной недостаточностью значительно возрастает концентрация в крови гентамицина и цепорина [1], для цефаприна $T_{1/2}$ увеличивалась в 11 и более раз [13].

Предложены следующие суточные дозы антибиотиков, высчитанные на основании степени снижения функции почек: у «анефричных» больных после каждого гемодиализа следует применять ванкомицин и цефазолин в дозе 15 мг/кг, гентамицин и тобрамицин — в дозе 45 мг/кг, пенициллин — по 2 млн. ЕД каждые 12 ч, ампициллин — по 7,5 мг/кг каждые 6 ч, карбопициллин — по 30 мг/кг каждые 12 ч, цефалотин — по 7,5 мг/кг через 6 ч [26]. У «анефричных» больных, а также у больных с хронической почечной недостаточностью при сохранившейся нормальной функции печени применение эритромицина, хлорамфеникола и оксациллина не требует корректировки. Тетрациклин при недостаточной функции почек назначать не рекомендуется.

Известно, что ощелачивание мочи позволяет применять для лечения заболеваний мочевыводящих путей меньшие дозы аминогликозидов в связи с повышением в этих условиях чувствительности микроорганизмов. Следует подчеркнуть, что ощелачивание бикарбонатом способствует и снижению нефротоксичности аминогликозидов за счет уменьшения поглощения почками антибиотиков [5].

При необходимости применить у больных с хронической почечной недостаточностью миорелаксанты нужно учитывать, что они выводятся с мочой в неизменном виде [22], поэтому требуется соответствующая коррекция их доз. Так, восстановление нервно-мышечной передачи до исходного уровня при применении панкурония у больных с нарушенной функцией почек замедляется почти в 2 раза [12] вследствие уменьшения клиренса препарата и увеличения периода его полувыведения [23].

Состояние почек важно учитывать при применении сердечных гликозидов. Наблюдается обратная пропорциональная зависимость между концентрацией дигоксина в крови и клиренсом креатинина. Для дигитоксина такой закономерности не выявлено, видимо потому, что с мочой выводится относительно небольшая его часть [10]; при уремии снижается скорость всасывания этого гликозида, уменьшается количество гликозида, выведенного с мочой, а выведение с калом и метаболизм не изменяются [27].

У больных с хронической почечной недостаточностью увеличивается выделение метаболитов сердечных гликозидов через желудочно-кишечный тракт. При поражении печени опасность кумуляции гликозидов повышается, токсичность их возрастает вследствие особой чувствительности миокарда из-за нарушений электролитного и кислотно-щелочного равновесия [6]. При нефротоксическом синдроме связывание дигитоксина белками плазмы уменьшается, а элиминация из плазмы и почечная экскреция ускоряются. На основании этого рекомендуются при нефротоксическом синдроме обычные дозы дигитоксина [24]. У больных уремии связывание белком плазмы дигитоксина не изменяется, элиминация из плазмы метаболитов увеличивается, а почечная экскреция уменьшается, составляя 14% при 33% в контрольной группе.

Бета-блокатор соталол медленнее выделяется из плазмы больных с хронической почечной недостаточностью, причем величина $T_{1/2}$ коррелирует с уровнем креатинина в сыворотке [25]. При ХПН снижается скорость выведения новокаинамида, но не пропранолола, хинидина и лидокаина [7, 15]. При острой почечной недостаточности значительно возрастает токсичность морфина вследствие нарушения его почечной элиминации [11].

Отсутствие в ряде случаев корреляции между клиренсом креатинина и фармакокинетическими константами лекарственных препаратов находит объяснение в увеличении их выделения за счет усиления секреции эпителием канальцев или снижения их реабсорбции в канальцах нефронов [21]. Поэтому, несмотря на снижение скорости клубочковой фильтрации, относительная величина клиренса лекарств при ХПН может быть снижена значительно меньше или вообще не изменена. Следует учитывать, что при недостаточности почек изменяется фармакокинетика лекарственных средств не только в связи с нарушением экскреции с мочой, но и в результате изменения их метаболизма, связывания с белками плазмы, всасывания и пр. Так, при уремии наблюдается ускорение метаболического превращения дигоксина [24], окислительного метаболизма антипирина, лидокаина, фенацетина, пропранолола и др. Восстановительный метаболизм, а также гидролиз и ацетилирование многих лекарств замедляются [19]. У больных с почечной недостаточностью степень связывания белками крови различных препаратов изменяется неодинаково: сорбция одних увеличивается, других уменьшается. При уменьшении связывания лекарства белками сыворотки крови рекомендуется вводить больным его дозу в несколько приемов с целью уменьшения риска побочного действия [3].

