

СПРАВОЧНИК

Барт Чернов

**Фармакотерапия
неотложных
состояний**

Библиотека медика  **@umniy Medik**

POCKET BOOK OF

CRITICAL CARE PHARMACOTHERAPY

Editor

Bart Chernow, M.D., F.A.C.P.

Professor of Medicine
Anesthesia and Critical Care
The Johns Hopkins University
School of Medicine

Physician-in-Chief
Sinai Hospital of Baltimore
Baltimore, Maryland

Editorial Associate
Lisa Daniel Sparks

Material adapted from «*The Pharmacologic Approach to the Critically Ill Patient*», Third Edition



Williams & Wilkins

BALTIMORE • PHILADELPHIA • HONG KONG
LONDON • MUNICH • SYDNEY • TOKYO

A WAVERLY COMPANY



СПРАВОЧНИК

ФАРМАКОТЕРАПИЯ НЕОТЛОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ

Барт Чернов

Перевели с английского:

Ю. В. Алексеенко, к.м.н. (гл. 1, 3, 7, 9, предм. указ.)

И. Э. Авференок (гл. 6, 10-12)

Н. А. Виталев (гл. 5)

В. А. Костюченко, к.м.н. (гл. 2)

А. И. Лабусов (гл. 8)

Ф. И. Плешков, Б. И. Чернин (предисловие)

И. А. Шумейко (гл. 4)

Медицинские редакторы перевода:

профессор, д.м.н. М. К. Кевра

доцент, к.м.н. Ю. В. Алексеенко

Москва

Медицинская литература

2021

Версия для электронных библиотек

УДК 616-083.98:615.03

ББК 53.52

Ч49

Translated and published by Agreement with the Original Publisher, Williams & Wilkins, USA.

Подготовлено к печати по договору с издательством Williams & Wilkins, США.

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы, редакторы и издатели приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций и рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться. **Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных и технических средств.**

Библиотека медика  **@umniymedik**

Чернов Б.

Ч49 Фармакотерапия неотложных состояний: Справочник / Пер. с англ. под ред. д.м.н., проф. М. К. Кевры, к.м.н., доц. Ю. В. Алексеенко. — М.: Медицинская литература, 2021.— 363 с.: ил.

ISBN 978-5-89677-001-5

В популярном американском справочнике изложены основные понятия фармакокинетики, приведены наиболее значимые лекарственные взаимодействия, освещены некоторые разделы клинической фармакологии широко применяемых групп препаратов, даны рекомендации по фармакотерапии распространенных патологических состояний. Особую ценность и интерес представляют главы, посвященные особенностям фармакотерапии в условиях нарушения функций печени и почек.

Для терапевтов, реаниматологов, неврологов, педиатров и врачей других специальностей.

УДК 616-083.98:615.03

ББК 53.52

ISBN 978-5-89677-001-5

ISBN 0-683-01535-4 (англ.)

© Изд. Чернин Б.И., изд. Плешков Ф.И., перевод на русский язык, оформление, 2021

© Williams & Wilkins

СОДЕРЖАНИЕ

<i>Авторы</i>	VI
<i>Предисловие</i>	X
<i>Список сокращений</i>	XII
1 Фармакокинетика	1
2 Взаимодействие лекарственных средств	11
3 Фармакотерапия при почечной недостаточности	37
4 Фармакотерапия при печеночной недостаточности	73
5 Фармакотерапия заболеваний легких	113
6 Фармакотерапия у детей	147
7 Седативная терапия, аналгезия, применение миорелаксантов	163
8 Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний	175
9 Фармакотерапия неврологических и психических расстройств	197
10 Фармакотерапия заболеваний желудочнокишечного тракта	223
11 Препараты для лечения инфекционных заболеваний	267
12 Фармакотерапия эндокринных и метаболических расстройств	301
<i>Предметный указатель</i>	313

АВТОРЫ

David M. Angaran, M.S., F.C.C.P., F.A.S.H.P.

Professor of Pharmacy
Co-Director, Dubow Family Center for
Research in Pharmaceutical Care
University of Florida College of Pharmacy
Gainesville, Florida

Patricia A. Arns, M.D.

Staff Physician in Internal Medicine
Baptist Hospital
Nashville, Tennessee

Frank J. Balestrieri, D.D.S., M.D., F.C.C.P.

Medical Director, Woodburn Surgery Center
Fairfax Hospital
Falls Church, Virginia
Assistant Clinical Professor
Department of Anesthesiology George
Washington University School of Medicine
Washington, DC
Assistant Clinical Professor
Department of Anesthesiology Bowman Gray
School of Medicine
Winston-Salem, North Carolina

Luca M. Bigatello, M.D.

Instructor in Anesthesia
Harvard Medical School
Department of Anesthesia
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts

William P. Boyer, M.D.

Assistant Professor
Department of Psychiatry
Emory University Atlanta, Georgia

Robert A. Branch, M.D.

Professor of Medicine, Pharmacy, Pharmacology
and Therapeutics
Director, Center for Clinical Pharmacology
University of Pittsburgh Medical Center
Pittsburgh, Pennsylvania

D. Craig Brater, M.D.

John B. Hickam Professor of Medicine
Chairman, Department of Medicine
Professor of Pharmacology and Toxicology
Chief, Division of Clinical Pharmacology
Indiana University Medical Center
Indianapolis, Indiana

Kenneth D. Burman, M.D., Col., M.C.

Professor of Medicine
Department of Medicine
The Uniformed Services University of the
Health Sciences School of Medicine
Director, Section of Endocrinology
Washington Hospital
Washington, DC

Edwin H. Cassem, M.D.

Associate Professor of Psychiatry
Harvard University School of Medicine
Chief, Department of Psychiatry

Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts

Robert Chasse, M.D.

Clinical Instructor
Section of Pulmonary/Critical Care Medicine
Department of Internal Medicine
Bowman Gray School of Medicine
Wake Forest University
Winston-Salem, North Carolina

Bart Chernow, M.D., F.A.C.P.

Professor of Medicine, Anesthesia, and Critical
Care
The Johns Hopkins University School of
Medicine
Physician-in-Chief
Sinai Hospital of Baltimore
Baltimore, Maryland
Editor-in-Chief
Critical Care Medicine

Robert Chin, Jr., M.D., F.C.C.P.

Assistant Professor of Medicine
Section of Pulmonary and Critical Care
Medicine
Department of Medicine
Bowman Gray School of Medicine
Wake Forest University
Winston-Salem, North Carolina

Robert D. Colucci, Pharm.D., F.C.P., F.C.C.M.

Assistant Director
Clinical Pharmacology, Clinical Research
Schering Plough Research Institute
Kenilworth, New Jersey

David J. Cullen, M.D., M.S.

Professor of Anesthesia
Harvard Medical School
Anesthetist, Department of Anesthesia
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts

Harold J. DeMonaco, M.S.

Assistant Professor
MGH Institute of Health Professions
Director, Pharmacy Department
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts

Douglas S. DeWitt, Ph.D. Associate Professor

Department of Anesthesiology
Director, Charles R. Allen Research Laboratories
University of Texas Medical Branch
Galveston, Texas

Michael N. Diring, M.D.

Assistant Professor of Neurology, Neurosurgery,
and Anesthesiology
Director, Neurology/Neurosurgery Intensive
Care Unit
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Sudhir K. Dutta, M.D., F.A.C.P.

Professor of Medicine
University of Maryland School of Medicine
Director, Division of Gastroenterology
Sinai Hospital of Baltimore
Baltimore, Maryland

Donald Charles Eagerton, M.D.

Clinical Instructor of Medicine
Division of Endocrinology
Medical University of South Carolina
Charleston, South Carolina

Sherry Fisher, R.N.

Pain Management Coordinator
Department of Anesthesiology
Fairfax Hospital
Falls Church, Virginia

Robert M. Forstot, M.D.

Instructor of Anesthesiology
Division of Cardiothoracic Anesthesia
Department of Anesthesiology
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

David W. Fuhs, Pharm.D., M.S.

Assistant Director of Pharmacy
United and Children's Hospitals
St. Paul, Minnesota
Clinical Assistant Professor
Department of Pharmacy Practice
University of Minnesota College of Pharmacy
Minneapolis, Minnesota

Marye H. Godinez, M.D.

Research Associate
The Joseph Stokes Jr. Research Institute
The Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania

Rodolfo L Godinez, M.D., Ph.D.

Associate Professor of Anesthesiology and
Pediatrics
University of Pennsylvania School of Medicine
Associate Medical Director, Pediatric Intensive
Care Unit
Medical Director, Respiratory Care Services
The Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania

John P. Grant, M.D.

Associate Professor of Surgery
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina

David J. Greenblatt, M.D.

Professor
Department of Pharmacology and Experimental
Therapeutics
Tufts University School of Medicine
Division of Clinical Pharmacology
New England Medical Center Hospital
Boston, Massachusetts

Ake N. A. Grenvik, M.D., Ph.D., F.C.C.M.

Professor of Anesthesiology, Medicine, and
Surgery
Director, Multidisciplinary Critical Care
Training Program
University of Pittsburgh School of Medicine

Pittsburgh, Pennsylvania

Charles E. Halstenson, Pharm.D., F.C.C.P.

Professor of Pharmacy
University of Minnesota College of Pharmacy
Co-Director, The Drug Evaluation Unit
Minneapolis Medical Research Foundation at
Hennepin County Medical Center
Minneapolis, Minnesota

Paul M. Heerdt, M.D., Ph.D.

Associate Professor
Department of Anesthesiology
Assistant Professor
Department of Pharmacology
Cornell University Medical College
Assistant Member
Department of Anesthesiology and Critical Care
Medicine
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
New York, New York

Allan S. Jaffe, M.D.

Professor of Medicine
Cardiovascular Division
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Jeffrey S. Kelly, M.D.

Assistant Professor of Anesthesia/
Critical Care
Bowman Gray School of Medicine
Department of Anesthesia
Wake Forest University
Winston-Salem, North Carolina

David J. Kramer, M.D.

Assistant Professor of Anesthesiology/
Critical Care Medicine
University of Pittsburgh School of Medicine
Co-Director, Liver Transplant ICU Services
University of Pittsburgh Medical Center
Pittsburgh, Pennsylvania

Gregory L. Krauss, M.D.

Assistant Professor
Department of Neurology
The Johns Hopkins University School of
Medicine
Baltimore, Maryland

Cheryl A. Kubisty, M.D.

Providence Everett Primary Care
Everett, Washington

C. Raymond Lake, M.D., Ph.D.

Professor and Chairperson
Department of Psychiatry and Behavioral
Sciences
University of Kansas School of Medicine
Kansas City, Kansas

Daniel J. Lebovitz, M.D.

Assistant Professor of Pediatrics
Department of Pediatric Critical Care Medicine
Children's Hospital of Oklahoma
Oklahoma City, Oklahoma

Brian Litt, M.D.

Assistant Professor
Departments of Neurology and Medicine

The Johns Hopkins University School of
Medicine

Director of Neurophysiology
Division of Neurology
Department of Medicine
Sinai Hospital of Baltimore
Baltimore, Maryland

Drew A. MacGregor, M.D.

Assistant Professor of Anesthesia (Critical Care)
and Medicine (Pulmonary/Critical Care)
Department of Anesthesia
Bowman Gray School of Medicine
Wake Forest University
Winston-Salem, North Carolina

J. A. Jeevendra Martyn, M.D., F.F.A.R.C.S.

Professor of Anesthesiology
Harvard Medical School
Director, Clinical Pharmacology
Massachusetts General Hospital
Associate Director of Anesthesia
Shriners Burn Institute
Boston, Massachusetts

Henry Masur, M.D.

Chief, Critical Care Medicine
Clinical Center, National Institutes of Health
Bethesda, Maryland
Professor of Clinical Medicine
George Washington University Medical Center
Washington, DC

Daniel A. Notterman, M.D., F.A.A.P., F.C.C.M

Associate Professor of Pediatrics, Clinical
Pharmacology, and Pediatrics in Surgery
Director, Division of Pediatric Critical Care
Medicine
The New York Hospital-Cornell Medical Center
New York, New York
Research Scientist
Department of Molecular Biology
Princeton University
Princeton, New Jersey

Joseph E. Parrillo, M.D.

James B. Herrick Professor of Medicine
Chief, Sections of Cardiology and Critical Care
Medicine
Medical Director, Rush Heart Institute
Rush-Presbyterian-St. Luke's Medical Center
Chicago, Illinois

Donald S. Prough, M.D.

Professor and Chairman
Department of Anesthesiology
University of Texas Medical Branch
Galveston, Texas

Russell C. Raphaely, M.D.

Professor of Anesthesia and Pediatrics
University of Pennsylvania School of Medicine
Director of Critical Care Medicine
Department of Anesthesiology/Critical Care
Medicine
The Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania

Michael D. Reed, Pharm.D., F.C.C.P., F.C.P.
Associate Professor

Department of Pediatrics
Case Western Reserve University School
of Medicine
Division of Pediatric Pharmacology and Critical
Care
Rainbow Babies and Children's Hospital
Cleveland, Ohio

Alan J. Rosenbloom, M.D.

Assistant Professor of Anesthesiology/Critical
Care Medicine
Division of Critical Care Medicine, Department
of Anesthesiology
University of Pittsburgh School of Medicine
Pittsburgh, Pennsylvania

Laurence H. Ross, M.D.

Baltimore, Maryland

Anita C. Rudy, Ph.D.

Lecturer
Department of Medicine
Indiana University Medical Center
Indianapolis, Indiana

Pablo F. Ruiz-Ramon, M.D.

Co-Director, Northern California Renal
Transplant Program
Department of Medicine
Santa Rosa Memorial Hospital
Clinical Instructor, Community Hospital
Residency Program
Santa Rosa, California

Michael Salem, M.D.

Assistant Professor of Surgery and Anesthesia
Director, Surgical Critical Care and Surgical
Research
George Washington University Medical Center
Washington, DC

Joseph M. Scavone, M.S., Pharm.D.

Professor and Division Head
Division of Clinical and Administrative
Pharmacy
College of Pharmacy
University of Iowa
Iowa City, Iowa

Marissa Seligman, Pharm.D.

Vice President, Academic and Scientific Affairs
SCP Communications, Inc.
New York, New York

Henry J. Silverman, M.D.

Associate Professor of Medicine
Director, Medical Intensive Care Unit
Pulmonary and Critical Care Medicine Division
University of Maryland School of Medicine
Baltimore, Maryland

John C. Somberg, M.D., F.C.P.

Professor of Medicine and Pharmacology
Chief, Division of Clinical Pharmacology and
Cardiology
The Chicago Medical School
North Chicago, Illinois

Rajat Sood, M.D.

Fellow in Gastroenterology
Department of Medicine

Henry Ford Hospital
Detroit, Michigan

Wendy L. St. Feter, Pharm.D.
Assistant Professor of Pharmacy
University of Minneapolis College of Pharmacy
Clinical Scientist
The Drug Evaluation Unit
Hennepin County Medical Center
Minneapolis, Minnesota

Keith L. Stein, M.D.
Chief, Critical Care
Department of Anesthesiology/Critical Care
Medicine
Mayo Clinic, Jacksonville
Jacksonville, Florida

Barney J. Stern, M.D.
Professor of Neurology
Department of Neurology
Emory University
Atlanta, Georgia

Neelakantan Sunder, M.B.B.S.
Assistant Professor of Anesthesia
Harvard Medical School
Associate Anesthetist, Massachusetts
General Hospital
Boston, Massachusetts

Bertil K. J. Wagner, Pharm.D.
Assistant Professor
Department of Pharmacy Practice
Rutgers-The State University of New Jersey
College of Pharmacy
Adjunct Assistant Professor
Department of Surgery and Anesthesia
UMDNJ – Robert Wood Johnson Medical
School

Piscataway, New Jersey

Peter J. Wedlund, Ph.D.
Associate Professor of Pharmacology
University of Kentucky College of Pharmacy
Lexington, Kentucky

Howard D. Weiss, M.D.
Assistant Professor of Neurology
The Johns Hopkins University School of
Medicine
Division of Neurology
Sinai Hospital of Baltimore
Baltimore, Maryland

Gary P. Zaloga, M.D., F.A.C.P.
Professor of Medicine and Anesthesia/Critical
Care Medicine
Head, Section on Critical Care
Department of Anesthesia
Bowman Gray School of Medicine
Wake Forest University
Winston-Salem, North Carolina

Arno L. Zaritsky, M.D.
Associate Professor of Pediatrics
Eastern Virginia Medical School
Co-Director, Pediatric ICU
Children's Hospital of The King's Daughters
Norfolk, Virginia

Michael G. Ziegler, M.D.
Professor of Medicine
Director, Hypertension Services
Program Director, Clinical Research Center
University of California, San Diego Medical
Center
San Diego, California

ПРЕДИСЛОВИЕ АВТОРА К РУССКОМУ ИЗДАНИЮ

Я счастлив, что моя книга «*Фармакотерапия неотложных состояний*» выходит на русском языке.

Этот справочник пользуется исключительной популярностью у врачей Северной Америки и других стран по всему миру, и я рад, что теперь им могут пользоваться практические врачи, читающие по русски.

Данный справочник содержит наиболее важные сведения из третьего издания моего фундаментального руководства «*The Pharmacologic Approach to the Critically Ill Patient*».

Я очень благодарен издателям Борису Чернину и Федору Плешкову за их выбор данного справочника для перевода на русский язык.

Надеюсь, что практические врачи используют материалы, изложенные в этой книге, для блага своих пациентов.

Я постарался самым тщательным образом выверить все материалы, содержащиеся в книге, однако призываю практических врачей внимательно изучать стандартные сопроводительные тексты к лекарственным препаратам, чтобы быть уверенными в правильности дозировок.

Я благодарю читателей, приобретших справочник «*Фармакотерапия неотложных состояний*».

Желаю вам больших успехов в работе и надеюсь, что эта книга повысит качество помощи, которую вы оказываете вашим пациентам.

Bart Chernow, MD, FACP
Professor of Medicine
The Johns Hopkins University School of Medicine
Program Director,
Johns Hopkins University/Sinai Hospital Program in Internal Medicine

ПРЕДИСЛОВИЕ РЕДАКТОРОВ РУССКОГО ПЕРЕВОДА

Настоящая книга — это первое издание на русском языке компактной версии известного фундаментального руководства по клинической фармакологии и фармакотерапии критических состояний — *The Pharmacological Approach to the Critically Ill Patient*, которое уже выдержало несколько изданий в Соединенных Штатах. В подготовке этого объемного труда принимали участие более пятидесяти специалистов, имеющих собственный обширный практический опыт в области интенсивной терапии. При подборе материалов авторы не придерживались энциклопедического принципа, однако стремились к систематизированному изложению особенностей и наиболее значимых параметров лекарственной терапии при неотложных состояниях, которые встречаются в различных сферах врачебной деятельности.

Опасные для жизни нарушения функций органов и систем довольно часто сопровождаются драматическими изменениями фармакокинетики и фармакодинамики и при этом требуют одновременного использования большого числа сильнодействующих лекарственных средств. Естественно, что многие специалисты в таких обстоятельствах ощущают потребность в дополнительной информации по клинической фармакологии, чтобы надежно контролировать состояние больных, уверенно прогнозировать эффекты лечения и исходы заболеваний.

В руководстве изложены основные понятия фармакокинетики, приведены наиболее значимые лекарственные взаимодействия, освещены некоторые разделы клинической фармакологии широко применяемых групп препаратов, даны рекомендации по фармакотерапии распространенных патологических состояний. Особую ценность и интерес, по опыту авторов руководства, представляют главы, посвященные регулированию фармакотерапии в условиях нарушений функций печени и почек.

Мы уверены, что эта книга окажется интересной и полезной для широкого круга врачей, работающих в различных отраслях медицинской практики.

*Профессор, д. м. н. М. К. Кевра,
доцент, к. м. н. Ю. В. Алексеенко*

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	артериальное давление
АКТГ	адренокортикотропный гормон
АЛТ	аланиновая аминотрансфераза
АПФ	ангиотензин-превращающий фермент
АСК	аминосалициловая кислота
АСТ	аспарагиновая аминотрансфераза
АЦХ	ацетилхолин
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
ВГ	вирусный гепатит
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВЧД	внутричерепное давление
ГД	гемодиализ
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	желудочнокишечный тракт
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ИМ	инфаркт миокарда
КПА	контролируемая пациентом аналгезия
КТ	компьютерная томография
МК	мозговой кровоток
МСВ	максимальная скорость выдоха
НД	нагрузочная доза
НПВС	нестероидные противовоспалительные средства
ОПН	острая почечная недостаточность
ПВ	протромбиновое время
ПД	перитонеальный диализ
ПДКВ	положительное давление конца выдоха
ПН	почечная недостаточность
ПСВТ	пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия
ПЭС	противоэпилептические средства
РДС	респираторный дистресс-синдром
РДСВ	респираторный дистресс-синдром взрослых
РНК	рибонуклеиновая кислота
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СМЖ	спинномозговая жидкость
СПБ	связывание с белками плазмы
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
СТГ	соматотропный гормон
ТХПН	терминальная стадия хронической почечной недостаточности
ФВ	фракция выброса
ФНО	фактор некроза опухоли
ФП	фибрилляция предсердий
ХНК	хроническая недостаточность кровообращения
ХОЗЛ	хронические обструктивные заболевания легких
цАМФ	циклический аденозинмонофосфат
ЦНС	центральная нервная система
ЦП	цирроз печени
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЧТВ	частичное тромбопластиновое время
ЭКГ	электрокардиография

Глава

1

Фармакокинетика^a

Одной из проблем фармакотерапии неотложных состояний является возможность токсических осложнений при использовании лекарственных препаратов. Это связано с тем, что пациенты в критических состояниях часто нуждаются в назначении большого числа медикаментов, имеют дисфункции многих органов и систем, и нередко получают препараты с достаточно узким терапевтическим диапазоном. В подобных обстоятельствах клиницисты обязаны защитить своих пациентов от побочного действия медикаментов. Чтобы достичь этой цели наилучшим способом, необходимо:

- Знать принципы фармакокинетики и использовать их при назначении лекарственной терапии
- Учитывать последствия возможного взаимодействия лекарственных препаратов
- Корректировать дозу и частоту назначения препаратов при нарушении функций различных органов и систем
- При необходимости мониторировать концентрацию препаратов в крови
- Контролировать физиологический и биохимический эффекты проводимой фармакотерапии

Необходимо помнить, что концентрация лекарственного вещества в исследуемом образце крови в конкретный момент времени определяется соотношением скорости появления препарата в крови (абсорбция), его распределения в тканях (объем распределения) и удаления препарата из крови (метаболизм, экскреция и др.).

Клинические фармакологи и фармацевты играют важную роль в работе отделения интенсивной терапии. Следует приветствовать их участие в клинических обходах и использовать их опыт в затруднительных случаях.

В таблицах и рисунках данной главы рассматриваются следующие ключевые вопросы:

^a Материалы данной главы подготовлены следующими авторами: табл. 1.1, 1.3, 1.6, 1.7, рис. 1.1 и 1.2 подготовлены Anita C. Rudy, Ph.D. и D. Craig Brater, M.D. для *The Pharmacologic Approach to the Critically Ill Patient, Third Edition*; табл. 1.2 подготовлена Joseph M. Scavone, M.S., Pharm.D.; табл. 1.4, 1.5 и рис. 1.3 подготовлены Bertil K. J. Wagner, Pharm.D., David M. Angaran, M.S., и David W. Fuhs, M.S., Pharm. D.

1. Взаимоотношения между дозой, концентрацией и действием лекарственного препарата (рис. 1.1).
2. Словарь фармакокинетических терминов (табл. 1.1).
3. Факторы, влияющие на фармакокинетику лекарственных веществ (табл. 1.2).
4. Клиническая иллюстрация основ фармакокинетики на примере дигоксина и лидокаина (табл. 1.3).
5. Оптимизация индивидуальной фармакотерапии (рис. 1.2).
6. Концентрация препаратов в плазме крови при внутривенном введении (рис. 1.3).
7. Параметры фармакокинетики и рекомендации по мониторингу наиболее распространенных в интенсивной терапии препаратов (табл. 1.4).
8. Изменения фармакодинамики лекарственных средств у пациентов в критических состояниях (табл. 1.5).
9. Препараты, у которых элиминация зависит от рН мочи (табл. 1.6).
10. Препараты с клинически значимым уменьшением концентрации при использовании метода гемосорбции (табл. 1.7).

ТАБЛ. 1.1. Словарь фармакокинетических терминов

$t_{1/2}$	Период полувыведения; время, за которое концентрация препарата в плазме уменьшается наполовину
k или k_e	Константа скорости выведения; определяется наклоном терминальной фазы графика логарифмической зависимости концентрация-время
k_a	Константа скорости абсорбции
k_r	Константа скорости почечной элиминации
k_{nr}	Константа скорости непочечной элиминации
V_d	Объем распределения; отношение концентрации препарата в плазме к его количеству в организме
Cl	Клиренс; количество крови, плазмы или сыворотки, из которого лекарственное вещество полностью удаляется за единицу времени
Cl_r	Компонент клиренса, обусловленный почечной элиминацией
Cl_{nr}	Компонент клиренса, обусловленный непочечной элиминацией
f_e	Фракция лекарственного вещества, выделяемая с мочой в неизменном виде
F	Биодоступность; фракция дозы, достигающая системного кровотока
δ	Временной интервал между дозами
$C_{p_{ss}}$	Равновесная концентрация; усредненная концентрация препарата в плазме крови при состоянии устойчивого динамического равновесия
$C_{p_{max}}$	Максимальная концентрация препарата в плазме крови при состоянии устойчивого динамического равновесия
$C_{p_{min}}$	Минимальная концентрация препарата в плазме крови при состоянии устойчивого динамического равновесия



РИС. 1.1. Схема взаимоотношений между дозой, концентрацией и действием лекарственного препарата.

ТАБЛ. 1.2. Факторы, влияющие на фармакокинетику лекарственных веществ

<i>Индивидуальные особенности</i>	<i>Медицинские проблемы</i>
Возраст	Хроническая недостаточность кровообращения
Пол	Заболевания почек
Конституция	Цирроз печени
Масса тела	Гепатит
Наркомания	Лихорадка
Характер питания	Сепсис
Употребление алкоголя	Тяжелые ожоги
Табакокурение	Анемия
	Шок



РИС. 1.2. Оптимизация индивидуальной фармакотерапии.

ТАБЛ. 1.3. Клиническая иллюстрация основ фармакокинетики

Клинические условия	Кинетические параметры			Дозы		Время достижения
	V_d^a	Cl	$t_{1/2}$	Нагруз.	Поддер.	УДР
Дигоксин при легкой-умеренной почечной недостаточности	—	↓	↑	—	↓	↑
Дигоксин в терминальной стадии почечной недостаточности	↓	↓↓	↑	↓	↓↓	↑
Лидокаин при заболеваниях печени	—	↓	↑	—	↓	↑
Лидокаин при ХНК	↓	↓	—	↓	↓	—

^a V_d - объем распределения; Cl - клиренс; $t_{1/2}$ - полувыведение; *нагруз.* - нагрузочные; *поддер.* - поддерживающие; *УДР* - состояние устойчивого динамического равновесия.

ТАБЛ. 1.6. Препараты, элиминация которых зависит от pH мочи

Слабые кислоты (повышение pH мочи увеличивает экскрецию)

Фенобарбитал
Салицилаты
Сульфаниламиды (производные)

Слабые основания (понижение pH мочи увеличивает экскрецию)

Амфетамин
Эфедрин
Мексилетин
Псевдоэфедрин
Хинин
Токаирид

ТАБЛ. 1.7. Препараты с клинически значимым уменьшением концентрации при использовании метода гемосорбции

Барбитураты
Хлоралгидрат (трихлорэтанол)^a
Хлорохин
Гликозиды дигиталиса
Дизопирамид
Этхлорвинол
Глутетимид
Мепробамат
Метаквалон
N-дексметилметсуксимид
Фенилбутазон
Салицилаты
Теофиллин
Трициклические антидепрессанты

^a Трихлорэтанол - активный метаболит; предшественник - хлоралгидрат быстро трансформируется в метаболит.

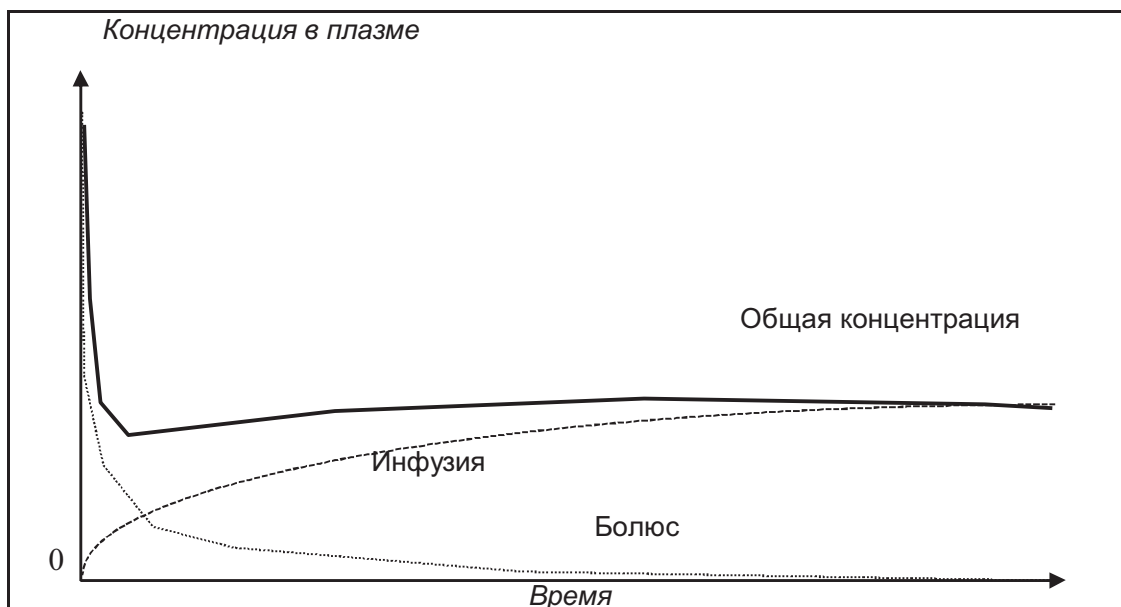


РИС.1.3. Концентрация препаратов в плазме крови при внутривенном введении (болюс и инфузия).

ТАБЛ. 1.4. Параметры фармакокинетики и рекомендации по мониторингу наиболее распространенных в интенсивной терапии препаратов

Препарат	СБП (%)	Активные метаболиты	Элиминация	Указания по мониторингованию
Антиаритмические препараты				
Лидокаин	70	Моноэтилглицил-ксилидин	Печень, почки (метаболит)	Терапевтическая концентрация в сыворотке крови 3-6 мкг/мл. Ранние признаки токсического действия: мышечные подергивания и возбуждение ЦНС. Токсические эффекты наиболее часты при ХНК
Дигоксин	25	Нет	Почки (60%), печень и желчь	Терапевтическая концентрация в сыворотке крови 0,8-2,5 нг/мл. Контролируйте ЭКГ (удлинение PQ, уплощение T, депрессия ST). Проблемой является дигоксиноподобная иммунореактивная субстанция
Прокаинамид	16	N-ацетил-прокаинамид	Печень, почки (метаболит)	Терапевтическая концентрация в сыворотке крови 4-12 мкг/мл. Контролируйте ЭКГ (уширение QRS, увеличение QT)
Антиконвульсанты				
Фенитоин	90	Нет	Печень	Терапевтическая концентрация в сыворотке крови 10-20 мкг/мл. Мониторите концентрацию свободного препарата (1-2 мг/мл) при уремии или гипоальбуминемии
Вальпроевая кислота	93	Нет	Печень	Терапевтическая концентрация в сыворотке крови 30-100 мкг/мл
Фенобарбитал	51	Нет	Печень	Терапевтическая концентрация в сыворотке крови 10-25 мкг/мл
Гипотензивные препараты				
Нитропруссид		Цианат, тиоцианат	Печень, почки (метаболит)	Поддержание сывороточной концентрации тиоцианата <10 мг/дл. Проводите мониторинг при почечной недостаточности и назначении препарата более 3 дней
Аналгетики и седативные средства				
Морфин	35	Морфин-6-глюкуронид	Печень, почки (метаболит)	Контролировать состояние ЦНС. У пациентов с ХНК, циррозом печени, почечной недостаточностью повышен риск токсического действия
Меперидин	58	Дисметил-меперидин	Печень, почки (метаболит)	Контролировать состояние ЦНС. У пациентов с почечной недостаточностью повышен риск эпилептических приступов

Диазепам	>95	Дисметилдиазепам	Печень	Избегать больших доз и длительной инфузии при заболеваниях печени. Быстрое введение вызывает апноэ и гипотензию
Мидазолам	>95	α -Гидрокси-мидазолам	Печень	Те же, что и для диазепам. Главной проблемой является развитие толерантности. При продолжительной инфузии возможна аккумуляция метаболита
Лоразепам	93	Нет	Печень	Быстрое введение вызывает апноэ и гипотензию
Галоперидол	92	Редуцированный галоперидол	Печень	Быстрое введение вызывает гипотензию. Аккумуляция метаболита не является проблемой при непродолжительном использовании
Пропофол	97-99	Нет	Печень	Титровать до желаемого уровня седативного эффекта. Мониторить АД и сердечный выброс. Мониторить липидный спектр при продолжительной инфузии
Бронхолитики				
Теofilлин	56	Нет	Печень	Терапевтическая концентрация в сыворотке крови 5-15 мг/мл. Признаки интоксикации включают тахикардию, гипертензию и эпилептические припадки
Антибактериальные средства				
Аминогликозиды	<10	Нет	Почки	Нефро- и ототоксичны. $C_{p\max}$ в сыворотке крови 4-8 мг/мл (амикацин — 20-30 мкг/мл). Избегать $C_{p\min}$ ниже 2 и 4-8 мкг/мл соответственно
Ванкомицин	30	Нет	Почки	$C_{p\max}$ и $C_{p\min}$ в сыворотке крови 20-40 и <10 мкг/мл соответственно
Миорелаксанты				
Панкуроний	30	3-Гидрокси-панкуроний	Почки (35%), почки и желчь (метаболит)	Избегать высоких доз и продолжительной инфузии у пациентов с почечной недостаточностью. Контролировать мышечные подергивания пациента
Векуроний	30-90	3-Гидрокси-векуроний 3-Деацетил-векуроний	Желчь. Почки 20%	Те же, что и для панкурония
Препараты, применяемые для лечения язвенной болезни				
Блокаторы H_2 -рецепторов	20	Нет	Почки (65%)	Контролировать состояние ЦНС. Избегать высоких доз и продолжительной инфузии при почечной недостаточности

ТАБЛ. 1.5. Изменения фармакодинамики лекарственных средств у пациентов в критических состояниях

Препараты	Изменения фармакодинамики	Патологические состояния ^a	Причины	Рекомендации
Антиаритмические	Проаритмический эффект Внезапная смерть (?) ХНК	ХНК, ИБС, ИМ Злокачественная аритмия ХНК, ИМ	Увеличение чувствительности, СС-гипоксия, К ⁺ , Mg ²⁺	Применять с осторожностью. Контролировать уровень в сыворотке крови
Допамин/ добутамин	Ухудшение ДД, подвижности стенки, увеличение ЛКД, ишемия миокарда, изменения ST (Доп > Доб)	ХНК, ИБС	Нарушение баланса между ДМО ₂ и ПМО ₂ , дисфункция ЛЖ	Использовать вазодилататоры. Избегать ЧСС×Сист.АД > 12 000
	Аритмогенный эффект	ХНК, ИБС, кардиомиопатия	Увеличение чувствительности, СС-гипоксия, ИБС, К ⁺ , Mg ²⁺	Избегать назначения или использовать самые малые дозы
	Снижение сократительной способности миокарда, толерантность в течение 48-72 ч	ХНК, ИБС, кардиомиопатия	Снижение активности β-рецепторов, ДД	Интермиттирующая терапия, применение вазодилататоров
Дигоксин	Токсическое действие, смерть (?)	ХНК, ИБС	Прямое токсическое действие, не-прямая симпатическая стимуляция, СС-ИБС, СС-гипоксия, К ⁺ , Са ²⁺ , Mg ²⁺	Вначале применять вазодилататоры. Тщательно контролировать сопутствующие заболевания
	Повышение ЛКД	ХНК, ИБС	Симпатическая активация. Прямое сосудосуживающее действие	Избегать быстрого (<10 мин) внутривенного введения
β-Блокаторы	Увеличение СВ или УО	Связанная с ХНК ДД, ИБС	Уменьшение недостаточности ЛЖ, связанной с ДД, обусловленной ишемией миокарда	Изменения фармакодинамики не прогнозируемы. Использовать с осторожностью
	Резкое снижение СВ	ХНК, ИБС	Снижение сократимости, β-блокада	Применять с осторожностью и тщательным наблюдением

Блокаторы кальциевых каналов	Снижение СВ	Тяжелая ХНК	Снижение сократимости	Использовать с осторожностью все препараты, включая нифедипин Возможно при использовании всех препаратов
	Увеличение СВ	ИБС	Уменьшение ДД	
Вазопрессорные средства Допамин Норадреналин	Неадекватное увеличение АД	Сепсис	Десенситизация α -рецепторов	Мониторирование, увеличение доз
Внутривенное введение растворов (увеличение преднагрузки)	Неадекватное увеличение СВ Некардиогенный отек легких	Сепсис, шок, РДСВ	Дисфункция ЛЖ, недостаточность ПЖ	Мониторирование ЦВД и ДЗЛА
		РДСВ	Повышение проницаемости капилляров легких	Стремиться к минимальному ЛКД, обеспечивающему максимально возможное поступление O_2 в кровь
Диуретики Фуросемид	Медленное развитие эффекта, снижение диуреза	Шок, ОПН, ХНК	Снижение почечного кровотока	Осторожное постепенное увеличение дозы, применение маннитола и/или допамина (малые дозы)
Варфарин	Увеличение ПВ	ХНК	Снижение метаболизма	Применение более малых доз. Тщательное мониторирование
Препараты для внутривенного питания	Увеличение $ОПО_2$, ухудшение соотношения $ОДО_2/ОПО_2$, гипергликемия	Шок, ХНК, ХОЗЛ, РДСВ	Передозировка, избыток углеводов, калорий, дыхательный коэффициент >1	Уменьшить калорийную нагрузку. Снизить введение углеводов, увеличить введение жиров
	Непереносимость жиров	Тяжелый сепсис	Метаболическая непереносимость	Уменьшить или прекратить введение жиров
Инсулин	Гипергликемия, резистентность к инсулину	Стресс-индуцированный СД, сепсис/шок	Изменения рецепторов инсулина, СС-стресс, применение стероидов, глюкагона, СТГ, катехоламинов	Минимальное применение экзогенной глюкозы

Препараты	Изменения фармакодинамики	Патологические состояния ^a	Причины	Рекомендации
Вазодилататоры Нитропруссид	Усугубление ишемии миокарда	ИМ, стенокардия, ИБС	Коронарное обкрадывание, дилатация емкостных и резистентных сосудов, дисбаланс между ДМО ₂ и ПМО ₂	Применение нитроглицерина
	Артериальная гипоксемия	РДСВ/шок	Усиление легочного шунтирования, дилатация легочных сосудов	Мониторирование. Оксигенотерапия
Нитроглицерин	Увеличение ФВ и СВ	ХНК, ИМ	Уменьшение недостаточности ЛЖ, связанной с ДД, обусловленной ишемией миокарда	
Н ₂ блокаторы Циметидин	Спутанность сознания, дезориентация.	Печеночная/почечная недостаточность	? Увеличение проницаемости СМЖ/ЦНС барьера	Снижение дозы или замена на препарат другой группы
	Гипотензия /остановка сердца/ брадиаритмия	ИМ, ХОЗЛ	Блокада Н ₂ рецепторов миокарда при высоких концентрациях	Уменьшение скорости внутривенного введения (>15 мин)
Ингибиторы АПФ	Гипотензия при первом применении	ХНК	Усиление при гипонатриемии, высокой концентрации АПФ	Начинать с малых доз, например, каптоприл 6,25 мг внутрь

^a АД - артериальное давление; АПФ - ангиотензин-превращающий фермент; ДД - диастолическая дисфункция; ДЗЛА - давление заклинивания легочной артерии; ДК - дыхательный коэффициент; ДМО₂ - доставка к миокарду кислорода; ИБС - ишемическая болезнь сердца; ИМ - инфаркт миокарда; ЛЖ - левый желудочек; ЛКД - легочное капиллярное давление; ХНК - хроническая недостаточность кровообращения; ОДО₂ - общая доставка кислорода организму; ОПН - острая почечная недостаточность; ОПО₂ - общее потребление кислорода организмом; ПМО₂ - потребление миокардом кислорода; ПВ - протромбиновое время; ПЖ - правый желудочек; РДСВ - респираторный дистресс-синдром взрослых; СВ - сердечный выброс; СС - сопутствующие состояния; СТГ - соматотропный гормон; УО - ударный объем; ФВ - фракция выброса; ХОЗЛ - хронические обструктивные заболевания легких; ЧСС - частота сердечных сокращений.

Взаимодействие лекарственных средств^a

Взаимодействие лекарственных препаратов достаточно часто наблюдается у тяжелых больных, которые в процессе интенсивной терапии иногда получают более 10 препаратов одновременно. Взаимодействие между препаратами может иметь различные формы. Например, лекарственные средства, используемые как цитопротекторы слизистой оболочки желудка, изменяют всасывание других перорально принимаемых препаратов. Некоторые средства могут нарушать связывание с белками плазмы и, как следствие, изменять распределение других медикаментов в организме. Отдельные препараты могут увеличивать или уменьшать метаболическую активность печени или почек, удлиняя или укорачивая таким образом время действия других средств. Наконец, определенные медикаменты могут изменять способность ряда лекарственных препаратов к взаимодействию со специфическими рецепторами или ограничивать их физиологическое действие. Доза и фактор времени оказывают существенное влияние на взаимодействие лекарственных средств. В отдельных случаях взаимодействие лекарств может представлять потенциальную угрозу для жизни.

Невозможно избежать межлекарственного взаимодействия в условиях, когда тяжелые больные нуждаются в большом количестве медикаментов. Клиницисты должны быть осведомлены о возможности такого взаимодействия и представлять его возможные физиологические последствия. Следует учитывать, что характер взаимодействия лекарств зависит от физиологического состояния пациента. Например, если один препарат увеличивает печеночный метаболизм другого медикамента, то на фоне печеночной недостаточности это лекарственное взаимодействие будет ослаблено. С другой стороны, при увеличении одним препаратом концентрации другого препарата в крови за счет вытеснения из связи с белками плазмы, у больных с прогрессирующей почечной недостаточностью наблюдается усиление взаимодействия, если метаболизм и экскреция обоих средств обеспечивается почками. Таким образом, при назначении

^a Материалы данной главы подготовлены: табл. 2.1 - 2.7 - Anita C. Rudy, Ph.D. и D. Craig Brater, M.D.; табл. 2.8 - Alan J. Rosenbloom, M.D., David J. Kramer, M.D., Keith L. Stein M.D. и Ake N.A. Grenvik M.D., Ph.D., F.C.C.M.

ТАБЛ. 2.1. Типы лекарственного взаимодействия**Фармакокинетика**

Абсорбция

- Физико-химическое взаимодействие
- Изменения желудочного pH
- Изменения желудочнокишечной перистальтики
- Действие на слизистую оболочку желудочнокишечного тракта
- Действие на желудочнокишечную флору
- Изменения пресистемного метаболизма

Распределение

- Связывание с белками плазмы

Выведение

- Метаболизм
 - Индукция
 - Ингибирование

Экскреция

Фармакодинамика

- Взаимодействие на уровне специфических рецепторов
- Взаимодействие физиологическое
- Изменение условий в месте действия
- Физико-химическое взаимодействие

медикаментов важно учитывать не только возможные фармакологические взаимодействия, но и принимать во внимание физиологическое состояние пациента.

В этой главе приведен перечень различных вариантов лекарственного взаимодействия. При анализе схемы лечения вашего больного будет полезно воспользоваться перечисленными таблицами:

1. Типы лекарственного взаимодействия (табл. 2.1).
2. Препараты, влияющие на всасывание других лекарственных средств (табл. 2.2).
3. Лекарственное взаимодействие, обусловленное вытеснением из связи с белками плазмы (табл. 2.3).
4. Препараты, индуцирующие метаболизм других лекарственных средств (табл. 2.4).
5. Препараты, угнетающие метаболизм других лекарственных средств (табл. 2.5).
6. Органические кислоты, активно выделяемые почками (табл. 2.6).
7. Органические щелочи, активно выделяемые почками (табл. 2.7).
8. Взаимодействие различных лекарственных препаратов с циклоспорином (табл. 2.8).

ТАБЛ. 2.2. Препараты, влияющие на всасывание других лекарственных средств

<i>Предполагаемый механизм</i>	<i>Лекарство, подвергающееся воздействию</i>	<i>Лекарство, вызывающее эффект</i>	<i>Результат взаимодействия</i>	<i>Литература</i>	
<i>Физико-химическое взаимодействие</i>	Атенолол	Антациды	Снижение абсорбции	1	
	Бисгидроксикумарин	Антациды	Усиление абсорбции	2,3	
	Каптоприл	Антациды	Снижение абсорбции	1,4	
	Карбамазепин	Активированный уголь	Снижение абсорбции, ускорение выведения	5	
	Цефалексин	Холестирамин	Снижение абсорбции	6	
	Хлоротиазид	Холестирамин	Снижение абсорбции	7	
	Хлорпромазин	Антациды, циметидин	Снижение абсорбции	8,9	
	Дифлунизал	Антациды	Снижение абсорбции	10	
	Дигитоксин	Холестирамин	Снижение абсорбции, ускорение выведения	11, 12	
	Дигоксин	Активированный уголь	Антациды	Снижение абсорбции	13
			Холестирамин	Снижение абсорбции	14, 15
			Каолин-пектин	Снижение абсорбции	16
			Антациды	Снижение абсорбции	14, 17
			Железо	Снижение абсорбции	18
			Железо	Снижение абсорбции	19
			Антациды	Снижение абсорбции	20
	Изониазид	Железо	Снижение абсорбции	21	
	Леводопа	Активированный уголь	Снижение абсорбции, ускорение выведения	5, 22, 23	
	Метилдопа	Активированный уголь	Снижение абсорбции	13	
	Пеницилламин	Активированный уголь	Ускорение выведения	24	
	Фенобарбитал	Активированный уголь	Антациды	Снижение абсорбции	25
			Холестирамин	Снижение абсорбции	26
	Фенитоин	Активированный уголь	Ускорение выведения	27, 28	
	Пироксикам	Антациды, содержащие алюминий или магний, сукралфат	Снижение абсорбции	1, 9, 29, 30, 31	
	Пропранолол	Антациды	Снижение абсорбции	32	
	Хинин	Активированный уголь	Ускорение выведения	24	
	Хинолоновые антибиотики	Активированный уголь	Ускорение выведения		
Ранитидин	Антациды	Снижение абсорбции			
Теноксикам	Активированный уголь	Ускорение выведения			

<i>Предполагаемый механизм</i>	<i>Лекарство, подвергающееся воздействию</i>	<i>Лекарство, вызывающее эффект</i>	<i>Результат взаимодействия</i>	<i>Литература</i>
	Тетрациклины	Антациды	Снижение абсорбции	33, 34
	Теофиллин	Активированный уголь	Снижение абсорбции, ускорение выведения	35
	Толбутамид	Активированный уголь	Снижение абсорбции	36
	Вальпроат	Активированный уголь	Снижение абсорбции	36
	Варфарин	Холестирамин	Снижение абсорбции, ускорение выведения	37, 38
<i>Изменение желудочного pH</i>	Циметидин	Антациды	Снижение абсорбции	39, 40
	Кетоконазол	Антациды, блокаторы H ₂ рецепторов, омепразол	Снижение абсорбции	41, 42
	Тетрациклины	Циметидин Натрия бикарбонат	Снижение абсорбции Снижение абсорбции	34 33
<i>Изменение желудочно-кишечной моторики:</i>				
<i>Усиление моторики</i>	Ацетаминофен	Метоклопрамид	Увеличение скорости абсорбции	43
	Хлоротиазид	Метоклопрамид	Увеличение скорости абсорбции	44
	Циметидин	Метоклопрамид	Снижение абсорбции	39, 45
	Дигоксин	Метоклопрамид	Снижение абсорбции	46
	Этиловый спирт	Метоклопрамид	Увеличение скорости абсорбции	47
	Литий	Метоклопрамид	Увеличение скорости абсорбции	48
<i>Ослабление моторики</i>	Ацетаминофен	Наркотические анальгетики Пропантелин	Уменьшение скорости абсорбции Уменьшение скорости абсорбции	49 43
	Бензодиазепины	Антациды	Уменьшение скорости абсорбции	50, 51
	Бисгидроксикумарин	Амитриптилин	Усиление абсорбции	52
	Хлоротиазид	Пропантелин	Уменьшение скорости абсорбции	44
	Дигоксин	Пропантелин	Усиление абсорбции	53
	Этиловый спирт	Пропантелин	Уменьшение скорости абсорбции	47
	Изониазид	Антациды	Уменьшение скорости абсорбции	18
	Литий	Пропантелин	Уменьшение скорости абсорбции	48
	Фенитоин	Антациды	Уменьшение скорости абсорбции	54, 55
	Пропранолол	Антациды	Уменьшение скорости абсорбции	25

Влияние на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта	Аминогликозидные антибиотики	Этиловый спирт	Усиление абсорбции вследствие повреждения слизистой	56	
		Неомицин	Снижение абсорбции	57	
	Фуросемид	Сульфасалазин Фенитоин	Снижение абсорбции Снижение абсорбции	58 59	
Влияние на желудочно-кишечную флору	Дигоксин	Антибиотики широкого спектра действия	Усиление абсорбции	60	
Изменения пресистемного метаболизма	Усиление	Циклоспорин	Антиконвульсанты, рифампин	Уменьшение биодоступности	61
		Фелодипин	Антиконвульсанты	Уменьшение биодоступности	62
Ослабление	Бромокриптин Циклоспорин	Эритромицин	Увеличение биодоступности	63	
		Эритромицин, кетоконазол	Увеличение биодоступности	61, 64	
	Фелодипин Имипрамин Лабеталол Лидокаин Метопролол Нисолдипин Пропранолол Верапамил Меркаптопурин	Циметидин	Увеличение биодоступности	65, 66, 67	
		Аллопуринол, метотрексат	Увеличение биодоступности	68, 69	

ТАБЛ. 2.3. Лекарственное взаимодействие, обусловленное вытеснением из связи с белками плазмы

<i>Вытесняемый препарат</i>	<i>Вытесняющий препарат</i>	<i>Литература</i>
Кумариновые антикоагулянты	Хлоралгидрат	70, 71
	Клофибрат	72
	Диазоксид	73
	Этакриновая кислота	73
	Мефенамовая кислота	73
	Налидиксовая кислота	73
	Фенилбутазон	74
	Фенитоин	75, 76
	Салицилаты	76, 77
Диазепам	Гепарин	78
	Вальпроевая кислота	79
Фенитоин	Фенилбутазон	80
	Салицилаты	77, 81
	Толбутамид	82
	Вальпроевая кислота	83, 84
Толбутамид	Фенилбутазон	85, 86
	Салицилаты	85, 87
	Салицилаты	77, 88

ТАБЛ. 2.4. Препараты, индуцирующие метаболизм других лекарственных средств

<i>Метаболизируемые препараты</i>	<i>Препараты, индуцирующие метаболизм</i>	<i>Литература</i>
Ацетаминофен	Оральные контрацептивы	89, 90
Карбамазепин	Фенитоин	91-93
Хлорамфеникол	Фенобарбитал	94
	Рифампин	95
Хлорпромазин	Фенобарбитал	96
Циметидин	Фенобарбитал	97
Клофибрат	Оральные контрацептивы	89
Клоназепам	Фенитоин	84, 92
Клозапин	Фенитоин	98
Циклоспорин	Антиконвульсанты, рифампин	61, 99
Дапсон	Рифампин	100
Диазепам	Фенитоин, рифампин	84, 92, 101
Дифлунисал	Оральные контрацептивы	89
Дигоксин	Рифампин	102
Дигитоксин	Фенобарбитал	103, 104
	Фенитоин	103, 104

<i>Метаболизируемые препараты</i>	<i>Препараты, индуцирующие метаболизм</i>	<i>Литература</i>
	Рифампин	103, 104
Дизопирамид	Антиконвульсанты	105
Доксициклин	Фенитоин	106
Флуконазол	Рифампин	107, 108
Флудрокортизон	Фенитоин	109
Глюкокортикоиды	Фенитоин	110, 111
	Рифампин	112
Гризеофульвин	Фенобарбитал	96
Галоперидол	Антиконвульсанты, Рифампин	113
Ловастатин	Пропранолол	114
Мепробамат	Длительный прием алкоголя (преимущественно за счет поражения печени)	115-118
Метадон	Фенитоин	84, 92
Метопролол	Рифампин	119
Мексилетин	Рифампин	120
Морфин	Оральные контрацептивы	89
Оральные антикоагулянты	Карбамазепин	76, 121, 122
	Длительный прием алкоголя	123, 124
	Глютетимид	76, 122
	Гризеофульвин	76, 122
	Фенобарбитал	76, 122, 124, 125
	Фенитоин	75, 76, 122
	Рифампин	126-128
Оральные контрацептивы	Антиконвульсанты, рифампин	89
Панкуроний	Фенитоин	129
Пефлоксацин	Рифампин	130
Пентобарбитал	Длительный прием алкоголя	115-118
Фенилбутазон	Фенобарбитал	96
Фенитоин	Карбамазепин	92, 93, 121
	Длительный прием алкоголя	115, 117, 131
	Фенобарбитал	132-134
	Рифампин	135
	Вигабатрин	136
Правастатин	Пропранолол	114
Хинидин	Фенитоин	137
	Рифампин	138
Салицилаты	Оральные контрацептивы	89
Темазепам	Оральные контрацептивы	89
Теofilлин	Курение сигарет	139
	Морицизин	140
	Фенобарбитал	141
	Фенитоин	142
	Рифампин	143, 144
Толбутамид	Длительный прием алкоголя	115, 117, 118, 123
	Рифампин	96, 145
Вальпроевая кислота	Антиконвульсанты	92, 93, 146, 147
Верапамил	Фенобарбитал	148

ТАБЛ. 2.5. Препараты, угнетающие метаболизм других лекарственных средств

<i>Препараты, угнетающие метаболизм</i>	<i>Ингибируемые препараты</i>	<i>Литература</i>
Ацетаминофен	Фенолдопам	149
Аллопуринол	6-Меркаптопурин	69, 150, 151
	Флекаинид	152
Амиодарон	Дигоксин	153
	Флекаинид	153
	Метопролол	153, 154
	Фенитоин	153, 155-157
	Прокаинамид	153, 158, 159
	Хинидин	153, 158
	Варфарин	153, 160-162
Бисгидроксикумарин	Толбутамид	76, 122
Блокаторы кальциевых каналов	Антипирин	163, 164
	Карбамазепин	165-168
Верапамил> дилтиазем>>	Циклоспорин	166, 168-171
Дигидропиридин (кроме никардипина и нисолдипина)	Дигитоксин	168
	Дигоксин	166, 168, 172
	Доксорубицин	168
	Метопролол	166, 168, 173
	Празозин	168
	Пропранолол	166, 168, 173, 174
	Хинидин	166, 175
	Теofilлин	176, 177
Хлорамфеникол	Карбамазепин	92, 178, 179
	Хлорпропамид	178, 179
	Оральные антикоагулянты	76, 122, 178, 179
	Фенобарбитал	178-180
	Фенитоин	92, 93, 178-180
	Толбутамид	178, 179, 181
Хлорпромазин	Фенитоин	92, 182
	Пропранолол	183
Дисульфирам	Бензодиазепины	184
	Фенитоин	185, 186
	Теofilлин	187
	Варфарин	76, 122, 188
Эритромицин	Алфентанил	189
	Карбамазепин	171, 190, 191
	Циклоспорин	61, 192
	Фелодипин	193
	Теofilлин	194-198
Этиловый спирт	Диазепам	199
	Мепробамат	115, 117, 118
	Пентобарбитал	115, 117, 118
	Фенитоин	92, 115, 117, 118
	Толбутамид	115, 181, 200
	Варфарин	76, 115, 122
Флекаинид	Декстрометорфан	201
	Пропранолол	174
Флуконазол	Хлорпропамид	202

<i>Препараты, угнетающие метаболизм</i>	<i>Ингибируемые препараты</i>	<i>Литература</i>
	Глибурид	202
	Глипизид	202
	Фенитоин	202, 203
	Толбутамид	202
	Варфарин	202
Флуоксетин	Карбамазепин	204
	Диазепам	205
Блокаторы H ₂ рецепторов:	Алпразолам	66
циметидин = этинтидин	Амитриптилин	206
>> ранитидин, незначительный эффект фамотидина, низатидина, роксатидина	Бензодиазепины	66, 207-213
	Карбамазепин	92, 214
	Хлорохин	215
	Клозапин	216, 217
	Дезипрамин	218
	Фелодипин	219-221
	5-Фторурацил	150, 222
	Имипрамин	66, 223, 224
	Лидокаин	66, 225-227
	Меперидин	66, 228
	Метронидазол	66
	Морицизин	140
	Метопролол	119, 229
	Нифедипин	66, 230
	Пентоксифиллин	231
	Фенитоин	66, 232-236
	Пироксикам	237
	Пропранолол	213, 217, 238, 239
	Хинидин	66
	Теofilлин	66, 217, 240-246
	Токаирид	247
	Толбутамид	248
	Триамтерен	249
	Варфарин	66, 122, 249a, 250
	Урапидил	251
Изониазид	Ацетаминофен	252
	Карбамазепин	253, 254
	Галоперидол	108
	Фенитоин	92, 255, 256
Кетоконазол	Циклоспорин	61
	Метилпреднизолон	257
	Преднизолон	149
	Терфенадин	258
Метилфенидат	Фенобарбитал	92, 259
	Фенитоин	92, 259
	Примидон	92, 259
Мексилетин	Теofilлин	260, 261
Омепразол	Диазепам	262-264
	Нифедипин	264
	Фенитоин	262-265
	Варфарин	266

<i>Препараты, угнетающие метаболизм</i>	<i>Ингибируемые препараты</i>	<i>Литература</i>
Оральные контрацептивы	Хлордiazепоксид	89
	Циклоспорин	89
	Диазепам	89, 267
	Имипрамин	268
	Метопролол	119
	Нитразепам	89
	Оральные антикоагулянты	76, 122, 269
	Преднизолон	89, 270
	Теofilлин	89, 271
Оксифенбутазон	Фенитоин	237
	Толбутамид	237
	Варфарин	237
Фенилбутазон	Фенитоин	237
	Толбутамид	237
	Варфарин	237
Пробенецид	Карпрофен	237
	Индометацин	237
	Кетопрофен	237
	Зидовудин	272
	Дигоксин	273
Пропафенон	Метопролол	273, 274
	Пропранолол	273
	Варфарин	273, 275
	Карбамазепин	276
Пропоксифен	Доксепин	277
	Фенитоин	92, 277
	Диазепам	278
	Флекаинид	174
	Лидокаин	279, 280
Пропранолол	Нифедипин	166
	Нисолдипин	166
	Дигитоксин	281
	Дигоксин	282
	Дезипрамин	40
Хинидин через ингибиторы цитохрома P-450IID6	Имипрамин	283
	Пропафенон	284
	Пропранолол	285
	Кофеин	20, 286-288
	Теofilлин	20, 286-297
	Варфарин	286, 287, 298
Хинолоновые антибиотики: эноксацин > ципрофлоксацин = пefлоксацин; незначительный эффект норфлоксацина и офлоксацина	Карбамазепин	178, 299
Сульфаниламиды	Фенитоин	92, 178, 299, 300
	Толбутамид	82, 178, 181, 300
	Варфарин	76, 122, 178, 300
	Варфарин	301
Сульфипиразон	Варфарин	302
Тамоксифен	Варфарин	302
Тимидин	5-Фторурацил	150
Тиклопидин	Теofilлин	303
Вальпроат	Карбамазепин	160, 304

ТАБЛ. 2.6. Органические кислоты, активно выделяемые почками^a

Ацетазоламид
<i>p</i> -Аминогиппурат
Каптоприл
Цефалоспорины (большинство)
Ципрофлоксацин
Дапсон
Дифиллин
Гепарин
Петлевые диуретики
Метотрексат
Нестероидные противовоспалительные препараты
Пенициллины
Пробенецид
Салицилаты
Сульфаниламиды
Сульфонилмочевина
Тиазидовые диуретики

^a Данные из источников 20, 77, 150, 288, 305-318.

ТАБЛ. 2.7. Органические щелочи, активно выделяемые почками^a

Ацекаинид (<i>N</i> -ацетилпрокаинамид)
Амантадин
Амилорид
Циметидин
Этамбутол
Флекаинид
Мекамиламин
Квинакрин
Метформин
<i>N</i> -Метилникотинамид
Прокаинамид
Псевдозедрин
Ранитидин
Тетраэтиламмоний
Триамтерен
Триметоприм

^a Данные из источников 66, 319-325.

ТАБЛ. 2.8. Взаимодействие лекарственных средств с циклоспорином (ЦС)^a

Увеличение уровня ЦС		Уменьшение уровня ЦС	Усиление нефротоксичности ЦС
Кетоконазол	Флуконазол	Фенитоин	Аминогликозиды
Норфлоксацин	Метоклопрамид	Фенобарбитал	Амфотерицин В
Эритромицин	Верапамил	Карбамазепин	Триметоприм
Дилтиазем	Никардипин	Вальпроевая кислота	Мелфалан
Метилпреднизолон	Преднизолон	Нафциллин	Ацикловир
Метилтестостерон	Левоноргестрел	Рифампин	Ганцикловир
Варфарин	Этиловый спирт		Доксорубицин
Имипенем / циластатин			Дигоксин
			Фуросемид
			Метолазон
			Индометацин

^a Адаптировано из *The New England Journal of Medicine*, Kahan BD: Cyclosporine. *N Engl J Med* 321:1725-1738, 1989; Ptachcinski RJ, Venkataramanan R, Burckart GJ: Clinical pharmacokinetics of cyclosporine. *Clin Pharmacokinet* 11:107-132, 1986; и Rodighiero V: Therapeutic drug monitoring of cyclosporine. Practical applications and limitations. *Clin Pharmacokinet* 16:23-37, 1989; с разрешения.

Литература

1. Gugler R, Allgayer H: Effects of antacids on the clinical pharmacokinetics of drugs; an update. *Clin Pharmacokinet* 18 (3):210-219, 1990.
2. Akers MA, Lach JL, Fischer LJ: Alterations in the absorption of bishydroxycoumarin by various excipient materials. *J Pharm Sci* 62:391-395, 1973.
3. Ambre JJ, Fisher LJ: Effect of coadministration of aluminum and magnesium hydroxides on absorption of anticoagulants in man. *Clin Pharmacol Ther* 14:231-238, 1973.
4. Duchin KL, McKinsty DN, Cohen AI, Migdalof BH: Pharmacokinetics of captopril in healthy subjects and in patients with cardiovascular diseases. *Clin Pharmacokinet* 14:241-259, 1988.
5. Neuvonen PJ, Elonen E: Effect of activated charcoal on absorption and elimination of phenobarbitone, carbamazepine, and phenylbutazone in man. *Eur J Clin Pharmacol* 17:51-57, 1980.
6. Parsons, RL, Paddock GM: Absorption of two antibacterial drugs, cephalexin and cotrimoxazole in malabsorption syndromes. *J Antimicrob Chemother* 1(suppl):59-67, 1975.
7. Kauffman RE, Azarnoff DL: Effect of colestipol on gastrointestinal absorption of chlorothiazide in man. *Clin Pharmacol Ther* 14:886-889, 1973.
8. Fann WE, Davis JM, Janowsky DS, Sekerke WJ, Schmidt DM: Chlorpromazine: effects of antacids on its gastrointestinal absorption. *J Clin Pharmacol* 13:388-390, 1973.
9. Pinell OC, Fenimore DC, Davis GM, Fann WE: Drug-drug interactions of chlorpromazine and antacids (abstract). *Clin Pharmacol Ther* 23:125, 1978.
10. Verbeeck R, Tjandramaga TB, Mullie A: Effect of aluminum hydroxide on diflunisal absorption. *Br J Clin Pharmacol* 13:519-522, 1979.
11. Caldwell JH, Greenberger NJ: Interruption of the enterohepatic circulation of digitoxin by cholestyramine. I. Protection against lethal digitoxin intoxication. *J Clin Invest* 50:2626-2637, 1971.
12. Carruthers SG, Dujovne CA: Cholestyramine and spironolactone and their combination in digitoxin elimination. *Clin Pharmacol Ther* 27:184-187, 1980.
13. Neuvonen PJ, Elfring SM, Elonen E: Reduction of absorption of digoxin, phenytoin and aspirin by activated charcoal in man. *Eur J Clin Pharmacol* 13:213-218, 1978.
14. Brown DD, Juhl RP: Decreased bioavailability of digoxin due to antacids and kaolin pectin. *N Engl J Med* 295:1034-1037, 1976.
15. Khalil SAH: Bioavailability of digoxin in presence of antacids (letter). *J Pharm Sci* 63:1641-1642, 1974.
16. Brown DD, Juhl RP, Warner SL: Decreased bioavailability of digoxin due to hypocholesterolemia interventions. *Circulation* 58:164-172, 1978.
17. Albert KS, Ayres JW, DiSanto AR, Weidler DI, Sakmar E, Hallmark MR, Stoll RG, Desante KA, Wagner JG: Influence of kaolin-pectin suspension on digoxin bioavailability. *J Pharm Sci* 67:1582-1586, 1978.
18. Hurwitz A, Schlozman DL: Effects of antacids on gastrointestinal absorption of isoniazid in rat and man. *Am Rev Respir Dis* 109:41-47, 1974.
19. Campbell NRC, Hasinoff B: Ferrous sulfate reduces levodopa bioavailability: Chelation as a possible mechanism. *Clin Pharmacol Ther* 45:220-225, 1989.
20. Campoli-Richards DM, Monk JP, Price A, Benfield P, Todd PA, Ward A: Ciprofloxacin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 35:373-447, 1988.
21. Osman MA, Patel RB, Schuna A, Sundstrom WR, Welling PG: Reduction in oral penicillamine absorption by food, antacid and ferrous sulfate. *Clin Pharmacol Ther* 33:465-470, 1983.
22. Berg MJ, Berlinger WG, Goldberg MJ, Spector R, Johnson GF: Acceleration of the body clearance of phenobarbital by oral activated charcoal. *N Engl J Med* 307:642-644, 1982.
23. Levy G: Gastrointestinal clearance of drugs with activated treated charcoal (editorial). *N Engl J Med* 307:676-678, 1982.
24. Guenter TW, Defoin R, Mosberg H: The influence of cholestyramine on the elimination of tenoxicam and piroxicam. *Eur J Clin Pharmacol* 34:283-289, 1988.
25. Dobbs JH, Skoutakis VA, Acchardio SR, Dobbs BR: Effects of aluminum hydroxide on the absorption of propranolol. *Curr Ther Res* 21:877-492, 1977.
26. Hibbard DM, Peters JR, Hunninghake DB: Effects of cholestyramine and colestipol on the plasma concentrations of propranolol. *Br J Clin Pharmacol* 18:337-342, 1984.

27. Lockey D, Bateman DN: Effect of oral activated charcoal on quinine elimination. *Br J Clin Pharmacol* 27:92-94, 1989.
28. Prescott LF, Hamilton AR, Heyworth R: Treatment of quinine overdosage with repeated oral charcoal. *Br J Clin Pharmacol* 27:95-97, 1989.
29. Garrelts JC, Godley PJ, Peteria JD, Gerlach EH, Yakshe CC: Sucralfate significantly reduces ciprofloxacin concentrations in serum. *Antimicrob Agents Chemother* 34(5):931-933, 1990.
30. Nix DE, Watson WA, Lener ME, Frost RW, Krol G, Goldstein H, Lettieri J, Schentag JJ: Effects of aluminum and magnesium antacids and ranitidine on the absorption of ciprofloxacin. *Clin Pharmacol Ther* 46:700-705, 1989.
31. Parpia SH, Nix DE, Hejmanowski LG, Goldstein HR, Wilton JH, Schentag JJ: Sucralfate reduces the gastrointestinal absorption of norfloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 33(1):99-102, 1989.
32. Mihaly GW, Marino AT, Webster LK, Jones DB, Louis WJ, Smallwood RA: High dose of antacid (Mylanta II) reduces bioavailability of ranitidine. *Br Med J* 285:998-999, 1982.
33. Barr WH, Adir J, Garrettson L: Decrease of tetracycline absorption in man by sodium bicarbonate. *Clin Pharmacol Ther* 12:779-784, 1971.
34. Garty M, Hurwitz A: Effect of cimetidine and antacids on intestinal absorption of tetracycline. *Clin Pharmacol Ther* 28:203-207, 1980.
35. Berlinger WG, Spector R, Goldberg MJ, Johnson GF, Quee CK, Berg MJ: Enhancement of theophylline clearance by oral activated charcoal. *Clin Pharmacol Ther* 33:351-354, 1983.
36. Neuvonen PJ, Kannisto H, Hirvisalo EL: Effect of activated charcoal on absorption of tolbutamide and valproate in man. *Eur J Clin Pharmacol* 24:243-246, 1983.
37. Jahnchen E, Meinertz T, Gilfrich H-J, Kersting F, Groth V: Enhanced elimination of warfarin during treatment with cholestyramine. *Br J Clin Pharmacol* 5:437-440, 1978.
38. Robinson DS, Benjamin DM, McCormack JJ: Interaction of warfarin and nonsystemic gastrointestinal drugs. *Clin Pharmacol Ther* 12:491-495, 1971.
39. Gugler R, Brand M, Somogyi A: Impaired cimetidine absorption by antacids and metoclopramide. *Eur J Clin Pharmacol* 20:225-228, 1981.
40. Steinberg WM, Lewis JH, Katz DM: Antacids inhibit absorption of cimetidine. *N Engl J Med* 307:400-404, 1982.
41. Blum RA, D'Andrea DT, Florentino BM, Wilton JH, Hilligos DM, Gardner MJ, Henry EB, Goldstein H, Schentag JJ: Increased gastric pH and the bioavailability of fluconazole and ketoconazole. *Ann Intern Med* 114(9):755-757, 1991.
42. Levine RR: Factors affecting gastrointestinal absorption of drugs. *Am J Digest Dis* 15:171-188, 1970.
43. Nimmo WS, Heading RC, Tothill P, Prescott LF: Pharmacological evaluation of gastric emptying: effect of propantheline and metoclopramide on paracetamol absorption. *Br Med J* 1:587-589, 1973.
44. Osman MA, Welling PG: Influence of propantheline and metoclopramide on the bioavailability of chlorothiazide. *Curr Ther Res* 34:404-408, 1983.
45. Kanto J, Allonen HJ, Jalonen H, Mantyla R: The effect of metoclopramide and propantheline on the gastrointestinal absorption of cimetidine. *Br J Pharmacol* 11:527-530, 1981.
46. Johnson BF, Bustrack JA, Urbach DR, Hull JH, Marwaha R: Effect of metoclopramide on digoxin absorption from tablets and capsules. *Clin Pharmacol Ther* 36:724-730, 1984.
47. Gibbons DO, Lant AF: Effects of intravenous and oral propantheline and metoclopramide on ethanol absorption. *Clin Pharmacol Ther* 17:578-584, 1975.
48. Cramer JL, Rosser RM, Crane G: Blood levels and management of lithium treatment. *Br Med J* 3:650-654, 1974.
49. Nimmo WS, Heading RC, Wilson J, Tothill P, Prescott LF: Inhibition of gastric emptying and drug absorption by narcotic analgesics. *Br J Clin Pharmacol* 2:502-513, 1975.
50. Greenblatt DH, Allen DA, Maclaughlin DS, Harmatz JS, Shader RJ: Diazepam absorption: effect of antacids and food. *Clin Pharmacol Ther* 24:600-609, 1978.
51. Greenblatt DJ, Shader RI, Harmatz JS, Franke K, Koch-Weser J: Influence of magnesium and aluminum hydroxide mixture on chlordiazepoxide absorption. *Clin Pharmacol Ther* 19:234-239, 1976.
52. Pond SM, Graham GG, Birkett DJ, Wade DN: Effects of tricyclic antidepressants on drug metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 18:191-199, 1975.
53. Manninen V, Apajalahti A, Simonen H, Reissel P: Effect of propantheline and metoclopramide on absorption of digoxin. *Lancet* i:398, 1973.

54. Gamett WR, Carter BL, Bellock JM: Bioavailability of phenytoin administered with antacids. *Ther Drug Monitoring* 1:435-437, 1979.
55. Kulshrestha VK, Thomas M, Wadsworth J, Richens A: Interaction of phenytoin and antacids. *Br J Clin Pharmacol* 6:177-179, 1978.
56. Kitto W: Antibiotics and the ingestion of alcohol. *JAMA* 193:411, 1965.
57. Lindenbaum J, Maulitz RM, Butler VP: Inhibition of digoxin absorption by neomycin. *Gastroenterology* 71:399-404, 1976.
58. Juhl RP, Summers RW, Guillory JK, Blang SM, Cheng RH, Brown DD: Effect of sulfasalazine on digoxin bioavailability. *Clin Pharmacol Ther* 20:387-394, 1976.
59. Fine A, Henderson IS, Morgan DR, Wilstone WJ: Malabsorption of furosemide caused by phenytoin. *Br Med J* 2:1061-1062, 1977.
60. Lindenbaum J, Rund DH, Butler VP, Tse-Eng D, Saha JR: Inactivation of digoxin by the gut flora: reversal by antibiotic therapy. *N Engl J Med* 305:789-794, 1981.
61. Yee GC, McGuire TR: Pharmacokinetic drug interactions with cyclosporin (Part 1). *Clin Pharmacokinet* 19(4):319-332, 1990.
62. Capewell S, Freestone S, Critchley JAJH, Pottage A, Prescott LF: Reduced felodipine bioavailability in patients taking anticonvulsants. *Lancet* ii:480-482, 1988.
63. Nelson MV, Berchou RC, Kareti D, LeWitt PA. Pharmacokinetic evaluation of erythromycin and caffeine administered with bromocriptine. *Clin Pharmacol Ther* 47:694-697, 1990.
64. Gupta SK, Bakran A, Johnson RWG, Rowland M. Cyclosporin-erythromycin interaction in renal transplant patients. *Br J Clin Pharmacol* 27:475-481, 1989.
65. Friedel HA, Sorkin EM: Nisoldipine; a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in the treatment of angina pectoris, hypertension and related cardiovascular disorders. *Drugs* 36:682-731, 1988.
66. Somogyi A, Muirhead M: Pharmacokinetic interactions of cimetidine 1987. *Clin Pharmacokinet* 12:321-366, 1987.
67. van Harten J, van Brummelen P, Lodewijks MTM, Danhof M, Breimer DD: Pharmacokinetics and hemodynamic effects of nisoldipine and its interaction with cimetidine. *Clin Pharmacol Ther* 43:332-341, 1988.
68. Arndt CAS, Balis FM, Lester McCully C, Jeffries SL, Doherty K, Murphy R, Poplack DG: Bioavailability of low-dose vs high-dose 6-mercaptopurine. *Clin Pharmacol Ther* 43:588-591, 1988.
69. Balis FM, Holcenberg JS, Zimm S, Tubergen D, Collins JM, Murphy RF, Gilchrist GS, Hammond D, Poplack DG: The effect of methotrexate on the bioavailability of oral 6-mercaptopurine. *Clin Pharmacol Ther* 41:384-387, 1987.
70. Sellers EM, Koch-Weser J: Potentiation of warfarin-induced hypoprothrombinemia by chloral hydrate. *N Engl J Med* 283:827-831, 1970.
71. Udall JA: Warfarin-chloral hydrate interaction. Pharmacological activity and clinical significance. *Ann Intern Med* 81:341-344, 1974.
72. Bjornsson TD, Meffin PJ, Swezey S, Blaschke TF: Clofibrate displaces warfarin from plasma proteins in man: an example of a pure displacement interaction. *J Pharmacol Exp Ther* 210:316-321, 1979.
73. Sellers EM, Koch-Weser J: Displacement of warfarin from human albumin by diazoxide and ethacrynic, mefenamic, and nalidixic acids. *Clin Pharmacol Ther* 11:524-529, 1970.
74. Aggeler PM, O'Reilly RA, Leong L: Potentiation of anticoagulant effect of warfarin by phenylbutazone. *N Engl J Med* 276:496-501, 1967.
75. Hansen JM, Siersbaek-Nielsen K, Kristensen M, Skovsted L, Christensen LK: Effects of diphenylhydantoin on the metabolism of dicoumarol in man. *Acta Med Scand* 189:15-19, 1971.
76. MacLeod SM, Sellers EM: Pharmacodynamic and pharmacokinetic drug interactions with coumarin anticoagulants. *Drugs* 11:461-470, 1976.
77. Miners JO: Drug interactions involving aspirin (acetylsalicylic acid) and salicylic acid. *Clin Pharmacokinet* 17(5):327-344, 1989.
78. Routledge PA, Kitchell BB, Bjornsson TD, Skinner T, Linnoila M, Shand DG: Diazepam and N-desmethyldiazepam redistribution after heparin. *Clin Pharmacol Ther* 27:528-532, 1980.
79. Dhillon S, Richens A: Serum protein binding of diazepam and its displacement by valproic acid in vitro. *Br J Clin Pharmacol* 12:591-592, 1981.
80. Neuvonen PJ, Lehtovaara R, Bardy A, Elonon E: Antipyrine analgesics in patients on antiepileptic drug therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 15:263-268, 1979.

81. Fraser DG, Ludden TM, Evans RP, Sutherland EW: Displacement of phenytoin from plasma binding sites by salicylate. *Clin Pharmacol Ther* 27:165-169, 1980.
82. Pedersen AK, Jackobsen P, Kampmann JP, Hansen JM: Clinical pharmacokinetics and potentially important drug interactions of sulphinpyrazone. *Clin Pharmacokinet* 7:42-56, 1982.
83. Mattson RH, Cramer JA, Williamson PC, Novelty RA: Valproic acid in epilepsy: clinical and pharmacological effects. *Ann Neurol* 3:20-25, 1978.
84. Perucca E, Hebdige S, Gatti G, Leccini S, Frigo BM, Crema A: Interaction between phenytoin and valproic acid: plasma protein binding and metabolic effects. *Clin Pharmacol Ther* 28:779-789, 1980.
85. Koch-Weser J, Sellers EM: Binding of drugs to serum albumin. *N Engl J Med* 294:311-316, 526-531, 1976.
86. Pond SM, Birkett DJ, Wade DN: Mechanisms of inhibition of tolbutamide metabolism: phenylbutazone, oxyphenbutazone, sulfaphenazole. *Clin Pharmacol Ther* 22:573-579, 1978.
87. Wishinsky N, Glasser EJ, Peakal S: Protein interactions of sulfonylurea compounds. *Diabetes* 2 (suppl):18-25, 1962.
88. Orr JM, Abott FS, Farrell K, Ferguson S, Sheppard L, Godolphin W: Interaction between valproic acid and aspirin in epileptic children: serum protein binding and metabolic effects. *Clin Pharmacol Ther* 31:642-649, 1982.
89. Back DJ, Orme ML'E: Pharmacokinetic drug interactions with oral contraceptives. *Clin Pharmacokinet* 18(6):472-484, 1990.
90. Mitchell MC, Hanew T, Meredith CG, Schenker S: Effects of oral contraceptive steroids on acetaminophen metabolism and elimination. *Clin Pharmacol Ther* 34:48-53, 1983.
91. Christiansen J, Dam M: Influence of phenobarbital and diphenylhydantoin on plasma carbamazepine levels in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 49:543-546, 1973.
92. Garrettson LK, Perel JM, Dayton PG: Methylphenidate interaction with both anticonvulsants and ethyl discoumacetate. *JAMA* 207:2053-2056, 1969.
93. Perucca E, Richens A: Drug interactions with phenytoin. *Drugs* 21:120-137, 1981.
94. Windorfer A Jr, Pringshein W: Studies on the concentration of chloramphenicol in the serum and cerebrospinal fluid of neonates, infants and small children. Reciprocal reactions between chloramphenicol, penicillin and phenobarbitone. *Eur J Pediatr* 124:129-138, 1977.
95. Prober CG: Effect of rifampin on chloramphenicol levels. *N Engl J Med* 312:788-789, 1985.
96. Bums JJ, Conney AH: Enzyme stimulation and inhibition in the metabolism of drugs. *Proc R Soc Med* 58:955-960, 1965.
97. Somogyi A, Theilscher S, Gugler R: Influence of phenobarbital treatment on cimetidine kinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 19:343-347, 1981.
98. Miller DD. Effect of phenytoin on plasma clozapine concentrations in two patients. *J Clin Psychiatry* 52:23-25, 1991.
99. Freeman DJ, Laupacis A, Keown PA, Stiller CR, Carruthers SC: Evaluation of cyclosporin-phenytoin interaction with observations on cyclosporin metabolites. *Br J Clin Pharmacol* 18:887-893, 1984.
100. Zuidema J, Hilbers-Modderman ESM, Merkus FWHM: Clinical pharmacokinetics of dapsone. *Clin Pharmacokinet* 11:299-315, 1986.
101. Ohnhaus EE, Brockmeyer N, Dylewicz P, Habicht H: The effect of antipyrine and rifampin on the metabolism of diazepam. *Clin Pharmacol Ther* 42:148-156, 1987.
102. Gault H, Longerich L, Dawe M, Fine A: Digoxin-rifampin interaction. *Clin Pharmacol Ther* 35:750-754, 1984.
103. Binnion PF: Drug interaction with digitalis glycosides. *Drugs* 15:369-380, 1978.
104. Solomon HM, Abrams WB: Interactions between digitoxin and other drugs in man. *Am Heart J* 83:277-280, 1972.
105. Kapil RP, Axelson JE, Mansfield IL, Edward DJ, McErlane B, Mason MA, Lalka D, Kerr CR: Disopyramid pharmacokinetics and metabolism: effect of inducers. *Br J Clin Pharmacol* 24:781-791, 1987.
106. Penttila O, Neuvonen PJ, Aho K, Lehtovarra R: Interaction between doxycycline and some antiepileptic drugs. *Br Med J* 2:470-472, 1974.
107. Apseloff G, Hilligoss DM, Gardner MJ, Henry EB, Inskip PB, Gerber N, Lazar JD: Induction of fluconazole metabolism by rifampin: in vivo study in humans. *J Clin Pharmacol* 31(4):358-361, 1991.

108. Lazar JD, Wilner KD: Drug interactions with fluconazole. *Rev Infect Dis* 12(3):S327-S333, 1990.
109. Keilholz U, Guthrie GP Jr: Case report: adverse effect of phenytoin on mineralocorticoid replacement with fludrocortisone in adrenal insufficiency. *Am J Med Sci* 291:280-283, 1986.
110. Gambertoglio JH, Holford NHG, Kapusnik JE, Nishikawa R, Saltiel M, Stanik-Lizak P, Birnbaum JL, Hau T, Amend WJC Jr: Disposition of total and unbound prednisolone in renal transplant patients receiving anticonvulsants. *Kidney Int* 25:119-123, 1984.
111. Peterleit LB, Meikle AW: Effectiveness of prednisolone during phenytoin therapy. *Clin Pharmacol Ther* 22:912-916, 1977.
112. Bergrem H, Refvem OK: Altered prednisolone pharmacokinetics in patients treated with rifampicin. *Acta Med Scand* 213:339-343, 1983.
113. Froemming JS, Francis Lam YW, Jann MW, Davis CM: Pharmacokinetics of haloperidol. *Clin Pharmacokinet* 17(6):396-423, 1989.
114. Pan HY, Triscari J, DeVault AR, Smith SA, Wang-Iverson D, Swanson BN, Willard DA. Pharmacokinetic interaction between propranolol and the HMG-CoA reductase inhibitors pravastatin and lovastatin. *Br J Clin Pharmacol* 31:665-670, 1991.
115. Linnoila M, Mattila MJ, Kitchell BS: Drug interactions with alcohol. *Drugs* 18:229-311, 1979.
116. Misra PS, Leferve A, Ishii H, Rubin E, Lieber CS: Increase of ethanol, meprobamate and pentobarbital metabolism after chronic ethanol administration in man and rats. *Am J Med* 51:346-351, 1971.
117. Seixas FA: Alcohol and its drug interactions. *Ann Intern Med* 83:86-92, 1975.
118. Sellers EM, Holloway MR: Drug kinetics and alcohol ingestion. *Clin Pharmacokinet* 3:440-452, 1978.
119. Benfield F, Clissold SP, Brogden RN: Metoprolol: an updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy, in hypertension, ischaemic heart disease and related cardiovascular disorders. *Drugs* 31:376-429, 1986.
120. Pentikainen PJ, Koivula IH, Hiltunen HA: Effect of rifampicin treatment on the kinetics of mexiletine. *Eur J Clin Pharmacol* 23:261-266, 1982.
121. Hansen JM, Siersbaek-Nielsen K, Skovsted L: Carbamazepine-induced acceleration of diphenylhydantoin and warfarin metabolism in man. *Clin Pharmacol Ther* 12:539-543, 1971.
122. Koch-Weser J, Sellers EM: Drug interactions with coumarin anticoagulants. *N Engl J Med* 285:487-498, 547-558, 1971.
123. Kater RMH, Roggin G, Tobon F, Zieve P, Iber FL: Increased rate of clearance of drugs from the circulation of alcoholics. *Am J Med Sci* 258:35-39, 1969.
124. Serlin MJ, Breckenridge AM: Drug interactions with warfarin. *Drugs* 25:610-620, 1983.
125. Day MD: Effect of sympathomimetic amines on the blocking action of guanethidine, bretylium, xylocholone. *Br J Pharmacol* 18:421-439, 1962.
126. O'Reilly RA: Interaction of chronic daily warfarin therapy and rifampin. *Ann Intern Med* 83:506-508, 1975.
127. O'Reilly RA: Interaction of sodium warfarin and rifampin. *Ann Intern Med* 81:337-340, 1974.
128. Romankiewicz JA, Ehrman M: Rifampin and warfarin: a drug interaction. *Ann Intern Med* 82:224-225, 1975.
129. Liberman BA, Norman P, Hardy BG: Pancuronium-phenytoin interaction: a case of decreased duration of neuromuscular blockade. *Intern J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 26(8):P371-374, 1988.
130. Humbert G, Brumpt I, Montay G, Le Liboux A, Frydman A, Borsa-Lebas F, Moore N: Influence of rifampin on the pharmacokinetics of pefloxacin. *Clin Pharmacol Ther* 50:682-687, 1991.
131. Sandor P, Sellers EM, Dumbrell M, Klouw V: Effect of short and long term alcohol use on phenytoin kinetics in chronic alcoholics. *Clin Pharmacol Ther* 30:390-397, 1981.
132. Buchanan RA, Heffelfinger JC, Weiss CF: The effect of phenobarbital on diphenylhydantoin metabolism in children. *Pediatrics* 43:114-116, 1969.
133. Cucinell SA, Conney AH, Sansur M, Burns JJ: Drug interaction in man. I. Lowering effect of phenobarbital on plasma levels of bishydroxycoumarin (Dicumarol) and diphenylhydantoin (Dilantin). *Clin Pharmacol Ther* 6:420-429, 1965.
134. Kutt H, Haynes J, Verebely K, McDowell F: The effect of phenobarbital on plasma diphenylhydantoin level and metabolism in man and in rat liver microsomes. *Neurology* 19:611-616, 1969.

135. Kay L, Kampmann JP, Svendsen TL, Vergman B, Hansen JE, Skovsted L, Kristensen M: Influence of rifampicin and isoniazid on the kinetics of phenytoin. *Br J Clin Pharmacol* 20:323-326, 1985.
136. Rimmer EM, Richens A: Interaction between vigabatrin and phenytoin. *Br J Clin Pharmacol* 27:27S-33S, 1989.
137. Data JL, Wilkinson GR, Nies AS: Interaction of quinidine with anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 294:699-702, 1976.
138. Twun-Barima Y, Carruthers SG: Quinidine-rifampin interaction. *N Engl J Med* 304:1466-1469, 1981.
139. Grygiel JJ, Brikett DJ: Cigarette smoking and theophylline clearance and metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 30:491-496, 1981.
140. Fitton A, Buckley MMT: Moricine; a review of its pharmacological properties, and therapeutic efficacy in cardiac arrhythmias. *Drugs* 40(1):138-167, 1990.
141. Landay RA, Gonzalez MA, Taylor JC: Effect of phenobarbital on theophylline disposition. *J Allerg Clin Immunol* 62:27-29, 1978.
142. Miller M, Cosgriff J, Kwong T, Morken DA: Influence of phenytoin on theophylline clearance. *Clin Pharmacol Ther* 35:666-669, 1984.
143. Boyce EG, Dukes GE, Rollins DE, Sudds TW: The effect of rifampin on theophylline kinetics. *J Clin Pharmacol* 26:696-699, 1986.
144. Robson RA, Miners JO, Wing LMH, Birkett DJ: Theophylline-rifampin interaction: non-selective induction of theophylline metabolic pathways. *Br J Clin Pharmacol* 18:445-448, 1984.
145. Zilly W, Breimer DD, Richter E: Induction of drug metabolism in man after rifampin treatment measured by increased hexobarbital and tolbutamide clearance. *Eur J Clin Pharmacol* 9:219-227, 1975.
146. Panesar SK, Orr JM, Farrell K, Burton RW, Kassahun K, Abbott FS: The effect of carbamazepine on valproic acid disposition in adult volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 27:323-328, 1989.
147. Sackellares JC, Sato S, Dreifuss FE, Penry JK: Reduction of steady state valproate levels by other antiepileptic drugs. *Epilepsia* 22:437-441, 1981.
148. Rutledge DR, Pieper JA, Mirvis DM: Effects of chronic phenobarbital on verapamil disposition in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 246(1):7-13, 1988.
149. Zurcher RM, Frey BM, Frey FJ: Impact of ketoconazole on the metabolism of prednisolone. *Clin Pharmacol Ther* 45:366-372, 1989.
150. Balis FM: Pharmacokinetic drug interactions of commonly used anticancer drugs. *Clin Pharmacokinet* 11:223-235, 1986.
151. Murrell GAC, Rapeport WG: Clinical pharmacokinetics of allopurinol. *Clin Pharmacokinet* 11:343-353, 1986.
152. Shea P, Lal R, Kim SS, Schechtman K, Ruffy R: Flecainide and amiodarone interaction. *J Am Coll Cardiol* 7:1127-1130, 1986.
153. Lesko LJ: Pharmacokinetic drug interactions with amiodarone. *Clin Pharmacokinet* 17(2):130-140, 1989.
154. Leor J, Levartowsky D, Sharon C, Farfel Z: Amiodarone and β -adrenergic blockers: an interaction with metoprolol but not with atenolol. *Am Heart J* 116(1):206-207, 1988.
155. Gore JM, Haffajee CI, Alpert JS: Interaction of amiodarone and diphenylhydantoin. *Am J Cardiol* 54:1145, 1984.
156. McGovern B, Geer VR, LaRaia PJ, Garan H, Ruskin JN: Possible interaction between amiodarone and phenytoin. *Ann Intern Med* 101:650-651, 1984.
157. Nolan PE, Marcus FI, Hoyer GL, Bliss M, Gear K: Pharmacokinetic interaction between intravenous phenytoin and amiodarone in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 46:43-50, 1989.
158. Saal AK, Werner JA, Greene HL, Sears GK, Graham EL: Effect of amiodarone on serum quinidine and procainamide levels. *Am J Cardiol* 53:1264-1267, 1984.
159. Windle J, Prystowsky EN, Miles WM, Heger JJ: Pharmacokinetic and electrophysiologic interactions of amiodarone and procainamide. *Clin Pharmacol Ther* 41:603-610, 1987.
160. Kerin NZ, Blevins RD, Goldman L, Fattel K, Rubenhr M: The incidence, magnitude, and time course of the amiodarone-warfarin interaction. *Arch Intern Med* 148:1779-1781, 1988.
161. O'Reilly RA, Trager WF, Rettie AE, Goulart DA: Interaction of amiodarone with racemic warfarin and its separated enantiomorphs in humans. *Clin Pharmacol Ther* 42:290-294, 1987.

162. Watt AH, Stephens MR, Buss DC, Routledge PA: Amiodarone reduces plasma warfarin clearance in man. *Br J Clin Pharmacol* 20:707-709, 1985.
163. Bauer LA, Stenwall M, Hom JR, Davis R, Opheim K, Greene L: Changes in antipyrine and indocyanine green kinetics during nifedipine, verapamil, and diltiazem therapy. *Clin Pharmacol Ther* 40:239-242, 1986.
164. Carrum G, Egan JM, Abemethy DR: Diltiazem treatment impairs hepatic drug oxidation: studies of antipyrine. *Clin Pharmacol Ther* 40:140-143, 1986.
165. Brodie MJ, MacPhee GJA: Carbamazepine neurotoxicity precipitated by diltiazem. *Br Med J* 292:1170-1171, 1986.
166. Kirch W, Kleinbloesem CH, Belz GG: Drug interactions with calcium antagonists. *Pharmacol Ther* 45:109-136, 1990.
167. Macphee GJA, Thompson GG, McInnes GT, Brodie MJ: Verapamil potentiates carbamazepine neurotoxicity: a clinically important inhibitory interaction. *Lancet* 1:700-703, 1986.
168. Schlanz KD, Myre SA, Bottorff MB: Pharmacokinetic interactions with calcium channel antagonists (Part I). *Clin Pharmacokinet* 21 (5):344-356, 1991.
169. Brockmoller J, Neumayer HH, Wagner K, Weber W, Heinemeyer G, Kewitz H, Roots I: Pharmacokinetic interaction between cyclosporin and diltiazem. *Eur J Clin Pharmacol* 38:237-242, 1990.
170. Maggio TG, Bartels DW: Increased cyclosporine blood concentrations due to verapamil administration. *Drug Intell Clin Pharmacol* 22:705-707, 1988.
171. Wroblewski BA, Singer WD, Whyte J: Carbamazepine-erythromycin interaction. *JAMA* 255:1165-1167, 1986.
172. Hedman A, Angelin B, Arvidsson A, Beck O, Dahlqvist R, Nilsson B, Olsson M, Schench-Gustafsson K: Digoxin-verapamil interaction: reduction of biliary but not renal digoxin clearance in humans. *Clin Pharmacol Ther* 49:256-262, 1991.
173. Tateishi T, Nakashima H, Shitou T, Kumagai Y, Ohashi K, Hosoda S, Ebihara A: Effect of diltiazem on the pharmacokinetics of propranolol, metoprolol and atenolol. *Eur J Clin Pharmacol* 36:67-70, 1989.
174. Holtzman JL, Kvam DC, Berry DA, Mottonen L, Borrell G, Harrison LI, Conard GJ: The pharmacodynamic and pharmacokinetic interaction of flecainide acetate with propranolol: effects on cardiac function and drug clearance. *Eur J Clin Pharmacol* 33:97-99, 1987.
175. Edwards DJ, Lavoie R, Beckman H, Blevins R, Rubenfire M: The effect of coadministration of verapamil on the pharmacokinetics and metabolism of quinidine. *Clin Pharmacol Ther* 41:68-73, 1987.
176. Nafziger AN, May JJ, Bertino JS: Inhibition of theophylline elimination by diltiazem therapy. *J Clin Pharmacol* 27(11):862-865, 1987.
177. Sirmans SM, Pieper JA, Lalonde RL, Smith DG, Self TH: Effect of calcium channel blockers on theophylline disposition. *Clin Pharmacol Ther* 44:29-34, 1988.
178. Bint AJ, Burt I: Adverse antibiotic drug interaction. *Drugs* 20:57-68, 1980.
179. Christensen LK, Skovsted L: Inhibition of drug metabolism by chloramphenicol. *Lancet* 2:1397-1399, 1969.
180. Koup JR, Gilbaldi M, McNamara P, Hilligoss DM, Colbum WA, Bruck E: Interaction of chloramphenicol with phenytoin and phenobarbital. *Clin Pharmacol Ther* 24:571-575, 1978.
181. Prescott LF: Pharmacokinetic drug interactions. *Lancet* 2:1239-1243, 1969.
182. Vincent FM: Phenothiazine-induced phenytoin intoxication (letter). *Ann Intern Med* 93:56-57, 1980.
183. Vestal RE, Komhauser DM, Holliheld JW, Shand DG: Inhibition of propranolol metabolism by chlorpromazine. *Clin Pharmacol Ther* 25:19-24, 1979.
184. MacLeod SM, Sellers EM, Giles HG, Billings BJ, Martin PR, Greenblatt DJ, Marshman JA: Interaction of disulfiram with benzodiazepines. *Clin Pharmacol Ther* 24:583-589, 1978.
185. Kiorboe E: Phenytoin intoxication during treatment with Antabuse (disulfiram). *Epilepsia* 7:246-249, 1966.
186. Olesen OV: Disulfiram (Antabuse^R) as inhibitor of phenytoin metabolism. *Acta Pharmacol Toxicol* 24:317-322, 1966.
187. Loi CM, Day JD, Jue SG, Bush ED, Costello P, Dewey LV, Vestal RE: Dose-dependent inhibition of theophylline metabolism by disulfiram in recovering alcoholics. *Clin Pharmacol Ther* 45:476-486, 1989.