Реакция на лекарственные средства у больных с хронической почечной недостаточностью изменяется также из-за развивающихся у них нарушений обмена, явлений гиперсенсibilизации и повреждений внутренних органов [20]. Следует помнить, что клиренс лекарств и их метаболитов во многом определен интенсивностью почечной гемодинамики, поэтому при сочетанном действии лекарственных средств особенно важно учитывать их влияние на почечную гемодинамику, от состояния которой зависит концентрация препарата в крови, объем распределения, степень связывания с белками и пр. [9].

Таким образом, нарушение функции почек, отражающееся на фармакокинетике лекарственных средств, может значительно изменить силу, характер действия лекарственных препаратов и обусловить возникновение побочных явлений. Поэтому для повышения эффективности фармакотерапии врач обязан учитывать функциональное состояние почек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Какурина А. В., Сергеюк Е. М. Оптимиз. ведение больных и вопросы клинической фармакологии. М., Медицина, 1978. — 2. Навашин С. М., Фомина И. П. Справочник по антибиотикам. М., Медицина, 1978. — 3. Aibaldi M. Am. J. Med., 1977, 62, 4. — 4. Bennet W., Singer J., Coggins C. JAMA, 1973, 223, 991. — 5. Chin P. J. S., Miller G. H., Long J. F., Warts Y. A. Clin. and

Exp. Pharmacol. and Physiol., 1979, 6, 3.—6. Cocco A., Audibert A. Med. Wschr., 1976, 30, 1.—7. Collinsworth K. A., Strong J. M. a. o. Clin. Pharmacol. and Ther., 1975, 18, 11.—8. Drayer D. Am. J. Med., 1977, 62, 4.—9. Duchin K., Schrier P. Clin. Pharmacokinet., 1978, 3, 11.—10. Grosse-Brockhoff F. Therapiewoche, 1976, 26, 30.—11. Hillary D. F., Renan D. A., Taylor Ph. Anesthesiology, 1975, 42, 6.—12. Hollander G. A., Camy F., Sanders M. Acta anaesthesiol. Scand., 1978, 22, 1.—13. Humbert G., Fillastere J. P. a. o. J. Pharmacol. Clin., 1975, 2, 2.—14. Lech P., Pozet N. e. a. In: Rein et toxique. 14 emes sourn. ufroup. franc. cutres anti-poisons. Paris, 1975.—15. Loeventhal D. T. Am. J. Med., 1977, 62, 4.—16. Meadhavan T., Varemchuk R. a. o. Antimicrob. Agents and Chemother., 1976, 10, 3.—17. Oksenhendler G., Leroy A. a. o. Anesth. analg. reanim., 1977, 34, 1.—18. Pechere J. C., Dugal R. J. Infec. Diseases, 1976, 134, 2.—19. Reidenberg M. Am. J. Med., 1977, 62, 4.—20. Roviart B. Lille. med., 1976, 21, 8.—21. Schück O., Graïneffebrova J. a. o. Int. J. Clin. Pharmacol. and Biopharm., 1976, 14, 2.—22. Simons F., Bussey, u. a. Prakt. Anästh. wiederklld und Intersivither, 1972, 12, 2.—23. Somogyi A. A., Shanks C., Triggs E. G. Eus. G. Clin. Pharm., 1977, 12, 1.—24. Storstein J. Clin. Pharmacol. and Ther., 1977, 21, 5.—25. Sundquist H. K., Anttila M., Forsström J., Kazanen A. Ann. Clin. Res., 1975, 6, 442.—26. Vanscoy R. E., Wilson W. R. Mayo Clin. Proc., 1977, 52, 11—12.—27. Vohringer H. F., Rietbrock N. a. o. Clin. Pharmacol. and Ther., 1976, 19, 4.