188. O'Reilly RA: Interaction of sodium warfarin and disulfiram (Antabuse®) in man. *Ann Intern Med* 78:73-76, 1973.
189. Bartkowski RR, Goldberg ME, Larijani GE, Boerner T: Inhibition of alfentanil metabolism by erythromycin. *Clin Pharmacol Ther* 46:99-102, 1989.
190. Miles MV, Tennison MB: Erythromycin effects on multiple-dose carbamazepine kinetics. *Ther Drug Monit* 11:47-52, 1989.
191. Wong YY, Ludden TM, Bell RD: Effect of erythromycin on carbamazepine kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 33:460-464, 1983.
192. Martell R, Heinrichs D, Stiller CR, Jenner M, Keown PA, Dupre J: The effects of erythromycin in patients treated with cyclosporine. *Ann Intern Med* 104:660-661, 1986.
193. Liedholm H, Nordin G: Erythromycin-felodipine interaction. *Ann Pharmacother* 25:1007-1008, 1991.
194. Branigan TA, Robbin RA, Cady WJ, Nickols JG, Ueda CT: The effects of erythromycin on the absorption and disposition kinetics of theophylline. *Eur J Clin Pharmacol* 21:115-120, 1981.
195. May DC, Jarboe CH, Ellenburg DT, Roe EJ, Karibo J: The effects of erythromycin on theophylline elimination in normal males. *J Clin Pharmacol* 22:125-130, 1982.
196. Paulsen O, Høglund P, Nilsson LG, Bengtsson HI: The interaction of erythromycin with theophylline. *Eur J Clin Pharmacol* 32:493-498, 1987.
197. Renton KW, Gray JD, Hung OR: Depression of theophylline elimination by erythromycin. *Clin Pharmacol Ther* 30:422-426, 1981.
198. Richer C, Mathieu M, Bah H, Thuillex C, Duroux P, Giudicelli J-F: Theophylline kinetics and ventilatory flow in bronchial asthma and chronic airflow obstruction: influence of erythromycin. *Clin Pharmacol Ther* 31:579-586, 1982.
199. Macleod SM, Giles HG, Patzalek G, Thiessen JJ, Sellers EM: Diazepam actions and plasma concentrations following ethanol ingestion. *Eur J Clin Pharmacol* 11:346-349, 1977.
200. Carulli N, Manenti F, Gallo M, Salvioli GF: Alcohol-drugs interaction in man: alcohol and tolbutamide. *Eur J Clin Invest* 1:421-424, 1971.
201. Haefeli WE, Bargetzi MJ, Follath F, Meyer UA: Potent inhibition of cytochrome P450IID₆ (Debrisoquin 4-hydroxylase) by flecainide in vitro and in vivo. *J Cardiovasc Pharmacol* 15:776-779, 1990.
202. Grant SM, Clissold SP: Fluconazole: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in superficial and systemic mycoses. *Drugs* 39(6):877-916, 1990.
203. Blum RA, Wilton JH, Hilligoss DM, Gardner MJ, Henry EB, Hanison NJ, Schentag JJ: Effect of fluconazole on the disposition of phenytoin. *Clin Pharmacol Ther* 49:420-425, 1991.
204. Grimsley SR, Jann MW, Carter JG, D'Mello AP, D'Souza MJ: Increased carbamazepine plasma concentrations after fluoxetine coadministration. *Clin Pharmacol Ther* 50:10-15, 1991.
205. Lejone JL, Gusmini D, Srochard P: Isoniazid and reaction to cheese (letter). *Ann Intern Med* 91:793, 1979.
206. Curry SH, DeVane CL, Wolfe MM: Cimetidine interaction with amitriptyline. *Eur J Clin Pharmacol* 29:429-433, 1985.
207. Desmond PV, Patwardhan RV, Schenker S, Speeg KV: Short term ethanol administration impairs the elimination of chlordiazepoxide in man. *Eur J Clin Pharmacol* 18:275-278, 1980.
208. Greenblatt DJ, Duhme DW, Allen MD, Koch-Weser J: Clinical toxicity of furosemide in hospitalized patients. *Am Heart J* 94:6-13, 1977.
209. Klotz U, Reimann IW: Delayed clearance of diazepam due to dmetidine. *N Engl J Med* 304:1012-1014, 1980.
210. Ochs HR, Greenblatt DJ, Friedman H, Burstein ES, Locniskar A, Harmatz JS, Shader RI: Bromazepam pharmacokinetics: influence of age, gender, oral contraceptives, cimetidine, and propranol. *Clin Pharmacol Ther* 41:562-570, 1987.
211. Ochs HR, Greenblatt DJ, Gugler R: Cimetidine impairs nitrazepam clearance. *Clin Pharmacol Ther* 34:227-230, 1983.
212. Ruffolo RL, Thompson JF, Segal JL: Diazepam-cimetidine drug interaction: a clinically significant effect. *South Med J* 74:1075-1078, 1981.
213. Somogyi A, Gugler R: Drug interactions with cimetidine. *Clin Pharmacokinet* 7:23-41, 1982.

214. Macphee GJA, Thompson GG, Scobie G, Agnew E, Park BK, Murray T, McColl KEL, Brodie MJ: Effects of cimetidine on carbamazepine auto- and hetero-induction in man. *Br J Clin Pharmacol* 18:411-419, 1984.
215. Ette EI, Brown-Awala EA, Essien EE: Chloroquine elimination in humans: effect of low-dose cimetidine. *J Clin Pharmacol* 27:813-416, 1987.
216. Szymanski S, Lieberman JA, Picou D, Masiar S, Cooper T: A case report of cimetidine-induced clozapine toxicity. *J Clin Psychiatry* 52:21-22, 1991.
217. Labs RA: Interaction of roxatidine acetate with antacids, food and other drugs. *Drugs* 35(3):82-89, 1988.
218. Steiner E, Spina E: Differences in the inhibitory effect of cimetidine on desipramine metabolism between rapid and slow debrisoquin hydroxylators. *Clin Pharmacol Ther* 42:278-282, 1987.
219. Dunselman PHJM, Edgar B: Felodipine clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 21(6):418-430, 1991.
220. Edgar B, Lundborg P, Regardh CG: Clinical pharmacokinetics of felodipine: A summary. *Drugs* 34(3):16-27, 1987.
221. Saltiel E, Ellrodt AG, Monk JP, Langley MS: Felodipine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension. *Drugs* 36:387-428, 1988.
222. Harvey VJ, Slevin ML, Dilloway MR, Clark PI, Johnston A, Lant AF: The influence of cimetidine on the pharmacokinetics of 5-fluorouracil. *Br J Clin Pharmacol* 18:421-430, 1984.
223. Abemethy DR, Greenblatt DJ, Shader RI: Imipramine-cimetidine interaction: impairment of clearance and enhanced absolute bioavailability. *J Pharmacol Exp Ther* 229:702-705, 1984.
224. Henaver SA, Hollister LE: Cimetidine interaction with imipramine and nortriptyline. *Clin Pharmacol Ther* 35:183-187, 1984.
225. Bauer LA, Edwards AD, Randolph FP: Cimetidine-induced decrease in lidocaine metabolism. *Am Heart J* 108:413-414, 1984.
226. Feely J, Wilkinson GR, McAllister CB, Wood AJJ: Increased toxicity and reduced clearance of lidocaine by cimetidine. *Ann Intern Med* 96:592-594, 1982.
227. Wing LMH, Miners JO, Birkett DJ, Fomander T, Lillywhite K, Wanwimolruk S: Lidocaine disposition-sex differences and effects of cimetidine. *Clin Pharmacol Ther* 35:695-701, 1984.
228. Guay DRP, Meatherall RC, Chalmers JL, Grahame GR: Cimetidine alters pethidine disposition in man. *Br J Clin Pharmacol* 18:907-914, 1984.
229. Toon S, Davidson EM, Garstang FM, Batra H, Bowes RJ, Rowland M: The racemic metoprolol Hz-antagonist interaction. *Clin Pharmacol Ther* 43:283-289, 1988.
230. Schwartz JB, Upton RA, Lin ET, Williams RL, Benet LZ: Effect of cimetidine or ranitidine administration on nifedipine pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 43:673-680, 1988.
231. Mauro VF, Mauro LS, Hageman JH: Alteration of pentoxifylline pharmacokinetics by cimetidine. *J Clin Pharmacol* 28:649-654, 1988.
232. Algozzine GJ, Stewart RB, Springer PK: Decreased clearance of phenytoin with cimetidine (letter). *Ann Intern Med* 95:244-245, 1981.
233. Hetzel DJ, Bochner F, Hallpike F, Shearman DJC, Hann CS: Cimetidine interaction with phenytoin. *Br Med J* 282:1512, 1981.
234. Neuvonen PJ, Tokola RA, Kaste M: Cimetidine-phenytoin interactions: effect on serum phenytoin concentration and antipyrine test in man. *Eur J Clin Pharmacol* 21:215-220, 1981.
235. Salem RB, Breland BD, Mishra SK, Jordan JE: Effect of cimetidine on phenytoin serum levels. *Epilepsia* 24:284-288, 1983.
236. Sambol NC, Upton RA, Chremos AN, Lin ET, Williams RL: A comparison of the influence of famotidine and cimetidine on phenytoin elimination and hepatic blood flow. *Br J Clin Pharmacol* 27:83-87, 1989.
237. Verbeeck RK: Pharmacokinetic drug interactions with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Pharmacokinet* 19(1):44-66, 1990.
238. Feely J, Wilkinson GR, Wood AJJ: Reduction of liver blood flow and propranolol metabolism by cimetidine. *N Engl J Med* 304:692-695, 1981.
239. Huang SM, Weintraub HS, Marriott T8, Marinan B, Abels R: Etintidine-propranolol interaction study in humans. *J Pharmacokinet Biopharm* 15(6):557-568, 1987.

240. Boehningh W: Effect of cimetidine and ranitidine on plasma theophylline in patients with chronic obstructive airways disease treated with theophylline and corticosteroids. *Eur J Clin Pharmacol* 38:43-45, 1990.
241. Campbell MA, Plachetka JR, Jackson JE, Moon JF, Finley PR: Cimetidine decreases theophylline clearance. *Ann Intern Med* 95:68-69, 1981.
242. Cluxton RJ, Rivera JO, Ritschel WA, Pesce AJ, Hanenson IB: Cimetidine-theophylline interaction (letter). *Ann Intern Med* 96:684, 1982.
243. Jackson JE, Powell JR, Wandell M, Bentley J, Dorr R: Cimetidine decreases theophylline clearance. *Am Rev Respir Dis* 123:615-617, 1981.
244. Powell JR, Rogers JF, Wargin WA, Cross RE, Eshelman FN: Inhibition of theophylline clearance by cimetidine but not ranitidine. *Arch Intern Med* 144:484-486, 1984.
245. Reitberg DP, Bernhard H, Schentag JJ: Alteration of theophylline clearance and half-life by cimetidine in normal volunteers. *Ann Intern Med* 95:582-586, 1981.
246. Vestal RE, Cusack BJ, Mercer GD, Dawson GW, Park BK: Aging and drug interactions. I. Effect of cimetidine and smoking on the oxidation of theophylline and cortisol in healthy men. *J Pharmacol Exp Ther* 241:488-499, 1987.
247. North DS, Mattern AL, Kapil RP, Lalonde RL: The effect of histamine-2 receptor antagonists on tocinide pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol* 28:640-643, 1988.
248. Cate EW, Rogers JF, Powell JR: Inhibition of tolbutamide elimination by cimetidine but not ranitidine. *J Clin Pharmacol* 26:372-377, 1986.
249. Muirhead MR, Somogyi AA, Rolan PE, Bochner F: Effect of cimetidine on renal and hepatic drug elimination: studies with triamterene. *Clin Pharmacol Ther* 40:400-407, 1986.
- 249a. O'Reilly RA: Comparative interaction of cimetidine and ranitidine with racemic warfarin in man. *Arch Intern Med* 144:989-991, 1984.
250. Toon S, Hopkins KJ, Garstang FM, Rowland M: Comparative effects of ranitidine and cimetidine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in man. *Eur J Clin Pharmacol* 32:165-172, 1987.
251. Kirsten R, Nelson K, Steinijans VW, Zech K, Haerlin R: Clinical pharmacokinetics of urapidil. *Clin Pharmacokinet* 14:129-140, 1988.
252. Murphy R, Swartz R, Watkins PB: Severe acetaminophen toxicity in a patient receiving isoniazid. *Ann Intern Med* 113(10):799-800, 1990.
253. Valsalan VC, Cooper GL: Carbamazepine intoxication caused by interaction with isoniazid. *Br Med J* 285:261-262, 1982.
254. Wright JM, Stokes EF, Sweeny VP: Isoniazid-induced carbamazepine toxicity and vice versa: a double drug interaction. *N Engl J Med* 307:1325-1327, 1982.
255. Kutt H, Verebely K, McDowell F: Inhibition of diphenylhydantoin metabolism in rats and in rat liver microsomes by antitubercular drugs. *Neurology* 18:706-710, 1968.
256. Murray FJ: Outbreak of unexpected reactions among epileptics taking isoniazid. *Am Rev Respir Dis* 86:729-732, 1962.
257. Kandrotas RJ, Slaughter RL, Brass C, Jusko WJ: Ketoconazole effects on methylprednisolone disposition and their joint suppression of endogenous cortisol. *Clin Pharmacol Ther* 42:465-470, 1987.
258. Monahan BP, Ferguson CL, Killeavy ES, Lloyd BK, Troy J, Cantilena LR: Torsades de pointes occurring in association with terfenadine use. *JAMA* 264(21):2788-2790, 1990.
259. Perucca E: Pharmacokinetic interactions with antiepileptic drugs. *Clin Pharmacokinet* 7:57-84, 1982.
260. Hurwitz A, Vacek JL, Botteron GW, Sztrem MI, Hughes EM, Jayaraj A: Mexiletine effects on theophylline disposition. *Clin Pharmacol Ther* 50:299-307, 1991.
261. Loi CM, Wei X, Vestal RE: Inhibition of theophylline metabolism by mexiletine in young male and female nonsmokers. *Clin Pharmacol Ther* 49:571-580, 1991.
262. Andersson T: Omeprazole drug interaction studies. *Clin Pharmacokinet* 21(3):195-212, 1991.
263. Gugler R, Jensen JC: Omeprazole inhibits oxidative drug metabolism: studies with diazepam and phenytoin in vivo and 7-ethoxycoumarin in vitro. *Gastroenterology* 89:1235-1241, 1985.
264. Howden CW: Clinical pharmacology of omeprazole. *Clin Pharmacokinet* 20(1):38-49, 1991.
265. Prichard PJ, Walt RP, Kitchingman GK, Somerville KW, Langman MJS, Williams J, Richens A: Oral phenytoin pharmacokinetics during omeprazole therapy. *Br J Clin Pharmacol* 24:543-545, 1987.

266. Sutfin T, Balmer K, Bostrom H, Eriksson S, Hoglund P, Paulsen O: Stereoselective interaction of omeprazole with warfarin in healthy men. *Ther Drug Monit* 11:176-184, 1989.
267. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Divoll M, Arendt R, Ochs HR, Shader RI: Impairment of diazepam metabolism by low-dose estrogen-containing oral-contraceptive steroids. *N Engl J Med* 306:791-792, 1982.
268. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Shader RI: Imipramine disposition in users of oral contraceptive steroids. *Clin Pharmacol Ther* 35:792-797, 1984.
269. DeTeresa E, Vera A, Ortigosa J, Pulpon LA, Arus AP, DeArtaza M: Interaction between anticoagulants and contraceptives: an unsuspected finding. *Br Med J* 2:1260-1261, 1979.
270. Legler UF, Benet LZ: Marked alterations in dose-dependent prednisolone kinetics in women taking oral contraceptives. *Clin Pharmacol Ther* 39:425-429, 1986.
271. Tomatore KM, Kanarkowski R, McCarthy TL, Gardner MJ, Yurchak AM, Jusko WJ: Effect of chronic oral contraceptive steroids on theophylline disposition. *Eur J Clin Pharmacol* 23:129-134, 1982.
272. de Miranda P, Good SS, Yarchoan R, Thomas RV, Blum MR, Myers CE, Broder S: Alteration of zidovudine pharmacokinetics by probenecid in patients with AIDS or AIDS-related complex. *Clin Pharmacol* 46:494-500, 1989.
273. Hii JTY, Duff HJ, Burgess ED: Clinical pharmacokinetics of propafenone. *Clin Pharmacokinet* 21(1):1-10, 1991.
274. Wagner F, Kalusche D, Trenk D, Jahnchen E, Roskamm H: Drug interaction between propafenone and metoprolol. *Br J Clin Pharmacol* 24:213-220, 1987.
275. Kates RE, Yee YG, Kirsten EB: Interaction between warfarin and propafenone in healthy volunteer subjects. *Clin Pharmacol Ther* 42:305-311, 1987.
276. Dam M, Kristensen B, Hansen BS, Christiansen J: Interaction between carbamazepine and propoxyphene in man. *Acta Neurol Scand* 56:602-607, 1977.
277. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Steel K, Shader RI: Impairment of hepatic drug oxidation by propoxyphene. *Ann Intern Med* 97:223-224, 1982.
278. Ochs HR, Greenblatt DJ, Verburg-Ochs B: Propranolol interactions with diazepam, lorazepam, and alprazolam. *Clin Pharmacol Ther* 36:451-455, 1984.
279. Branch RA, Shand DG, Wilkinson GR, Nies AS: The reduction of lidocaine clearance by dl-propranolol: An example of hemodynamic drug interaction. *J Pharmacol Exp Ther* 184:515-519, 1973.
280. Ochs HR, Carstens G, Greenblatt DJ: Reduction in lidocaine clearance during continuous infusion and by coadministration of propranolol. *N Engl J Med* 303:373-377, 1980.
281. Kuhlmann J, Dohrmann M, Marcin S: Effects of quinidine on pharmacokinetics and pharmacodynamics of digitoxin achieving steady-state conditions. *Clin Pharmacol Ther* 39:288-294, 1986.
282. Hedman A, Angelin B, Arvidsson A, Dahlqvist R, Nilsson B: Interactions in the renal and biliary elimination of digoxin: stereoselective difference between quinine and quinidine. *Clin Pharmacol Ther* 47:20-26, 1990.
283. Brosen K, Gram LF: Quinidine inhibits the 2-hydroxylation of imipramine and desipramine but not the demethylation of imipramine. *Eur J Clin Pharmacol* 37:155-160, 1989.
284. Funck-Brentano C, Kroemer HK, Pavlou H, Woosley RL, Roden DM: Genetically-determined interaction between propafenone and low dose quinidine: role of active metabolites in modulating net drug effect. *Br J Clin Pharmacol* 27:435-444, 1989.
285. Zhou HH, Anthony LB, Roden DM, Wood AJJ: Quinidine reduces clearance of (+)-propranolol more than (-)-propranolol through marked reduction in 4-hydroxylation. *Clin Pharmacol Ther* 47:686-493, 1990.
286. Edwards DJ, Bowles SK, Svensson CK, Rybak MJ: Inhibition of drug metabolism by quinolone antibiotics. *Clin Pharmacokinet* 15:194-204, 1988.
287. Henwood JM, Monk JP: Enoxacin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 36:32-66, 1988.
288. Vance-Bryan K, Guay DRP, Rotschafer JC: Clinical pharmacokinetics of ciprofloxacin. *Clin Pharmacokinet* 19(6):434-461, 1990.
289. Beckmann J, Elsaper W, Gundert-Remy U, Hertrampf R: Enoxacin - a potent inhibitor of theophylline metabolism. *Eur J Clin Pharmacol* 33:227-230, 1987.
290. Bowles SK, Popovski Z, Rybak MJ, Beckman HB, Edwards DJ: Effect of norfloxacin on theophylline pharmacokinetics at steady state. *Antimicrob Agents Chemother* 32(4):510-512, 1988.
291. Raouf S, Wollschlager C, Khan FA: Ciprofloxacin increases serum levels of theophylline. *Am J Med* 82(4A):115-118, 1987.

292. Rogge MC, Solomon WR, Sedman AJ, Welling PG, Koup JR, Wagner JG: The theophylline-enoxacin interaction: II. Changes in the disposition of theophylline and its metabolites during intermittent administration of enoxacin. *Clin Pharmacol Ther* 46:420-428, 1989.
293. Rogge MC, Solomon WR, Sedman AJ, Welling PG, Toothaker RD, Wagner JG: The theophylline-enoxacin interaction. I. Effect of enoxacin dose size on theophylline disposition. *Clin Pharmacol Ther* 44:579-587, 1988.
294. Sano M, Kawakatus K, Ohkita C, Yamamoto I, Takeyama M, Yamashina H, Goto M: Effects of enoxacin, ofloxacin and norfloxacin on theophylline disposition in humans. *Eur J Clin Pharmacol* 35:161-165, 1988.
295. Schwartz J, Jauregui L, Lettieri J, Bachmann K: Impact of ciprofloxacin on theophylline clearance and steady-state concentrations in serum. *Antimicrob Agents Chemother* 32(1):75-77, 1988.
296. Takagi K, Hasegawa T, Yamaki K, Suzuki R, Watanabe T, Satake T: Interaction between theophylline and enoxacin. *Intern J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 26(6):288-292, 1988.
297. Wijnands WJA, Vree TB, Baars AM, van Herwaarden CLA: Steady-state kinetics of the quinolone derivatives ofloxacin, enoxacin, ciprofloxacin and pefloxacin during maintenance treatment with theophylline. *Drugs* 34(1):159-169, 1987.
298. Toon S, Hopkins KJ, Garstang FM, Aarons L, Sedman A, Rowland M: Enoxacin-warfarin interaction: pharmacokinetic and stereochemical aspects. *Clin Pharmacol Ther* 42:33-41, 1987.
299. Kabins SA: Interactions among antibiotics and other drugs. *JAMA* 219:206-212, 1972.
300. Lumholtz B, Siersbaek-Nielsen K, Skovsted L, Kampmann J, Hensen JM: Sulfamethizole-induced inhibition of diphenylhydantoin, tolbutamide, and warfarin metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 17:731-734, 1975.
301. Toon S, Low LK, Gibaldi M, Trager WF, O'Reilly RA, Motley CH, Goulart DA: The warfarin-sulfinpyrazone interaction: stereochemical considerations. *Clin Pharmacol Ther* 39:15-24, 1986.
302. Lodwick R, McConkey B, Brown AM: Life threatening interaction between tamoxifen and warfarin. *Br Med J* 295:1141, 1987.
303. Colli A, Buccino G, Cocciolo M, Parravidni R, Elli GM, Scaltrini G: Ticlopidinetheophylline interaction. *Clin Pharmacol Ther* 41:358-362, 1987.
304. Macphee GJA, Mitchell JR, Wiseman L, McLeHan AR, Park BK, McInnes GT, Brodie MJ: Effect of sodium valproate on carbamazepine disposition and psychomotor profile in man. *Br J Clin Pharmacol* 25:59-66, 1988.
305. Aheme GW, Piall E, Marks V, Mould G, White WF: Prolongation and enhancement of serum methotrexate concentrations by probenecid. *Br Med J* 1:1097-1099, 1978.
306. Baber N, Halliday L, Sibeon R, Littler T, Orme ML'E: The interaction between indomethacin and probenecid. A clinical and pharmacokinetic study. *Clin Pharmacol Ther* 24:298-306, 1978.
307. Griffith RS, Black HR, Brier GL, Wolny JD: Effect of probenecid on the blood levels and urinary excretion of cefamandole. *Antimicrob Agents Chemother* 11:809-812, 1977.
308. Kampmann J, Hansen JM, Siersbaek-Nielsen K, Laursen H: Effect of some drugs on penicillin half-life in blood. *Clin Pharmacol Ther* 13:516-519, 1972.
309. Lee BL, Medina I, Benowitz NL, Jacob P, Wofsy CB, Mills J: Dapsone, trimethoprim, and sulfamethoxazole plasma levels during treatment of pneumocystis pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): evidence of drug interactions. *Ann Intern Med* 110:606-611, 1989.
310. May CD, Jarboe CH: Inhibition of clearance of dyphylline by probenecid (letter). *N Engl J Med* 304:791, 1981.
311. Ng HWK, Madarlane AW, Graham RM, Verbov JL: Near fatal drug interactions with methotrexate given for psoriasis. *Br Med J* 295:752, 1987.
312. Nierenberg DW: Competitive inhibition of methotrexate in kidney slices by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 226:1-6, 1983.
313. Perel JM, Dayton PG, Snell MM, Yu TF, Gutman AB: Studies of interactions among drugs in man at the renal level: probenecid and sulfinpyrazone. *Clin Pharmacol Ther* 10:834-840, 1969.
314. Rose HJ, Pruitt AW, Dayton PG, McNay JL: Relationship of urinary furosemide excretion rate to natriuretic effect in experimental azotemia. *J Pharmacol Exp Ther* 199:490-497, 1976.
315. Rose HJ, Pruitt AW, McNay J: Effect of experimental azotemia on renal clearance of furosemide in the dog. *J Pharmacol Exp Ther* 196:238-247, 1976.

316. Sanchez G: Enhancement of heparin effect by probenecid (letter). *N Engl J Med* 292:48, 1975.
317. Sweeney KR, Chapron DJ, Brandt JL, Gomolin IH, Feig PU, Kramer PA: Toxic interaction between acetazolamide and salicylate: case reports and a pharmacokinetic explanation. *Clin Pharmacol Ther* 40:518-524, 1986.
318. Wesseling H, Mols-Thurkow I: Interaction of diphenylhydantoin (DPH) and tolbutamide in man. *Eur J Clin Pharmacol* 8:75-78, 1975.
319. Christian CD, Meredith CG, Speeg KV: Cimetidine inhibits renal procainamide clearance. *Clin Pharmacol Ther* 36:221-227, 1984.
320. Hughes B, Dyer JE, Schwartz AB: Increased procainamide plasma concentrations caused by quinidine: a new drug interaction. *Am Heart J* 114(4;1):908-909, 1987.
321. Kosoglou T, Rocci ML, Vlasses PH: Trimethoprim alters the disposition of procainamide and N-acetylprocainamide. *Clin Pharmacol Ther* 44:467-477, 1988.
322. Peters L: Renal tubular excretion of organic bases. *Pharmacol Rev* 12:1-35, 1960.
323. Rennick BR: Renal tubule transport of organic cations. *Am J Physiol* 240:F83-F89, 1981.
324. Somogyi A, Bochner F: Dose and concentration dependent effect of ranitidine on procainamide disposition and renal clearance in man. *Br J Clin Pharmacol* 18:175-181, 1984.
325. Somogyi A, McLean A, Heinzow B: Cimetidine-procainamide pharmacokinetic interaction in man: evidence of competition for tubular secretion of basic drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 25:339-345, 1983.

Фармакотерапия при почечной недостаточности^a

Почечная недостаточность — частое явление у пациентов, находящихся в критических состояниях. Распространенность этой серьезной проблемы обусловлена обилием заболеваний, которые могут приводить к поражению почек. Интенсивная терапия необходима при гиповолемии, угнетении сердечной деятельности, нарушениях сосудистой этиологии, первичных заболеваниях почек, васкулитах, гипотензии, аллергических реакциях, повреждениях канальцев, обструкции мочевыводящих путей. Все эти состояния могут приводить к развитию острой почечной недостаточности.

Многие препараты и их метаболиты разрушаются и/или выводятся почками. Поэтому рассмотрение различных аспектов фармакотерапии критических состояний у пациентов в условиях острой или хронической почечной недостаточности приобретает огромное значение. Мы можем оценить состояние почечных функций различными способами. Определение диуреза, азота мочевины, концентрации и, что особенно важно, клиренса креатинина позволяют клиницисту судить о том, насколько хорошо почки могут участвовать в обеспечении адекватной фармакокинетики. В дополнение к нарушениям метаболических и экскреторных функций, почечная недостаточность приводит к развитию электролитных, кислотно-щелочных, циркуляторных, трофических и даже гематологических расстройств. Специалисты, работающие в области интенсивной терапии, не в состоянии удерживать в памяти все детали фармакотерапии в условиях почечной дисфункции при наличии или отсутствии диализа и гемофильтрации. По этим соображениям в дополнение к рекомендациям по регулированию доз и частоты приема назначаемых медикаментов желательно проводить мониторинг концентрации лекарственных веществ в крови. По мнению авторов, из всех глав этой книги именно рекомендации по

^a Материалы данной главы подготовлены следующими авторами: табл. 3.1-3.3, 3.5, 3.6 и 3.9 подготовлены Wendy L. St. Peter, Pharm.D. и Charles E. Halstenson, Pharm.D., F.C.C.P.; табл. 3.4 подготовлена Bertil K.J. Wagner, Pharm.D., David M. Angaran M.S., F.C.C.P., F.A.S.H.P. и David W. Fuhs, M.S., Pharm.D.; табл. 3.7 и 3.8 были подготовлены Robert Chasse, M.D.

фармакотерапии при почечной и печеночной недостаточности будут наиболее часто использоваться читателями. Данная глава содержит следующую информацию:

1. Формулы для определения клиренса креатинина (табл. 3.1).
2. Влияние почечной недостаточности на объем распределения различных препаратов (табл. 3.2).
3. Биодоступность различных антимикробных препаратов после интраперитонеального назначения у пациентов при наличии или отсутствии перитонита (табл. 3.3).
4. Коррекция доз лекарственных препаратов при почечной недостаточности (табл. 3.4).
5. Широко используемые в условиях интенсивной терапии препараты: коррекция доз с учетом состояния функции почек и применения диализа (табл. 3.5).
6. Препараты, применяемые при лечении острой почечной недостаточности (табл. 3.6).
7. Группы диуретиков (табл. 3.7).
8. Тиазидовые диуретики (табл. 3.8).
9. Препараты, используемые для лечения гиперкалиемии (табл. 3.9).

ТАБЛ. 3.1. Формулы для определения клиренса креатинина^a

Cockcroft and Gault (1)	
Мужчины	$CL_{CR} = \frac{(140 - \text{возраст}) \times Wt}{72 \times Scr}$
Женщины	$CL_{CR} = CL_{CR} \text{ муж} \times 0,85$
Mawer et al. (2)	
Мужчины	$CL_{CR} = \frac{Wt \times [29,3 - (0,203 \times \text{возраст})] \times [1 - (0,03 \times Scr)]}{72 \times Scr}$
Женщины	$CL_{CR} = \frac{Wt \times [25,3 - (0,174 \times \text{возраст})] \times [1 - (0,03 \times Scr)]}{14,4 \times Scr}$

^a Возраст в годах; Wt — масса тела в кг; Scr — концентрация креатинина в сыворотке крови.

ТАБЛ. 3.2. Влияние почечной недостаточности на объем распределения (V_d) различных препаратов^a

Увеличение V_d		Уменьшение V_d
Амикацин	Эритромицин	Хлорамфеникол
Азлоциллин	Фуросемид	Дигоксин
Бретиллий	Гентамицин	Этамбутол
Цефазолин	Изониазид	Метициллин
Цефоницид	Моксалактам	Пиндолол
Цефокситин	Напроксен	
Цефуросксим	Фенитоин	
Клофибрат	Сульфаметопиразин	
Клоксациллин	Триметоприм	
Диклоксациллин	Ванкомицин	

^a Адаптировано из Matzke GR, Frye RF: Drug dosing in patients with impaired renal function. In DiPiro JT, Talbert RL, Hayes PE, Yee GC, Matzke GR, Posey LM (eds): *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. Appleton & Lange, Norwalk, CT, 1993, pp 750-763.

ТАБЛ. 3.3. Биодоступность различных антимикробных препаратов после интраперитонеального назначения у пациентов при наличии или отсутствии перитонита^a

Препарат	Доза	Время выведения (ч)	Биодоступность (%)
Аминогликозиды			
Амикацин	7,5 мг/кг	5	53±14
Гентамицин	100 мг	6	49±15
	1 мг/кг	6	84
	7,5 мг/кг	6	69
		6	85 ^b
Тобрамицин	2 мг/кг	6	73±10
	1,5 мг/кг	4	52
	100 мг	6	85
Стрептомицин	200 мг	6	75 ^b

Препарат	Доза	Время выведения (ч)	Биодоступность (%)
Цефалоспорины			
Цефамандол	1000 мг	6	72±13
	1000 мг	6	71±10
	1000 мг	6	71±10
Цефазолин	1000 мг	6	88 ^b
	10 мг/кг	4	74
Цефоперазон	1000 мг	10	95±12
	2000 мг	6	61
Цефотаксим	1000 мг	4	59±6
	1000 мг	4	59±5
	2000 мг	6	75±21
	500 мг	5	61 ^c
Цефокситин	50 мг/л	6	71
Цефтизоксим	500 мг	6	78±4
Цефтриаксон	2000 мг	5	74
	1000 мг	4	44±13
Цефуроксим	500 мг	5	70
Моксалактам	1000 мг	4	57±16
Другие			
Ацикловир	1000 мг	4	61±10
Ампициллин/ сульбактам	2000 мг	6	60
	1000 мг	6	80
Азтреонам	2000 мг	6	92 ^b
	1000 мг	8	91
Ципрофлоксацин	5 мг/кг	4	84
	25 мг/л	4	66
Флуконазол	50 мг	6	87±5
	150 мг	6	88±4
Имипенем/ циластатин	500 мг	6	79±8
Пиперациллин	1000 мг	6	83±5 ^b
	1000 мг	6	68±9
Триметоприм- сульфаметоксазол	320 мг	4	84
	(триметоприм) 1600 мг (сульфаметоксазол)		66
Ванкомицин	30 мг/кг	6	52±20
		?	91±10 ^b
	1000 мг	6	54±17
	1000 мг	6	73±11
	10 мг/кг	4	65
	37,5 мг/л	3	70 ^a
			39

^a Заимствовано из источников 3-10.

^b При наличии перитонита.

^c У детей.

ТАБЛ. 3.4. Коррекция доз лекарственных препаратов при почечной недостаточности^a

Препарат	Полувыведение		Способ коррекции	Коррекция с учетом клиренса креатинина			Показания к диализу ^c
	В норме	ТХПН ^b		> 50	10-50	<10	
Ацикловир	2,5	20	И (Д) ^d	8	24	24 (50%)	Да (ГД)
Аминогликозиды	2	30	И	8-12	12-18	24-48	Да (ГД,ПД)
Циметидин	1,8	3,5	И	6	8	12	Нет
Дигоксин	24-36	72-96	Д	100%	25-75%	10-25%	Нет (ГД,ПД)
Цефалоспорины ^e	1-2	18-36	И	6-8	8-12	24-48	Да (ГД,ПД)
Цефоперазон	1,8	2,1	И		Нет		Да (ГД)
Цефтриаксон	7	12	И		Нет		Нет (ГД)
Цефалоспорины ^f	1-2	2-20	И	6-8	8-12	24-48	Да (ГД)
Флуцитозин	4	75-200	И (Д)	6	12-24	24 (50%)	Да (ГД)
Нафциллин	0,5	1,2			Нет		Нет (ГД)
Бензилпенициллин	0,5	6-20	И	6-8	8-12	12	Да (ГД), Нет (ПД)
Пиперациллин	1	3-5	И	4-6	6-8	8	Да (ГД)
Прокаинамид	3,5	11-20	И	4	6-12	12-24	Да (ГД)
Ранитидин	2,2	8,7	И		12	24	Да (ГД)
Тикарциллин	1	16	И	8-12	12-24	24-48	Да (ГД,ПД)
Ванкомицин	6	240	И	24-72	72-240	240	Нет (ГД,ПД)

^a Из Mann HJ, Fuhs DW, Cerra FB: Pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill patients. *World J Surg* 11:210-217, 1987. (С разрешения издательства).

^b ТХПН – терминальная стадия хронической почечной недостаточности.

^c ГД – гемодиализ; ПД – перитонеальный диализ.

^d И – увеличение интервала между дозами медикаментов; Д – уменьшение дозы.

^e Первое и второе поколение цефалоспоринов.

^f Другие цефалоспорины третьего поколения.

ТАБЛ. 3.5. Широко используемые в условиях интенсивной терапии препараты: коррекция доз с учетом состояния функций почек и применения диализа^a

Группа препаратов	V_d^b (л/кг)	$t_{1/2\beta}$ (ч)		СБП (%)	f_e (%)	Доза при CL_{CR} > 50 мл/мин	Коррекция при почечной недостаточности			Достоверно удаляется при			
		CL_{CR} (мл/мин)					Метод	CL_{CR}	CL_{CR}	ГД	ПД	ХАВ	ХВВ
Препарат	норма	> 50	< 10	норма				CL_{CR}	CL_{CR}			Г/ГД	Г/ГД
								мл/мин	мл/мин				
Противомикробные препараты													
Аминогликозиды													
<i>Дозировки должны быть рассчитаны с учетом индивидуальных параметров концентрации в плазме. Начальные дозы должны быть основаны на популяционных значениях V_d. При отеках, ТХПН, асците V_d повышен. Потенциально ото- и нефротоксичны</i>													
Амикацин	0,20	1,8	31,6	<5	87	Инд.	Д, И	Инд.	Инд.	Да	Да	Да	Да
Гентамицин	0,27	2,7	41,8	0-25	81	Инд.	Д, И	Инд.	Инд.	Да	Да	Да	Да
<i>Сопутствующая пенициллинотерапия может снизить уровень гентамицина</i>													
Нетилмицин	0,22	3,3	37,6	<5	72	Инд.	Д, И	Инд.	Инд.	Да	Да	Да	Да
<i>Менее ототоксичен</i>													
Стрептомицин	0,24	2,6	61,9	34	67-91	Инд.	Д, И	Инд.	Инд.	Да	Да	Да	Да
Тобрамицин	0,25	2,1	58,1	<5	74-93	Инд.	Д, И	Инд.	Инд.	Да	Да	Да	Да
<i>Сопутствующая пенициллинотерапия может снизить уровень тобрамицина</i>													
Противотуберкулезные препараты													
Этамбутол	3,02	11,3	10,3	25	62-79	15 мг/кг к-е 24 ч	Д, И	75-100%	5%	Нет	Нет	Нет	Нет
<i>Неврит зрительного нерва со снижением остроты зрения</i>													

^a V_d – объем распределения; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ХАВГД – хроническая артериовенозная гемофильтрация или гемодиализ; CL – клиренс; ХВВГД – хроническая веновенозная гемофильтрация или гемодиализ; Д – доза; ТХПН – терминальная стадия хронической почечной недостаточности; f_e (%) – фракция лекарственного средства, выводимая с мочой в неизмененном виде; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ГД – гемодиализ; И – интервал между дозами; НД – нагрузочная доза; НП – не применяется; НИ – не изменяется; ДО – данные отсутствуют; СБП (%) – связывание с белками плазмы; ПД – перитонеальный диализ; ПН – почечная недостаточность; $t_{1/2\beta}$ – предельный период полувыведения; ? – данные неопределенны или недостаточны для выработки рекомендаций.

Изониазид	0,71	2,3	4,3	4-30	3-11	5 мг/кг к-е 24 ч	Д	100%	100%	Да	Нет	Нет	?
<i>Гепатотоксичен. CL зависит от фенотипа ацетилирования. Применение алюминиевых антацидов снижает абсорбцию. Максимальная доза 300 мг каждые 24 ч. После ГД назначаются обычные дозы</i>													
Пиразинамид	0,74	9,5	25,6	<5	1-5	15-30 мг/кг к-е 24 ч	И	Неизв.	К-е 48 ч	Да	ДО	ДО	ДО
<i>Гепатотоксичен. Активный метаболит с увеличенным $t_{1/2}$ при ТХПН. Максимальная доза 2 г. После ГД назначаются обычные дозы</i>													
Рифампин	0,96	3,3	11,0	57-90	9	10 мг/кг к-е 24 ч	Д	100%	100%	Нет	Нет	Нет	Нет
<i>Гепатотоксичен. Одновременное назначение алюминиевых антацидов снижает абсорбцию. СБП% зависит от метода определения. Максимальная доза 600 мг</i>													
Ингибиторы β-лактамазы													
<i>Данные препараты дозируются в комбинации с β-лактамными антибиотиками</i>													
Клавулановая к-та	0,20	1,1	4,0	22	48	100 мг к-е 4-6 ч	НП	НП	НП	Да	ДО	ДО	ДО
Сулбактам	0,26	1,1	15,2	38	84	1 г к-е 6 ч	НП	НП	НП	Да	ДО	ДО	ДО
Карбапенем и монобактамы													
Азтреонам	0,25	1,8	7,5	56	64	1-2 г к-е 6-8 ч	Д, И	0,5-1 г к-е 8 ч	0,5-1 г к-е 12 ч	Да	Нет	ДО	ДО
Имипенем	0,28	1,0	3,4	20	49	0,25-1 г к-е 6 ч	Д, И	0,25-0,5 г к-е 6-8 ч	0,25-0,5 г к-е 12 ч	Да	Нет	Нет	Нет
<i>Коммерческий продукт содержит такое же количество циластатина; наблюдается постантибиотический эффект</i>													
Цефалоспорины													
Цефамандол	0,20	0,9	9,5	70	54	1-2 г к-е 6 ч	И	К-е 8-12 ч	К-е 24 ч	Да	Нет	Нет	Да
<i>Боковая цепь метилтиотетразола может увеличивать протромбиновое время (эффект компенсируется витамином К)</i>													
Цефазолин	0,11	2,2	32,5	84	75	1-2 г к-е 6-8 ч	Д, И	К-е 12-24 ч	1 г к-е 48 ч	Да	Нет	ДО	ДО
<i>После гемодиализа назначается 1-2 г</i>													
Цефменоксим	0,30	1,4	10,6	43-75	74	1 г к-е 4-6 ч	И	К-е 6-12 ч	К-е 24 ч	Да	Нет	ДО	ДО
<i>Обнаруживается зависимое от концентрации СБП</i>													
Цефметазол	0,18	1,4	20,8	85	85	2 г к-е 6-8 ч	И	К-е 12-24 ч	К-е 48 ч	Да	Нет	ДО	ДО
<i>Боковая цепь метилтиотетразола может увеличивать протромбиновое время (компенсируется витамином К)</i>													

Группа препаратов	V_d^b (л/кг) норма	$t_{1/2\beta}$ (ч)		СБП (%) норма	f_e (%)	Доза при CL_{CR} > 50 мл/мин	Коррекция при почечной недостаточности			Достоверно удаляется при				
		CL_{CR} (мл/мин) > 50	< 10				Метод	CL_{CR} 10-50 мл/мин	CL_{CR} < 10 мл/мин	ГД	ПД	ХАВ Г/ГД	ХВВ Г/ГД	
Препарат														
Цефоницид	0,14	4,9	62,3	97	88	1-2 г к-е 24 ч	Д, И	0,5-1 г к-е 24-48 ч	0,25-0,5 г к-е 48 ч	Нет	Нет	Нет	Нет	
<i>Обнаруживается зависимое от концентрации СБП</i>														
Цефоперазон	0,22	1,8	3,7	89	27	1-2 г к-е 12 ч	Д	100%	100%	Нет	Нет	Нет	Нет	
<i>Боковая цепь метилтиотетразола может увеличивать протромбиновое время (компенсируется витамином К). Несколько активных метаболитов</i>														
Цефотаксим	0,25	1,1	3,1	40	52	1-2 г к-е 6-8 ч	И	К-е 8-12 ч	К-е 24 ч	Да	Нет	Нет	Нет	
<i>Активный метаболит с увеличенным $t_{1/2}$ при ТХПН</i>														
Цефотетан	0,15	3,7	16,5	90	72	1-2 г к-е 12 ч	Д, И	К-е 12-24 ч	0,5-1 г к-е 24 ч	?	ДО	ДО	ДО	
<i>Боковая цепь метилтиотетразола может увеличивать протромбиновое время (компенсируется витамином К)</i>														
Цефокситин	0,13	0,6	11,6	73	80	1-2 г к-е 6 ч	И	К-е 8-12 ч	К-е 24 ч	Да	Нет	Нет	Да	
<i>Препятствует определению креатинина в сыворотке методом Jaffe</i>														
Цефтазидим	0,22	2,0	23,0	17	84	1-2 г к-е 8 ч	И	К-е 12-24 ч	К-е 48 ч	Да	Да	Да	Да	
<i>1 г к-е 24 ч при ХАГД</i>														
Цефтизоксим	0,37	1,7	27,1	28	87	1-2 г к-е 8 ч	И	К-е 12-24 ч	К-е 48 ч	Да	Нет	ДО	ДО	
Цефтриаксон	0,11	6,1	14,7	83-95	46	1-2 г к-е 24 ч	Д	100%	100%	?	Нет	Нет	Нет	
<i>Обнаруживается зависимое от концентрации СБП</i>														
Цефуросим (парентерально)	0,18	1,6	13,7	33	95	0,75-1,5 г к-е 8 ч	Д, И	К-е 8-24 ч	1 г к-е 24 ч	Да	Да	Да	Да	
Цефалотин	0,23	0,4	3,1	65	52/6	0,5-2 г к-е 4-6 ч	И	К-е 6-8 ч	К-е 12 ч	?	Нет	ДО	ДО	
<i>Активный метаболит с увеличенным $t_{1/2}$ при ТХПН</i>														
Моксолактам	0,24	2,3	19,5	59	78	1-2 г к-е 8 ч	Д, И	1 г к-е 12-24 ч	1 г к-е 24-48 ч	Да	Нет	Да	Да	
<i>Может инактивировать гентамицин или тобрамицин вследствие комплексообразования. Боковая цепь метилтиотетразола может увеличивать протромбиновое время (компенсируется витамином К)</i>														

Фторхинолоны

Антацидные средства с алюминием, кальцием и магнием, сукралфат, добавки железа снижают биодоступность оральных хинолонов посредством комплексообразования. Хинолоны трансформируются в активные метаболиты

Ципрофлоксацин (парентерально)	2,59	4,6	7,9	20-40	51	0,2-0,4 г к-е 4-12 ч	Д	75-100%	50%	Нет	Нет	Нет	Нет
Офлоксацин	1,55	5,6	32,5	30	71	0,4 г к-е 12 ч	Д, И	0,2-0,4 г к-е 24 ч	0,1-0,2 г к-е 24 ч	Нет	Нет	Нет	Да

ХАВГД/ХВВГД: 0,1 г к-е 8 ч

Гликопептиды

Дозировки должны быть рассчитаны с учетом индивидуальных параметров концентрации в плазме. Начальные дозы должны быть основаны на популяционных значениях V_d

Ванкомицин	0,58	5,7	139,1	55	ДО	Инд.	Д, И	Инд.	Инд.	Да/Нет	Да	Да	Да
------------	------	-----	-------	----	----	------	------	------	------	--------	----	----	----

Не удаляется при традиционном ГД; удаляется с помощью диализатора с высокой скоростью фильтрации. Дозы должны быть рассчитаны с учетом индивидуальных параметров концентрации в плазме. Начальные дозы должны быть основаны на популяционных значениях V_d .

ХАПД: CL может быть повышен при перитоните

Макролиды

Азитромицин	ДО	10-14	ДО	12-50	5-12	0,25-0,5 г к-е 24 ч	ДО	ДО	ДО	?	ДО	ДО	ДО
-------------	----	-------	----	-------	------	------------------------	----	----	----	---	----	----	----

Обнаруживается зависимое от концентрации СБП

Кларитромицин	ДО	4-11	ДО	ДО	ДО	0,25-0,5 г к-е 12 ч	ДО	ДО	ДО	ДО	ДО	ДО	ДО
---------------	----	------	----	----	----	------------------------	----	----	----	----	----	----	----

Активные метаболиты. Наблюдается дозозависимая фармакокинетика

Эритромицин (парентерально)	0,83	1,8	3,2	80-90	5-17	0,5-1 г к-е 6 ч	Д	100%	50%	Нет	ДО	Нет	Нет
--------------------------------	------	-----	-----	-------	------	--------------------	---	------	-----	-----	----	-----	-----

Ототоксичность связана с высокими дозами при почечной недостаточности

Пенициллины

При использовании уреидопенициллинов (мезлоциллин, пиперациллин и тикарциллин) наблюдаются отклонения времени кровотечения, которые могут быть еще более выражены при ПН. После ГД назначаются дозы для $CL_{CR} < 10$

Ампициллин (парентерально)	0,29	1,2	19,0	18-28	81	1-2 г к-е 6 ч	Д, И	0,5 г к-е 6-8 ч	0,5-1 г к-е 12 ч	Да	Да	Нет	Да
Метициллин	0,36	0,3	4,0	40	80	1-2 г к-е 4-6 ч	Д, И	К-е 6-8 ч	0,5-1 г к-е 8-12 ч	Нет	ДО	ДО	ДО
Мезлоциллин	0,23	1,1	2,6	16-40	49	2-4 г к-е 4-6 ч	Д, И	К-е 4-6 ч	1-2 г к-е 6 ч	Нет	Нет	Нет	Нет

Натрий 1,7 мэкв/г. Наблюдается дозозависимая фармакокинетика

Группа препаратов	V_d^b (л/кг) норма	$t_{1/2\beta}$ (ч)		СБП (%) норма	fe (%)	Доза при CL_{CR} > 50 мл/мин	Коррекция при почечной недостаточности			Достоверно удаляется при			
		CL_{CR} (мл/мин) > 50	< 10				Метод	CL_{CR} 10-50 мл/мин	CL_{CR} < 10 мл/мин	ГД	ПД	ХАВ Г/ГД	ХВВ Г/ГД
Препарат													
Нафциллин	1,06	1,4	2,1	87	27/8	1-2 г к-е 4-6 ч	Д	100%	100%	Нет	ДО	ДО	ДО
Оксациллин (парентерально)	ДО	0,4	0,8	93	39	1-2 г к-е 4-6 ч	Д	100%	50%	Нет	Нет	Нет	Нет
Бензилпенициллин	ДО	0,6	4,1	52	ДО	2-3 млн ЕД к-е 4-6 ч	Д, И	1-1,5 млн к-е 4-6 ч	1 млн к-е 8 ч	Да	ДО	ДО	ДО
<i>После ГД назначаются дозы для $CL_{CR} < 10$</i>													
Пиперациллин	0,23	1,0	2,8	16	45-80	3-4 г к-е 6 ч	Д, И	2-4 г к-е 6 ч	2-3 к-е 8 ч	Да	Нет	Нет	Да
<i>Натрий 1,9 мэкв/г. Может инактивировать гентамицин или тобрамицин посредством комплексообразования. Имеет дозозависимую фармакокинетику. После ГД назначаются дозы для $CL_{CR} < 10$</i>													
Тикарциллин	0,16	1,2	8,9	35	81	3 г к-е 6 ч	Д, И	2 г к-е 6-8 ч	2 г к-е 12 ч	Да	Да	ДО	ДО
<i>Натрий 5,2 мэкв/г. Может инактивировать гентамицин или тобрамицин посредством комплексообразования. Имеет дозозависимую фармакокинетику. После ГД назначаются дозы для $CL_{CR} < 10$</i>													
Тетрациклины													
Доксициклин	0,58	17,3	22,8	88	50/72	0,1 г к-е 12 ч	Д	100%	100%	Нет	Нет	Нет	Нет
Миноциклин	0,99	15,5	20,1	76	12/48	0,1 г к-е 12 ч	Д	100%	100%	Нет	ДО	ДО	ДО
<i>Может вызвать дозозависимый антианаболический эффект</i>													
Тетрациклин	ДО	6,2	63,4	56	70/96	0,25-0,5 г к-е 12 ч	И	К-е 12-24 ч	Избегать	Нет	ДО	?	?
<i>Антианаболический эффект усиливается с ростом азотемии. Избегать при $CL_{CR} < 30$ мл/мин. Данные СБП из экспериментов на животных</i>													
Прочие													
Хлорамфеникол сукцинат	0.40	0,6	1,5	53	24	Инд.	Д, И	Инд. 100%	Инд. 100%	?	Нет	ДО	ДО
<i>Дозировка должна быть рассчитана с учетом индивидуальных параметров концентрации в плазме. Начальные дозы должны быть основаны на популяционных значениях V_d</i>													

Циластатин	0,24	0,9	11,6	44	65	0,25-1 г к-е 6 ч	НП	НП	НП	Да	Нет	ДО	ДО
<i>Ингибитор почечной дегидропептидазы назначается с имипенемом. Аккумулируется при почечной недостаточности. Сравнительно малотоксичен</i>													
Клиндамицин (парентерально)	1,10	2,4	3,1	94	5	0,9 г к-е 8 ч	Д	100%	100%	Нет	Нет	Нет	Нет
Метронидазол	0,70	7,0	8,3	0-20	17	0,5 г к-е 8 ч	Д	100%	100%	Да	Нет	Нет	Нет
<i>Активные метаболиты с увеличенным $t_{1/2}$ при почечной недостаточности</i>													
Пентамидин	55,7	29,0	73-118	69	4-29	3-4 мг/кг к-е 24 ч	И	100%	100%	Нет	ДО	ДО	ДО
<i>Наблюдается дозозависимая фармакокинетика у здоровых и больных с заболеваниями почек</i>													
Сульфаметоксазол (парентерально)	0,27	10,6	22,0	62	9	0,8 г к-е 12 ч	И	к-е 12-24 ч	к-е 24 ч	Да	Нет	Нет	Нет
<i>В/в применение триметоприма/сульфаметоксазола возможно только в комбинированной форме. Снижение СБП при почечной недостаточности. Слабоактивные метаболиты с увеличенным $t_{1/2}$ при почечной недостаточности</i>													
Триметоприм (парентерально)	1,26	12,5	27,1	70	56	0,16 г к-е 12 ч	И	к-е 12-24 ч	к-е 24 ч	Да	Нет	Нет	Нет
<i>В/в применение триметоприма/сульфаметоксазола возможно только в комбинированной форме. Ингибирует канальцевую секрецию креатинина. Могут наблюдаться ложновысокие показатели креатинина сыворотки крови при ненарушенной СКФ</i>													
Противогрибковые препараты													
Амфотерицин В	4	24-48	24-48	90	<5	0,5-1 мг/кг к-е 24 ч	Д	100%	100%	Нет	Нет	Нет	Нет
<i>Нефротоксичен. Почечный тубулярный ацидоз, потеря магния и калия. Начальное $t_{1/2}$ ~ 24-48 ч; конечное $t_{1/2}$ >15 дней</i>													
Флуконазол	0,7	31,6	ДО	12	73	0,1-0,4 г к-е 24 ч	И	К-е 24-48 ч	К-е 48-72 ч	Да	Да	Да	Да
<i>$T_{1/2}$ 98-125 ч у больных со средним CL_{CR} 13-14 мл/мин. После каждого гемодиализа назначается 0,2 г</i>													
Флуцитозин (5- фторцитозин)	0,6	3-6	75-200	<10	90	Инд.	Д, И	Инд.	Инд.	Да	Да	Да	Да
<i>Дозировка должна быть рассчитана с учетом индивидуальных параметров концентрации в плазме. При почечной недостаточности может увеличиваться токсическое влияние на костный мозг</i>													
Интраконазол	Большой	21	25	99	Низкая	200 мг к-е 12-24 ч	Д	100%	50-100%	Нет	ДО	Нет	Нет
Кетоконазол	1,9-3,6	2-3	2-3	84-99	13	200-400 мг к-е 24 ч	Д	100%	100%	Нет	ДО	ДО	ДО

Группа препаратов	V_d^b (л/кг) норма	$t_{1/2\beta}$ (ч)		СБП (%) норма	f_e (%)	Доза при CL_{CR} > 50 мл/мин	Коррекция при почечной недостаточности			Достоверно удаляется при			
		CL_{CR} (мл/мин) > 50	< 10				Метод	CL_{CR} 10-50 мл/мин	CL_{CR} < 10 мл/мин	ГД	ПД	ХАВ Г/ГД	ХВВ Г/ГД
Препарат													
Противовирусные препараты													
Ацикловир (парентерально)	0,7	2,1-3,8	20	15-30	40-70	5-10 мг/кг к-е 8 ч	Д, И	К-е 12-24 ч	2,5-5,0 мг/кг к-е 24 ч	Да	Нет	ДО	ДО
<i>Повышенная нейротоксичность у пациентов с ТХПН. Быстрое в/в введение может быть причиной снижения CL_{CR} и острой почечной недостаточности</i>													
Ганцикловир	0,47	3-6	30-48,3	1-2	90-100	2,5-5 мг/кг к-е 12 ч	Д, И	1,25-2,5 мг/кг к-е 24 ч	1,25 мг/кг к-е 48 ч	Да	ДО	ДО	Да
<i>Нейтропения. После ГД назначается 1,25 мг/кг к-е 24 ч</i>													
Гипотензивные и сердечно-сосудистые препараты													
<i>Гипотензивные препараты: контроль АД лучше осуществлять регулированием доз и интервалов</i>													
Адренергические модуляторы													
Клонидин	3-6	6-23	39-42	20-40	45	0,1-0,6 мг 2 р. в день	Д	100%	100%	Нет	Нет	Нет	Нет
<i>При ТХПН чрескожная форма эффективна вплоть до 0,12 мг/24 ч</i>													
Доксазозин	1-1,7	9,5-12,5	13	98	<5	1-15 мг/д	Д	100%	100%	Нет	Нет	ДО	ДО
<i>Пациенты с заболеваниями почек могут быть чувствительны к малым дозам</i>													
Гуанабенз	10-12	12-14	ДО	90	<5	8-16 мг 2 р. в день	Д	100%	100%	ДО	ДО	ДО	ДО
Метилдопа	0,5	1,5-6	6-16	<15	25-40	250-500 мг 3 р. в день	И	К-е 8-12 ч	К-е 12-24 ч	Да	Нет	ДО	ДО
<i>Активные метаболиты с продолжительным периодом полувыведения</i>													
Празозин	0,6-0,8	2-3	2-3	97	<5	1-15 мг 2 р. в день	Д	100%	100%	Нет	Нет	Нет	Нет
<i>У пациентов с заболеваниями почек титрование необходимо начинать с малых доз</i>													
Теразозин	0,2-0,4	9-12	8-12	90-94	10-15	1-20 мг/д	Д	100%	100%	ДО	ДО	ДО	ДО
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ)													
<i>Гипотензивный эффект усиливается натрийуретическими средствами или при истощении запасов натрия. Могут вызывать гиперкалиемию или метаболический ацидоз. Острая почечная дисфункция при двустороннем стенозе почечных артерий, истощении запасов натрия. Сухой кашель в 5-10%.</i>													

Каптоприл	0,7-0,8	1,9	21-32	25-30	30-40	25 мг к-е 8-12 ч	Д, И	50-75% к-е 12 ч	50% к-е 24 ч	Да	Нет	Нет	Нет
Эналаприл	ДО	11-24	34-60	50-60	43	5-40 мг к-е 24 ч	Д	75-100%	50%	Да	Нет	Нет	Нет
<i>Пролекарство, превращающееся в активную форму</i>													
Лизиноприл	1,3-1,5	30	40-50	0-10	?	10-40 мг к-е 24 ч	Д	50-75%	25-50%	Да	Нет	ДО	ДО
Рамиприл	~ 1,3	5-8	15-35	55-70	20-50	2,5-20 мг к-е 24 ч	Д	50-75%	25-50%	Да	Нет	Нет	Нет
<i>Пролекарство, превращающееся в активную форму</i>													
Беназеприл	0,2	25	>24	95	20	10-40 мг к-е 24 ч	Д	100%	50%	Нет	Нет	Нет	Нет
<i>Пролекарство, превращающееся в активную форму</i>													
Фосиноприл	0,2	12	20	95	10-15	10-40 мг к-е 24 ч	Д	100%	100%	Нет	Нет	Нет	Нет
<i>Пролекарство, превращающееся в активную форму. Единственный ингибитор АПФ с достоверными показателями печеночной элиминации</i>													
Хинаприл	ДО	2,3	12,1	>90	37-50,9	10-80 мг к-е 24 ч	Д	50%	25%	Нет	Нет	Нет	Нет
<i>Пролекарство, превращающееся в активную форму. Превращение в активную форму замедляется при ПН</i>													
<i>β-Адреноблокаторы</i>													
<i>Гиперкалиемия при ТХПН</i>													
Ацебутолол	1,2	7-9	7	20	55	400-800 мг 1-2 р. в день	Д	50%	30-50%	Нет	Нет	ДО	ДО
<i>Активные метаболиты с длительным полувыведением</i>													
Атенолол	1,1	6,7	15-35	2	>90	50-100 мг в день	Д, И	25-50 мг к-е 48 ч	25 мг к-е 48 ч	Да	Нет	Да	Да
<i>Аккумулируется при ТХПН</i>													
Картеолол	3,5-4,5	5,7	30-40	15	55-65	2,5-10 мг в день	Д	50%	25%	ДО	Нет	ДО	ДО
Эсмолол	1-1,5	7-15 мин	7-15 мин	55	<2	50-200 мкг/кг/мин (инфузия)	Д	100%	100%	Нет	Нет	ДО	ДО
<i>Аккумулируется неактивный метаболит. Приведены дозы для поддерживающей инфузии; см. инструкцию производителей по режиму титрования</i>													
Лабеталол	5,6	3-9	3-9	50	<5	200-600 мг 2 р. в день	Д	100%	100%	Нет	Нет	Нет	Нет

Группа препаратов	V_d^b (л/кг) норма	$t_{1/2\beta}$ (ч) CL_{CR} (мл/мин)		СБП (%) норма	f_e (%)	Доза при CL_{CR} > 50 мл/мин	Коррекция при почечной недостаточности			Достоверно удаляется при			
		> 50	< 10				Метод	CL_{CR} 10-50 мл/мин	CL_{CR} < 10 мл/мин	ГД	ПД	ХАВ Г/ГД	ХВВ Г/ГД
Препарат													
Метопролол	5,5	3,5	2,4-4,5	8	5	50-200 мг 2 р. в день	Д	100%	100%	Да	Нет	Нет	Нет
Надолол	1,9	19	45	28	90	80-120 мг в день	Д	50%	25%	Да	Нет	Нет	Да
Пенбутолол	ДО	22	24	>95	<10	10-40 мг в день	Д	100%	100%	Нет	Нет	ДО	ДО
Пиндолол	1,2	2,5-4	3-4	50	40	10-30 мг 2 р. в день	Д	100%	100%	Нет	Нет	Нет	Нет
Пропранолол	2,8	2-6	1-6	93	<5	80-160 мг 2 р. в день	Д	100%	75-100%	Нет	Нет	Нет	Нет
<i>При ПН увеличивается биодоступность вследствие уменьшения пресистемной элиминации ("эффекта первого прохождения")</i>													
Соталол	1,3	7,5-15	56	<1	60	160 мг в день	Д	30%	15-30%	Да	ДО	Да	Да
Тимолол	1,7	2,7	4	60	15	10-20 мг 2 р. в день	Д	100%	100%	Нет	Нет	Нет	Нет
Вазодилататоры													
Диазоксид	0,2-0,3	17-31	30-60	>90	50	150-300 мг болюс	Д	100%	100%	Нет	Нет	ДО	ДО
Гидралазин	0,5-0,9	2-4,5	7-16	87	12-14	20-40 мг к-е 6-8 ч	Д	100%	100%	Нет	Нет	Нет	Нет
<i>Статус ацетилирования определяет уровень печеночного метаболизма</i>													
Изосорбид	1,5-4	0,15-0,5	4	72	10-20	10-40 мг 3 р. в день	Д	100%	100%	Нет	Нет	Нет	Нет
<i>Активные метаболиты с длительным периодом полувыведения. Для длительного эффекта необходим свободный от нитратов интервал в 10-12 ч</i>													
Миноксидил	2-3	2,8-4,2	2,8-4,2	0	15-20	5-30 мг 2 р. в день	Д	100%	100%	Нет	Нет	ДО	ДО
Нитроглицерин	2-3	2-4 мин	2-4 мин	ДО	<1	Различн.	Д	100%	100%	Нет	Нет	Нет	Нет

Нитропруссид	0,2	<10 мин	<10 мин	0	<10	0,25-8 мкг/кг/мин инфузия, титровать	Д	100%	100%	Нет	Нет	ДО	ДО
--------------	-----	---------	---------	---	-----	---	---	------	------	-----	-----	----	----

Токсичный метаболит тиоцианат накапливается при ПН и может вызвать развитие припадков и комы, удаляется при ГД. После 48 ч терапии в высоких дозах необходимо определение концентрации тиоцианата

Сердечно-сосудистые препараты

Антиаритмические *Метаболизм в печени энкаинида, флекаинида и пропafenона генетически детерминирован*

Амиодарон <i>Активный метаболит</i>	70-140	14-120 дней	14-120 дней	96	<5	800-1600 мг нд., 200-600 мг/день	Д	100%	100%	Нет	Нет	Нет	Нет
Бретилий	8,2	6-13,6	32-105	6	75	5-30 мг/кг нд., 5-10 мг к-е 6 ч или 1- 2 мг/мин инфузия	Д	25-50%	25%	Нет	Нет	Нет	Нет
Дизопирамид	0,8-2,6	5-8	10-18	54-81	35-65	100-200 мг к- е 6 ч	И	К-е 12-24 ч	К-е 24 ч	?	Нет	ДО	ДО
<i>Активный метаболит. Дозозависимое СПБ. V_d снижается при ТХПН</i> Энкаинид	2-2,7	3-9	1,5-9	75-81	5-60	25 мг к-е 8 ч до 50 мг к-е 6 ч	Д	75-100%	50%	Нет	ДО	ДО	ДО
<i>Активные метаболиты, которые накапливаются при ПН</i> Флекаинид	8,4-9,5	12-19,5	19-26	52	10-40	100-200 мг к- е 12 ч	Д	100%	50-75%	Нет	Нет	Нет	Нет
<i>Увеличение экскреции в кислой моче</i> Лидокаин	1,3-2,2	2-2,2	1,3-3	60-66	10	50 мг в те- чение 2 мин, повт. к-е 5 мин × 3, затем 1-4 мг/мин	Д	100%	100%	Нет	Нет	Нет	Нет

Группа препаратов	V_d^b (л/кг) норма	$t_{1/2\beta}$ (ч) CL_{CR} (мл/мин)		СБП (%) норма	f_e (%)	Доза при CL_{CR} > 50 мл/мин	Коррекция при почечной недостаточности			Достоверно удаляется при				
		> 50	< 10				Метод	CL_{CR} 10-50 мл/мин	CL_{CR} < 10 мл/мин	ГД	ПД	ХАВ Г/ГД	ХВВ Г/ГД	
Препарат														
Мексилетин	5,5-6,6	8-13	16	70-75	10	100-300 мг к-е 6-12 ч	Д	100%	100%	Нет	Нет	Нет	Нет	
<i>Увеличение экскреции в кислой моче</i>														
N-Ацетилпрокаин-амид	1,5-1,7	6-8	42-70	10-20	80	500 мг к-е 6-8 ч	Д, И	Инд.	Инд.	Да	Нет	?	Нет	
<i>Коррекция дозы под контролем уровня в плазме. При отравлении эффективна гемофильтрация</i>														
Прокаинамид (парентерально)	2,2	2,5-4,9	5,3-14	15	50-60	12-17 мг/кг нд; поддержив. - инд.	Д, И	100% нд; поддержив. - инд.	100% нд; поддержив. - инд.	Да	Нет	Нет	Нет	
<i>Коррекция дозы под контролем уровня в плазме. Период полувыведения и f_e (%) зависят от фенотипа ацетилирования. Активный метаболит — N-ацетилпрокаинамид. При отравлении эффективна гемофильтрация. V_d при почечной недостаточности не меняется</i>														
Пропафенон	3	2-3	2-3	>95	<1	150-300 мг к-е 8 ч	Д	100%	100%	Нет	Нет	Нет	Нет	
<i>Период полувыведения зависит от фенотипа ацетилирования</i>														
Хинидина сульфат	2-3,5	6	4-14	70-95	20	Нач.: 10-15 мг/кг/день (1/4 дозы каждые 6 ч)	Д	100% инд.	100% инд.	Да	Нет	Нет	Нет	
<i>Активный метаболит. Увеличение экскреции в кислой моче. При отравлении эффективен гемодиализ. Коррекция дозы под контролем уровня в плазме</i>														
Токаинид	3,2	14	22-27	10-20	10-40	400-600 мг к-е 8 ч	Д	100%	50%	Да	Нет	Да	Да	
<i>Снижение экскреции в щелочной моче</i>														
Блокаторы кальциевых каналов														
Амлодипин	21	35-50	50	>95	<10	5-10 мг/день	Д	100%	100%	Нет	Нет	ДО	ДО	
Дилтиазем (внутри, парентерально)	3-5	2-8	3,5	98	<10	60-120 мг к-е 8 ч 20-25 мг	Д	100%	100%	Нет	Нет	Нет	Нет	

Активные метаболиты. Может быть применена длительная инфузия

Фелодипин	9-7	10-14	21	99	<1	5-20 мг к-е 24 ч	Д	100%	100%	Нет	Нет	ДО	ДО
Исрадипин	3-4	8-12	10-11	96	<5	2,5-5 мг 2 р. в день	Д	100%	100%	Нет	Нет	ДО	ДО
Никардипин	1-1,5	5	5-7	98-99	<5	20-30 мг 2-3 р.в день	Д	100%	100%	Нет	Нет	ДО	ДО
Нифедипин	1,4	4-5,5	5-7	97	<5	10-30 мг к-е 8 ч	Д	100%	100%	Нет	Нет	Нет	Нет
<i>Снижение СБП при ТХПН</i>													
Нимодипин	0,9-2,3	1-2,8	22*	98	<1	60 мг к-е 4 ч	Д	100%	?	Нет	Нет	ДО	ДО
<i>*Возрастные изменения печени могут быть причиной увеличения $t_{1/2}$ у больных с ПН</i>													
Нитрендипин	6,6	4,6	3,3-5,8	99	<1	20 мг 2 р. в день	Д	100%	100%	Нет	Нет	Нет	Нет
Верапамил (внутрь, парентерально)	3-6	3-7	2,4-4	83-93	<10	80-120 мг к-е 8 ч 5-10 мг	Д	100%	100%	Нет	Нет	Нет	Нет
<i>Активные метаболиты</i>													
Сердечные гликозиды													
Дигитоксин	0,6	144-200	210	94	20-25	0,1-0,2 мг/день	Д	100%	100%	Нет	Нет	Нет	Нет
<i>8-10% превращается в дигоксин</i>													
Дигоксин	5-8	36-44	80-120	20-30	76-85	10-15 мкг/кг нд., 0,25-0,5 мг/день	Д, И	25-75% к-е 24-48 ч	25% к-е 48 ч	Нет	Нет	Нет	Нет
<i>V_d и системный клиренс снижаются при ТХПН. При ТХПН снижают нагрузочную дозу на 30-50%. Некоторые методы определения завышают уровень дигоксина в сыворотке крови при уремии. Биодоступность оральных форм составляет только 65-75%</i>													
Диуретики													
<i>При $CL_{CR} < 30$ мл/мин изолированное применение тиазидовых диуретиков неэффективно, однако при ПН — синергизм в сочетании с петлевыми диуретиками</i>													
Амилорид	5-5,2	6-8	10-144	30-40	50	5-10 мг к-е 24 ч	Д	50%	Избегать	НП	НП	НП	НП
<i>Увеличение риска гиперкалиемии при ПН и назначении в сочетании с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента</i>													
Буметанид	0,2-0,5	1,2-1,5	1,5	96	33	1-2 мг к-е 8-12 ч	Д	100%	100%	Нет	Нет	Нет	Нет

При ТХПН или острой ПН могут быть необходимы дозы, превышающие 2 мг. Максимальная суточная доза 20 мг; оральные и в/в дозы идентичны

Группа препаратов	V_d^b (л/кг) норма	$t_{1/2\beta}$ (ч) CL_{CR} (мл/мин)		СБП (%) норма	fe (%)	Доза при CL_{CR} > 50 мл/мин	Коррекция при почечной недостаточности			Достоверно удаляется при				
		> 50	< 10				Метод	CL_{CR} 10-50 мл/мин	CL_{CR} < 10 мл/мин	ГД	ПД	ХАВ Г/ГД	ХВВ Г/ГД	
Препарат														
Хлортиазид (парентерально)	0,2	0,75-2	Увелич.	95	>95	0.5-1 г к-е 12-24 ч	Д	100%	Избегать	Нет	ДО	Нет	Нет	Нет
Оксодолин	3,9	44-80	ДО	76-90	50	25 мг/день	И	К-е 24 ч	Избегать	ДО	ДО	ДО	ДО	ДО
Этакриновая к-та (парентерально)	0,1	2-4	ДО	90	20	50 мг	И	100%	Избегать	Нет	ДО	Нет	Нет	Нет
<i>Частота ототоксических эффектов выше, чем при назначении фуросемида или буметанида. Увеличение риска ототоксических нарушений при низкой СКФ</i>														
Фуросемид (парентерально)	0,07-0,2	0,5-1,1	2-4	95	67	40-80 мг к-е 12 ч	Д	100%	100%	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
<i>Ототоксичен при быстрой инфузии. При ТХПН или острой ПН могут быть необходимы дозы 100-1000 мг. При назначении внутрь биодоступность 40-60%</i>														
Гидрохлортиазид	0,83	2,5	12-20	64	>95	25-50 мг/день	Д	100%	Избегать	Нет	ДО	Нет	Нет	Нет
Индапамид <i>Неэффективен при ТХПН</i>	0,3-1,3	14-18	14-18	76-79	<5	2,5 мг/день	Д	100%	Избегать	ДО	ДО	ДО	ДО	ДО
Метолазон <i>Изолированное применение высоких доз эффективно при ТХПН. Меньшие дозы действуют синергично в сочетании с петлевыми диуретиками при ТХПН</i>	1,6	4-20	ДО	95	70	5-10 мг/день	Д	100%	100%	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Спиринолактон <i>Обычно неэффективен при СКФ <30 мл/мин. Активный метаболит с длительным периодом полувыведения. Гиперкалиемия</i>	ДО	10-35	10-35	98	20-30	100-200 мг/день	Д	50%	Избегать	Нет	ДО	Нет	Нет	Нет
Триамтерен <i>Обычно неэффективен при СКФ <30 мл/мин. Гиперкалиемия</i>	2,2-3,7	2-12	10	40-70	4-10	50-100 мг к-е 12 ч	Д	100%	Избегать	ДО	ДО	ДО	ДО	ДО
Другие кардиологические препараты														
Амринон	1,3-1,6	2,6-8,3	ДО	20-40	10-40	0,75 мг/кг нд; 5-10 мкг/кг/ мин, титро- вать суточ- ную дозу <10 мг/кг	Д	100%	?	ДО	ДО	Да	ДО	ДО

Добутамин	0,25	2 мин	ДО	ДО	<10	2,5-15 мкг/кг/мин, титровать	Д	100%	100%	Нет	Нет	Нет	Нет
Допамин	ДО	2 мин	ДО	ДО	Малая	0,5-20 мкг/кг/мин, титровать	Д	100%	100%	Нет	Нет	Нет	Нет
<i>Увеличивает почечный кровоток при дозах 0,5-2 мкг/кг/мин</i>													
Милринон	0,25-0,35	1	1,5-3	70	80-85	15-75 мкг/кг в/в нд., затем 2,5-15 мг к-е 6 ч per os	Д	100%	50-75%	ДО	ДО	ДО	ДО
Норадреналин	ДО	мин	ДО	ДО	Незнач.	2-12 мкг/мин, титровать	Д	100%	100%	Нет	Нет	Нет	Нет

Психотропные средства

Барбитураты При передозировке гемосорбция и ГД более эффективны чем ПД

Пентобарбитал (парентерально)	1	35-50	35-50	60-70	<1	100 мг	Д	100%	100%	Нет	ДО	Нет	Нет
<i>СБП снижается при ТХПН</i>													
Фенобарбитал	0,6	60-150	117-160	40-60	25	1-3 мг/кг в день, инд.	Д	100%	75-100% инд.	Да	Да	Да	Да
<i>СБП снижается при гипоальбуминемии. Мониторирование уровня в плазме. Ощелачивание мочи увеличивает экскрецию</i>													
Секобарбитал	1,5-2,5	20-35	ДО	44	5	Вводный наркоз	Д	100%	100%	Нет	Нет	ДО	ДО
Тиопентал	1-1,5	4	6-18	72-86	<1	Вводный наркоз	Д	100%	75%	ДО	ДО	ДО	ДО

Бензодиазепины

Алпразолам	0,9-1,3	9,5-19	9,5-19	70-80	20	0,25-5 мг 2 р. в день	Д	100%	100%	ДО	ДО	ДО	ДО
<i>Активный метаболит. При ТХПН не аккумулируется, СБП снижается. При ГД и амбулаторном ПД наблюдается увеличение чувствительности к некоторым фармакодинамическим эффектам</i>													
Клоназепам	1,5-4,5	18-50	18-50	86	<1	0,5-5 мг 2 р. в день	Д	100%	100%	Нет	ДО	Нет	Нет

Группа препаратов	V_d^b (л/кг) норма	$t_{1/2\beta}$ (ч)		СБП (%) норма	f_e (%)	Доза при CL_{CR} > 50 мл/мин	Коррекция при почечной недостаточности			Достоверно удаляется при				
		CL_{CR} (мл/мин) > 50	< 10				Метод	CL_{CR} 10-50 мл/мин	CL_{CR} < 10 мл/мин	ГД	ПД	ХАВ Г/ГД	ХВВ Г/ГД	
Препарат														
Диазепам (парентерально)	0,7-3,4	20-90	20-90	94-98	<1	5-20 мг	Д	100%	100%	Нет	ДО	Нет	Нет	
<i>Активные метаболиты. Основной метаболит, вероятно, не аккумулируется при ПН. При ТХПН СБП снижается, V_d увеличивается</i>														
Флуразепам	3,4	47-100	47-100	96,6	<1	15-30 мг перед сном	Д	100%	100%	Нет	ДО	ДО	ДО	
<i>Активный метаболит</i>														
Лоразепам	0,9-1,3	10-20	32-70	87	<1	1-2 мг 2-3 р. в день	Д	100%	100%	Нет	ДО	Нет	Нет	
<i>Неактивный метаболит</i>														
Мидазолам	1-6,6	1,2-12,3	1,2-12,3	93-96	<1	Титровать	Д	100%	50-100%	Нет	ДО	Нет	Нет	
<i>СБП снижено при ТХПН. Почечный клиренс активного метаболита снижен при острой ПН</i>														
Оксазепам	0,6-1,6	5-10	25-90	97	<1	10-30 мг 3-4 р. в день	Д	100%	100%	Нет	ДО	Нет	Нет	
<i>Неактивный метаболит. СБП снижено и V_d увеличен при ТХПН</i>														
Темазепам	1,3-1,5	4-10	ДО	96	<1	15-30 мг перед сном	Д	100%	100%	Нет	ДО	Нет	Нет	
<i>СБП снижается при почечных заболеваниях</i>														
Триазолам	1,1	2-4	2-4	85-95	2	0,125-0,25 мг перед сном	Д	100%	100%	Нет	ДО	Нет	Нет	
<i>СБП коррелирует с концентрацией α-1 кислого гликопротеина</i>														
Другие средства														
Буспирон	5	2-4	5,8	95	<1	5-10 мг 3 р. в день	Д	100%	50%	?	ДО	ДО	ДО	
<i>Активный метаболит аккумулируется при ТХПН, СБП метаболита 35-41%</i>														
Хлоралгидрат	0,6	7-14	ДО	70-80	<1	250 мг 3 р. в день 500-1000 мг перед сном	Д	ДО	Избегать	?	ДО	ДО	ДО	
<i>Активный метаболит</i>														

Галоперидол (парентерально)	14-21	10-36	ДО	90-92	1	1-5 мг	Д	100%	100%	Нет	Нет	Нет	Нет
Лития карбонат	0,5-0,9	14-28	40	Нет	95	0,9-2,1 г в день по частям	Д	Инд. 50-75%	Инд. 25-50%	Да	Нет	Да	Да

Дозировки должны быть рассчитаны с учетом индивидуальных параметров концентрации в плазме. Феномен "рикошета" уровня в плазме после ГД

Фенотиазины

Хлорпромазин (парентерально)	21	11-42	11-42	91-99	<1	25-50 мг к-е 3-4 ч	Д	100%	100%	Нет	Нет	Нет	Нет
Прометазин (парентерально)	Большой	9-12	ДО	76-93	ДО	12,5-50 мг к-е 4 ч	Д	100%	100%	ДО	ДО	ДО	ДО

Выраженный седативный эффект

Трициклические антидепрессанты

Ограничение доз для пожилых и ослабленных пациентов. Суточная доза в начале лечения должна быть разделена. В последующем назначается в один прием перед сном

Амитриптилин	6-36	24-40	24-40	96	<2	100-300 мг/день	Д	100%	100%	Нет	Нет	Нет	Нет
<i>Снизить дозы у пожилых</i>													
Дезипрамин	28-60	12-54	ДО	90	2	100-300 мг/день	Д	100%	100%	Нет	Нет	Нет	Нет
<i>Активные метаболиты</i>													
Доксепин	9-33	8-25	10-30	95	0	100-300 мг/день	Д	100%	100%	Нет	Нет	Нет	Нет
<i>СБП снижено при ТХПН</i>													
Имипрамин	9-15	6-20	ДО	96	<2	100-300 мг/день	Д	100%	100%	Нет	Нет	Нет	Нет
<i>Активные метаболиты</i>													
Нортриптилин	15-23	25-38	15-66	95	2	100-300 мг/день	Д	100%	100%	Нет	Нет	Нет	Нет
Протриптилин	15-31	54-98	ДО	92	0	15-60 мг/день	Д	100%	100%	Нет	Нет	Нет	Нет

Другие антидепрессанты

Флуоксетин	35	2-3 д	2-3 д	95	<2.5	20-80 мг в первую 1/2 дня	Д	100%	100%	Нет	Нет	Нет	Нет
------------	----	-------	-------	----	------	------------------------------	---	------	------	-----	-----	-----	-----

Активный метаболит с $t_{1/2}$ 7-9 дней (печеночный метаболизм)

Группа препаратов	V_d^b (л/кг) норма	$t_{1/2\beta}$ (ч) CL_{CR} (мл/мин)		СБП (%) норма	f_e (%)	Доза при CL_{CR} > 50 мл/мин	Коррекция при почечной недостаточности			Достоверно удаляется при				
		> 50	< 10				Метод	CL_{CR} 10-50 мл/мин	CL_{CR} < 10 мл/мин	ГД	ПД	ХАВ Г/ГД	ХВВ Г/ГД	
Препарат														
Пароксетин	ДО	17,3	29,7 мин $CL_{CR}<30$	95	2	20-50 мг в первую $1/2$ дня	Д	50-100%	50%	ДО	ДО	ДО	ДО	
<i>Дозозависимая фармакокинетика</i>														
Сертралин	ДО	26	НИ	98	<1	50-200 мг в первую $1/2$ дня	Д	100%	100%	ДО	ДО	ДО	ДО	
<i>Малоактивный метаболит</i>														
Наркотические анальгетики и их антагонисты														
Алфентанил	0,3-1	1-3	1-3	88-95	<1	Вводный наркоз	Д	100%	100%	ДО	ДО	ДО	ДО	
<i>Дозы варьируют в широких пределах. СБП снижается при ТХПН</i>														
Буторфанол	9-11	2-4	ДО	80	<5	2 мг к-е 3-4 ч	Д	ДО	ДО	ДО	ДО	ДО	ДО	
Кодеин	3-4	4,4	13,0	7	0	30-60 мг к-е 4-6 ч	Д	75-100%	25-50%	ДО	ДО	Нет	Нет	
<i>Активный метаболит, который аккумулируется при ТХПН. Обычные дозы могут вызвать наркоз при ПН</i>														
Фентанил	2-4	2-7 мин	НИ	80-84	8	Вводный наркоз	Д	100%	100%	НП	НП	НП	НП	
<i>Возможно трансдермальное аппликационное применение для купирования хронической боли</i>														
Меперидин	4-5	2-7	2-7	70	1-25	50-100 мг к-е 3-4 ч	Д	50-100%	Избегать	Нет	Нет	ДО	ДО	
<i>Активный метаболит нормеперидин, который аккумулируется при ТХПН ($t_{1/2}$-34 ч), может вызвать припадки. Эффекты возбуждения ЦНС не купируются налоксоном. СБП снижается при ТХПН. Однократное введение при ТХПН не представляет опасности. Следует избегать продолжительного применения</i>														
Метадон	3-6	13-58	ДО	60-90	24	2,5-10 мг к-е 6-8 ч	Д	100%	100%	Нет	Нет	ДО	ДО	
<i>При ТХПН увеличивается фекальная элиминация. Почечная элиминация увеличивается при кислой реакции мочи</i>														
Морфин (парентерально)	3,5	1-4	1-4	20-30	6-10	2-10 мг к-е 4 ч	Д	75%	50%	Нет	ДО	Нет	Нет	
<i>Активный метаболит аккумулируется при ТХПН</i>														
Налоксон	3	1-1,5	ДО	54	0	0,4-2 мг	Д	100%	100%	ДО	ДО	ДО	ДО	

Пропоксифен	16	9-15	12-20	78	25	65 мг 3-4 р. в день	Д	100%	Избегать	Нет	Нет	ДО	ДО
<i>Активный метаболит норпропксифен накапливается при ТХПН и может вызывать кардиотоксические эффекты, которые не снимаются налоксоном</i>													
Суфентанил	2-3	2-5 мин	2-5 мин	92	6	Вводный наркоз	Д	100%	100%	Нет	Нет	Нет	Нет

Ненаркотические анальгетики*Дозы широко варьируют*

Ацетаминофен	1-2	2	2	20-30	3	650 мг к-е 4 ч	И	К-е 6 ч	К-е 6 ч	Нет	Нет	Нет	Нет
<i>Метаболиты могут накапливаться при ТХПН</i>													
Аспирин	0,1-0,2	2-3	2-3	80-90	1,4	650 мг к-е 4 ч	И	К-е 4-6 ч	Избегать	Да	Нет	Нет	Да

Может снижать СКФ при зависимости почечного кровотока от уровня простагландинов. Экскреция увеличена при щелочной реакции мочи. На фоне уремии может вызвать появление желудочнокишечных и гематологических нарушений. СБП снижено при ТХПН. При ТХПН может быть с осторожностью применен профилактический прием малых доз 1 раз в день

Кеторолак	0,11-0,33	3,8-6,3	9-10	99	60	30-60 мг нд; 15-30 мг к-е 6 ч	Д	100%	15 мг к-е 6 ч	ДО	ДО	ДО	ДО
-----------	-----------	---------	------	----	----	-------------------------------------	---	------	------------------	----	----	----	----

*Может снижать СКФ при зависимости почечного кровотока от уровня простагландинов***Прочие препараты****Антитромботические средства**

Дипиридамол	2,4	12	ДО	99	Малая	75 мг 3 р. в день	Д	100%	100%	ДО	ДО	ДО	ДО
Гепарин	0,06-0,1	0,3-2	0,3-2	>90	0	5000 ЕД нд., 800-1500 ЕД/ч	Д	100%	100%	Нет	Нет	Нет	Нет

Период полувыведения увеличивается с дозой. Дозу титровать по АЧТВ

Стрептокиназа	0,016	1-1,5	ДО	ДО	0	250,000 МЕ нд., затем 100,000 МЕ/ч	Д	100%	100%	ДО	ДО	ДО	ДО
---------------	-------	-------	----	----	---	--	---	------	------	----	----	----	----

Пациенты с ТХПН могут быть предрасположены к геморрагическим осложнениям. Используются другие режимы дозирования

Тиклопидин	ДО	24-36	ДО	98	<1	250 мг 2 р. в день	Д	100%	100%	ДО	ДО	ДО	ДО
------------	----	-------	----	----	----	-----------------------	---	------	------	----	----	----	----

Нейтропения. Метаболиты активны у крыс, ? у человека. T_{1/2} увеличивается после нескольких доз

Группа препаратов	V_d^b (л/кг) норма	$t_{1/2\beta}$ (ч) CL_{CR} (мл/мин)		СБП (%) норма	f_e (%)	Доза при CL_{CR} > 50 мл/мин	Коррекция при почечной недостаточности			Достоверно удаляется при				
		> 50	< 10				Метод	CL_{CR} 10-50 мл/мин	CL_{CR} < 10 мл/мин	ГД	ПД	ХАВ Г/ГД	ХВВ Г/ГД	
Препарат														
Варфарин	0,15	35-45	35-45	99	0	10 мг × 2-3 дня нд; 2-10 мг/день	Д	100%	100%	Нет	Нет	Нет	Нет	
<i>Титровать дозу по протромбиновому времени</i>														
Антиконвульсанты														
<i>Мониторирование уровня в сыворотке крови</i>														
Карбамазепин	0,8-1,8	24-40 ч одиночная доза; 6-25 ч длительный прием	НИ	75	2-3	200 мг 2 р. в день до 1200 мг/день в несколько приемов	Д	100% инд.	100% инд.	Нет	Нет	Нет	Нет	
<i>Дозировки должны быть рассчитаны с учетом индивидуальных параметров концентрации в плазме. Активный метаболит с противосудорожным и токсическим эффектами. Метаболизм карбамазепина индуцируется как самим препаратом, так и другими антиконвульсантами. $T_{1/2}$ уменьшается при длительной терапии и сочетании с другими антиконвульсантами</i>														
Этосуксимид	0,7	35-55	35-55	10	12-20	500-1500 мг/день	Д	100%	100%	Да	Да	ДО	ДО	
Фенитоин	1	24	24	90	2	18 мг/кг нд; 200-500 мг/день	Д	100% инд.	100% инд.	Нет	Нет	Нет	Нет	
<i>Дозировки должны быть рассчитаны с учетом индивидуальных параметров концентрации в плазме. Определять уровни несвязанного вещества при ПН. СБП уменьшается и V_d увеличивается при ПН. Дозозависимая фармакокинетика</i>														
Примидон	0,6	5-15	5-15	20	40	250-500 мг 4 р. в день	Д, И	Инд.	Инд.	Да	ДО	ДО	ДО	
<i>Частично превращается в фенобарбитал и другие метаболиты с длительным полувыведением. Мониторировать уровни фенобарбитала и примидона</i>														
Натрия вальпроат	0,2	9-18	6-15	90	1-3	15-60 мг/кг в 2-4 приема	Д	100%	100%	Нет	Нет	Нет	Нет	
<i>СБП снижено при уремии. $T_{1/2}$ уменьшается при политерапии. При мониторинговании концентраций на фоне ТХПН возможны ложные результаты</i>														

Антигистаминные препараты**H-1 антагонисты**

Дифенгидрамин	3,3-6,8	3,4-9,3	ДО	80	2	25-50 мг к-е 6-8 ч	Д	100%	100%	Нет	Нет	Нет	Нет
Гидроксизин	19,5	14-20	ДО	ДО	0	25-100 мг к-е 6 ч	Д	?	?	Нет	Нет	ДО	ДО

Активный метаболит, экскретируемый почками

Противоязвенные препараты

Дозы блокаторов H₂ рецепторов (циметидина, фамотидина, ранитидина) следует определять с учетом мониторинга желудочного pH

Циметидин (парентерально)	0,8-1,3	1,5-2	5	20	50-70	300 мг к-е 6 ч или 37,5-50 мг/ч	Д, И	К-е 8-12 ч 25-37,5 мг/ч	К-е 12 ч 18-25 мг/ч	Да	Нет	Нет	Нет
------------------------------	---------	-------	---	----	-------	---------------------------------------	------	----------------------------	------------------------	----	-----	-----	-----

Ингибирование канальцевой секреции креатинина. Спутанность сознания у пациентов с заболеваниями почек или печени

Фамотидин (парентерально)	0,8-1,4	2,5-4	12-19	15-22	65-80	20-40 мг к-е 12 ч	И	К-е 12-24 ч	К-е 24 ч	Нет	Нет	Нет	Да
Омепразол	0,4-0,5	0,5-1	0,5-1	95	<1	20-40 мг в день	Д	100%	100%	Нет	Нет	Нет	Нет
Ранитидин (парентерально)	1,1-1,9	1,5-3	6-9	15	80	50 мг к-е 8 ч или 6,25 мг/ч	И	К-е 12 ч	К-е 24 ч	Да	Нет	Нет	Нет

Средства для лечения артритов и подагры

Аллопуринол	0,5	2-8	2-8	<5	30	300 мг/день	Д, И	150 мг в день	100 мг к-е 24-72 ч	Да	ДО	ДО	ДО
-------------	-----	-----	-----	----	----	-------------	------	------------------	-----------------------	----	----	----	----

Почечная экскреция активного метаболита (оксипуринола) с периодом полувыведения 25 ч.

Колхицин (внутрь)	470-700	9-20	40	31	5-17	Остро: 0,5- 1,3 мг, затем 0,5-0,65 мг к- е 1-2 ч. Длит.: 0,5- 0,65 мг в день или через день	И	?	?	Нет	ДО	ДО	ДО
----------------------	---------	------	----	----	------	--	---	---	---	-----	----	----	----

Трансформация колхицина и метаболитов в кишечнике и печени. Остро: дозы назначаются до исчезновения болей или появления симптомов со стороны желудочнокишечного тракта. Избегать длительного приема при $CL_{CR} < 50$ мл/мин

Группа препаратов	V_d^b (л/кг) норма	$t_{1/2\beta}$ (ч) CL_{CR} (мл/мин)		СБП (%) норма	f_e (%)	Доза при CL_{CR} > 50 мл/мин	Коррекция при почечной недостаточности			Достоверно удаляется при			
		> 50	< 10				Метод	CL_{CR} 10-50 мл/мин	CL_{CR} < 10 мл/мин	ГД	ПД	ХАВ Г/ГД	ХВВ Г/ГД
Препарат													
Бронходилататоры													
Албутерол (внутри) возможен аэрозоль	2-2,5	4	Увелич.	7	51-64	2-4 мг 3-4 р. в день	Д	75%	50%	ДО	ДО	ДО	ДО
Дифиллин	0,8	1,8-2,3	12	<3	85	15 мг/кг/день	Д	50%	25%	Да	ДО	ДО	ДО
Ипратропиум (атровент)	4,6	1,6	ДО	ДО	ДО	2 ингал. 4 р. В день	Д	100%	100%	Нет	Нет	Нет	Нет
Тербуталин	0,94	14	ДО	25	50	2,5-5 мг 3 р. В день	Д	50%	Избегать	ДО	ДО	ДО	ДО
<i>Выраженный эффект первой дозы. При ТХПН следует избегать парентерального назначения. Оральные дозы не меняются. Возможно применение в форме аэрозоля</i>													
Теофиллин	0,3-0,7	4-12	4-12	55	18	6 мг/кг нд., 0,5-0,7 мг/кг/ч	Д	100%	100%	Да	ДО	Нет	Нет
<i>Может вызвать обострение желудочнокишечных симптомов при уремии. Указанные дозы характеризуют аминофиллин. Мониторировать уровень теофиллина в плазме</i>													
Кортикостероиды													
Бетаметазон (парентерально)	1,4	5,5	ДО	65	5	0,5-9 мг/день	Д	100%	100%	ДО	ДО	ДО	ДО
Кортизон (внутри)	ДО	0,5-2	3,5	90	0	25-500 мг/день	Д	100%	100%	Нет	ДО	ДО	ДО
Дексаметазон	0,8-1	3-4	ДО	70	2,6	0,75-9 мг/день	Д	100%	100%	ДО	ДО	ДО	ДО
<i>Оральные и в/в дозы эквивалентны</i>													
Гидрокортизон	ДО	1,5-2	1,5-2	ДО	0	20-500 мг/день	Д	100%	100%	ДО	ДО	ДО	ДО
<i>Оральные и в/в дозы эквивалентны</i>													
Метилпреднизолон	1,2-1,5	2,3	2,3	78	4,9	10-150 мг/день	Д	100%	100%	Да	ДО	ДО	ДО

Преднизолон	2,2	2,5-3,5	2,5-3,5	Насыщ.	26	5-60 мг/день	Д	100%	100%	Да	ДО	Нет	Нет
<i>Оральные и в/в дозы эквивалентны</i>													
Преднизон	0,97	2,5-3,5	2,5-3,5	Насыщ.	3	5-60 мг/день	Д	100%	100%	Нет	ДО	ДО	ДО
Триамцинолон (внутри)	1,4-2,1	1,9-6	1,9-6	ДО	ДО	4-48 мг/день	Д	100%	100%	ДО	ДО	ДО	ДО
Сахароснижающие препараты													
<i>Титровать инсулин и оральные гипогликемические средства с учетом уровня глюкозы крови</i>													
Ацетогексамид	0,21	1-1,3	1-1,3	65-90	<1	250-1500 мг/день	И	Избегать	Избегать	ДО	Нет	ДО	ДО
<i>Может вызывать ложное повышение уровня креатинина в сыворотке крови. Активный метаболит с периодом полувыведения 5-8 ч. Продление гипогликемического эффекта при азотемии</i>													
Хлорпропамид	0,09-0,27	24-42	50-200	88-96	20	100-500 мг/день	И	Избегать	Избегать	ДО	Нет	ДО	ДО
<i>Продление гипогликемического эффекта при азотемии</i>													
Глипизид	0,13-0,16	2-7	ДО	97	4-5,7	2,5-15 мг/день	Д	100%	100%	ДО	ДО	ДО	ДО
<i>Неактивные метаболиты</i>													
Глибурид	0,16-0,3	7-10	ДО	99	50	2,5-20 мг/день	Д	Избегать	Избегать	Нет	Нет	Нет	Нет
<i>Активный метаболит с продленным гипогликемическим эффектом у крыс</i>													
Инсулин	0,15	2-4	13	5	0	Различные	Д	75%	50%	Нет	Нет	Нет	Нет
<i>Почечный метаболизм инсулина уменьшается при азотемии</i>													
Толазамид	ДО	4-7	ДО	94	7	100-500 мг/день	Д	100%	100%	ДО	ДО	ДО	ДО
<i>Малоактивные метаболиты</i>													
Толбутамид	0,1-0,15	4-6	4-6	95-97	0	1-2 г/день	Д	100%	100%	Нет	Нет	Нет	Нет
<i>Для некоторых пациентов может потребоваться дробление доз</i>													
Препараты разных групп													
Метоклопрамид	2-3,4	2,5-4	14-15	40	10-22	10-15 мг 4 р. в день	Д	75%	50%	Нет	ДО	Нет	Нет
<i>При ТХПН часты экстрапиримидные побочные эффекты</i>													
Циклоспорин	3,5-7,4	3-16	3-16	96-99	<1	3-10 мг/кг/день	Д	100%	100%	Нет	Нет	ДО	ДО

Группа препаратов	V_d^b (л/кг) норма	$t_{1/2\beta}$ (ч)		СБП (%) норма	f_e (%)	Доза при CL_{CR} > 50 мл/мин	Коррекция при почечной недостаточности			Достоверно удаляется при			
		CL_{CR} (мл/мин) > 50	< 10				Метод	CL_{CR} 10-50 мл/мин	CL_{CR} < 10 мл/мин	ГД	ПД	ХАВ Г/ГД	ХВВ Г/ГД
Препарат													
N-Ацетилцистеин	0,34	2,3	ДО	ДО	30	140 мг/кг нд; 70 мг/кг к-е 4 ч - 17 доз	Д	100%	100%	ДО	ДО	ДО	ДО
<i>Указанные дозы предназначены для лечения передозировки ацетаминофена</i>													
Пентоксифиллин	2,4	0,8	0,8	0	0	400 мг 3 р. в день	Д	100%	100%	ДО	ДО	ДО	ДО
Средства, влияющие на нервно-мышечную передачу													
Алфентанил	0,3-1	1,4-2	1,4-2	88-95	<1	8-245 мкг/кг нд; 0,5-3 мкг/кг/мин	Д	100%	100%	ДО	ДО	ДО	ДО
Атракуриум	0,15-0,18	0,3-0,4	0,3-0,4	82	0	0,4-0,5 мг/кг нд; 0,08-0,1 мг/кг к-е 15-25 мин	Д	100%	100%	ДО	ДО	ДО	ДО
Этомидат	2-4,5	4-5	4-5	75	0	0,2-0,6 мг/кг	Д	100%	100%	ДО	ДО	ДО	ДО
Галламин	0,21-0,24	2,3-2,7	6-20	30-70	85-100	0,5-1,5 мг/кг	Д	Избегать	Избегать	НП	НП	НП	НП
<i>При отсутствии реакции блокады на неостигмин, может быть эффективен диализ</i>													
Кетамин	1,8-3,1	2-3,5	2-3,5	ДО	2-3	1-4,5 мг/кг	Д	100%	100%	ДО	ДО	ДО	ДО
Метокурин	0,42-0,57	3,5-5,8	11,4	35	45-60	0,2-0,4 мг/кг	Д	Избегать	Избегать	ДО	ДО	ДО	ДО
Неостигмин	0,5-1	1,3-3	3	0	67	15-375 мг/день	Д	50%	25%	ДО	ДО	ДО	ДО
Панкуроний	0,15-0,38	2,3	4,3-8,2	70-85	30-40	0,04-0,1 мг/кг	Д	50%	Избегать	ДО	ДО	ДО	ДО
<i>Активный метаболит, который может накапливаться при ПН</i>													
Пиридостигмин	0,8-1,4	1,5-2	6	ДО	80-90	60-1500 мг/день	Д	35%	20%	ДО	ДО	ДО	ДО

Почечная экскреция снижается при ощелачивании мочи

Сукцинилхолин	ДО	3	ДО	ДО	0	0,3-1,1 мг/кг нд; 0,04-0,07 мг/кг	Д	100%	100%	ДО	ДО	ДО	ДО
<i>Гиперкалиемия при ТХПН</i>													
Суфентанил	1,7-5,2	2	2	92	1-2	1-30 мкг/кг	Д	100%	100%	ДО	ДО	ДО	ДО
Тубокурарин	0,22-0,39	2-4	5,5	30-50	40-60	0,1-0,2 мг/кг	Д	50%	Избегать	ДО	ДО	ДО	ДО
<i>Увеличение продолжительности нервно-мышечной блокады при ТХПН</i>													
Векуроний	0,18-0,27	0,5-1,3	0,5-1,3	30	25	0,08-0,1 мг/кг нд; 0,01-0,05 мг/кг	Д	100%	Избегать	ДО	ДО	ДО	ДО

Активный метаболит, который может накапливаться при ПН

^a Данные заимствованы из источников 11-68.