Поступила 13 мая 1980 г.

УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ ЗА 1980 г.

Социальная гигиена и организация здравоохранения

Вахитов Ш. М. (Казань). Об организации гериатрических участков. 3, 78.

Изуткин Д. А., Лавренко В. П. (Горький). В. И. Ленин о социально-гигиенических основах социалистического образа жизни. 2, 1.

Колчин В. Г. (Казань). Организация труда медицинского персонала кабинета функциональной диагностики многопрофильной больницы. 4, 71.

Колчин Г. А., Щепланова Р. А., Мударисов В. Ш., Валеева З. В., Маслова Р. Г., Макаркина Л. Д. (Казань—Н. Челны). Об улучшении организации и культуры медицинского обслуживания детей. 1, 68.

Мухутдинов И. З. (Казань). О состоянии и мерах по дальнейшему улучшению амбулаторно-поликлинической помощи сельскому населению Татарской АССР. 1, 1; Здравоохранение советской Татарии на подъеме. 3, 1.

Мясников С. П., Халетова С. С., Сергеев В. С. (Йошкар-Ола). Профилактика сколхозов и дефектов осанки школьников. 1, 71.

Стегунин С. И., Разумов В. И. (Куйбышев-обл.). За строкой биографии В. И. Ленина. 2, 4.

Фоченков А. А. (Казань). Социально-гигиеническая оценка переустройства сельских населенных пунктов Татарской АССР. 3, 64.

Чикин С. Я. (Москва). Новые рубежи советского здравоохранения. 5, 1.

Шамсутдинов Д. Н. (Зеленодольск). Опыт работы хирургического кабинета детской поликлиники по обслуживанию ортопедо-травматологических больных. 1, 67.

Терапия

Андреев В. М. (Казань). Легочный газообмен у больных приобретенными поро-

ками сердца и хроническими неспецифическими заболеваниями легких. 4, 5.

Ашбель С. И. (Горький). Особенности лечения неспецифических заболеваний легких у трудящихся промышленных предприятий. 3, 44.

Бакулин Н. Д. (Куйбышев-обл.). Физико-химическая характеристика белков сердечной мышцы и аорты кролика при экспериментальном атеросклерозе. 4, 56.

Баулин Н. А. (Пенза). О временной нетрудоспособности и инвалидности после резекции желудка по поводу язвенной болезни. 3, 28.

Беюл Е. А., Лукаш Л. К., Покровская Г. Р., Шаховская А. К. (Москва). Диетлечение больных, перенесших холецистэктомию. 3, 5.

Богоявленский В. Ф., Гирфанов В. С., Салихов И. Г., Марголин Е. С., Мухаметзянов Ш. А., Нигматуллин А. С. (Казань). Опыт применения гемосорбций в клинической практике. 5, 9.

Богоявленский В. Ф., Опарин А. Г., Газизов Р. М. (Казань—Иваново). Функциональное состояние печени у больных с демпинг-синдромом. 6, 37.

Борисов Г. Ф., Колобаев В. И., Суринов В. М. (Саранск). Коэффициент Na/K слюны околушных желез у больных холециститом. 3, 63.

Будник И. М. (Казань). Оценка неспецифической реактивности организма у больных отосклерозом. 6, 59.

Бурнашева Р. Х., Толпегина Т. Б. (Казань). Вопросы патогенеза и клиники лекарственной аллергии. 2, 9.

Бурнашева Р. Х., Алатырцева И. Е., Цибулькина В. Н., Молотилов Б. А., Камалов Ф. З., Шамсутдинов А. Г. (Казань). Эффективность гипосенсибилизирующей терапии бактериальными аллергенами. 6, 28.

Вахрушев Я. М., Свиридова Л. М. (Ижевск). Лечение больных язвенной болезнью в санатории-профилактории и его экономическая эффективность. 3, 26.