^b V_d – объем распределения; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ХАВГД – хроническая артериовенозная гемофильтрация или гемодиализ; CL – клиренс; ХВВГД – хроническая веновенозная гемофильтрация или гемодиализ; Д – доза; ТХПН – терминальная стадия хронической почечной недостаточности; fe (%) – фракция лекарственного средства, выводимая с мочой в неизменном виде; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ГД – гемодиализ; И – интервал между дозами; НД – нагрузочная доза; НП – не применяется; НИ – не изменяется; ДО – данные отсутствуют; СБП (%) – связывание с белками плазмы; ПД – перитонеальный диализ; ПН – почечная недостаточность; $t_{1/2\beta}$ – предельный период полувыведения; ? – данные неопределенны или недостаточны для выработки рекомендаций.

ТАБЛ. 3.6. Препараты, используемые для лечения острой почечной недостаточности^{a,b}

Препарат	Доза	Примечания
Маннитол (20%)	25 г в/в (15-25% раствор) более 5-10 мин. Можно повторить через 1 ч при отсутствии эффекта. При выделении мочи можно продолжить периодическое введение маннитола или его непрерывную инфузию. Максимальная суточная доза 100-200 г	Контроль количества выделяемой мочи и электролитов сыворотки крови для предотвращения водно-электролитного дисбаланса, в частности, перегрузки жидкостью. При перегрузке жидкостью и гиперосмолярности показан гемодиализ
Фуросемид	100 мг в/в. При отсутствии эффекта в течение 1 ч — 200 мг в/в, при отсутствии эффекта в течение часа — 400 мг в/в. Максимальная доза 500-1000 мг	Мониторирование водно-электролитных нарушений. Скорость введения не должна превышать 4 мг/мин, так как более высокая скорость может привести к нарушению слуха
Допамин	1-5 мкг/кг/мин	Контроль диуреза

^a Адаптировано из Heim-Duthoy KL, Kalil RSN, Kasiske BL: Acute renal failure. In DiPiro JT, Talbert RL, Hayes PE, Yee GC, Matzke GR, Posey LM (eds): *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. Appleton & Lange, Norwalk, CT, 1993, pp 660-672.

^b При назначении препаратов в пределах 24 ч после начала олигурии можно ожидать положительного эффекта.

ТАБЛ. 3.7. Группы диуретиков

<i>Препараты</i>	<i>Место действия</i>	<i>Обычные дозы (24 ч)</i>	<i>t_{1/2}</i>	<i>Метаболизм</i>
Ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид)	Проксимальный каналец	250-500 мг	5 ч	Экскреция в неизмененном виде с мочой
Осмотические диуретики (маннитол)	Проксимальный каналец, петля Генле	0,25 г/кг	Зависит от СКФ; обычно 30-60 мин	Экскреция в неизмененном виде с мочой
Диуретики, действующие на уровне петли Генле Фуросемид Буметанид Этакриновая к-та	Петля Генле	20-80 мг 1-2 мг 50-200 мг	1-2 ч 1-2 ч 1-2 ч	Печеночный и почечный метаболизм
Тиазидовые диуретики	Дистальные каналцы	См. табл. 3.8		
Калий-сберегающие диуретики Спиронолактон Триамтерен Амилорид	Собирательная трубочка	25-200 мг 50-200 мг 5-10 мг	20 ч 3-5 ч 6-9 ч	Печеночный и почечный метаболизм

ТАБЛ. 3.8. Тиазидовые диуретики

<i>Препарат</i>	<i>Доза</i>	<i>Частота</i>	<i>Способ введения</i>	<i>Примечания</i>
Бендрофлуметизид	25-200 мг	1-2 р. в день	per os	
Бензтиазид	25-200 мг	1 р. в день	per os	
Хлоротиазид	500 мг - 2 г	1-2 р. в день	per os, в/в	Единственный в/в тиазид
Хлорталидон (оксодолин)	12.5-150 мг	1 р. в день	per os	
Циклотиазид	1-2 мг	1 р. в день	per os	
Гидрохлортиазид	12.5-150 мг	1 р. в день	per os	
Гидрофлуметиазид	25-200 мг	1-2 р. в день	per os	
Индапамид	2.5-5 мг	1 р. в день	per os	? Меньшее влияние на обмен липидов
Метиклотиазид	2.5-10 мг	1 р. в день	per os	
Метолазон	0.5-10 мг	1 р. в день	per os	Заметные различия в технологиях приготовления
Политиазид	1-4 мг	1 р. в день	per os	
Квинетазон	25-200 мг	1-2 р. в день	per os	
Трихлорометиазид	1-4 мг	1-2 р. в день	per os	

ТАБЛ. 3.9. Препараты, используемые для лечения гиперкалиемии^a

<i>Препарат</i>	<i>Механизм</i>	<i>Дозирование</i>	<i>Начало действия</i>	<i>Примечания</i>
Кальция глюконат (10%)	Прямой антагонизм	10-20 мл в/в в течение 2-5 мин	Немедленно	Непрерывное мониторирование ЭКГ. Кальций и натрия бикарбонат несовместимы
Натрия бикарбонат (8,4%)	Перераспределение	50 мл в/в в течение 1-5 мин; можно повторить	Минуты	Щелочная нагрузка
Глюкоза/инсулин	Перераспределение	2-3 г глюкозы/1 ЕД простого инсулина; болюс: 50 мл 50% глюкозы с 10 ЕД простого инсулина	Минуты	Контроль сахара крови для предотвращения гипогликемии
Натрия полистеренсульфонат (кайексалат)	Увеличение элиминации	15-60 г per os или ректально в клизме до 3-4 раз в день; одновременно может быть назначен сорбитол per os	2-12 ч	На 1 г кайексалата адсорбируется приблизительно 1 мэкв К ⁺ . Контроль водно-электролитных параметров, желудочнокишечных расстройств. Сорбитол назначается для предотвращения задержки стула. Ректальное назначение менее эффективно
β ₂ -Агонисты	Перераспределение	Аэрозольтерапия: 20 мг албутерола в 4 мл изотонического р-ра натрия хлорида вдыхать в течение 10 мин	30 мин	Калий-снижающий эффект чрезвычайно варьирует. Комбинация с инсулином и глюкозой может быть более эффективной
Диализ	Увеличение элиминации	-	2-4 ч	Осуществимость зависит от доступности метода

^a Заимствовано из источников 69 и 70.

Литература

1. Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16:31-41, 1976.
2. Mawer CE, Knowles BR, Lucas SB, Stirland RA, Tooth JA: Computer-assisted prescribing of kanamycin for patients with renal insufficiency. *Lancet* i;12-15, 1972.
3. Keller E, Reetze P, Schollmeyer P: Drug therapy in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis: clinical pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 18:104-117, 1990.
4. O'Brien MA, Mason NA: Systemic absorption of intraperitoneal antimicrobials in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Pharm* 11:246-254, 1992.
5. Paap CM, Nahata MC, Mentser MA, Mahan JD, Puri SK, Hubbard JA: Cefotaxime and metabolite disposition in two pediatric continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Ann Pharmacother* 26:341-343, 1992.
6. Rubin J: Vancomycin absorption from the peritoneal cavity during dialysis-related peritonitis. *Perit Dial Int* 10:283-285, 1990.
7. Sennesael JJ, Maes VA, Pierard D, Debeukelaer SH, Verbeelen DL: Streptomycin pharmacokinetics in relapsing mycobacterium xenopi peritonitis. *Am J Nephrol* 10:422-425, 1990.
8. Debruyne D, Ryckelynck J-P, Moulin M, Hurault de Ligny B, Levaltier B, Bigot M-C: Pharmacokinetics of fluconazole in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Pharmacokinet* 18:491-498, 1990.
9. Dahl K, Walstad RA, Widerøe T-E: The effect of peritonitis on the transperitoneal transport of cefuroxime in patients of CAPD treatment. *Nephrol Dial Transplant* 5:275-281, 1990.
10. Burgess ED, Gill MJ: Intraperitoneal administration of acyclovir in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Clin Pharmacol* 30:997-1000, 1990.
11. Chan GLC, Matzke GR: Effects of renal insufficiency on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of opioid analgesics. *Drug Intell Clin Pharm* 21:773-783, 1987.
12. Glare PA, Walsh TD: Clinical pharmacokinetics of morphine. *Ther Drug Monit* 13:1-23, 1991.
13. St. Peter WL, Redic-Kill KA, Halstenson CE: Clinical pharmacokinetics of antibiotics in patients with impaired renal functions. *Clin Pharmacokinet* 22:169-210, 1992.
14. Bunke CM, Aronoff GR, Luft FC: Pharmacokinetics of common antibiotics used in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 3:114-117, 1983.
15. AHFS Drug Information 93 – American Hospital Formulary Service, Bethesda, MD, American Society of Hospital Pharmacists, 1993.
16. Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ (eds): *Applied Pharmacokinetics – Principles of Therapeutic Drug Monitoring*, ed 3, Applied Therapeutics, Vancouver, 1992.
17. *Facts and Comparisons*. Facts and Comparisons, Inc., St. Louis, 1993.
18. Goodman GA, Rall TW, Nies AS, Taylor P (eds): *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed 8. Pergamon Press, Elmsford, NY, 1990.
19. Achtert G, Scherrmann JM, Christen MO: Pharmacokinetics/bioavailability of colchicine in healthy male volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 14:317-322, 1989.
20. Agoston S, Vandenbrom RHG, Wierda JMKH: Clinical pharmacokinetics of neuromuscular blocking drugs. *Clin Pharmacokinet* 22:94-115, 1992.
21. Barrie JR, Mousdale S: Ciprofloxacin levels in a patient undergoing veno-venous haemodiafiltration. *Intensive Care Med* 18:437-438, 1992.
22. Blackwell BG, Leggett JE, Johnson CA, Zimmerman SW, Craig WA: Ampicillin and sulbactam pharmacokinetics and pharmacodynamics in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Perit Dial Int* 10:221-226, 1990.
23. Boelaert J, Daneels R, Van Landuyt HW, Schurgers M: Multiple dose pharmacokinetics of acyclovir in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis (abstract). *Antimicrob Agents Chemother* 142, 1985.
24. Bouliou R, Bastien O, Bleyzac N: Pharmacokinetics of ganciclovir in heart transplant patients undergoing continuous venovenous hemodialysis. *Ther Drug Monit* 15:105-107, 1993.
25. Brass C, Galgiani JN, Blaschke TF, Defelice R, O'Reilly RA, Stevens DA: Disposition of ketoconazole, an oral antifungal, in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 21:151-158, 1982.
26. Burgess ED, Blair AD: Pharmacokinetics of ceftizoxime in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 24:237-239, 1983.

27. Davenport A, Goel S, Mackenzie JC: Neurotoxicity of acyclovir in patients with end-stage renal failure treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 20:647-649, 1992.
28. Debruyne D, Ryckelynck J-P: Clinical pharmacokinetics of fluconazole. *Clin Pharmacokinet* 24:10-27, 1993.
29. Debruyne D, Ryckelynck J-P, Hurault de Ligny B, Moulin M: Pharmacokinetics of piperacillin in patients on peritoneal dialysis with and without peritonitis. *J Pharm Sci* 79:99-102, 1990.
30. Doyle GD, Laher M, Kelly JG, Byrne MM, Clarkson A, Zussman BD: The pharmacokinetics of paroxetine in renal impairment. *Acta Psychiatr Scand* 80 (suppl 350):89-90, 1989.
31. Driessen JJ, Vree TB, Guelen PJM: The effects of acute changes in renal function on the pharmacokinetics of midazolam during long-term infusion in ICU patients. *Acta Anaesthesiol Belg* 42:149-155, 1991.
32. Fitzgerald J: Narcotic analgesics in renal failure. *Conn Med* 55:701-704, 1991.
33. Fletcher CV, Beatty C, Balfour Jr HH: Ganciclovir disposition in patients with renal insufficiency: implications for dose adjustment (abstract). *Pharmacotherapy* 11:277, 1991.
34. Gross ML, Somani P, Ribner BS, Raeader R, Freimer EH, Higgins Jr JT: Ceftizoxime elimination kinetics in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Pharmacol Ther* 34:673-680, 1983.
35. Guay DRP, Awni WM, Findlay JWA, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of codeine in end-stage renal disease. *Clin Pharmacol Ther* 43:63-71, 1988.
36. Halvorsen M3, Whitmer JT, Halstenson CE: Hemodialysis clearance of encainide and metabolites. *Ther Drug Monit* 13:375-378, 1991.
37. Harford AM, Sica DA, Tartaglione T, Polk RE, Dalton HP, Poyner W: Vancomycin pharmacokinetics in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients with peritonitis. *Nephron* 43:217-222, 1986.
38. Hoyer J, Schulte K-L, Lenz T: Clinical pharmacokinetics of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors in renal failure. *Clin Pharmacokinet* 24:230-254, 1993.
39. Hui KK, Duchin KL, Kripalani KJ, Chan D, Kramer PK, Yanagawa N: Pharmacokinetics of fosinopril in patients with various degrees of renal function. *Clin Pharmacol Ther* 49:457-467, 1991.
40. Ito MK, Smith AR, Lee ML; Ticlopidine: a new platelet aggregation inhibitor. *Clin Pharm* 11:603-617, 1992.
41. Johnson C, Zimmerman S, Leggett J, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ampicillin/sulbactam in CAPD patients (abstract). *Perit Dial Int* 7 (suppl);S40, 1987.
42. Johnson RJ, Blair AD, Ahmad S: Ketoconazole kinetics in chronic peritoneal dialysis. *Clin Pharmacol Ther* 37:325-329, 1985.
43. Josselson J, Narang PK, Adir J, Yacobi A, Sadler IH: Bretylium kinetics in renal insufficiency. *Clin Pharmacol Ther* 33:144-150, 1983.
44. Kaiser G, Ackermann R, Sioufi A: Pharmacokinetics of a new angiotensin-converting enzyme inhibitor, benazepril hydrochloride, in special populations. *Am Heart J* 117:746-751, 1989.
45. Keller E, Fecht H, Bohler J, Schollmeyer P: Single-dose kinetics of imipenem/cilastatin during continuous arteriovenous haemofiltration in intensive care patients. *Nephrol Dial Transplant* 4:640-645, 1989.
46. Kelly JG, O'Malley K: Clinical pharmacokinetics of the newer ACE inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 19:177-196, 1990.
47. Kirch W, Ramsch KD, Duhrsen U, Ohnhaus EE: Clinical pharmacokinetics of nimodipine in normal and impaired renal function. *Int J Clin Pharmacol Res* 4:381-384, 1984.
48. Kowalsky SF, Echols M, Schwartz MT, Bailie GR, McCormick E: Pharmacokinetics of ciprofloxacin in subjects with varying degrees of renal function and undergoing hemodialysis or CAPD. *Clin Nephrol* 39:53-58, 1993.
49. Lawless ST, Restaino I, Azin S, Corddry D: Effect of continuous arteriovenous haemofiltration on pharmacokinetics of amrinone. *Clin Pharmacokinet* 25:80-82, 1993.
50. Lowenthal DT, Saris SD, Paran E, Cristal N: The use of transdermal clonidine in the hypertensive patient with chronic renal failure. *Clin Nephrol* 39:37-42, 1993.
51. Marquardt ED, Ishisaka DY, Batra KK, Chin 8: Removal of ethosuximide and phenobarbital by peritoneal dialysis in a child. *Clin Pharm* 11:1030-1031, 1992.
52. Murdoch D, McTavish D: Sertraline. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in depression and obsessive-compulsive disorder. *Drugs* 44:604-624, 1992.

53. Ochs HR, Rauh HW, Greenblatt DJ, Kaschell HJ: Clorzepate dipotassium and diazepam in renal insufficiency: serum concentrations and protein binding of diazepam and desmethyldiazepam. *Nephron* 37:100-104, 1984.
54. Parker CJR, Jones JE, Hunter JM: Disposition of infusions of atracurium and its metabolite, laudanosine, in patients in renal and respiratory failure in an ITU. *Br J Anaesth* 61:531-540, 1988.
55. Prendergast BD: Glyburide and glipisize, second-generation oral sulfonylurea hypoglycemic agents. *Clin Pharm* 3:473-485, 1984.
56. Przechera M, Bengel D, Rislter T: Pharmacokinetics of imipenem/cilastatin during continuous arteriovenous hemofiltration. *Contrib Nephrol* 93:131-134, 1991.
57. Rello J, Roglan A, Garcia-Cases C, Jane F, Net A: Effect of continuous arteriovenous hemodialysis on ganciclovir pharmacokinetics. *Drug Intell Clin Pharm* 24:544-545, 1990.
58. Rivey MP, Taylor JW, Mullenix TA: DIAS rounds – drug information analysis service. *Drug Intell Clin Pharm* 23:687-689, 1989.
59. Rosansky SJ, Johnson KL, McConnell J: Use of transdermal clonidine in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 39:32-36, 1993.
60. Ruedy J: The effects of peritoneal dialysis on the physiological disposition of oxacillin, ampicillin and tetracycline in patients with renal disease. *Can Med Assoc J* 94:257-261, 1966.
61. Sabouraud A, Rochdi M, Urtizbera M, Christen MO, Aichert G, Scherrmann JM: Pharmacokinetics of colchicine: a review of experimental and clinical data. *Gastroenterology* 30(suppl 1):35-39, 1992.
62. Schentag JJ: Cefmetazole sodium: pharmacology, pharmacokinetics, and clinical trials. *Pharmacotherapy* 11:2-19, 1991.
63. Schmith VD, Piraino B, Smith RB, Kroboth PD; Alprazolam in end-stage renal disease. I. Pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol* 31:571-579, 1991.
64. Segredo V, Caldwell JE, Matthay MA, Sharma ML, Gruenke LD, Miller RD: Persistent paralysis in critically ill patients after long-term administration of vecuronium. *N Engl J Med* 327:524-528, 1992.
65. Sica DA: Kinetics of angiotensin-converting enzyme inhibitors in renal failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 20(Suppl 10):S13-S20, 1992.
66. SmithKline Beecham Pharmaceuticals: *Package insert for PaxiTM brand of paroxetine hydrochloride tablets*, (unpublished data), 1993.
67. Somani P, Freimer EH, Gross ML, Higgins Jr JT: Pharmacokinetics of imipenem-cilastatin in patients with renal insufficiency undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 32:530-534, 1988.
68. Wallace SL, Singer JZ, Duncan GJ, Wigley FM, Kuncl RW: Renal function predicts colchicine toxicity: guidelines for the prophylactic use of colchicine in gout. *J Rheumatol* 18:264-269, 1991.
69. Heim-Duthoy KL, Kalil RSN, Kasiske BL: Acute renal failure. In DiPiro JT, Talbert RL, Hayes PE, Yee GC, Matzke GR, Posey LM (eds): *Pharmacotherapy: a Pathophysiologic Approach*, Appleton & Lange, Norwalk, CT, pp 660-672, 1993.
70. Allon M, Copkney C: Albuterol and insulin for treatment of hyperkalemia in hemodialysis patients. *Kidney Int* 38:869-872, 1990.

Фармакотерапия при печеночной недостаточности^a

Больным с патологией печени для коррекции первичных и/или других сопутствующих болезненных изменений обычно назначают один или несколько лекарственных препаратов. Наиболее часто применяются диуретики, антибиотики, седативные, противовоспалительные, сердечно-сосудистые средства, противоопухолевые химиотерапевтические препараты. Патология печени оказывает существенное влияние на всасывание, распределение, выведение и фармакологические реакции используемых медикаментов, что может потребовать изменения дозировки препаратов для уменьшения их токсичности. Оценка влияния заболеваний печени на фармакокинетические процессы проводится с учетом:

1. разнообразных функций, осуществляемых печенью;
2. патологических изменений, обусловленных заболеваниями печени, и тем, как эти изменения влияют на функции печени;
3. факторов, которые влияют на распределение лекарств и изменяются при патологии печени.

СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ И ПАРАМЕТРЫ ФАРМАКОКИНЕТИКИ

ПЕЧЕНОЧНЫЕ ФУНКЦИИ

Печень играет важную роль в метаболизме и выведении лекарств, которые слишком липофильны, чтобы эффективно удаляться почками. Эта функция осуществляется различными ферментами печеночных клеток. Одна группа изоэнзимов, известных как цитохромы Р-450, обеспечивает разнообразные окислительные реакции, трансформирующие липофильные соединения в более водорастворимые продукты. Другие ферменты печени осуществляют дальнейшее превращение этих метаболитов (или других лекарств) путем

^a Данная глава подготовлена Cheryl A. Kubisty, M.D., Patricia A. Arns, M.D., Peter J. Wedlund, Ph.D., и Robert A. Branch, M.D.

соединения их с сахарами, аминокислотами, сульфатами или ацетатами до образования продуктов, легко выделяемых с желчью и мочой. Метаболическую трансформацию и выведение некоторых медикаментов, а также соединений эндогенного происхождения обеспечивают эстеразы, дезаминазы, гидролазы и редуктазы.

Многие из этих гомеостатических и метаболических функций нарушаются при различных повреждениях печени, включая медикаментозные. Нарушения печеночного кровотока, желчной экскреции, синтетической и метаболической функций широко варьируют и могут приводить к разнообразным изменениям параметров фармакокинетики при каждом конкретном заболевании (62, 102). Такие изменения в определенной степени отражают глубину поражения печени. Например, алкогольное повреждение печени может варьировать от жировой дистрофии с небольшими нарушениями фармакокинетики или отсутствием таковых для большинства препаратов до тяжелого цирроза с выраженными изменениями в распределении и элиминации определенных классов лекарств. Новообразования печени также оказывают различное влияние на фармакокинетику в зависимости от типа (первичные или вторичные), размеров, инвазивности и васкуляризации опухолевой ткани. Кроме того, некоторые острые повреждения печени (например, при вирусном гепатите) могут сопровождаться обратимыми нарушениями фармакокинетики некоторых лекарственных препаратов.

Мобилизация резервов и полное использование функциональных возможностей печени могут помочь избежать сколько-нибудь значительных нарушений метаболизма лекарственных препаратов (44). Например, в обычных условиях образование мочевины из аммиака и аминокислот осуществляется в объеме 60% возможного. Обмен глюкозы требует только 20% функциональных возможностей печени. Элиминация билирубина должна снизиться более чем на 10% по сравнению с нормой для того, чтобы развилась желтуха, а альбумин и факторы свертывания крови в любое время синтезируются только небольшим процентом всех печеночных клеток. Таким образом, эти и другие обменные процессы при необходимости могут быть усилены. Поэтому определение степени повреждения печени часто бывает затруднительным, так как резервные и восстановительные механизмы способствуют поддержанию ее функций.

Выраженные регенеративные способности печени могут обеспечивать ее полное восстановление после устранения причинного фактора даже при остром обширном повреждении. Вместе с тем, при сохранении патологического воздействия резервы печени могут значительно истощаться. Это состояние характерно для цирроза печени. При данных обстоятельствах могут наблюдаться существенные изменения фармакокинетики лекарственных препаратов. Например, уровень фермента цитохрома Р-450 в печени может снижаться (37, 65, 143, 147, 159), и эти изменения могут серьезно нарушать способность печени метаболизировать эндогенные продукты и лекарственные препараты (32, 56, 112, 159, 160). Ухудше-

ние других печеночных функций (выведение билирубина и жирных кислот, синтез белков плазмы) может приводить к дальнейшему нарушению фармакокинетики лекарственных средств посредством влияния на их связывание и распределение в организме (15, 167, 176).

АРХИТЕКТОНИКА ПЕЧЕНОЧНОЙ ТКАНИ И КРОВОТОК ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

Развитие цирроза начинается с воспаления, вызывающего повреждение клеток печени с последующим фагоцитарным удалением погибших или некротизированных клеток. Это повреждение стимулирует продукцию коллагена фибробластами. При продолжении патологического процесса дальнейшая выработка коллагена сочетается с ретракцией его волокон. Происходит образование тяжей из рубцовой соединительной ткани и формирование характерной для цирроза печени деформации тканевой структуры. Вследствие компенсаторной регенерации появляются скопления новых гепатоцитов, которые образуют печеночные узелки. Последние могут впоследствии увеличиваться в размерах и искажать архитектуру печеночной ткани.

В связи с нарушением структуры тканей возрастает сопротивление печеночному кровотоку. Это вызывает увеличение портального венозного давления, в связи с чем происходит шунтирование венозной крови из портального русла через коллатерали в системный кровоток (43). Развитие коллатеральных сосудов наблюдается преимущественно там, где портальная венозная сеть находится в непосредственной близости от системной циркуляции (субсерозный слой пищевода, желудка, прямой кишки, левая почечная вена и передняя брюшная стенка).

Развитие шунтирующих портокавальных венозных коллатералей может уменьшать эффективный печеночный кровоток и увеличивать количество лекарственных веществ, достигающих системного кровообращения после приема внутрь (53, 127, 132, 155). Эти и другие изменения фармакокинетики могут потребовать уменьшения дозировки некоторых лекарственных препаратов.

Кроме того, недавние исследования показали, что заболевания печени также могут сопровождаться нарушениями печеночной микроциркуляции. В здоровой печени плазма, находящаяся в синусах, имеет прямой доступ к гепатоцитам. Хотя синусоиды выстланы изнутри эндотелиальными клетками, последние не образуют сплошного слоя. Базальная мембрана содержит многочисленные просветы. Между синусоидальным эндотелием и гепатоцитами расположено пространство Disse, в котором находятся микроворсинки печеночных клеток, ретикулярные волокна и клетки, содержащие жир. Как показано методами сканирующей электронной микроскопии, алкогольное поражение печени ассоциируется с увеличением содержания в пространствах Disse коллагена III типа, формирова-

нием базальной мембраны и сокращением количества просветов и пористости эндотелиальных клеток (55, 87, 121, 158). Эта эндотелизация трансформирует синусоиды в капилляроподобные каналы и ограничивает доступ содержащейся в синусоидах крови к гепатоцитам.

Исследования с использованием техники множественного разведения индикаторов подтверждают предположение о том, что превращение широких межэндотелиальных стыков в непроницаемые соединения из эндотелиальных клеток может создать препятствие движению молекул внутрь гепатоцитов (59-61). Это внутрипеченочное шунтирование может иметь значение для диффузии альбумина и других крупных молекул, включая связанные с белками лекарственные препараты. Нарушение этого механизма может приводить к уменьшению печеночного метаболизма лекарственных препаратов.

ФУНКЦИЯ ПОЧЕК

У пациентов с заболеваниями печени могут также наблюдаться изменения почечной гемодинамики. Было показано, что почечный кровоток уменьшается у многих больных с циррозом печени (137-139). Скорость клубочковой фильтрации при циррозе печени варьирует, но может уменьшаться у больных с асцитом (76). Кроме того, у больных с циррозом печени нарушается обмен электролитов в почках. Хорошо известен феномен задержки натрия почками при циррозе печени, что способствует развитию асцита. При прогрессировании патологии печени большое число факторов подавляет функцию почек вплоть до развития почечной недостаточности (149). Таким образом, у больных с патологией печени могут изменяться параметры фармакокинетики лекарственных препаратов, выводимых в основном почками, ввиду развития вторичной функциональной почечной недостаточности.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Нарушение функций печени требует коррекции режима назначения лекарственных препаратов, который определяется параметрами их фармакокинетики и биологическими свойствами организма (12, 41, 180). Характер распределения и выведения лекарств частично определяется их физическими свойствами. Важнейшими характеристиками являются размер молекул, заряд, pK_a и жирорастворимость. В целом, водорастворимые лекарственные вещества имеют малый объем распределения и могут выводиться в неизменном виде с мочой, а жирорастворимые имеют большой объем распределения и требуют разложения на более водорастворимые части. Баланс физиологических факторов, влияющих на фармакокинетику принимаемых лекарственных препаратов, будет варьиро-

вать в зависимости от их физических характеристик. Эти физиологические факторы могут также меняться в зависимости от стадии заболевания. Таким образом, влияние любого патологического процесса является сложным: оно может опосредоваться многими факторами и проявляться в отношении конкретных лекарственных препаратов в разной степени.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ

Важнейшими показателями распределения, на которые влияют заболевания печени, являются объем распределения (V_d) и связывание с белками плазмы. Кажущийся объем распределения представляет собой объем, в котором лекарственное вещество распределено в организме в равновесном состоянии в концентрации, аналогичной концентрации лекарственного вещества в исследуемом образце. Эта теоретическая концепция отражает разделение лекарств между жидкостными средами организма (плазма, межтканевая жидкость и внутриклеточная жидкость). Объем распределения рассчитывается по формуле:

$$V_d = D/C_p \quad (1),$$

где D представляет собой поглощенную фракцию дозы, а C_p — концентрацию лекарственного вещества в состоянии устойчивого динамического равновесия. Один из способов, посредством которого заболевание печени воздействует на V_d — образование асцита. При этом происходит увеличение объема жидкостных сред организма. Как было показано, у больных с асцитом наблюдается 2-кратное увеличение V_d пропранолола вне зависимости от уровня его связывания с белками (18).

Большинство лекарств в плазме крови обратимо связываются с белками — альбуминами, глобулинами, кислым α_1 -гликопротеином, липопротеинами, церулоплазмином, трансферрином. Кислые лекарства обычно связываются с альбуминами, в то время как для лекарственных препаратов со щелочной реакцией более характерна связь с кислым α_1 -гликопротеином. Только несвязанные лекарственные вещества способны распространяться в тканях и вызывать фармакологический ответ (68, 82, 84, 126, 150). Поэтому степень связывания с белками оказывает существенное влияние на характер фармакологического ответа и параметры распределения лекарственных препаратов.

Цирроз печени вызывает ряд изменений, которые способны повлиять на связывание лекарственных веществ в крови: а) уменьшение уровня сывороточного альбумина; б) появление измененных или дефектных белков плазмы; в) накопление эндо- и экзогенных соединений, которые могут вытеснять препараты из их связей с белками. Например, острый вирусный гепатит или первичный билиарный цирроз могут приводить к повышению уровня сывороточ-

ного билирубина. Повышение концентрации билирубина и сильное сродство билирубина к местам связывания альбумина могут приводить к вытеснению некоторых препаратов с кислой реакцией из связи с протеинами (15, 167, 182). Все эти факторы могут вызывать нарушение связывания лекарственных препаратов с белками и изменение концентрации несвязанных медикаментов в сыворотке крови. В результате наблюдаются изменения распределения и выведения, а также фармакодинамики этих препаратов.

Уменьшение связывания лекарственного препарата с белками плазмы сопровождается увеличением его количества, которое способно распределиться в тканях. Таким образом, увеличивается кажущийся объем распределения препарата. Эти изменения могут влиять на период полувыведения медикаментов независимо от других параметров метаболизма, поскольку время полувыведения препарата ($t_{1/2}$) зависит как от полного клиренса из крови (Cl), так и от кажущегося объема распределения (V_d):

$$t_{1/2} = 0,693 V_d / Cl \quad (2)$$

В соответствии с данной зависимостью, период полувыведения лекарственных веществ может вводить в заблуждение при попытке определить характер влияния патологии печени на процесс их элиминации. Например, увеличение кажущегося объема распределения лекарственного средства может сопровождаться увеличением периода его полувыведения при отсутствии каких-либо других реальных изменений метаболической элиминации. Так, у пациентов с заболеваниями печени наблюдается увеличение периода полувыведения лоразепама (79). Этот феномен может быть объяснен скорее увеличением объема распределения медикамента вследствие уменьшения связывания в плазме, чем снижением клиренса.

В дополнение к воздействию на распределение лекарств, изменение степени связывания с белками может влиять на процессы элиминации. Возрастание свободной фракции препарата в крови может приводить к повышению его доступности для ферментативного расщепления и, соответственно, к увеличению общего клиренса некоторых лекарств. А это, в свою очередь, сокращает период полувыведения препарата независимо от каких-либо изменений активности ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных веществ. В самом деле, укорочение периода полувыведения толбутамида при остром вирусном гепатите обусловлено исключительно уменьшением его связывания с белками плазмы (182). Было показано, что, не взирая на возрастание общего клиренса толбутамида (свободного + связанного), связывание с белками уменьшается, а клиренс свободного препарата остается неизменным.

Влияние связывания препаратов с белками плазмы на их фармакокинетику трудно предвидеть. Рекомендации по прогнозированию влияния патологии печени на связывание медикаментов в настоящее время отсутствуют. Тем не менее, можно выделить

наиболее существенные закономерности: а) если определенное заболевание печени нарушает связывание с белками, степень повреждения печени будет влиять на прочность связывания медикаментов с белками плазмы; б) изменения степени связывания с плазменными белками будут большими для хорошо связываемых медикаментов (>60%), чем для плохо связываемых (<60%). Хотя эти общие правила имеют свои исключения, они позволяют в некоторой степени оценить влияние патологии печени на связывание с белками плазмы.

ЭЛИМИНАЦИЯ

Элиминация лекарственного препарата определяется как его необратимое убывание в месте измерения и включает метаболизм и экскрецию. Важным параметром является клиренс, который определяется как отношение концентрации лекарства к скорости элиминации и является мерой эффективности процесса элиминации. Следовательно, общий или системный клиренс измеряется количеством плазмы, очищаемой от лекарственного вещества в единицу времени. Эта характеристика может быть получена путем измерения концентрации лекарства в плазме после введения однократной дозы (формула 2) или в равновесном состоянии по формуле:

$$Cl = \text{скорость введения препарата} / C_{p_{ss}} \quad (3)$$

где $C_{p_{ss}}$ — равновесная плазменная концентрация лекарственного вещества. Клиренс не зависит от задействованных механизмов элиминации и если она осуществляется несколькими путями, то предполагает оценку суммарного эффекта этих процессов.

Процесс, при котором скорость элиминации лекарства пропорциональна его концентрации, известен как кинетика первого порядка. Кинетика первого порядка характерна не для всех лекарственных препаратов. Для некоторых характерна дозозависимая элиминация. Клиренс в этих случаях нелинейный и очень варьирует в зависимости от достигнутой концентрации препарата.

Клиренс может быть также обозначен как эффективность удаления лекарственных препаратов через органы элиминации (печень и почки). Печеночный клиренс (Cl_H) отражает эффективность необратимого удаления из крови лекарств печенью. Он определяется фракцией лекарства, удаляемой из крови во время прохождения через печень (E), а также печеночным кровотоком (Q_H). Соотношение этих параметров выражается формулой:

$$Cl_H = Q_H E \quad (4)$$

Лекарства, применяемые per os, прежде чем достичь системного кровотока, должны сначала пройти через печень. При экстракции лекарств из крови в процессе прохождения ее через печень, фракция, достигающая системного кровотока (F), становится меньше принятой дозы. Для лекарств, которые полностью всасываются из

желудочнокишечного тракта, эта фракция F (или биодоступность) определяется печеночной экстракцией (E):

$$F = 1 - E \quad (5)$$

Способность печени к экстракции лекарств определяется тремя факторами: а) внутренней активностью метаболических энзимов и транспортных процессов внутри печени, которые обеспечивают необратимое удаление медикаментов; б) фракцией лекарства в крови, которая свободна для взаимодействия с ферментами, ответственными за элиминацию; в) скоростью, с которой лекарство проходит через печень, или печеночным кровотоком (129, 144, 179).

Необратимое удаление лекарств из крови может выполняться ограниченным количеством ферментов печени. Упрощенно процесс элиминации рассматривается как результат действия только одной энзимной системы. Таким образом, метаболические и транспортные процессы, ответственные за удаление лекарств печенью, определяются как свободный внутренний клиренс лекарственных препаратов (Cl_{int}^u) и могут быть описаны уравнением Michaelis-Menten:

$$Cl_{int}^u = V_{max} / (K_m + C^u_L) \quad (6),$$

где V_{max} — максимальная скорость необратимой элиминации лекарств всеми энзимами печени; K_m — постоянная Michaelis-Menten для всего процесса ферментативного удаления; C^u_L — концентрация несвязанного или свободного лекарства в печени.

Второй фактор, который влияет на процесс экстракции лекарства печенью — свободная фракция препарата в крови (f_B). Если несвязанная фракция лекарственного средства в крови изменяется, концентрация свободного препарата в месте элиминации также будет изменяться. Изменение связывания некоторых препаратов может нарушать печеночную экстракцию с помощью метаболических и транспортных энзимов.

Наконец, общее количество лекарства, экстрагируемого печенью, зависит от скорости его доставки к ферментам, которые ответственны за элиминацию. Эта скорость доставки определяется печеночным кровотоком (Q_H), определяющим перфузию функционирующих гепатоцитов. Если внутренний клиренс высок, то кровоток становится ограничивающим фактором. В такой ситуации уменьшение кровотока не изменяет экстракцию лекарств печенью, но до некоторой степени уменьшает печеночный клиренс. С другой стороны, если внутренний клиренс низок, то вслед за снижением кровотока увеличивается экстракция лекарств печенью и печеночный клиренс не будет зависеть от кровотока.

Взаимосвязь экстракции лекарства печенью (E) и его внутреннего свободного клиренса (Cl_{int}^u), свободной фракции лекарства в крови (f_B) и общего эффективного печеночного кровотока (Q_H) определяется формулой:

$$E = f_B Cl_{int} / (Q_H + f_B Cl_{int}) \quad (7)$$

Если уравнение 7 подставить в уравнение 4, которое определяет печеночный клиренс, то выражение покажет связь печеночного клиренса с тремя переменными: f_B , Q_H и Cl_{int} . Таким образом, печеночный клиренс может быть представлен следующим выражением:

$$Cl_H = Q_H E = Q_H f_B Cl_{int} / (Q_H + f_B Cl_{int}) \quad (8)$$

Хотя эти взаимоотношения могут показаться сложными, важно заметить, что печеночный клиренс определяется только этими тремя физиологическими переменными. В результате заболевания печени каждый из этих параметров может изменяться независимо от других. Влияние любого из этих параметров на фармакокинетику лекарств можно предвидеть благодаря пониманию относительной значимости каждого из них. Эта концепция положена в основу классификации лекарств с учетом факторов, лимитирующих их фармакокинетику.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВ С УЧЕТОМ ФАКТОРОВ ФАРМАКОКИНЕТИКИ

Кровотокозависимые препараты. Если полный внутренний клиренс ($f_B Cl_{int}$) велик по отношению к печеночному кровотоку (Q_H), так что $E > 0,6$, печеночный клиренс лекарства становится зависимым от печеночного кровотока (формула 8). Скорость, с которой печень способна удалять эти лекарства из крови, ограничивается скоростью их поступления в печень. Теоретически, метаболизм и связывание с белками не изменяют печеночный клиренс этих препаратов. Таким образом, этот класс препаратов определяется как зависимый от печеночного кровотока и является чувствительным к его нарушению. Следует подчеркнуть, что если патологический процесс уменьшает собственный внутренний клиренс так, что он становится меньше, чем печеночный кровоток, лекарства утрачивают свои кровотокозависимые характеристики.

Энзимозависимые препараты. Когда полный внутренний клиренс препарата уменьшается относительно печеночного кровотока так, что $E < 0,2$, печеночный клиренс становится существенно зависимым от внутренней активности печеночных энзимов (формула 8). Факторы, которые влияют на способность ферментов печени удалять лекарства, становятся более значимыми в нарушении элиминации, чем изменения печеночного кровотока. Лекарства с такими характеристиками относятся к классу энзимозависимых и далее группируются согласно степени связывания с белками.

Энзимозависимые, нечувствительные к связыванию препараты. Для энзимозависимых лекарств с низким уровнем связывания с белками плазмы ($< 50\%$) изменение связывания с белками плазмы не является важным фактором в изменении их элиминации печенью (формула 8). Этот класс лекарств наиболее подвержен действию факторов, которые влияют на уровень или активность печеночных энзимов (Cl_{int}^u), ответственных за их утилизацию. Лекарства с этими характеристиками определяются как энзимозависимые и нечувствительные к связыванию.

Энзимозависимые, чувствительные к связыванию препараты. Для энзимозависимых лекарств, которые хорошо связываются с белками плазмы ($> 85\%$), характерна чувствительность печеночного клиренса к связыванию (f_B) и/или активности печеночных энзимов (Cl_{int}^u). Факторы, которые могут изменять связывание с белками крови или активность печеночных ферментов, ответственных за выведение лекарств, влияют на печеночный клиренс этих препаратов.

Кровоток- и энзимозависимые препараты. Лекарства, которые плохо связываются и плохо экстрагируются печенью, находятся между кровотокозависимыми и энзимозависимыми классами. Клиренс этих препаратов из крови может быть чувствительным к изменениям печеночного кровотока, внутреннего клиренса печени и, в некоторых случаях, связывания с белками плазмы (формула 8). Лекарства с этими характеристиками определяются как зависимые от кровотока и ферментов.

Предложенная классификация помогает лучше оценить значение патофизиологических изменений, вызванных патологией печени, в нарушении фармакокинетики лекарственных препаратов. Некоторые индивидуальные особенности метаболизма (болезнь, генетическая предрасположенность) могут изменять положение препарата в данной классификации.

В настоящее время известно, что некоторые люди имеют генетические дефекты метаболизма определенных лекарств. Быстрые и медленные ацетиляторы изониазида были выделены в 1950-х годах. Позднее независимый генетический полиморфизм был установлен для некоторых других медикаментов, метаболизируемых окислительными ферментами. Слабый и интенсивный варианты метаболизма антигипертензивного препарата дебризохина (154) и анти-

конвульсанта мефенитоина представляют примеры двух независимых путей окислительного метаболизма, осуществляемого посредством цитохрома P-450 2D₆ и цитохрома P-450 2C₁₉ соответственно. Заболевания печени будут оказывать более существенное влияние на клиренс данных препаратов у людей с интенсивным метаболизмом. Кроме того, развитие портокавальных шунтов у субъектов с интенсивным метаболизмом также будет иметь более заметное влияние на системную доступность препарата.

ВЛИЯНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ ЛЕКАРСТВ

Как упоминалось ранее, и параметры фармакокинетики и функциональные характеристики вовлеченных систем определяют влияние патологии печени на итоговую динамику концентрации лекарственных препаратов в организме. В следующих разделах обсуждается воздействие заболеваний печени на каждый из этих факторов.

ПУТИ ЭЛИМИНАЦИИ

Поскольку существует множество путей элиминации и только в некоторых случаях вовлекается печень, важно определить, каким способом утилизируется данное лекарство. Заболевания печени не влияют на фармакокинетику лекарств, которые выводятся почками в неизменном виде при отсутствии вторичных или сопутствующих почечных заболеваний. Существует прямая зависимость между количеством лекарства, которое элиминируется вследствие окислительного метаболизма в печени, и степенью уменьшения его свободного клиренса, обусловленного циррозом. Таким образом, заболевания печени оказывают наибольшее влияние на препараты, которые подвергаются интенсивному окислительному метаболизму.

ТИПЫ МЕТАБОЛИЗМА

Для лекарств, которые метаболизируются печенью, тип метаболизма также важен для определения влияния патологии печени на параметры их фармакокинетики. При заболеваниях печени не все метаболические реакции нарушаются в одинаковой степени. Например, выведение лоразепама, морфина и оксазепамы, которые в основном метаболизируются связыванием с глюкуроновой кислотой, вообще не изменяется при заболеваниях печени, за исключением декомпенсированных состояний (57, 79, 124, 152, 156). Причина этого неизвестна. Возможно, имеют значение сохранность механизмов конъюгации при заболеваниях печени и/или участие других органов в элиминации лекарственных веществ этим способом. Данный пример контрастирует с уменьшением клиренса ле-

карств, которые элиминируются путем окислительного метаболизма.

СПОСОБЫ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ НАЗНАЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

Влияние патологии печени на фармакокинетику лекарственных средств определяется: а) способом введения лекарства; б) классом, к которому лекарство принадлежит (т.е. кровотокозависимые, энзимозависимые и зависимые одновременно от энзимов и кровотока препараты); с) продолжительностью применения. Как указывалось ранее, лекарства, назначаемые перорально, в отличие от вводимых внутривенно или внутримышечно, проходят через печень перед тем как попасть в системный кровоток и ткани. Это обеспечивает возможность пресистемной элиминации, особенно для кровотокозависимых лекарств с их высокой печеночной экстракцией, которые в норме имеют низкую биодоступность. При патологии печени биодоступность кровотокозависимых препаратов может увеличиваться. Этот факт частично объясняется снижением эффективности экстракции лекарств печеночными энзимами. Другой важный фактор, содействующий этому увеличению — обходное шунтирование крови из портальной вены через внутripеченочные и внепеченочные порто-кавальные анастомозы при портальной гипертензии, связанной с заболеванием печени. У больных с тяжелым циррозом печени шунтирование может составлять 60% и более от портального венозного кровотока (46, 163, 164). Порто-кавальное шунтирование позволяет большей части принимаемого перорально лекарства вообще миновать печень и попадать прямо в системный кровоток. В результате повышения биодоступности кровотокозависимых лекарств, их максимальная концентрация в крови после однократного перорального приема существенно выше у больных с циррозом печени, чем у здоровых людей (рис. 4.1). Напротив, биодоступность энзимозависимых лекарств высока у здоровых людей и остается неизменной при заболеваниях печени. Таким образом, максимальная концентрация энзимозависимого препарата после однократного перорального приема примерно одинакова у больных с циррозом печени и здоровых лиц (рис. 4.1).

При длительной пероральной терапии ситуация несколько иная. Концентрация лекарственного препарата в крови достигает уровня динамического равновесия, который зависит от клиренса препарата, фракции дозы, которая достигает системного кровотока, и интервала между дозами (формула 3). Уменьшение клиренса у больных с патологией печени создает вероятность кумуляции препаратов при длительном назначении как кровотокозависимых, так и энзимозависимых лекарственных средств (рис. 4.1). Это может потребовать уменьшения дозы препаратов.

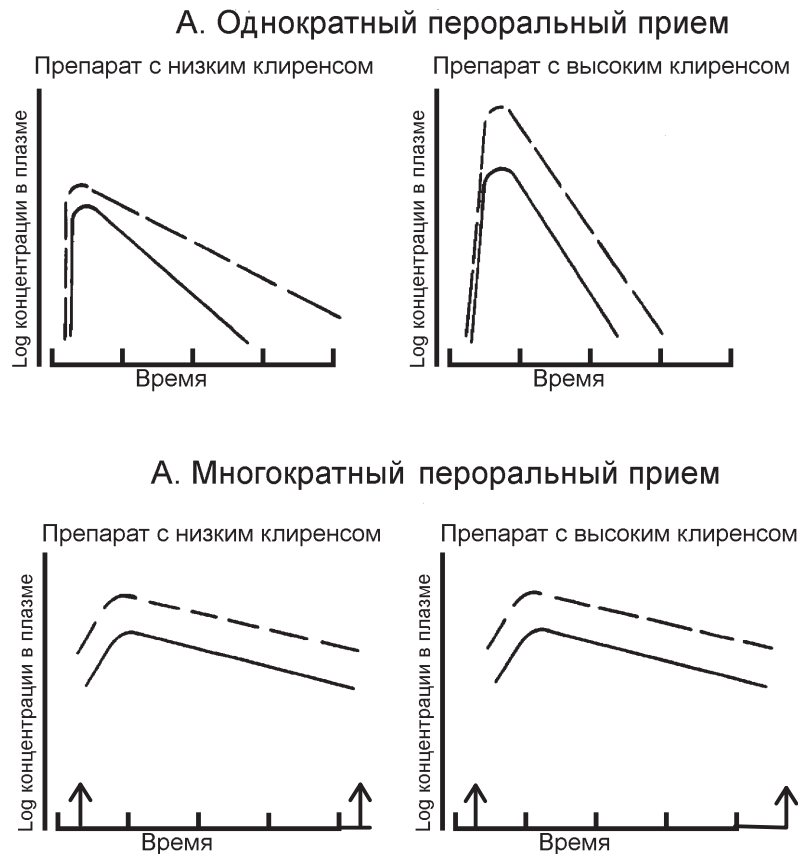


РИС. 4.1. Эффекты однократного и длительного перорального приема препаратов с низким (энзимозависимые) и высоким (кровотокзависимые) клиренсом у пациентов с циррозом печени (*прерывистая линия*) и у здоровых лиц (*сплошная линия*). Стрелками показаны моменты приема препарата при многократном применении.

В целом, изменение фармакокинетики лекарственных средств при заболеваниях печени зависит от того, как лекарство ведет себя в организме здорового человека. Можно полагать, что для кровотокзависимых лекарств первичная концентрация в крови после внутривенного или внутримышечного введения будет одинаковой при циррозе печени и у здоровых людей. В то же время максимальная концентрация в крови после однократного перорального приема или во время длительной терапии будет выше у больных с циррозом печени. Напротив, можно ожидать, что энзимозависимые лекарства будут иметь одинаковую начальную концентрацию в крови у больных с циррозом печени и у здоровых субъектов как после внутривенного введения, так и после однократного перорального приема. Однако у больных с циррозом печени при длительной терапии с использованием эквивалентных доз концентрация препарата в крови при достижении равновесного состояния будет выше.

ТЯЖЕСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

Фармакокинетика лекарственных препаратов зависит от типа и тяжести заболеваний печени. Не все лекарственные средства, которые подвергаются интенсивному окислительному метаболизму, испытывают влияние патологии печени в одинаковой степени. Например, при остром вирусном гепатите метаболическая элиминация (Cl^{int}) толбутамида, варфарина, дифенилгидантоина или антипирина не изменяется (15, 36, 80, 182, 183). В то же время это заболевание вызывает изменения метаболической элиминации гексобарбитала, меперидина и хлордиазепоксида (178). Эти наблюдения могут отражать неодинаковую степень повреждения при патологии печени различных типов окислительных реакций, имеющих значение в процессе элиминации лекарств, но, более вероятно, свидетельствуют о различиях в тяжести течения заболевания у пациентов в исследованиях разных авторов. Таким образом, можно не обнаружить каких-либо изменений метаболической элиминации лекарств у больных с легкими или средней тяжести формами гепатита. У таких больных уровень активности метаболических ферментов цитохрома P-450 в биоптатах печени не изменяется (37). При более обширных поражениях печени, обусловленных вирусным гепатитом или другими причинами, уровень этих ферментов снижается (37, 147). В этих условиях происходит уменьшение свободного внутреннего клиренса тех лекарств, которые метаболизируются в печени путем окисления данной ферментативной системой (95).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

Пациенты с заболеваниями печени часто получают множество лекарств. Хорошо известно, что определенные препараты нарушают лекарственный метаболизм либо путем индукции, либо посредством ингибирования активности метаболических ферментов. Фенобарбитал, пентобарбитал, толбутамид и фенитоин действуют как метаболические индукторы, увеличивающие синтез метаболических ферментов. Применение фермент-индуцирующих лекарств у пациентов с умеренной степенью поражения печени может компенсировать угнетение ферментативной системы цитохрома P-450. Этот эффект, тем не менее, ограничен. С возрастанием тяжести поражения печени ее функциональные резервы могут оказаться слишком угнетенными для того, чтобы применение упомянутых лекарств могло компенсаторно увеличить активность этих ферментов (37, 159).

С другой стороны, было показано, что циметидин — препарат, обычно применяемый в лечении больных с алкогольным поражением печени, уменьшает общий плазменный клиренс теофиллина (161), хлордиазепоксида (106) и многих других лекарств как у пациентов с циррозом печени, так и в группе контроля. Полагают, что циметидин угнетает окислительный метаболизм, не изменяя печеночный кровоток (106). Некоторые исследования показали, что уменьшение плазменного клиренса хлордиазепоксида под влиянием

циметидина более выражено в контрольной группе, чем в группе больных с циррозом печени (106). Этот факт позволяет предположить, что чем выше исходная функция окислительных ферментов, тем выраженнее их ингибирование под влиянием циметидина. Однако следует подчеркнуть, что угнетение циметидином лекарственного метаболизма у больных с патологией печени хотя и менее выражено, чем у здоровых лиц, также может иметь клиническое значение.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКЦИИ ДОЗИРОВОК

Как видно из предыдущего обсуждения, предсказать влияние патологии печени на фармакокинетику медикаментов у конкретного больного чрезвычайно трудно. Хотя тяжесть заболевания играет ведущую роль в изменениях распределения и элиминации лекарств, надежных критериев для характеристики печеночных функций не существует. Несмотря на значительные усилия многих исследователей (8, 14, 30, 130, 151), удобные и неинвазивные тесты для оценки функций печени, которые могли бы быть использованы для регулирования доз медикаментов, отсутствуют (12, 180). Лучшее, что можно сказать о большинстве так называемых функциональных печеночных тестов (сывороточный альбумин, протромбиновое время, билирубин, трансаминазы, щелочная фосфатаза и др.), — они отражают, но не характеризуют количественно степень повреждения печени (44).

Исследование активности цитохрома Р-450 в биоптатах печени позволяет лучше оценить степень нарушения окислительного метаболизма лекарственных средств. Тем не менее, уровень данных энзимов не может служить ориентиром для прогнозирования параметров метаболической элиминации медикаментов печенью (95, 159). Это отчасти объясняется тем, что активность цитохрома Р-450 отличается в различных участках печени (130).

Некоторые показатели, такие как клиренс антипирина (160), аминопирина, индоцианинового красителя, хорошо соотносятся с функцией печени по выведению лекарственных препаратов. Однако эти тесты не являются частью рутинного клинического обследования и имеют недостаточную чувствительность и специфичность.

Таким образом, надежного критерия для оценки функций печени и печеночного клиренса лекарственных препаратов не установлено. Место для такого показателя, аналогичного величине клубочковой фильтрации, надежно характеризующей функцию почек, до сих пор остается вакантным.

Перед тем как рассматривать изменения дозирования лекарственных препаратов при патологии печени, следует высказать несколько общих соображений о применении лекарств. Прием любых медикаментов всегда связан с определенным риском и этот риск может быть особенно значительным у пациентов с заболеваниями

печени. В проспективном наблюдении более чем 2000 больных установлено, что частота неблагоприятного действия медикаментов выше у больных с циррозом печени, чем у пациентов с патологией почек, другими заболеваниями печени или у тех, кто не страдает заболеваниями ни печени, ни почек (103, 104). В группе больных с циррозом печени частота неблагоприятного действия медикаментов достоверно коррелировала с тяжестью печеночной дисфункции, подтвержденной комбинированными клинико-лабораторными тестами. Таким образом, необходимо соотносить реальную пользу применения лекарства и риск, связанный с его назначением. В частности, использование некоторых медикаментов у больных с патологией печени связано с особо высоким риском, и они должны применяться с большой осторожностью или вовсе не назначаться таким больным (табл. 4.1). В целом, лекарства, приведенные в таблице 4.1, делятся на три категории: а) лекарства, способные вызвать поражение печени даже при отсутствии первичного заболевания печени; б) лекарства, которые могут декомпенсировать нарушенные печеночные функции; в) лекарства, которые могут усугубить осложнения заболеваний печени. В вышеупомянутых исследованиях было установлено, что диуретики являются наиболее частой причиной неблагоприятных эффектов и вызывают наиболее тяжелые реакции.

Если при назначении лекарств существует альтернатива, предпочтительно применение препаратов, фармакокинетика которых в наименьшей степени зависит от заболевания печени (например, лекарств, которые выводятся почками или метаболизируются с участием глюкуроновой кислоты). Если назначение препаратов, фармакокинетика которых подвержена влиянию патологического процесса, все-таки необходимо, должны быть учтены следующие факторы: а) степень повреждения печени; б) уровень печеночной элиминации лекарственных средств; в) степень связывания с белками; д) класс, к которому принадлежит лекарство (энзимозависимые, кровотокозависимые, кровотоко- и энзимозависимые препараты); е) способ введения; ф) длительность применения.

За многие годы накоплена значительная информация о фармакокинетике лекарственных средств при заболеваниях печени. Большинство этих работ касаются цирроза печени, меньшее число — остро вирусного гепатита и очень малое количество — прочих заболеваний печени. Таблица 4.2 в помощь клиницистам представляет параметры фармакокинетики некоторых медикаментов у здоровых людей, пути элиминации, информацию о влиянии патологии печени на их фармакокинетiku и рекомендации по коррекции доз.

Общие указания по подбору дозировок для препаратов, не указанных в таблице 4.2, приведены в таблице 4.3. Хотя эти данные не являются всеобъемлющими, они могут послужить некоторым подспорьем в выборе оптимальных доз лекарственных препаратов при заболеваниях печени.

ТАБЛ. 4.1. Препараты, которые при заболеваниях печени должны применяться с осторожностью или не применяться вообще

I группа: препараты, способные вызвать поражение печени

Ацетаминофен
Ацетилсалициловая кислота
Хлорпромазин
Эритромицин эстолат
Метотрексат
Метилдофа

II группа: препараты, способные ухудшить функцию печени

Анаболические и контрацептивные стероиды
Преднизолон (при остром вирусном гепатите)
Тетрациклины

III группа: препараты, способные усугубить осложнения заболеваний печени

Ингибиторы циклооксигеназы (индометацин)
Диуретики
Меперидин и другие депрессанты ЦНС
Морфин
Пентазоцин
Фенилбутазон

Табл. 4.2. Параметры фармакокинетики различных медикаментов у здоровых и больных с патологией печени, пути элиминации и рекомендации по коррекции дозировок ^a

Препарат	Связывание с белками (%)	Объем распределения V_d (л/кг)	Период полувыведения $t_{1/2}$ (ч)	Клиренс Cl (мл/мин)	Класс	Элиминация почки / печень	Влияние патологии печени на фармакокинетику лекарств	Коррекция дозы	Литературные источники
Антибиотики, противовирусные и противогрибковые препараты									
Азтреонам	56	0,15	1,9	70	–	33% печень, желчь 66% почки	$t_{1/2} \uparrow$; $V_d \rightarrow$; $Cl \rightarrow$	Уменьш. при длительном применении	86
Амантадин	–	4,75	20,0	190	–	< 10% печень > 90% почки	Незначительное, если не снижена функция почек	Нет	
Амикацин	5	0,26	2,5	85	–	< 5% печень > 95% почки	Незначительное, если не снижена функция почек	Нет	
Ампициллин	30	0,28	1,0	340	–	< 10% печень > 90% почки	$t_{1/2} \uparrow$; $V_d \uparrow$; $Cl \rightarrow$; $f_p ? \rightarrow$	Нет	83
Ванкомицин	55	0,4	5,0	80	–	< 10% печень > 90% почки	$t_{1/2} \uparrow$; $V_d \rightarrow$; $Cl \downarrow$	Уменьшение	21
Ганцикловир	2	0,5	3,0	185/1,73 м ²	–	> 90% почки (неизмен.)	Незначительное, если не снижена функция почек	Нет	
Гентамицин	< 5	0,25	2,0	100	–	< 5% печень > 95% почки	Незначительное, если не снижена функция почек	Нет	
Доксициклин	82	–	12,0	195	–	< 10% печень > 90% почки	Незначительное, если не снижена функция почек	Нет	
Зидовудин	36	1,6	1,1	1900	КЗ	14% почки (неизмен.) 74% печень		Уменьшение	165
Изониазид	< 10	0,6	2,0 быстр. 6,0 медлен.	480 быстр. 170 медлен.	ЭЗ-НЧС	85% печень 15% почки ацетилирование	$t_{1/2} \uparrow$; предполагается некоторое $Cl \downarrow$; генетические различия более существенны, чем заболевания	Уменьшение при тяжелых поражениях	3

Имипенем	25	0,33	1,1	186	–	70% почки (неизмен.) 25% неспециф. гидролиз	Незначительное, если не снижена функция почек	Нет	
Канамицин	< 10	0,20	3,0	55	–	< 5% печень > 95% почки	Незначительное, если не снижена функция почек	Нет	
Карбенициллин	48	0,16	1,0	130	–	< 10% печень > 90% почки	Незначительное, если не снижена функция почек	Нет	52
Клиндрамицин	79	0,58	2,0	160	ЭЗ-ЧС	90% печень 10% почки	$t_{1/2}$ незначительно ↑; V_d →; Cl ↓ 23%; f_p →	Уменьшение при тяжелых поражениях	10, 51
Метронидазол	10	0,75	8,0	85	–	> 90% печень < 10% почки	$t_{1/2}$ ↑; V_d ↓; Cl ↓	Уменьшение	29, 35
Нафциллин	90	0,4	1,0	580	ЭЗ-ЧС	70% печень 30% почки	$t_{1/2}$ ↑ немного; V_d ↓; Cl ↓ 50-60%; f_p ? →	Уменьшение при тяжелых или умеренных поражениях	90
Неомицин	40	–	2,0	–	–		Незначительное, если не снижена функция почек	Нет	
Рифампин	85	0,4	2,5	180	ЭЗ-ЧС	90% печень 10% почки	$t_{1/2}$ ↑; V_d ?; Cl ↓; f_p ?	Уменьшение при тяжелых поражениях	72, 134
Стрептомицин	35	0,26	2,5	85	–	< 5% печень > 95% почки	Незначительное, если не снижена функция почек	Нет	
Сульфаметокса- зол	66	0,17	9,0	15	ЭЗ-ЧС	70% печень 30% почки ацетилирование	Неизвестно. Вероятно, малые изменения, если заболевание не тяжелое	Небольшое уменьшение	
Тобрамицин	< 5	0,24	2,5	80	–	< 5% печень > 95% почки	Незначительное, если не снижена функция почек	Нет	
Триметоприм	45	1,5	12,0	96	–	30% печень 70% почки	Незначительное, если не снижена функция почек	Нет	
Флуконазол	12	0,8	35	20	–	70% почки 10% печень	Незначительное, если не снижена функция почек	Нет	63

Препарат	Связывание с белками (%)	Объем распределения V_d (л/кг)	Период полувыведения $t_{1/2}$ (ч)	Клиренс Cl (мл/мин)	Класс	Элиминация почки / печень	Влияние патологии печени на фармакокинетику лекарств	Коррекция дозы	Литературные источники
Хлорамфеникол	70	1,0	3,0	170	ЭЗ-ЧС	> 90% печень < 10% почки (конъюгация с глюкурон. к-той)	$t_{1/2}$ ↑; V_d незначительно ↓; Cl ↓ 65%; f_p ? →; неизвестно если f_p меняется	Уменьшение	101
Цефазолин	84	0,15	1,8	68	–	< 5% печень > 95% почки	$t_{1/2}$ ↓; f_p ↑	Нет	113
Цефаклор	24	0,35	1,0	280	–	< 10% печень > 90% почки	Незначительное, если не снижена функция почек	Нет	
Цефалотин	75	0,30	0,60	470	–	30-50% печень 50-70% почки	$t_{1/2}$ незначительно ↑; V_d →; Cl ↓	Нет	113
Цефамандол	74	0,16	1,0	130	–	< 5% печень > 95% почки	Незначительное, если не снижена функция почек	Нет	
Цефокситин	73	0,12	1,0	98	–	15% печень 85% почки	Незначительное, если не снижена функция почек	Нет	
Цефоперазон	90 нелин.	0,20	1,7	80	ЭЗ-ЧС	75% печень 25% почки	$t_{1/2}$ ↑; V_d →; Cl ↓ 60%; f_p ?	Уменьшение	16, 17
Цефотаксим	36	0,24	1,2	94	–	40% печень 60% почки	$t_{1/2}$ ↑; V_d ?; Cl ?	Неизвестно	98
Цефотетан	83	0,15	3,7	39,5	–	80% почки 20% желчь (неизмен.)	Незначительное, если не снижена функция почек	Нет	
Цефтазидим	17	0,2	1,7	75	–	10% печень 90% почки	$t_{1/2}$ ↑; V_d ?; Cl незначительно ↓	Незначит. при нормальной функции почек	123
Цефтриаксон	90	0,14	8,4	16	ЭЗ-ЧС	60% печень, желчь 40% почки	$t_{1/2}$ →; V_d ↑ при наличии асцита; Cl →; f_p ↑	Нет	162
Цефуроксим	30	0,33	1,2	210	–	< 1% печень > 99% почки	Незначительное, если не снижена функция почек	Нет	117

Ципрофлоксацин	30	2,3	4,0	350	–	40% почки (неизмен.) 15% печень	Незначительное, если не снижена функция почек	Нет	145, 97
Эритромицин	80	0,77	1,6	600	ЭЗ-ЧС	> 90% печень < 10% почки	$t_{1/2} \uparrow$; другой информации нет	Уменьшение при тяжелых или умеренных поражениях	48, 81
Аналгетики									
Ацетаминофен	20	0,9	2,2	350	КЭЗ	> 95% печень < 5% почки в основном связанный	$t_{1/2} \uparrow$; $V_d ?$; $Cl \downarrow 54\%$; предположительно $f_p \rightarrow$; малые изменения Cl , если альбумин > 3,5 г/100 мл	Избегать длительного применения; однократно - без изменен.	9, 39, 153
Меперидин	65	4,5	4,5	900	КЭЗ	> 95% печень < 5% почки	$t_{1/2} \uparrow$; $V_d \rightarrow$; $Cl \downarrow 50\%$; $f_p \rightarrow$	Уменьшение оральной дозы на 50% при циррозе и ВГ	105, 133
Метадон	80	4,0	28	150	ЭЗ-ЧС	80% печень 20% почки	$t_{1/2} \uparrow$ при тяжелых поражениях печени; $Cl \rightarrow$; $V_d \uparrow$ слегка	Нет или уменьшение	107, 108
Морфин	35	3,7	2,0	1200	КЗ	90% ЖКТ и печень; 10% почки; интенсивная глюкуронизация	$t_{1/2} \rightarrow$; $V_d \rightarrow$; $Cl \rightarrow$; $f_p \rightarrow$, по некоторым сообщениям $f_p \uparrow$	Нет, но избегать при тяжелых поражениях печени	119, 124, 125
Пентазоцин	65	5,4	4,5	1000	КЗ	> 95% печень < 5% почки	$t_{1/2} \uparrow$; $V_d \rightarrow$; $Cl \downarrow 50\%$	Уменьшение оральной дозы до $2/3$	105, 132
Пропоксифен	75	16	12	1200	КЗ	> 95% ЖКТ и печень, < 2% почки	$t_{1/2} \uparrow$ слегка; $V_d ?$; $Cl \downarrow 25\%$; $f_p \rightarrow$	Уменьшение оральной дозы на 50%	42

Препарат	Связывание с белками (%)	Объем распределения V_d (л/кг)	Период полувыведения $t_{1/2}$ (ч)	Клиренс Cl (мл/мин)	Класс	Элиминация почки / печень	Влияние патологии печени на фармакокинетику лекарств	Коррекция дозы	Литературные источники
Противоопухолевые									
Адриамицин	50	2,5	20	100	ЭЗ-НЧС	> 95% печень < 5% почки преим. с желчью Акт. метаболит	$t_{1/2} \uparrow$; $V_d ?$; $Cl ?$; $f_p ?$; предположительно $f_p \rightarrow$	Неизвестно	13
Блеомицин	0	0,3	2,0	120	–	40% печень 60% почки	Неизвестно; вероятно существенно не меняется	Нет? Возможно уменьшение	
Метотрексат	50	0,5	9,0	80	–	15% печень, преимуществ. с желчью; 85% почки	Данные отсутствуют; возможно незначительное влияние. Препарат гепатотоксичен и его применения по-возможности следует избегать	Нет	
5-Фторурацил	–	0,5	0,1	–	КЗ	Печень и внепеченоч.; < 5% почки	Предполагается некоторое уменьшение клиренса	Возможно некоторое уменьшение	
Циклофосфамид	14	0,6	5,0	120	ЭЗ-НЧС	90% печень 10% почки Акт. метаболит	$t_{1/2} \uparrow$; $V_d ? \rightarrow$; $Cl \downarrow 43\%$; $f_p ? \rightarrow$	Неизвестно	70, 175
Цитозин-арабинозид	13	2,5	2,5	800	–	Интенсивная внепеченочная элиминация, 40% почки	Данные отсутствуют, вероятно незначительный эффект	Нет	
Этопозид	–	0,28	5,6	39	–	65% печень 35% почки	$t_{1/2} \rightarrow$; $V_d \rightarrow$; $Cl \rightarrow$;	Нет	31, 49
Противоэпилептические средства									
Вальпроевая кислота	89 нелин.	12	0,14	30	ЭЗ-ЧС	> 98% печень < 25% почки	$t_{1/2} \uparrow$; V_d слегка \uparrow ; $Cl \downarrow 40\%$; $f_p \uparrow$	Уменьшение	88
Дифенилгидантоин	92	0,65	15,0 нелин.	40	ЭЗ-ЧС	> 95% печень < 5% почки	ВГ: $t_{1/2} \rightarrow$; $Cl \rightarrow$; $f_p \uparrow$. ЦП: $f_p \uparrow$	Уменьшение при поражениях	15, 119

Карбамазепин	75	1,1	18,0 индуц.	–	ЭЗ-ЧС	> 98% печень < 2% почки	Данных нет; ожидается снижение клиренса и увеличение $t_{1/2}$	тяжелой и средней ст. Вероятно, уменьшение	
Фенобарбитал	50	0,8	100	8	ЭЗ-НЧС	75% печень 25% почки	$t_{1/2} \uparrow$; предполагается $Cl \downarrow$	Уменьшение при тяжелом поражении	7
Жаропонижающие / противовоспалительные средства									
Антипирин	< 10	0,58	12	50	ЭЗ-НЧС	92% печень 8% почки	$t_{1/2} \uparrow$; $V_d \uparrow$ или \rightarrow ; $Cl \downarrow$ 60% или более, снижение зависит от заболевания	Не используется клинически	23, 34, 54, 64, 80, 93, 96, 100, 130, 157, 159, 166
Дексаметазон	68	0,75	3,25	260	КЭЗ	> 97% печень < 3% почки	$f_p \rightarrow$; $V_d \rightarrow$; $t_{1/2} \uparrow$; $Cl \downarrow$	Уменьшение	71
Ибупрофен	> 99	0,15	2,0	52	ЭЗ-ЧС	> 99% печень < 1% почки	$t_{1/2}$ слегка \uparrow при тяжелых поражениях; $V_d ?$; $Cl ?$	Уменьшение высоких доз при тяжелых поражениях	69
Индометацин	90	0,17	8,0	125	ЭЗ-ЧС	> 98% печень < 2% почки	$t_{1/2} \uparrow$; др. информации нет, предполагается $f_p \uparrow$; $Cl \downarrow$	Уменьшение при необходимости	50
Напроксен	99,6	0,10	14,0	5	ЭЗ-ЧС	> 90% печень < 10% почки	$t_{1/2} \uparrow$; $V_d \rightarrow$; $Cl \downarrow$ 28%; $f_p ?$	Уменьшение при тяж. и умеренных поражениях	24, 184
Преднизолон	80	0,6	3,0	180	ЭЗ-ЧС	> 85% печень < 15% почки	$t_{1/2} \rightarrow$; $V_d \rightarrow$; $Cl \rightarrow$; $f_p \rightarrow$ или \uparrow ;	Нет	71, 171
Салициловая кислота	80-95 дозозав.	0,17 дозозав.	2,4-19	13 в тер. диап-не	–	2-30% почки; дозозависим.	влияние незначительно $t_{1/2} \rightarrow$; $V_d \rightarrow$; $Cl ?$; $f_p \uparrow$	Нет	141

Препарат	Связывание с белками (%)	Объем распределения V_d (л/кг)	Период полувыведения $t_{1/2}$ (ч)	Клиренс Cl (мл/мин)	Класс	Элиминация почки / печень	Влияние патологии печени на фармакокинетику лекарств	Коррекция дозы	Литературные источники
Сульфинпиразон	99	0,06	6,0	23	ЭЗ-ЧС	65% печень 35% почки	Данных нет; можно ожидать некоторого снижения Cl	Небольшое уменьшение	
Фенилбутазон	98,5	0,17	70	2	ЭЗ-ЧС	> 99% печень < 1% почки	$t_{1/2} \uparrow$ или \rightarrow ; $f_p \uparrow$; $V_d ?$; $Cl ?$, предполагается $Cl \downarrow$	Уменьшение	20
Фенпрофен	> 99	0,10	1,5	200	ЭЗ-ЧС	> 98% печень < 2% почки	Нет данных; предполагается $f_p \uparrow$; $t_{1/2} \uparrow$; $Cl \uparrow$ или \rightarrow	Уменьшение	
Сердечно-сосудистые средства									
N-Ацетилпрокаионамид	10	1,4	8,0	210	–	20% печень 80% почки	Нет данных; ожидаются малые изменения, если не снижена функция почек	Нет	
Атенолол	< 5	0,55	6,5	55-130	–	10% печень 90% почки	$t_{1/2} \rightarrow$; $V_d \rightarrow$; $Cl \rightarrow$	Нет	74
Верапамил	92	6,7	3,5	1570	КЗ	95% печень 5% почки	$t_{1/2} \uparrow$; $V_d \uparrow$; $Cl \downarrow$ 60%; $f_p \rightarrow$; Cl_{int} снижается более чем на 60%	Уменьшение на 50% при тяжелых поражениях	155, 186
Дигитоксин	95	0,60	180	2,5	ЭЗ-ЧС	70% печень 30% почки	$t_{1/2} \rightarrow$ или \downarrow ; $Cl \uparrow$ или \rightarrow ; $f_p \uparrow$	Нет	73, 109
Дигоксин	30	6,0	35	150	–	30% печень 70% почки	Проявляется незначительно	Нет	88
Дизопирамид	80 нелин.	1,0	8	100	–	45% печень 55% почки	Данных нет; значительных изменений не ожидается	Вероятно, небольшое уменьшение	
Исрадипин	95	3,0	8,0	1400	КЗ	< 90% печень		Уменьшение	1, 28
Каптоприл	27	0,7	1,9	13,3/кг	–	40% печень 50% почки	Незначительное, если не снижена функция почек	Нет	

Лабеталол	50	11,5	3,0	1600	КЗ	> 95% печень < 5% почки	$t_{1/2} \rightarrow$; $V_d \downarrow$; $Cl \rightarrow$ или \downarrow ; f_p ?, предположительно \uparrow	Уменьшение оральной дозы; максимально возможное уменьшение в/в дозы	53
Лидокаин	65 нелин.	1,1	2,0	1000	КЗ	97% печень 3% почки	$t_{1/2} \uparrow$; $V_d \uparrow$ или \rightarrow ; $Cl \downarrow$ ~50%; f_p ? Малый терапевтич. диапазон Снижение Cl в зав-ти от тяжести заболевания	Уменьшение дозы на 50% при тяжелых поражениях	4, 39, 58, 168-170, 181
Лизиноприл	< 10	1,8	12	106	—	3% печень 97% неизменен. 70% с калом 30% почки	Незначительное, если не снижена функция почек	Нет	
Лоркаинид	70	12,9	8,0	1700	КЗ	98% печень 2% почки	$t_{1/2} \uparrow$; $V_d \rightarrow$; $Cl \downarrow$ 29%; $f_p \uparrow$ слегка. Наблюдается очень значительное снижение Cl_{int}	Уменьшение	78
Метопролол	10	3,2	4,0	800	КЗ	95% печень 5% почки	$t_{1/2} \uparrow$; $V_d \uparrow$ слегка; $Cl \downarrow$ 23%; f_p ?, предположи- тельно не изменяется	Небольшое уменьшение	135
Нифедипин	98	1,0	3,0	600	КЗ-ЧС	100% печень	$t_{1/2} \uparrow$; $V_d \rightarrow$; $Cl \downarrow$; $f_p \uparrow$	Уменьшение	75
Пиндолол	57	6,2	3,5	300	ЭЗ-НЧС	70% печень 30% почки	Не изменяется при ВГ. ЦП: $Cl \downarrow$ слегка, усиливается почечная экскреция	Некоторое уменьшение при тяжелых поражениях	114
Празозин	97	1,3	3,0	450	КЗ	95% печень 5% почки	Нет данных; следует ожидать $t_{1/2} \uparrow$; $Cl \downarrow$; $f_p \uparrow$	Уменьшение	
Прокаинамид	15	2,2	3,0	600	—	45% печень 55% почки ацетилирование	$t_{1/2} \uparrow$; V_d ?; Cl ?; вероятно легкое уменьшение	Небольшое уменьшение	33

Препарат	Связывание с белками (%)	Объем распределения V_d (л/кг)	Период полувыведения $t_{1/2}$ (ч)	Клиренс Cl (мл/мин)	Класс	Элиминация почки / печень	Влияние патологии печени на фармакокинетику лекарств	Коррекция дозы	Литературные источники
Пропранолол	95	4,0	4,0	850	КЗ	> 95% печень < 5% почки	$t_{1/2} \uparrow$; $V_d \uparrow$; $Cl \downarrow \sim 60\%$; $f_p \uparrow$. Значит. снижение Cl_{int} . При ЦП кровотока-энзимозависим.	Уменьшение в зав-ти от тяжести поражения	19, 129, 185
Токаинид	10	3,0	13	150	ЭЗ	60% печень 40% почки	$t_{1/2} \uparrow$; $V_d ?$; $Cl \downarrow$	Уменьшение	120
Хинидин	85	3,0	6,0	330	КЗ	80% печень 20% почки	$t_{1/2} \uparrow$; $V_d \uparrow$; $Cl \rightarrow$; $f_p \uparrow$; Cl_{int} снижается значительно	Уменьшение	5, 128
Эналаприл	50	1,0	4,0	125	КЗ	Быстрый гидролиз до акт. эналаприлата в печени; 60% экскр. с мочой.	$t_{1/2}$ эналаприлата C_{max} эналаприлата	Нет	11, 115
Эсмолол	55	1,2	0,15	310/кг	–	80% почки (быстрый гидролиз до неакт. продукта в крови)	Незначительное	Нет	22
Диуретики									
Буметанид	?	9,45	1,0	129	–	36% печень 64% почки	$t_{1/2} \uparrow$; $V_d \downarrow$; $Cl \downarrow$	Небольшое уменьшение	89
Гидрохлортиазид	95	1,5	2,5	480	–	< 10% печень > 90% почки	Нет данных; вероятно, незначительное, если не снижена функция почек	Нет	
Спиронолактон	98	–	20	–	ЭЗ-ЧС Внепеченочн. метаболизм.	> 85% печень < 15% почки	Явные изменения фармакокинетики отсутствуют; $t_{1/2} \rightarrow$	Нет	2, 146

Триамтерен	50	2,5	2,0	1000	КЗ	95% печень 5% почки	$Cl \downarrow; f_p \rightarrow;$ ождается $t_{1/2} \uparrow$	Уменьшение	173
Фуросемид	95	0,15	1,0	170	–	35% печень 65% почки	$t_{1/2} \uparrow$ или $\rightarrow;$ $V_d \uparrow$ или $\rightarrow;$ $Cl \rightarrow;$ $f_p \uparrow;$ изменение f_p компенсируется снижением Cl_{int} печени	Нет или небольшое уменьшение при тяжелых поражениях	40, 172, 174
Седативные/снотворные									
Амилобарбитал	60	1,2	21	35	ЭЗ-НЧС	> 95% печень < 5% почки	$t_{1/2} \uparrow;$ $V_d \rightarrow;$ $Cl \downarrow$ 55%; $f_p \uparrow$. Небольшие изменения если альбумин > 3,5 г/100 мл	Уменьшение	91
Гексобарбитал	47	1,2	6,0	232	ЭЗ-НЧС	> 99% печень < 1% почки	$t_{1/2} \uparrow;$ $V_d \rightarrow;$ $Cl \downarrow$ 62% (Cl снижается при ВГ и ЦП, $Cl \rightarrow$ при холестазах); $f_p \rightarrow$	Уменьшение при длительном применении	136
Диазепам	99	1,2	45	28	ЭЗ-ЧС	> 97% печень < 3% почки	$t_{1/2} \uparrow;$ $V_d \uparrow;$ $Cl \downarrow$ 50%; $f_p \uparrow$. ВГ и ЦП увеличивает $t_{1/2}$. Большой терапевтич. диапазон	Однократн. без изменен.; при длительном приеме - уменьшение	77, 92, 110
Лоразепам	90	1,3	12,0	53	ЭЗ-ЧС	> 98% печень < 2% почки интенсивная глюкуронизация	$t_{1/2} \uparrow;$ $V_d \uparrow;$ $Cl \rightarrow;$ $f_p \uparrow$. Ни ВГ, ни ЦП не меняют дозирование	Нет	79
Метогекситал	–	61	2,0	829	КЭЗ	> 90% печень < 10% почки	Нет данных; предполагается $Cl \downarrow;$ $t_{1/2} \uparrow$	Вероятно, уменьшение	
Мидазолам	–	1,3	1,6	624	КЗ	> 95% печень < 5% почки	$t_{1/2} \uparrow;$ V_d слегка $\uparrow;$ $Cl \downarrow$	Уменьшение	6, 85
Нитразепам	87	1,9	26	63	ЭЗ	> 99% печень < 1% почки в основном дезаминирование	$t_{1/2} \rightarrow;$ $V_d \rightarrow;$ $Cl \rightarrow;$ $f_p \uparrow$	Нет	67

Препарат	Связывание с белками (%)	Объем распределения V_d (л/кг)	Период полувыведения $t_{1/2}$ (ч)	Клиренс Cl (мл/мин)	Класс	Элиминация почки / печень	Влияние патологии печени на фармакокинетику лекарств	Коррекция дозы	Литературные источники
Оксазепам	90	1,6	6,0	140	ЭЗ-ЧС	> 99% печень < 1% почки интенсивная глюкуронизация	$t_{1/2} \rightarrow$; $V_d \rightarrow$; $Cl \rightarrow$; $f_p \rightarrow$. Ни ВГ ни ЦП достоверно не влияют	Нет	152
Пентобарбитал	65	1,0	30	30	ЭЗ-ЧС	99% печень < 1% почки	Нет данных; ождается $t_{1/2} \uparrow$; $Cl \downarrow$	Однократн. без изменен.; снижение при длительном применении	148
Примидон	19	0,86	17	41	–	60% печень 40% почки (у детей)	$t_{1/2} \rightarrow$; V_d слегка \uparrow ; Cl слегка \uparrow при гепатите	Нет	131
Темазепам	98	1,2	14	80	–	> 98% печень < 2% почки в основном глюкуронизация	$t_{1/2} \rightarrow$; $V_d \rightarrow$; $Cl \rightarrow$; $f_p \rightarrow$	Нет	111
Флумазенил	40	0,85	0,8	1201	КЗ	> 90% печень		Уменьшение ?	66
Хлордиазепоксид	96	0,3	12 зависит от возраста	20	ЭЗ-ЧС	> 99% печень < 1% почки	$t_{1/2} \uparrow$; $V_d \uparrow$; $Cl \downarrow$ 60%; $f_p \uparrow$. ВГ и ЦП оказывают влияние	Уменьшение	141, 142
Другие									
Алфентанил	90	0,28	1,5	200	КЭЗ	99% печень 1% почки	$t_{1/2} \uparrow$; $V_d \rightarrow$; $Cl \downarrow$; $f_p \uparrow$ (дозозависим.)	Уменьшение	38
Атракурий	–	0,16	0,33	385		Нofmann элиминация; аутометаболизм	$t_{1/2} \rightarrow$; $V_d \uparrow$; $Cl \rightarrow$; длительный $t_{1/2}$ метаболита	Уменьшение при длительном применении	177

Варфарин	99	0,20	23	8,0	ЭЗ-ЧС	99% печень 1% почки	$t_{1/2} \rightarrow$; $V_d \rightarrow$; $Cl \rightarrow$; $f_p \rightarrow$ ВГ не влияет, зависит от степени поражения	Нет; не применяется при заболеваниях печени	181
Дифенгидрамин	78	6,5	9,5	696	КЗ	> 98% печень < 2% почки	$t_{1/2} \uparrow$; $V_d \rightarrow$; свободный $Cl \downarrow$; общий $Cl \rightarrow$; $f_p \uparrow$	Уменьшение	94
Доксакурый	30	0,22	1,5	190	–	> 90% почки	Незначительное, если не снижена функция почек	Нет	27
Клофибрат	95	0,15	18,0	8	ЭЗ-ЧС	90% печень < 10% почки глюкурониз. метаболита	$t_{1/2} \rightarrow$; $V_d \uparrow$ слегка; $Cl \rightarrow$; $f_p \uparrow$. ВГ не изменяет Cl ; ЦП влияет на $Cl_{int} \downarrow 50\%$	Уменьшение при циррозе на 50%	46
Кофеин	31	0,54	6,0	63	ЭЗ-НЧС	95% печень 5% почки	$t_{1/2} \uparrow$ слегка; $V_d \rightarrow$; $Cl \downarrow 40\%$; $f_p \uparrow$; большой терапевтич. диапазон	Нет	30
Омепразол	95	0,35	0,75	550	КЗ	> 90% печень		Нет	140
Ранитидин	15	1,5	2,3	600	–	30% печень 70% почки	$t_{1/2} \rightarrow$; $V_d \rightarrow$; $Cl \rightarrow$ или \downarrow	Нет	99, 118
Сульфизоксазол	92	0,15	6,6	20	ЭЗ-ЧС	50% печень 50% почки	$t_{1/2} \rightarrow$; $V_d \uparrow$; $Cl \uparrow$; $f_p \uparrow$	Нет	25
Теofilлин	52	0,5	8,0	45	ЭЗ-ЧС	ацетилирование 91% печень 9% почки	$t_{1/2} \uparrow$; $V_d \rightarrow$ ЦП, \uparrow гепатит и холестаза; $Cl \downarrow 55\%$; $f_p \uparrow$. Малый терапевтический диапазон!	Уменьшение на 50%	161
Тиопентал	85	2,3	9,0	275	ЭЗ	> 99% печень < 1% почки	$t_{1/2} \rightarrow$; $V_d \rightarrow$; $Cl \rightarrow$; $f_p \uparrow$? Может потребоваться уменьшение	122

Препарат	Связывание с белками (%)	Объем распределения V_d (л/кг)	Период полувыведения $t_{1/2}$ (ч)	Клиренс Cl (мл/мин)	Класс	Элиминация почки / печень	Влияние патологии печени на фармакокинетику лекарств	Коррекция дозы	Литературные источники
Толбутамид	98	0,15	5,0	20,0	ЭЗ-ЧС	95% печень 5% почки	$t_{1/2}$ слегка ↑ или →; V_d →; Cl ↑; f_p ↑ Увеличение скорости элиминации при циррозе	Нет; не применяется при заболеваниях печени	167, 182
Фамотидин	17	1,1	3,3	430	–	70% почки (неизмен.) 30% печень	Незначительное, если не снижена функция почек	Нет	116
Фентанил	80	3,5	4,0	750	–	92% печень 8% почки	$t_{1/2}$ →; V_d →; Cl →	Нет	47
Хлорметиазол	64	0,12	7,0	1100	КЗ Замещ. витамин В	> 99% печень < 1% почки	$t_{1/2}$ ↑; V_d →; Cl ↓ 28%; f_p ↑;	Вероятно, нет необходимости	127
Циметидин	20	1,1	2,3	550	–	40% печень 60% почки	$t_{1/2}$ →; V_d ↑ или ↓ или →; Cl → или ↓; изменения f_p незначительны; прием препарата при ЦП может сопровождаться спутанностью сознания	Уменьшение при тяжелых поражениях	26, 45, 106

^a ВГ – вирусный гепатит; ЦП – цирроз печени; ЖКТ – желудочнокишечный тракт; КЗ – кровотокозависимые; КЭЗ – кровотокоэнзимозависимые; ЭЗ-ЧС – энзимозависимые чувствительные к связыванию; ЭЗ-НЧС – энзимозависимые нечувствительные к связыванию; КЗ-ЧС – кровотокозависимые чувствительные к связыванию.

ТАБЛ. 4.3. Рекомендации по коррекции доз препаратов у больных с патологией печени

<i>Степень изменения доз препаратов</i>	<i>Показания или условия</i>
Дозы не изменяются или изменения минимальны	<ol style="list-style-type: none"> 1. Легкое течение болезни 2. Интенсивная элиминация препарата почками и отсутствие почечной дисфункции 3. Элиминация посредством метаболических механизмов, сохранных при заболеваниях печени 4. Кратковременное применение энзимозависимых препаратов 5. Кратковременное применение кровотоко-энзимозависимых препаратов только в/в способом
Уменьшение дозы до 25%	<ol style="list-style-type: none"> 1. Отсутствие изменений чувствительности к лекарственным средствам 1. Печеночная элиминация не превышает 40% дозы; отсутствие почечной дисфункции 2. Введение кровотокозависимых препаратов в/в; значительные изменения связывания с белками отсутствуют 3. Однократное назначение кровотоко-энзимозависимых препаратов per os 4. Препараты с широким терапевтическим диапазоном
Уменьшение дозы более чем на 25%	<ol style="list-style-type: none"> 1. Влияние заболевания печени на метаболизм препаратов; длительное назначение медикаментов 2. Лекарства с узким терапевтическим диапазоном; значительное нарушение связывания с белками 3. Пероральное назначение кровотокозависимых препаратов 4. Выведение лекарственных средств почками; тяжелые расстройства функций почек 5. Изменение чувствительности к препаратам, обусловленное заболеванием печени

Литература

1. Abernethy D, Schwartz JB: Pharmacokinetics of calcium antagonists under development. *Clin Pharmacokinet* 15:1-14, 1988.
2. Abshagen U, Rennekamp H, Luszpinski G: Disposition kinetics of spironolactone in hepatic failure after single doses and prolonged treatment. *Eur J Clin Pharmacol* 11:169-176, 1977.
3. Acocella G, Bonollo L, Garimoldi M, Mainardi M, Tenconi LT, Hicolis FB: Kinetics of rifampin and isoniarid administered alone and in combination to normal subjects and patients with liver disease. *Gut* 13:47-53, 1972.
4. Adjepon-Yamoali KIC, Himmo J, Prescott LF: Cross impairment of hepatic drug metabolism in a patient with chronic liver disease. *Br Med J* 4:387-388, 1974.
5. Afifirne A, Reidenberg MM: The protein binding of some drugs in plasma from patients with alcoholic liver disease. *Fur J Clin Pharmacot* 8:267-269, 1975.
6. Allonen H, ziegler C, Kolte U: Midarolam kinetics. *Clin Pharmacci Titer* 30:653460,1981.
7. Alvin t Meltonse T, Hoyumpa A, Bush MT, Schenker S: The effect of liver disease in man on the disposition of phenobarbital. *J Pharmacel Exp Ther* 192:22~235, 1975.
8. Andreasen PB, Creisen C: Phenarone metabolism in patients with liver disease. *Fur J Clin Invest* 6:21-26, 1976.
9. Andreasen PB, Hatters L: Paracetamol (acetarninophen) clearance in patients with cirrhosis of the liver. *Acta Med Scand Sup;! 624:99405*, 1979.
10. Avant CII, Schenker S, Alford RH: The effect of cirrhosis on the disposition and elimination of clindarnycin. *Am J Dig Dis* 20:22~231, 1975.
11. Baba T, Murabayashi S, Toimyama T, Takebe K: The pharmacokinetics of enalapril in patients with compensated liver cirrhosis. *BrJ Clin Pharmacel* 29:765769, 1990.
12. Bass N, Wimarns R: Guide to drag dosage in hepatic disease. *Clin Phannacokinet* 15:3964,20, 1988.
13. Benjamin RS: Clinical pharmacology of adriamycin (NSC-123127). *Cancer Chemother Rep* 6:1~185, 1975.
14. Bircher J, Blankart II, Halpern A, Hacki W, Laissue L Preisig R: Criteria for assessment of functional impafrnment in patients with cirrhosis of the liver. *Fur J Clin Invest* 3:72~5, 1973.
15. Blaschke TE, Meffin PJ, Melmon K~ Rowland M: Influence of acute viral hepatitis on phenytoin kinetics and protein binding. *Clin Pharmacol Titer* 17:685691, 1975.
16. Boscia JA, Korzeniowski OM, Kobasa WV, Rocha H, Levison ME, Kaye V: Pharmacokinetics of cefoperazone in nonna] subjects and patients with hepatosplenic schistosorniasis. *J Antimicrob Chemother* 12:407410, 1983.
17. Boscia JA. Korzeniowski OM, Snepar II, Kobasa WV, Levison ME, Kaye V: Cetoperazone pharmacokinetics in normal subjects and patients with cirrhosis. *Antimicrob Agents Chernother* 23:385389, 1983.
18. Branch RA, James L Read AF: A study of factors influencing drug disposition in chronic liver disease, using the model drag (+~propranolol. *Br J Clin Pharmacol* 3:2~249, 1976.
19. Branch RA, Shand VG: Propranolol disposition in chronic liver disease: a physiological approach. *Clin Pharmacekinet I :2~279*, 1976.
20. Brodie MJ, Bcobis S: The effect of chronic alcoholic ingestion and alcoholic liver disease on binding of drugs to serum proteins. *Eur I Clin Pharnacol* 13:435438, 1978.
21. Brown N, Ho DHW, Fong KL, Bogerd L, Maksymiuk A, Bolivar R, Fainstein V, Bodey GP: Effects of hepatic function on vancomycin dinical pharmacology. *Antimicrob Agents Chamother* 23:60~609, 1983.

22. Buchi KN, Rollins DE, Tolman KG, Achari R, Dtissel D, Hulse JD: Pharmacokinetics of esmolol in hepatic disease. *J Gun Phannacol* 27:884, 1987.
23. Burnett DA, Barak AJ, Turns DJ, Sorrell MF: Altered elimination of antipyrine in patients with acute viral hepatitis. *Gut* 17:341, 1976.
24. Calvo Mv, Dominguez-Gil A, Macias JG, Dietz JL: Naproxen disposition in hepatic and biliary disorders. *Intl Clin Phannacol Ther Toxicol* 18:242-246, 1980.
25. Cello JP, Cie S: Binding and disposition of sulfisoxazole in alcoholic cirrhosis. *I Pharmacokint't Bioptan'* 13:1-12, 1985.
26. Cello P, Cie J: Cimetidine disposition in patients with Laennec's cirrhosis during multiple dosing therapy. *EUT I Clin Pharmacol* 25:22-229, 1983.
27. Cook DR, Freeman J, Lal A, Robertson K, Kang Y, Stiller II, Aggarwal S, Abou-Donia M, Welch R: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of doxorurium in normal patients and in those with hepatic or renal failure. *Anesth Anaig* 72:14-150, 1991.
28. Cotting L Reichen J, Kutz K, Laplanche R, Nuesch E: Pharmacokinetics of isradipine in patients with chronic liver disease. *Eur I Clin Phannacol* 38:599-603, 1990.
29. Daneshmend TK, Homeida M, Kaye CM, Elarnin AA, Roberts CJC: Disposition of oral metronidazole in hepatic cirrhosis and in hepatosplenic schistosomiasis. *Gut* 23:807-813, 1982.
30. Desmond PV, Patwardhan RV, Johrsson RF, Schenker S: Impaired elimination of caffeine in cirrhosis. *Dig Di' Sc* 25:19-197, 1980.
31. D'Incalci M, Rossi C, Zucchetti M, Uoso R, Cavalli F, Mangioni C, Williams Y, Sessa C: Pharmacokinetics of etoposide in patients with abnormal renal and hepatic function. *Cancrr Res* 46:25-2571, 1986.
32. Doshi J, Luisada-Gppe A, Leevy CM: Microsomal pentobarbital hydroxylase activity in acute viral hepatitis. *Proc Soc Exp Biol Me~* 140:492-495, 1975.
33. duSoinch P, Efill S: Metabolism of procainamide and p-aminobenzoic acid in patients with chronic liver disease. *Clin Pharmacol Ther* 22:58-595, 1977.
34. El-Raghy I, Back DJ, Gsman F, Nafeh MA, Orme M L'E: The pharmacokinetics of antipyrine in patients with graded severity of schistosomiasis. *Br I Clin Phannacol* 20:31-316, 1985.
35. FarreU G, Baird-Lambert 3, Cvejic 3, Buchanan N: Disposition and metabolism of metronidazole in patients with liver failure. *Hepatology* 4:722-726, 1984.
36. Farrell GC, Cooksley WGE, Hart P, Powell LW: Drug metabolism in liver disease. Identification of patients with impaired hepatic drug metabolism. *Gastroenterology* 75:5-588, 1978.
37. Farrell GC, Cooksley WGE, Powell LW: Drug metabolism in liver disease: activity of hepatic microsomal metabolizing enzymes. *Clin Pharmacol Ther* 26:483-492, 1979.
38. Ferrier C, Marty 3, Bouffard I', Haberer P, Levron JC, Duvaldestin P: Alfentanil pharmacokinetics in patients with cirrhosis. *Anesthesiology* 62:480-484, 1985.
39. Forrest JAH, Finlayson NDC, Adjepon-Yamoah KK, Prescott LF: Antipyrine, paracetamol, and lidocaine elimination in chronic liver disease. *Br Med J* 1:13-1387, 1977.
40. Fuller R, Hoppel C, Ingalls ST: Furosemide kinetics in patients with hepatic cirrhosis with ascites. *Clin Pharmacol Ther* 30:461-467, 1981.
41. Celman CR, Rumack BH: DRUGDEX⁵ Information System. Micromedex, Inc., Denver, CO.
42. Giacornini ICM, Giacomini JC, Gibson TP, Levy G: Propoxyphene and norpropoxyphene plasma concentrations after oral propoxyphene in cirrhotic patients with and without surgically constructed portacaval shunt. *Clin Pharmacol Ther* 28:417-424, 1980.
43. Giargcau AJ, Chalmers TC: The natural history of cirrhosis. I. Survival with esophageal varices. *N Engl J Med* 268:469-473, 1963.

44. Goldberg D, Brown D: Advances in the application of biochemical tests to diseases of the liver and biliary tract: their role in diagnosis, prognosis, and the elucidation of pathogenetic mechanisms. *Clin Biochem* 20:127-148, 1987.
45. Grantien A, Jameson S, Lbof L, Tynstrim J, Lindstrb.m B: Pharmacokinetics of cimetidine in advanced cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol* 26:347-355, 1984.
46. Groszman R, Kotelansci B, Khatri IM, Cohn JN: Quantitation of portasystemic shunting from the splenic and mesentetic beds in alcoholic liver disease. *Am J Med* 53:71~722, 1972.
47. Haberer P Schoeffler P, Couderc E, Duivaldestin P: Fentanyl pharmacokinetics in anaesthetized patients with cirrhosis. *Br J Anaesth* 54:1267-1270, 1982.
48. Hall KW, Nightingale CH, Gibaldi M, Nelson E, Bates TR, Disanto AR: Pharmacokinetics of erythromycin in normal and alcoholic liver disease subjects. *J Clin Pharmacol* 22:321-325, 1982.
49. Hande KR, Wedlund PJ, Noone RM, Wilkinson GR, Greco PA, Wolff SN: Pharmacokinetics of high-dose etoposide (VP-16-213) administered to cancer patients. *Cancer Res* 44:379382, 1984.
50. Helleberg L: Clinical pharmacolcinetics of indomethacin. *Clin Pharmacokinet* 6:24~258, 1981.
51. Hinthotn DR, Baker LH, Romig DR, Hassanien K, Liu C: Use of clindamycin in patients with liver disease. *Antimicrob Agents Chemother* 9:49~501, 1976.
52. Hoffman TA, Cestero R, Bullock WE: pharmacodynamics of carbenicillin in hepatic and renal failure. *Ann Intern Med* 73:17~78, 1970.
53. Homeida M, Jackson L, Roberts CJC: Decreased first-pass metabolism of labetalol in chronic liver disease. *Br Med J* 2:104~1050, 1978.
54. Homeida M, Roberts CJC, Halliwell M, Read AE, Branch RA: Antipyrine clearance per unit volume liver: an assessment of hepatic function in chronic liver disease. *Gut* 20:596601, 1979.
55. Horn T, Christofferson F, Henisosen JH: Alcoholic liver injury: defenestration in noncirrhotic live~a scarung electron microscopic study. *Hepatology* 7:7782, 1987.
56. Howden C, Birnie G, Brodie M: Drug metabolism in liver disease. *Pharmacol Ther* 40:439474, 1989.
57. Hoyumpa A, Schenker S: Is glucuronidation truly preserved in patients with liver disease? *Hepatology* 13(4):7~795, 1991.
58. Huet P, Lelorier J: Effects of smoking and chronic hepatitis B on lidocaine and indocyanine green kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 28:20~215, 1980.
59. Huet P-M, Goresky CA, Villeneuve J-P Marleau D, Lough JO: Assessment of liver microcirculation in human cirrhosis. *J Clin Invest* 70:12~244, 1982.
60. Huet P-M, Pomier-Layrargues G, Villeneuve J-P, Varin F, Viallet A: Intrahepatic circulation in liver disease. *Semin Liver Dis* 6:277-216, 1986.
61. Huet P-M, Villeneuve I-P, Pomierlayrargues G, Marieau D: Hepatic circulation in cirrhosis. *Clin Gastroentero~* 14:15~168, 1985.
62. Huet ?-M, Villeneuve J-P: Determinants of drug disposition in patients with cirrhosis. *Hepatology* 3(6):91~918. 1983.
63. Humphrey Mi, Jevons S, Tarbit ML': Pharmacokinetic evaluation of UK49,858, a metabolically stable triazole antifungal drug, in animals and humans. *Antimicrob Agents Chemother* 28:648653, 1985.
64. Ishizaki T, Chiba K, Sasaki T: Antipynne clearance in patients with Cilbert's syndrome. *FurJ Clin Pharmacol* 27:297-302, 1984.
65. Iqbal S Vickers C, Elias F: Vrug metabolism in end-stage liver disease: in vitro activities of some phase I amd phase H enzymes.! *Hepatol* 11:3742, 1990.

66. Janssen U, Walker S, Maier K, von Calsberg U, Klotz U: Flumarenil disposition and elimination in cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther* 46:317-323, 1989.
67. Jochemsen II, Van Beusekom BR, Spoolstra P, Janssens AR, Breimer DD: Effect of age and liver cirrhosis on the pharmacokinetics of nitrazepam. *BrJ Clin Pharmacol* 15:29~30Z 1983.
68. Johannessen SL, Cerna M, Bakice J, Strandjord RE, Morselli PL: CSF concentrations and serum protein binding of carbamazepine and carbamazepine-IOgl-epoxide in epileptic patients. *BrJ Clin Pharmacol* 3:57~582, 1976.
69. Julal RP, VanThiel VH, Vitteck LW, Albert KS, Smith RB: Ibuprofen and sulindac kinetics in alcoholic liver disease. *Clin Pharmacol Ther* 34:1~109, 1983.
70. Juma ED: Effect of liver failure on the pharmacokinetics of cyclophosphamide. *Eur J Clin Pharmacol* 26:591-593, 1984.
71. Kawal S, Ichikawa V, Homma M: Differences in metabolic properties among cortisol, prednisolone, and dexamethasone in liver and renal diseases. Accelerated metabolism of dexamethasone in renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 60:848-854, 1985.
72. Kenny MT, Strates B: Metabolism and pharmacokinetics of the antibiotic rifampin. *Drug Metab Res* 12:159-218, 1981.
73. Kirch W, Olrrthaus FE, Vylewia P, Pabst L, Storstein L: Bioavailability and elimination of digitoxin in patients with hepatorenal insufficiency. *Am Heart J* 111:32~329, 1986.
74. Kirch W, Schafer-Korting M, Mutschler E, Olrrthaus FE, Braun W: Clinical experience with atenolol in patients with chronic liver disease. *J Clin Pharmacol* 23:171-177, 1983.
75. Kleinbloesem CH, van Harten J, Wilson JPH, Vanhof M, van Brummelen P, Breimer DV: Nifedipine: kinetics and hemodynamic effects in patients with liver cirrhosis after intravenous and oral administration. *Clin Pharmacol Ther* 40:21-28, 1986.
76. Klinger EL, Vasmonde CA, Vaamonde LS, Lancestremere RC, Morosi HJ, Frisch E, Papper S: Renal function changes in cirrhosis of the liver. *Arch Intern Med* 125:1010-1015, 1970.
77. Klote U, Antonin KH, Brugel H, Bieck PR: Disposition of diazepam and its major metabolite desmethyldiazepam in patients with liver disease. *Clin Pharmacol Ther* 21:430-436, 1977.
78. Klotz U, Fischer C, Muller-Seydlitz P, Schulz J, Mueller WA: Alterations in the disposition of differently cleared drugs in patients with cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther* 26:221-227, 1979.
79. Kraus JW, Vesmond PV, Marshall JP, Johnson RF, Schenker S, Wilkinson CR: Effects of aging and liver disease on disposition of lorazepam. *Clin Pharmacol Ther* 24:411-419, 1978.
80. Krausz V, Zylber-Katz E, Levy M: Antipyrine clearance and its correlation to routine liver function tests in patients with liver disease. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 18:253-257, 1980.
81. Kroboth PV, Brown A, Lyon JA, Kroboth FJ, Juhl RP: Pharmacokinetics of single dose erythromycin in normal and alcohol liver disease subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 21:13~140, 1982.
82. Levy C: Effect of plasma protein binding of drugs on duration and intensity of pharmacological activity. *J Pharm Sci*: 65:12~1265, 1976.
83. Lewis CP, Jusko WI: Pharmacokinetics of ampicillin in cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther* 18:475-484, 1975.
84. Lima II, Boudoulas H, Blanford M: Concentration-dependence of disopyramide binding to plasma protein and its influence on kinetics and dynamics. *J Pharmacol Exp Ther* 219:741-747, 1981.

85. Ma~ilchrist AJ, Birnie CC, Cook A, Scobie C, Murray T, Waskinson C, Brodie MJ: Phannacokinetics and phannacodynamics of intravenous midazolam in patients with severe alcoholic cirrhosis. *Cut* 27:190195, 1986.
86. MacLeod CM, Bartley EA, Payne IA, Hudes E, Vernarn K, Devim RC: Effects of cirrhosis on kinetics of arteonam. *Antimicrob Agents Clirmofiler* 26:493497, 1984.
87. Mak KM, Lieber CS: Alterations in endoihelial fenestrations in liver sinusoids of baboons fed alcohol: a scaming electron microscopic study. *Hepatology* 4:386391, 1984.
88. Malini Pt, Sad F, Dal Monte PR. Crepioni A, Boschi S, Ambrosioni E: Effeci of chronic liver disease on plasma levels and metabolism of digoxin and betamethyl digoxin. *Inf I Clin Pharmacol Res* 1:21-27, 1982.
89. Marcantonio LA, Auld WHR, Murdock WR, Purohit II, Skellern CC, Howes CA: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of the diuretic burnetanide in hepatic and renal disease. *Br I Clin Pharmacol* 15:24~252, 1983.
90. Marshall JP, Salt WB, Elam RO, Wilkinson CII, Schenker S: Disposition of nafdllin inpatients with cirrhosis and extrahepatic biliacy obstruction. *Gastroenterology* 73:13881392,1977.
91. Mawer CE, Miller NE, Turnberg LA: Metabolism of arnylobarbitone in patients with chronic liver disease. *Br I Pharmacol* 44:549-560, 1972.
92. M&onnell 'B, Curry SH, Davis M, Williams R: Clinical effects and metabolism of diareparn in patients with chronic liver disease. *Clin Sc* 63:7560, 1982.
93. Mehta MU, Venkataramanan R, Burckart CJ, Ptachcinslci RI, Yang St, Cray JA, Van Thiel DH, Starzl TE: Antipyrine kinetics in liver disease and liver transplantation. *Clin Pharmacol Ther* 39:372-377,1986.
94. Meredith CC, Christian CV Jr, Jolnnsn IW, Madhavan SV, Schenker S: Viphenhydramine disposition in chronic liver disease. *Clin Pharmacol Ther* 35:474479, 1984.
95. Meyer B, Lao H, Bargetzi M, Renner II, Stalder C: Cuantitation of intrinsic drug-metabolizing capacity in human liver biopsy specimens: support for the intacthepatocyte theory. *Hepatology* 13(3):475481, 1991.
96. Miguet J-P, Vuitton V, Veschamps J-P, Allemand H, Joanne C, Bechtel P, Carayon P: Cholestasis and hepatic drug metabolism: comparison of metabolic clearance rate of anti-pyrine in patients with intrahepatic or extrahepatic cholestasis. *Dig Via Sc* 26:718722, 1981.
97. Montay C, Caillot J: Pharmacokinetics of fluoroquinolones in hepatic failure. *J An-fimicrob Chrmothrr* 26(suppl B):6147, 1990.
98. Moreau L, Vurand H, Bidet P: Cefotaxime concentrations in ascites. *I Antisocrob Chernother* 6(suppl A):121-122, 1980.
99. Morichau.Beauchant M, Houin C, Mavier P, Alexandre C, Dhumeaux V: Pharmacolcinetics and bioavailability of ranitidine in normal subjects and cirrhotic patients. *Dig Via Sc* 31:11~118, 1986.
100. Narang APS, Vatta DV, Nath N, Mathur VS: Impairment of hepatic drug metabolism in patients with acute viral hepatitis. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 7:25%258, 1982.
101. Narang APS, Dana VV, Nath N, Mathur VS: Pharmacokinetic study of chioramphenicol in patients with liver disease. *Eur I din Pharmacel* 20:479483, 1981.
102. Narang APS, Kaur U, Bambecy P: Drug metabolism and liver disease in India. *Drug Metab Rev* 23:6581, 1991.
103. Naranjo CA, Busto U, Janecek E, Ruiz I, Roach CA, Kaplan K: An intensive drug monitoring study suggesting possiNe dinical irrelevance of impaired drug disposition in liver disease. *Br J Clin Pharmacol* 15:451458, 1983.
104. Narano CA, Busto U, Mardones R: Adver,se drug reactions in liver cirrhosis. *Fur I Clin Pharmacol* 13:429434, 1978.

105. Neal EA, Meffin Pt Gregory PB, Blascnke TE: Enhanced bioavailability and decreased clearance of analgesics in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 77:96102, 1979.
106. Nelson DC, Avant CR, Speeg Jr KV, Hoyumpa Jr AM, Schenker S: The effect of cimetidine on hepatic drug elimination in cirrhosis. *Hematology* 5:30~309, 1985.
107. Novick DM, Kreek MJ, Arns PA, Lao LL, Yancovitz SR, Celb AM: Effect of severe alcoholic liver disease on the disposition of methadone in maintenance patients. *Alcoholism* 9:349354, 1985.
108. Novick DN, Kneek MJ, Fanizza AM, Yancovitz SR, Celb AM, Stenger RJ: Methadone disposition in patients with chronic liver disease. *Clin Pharmacol Ther* 30:35~362, 1981.
109. Oclis HR, Creenbiaff DJ, Bodem C, Dengler HJ: Disease-related alterations in cardiac glycoside disposition. *Clin Pharmacokinetics* 7:434A51, 1982.
110. Ochs HIR, Creenbian DJ, Eckardt B, Harmatz JS, Shader RI: Repeated diazepam dosing in cirrhotic patients: accumulation and sedation. *Clin Pharmacol Ther* 33:471476, 1983.
111. Ochs RB, Creenblan DJ, Verburg J, Ochs B, Matlis R: Temazepam clearance is unaltered in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 81:~~, 1986.
112. Cellenich M, Burdeiski M, Tautz Flu, Schulz M, &hrnidi Ew, Henrmann H: Lidocaine metabolite formation as a measure of liver function in patients with cirrhosis. *Ther Drug Monit* 12:219226, 1990.
113. Ohashi K, Tsunoo M, Tsuneoka K: Pharmacokinetics and protein binding of cefazolin and cephalothin in patients with cirrhosis. *J Antimicrob Chemother* 17:347-351, 1986.
114. Obahaus ER, Milnich U, Meier J: Elimination of pindolol in liver disease. *Eur J Clin Pharmacol* 22:247-251, 1982.
115. Obrushi A, Tsuboi Y, Ishizaki T, Kubota K, Ohno T, Yoshida H, Kanezalci A, Tanaka T: Kinetics and dynamics of enalapril in patients with liver cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther* 45:657465, 1989.
116. Ohnishi K: Effects of hepatic disease on the pharmacokinetics of famotidine and effects of famotidine on hepatic hemodynamics and peptic ulcer. *Hepatogastroenterology* 37:610, 1990.
117. Okolicsanyi L, Venuti M, Orlando B, Xerri L, Pugina M: Pharmacokinetic studies of cefuroxime in patients with liver cirrhosis. *Arzneimittelforschung* 7:777-782, 1982.
118. Okolicsanyi L, Venuti M, Strazzabosco M, Orlando K, Nassuato C, Ieramolò RM, Tirussi R, Muraca M, Pastorino AM, Castelli C: Oral and intravenous pharmacokinetics of ranitidine in patients with liver cirrhosis. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 22:329332, 1984.
119. Olsen CD, Bennett WM, Potter CA: Morphine and phenytoin binding to plasma proteins in renal and hepatic failure. *Clin Pharmacol Ther* 17:677684, 1976.
120. Oltmarms D, Pottage A, Endell W: Pharmacokinetics of tocainide in patients with combined hepatic and renal dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 25:787-790, 1983.
121. Orrego H, Medline A, Blendis LM, Rankin JG, Kreaden DA: Collagenisation of the Disse space in alcoholic liver disease. *Gut* 20:673679, 1979.
122. Pandele C, Chauv F, Salvadori C, Farinotti M, Duvaldestin P: Thiopental pharmacokinetics in patients with cirrhosis. *Anesthesiology* 59:12~126, 1983.
123. Pasko MT, Beam IR, Speoner JA, Camara DS: Safety and pharmacokinetics of ceftazidime in patients with chronic hepatic dysfunction. *J Antimicrob Chemother* 15:365374, 1985.
124. Patwarcihan R, Johnson R, Sheehan L, Desmond P, Wilkinson C, Hoyumpa A, Branch R, Schenker S: Morphine metabolism in cirrhosis. *Gastroenterology* 80:1344, 1981.

125. Patwardhan RV, Johnson RF, Hoyumpa A, Sheehan p, Desmond PV, Wilkinson CR, Branch RA, Schenker S: Normal metabolism of morphine in cirrhosis. *Castroenterology* 81:10061011, 1981.
126. Pearson RM, Breckenridge AM: Renal function, protein binding and pharmacological response to diazoxide. *Br J Clin Pharmacol* 3:16~175, 1976.
127. Pentikainen Pt Neuvonen Pt Jostell K-C: Pharmacokinetics of chiormethiazole in healthy volunteers and patients with cirrhosis of the liver. *Fur J Clin Pharmacol* 17:275284, 1980.
128. Perez-Mateo M, Erill S: Protein binding of salicylates and qulnidine in plasma from patients with renal failure, chronic liver disease and chronic respiratory insufficiency. *Fur J Clin Pharmacol* 11:225231, 1977.
129. Pessayre D, Lebrec D, Descatoire V, Peignoux M, Benhamou J-P: Mechanism for reduced drug clearance in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 74:565571, 1978.
130. Pirtiaho HL Sotaniemi EA, Ahlqvist J, Pilkanen U, Peliconen RO: Liver size and indices of drug metabolism in alcoholics. *Fur J Clin Pharmacol* 13:6167, 1978.
131. Pisani F, Perruca E, Primerano C, D'Agostino AA, Petrelli RM, Fano A, Oteri C, Di Pern R: Singledose kinetics of primidone in acute viral hepatitis. *Fur J Clin Pharmacol* 27:465469, 1984.
132. Pond SM, Tong T, Benowitz NL, Jacob P: Enhanced bioavailability of pethidine and pentazocine in patients with cirrhosis of the liver. *Aust N Z J Med* 10:515519, 1980.
133. Pond SM, Tong T, Benowitz NL, Jacob P, Iligod J: Presystemic metabolism of meperidine to normeperidine in normal and cirrhotic subjects. *Clin Pharmacol Ther* 30:1~188, 1981.
134. Pozzi E, Menghini P: Blood levels of rifampicin in liver diseases. *IntJClin Pharmacol* 10:4449, 1974.
135. Regardh C-G, Jordo L, Ervik M, Lundborg P, Olsson R, Ronn O: Pharmacokinetics of metoprolol in patients with hepatic cirrhosis. *Clin Pharmacokinet* 6:37~388, 1981.
136. Richter E, Breimer DD, Zilly W: Disposition of hexobarbital in intra- and extrahepatic cholestasis in man and the influence of drug metabolism-inducing agents. *Fur J Clin Pharmacol* 17:197-202, 1980.
137. Iling-Larsen H: Renal blood flow in cirrhosis: relation to systemic and portal haemodynamics and liver function. *Scand J Clin Lab Invest* 37:635642, 1977.
138. Ring-Larsen H, Birger H, Hennksen JR, Christensen NJ: Sympathetic nervous activity and renal and systemic hemodynamics in cirrhosis: plasma norepinephrine concentration, hepatic extraction, and renal release. *Hepatology* 2:306310, 1982.
139. Ring-Lar'sen H, Hennksen 'H: Pathogenesis of ascites formation and hepatorenal syndrome: humoral and hemodynamic factors. *Semin Liter Dis* 6:341-352, 1986.
140. Rinetti M, Regazzi ME, Villani P, Tizzoni M, Sivelli R: Pharmacokinetics of omeprazole in cirrhotic patients. *Arzneimittelforschung* 41(Ij):420422, 1991.
141. Roberts MS, Rumble RH, Wanwimolrak S, Thomas D, Brooks PM: Pharmacokinetics of aspirin and salicylate in elderly subjects and in patients with alcoholic liver disease. *Fur 7 Clin Pharmacol* 25:2534261, 1983.
142. Robinson Jr). Whitney HAK Jr, Cuisti DL, Morgan DD, Mendenhall CL: The absorption of intramuscular chlordiazepoxide (Librium) in patients with severe alcoholic liver disease. *IntJ Clin Pharmacol Ther Toxicol* ~:433438, 1983.
143. Roos F, Zysset T, Reichen J: Differential effect of biliary and micronodular cirrhosis on oxidative drug metabolism. *Biochem Pharmacol* 41(10):151~1519, 1991.
144. Rowland M, Benet LZ, Graham GG: Clearance concepts in pharmacokinetics. *J Pharmaref Biopharm* 1:12~136, 1973.
145. Ruhnke M, Trautmann M, Borner K, Hopfenmuller W: Pharmacokinetics of ciprofloxacin in liver cirrhosis. *Chemotherapy* 36:38~391, 1990.

146. Sadee W, Schroder R, Leitner E, Dagcioglu M: Multiple dose kinetics of spironolactone and canrenoate-potassium in cardiac and hepatic failure. *Fur I Clin Pharmacol* 7:19~200, 1974.
147. Schoene B, IFleischmann RA, Remmer H: Determination of drug metabolizing enzymes in needle biopsies of human liver. *Fur I Clin Pharmacol* 4:6573, 1972.
148. Sessions JT, Minkel HP, Bullard JC, Ingelfinger FJ: The effect of barbiturates in patients with liver disease. *J Gun fnz'e~f* 33:11161127, 1954.
149. Shear L, K'einerman L Gabuzda GJ: Renal failure in patients with cirrhosis of the liver. *Am J Med* 39:1~198, 1965.
150. Shoeman DW, Marnoff DL: Diphenylhydantoin potency and plasma protein binding. *I Pharmacol Exp Ther* 195:84~86, 1975.
- 1~. Shreeve WW, Shoop JD, Ott DG, McInteer BILL: Test for alcoholic cirrhosis by conversion of ¹⁴C- or ¹³C-galactose to expired CO₂. *Gastroenterology* 71:9~101, 1976.
152. Shull HI, Wilkinson GR, Johnson R, Schenker S: Normal disposition of oxazepam in acute viral hepatitis and cirrhosis. *Ann Intern Med* 84:420425, 1976.
153. Siegers C-P, Olinisons D, Younes M: Effect of alcohol and chronic liver disease on the metabolic disposal of paracetamol in man. *Htpatogastreenterology* 28:304, 1981.
154. Sloan TP, Lancaster R, Shah RR, Idle JR, Smith RL: Genetically determined oxidation capacity and the disposition of debtisoquine. *Br J Clin Pharmacol* 15:4434450, 1983.
155. Somogyi A, Albrechi M, KIjens G, Schafer K, Eichelbaum M: pharmacokinetics, bloavailability and ECG response of verapamil in patients with liver disease. *Br J Clin Pharmacol* 12:5140, 1981.
156. Sonne J, Andreasen PB, Loft S, Dossing M, Andreasen F: Glucoronidation of oxazepam is not spared in patients with hepatic encephalopathy. *Hepatology* 11(6):951-956, 1990.
157. Sotaniemi FA, Luoma PV, Jarvensiva PM, Sotaniemi KA: Impairment of drug metabolism in polycystic non~parasitic liver disease. *Br I Clin Pharmacol* 8:331-335, 1979.
158. Sotaniemi EA, NiemaJa 0, Risteli L, Stenb~ack F, Pelkonen RO, Lalitela JT, Risteli J: Fibrotic process and drug metabolism in alcoholic liver disease. *Clin Pharmacol Ther* 40:4655, 1986.
159. Sotaniemi EA, Pelkonen RO, Puukka M: Measurement of hepatic drug-metabolizing enzyme activits in man. *Fur I Clin Pharmacol* 17:267-274, 1980.
160. St. Peter L Awni W: Quantifying hepatic function in the presence of liver disease with phenazone (antipyrine) and its metabolites. *Clin Pharmacokinet* 20(1):50~5, 1991.
161. Staib AH, Schuppan D, Lissner R, Zilly W, Boonhard GV, Richter E: Pharmacokinetics and metabolism of theophylline in patients with liver diseases. *Int I Clin Pharmacol Ther Toxicol* 18:5()(~502, 1980.
162. Stoeckel K, Tuerk H, Trueb V, McNamara PJ: Single~dose ceffriaxone kinetics in liver insufficiency. *Clin Pharmacol Ther* 36:5()(~509, 1984.
163. Syrota A, Paraf A, Gaudebout C, Desgrez A: Sigruficance of intra- and extrahepatic portasystemic shunting in survival of cirrhotic patients. *Dig Dis Sri* 26:87~85, 1981.
164. Syrota A, Vinot J-M, Paraf A, Roucayrol JC: Scintillation splenoportography: hemodynamic and morphological study of the portal circulation. *Gastroenterology* 71 :652~59, 1976.
165. Taburet A-M, Naveau S, Zorza G, Colin J-N, Deifraissy J-F, Chaput 3-C, Singlas E: Phanmacokinetics of zidovudine in patients with liver cirrhosis. *Clin Pharmacol The"* 47:731-739, 1990.
166. Teunissen MWF, Sposlstra P, Koch CW, Weeds B, Van Duyn W, Janssens AR, Breinaer DD: Antipyrine clearance and metabolite formation in patients with alcoholic cirrhosis. *Br I Clin Pharmacol* 18:707-715, 1984.

167. Thiessen II, Sellers EM, Denbeigh P, Dolman L: Plasma protein binding of diazepam and tolbutamide in chronic alcoholics. *J Clin Pharmacol* 16:34~351, 1976.
168. Thomson PD, Melmon KL, Richardson JA, Cohn K, Steinbrunn W, Cudihee R, Rowland M: Lidocaine pharmacokinetics in advanced heart failure, liver disease, and renal failure in humans. *Ann Intern Med* 78:4~508, 1973.
169. Thomson PD, Rowland M, Melmon KL: The influence of heart failure, liver disease, and renal failure on the disposition of lidocaine in man. *Am Heart J* 82:417421, 1971.
170. Tschang C, Steiner JA, Hignite CE, Iluftinan DH, Azarnoff DL: Systemic availability of lidocaine in patients with liver disease (abstract). *Clin Res* 25:609A, 1977.
171. Unbe M, SummersJull WHL Go VLW: Comparative serum prednisone and prednisolone concentrations following administration to patients with chronic active liver disease. *Clin Pharmacokinet* 7:452~59, 1982.
172. Verbeeck RK, Patwarahan RV, Villeneuve J-P, Wilkinson GR, Branch RA: Furosemide disposition in cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther* 31:71~725, 1982.
173. Villeneuve J-P, Rocheleau P, Raymond G: Tnamterene kinetics and dynamics in cirrhosis. *Cha Pharmacol Ther* 35:831~37, 1984.
174. Villeneuve J-P, Verbeeck RK, Wilkinson GR, Branch RA: Furosemide kinetics and dynamics in patients with cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther* 40:1~20, 1986.
175. Wagner VT, Heydrich D, Bantels H, Hohorst HI: The influence of damaged liver parenchyma, renal insufficiency and hemodialysis on the pharmacokinetics of cyclophosphamide and its activated metabolites. *Arzneimittelforschung* 30:15881592, 1980.
176. Wallace S, Brodie I'll: Decreased drug binding in serum from patients with chronic hepatic disease. *Eur J Clin Pharmacol* 9:429432, 1976.
177. Ward S, Weatherley BC: Pharmacokinetics of atracurium and its metabolites. *Br J Anaesth* 58:6~10S, 1986.
178. Wilkinson GR: The effects of liver disease and aging on the disposition of diazepam, clilordiazepoxide, oxazepam and lorazepam in man. *Acta Psychiatr Scand* 274:561-573, 1978.
179. Wilkinson GR, Shand DG: A physiological approach to hepatic drug clearance. *Clin Pharmacol Ther* 18:377-390, 1975.
180. Williams RL: Drug administration in hepatic disease. *N Engl J Med* 309(26):16161622, 1983.
181. Williams RL, Blaschke TF, Meffin PJ, Melman KL, Rowland M: Influence of viral hepatitis on the disposition of two compounds with high clearance: lidocaine and indocyanine green. *Clin Pharmacol Ther* 20:29~299, 1976.
182. Williams RL, Blaschke TF, Meffin PJ, Melmon KL, Rowland M: Influence of acute viral hepatitis on disposition and plasma binding of tolbutamide. *am Pharmacol Ther* 21:301-309, 1977.
183. Williams RL, Schary WL, Blaschke ~F, Meffin PJ, Melmon KL, Rowland M: Influence of acute viral hepatitis on disposition and pharmacological effect of warfarin. *Clin Pharmacol Ther* 20:9(~97, 1976.
184. Williams RL. Upton RA, Cello JP, Jones RM, Blitstein M, Kelly J, Nierenburg D: Naproxen disposition ~ patients with alcoholic cirrhosis. *E~r J Clin Pharmacol* 27:291~296, 1984.
185. Wood AU, Koruhauser DM, Wilkinson Gli, Shand IDG, Branch RA: The influence of cirrhosis on steady-state blood concentrations of unbound propranolol alter oral adnistration. *Cun Pharmacokinet* 3A7~487, 1978.
186. Woodcock BG, Rietbrock I, Volrringer HF, Rietbrock N: Verapanill disposition in liver disease and intensive care patients: kinetics, clearance and apparent blood flow relationships. *Clin Pharmacol Ther* 29:27-34, 1981.

Фармакотерапия заболеваний легких^a

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

Аэрозольные β_2 -адреномиметики являются препаратами выбора в лечении острого бронхоспазма. Широкий терапевтический диапазон этих препаратов позволяет применять первые три дозы через каждые 20 минут, а в тяжелых случаях повторять затем каждый час (1). Повторные ингаляции усиливают терапевтический эффект β -адренергических стимуляторов, поскольку расширение бронхов улучшает проникновение аэрозоля (2). Также применяется длительная ингаляция (3), эффективность которой уже доказана.

У большинства пациентов с приступом бронхоспазма, особенно если сужение дыхательных путей обусловлено спазмом, а не отеком слизистой оболочки, можно достигнуть успеха при применении аэрозольных β_2 -агонистов в течение первого часа (4). В схему начального лечения тяжелого бронхоспазма не следует включать внутривенное введение аминофиллина, поскольку в комбинации с симпатомиметиками он не дополняет и не усиливает их эффект, но в то же время может усилить токсичность ингалируемых β -адренергических стимуляторов (5, 6). У пациентов с тяжелым бронхоспазмом (максимальная скорость выдоха (МСВ) < 100 л/мин) одним из слагаемых терапии должно быть внутривенное введение стероидов.

Астматическим статусом называют ситуацию, когда при проведении начального лечения отсутствует улучшение или происходит дальнейшее ухудшение состояния. При развитии этого состояния следует использовать подкожное или внутривенное введение препаратов в связи с невозможностью проникновения аэрозоля в нижние отделы дыхательных путей из-за слизистых пробок или отека. Сле-

^a Материалы данной главы представлены следующими авторами: текст и табл. 5.2, 5.5, 5.7 подготовлены Henry J. Silverman, M.D.; табл. 5.1, 5.3, 5.4, 5.6 и 5.9 подготовлены Marissa Seligman, Pharm.D.; табл. 5.8 - Bertil K.J. Wagner, Pharm.D., David M. Angaran, M.S., F.C.C.P., F.A.S.H.P. и David W. Fuhs, M.S., Pharm.D.; табл. 5.10 и 5.11 - Robert Chin Jr., M.D., F.C.C.P., Donald Charles Eagerton, M.D. и Michael Salem, M.D.; табл. 5.12 - Daniel J. Lebovitz, M.D. и Michael D. Reed, Pharm.D., F.C.C.P., F.C.P.

дует назначить кортикостероиды (если они не были применены ранее) и начать внутривенное введение аминофиллина. Также может быть назначен магния сульфат в дозе 1,2 г (в 50 мл изотонического раствора болюсом в течение 20 минут).

Хотя антихолинергические препараты не следует применять в процессе начальной терапии из-за медленного развития их действия и умеренной эффективности, их назначение позволяет увеличить продолжительность бронходилатации. Применение аэрозольных кортикостероидов при приступах астмы нецелесообразно, поскольку они могут вызвать раздражение бронхов и ухудшение состояния. Антибиотики не назначаются без убедительных клинических, рентгенологических и бактериологических данных, подтверждающих наличие пневмонии (7).

Оксигенотерапия показана всем больным с бронхоспазмом для смягчения явлений парадоксальной гипоксемии, вызванной бронходилататорами, и устранения гипоксической легочной вазоконстрикции. При проведении искусственной вентиляции легких применяют седативные препараты с целью устранения значительного повышения давления в дыхательных путях, обусловленного возбуждением. Для уменьшения давления в дыхательных путях можно применять мышечные релаксанты (векурония бромид или панкурония бромид), уменьшающие ригидность грудной клетки. Ингаляционные анестетики галотан и эфир также могут усилить бронходилатацию. Муколитик *N*-ацетилцистеин в сочетании с санационной бронхоскопией может быть полезен для удаления густой мокроты (8).

ХРОНИЧЕСКИЕ ОБСТРУКТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

Малопоточная кислородотерапия является наиболее эффективным методом лечения у большинства пациентов с обострением хронических неспецифических заболеваний легких с бронхиальной обструкцией (9). Хронические обструктивные заболевания легких (ХОЗЛ) характеризуются стойкой обструкцией дыхательных путей, однако при обострениях может появляться обратимый компонент (10-12) и поэтому в начальную терапию необходимо включать аэрозоли β_2 -агонистов и кислород. При отсутствии положительного эффекта можно применять аэрозоли антихолинергических препаратов. Показано, что внутривенное введение аминофиллина при обострении ХОЗЛ не оказывает существенного терапевтического эффекта (13). Данные об эффекте кортикостероидов в лечении обострений ХОЗЛ противоречивы, но их краткосрочное назначение оправдано у пациентов, резистентных к начальной терапии. При наличии вязкой мокроты целесообразно использовать муколитики. Можно достичь хорошего эффекта при ингаляции аэрозоля *N*-ацетилцистеина (1-4 мл 10% раствора) с бронходилататором.

При наличии признаков отека легких показано применение диуретиков. Антибиотики используются только при верифицированных бронхите или пневмонии (14). Стимуляторы дыхания могут помочь выиграть время для достижения эффекта бронходилататоров, кортикостероидов и кислорода, позволяя избежать интубации и ИВЛ. Однако высокий риск побочных эффектов делает их применение спорным (15).

РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ ВЗРОСЛЫХ

Уровень смертности при респираторном дистресс-синдроме взрослых (РДСВ) составляет 50-70% и остается неизменным на протяжении последних 10-20 лет не только из-за увеличения числа тяжелых больных с такими нарушениями, но и из-за несовершенства существующей патогенетической терапии.

Результаты последних патофизиологических исследований несколько изменили подходы к фармакотерапии РДСВ. Вначале исследователи подчеркивали значение сепсиса как причины РДСВ и фокусировали внимание на взаимоотношениях между эндотоксином, макрофагами и циркулирующими цитокинами в развитии проявлений этого синдрома (16-21). Затем РДСВ стал рассматриваться как легочный компонент генерализованного полиорганного панэндотелиального воспаления, вызванного циркулирующими медиаторами, которые высвобождаются при сепсисе, травме или другом значительном поражении.

Признание того, что внутрибольничные инфекции, особенно пневмония, увеличивают летальность среди пациентов с РДСВ, привело к формированию стратегии их предотвращения (22-25). Она включает селективную санацию пищеварительного тракта с использованием антибиотиков внутрь и парентерально. Цель этой терапии состоит в подавлении роста потенциально патогенных аэробных грамотрицательных кишечных бактерий, способных проникнуть в легкие аспирационным или гематогенным путями (15, 26-28). Хотя в некоторых исследованиях говорится об уменьшении частоты внутрибольничных пневмоний у пациентов, леченных по указанной схеме, только в двух исследованиях показано достоверное снижение летальности (29).

Нейтрализация кислого содержимого желудка блокаторами H_2 -рецепторов или антацидами может привести к микробному обсеменению желудка и увеличить вероятность аспирационной пневмонии. В сравнительных исследованиях сукралфата (цитопротекторного препарата, который *in vitro* обладает антибактериальными свойствами) и рН-корректирующих средств было отмечено уменьшение частоты внутрибольничных пневмоний при применении этого препарата (30-32). Применение сукралфата целесообразно у пациентов, получающих энтеральное питание.

Нарушения оксигенации и тканевая гипоксия при РДСВ приводят к полиорганной недостаточности. Это побудило некоторых ис-

следователей предложить методы лечения, нацеленные на максимальное увеличение доставки кислорода (33-35). Для восстановления баланса между потребностью в кислороде и его поглощением тканями целесообразны методы терапии, снижающие потребность в кислороде. Лихорадка, форсированное дыхание, тревога, метаболический стресс при сепсисе, травма и связанные с ней репаративные процессы увеличивают метаболические потребности в кислороде. В связи с этим показаны жаропонижающие и седативные средства, мышечные релаксанты. Тем не менее, все еще отсутствуют исследования, доказывающие снижение летальности при оптимизации соотношения между потребностью в кислороде и его поглощением.

Понимание ведущей роли, которую эндотоксины могут играть в запуске иммуновоспалительного каскада, привело исследователей к мысли об эффективности применения при сепсисе антител к эндотоксинам. Первые исследования с эндотоксиновыми антителами вселяли оптимизм (36, 37), однако последние работы с использованием моноклональных антител выглядят менее впечатляющими (38, 39).

Фактор некроза опухоли (ФНО) — медиатор, освобождаемый макрофагами в ответ на эндотоксин, может играть роль в поражении легких (40-42). Последние исследования на животных демонстрируют эффективность антител к ФНО при эндотоксиновом шоке (43, 44). В настоящее время проводятся клинические испытания безопасности и эффективности этих антител при септическом синдроме у людей.

Стратегия лечения также направлена на модулирование воспалительного ответа при РДСВ. Нестероидные противовоспалительные препараты, ингибирующие активность циклооксигеназы, уменьшают степень поражения легких при экспериментальном сепсисе и РДСВ у животных (45-47). Обнадеживающие результаты наблюдались при клинических исследованиях с использованием ибупрофена (48-59). В то же время у пациентов с РДСВ не доказана эффективность кортикостероидов и простагландина E₁ (60-64).

Примерно 10% больных погибает от дыхательной недостаточности (23), поэтому терапевтическая стратегия, нацеленная только на уменьшение объема поражения легких, не может дать ожидаемых результатов. В самом деле, новейшие способы вентиляции, включая экстракорпоральную технологию, не сокращают летальность пациентов с РДСВ (51). В то же время, необходимо учитывать возможность гипероксического повреждения легких при использовании повышенной концентрации кислорода в связи с увеличением легочного шунтирования. Токсическое действие кислорода на легкие можно уменьшить, если при мониторинговании внутриклеточного PO₂ достичь адекватной клеточной оксигенации при минимальном содержании кислорода во вдыхаемой смеси (FIO₂). К сожалению, в настоящее время оксигенотерапия назначается эмпирически с учетом артериального PO₂, которое не отражает адекватности клеточной утилизации кислорода. Таким образом, во избежание гиперок-

сического поражения легких должны назначаться возможно более малые концентрации кислорода, достаточные для поддержания оксигенации тканей. В настоящее время рекомендуется ПДКВ для поддержания $PAO_2 > 60$ мм рт. ст. при $FI O_2 \leq 0,6$. Для ограничения использования высоких концентраций кислорода может быть полезен сурфактант, однако для доказательства его безопасности и эффективности требуются дальнейшие клинические испытания.

ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Лечение предполагаемой тромбоэмболии легочной артерии начинают после соответствующих диагностических мероприятий, которые описаны в различных обзорах (52-55). При отсутствии противопоказаний начинают гепаринотерапию с нагрузочной дозы 5000-10000 ЕД. Поддерживающая терапия в дозе 1000-2000 ЕД/ч при подтверждении диагноза продолжается 7-10 дней под контролем частичного тромбопластинового времени (ЧТВ). Терапевтический эффект считается достигнутым при увеличении ЧТВ в 1,5-2 раза по сравнению с исходными значениями. В течение двух суток частичное тромбопластиновое время определяется каждые 12 ч, а затем ежедневно — при стабильном состоянии больного. Прием непрямых антикоагулянтов (варфарин) начинают через 1-2 дня после назначения гепарина. Их титруют под контролем протромбинового времени, которое необходимо поддерживать выше исходного уровня в 1,5-2 раза.

Тромболитическая терапия должна назначаться только у пациентов с гемодинамическими нарушениями. Хотя при использовании тромболитических препаратов продемонстрировано более быстрое разрешение тромбоэмболии легких (56, 57), уровень общей летальности (8%) на фоне тромболитической терапии существенно не меняется (58). Стрептокиназа вводится внутривенно в виде болюса 250000 ЕД в течение 30 мин, с последующей поддерживающей инфузией 100000 ЕД/ч в течение 24 ч. Если через 2-3 ч не происходит увеличения тромбинового времени несмотря на увеличение скорости инфузии выше 200000 ЕД/ч, то пациент, вероятно, резистентен к стрептокиназе из-за циркуляции антистрептококковых антител в высоком титре. В такой ситуации следует назначить урокиназу. Тромболитическую терапию прекращают через 24 ч, продолжают серийное определение тромбинового времени каждые несколько часов. При уменьшении тромбинового времени в 2,5 раза меньше контрольного начинают гепаринотерапию в полной антикоагулянтной дозе.

Тканевой активатор плазминогена также является эффективным средством тромболитической терапии пациентов с тромбоэмболией легких. Он назначается внутривенно сначала в виде болюса 20 мг в течение часа, а затем инфузионно со скоростью 10 мг/ч до суммарной дозы 40-100 мг (59, 65).

При легочной эмболии, сопровождающейся гемодинамическими нарушениями в дополнение к тромболитической терапии следует начать внутривенное введение коллоидных растворов для увеличения преднагрузки правого желудочка и обеспечения его более эффективного опорожнения при остром повышении постнагрузки вследствие развившейся легочной гипертензии. При необходимости для улучшения сократительной функции правого желудочка следует назначить симпатомиметические средства (66).

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Повышение давления в малом круге кровообращения является наиболее значимым для фармакотерапии нарушением у пациентов с ХОЗЛ или первичной легочной гипертензией, при которой активная вазоконстрикция играет ведущую патогенетическую роль.

Хронические обструктивные заболевания легких. У больных с ХОЗЛ обратимая легочная гипертензия возникает из-за гипоксической вазоконстрикции, обусловленной нарушением газообмена в легких. Существуют несколько вариантов воздействия на этот патофизиологический механизм. Во-первых, ингаляция бронходилататоров (β_2 -агонистов и/или антихолинергических препаратов) может улучшить альвеолярную вентиляцию и уменьшить альвеолярную гипоксию за счет расширения бронхов и повышения активности реснитчатого эпителия. Подкожное введение тербуталина (0,25 мг) также может вызвать расширение легочных сосудов и обеспечить положительное инотропное воздействие на правые отделы сердца (67, 68). Теофиллин, в дополнение к бронхорасширяющему эффекту, может также улучшить работу правого желудочка и вызвать расширение сосудов легких.

Поддерживающую кислородотерапию следует назначать длительно только при резистентности гипоксемии к проведению интенсивной фармакотерапии, которая может продолжаться до 3 месяцев. В настоящее время кислород рекомендуется пациентам при $PO_2 < 55$ мм рт. ст., а при наличии вторичного эритроцитоза, психических нарушений, поддающихся оксигенотерапии или легочного сердца — при PO_2 55-65 мм рт. ст.

Лечение правожелудочковой недостаточности при легочном сердце определяется наличием соответствующей симптоматики. Диуретики могут устранить венозный застой в большом круге кровообращения и периферические отеки, а также облегчить одышку за счет уменьшения застоя в легочных капиллярах и количества внесосудистой жидкости. Диуретики также могут улучшить функцию левого желудочка за счет уменьшения объема правого желудочка, поскольку при его расширении затрудняется наполнение левого желудочка (69). Диуретики следует применять осторожно, так как чрезмерное снижение конечного диастолического объема правого желудочка может приводить к уменьшению сердечного выброса. При

использовании избыточных доз диуретиков может развиваться метаболический алкалоз, который угнетает дыхание и, таким образом, вызывает альвеолярную и артериальную гипоксию.

Эффективность сердечных гликозидов была показана только у пациентов с одновременной дисфункцией правого и левого желудочков (70-72). Хотя эти препараты увеличивают сократительную функцию правого желудочка, они также могут вызывать легочную вазоконстрикцию (73). Это действие в сочетании с повышенным риском интоксикации при гипоксемии, ацидозе, избыточном содержании катехоламинов и гипокалиемии привело к прекращению использования сердечных гликозидов у большинства пациентов с легочной гипертензией (74).

Вазодилататоры, с учетом потенциальных побочных эффектов этих препаратов, должны применяться только тогда, когда традиционная терапия и кислород не приводят к устранению признаков правожелудочковой недостаточности. Необходима тщательная оценка их влияния на гемодинамику и оксигенацию, что обычно требует катетеризации правых отделов сердца.

Положительный гемодинамический эффект вазодилататоров констатируется при а) снижении сопротивления легочных сосудов более чем на 20%, увеличении или отсутствии изменений сердечного выброса; б) снижении или отсутствии изменений легочного АД и отсутствии значительного снижения системного АД (75).

Сосудорасширяющая терапия при ХОЗЛ включает применение гидралазина, нитратов или блокаторов кальциевых каналов. Результаты применения гидралазина оказались противоречивыми. Некоторые исследования демонстрируют положительные гемодинамические эффекты (76-81). Другие указывают на неблагоприятные реакции, такие, например, как избыточная вентиляция, приводящая к увеличению одышки (82-84). Нитраты значительно снижают давление в легочной артерии и сопротивление сосудов легких, однако вследствие их сосудорасширяющего действия обычно уменьшается сердечный выброс (76).

Нифедипин приводит к быстрому уменьшению сопротивления легочных сосудов, увеличению сердечного выброса, и, во многих случаях, снижает давление в легочной артерии (85-90). У некоторых пациентов может отмечаться снижение PAO_2 , как следствие нежелательного влияния препарата на вентиляционно-перфузионное соотношение, вызванного снятием гипоксической вазоконстрикции. Однако этот эффект обычно незначительный, и обеспечение кислородом увеличивается за счет положительного влияния нифедипина на сердечный выброс. Применение нифедипина, вероятно, следует ограничить кратковременным назначением при острой декомпенсации легочного сердца, поскольку в одном из исследований были показаны недостаточность длительных гемодинамических эффектов этого препарата, а также парадоксальное неблагоприятное взаимодействие с кислородом при одновременном использовании (85). Дилтиазем и верапамил не оказывают влияния на легочную

гемодинамику у пациентов с ХОЗЛ (91, 92). При острой декомпенсации хронических легочных заболеваний отмечены положительные гемодинамические эффекты простагландина E₁ (93).

МУКОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Врачам отделений интенсивной терапии хорошо известны физические методы удаления мокроты. В то же время применение фармакологических методов часто игнорируется из-за недостатка широких клинических испытаний, отсутствия объективных критериев их эффективности и неопределенности в определении категории пациентов, которым это терапевтическое воздействие принесет наибольшую пользу.

Образование секрета в трахеобронхиальном дереве осуществляется в основном подслизистыми бронхиальными железами и бокаловидными клетками. Подслизистые железы иннервируются холинергическими волокнами блуждающего нерва и при их стимуляции образуют секрет относительно малой вязкости. Эти железы имеют слабую симпатомиметическую иннервацию. В противоположность этому, бокаловидные клетки не контролируются вегетативной нервной системой и образуют вязкий секрет под влиянием ирритантов (94).

Ухудшение выделения мокроты из трахеобронхиального дерева может быть обусловлено нарушением функции реснитчатого эпителия, повышенной его проницаемостью, неэффективным кашлем или изменением вязкоэластических свойств бронхиального секрета (94-99). Гиперсекреция мокроты с задержкой ее выделения наблюдается у пациентов с астмой, хроническим бронхитом и у злостных курильщиков.

Антихолинергический препарат атропин вызывает снижение мукоцилиарного клиренса, угнетая секрецию подслизистых желез и эпителия, а также активность реснитчатого эпителия (100). Любопытно, что атропин оказывает положительное действие при бронхорее с секретом низкой вязкости, которая иногда отмечается при астме (103). Результаты, демонстрирующие влияние синтетического антихолинергического аэрозольного препарата ипратропиума бромида на функции реснитчатого эпителия противоречивы (104-107), однако его применение при тщательном наблюдении скорее всего безопасно.

Мукоцилиарный клиренс может быть повышен путем применения β_2 -адренергических агонистов (108-110) и теофиллина (111-113). Бронходилататоры облегчают удаление бронхиального секрета за счет улучшения откашливания, обусловленного расширением бронхов и увеличением максимальной скорости воздушного потока. Кортикостероиды могут улучшить мукоцилиарный клиренс путем подавления бронхиальной секреции, опосредованной через медиаторы, или за счет их воздействия на воспалительный процесс в слизистой бронхов (114-117).

Мукорегуляторы не влияют на уже сформированную мокроту, а стимулируют активность секретирующих клеток. К ним относятся бромгексин, карбоцистеин, соберол, летостеин и стрепронин. Результаты исследования этих препаратов, тем не менее, носят противоречивый характер (118).

Действие муколитиков, наоборот, обусловлено разрушением мукопротеиновых молекул уже сформированной мокроты, что улучшает отхаркивание и резорбцию секрета и создает условия для быстрой активации мукоцилиарного транспорта. Из муколитиков лучше всего изучен *N*-ацетилцистеин (119). Этот препарат может применяться местно, внутрь или внутривенно. Он содержит свободную сульфгидрильную группу, которая может разрывать дисульфидные химические связи. Аэрозоль может вызвать бронхоспазм, который предотвращается одновременным применением бронходилататоров. Аэрозольная доза *N*-ацетилцистеина (1-4 мл 10% раствора) вводится каждые 3-6 ч, с одновременным применением бронходилатирующего средства.

Препараты йода длительное время сохраняют популярность как оральные или внутривенные средства, обладающие мукорегуляторным и одновременно муколитическим действием (119-122). Йод применяется в виде насыщенного раствора калия йодида (10-20 капель с напитком по 3-4 раза в день). К его побочным эффектам можно отнести неприятный вкус и раздражение желудка. Менее токсичным продуктом является йодированный глицерол (органидин). Его применение улучшает состояние больных с хроническим бронхитом и астмой (123). Оральная доза для взрослых — 60-120 мг 4 раза в день.

СУРФАКТАНТ

Сурфактант — поверхностно активное вещество, которое покрывает альвеолярную поверхность легких (124). Он уменьшает поверхностное натяжение на границе жидкости и воздуха в конце выдоха, когда объем легкого минимален (125), увеличивает эластичность легких и, как “противоотечный” фактор, поддерживает альвеолы сухими (126). Значение сурфактанта установлено Von Neergaard, который заметил, что легкие тяжелее наполнить воздухом, чем жидкостью (127). Avery и Mead показали, что легкие младенца при заболевании гиалиновых мембран имеют гораздо большее поверхностное натяжение, чем в норме (128).

Натуральный сурфактант легких состоит из липидов, белков и углеводов (129, 130). Фосфолипиды — основной компонент сурфактанта, составляющий 80-90% его массы. Существуют два основных класса фосфолипидов — фосфатидилхолин и фосфатидилглицерол. Их основным поверхностно-активным компонентом является дипальмитоилфосфатидилхолин. Функции остальных липидов сурфактанта менее определены. По крайней мере три специфических легочных протеина (апопротеина) участвуют в формировании легоч-

ного сурфактанта (131). Хотя дискуссия еще не завершена, становится все более очевидным, что эти протеины способствуют распространению сурфактанта по поверхности альвеол, регулируют метаболизм фосфолипидов сурфактанта и играют роль в системе иммунной защиты легких. Функциональное значение углеводного компонента сурфактанта остается невыясненным.

Легочный сурфактант секретируется в альвеолярное пространство пневмоцитами 2-го типа. Сурфактант накапливается как двухслойный липид в ламеллярных тельцах, которые посредством экзоцитоза выделяются в просвет альвеол. От 90 до 95% альвеолярного сурфактанта повторно перерабатывается, очищается, накапливается и ресекретируется клетками 2-го типа. Небольшая часть сурфактанта разрушается макрофагами.

Период полувыведения компонентов сурфактанта из просвета альвеол здоровых легких составляет около 20 ч (130). Внутри- или внеклеточный резерв альвеолярного сурфактанта невелик. Рядом исследований показано, что некоторые препараты (адренергические и холинергические агонисты, простагландины) могут стимулировать секрецию сурфактанта (132).

При респираторном дистресс-синдроме (РДС) новорожденных существует дефицит сурфактанта. Моделирование на животных острого повреждения легких, которое имитирует многие патофизиологические и морфологические черты РДС взрослых (133-140), а также исследования пациентов с РДС новорожденных (141, 142) демонстрируют биохимическую и функциональную недостаточность сурфактанта. Механизмы повреждения сурфактанта включают нарушение его продукции клетками 2-го типа и биофизическое ингибирование сурфактанта при отеке легких (136, 137, 143-145). Другие механизмы — разрушение апопротеинов сурфактанта протеазами, находящимися в покрывающей эпителий жидкости (146); связанные с воздействием кислородных радикалов окисление апопротеинов и переокисление липидов легочного сурфактанта (147).

К физиологическим эффектам сурфактанта относятся увеличение эластичности легких и уменьшение шунтирования, что позволяет при вентиляции достигать лучшей оксигенации артериальной крови при более низком давлении и FI_{O_2} . Теоретически, эти свойства сурфактанта могут снизить риск баротравмы, избежать применения токсических концентраций кислорода и, соответственно, уменьшить летальность, обусловленную РДСВ. Действительно, применение заместительной терапии сурфактантом у животных привело к улучшению функции легких и увеличению выживаемости (147-150).

Применение сурфактанта дает положительный результат у новорожденных с риском развития или уже развившимся РДС (151-155). В этих условиях был использован натуральный человеческий сурфактант, экстрагированный из животных, или синтетический сурфактант, состоящий из синтетического дипалмитоилфосфатидилхолина и спирта для лучшего распространения и абсорбции (эк-

зосурф). Применение данных типов сурфактанта с целью профилактики РДС снизило летальность наполовину. Лечение сурфактантом при развившемся РДС снижает летальность и выраженность патологических изменений, связанных с пневмотораксом, легочной интерстициальной эмфиземой, бронхо-легочной дисплазией и кровоизлиянием в желудочки мозга.

В указанных исследованиях доза фосфолипидов сурфактанта колебалась в пределах от 50 до 200 мг на 1 кг массы тела в объеме 2-4 мл. Это количество и объем приблизительно соответствуют количеству и объему альвеолярного сурфактанта в норме. Суспензия сурфактанта вводилась в трахею через катетер. Его действие обычно наступало быстро: сразу же увеличивалось содержание кислорода в артериальной крови, в течение 30 минут уменьшалась потребность в кислороде до 80-50% от исходной. Восстановление параметров вентиляции происходит более медленно. У некоторых детей улучшение функции легких сохранялось после однократного использования сурфактанта, тогда как другим для поддержания эффекта требовалось многократное введение. В настоящее время Управление контроля пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) одобрило применение экзосурфа у новорожденных с риском развития или уже установленным РДС.

Эти обнадеживающие результаты побудили исследователей к оценке эффективности заместительной терапии сурфактантом у взрослых. Оценка результатов заместительной терапии при РДС у взрослых сложнее, чем у детей из-за большего числа факторов, приводящих к нарушению структуры и функции сурфактанта. Следует также учесть значительно большее расстояние, которое необходимо преодолеть у взрослых пациентов для доставки достаточного количества активного вещества к месту его действия. Более того, пораженные участки легких при этом обычно закрыты для поступления препарата извне. Для введения сурфактанта применяют селективную эндобронхиальную инстилляцию с помощью фибробронхоскопа под контролем зрения а также длительную ингаляцию.

В исследованиях с использованием свиного сурфактанта показано кратковременное улучшение оксигенации (156, 157). В последнее время были отмечены улучшение функции легких и тенденция к снижению летальности при аэрозольном введении экзосурфа взрослым пациентам с РДС септического происхождения (158, 159).

ПРОСТАГЛАНДИНЫ

Хорошо известна способность легких синтезировать и разрушать многие простагландины, а также их выраженные вазоактивные эффекты в легочной системе. Хотя значение конкретных нарушений метаболизма простагландинов при остром поражении легких не определено, современные исследования различных аспектов тера-

пии легочных заболеваний ориентируются на применение простагландинов. Прежде всего это относится к двум простагландинам — простаглицлину (PGI₂, эпопростенол) и PGE₁, которые известны своими сосудорасширяющими свойствами в системе легочной циркуляции.

PGI₂ и PGE₁ являются натуральными простагландинами и продуктами циклооксигеназного превращения арахидоновой кислоты. Эти вещества имеют короткий период полужизни — 2-3 мин. PGI₂ в основном метаболизируется печенью (160), а PGE₁ быстро разрушается при однократном прохождении через легкие. Следовательно, его клиренс уменьшается при поражении легких (161, 162).

В дополнение к выраженному расширению сосудов легких, оба препарата вызывают вазодилатацию в большом круге кровообращения (163), обладают положительным инотропным эффектом (164), ингибируют активацию нейтрофилов (165), стабилизируют клеточные мембраны и являются цитопротекторами (166-168), подавляют агрегацию тромбоцитов, хотя PGI₂ обнаруживает более мощное действие (169). Преимуществом PGI₂ перед PGE₁ является также меньшая интенсивность и длительность активации тромбоцитов после отмены препарата (170).

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Первичная легочная гипертензия. Если причина повышения давления в малом круге кровообращения не обнаруживается, диагностируется первичная легочная гипертензия (171). Десятилетняя выживаемость отмечается менее чем у 10% больных, причиной смерти обычно является правожелудочковая недостаточность. В некоторых исследованиях демонстрируется безопасность и эффективность PGI₂ для получения легочной вазодилатации, которая представляет собой снижение сопротивления в легочных сосудах более чем на 20% (171-179). Безопасность PGI₂ обусловлена коротким периодом полувыведения, что уменьшает риск стойкого катастрофического снижения системного артериального давления (180-183). Показано, что реакция на однократное введение PGI₂ позволяет прогнозировать эффекты последующей пероральной терапии (177, 178, 184, 185). Благоприятные гемодинамические и симптоматические эффекты препарата сохраняются при длительной инфузии (175, 179), что делает его полезным для пациентов, ожидающих сердечно-легочной трансплантации (175-183). Тем не менее, влияние PGI₂ на показатели долговременной выживаемости при первичной легочной гипертензии остается неизвестным (186, 187).

PGE₁ снижает сопротивление легочных сосудов у пациентов с первичной легочной гипертензией (188-190) и позволяет прогнозировать эффект последующей пероральной сосудорасширяющей терапии (191, 192). В некоторых исследованиях обнаруживают менее выраженное влияние PGE₁ при первичной легочной гипертензии, чем PGI₂. Вместе с тем, исследований эффективности длительной инфузии PGE₁ не проводилось.

Хронические обструктивные заболевания легких. Легочная гипертензия, осложняющая ХОЗЛ — плохой прогностический признак (193) и, следовательно, снижение давления в легочной артерии для уменьшения постнагрузки правого желудочка, увеличения сердечного выброса и улучшения обеспечения тканей кислородом имеет жизненно важное значение. При острой декомпенсации ХОЗЛ PGE₁ уменьшает сопротивление легочных сосудов и увеличивает сердечный выброс (93). У пациентов со стабильным течением ХОЗЛ PGI₂ и PGE₁ также снижают сопротивление легочных сосудов и улучшают доставку кислорода (194, 195). Остается неизученной клиническая эффективность медикаментозного снижения постнагрузки правого желудочка у пациентов со вторичной легочной гипертензией вследствие острой или хронической дыхательной недостаточности.

Респираторный дистресс-синдром взрослых. Применение простагландинов для лечения РДСВ обосновывается тем, что они обладают противовоспалительным действием, расширяют сосуды малого круга кровообращения, а легочная гипертензия всегда сопутствует РДСВ (196). В экспериментах на животных с моделированием РДСВ показано положительное воздействие простагландинов на гемодинамику (197-199). Некоторые сообщения подтверждают положительное действие PGE₁ на сопротивление легочных сосудов, сердечный выброс и обеспечение кислородом пациентов с РДСВ (200-202). Хотя в одном из исследований демонстрируется тенденция к росту выживаемости у преимущественно хирургических пациентов с РДСВ (203), в крупных мультицентровых исследованиях с плацебо-контролем не удалось установить улучшения течения заболевания при назначении PGE₁ (64).

АНАЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Препараты, стимулирующие дыхательный центр, используются для улучшения вентиляции у пациентов с ХОЗЛ, синдромом первичной альвеолярной гиповентиляции и синдромом апноэ во время сна. Некоторые аналептические препараты также оказывают активирующее действие на мускулатуру верхних дыхательных путей, предотвращая их обструкцию во время сна.

Доксапрам — аналептический препарат, который используется для ускорения пробуждения и устранения депрессии дыхания после наркоза, а также для улучшения вентиляции у пациентов с ХОЗЛ

или первичной альвеолярной гиповентиляцией (204, 205). Однако его применение ограничивают такие побочные эффекты, как гипертензия, тахикардия, аритмия и судорожный синдром.

Теофиллин увеличивает дыхательную активность путем прямого воздействия на дыхательные центры ствола мозга (206-208). Он эффективен при идиопатическом апноэ у недоношенных (209, 210), но не оказывает положительного действия при центральным апноэ во время сна у взрослых (211).

Повышенный уровень эндогенного прогестерона во время беременности и во время прогестиновой фазы менструального цикла приводит к увеличению альвеолярной вентиляции. Назначение прогестиновых препаратов здоровым людям и пациентам с дыхательными нарушениями вызывает стимуляцию дыхания (212-215). Наиболее изучена в этом отношении оральная форма медроксипрогестерона ацетата. После приема внутрь препарат быстро всасывается в тонком кишечнике. Он метаболизируется в печени, но значительное его количество выделяется с мочой. Этот препарат используется для увеличения альвеолярной вентиляции у пациентов с ХОЗЛ или синдромом гиповентиляции при ожирении (216, 217). Назначение медроксипрогестерона ацетата в дозе 60–120 мг дает некоторое улучшение у пациентов с обструктивным апноэ во время сна (218).

Протриптилин, трициклический антидепрессант, показан при обструктивном апноэ во время сна (219-221). Его эффект может быть обусловлен избирательной активацией двигательных нейронов, иннервирующих мускулатуру верхних дыхательных путей (222).

Ацетазоламид, обратимый ингибитор карбоангидразы, вызывает метаболический ацидоз и повышает чувствительность дыхательного центра к гиперкапнии. При этом стимуляция дыхания требует меньшей степени гиповентиляции. Ацетазоламид успешно используется для лечения центрального апноэ во время сна (223), но в последних сообщениях отмечается, что центральное апноэ может смениться обструктивным апноэ (224).

В дополнение к изложенному в этой главе приведены следующие таблицы:

1. Классификация β -адренергических препаратов (табл. 5.1).
2. Дозы β -агонистов для взрослых и детей (табл. 5.2).
3. β -Адренергические аэрозольные препараты (табл. 5.3).
4. Фармакокинетика антихолинергических препаратов (табл. 5.4).
5. Дозы антихолинергических препаратов (табл. 5.5).
6. Начальные поддерживающие дозы теофиллина для внутривенного введения (табл. 5.6 и 5.7).
7. Побочные эффекты теофиллина (табл. 5.8).
8. Факторы, влияющие на клиренс теофиллина (табл. 5.9).
9. Свойства наиболее распространенных кортикостероидов (табл. 5.10).
10. Дозы стероидов, рекомендуемые для внутривенного введения при обострении бронхиальной астмы (табл. 5.11).
11. Выбор аэрозольных средств для регуляции секреции дыхательных путей (табл. 5.12).

ТАБЛ. 5.1. β -Адренергические препараты^a

Препарат	Способ введения			Длительность действия (ч)	Рецепторы		
	Инъекции	Ингаляции	Внутрь		β_2	β_1	α
<i>Катехоламины</i>							
Эпинефрин	Да	Да	Нет	1-2	+	+	+
Изопротеренол	Да	Да	Нет	2-3	+	+	-
Изоэтарин	Нет	Да	Нет	2-3	++	+	-
Битолтерол	Нет	Да	Нет	4-6	++	+	-
<i>Резорцинолы</i>							
Метапротеренол	Нет	Да	Да	3-5	++	+	-
Тербуталин	Да	Нет	Да	4-6	++	+	-
Фенотерол	Нет	Да	Нет	4-6	++	+	-
<i>Салигены</i>							
Албутерол	Нет	Да	Да	4-6	++	+	-
Салметерол	Нет	Да	Нет	1-2	++	\pm	-
<i>Другие</i>							
Сальбутамол	Нет	Да	Нет	4-6	++	\pm	-

^a Заимствовано из Iafrate RP, Massey KL, Hendeles L: Current concepts in clinical therapeutics: asthma. *Clin Pharm* 5:206-227, 1986. Copyright 1986, American Society of Hospital Pharmacists, Inc. Все права защищены. Использовано с разрешения.

ТАБЛ. 5.2. β -Адренергические агонисты

Лекарственные препараты	Форма	Способ введения	Дозирование
Эпинефрин	1мг/мл	П/к	Взрослые: 0,1-0,5 мг, повторно через 20-30 мин Дети: 0,01 мг/кг
Эпинефрин (рацемический)	2,25% раствор	Аэрозоль	Взрослые: 0,3-1,0 мл Дети: 0,3-0,6 мл
Изопротеренол	0,5% раствор (5 мг/мл)	В/в	Дети: 0,05-1,5 мкг/кг/мин
Метапротеренол	5% раствор	Аэрозоль	Взрослые: 0,3 мл (15 мг) каждые 2-4 ч Дети: 0,25-0,5 мг/кг каждые 2-4 ч
	ДА ^a (1 доза=0,65 мг)	Аэрозоль	Взрослые: 2-3 дозы каждые 2-6 ч Дети: 1-3 дозы каждые 4-6 ч
Тербуталин	0,1% раствор	П/к	Взрослые: 0,2-0,4 мл (повторно через 15-30 мин) Дети: 0,2 мг/кг, максимально 6 мг
	ДА (1 доза=0,2 мг)	Аэрозоль	Взрослые: 1-2 дозы каждые 4-6 ч Дети: 1-2 дозы каждые 4-6 ч
Албутерол	5% раствор	Аэрозоль	Взрослые: 2,5-5 мг каждые 2-4 ч Дети: 0,05-0,15 мг каждые 4-6 ч
	ДА (1 доза=90 мг)	Аэрозоль	Взрослые: 1-2 дозы каждые 2-4 ч Дети: 1-2 дозы каждые 4-6 ч
	5% раствор	В/в	Взрослые: болюс 100 мкг, затем 300 мкг через 15 мин со скоростью 0,05-0,2 мкг/кг/мин Дети: 0,05-0,2 мкг/кг/мин

^a - дозированный аэрозоль.

ТАБЛ. 5.3. β_2 -Адренергические аэрозольные препараты^a

Лекарственные препараты	Форма выпуска	Доза для детей	Доза для взрослых
<i>Изопроterenол гидрохлорид или сульфат</i>			
Изопроterenол (различные производители)	0,25% (1:400) 2,5 мг/мл 0,50% (1:200) 5 мг/мл 1,0% (1:100) 10 мг/мл	0,05-0,1 мг/кг каждые 2-4 ч	1-2 ингаляции 0,25% раствора из ингалятора каждые 2-4 ч
Изупрел Мистометер	131 мкг/доза	1-2 дозы каждые 4-6 ч	1-2 дозы каждые 2-4 ч
Норизодрин Аэротрол	120 мкг/доза		
Медихалер-Изо	80 мкг/доза		
Норизодрин сульфат	110 мкг/доза		
<i>Изоэтарин</i>			
Изоэтарин гидрохлорид для ингаляций	0,1%, 0,125%, 0,2%	0,1-0,2 мг/кг каждые 2-4 ч	3-5 мг без разведения через небулайзер с кислородом 4-6 л/мин в течение 15-20 мин каждые 2-4 ч
Бронкозол	0,25%, 0,5%, 1%		0,5 и 1% раствор в соотношении 1:3 с 0,9% NaCl каждые 2-4 ч
Бронкометер	340 мкг/доза	1-2 дозы каждые 4-6 ч	1-2 дозы каждые 4-6 ч
<i>Метапротеренол</i>			
Алупент	5% (50 мг/мл) раствора для ингаляций через небулайзер	0,25-0,5 мг/кг каждые 2-4 ч (разовая максимальная доза - 15 мг)	0,3 мл (15 мг) в 2,5 мл 0,9% NaCl каждые 2-4 ч через небулайзер
Метапрел	0,6% (15 мг/2,5 мл)		
Алупент ДА ^b , Метапрел ДА	0,65 мг/доза, порошок для ингаляций	1-2 дозы каждые 4-6 ч и перед физической нагрузкой	2-3 дозы через 4-6 ч и перед физической нагрузкой
<i>Албутерол</i>			
Вентолин	90 мкг/доза, порошок для ингаляций	1-2 дозы каждые 4-6 ч и перед физической нагрузкой	1-2 дозы каждые 4-6 ч и перед физической нагрузкой

Провентил	0,5% (2,5 мг/мл)	0,05-0,15 мг в 1-2 мл 0,9% NaCl каждые 4-6 ч	2,5-5 мг в 0,9% NaCl каждые 4-6 ч
<i>Тербуталин</i>			
Бретаир	0,2 мг/доза, порошок для ингаляций	1-2 дозы каждые 4-6 ч и перед физической нагрузкой	1-2 дозы каждые 4-6 ч и перед физической нагрузкой
Бретин	0,1% (1 мг/мл)	0,1-0,3 мг/кг каждые 2-6 ч	5-7 мг без разведения каждые 4-6 ч
<i>Битолтерол</i>			
Торналат	0,37 мг/доза	1-3 дозы через 4-6 ч	1-3 дозы через 4-6 ч
<i>Пирбутерол</i>			
Максеир	0,2 мг/доза, порошок для ингаляций	1-2 дозы через 4-6 ч	1-2 дозы через 4-6 ч
<i>Фенотерол гидробромид^c</i>			
Беротек	0,16 мг/доза, порошок для ингаляций	1-2 дозы через 4-6 ч	1-2 дозы через 4-6 ч
<i>Салметерол^c</i>			
Серевент	0,25 мг/доза, порошок для ингаляций	1-2 дозы через 12 ч	1-2 дозы через 12 ч

^a Опубликовано в Kelly HW: New beta-2-adrenergic agonist aerosols. *Clin Pharm* 4:393-403, 1985. Copyright 1985, American Society of Hospital Pharmacists, Inc. Использовано с разрешения.

^b ДА — дозированный аэрозоль

^c Ожидается решение Food and Drug Administration.

ТАБЛ. 5.4. Свойства антихолинергических бронхорасширяющих препаратов^a

Препарат	Доза	Способ введения	Начало действия (мин)	Максимум эффекта (мин)	Длительность действия (ч)
Атропина сульфат	0,025-0,075 мг/кг	Ингаляционный	15-30	30-170	3-5
	0,4-1 мг	Оральный	–	–	–
Атропина метонитрат	1-1,5 мг	Ингаляционный	15-30	40-60	4-6
Гликопирролат	0,0044 мг/кг	Ингаляционный	15-30	30-45	2-8
		В/м	15-30	30-45	2-7
		П/к			
Ипратропий	0,2 мг	В/в	1	–	–
	20-40 мкг	Ингаляционный	3-30	90-120	3-8

^a Из Ziment I, Au JP: Anticholinergic agents. *Clin Chest Med* 7:355-366, 1986.

ТАБЛ. 5.5. Антихолинергические препараты

Лекарственные средства	Форма	Способ введения	Доза
Атропин	0,2 (0,5% раствор)	Аэрозоль	Взрослые: 0,025-0,1 мг/кг каждые 4-6 ч Дети: 0,025-0,1 мг/кг каждые 4-6 ч
Гликопирролат	0,02% раствор	В/в	Взрослые: 0,1-0,2 мг
		Аэрозоль	Взрослые: 0,8-1,6 мг каждые 6-8 ч
Ипратропий	ДА, 20 мкг/доза	Аэрозоль	Взрослые: 2-4 дозы 4 раза в день Дети: 1-2 дозы 3 раза в день
	0,025% раствор (только в Европе)	Аэрозоль	Взрослые: 100-500 мкг каждые 6 ч

ТАБЛ. 5.6. Начальные поддерживающие дозы теофиллина для внутривенного введения^a

Пациенты	Возраст	Темп инфузии мг/кг/час ^b
Новорожденные	до 24 дней	1 мг/кг через 12 ч ^c
	свыше 24 дней	1,5 мг/кг через 12 ч ^c
Дети грудного возраста	6-52 недели	0,008 x (число недель) + 0,21
Дети младшего возраста	1-9 лет	0,8
Дети старшего возраста	9-12 лет	0,7
Подростки (курящие)	12-16 лет	0,7
Подростки (некурящие)	12-16 лет	0,5 ^d
Взрослые (здоровые, курящие)	16-50 лет	0,7 ^d
Взрослые (здоровые, некурящие)	Старше 16 лет (включая пожилых)	0,4 ^d
Взрослые с сердечной декомпенсацией, легочным сердцем или печеночной дисфункцией	Старше 16 лет	0,2 ^e

^a Заимствовано из Iafrate RP, Massey KL, Hendeles L: Current concepts in clinical therapeutics: asthma. *Clin Pharm* 5:206-227, 1986. Copyright 1986, American Society of Hospital Pharmacists, Inc. Все права защищены. Использовано с разрешения.

^b Предполагается, что нагрузочная доза была введена. Целевая концентрация — 10 мкг/мл. Для тучных больных используйте значения массы худых. Хотя указанные дозы безопасны, многим больным с учетом сывороточной концентрации может потребоваться более высокая скорость введения. Эти дозировки отличаются от разрешенных FDA, которые включают более высокий темп инфузии для первых 12 ч. В дальнейшем может потребоваться ограничение доз для пациентов, получающих другие лекарственные средства, которые снижают клиренс теофиллина.

^c Для достижения целевой концентрации 7,5 мкг/мл (при апноэ новорожденных).

^d Не превышать 900 мг/день, если только клиническая симптоматика и/или концентрация в сыворотке крови не указывает на необходимость более высоких доз.

^e Не превышать 400 мг/день, если только клиническая симптоматика и/или концентрация в сыворотке крови не указывает на необходимость более высоких доз.

ТАБЛ. 5.7. Начальные поддерживающие дозы теофиллина для внутривенного введения

<i>Группы пациентов</i>	<i>Скорость инфузии мг/кг/час</i>
Дети 1-9 лет	0,8
Дети старше 9 лет	0,6
Здоровые курильщики, взрослые	0,8
Здоровые некурящие, взрослые	0,5
Пациенты старше 60 лет	0,3
Хроническая сердечная недостаточность или заболевания печени	0,2

ТАБЛ. 5.9. Факторы, влияющие на выведение теофиллина^a

<i>Увеличивают клиренс теофиллина</i>	<i>Снижают клиренс теофиллина</i>
Курение (сигареты или марихуана)	Цирроз печени
Фенобарбитал	Легочное сердце
Диета с высоким содержанием белка и низким содержанием углеводов	Застойная сердечная недостаточность
Пища, жареная на древесном угле	Пропранолол
Фенитоин	Аллопуринол (> 600 мг/день)
Карбамазепин	Эритромицин
Рифампин	Циметидин
	Тролеандомицин
	Оральные контрацептивы

^a Из Iafrate RP, Massey KL, Hendeles L: Current concepts in clinical therapeutics: asthma. *Clin Pharm* 5:206-227, 1986. Copyright 1986, American Society of Hospital Pharmacists, Inc. Все права защищены. Использовано с разрешения.

ТАБЛ. 5.8. Побочные эффекты теофиллина^a

Концентрация в сыворотке	Симптомы	Частота	Длительность	Комментарии
5-20 мкг/мл	Тошнота, болезненные судороги мышц, бессонница, головная боль	<i>Редко</i> – если доза медленно достигается за 1-2 недели	Преходящие	
		<i>Часто</i> – если терапевтическая концентрация в сыворотке достигается быстро	Преходящие	Избегать путем титрования дозы
	Тремор	<i>Редко</i> – при одновременном применении внутрь β_2 -адренергических стимуляторов	Неизвестно	Избегать при ингаляционном применении β_2 -стимуляторов
15-35 мкг/мл	Избыточная кислотная секреция желудка	<i>Редко</i>		
	Тошнота, рвота, понос, боли в желудке, головная боль, раздражительность, бессонница, синусовая тахикардия	<i>Часто</i> – при концентрации в сыворотке > 20 мкг/мл	Устойчивые	Уменьшить дозу
>35 мкг/мл	Гипергликемия	<i>Редко</i> – может быть у новорожденных	Устойчивые	
	Эпилептические приступы, гипоксия мозга, аритмия, остановка дыхания и сердечной деятельности, смерть	<i>Часто</i>	Устойчивые	Часто малые побочные эффекты не предшествуют опасной для жизни интоксикации

^a Из Hendeles L, Weinberger M: Theophylline: therapeutic use of serum concentration monitoring. In Taylor WJ, Finn AL (eds): *Individual Drug Therapy: Practical Applications of Drug Monitoring*. Gross, Townsend, Frank, Hoffman, New York, 1981, vol 1, pp 32-65. Использовано с разрешения.

ТАБЛ. 5.10. Свойства наиболее распространенных кортикостероидов^a

Препарат	Доза (мг)	Минералокортикоидный эффект ^b	Глюкокортикоидный эффект ^c	Длительность действия (ч)
Дексаметазон	0,75	0	25	72
Метилпреднизолон	4,0	0,5	5	36
Преднизолон	5,0	0,8	4	24
Преднизон	5,0	0,8	4	24
Кортизол	20,0	1,0	1	8
Гидрокортизон	25,0	1,0	0,8	8
Кортизон	25,0	1,0	0,8	8

^a Из Chernow B: Hormonal and metabolic considerations in critical care medicine. In *Critical Care: State of the Art*. Society of Critical Care Medicine, Fullerton, CA, 1982, vol 3, pp J1.

^b Чем больше число в данной колонке, тем более вероятно развитие метаболического алкалоза при использовании препарата.

^c Чем больше число в данной колонке, тем более вероятно, что соответствующий препарат может вызывать подавление гипоталамического кортикотропин-релизинг-фактора и гипофизарного АКТГ.

ТАБЛ. 5.11. Дозы стероидов, рекомендуемые Национальным институтом сердца, легких и крови для внутривенного введения при обострении бронхиальной астмы

Метилпреднизолон	60-80 мг в/в болюс	Каждые 6-8ч
Гидрокортизон	2,9 мг/кг в/в болюс	Каждые 4ч
Гидрокортизон	2,0 мг/кг в/в болюс	Затем 0,5 мг/кг/ч длительная в/в инфузия

ТАБЛ.5.12. Средства для разжижения бронхиального секрета^a*Мягкие средства*

- Вода
- Раствор NaCl
 - Гипотонический (0,45%)
 - Изотонический (0,9%)
 - Гипертонический (2-20%)
- Сода

Муколитики

- N-ацетилцистеин (20%)
- Дезоксирибонуклеаза

Антихолинергические препараты

- Атропин
- Гликопирролат
- Ипратропий

^a Для уточнения специфических деталей способа назначения, дозирования и побочных эффектов см. гл. 35 в книге *The Pharmacologic Approach to the Critically Ill Patient*, Third Edition.

Литература

1. Rossing TH, Fanta CH, Goldstein DH, Snapper JR, McFadden Jr ER: Emergency therapy of asthma: comparison of the acute effects of parenteral and inhaled sympathomimetics and infused aminophylline. *Am Rev Respir Dis* 122:365-371, 1980.
2. Heimer D, Shim C, Williams Jr MH; The effects of sequential inhalations of metaproterenol in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 66:75-77, 1980.
3. Colacone A, Wolkone N, Stern E, et al; Continuous nebulization of albuterol (salbutamol) in acute asthma. *Chest* 97:693, 1990.
4. Fanta CH, Rossing TH, McFadden Jr ER: Emergency room treatment of asthma: relationships among therapeutic combinations, severity of obstruction and time course of response. *Am J Med* 72:416-422, 1982.
5. Fanta CH, Rossing TH, McFadden Jr ER: Treatment of acute asthma. Is combination therapy with sympathomimetics and methylxanthines indicated? *Am J Med* 80:5-10, 1986.
6. Siegel D, Sheppard D, Gelb A, Weinberg PF: Aminophylline increases the toxicity but not the efficacy of an inhaled beta-adrenergic agonist in the treatment of acute exacerbations of asthma. *Am Rev Respir Dis* 132:283-286, 1985.
7. Graham VAL, Milton AF, Knowles GK, et al: Routine antibiotics in hospital management of acute asthma. *Lancet* ii:418, 1982.
8. Millman M, Good AH, Goldstein IM, et al: Status asthmaticus: use of acetylcysteine during bronchoscopy and lavage to remove mucus plug. *Ann Allergy* 50:85, 1963.

9. Degaute JP, Domenighetti G, Naeije R, et al: Oxygen delivery in acute exacerbation of chronic obstructive lung disease. Effects of controlled oxygen therapy. *Am Rev Respir Dis* 124:26, 1981.
10. Irwin RS, Corrado WM, Erickson AD, et al: A true exacerbation of chronic obstructive bronchitis can be objectively defined. *Am Rev Respir Dis* 123(suppl):57, 1981.
11. Schmidt GA, Hall JB: Acute or chronic respiratory failure: assessment and management of patients with COPD in the emergency setting. *JAMA* 261:3444, 1989.
12. Dull WL, Alexander MR, Sadoul P, et al: The efficacy is isoproterenol inhalation for predicting the response to orally administered theophylline in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 126:656, 1982.
13. Rice KL, Leatherman JW, Duane PG, Snyder LS, Harmon KR, Abel J, Niewoehner DE: Aminophylline for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 107:305-309, 1987.
14. Anthonisen NR, Monfreda J, Warren CPW, Hershfeld ES, Harding GKM, Nelson NA: Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 106:196, 1987.
15. Redl H, Schlag G: Pathophysiology of multi-organ failure (MOF) - Proposed mechanisms. *Clin Intensive Care* 1:66, 1990.
16. Fein A, Lippmann M, Holtzman H, et al: The risk factors, incidence and prognosis of the adult respiratory distress syndrome following septicemia. *Chest* 83:40-42, 1983.
17. Fowler AA, Hamman RF, Good JT, et al; Adult respiratory distress syndrome: risk with common predisposition. *Ann Intern Med* 98:593-597, 1983.
18. Brigham KL, Meyrick B, Berry LC, et al: Antioxidants protect cultured bovine lung endothelial cells from injury by endotoxin. *J Appl Physiol* 63:840-850, 1987.
19. Parsons PE, Worthen GS, Moore EE, et al: The association of circulating endotoxin with the development of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 140:294-301, 1989.
20. Border JR: Hypothesis: sepsis, multiple systems organ failure and the macrophage. *Arch Surg* 123:285-286, 1988.
21. Said SI, Foda HD: Pharmacologic modulation of lung injury. *Am Rev Respir Dis* 139:1553-1564, 1989.
22. Seidenfeld JJ, Pohl DF, Bell RD, et al: Incidence, site, and outcome of infections in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 134:12-16, 1986.
23. Montgomery AB, Stager MA, Carrico C, et al: Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 132:485-489, 1985.
24. Hyers TM, Fowler AA: Adult respiratory distress syndrome: causes, morbidity, and mortality. *Fed Proc* 45:25-29, 1986.
25. Bell RC, Coalson JJ, Smith JD, et al: Multi-organ system failure and infection in adult respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 99:293-298, 1983.
26. Van Deventer SJH, ten Cate JW, Tytgat CNJ: Intestinal endotoxemia; clinical significance. *Gastroenterology* 94:825, 1988.
27. Deitch EA, Berg R, Specian R: Endotoxin promotes in the translocation of bacteria from the gut. *Arch Surg* 122:185, 1986.
28. Van Saene HKF, Stoutenbeek CP, Zandstra DF: Concept of selective decontamination of the digestive tract in the critically ill. In van Saene HKF, Stoutenbeek CP, Lawin P, et al (eds). *Infection Control by Selective Decontamination*. Springer-Verlag, Berlin, pp 88-94, 1989.
29. Vandenbroucke-Grands CM, Vandenbroucke JP: Effect of selective decontamination of the digestive tract on respiratory tract infections and mortality in the intensive care unit. *Lancet* ii:859-862, 1991.
30. Cook DJ, Laine LA, Guyalt GH, Raffin TA: Nosocomial pneumonia and the role of gastric pH: a meta-analysis. *Chest* 100:7-13, 1991.
31. Heyland D, Mandell ZA: Gastric colonization by Gram-negative bacilli and nosocomial pneumonia in the intensive care unit patient: Evidence for causation. *Chest* 101:187-193, 1992.
32. Eddlestone JM, Vohra A, Scott P, et al: A comparison of the frequency of stress ulceration and secondary pneumonia in sucralfate-or ranitidine-treated intensive care unit patients. *Crit Care Med* 19:1491-1496, 1991.
33. Vincent LJ, Roman A, de Backer D, Kahn RJ: Oxygen uptake/supply dependency: effects of a short-term dobutamine infusion. *Am Rev Respir Dis* 142: 2-7, 1990.
34. Bihari D, Smithies M, Gimson A, Tinker J: The effects of vasodilation with prostacyclin on oxygen delivery and uptake in critically ill patients. *N Engl J Med* 317:397-404, 1987.

35. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, Lee TS: Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high risk surgical patients. *Chest* 94:1176-1186, 1988.
36. Ziegler EJ, McCutchan AM, Fiererr J, et al: Treatment of Gram-negative bacteremia and shock with human antiserum to a mutant Escherichia coli. *N Engl J Med* 307:1225-1230, 1982.
37. Baumgartner JD, Glauser MP, McCutchan JA, et al: Prevention of Gram negative shock and death in surgical patients by antibody to endotoxin. *Lancet* ii:59-63, 1985.
38. Greenman RL, Schein RMH, Martin MA, et al: A controlled clinical trial of E5 murine monoclonal IgM antibody to endotoxin in the treatment of Gram-negative sepsis. *JAMA* 266:1097-1102, 1991.
39. Ziegler EJ, Fisher Jr CJ, Sprung CL, et al: Treatment of Gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin – a randomized double blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 324:429-436, 1991.
40. Mathison JC, Wolfson D, Ulevith RJ: Participation of tumor necrosis factor in the mediation of Gram negative bacterial lipopolysaccharide-induced injury in rabbits. *J Clin Invest* 81:1925-1937, 1988.
41. Tracey KJ, Lowry SF, Cerami A: Cachectin/TNF- α in septic shock and septic adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 138:1377-1379, 1988.
42. Stephens KE, Ishizaka A, Larrick JW, et al: Tumor necrosis factor causes increased pulmonary permeability and edema. *Am Rev Respir Dis* 147:1364-1370, 1988.
43. Beutler B, Milsark IW, Cerami AC: Passive immunization against cachectic tumor necrosis factor protects mice from lethal effects of endotoxin. *Science* 229:869-871, 1985.
44. Tracey KJ, Fong Y, Wesse DG, et al: Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteremia. *Nature* 330:662-664, 1987.
45. Metz CA, Sheagren JN: Ibuprofen in animal models of septic shock. *J Crit Care* 5:206, 1990.
46. Snapper JR, Hutchison AA, Ogletree ML, et al; Effects of cyclooxygenase inhibitors on the alterations in lung mechanics caused by endotoxemia in the unanesthetized sheep. *J Clin Invest* 72:63, 1983.
47. Balk RA, Jacobs RF, Tryka AF, et al: Effects of ibuprofen on neutrophil function and acute lung injury in canine endotoxin shock. *Crit Care Med* 16:1121, 1988.
48. Bernard GR, Reines HD, Metz CA, et al: Effects of a short course of ibuprofen in patients with severe sepsis. *Am Rev Respir Dis* 137:138, 1988.
49. Haupt MT, Justremski MS, Clemmer TP, Metz CA, Goris GB: Effect of ibuprofen in patients with severe sepsis: a randomized, double-blind, multicenter study. *Crit Care Med* 19:1339-1347, 1991.
50. Bernard GR, Reines HD, Halushka PV, et al: Prostacyclin and thromboxane A₂ formation is increased in human sepsis syndrome. Effect of cyclooxygenase inhibition. *Am Rev Respir Dis* 144:1095-1101, 1991.
51. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, et al: Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. *JAMA*, 242:2193-2196, 1979.
52. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, et al: Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 98:891-899, 1983.
53. The PIOPED Investigators: Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 263:2753-2759, 1990.
54. Kelley MA, Carson JL, Palevsky HI, Schwartz S: Diagnosing pulmonary embolism: new facts and strategies. *Ann Intern Med* 114:300-306, 1991.
55. Hull RD, Raskob GE: Low-probability lung scan findings: a need for change. *Ann Intern Med* 114:142-144, 1991.
56. Bell WR, Meek AG: Guidelines for the use of thrombolytic agents. *N Engl J Med* 301:1266, 1979.
57. Genton E: Thrombolytic therapy of pulmonary thromboembolism. *Prog Cardiovasc Dis* 21:333, 1979.
58. Dalen JE: The case against fibrinolytic therapy. *J Cardiovasc Med* 5:798, 1980.
59. Gore JM, Thompson MJ, Becker RC: Rapid resolution of acute core pulmonale with recombinant tissue plasminogen activator. *Chest* 96:939, 1989.
60. Sprung CL, Caralis PV, Marcial EH, et al: The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock: a prospective controlled study. *N Engl J Med* 311:1137-1143, 1984.

61. Veterans Administration Systems Sepsis Cooperative Study Group: Effect of high dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med* 317:659-665, 1987.
62. Luce JM, Montgomery AB, Marks JD, et al: Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock. *Am Rev Respir Dis* 138:62-68, 1988.
63. Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, et al: High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 317:1565-1570, 1987.
64. Bone RC, Slotman G, Maunder R, et al: Randomized double-blind, multicenter study of prostaglandin E₁ in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 96:114-119, 1989.
65. PIOPED Investigators: Tissue plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary embolism. *Chest* 97:528, 1990.
66. Molloy WD, Leeky, Girling L, Schick U, Prewitt RM: Treatment of shock in a canine model of pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 130:870-874, 1984.
67. Brent BN, Mahler D, Verger HJ, et al: Augmentation of right ventricular performance in chronic obstructive pulmonary disease by terbutaline: a combined radionuclide and hemodynamic study. *Am J Cardiol* 50:313-319, 1982.
68. Ringsted CV, Eliassen K, Andersen JB, et al: Ventilation-perfusion distributions and central hemodynamics in chronic obstructive pulmonary disease: effects of terbutaline administration. *Chest* 96:976-983, 1989.
69. Fishman AP: Chronic cor pulmonale. *Am Rev Respir Dis* 114:775-794, 1976.
70. Mathur PN, Powles ACP, Pugsley SO, et al: Effect of digoxin on right ventricular function in severe chronic airflow obstruction. *Ann Intern Med* 95:283-288, 1981.
71. Brown SE, Pakron FJ, Milne N, et al: Effects of digoxin on exercise capacity and right ventricular function during exercise in chronic airflow obstruction. *Chest* 85:187-191, 1984.
72. Mathur PN, Powles ACP, Pugsley SO, et al: Effect of long-term administration of digoxin on exercise performance in chronic airflow obstruction. *Eur J Respir Dis* 66:273-283, 1985.
73. Kim YS, Aviado DM: Digitalis and the pulmonary circulation. *Am Heart J* 62:680-686, 1961.
74. Green LH, Smith TW: The use of digitalis in patients with pulmonary disease. *Ann Intern Med* 87:459-465, 1977.
75. Rubin LJ: Vasodilators and pulmonary hypertension: where do we go from here? *Am Rev Respir Dis* 135:288-293, 1987.
76. Brent BN, Berger HJ, Matthay RA, et al: Contrasting acute effects of vasodilators (nitroglycerin, nitroprusside, and hydralazine) on right ventricular performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension: a combined radionuclide-hemodynamic study. *Am J Cardiol* 51:1682-1689, 1983.
77. Corriveau ML, Minh V-D, Dolan GF: Long-term effects of hydralazine on ventilation and blood gas values in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Am J Med* 83:886-892, 1987.
78. Corriveau ML, Rosen BJ, Keller CA, et al: Effect of posture, hydralazine, and nifedipine on hemodynamics, ventilation, and gas exchange in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 138:1494-1498, 1988.
79. Dal Nogare AR, Rubin LJ: The effects of hydralazine on exercise capacity in pulmonary hypertension secondary to chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 133:385-389, 1986.
80. Keller CA, Shepard JW, Chun DS, et al: Effects of hydralazine in hemodynamics, ventilation and gas exchange in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 130:606-611, 1984.
81. Rubin LJ, Peter RH: Hemodynamics at rest and during exercise after oral hydralazine in patients with cor pulmonale. *Am J Cardiol* 47:116-122, 1981.
82. Lupi-Herrera E, Seoane M, Verdejo J: Hemodynamic effect of hydralazine in advanced, stable chronic obstructive pulmonary disease with cor pulmonale: immediate and short-term evaluation at rest and during exercise. *Chest* 85:156-163, 1984.
83. McGoon MD, Seward JB, Vlietstra RE, et al: Hemodynamic response to intravenous hydralazine in patients with pulmonary hypertension. *Br Heart J* 50:579-585, 1983.
84. Packer M, Greenberg B, Massie B, et al: Deleterious effects of hydralazine in patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1306:1326-1331, 1982.
85. Agostoni P, Doria E, Galli C, et al: Nifedipine reduces pulmonary pressure and vascular tone during short – but not long – term treatment of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 139:120-125, 1989.

86. Kennedy TP, Michael JR, Huang C-K, et al: Nifedipine inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction during rest and exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 129:544-551, 1984.
87. Melot C, Hallemans R, Naeije R, et al: Deleterious effect of nifedipine on pulmonary gas exchange in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 130:612-616, 1984.
88. Morley TF, Zappasodi SJ, Belli A, et al: Pulmonary vasodilator therapy for chronic obstructive pulmonary disease and cor pulmonale: treatment with nifedipine, nitroglycerin, and oxygen. *Chest* 92:71-76, 1987.
89. Simonneau G, Escourrou P, Duroux P, et al: Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by nifedipine. *N Engl J Med* 304:1582-1585, 1981.
90. Sturani C, Bassein L, Schiavina M, et al: Oral nifedipine in chronic cor pulmonale secondary to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): short- and long-term hemodynamic effects. *Chest* 84:135-142, 1983.
91. Brown ES, Linden GS, King RR, et al: Effects of verapamil on pulmonary hemodynamics during hypoxemia, at rest, and during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 38:840-844, 1983.
92. Clozel JP, Delorme N, Battistella P, et al: Hemodynamic effects of intravenous diltiazem in hypoxic pulmonary hypertension. *Chest* 91:171-175, 1987.
93. Naeije R, Melot C, Mols P, Hallemans R: Reduction in pulmonary hypertension by prostaglandin E₁ in decompensated chronic obstructive pulmonary disease. *Acta Ther* 6:29, 1980.
94. Ziment I: Mucus in Bronchial Asthma. In Allergra L, Bragu PC (eds): *Bronchial Mucology and Related Disease*. Raven Press, New York, pp 127-140, 1990.
95. Clarke SW: Rationale of airway clearance. *Eur Respir J* 2:599-604, 1989.
96. Puchelle E, Zahm JM, Girard D, et al: Mucociliary transport in vivo and in vitro. Relations to sputum properties in chronic bronchitis. *Eur J Respir Dis* 61:254-264, 1980.
97. Lundgren JD, Shelhamer JH: Pathogenesis of airway mucus hypersecretion. *J Allergy Clin Immunol* 85:399-417, 1990.
98. Wanner A: Clinical aspects of mucociliary transport. *Am Rev Respir Dis* 115:73-125, 1977.
99. Sleigh MA, Blake JR, Liron N: The propulsion of mucus by cilia. *Am Rev Respir Dis* 137:726-741, 1988.
100. Annis P, Landa J, Lichtiger M: Effects of atropine on velocity of tracheal mucus in anesthetized patients. *Anesthesiology* 44:74-77, 1976.
101. Corssen G, Allen CR: Acetylcholine: its significance in controlling ciliary activity of human respiratory epithelium in vitro. *J Appl Physiol* 14:901-904, 1959.
102. Groth ML, Langenback EG, Foster WM: Influence of inhaled atropine on lung mucociliary function in humans. *Am Rev Respir Dis* 144:1042-1047, 1991.
103. Wick MM, Ingram RH: Bronchorrhea responsive to aerosolized atropine. *JAMA* 235:1356-1357, 1976.
104. Pavia D, Batement JRM, Sheahan NF, et al: Effect of ipratropium bromide on mucociliary clearance and pulmonary function in reversible airways obstruction. *Thorax* 34:501-507, 1979.
105. Matthys H, Hundenborn J, Daikeler G, Kohler D: Influence of 0,2 mg ipratropium bromide on mucociliary clearance in patients with chronic bronchitis. *Respiration* 48:329-339, 1985.
106. Foster WM, Langenback EG, Bergofsky EH: Acute effect of ipratropium bromide at therapeutic dose on mucus transport of adult asthmatics. *Eur J Resp Dis* 64(suppl 128):554-557, 1983.
107. Ruffine RE, Wolff RK, Dolorich MB, Rossman CR, Fitzgerald JD, Newhouse MT: Aerosol therapy with Sch 1000. Short-term mucociliary clearance in normal and bronchitic subjects and toxicology in normal subjects. *Chest* 73:501-506, 1978.
108. Sackner MA, Epstein S, Wanner A: Effects of beta adrenergic agonists aerosolized by freon propellant on tracheal mucous velocity and cardiac output. *Chest* 69:593-598, 1976.
109. Foster WM, Bergofsky EH, Bohning DE, Lippman M: Effect of adrenergic agents and their mode of action on mucociliary clearance. *J Appl Physiol* 41:146-152, 1976.
110. Clarke SW, Lopez-Vidriero MT: The effect of beta-2 agonist on the activity of human bronchial cilia in vitro. *J Physiol* 336:40-41, 1982.
111. Welsh MJ, Widdicombe JH, Nadel JA: Fluid transport across the canine tracheal epithelium. *J Appl Physiol* 49:905-909, 1980.
112. Serafini SM, Wanner A, Michaelson ED: Mucociliary transport in central and intermediate size airways: effect of aminophylline. *Bull Eur Physiopathol Respir* 12:415-422, 1976.
113. Sutton PP, Pavia D, Bateman JRM, et al: The effect of oral aminophylline on lung mucociliary clearance in man. *Chest* 80S:889-891, 1981.

114. Agnew JE, Bateman JRM, Sheahan NF, et al: Effect of oral corticosteroids in mucus clearance by cough and mucociliary transport in stable asthma. *Bull Eur Physiopathol Respir* 19:37-41, 1983.
115. Lundgren JD, Kaliner MA, Shelhamer JH: Mechanisms by which glucocorticosteroids inhibit secretion of mucus in asthmatic airways. *Am Rev Respir Dis* 141 (suppl): S52-S58, 1990.
116. Wiggins J, Elliott JA, Stevenson RD, Stockley RA: Effect of corticosteroids on sputum sol-phase protease inhibitors in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 37:652-656, 1982.
117. Marom Z, Shelhammer J, Alling D, et al: The effects of corticosteroids on mucous glycoprotein secretion from human airways in vitro. *Am Rev Respir Dis* 129:62-65, 1984.
118. Ziment I: Mucokinetic agents. In Ziment I (ed): *Respiratory Pharmacology and Therapeutics*. WB Saunders, Philadelphia, pp 60-104, 1978.
119. Pavia D, Agnew JE, Glassman JM, Sutton PP, Lopez-Vidriero MT, Soyka JP, et al: Effects of iodopropylidene glycerol on tracheobronchial clearance in stable, chronic bronchitic patients. *Eur J Respir Dis* 67:177-184, 1985.
120. Ziment I: Inorganic and organic iodides. In Braga PC, Allegra L (eds): *Drugs in Bronchial Mycology*. Raven Press, New York, 1989.
121. Repsher LM, Glassman JM, Soyka JP: Evaluation of iodopropylidene glycerol as adjunctive therapy in stable, chronic asthmatic patients on theophylline maintenance. *Today's Ther Trends* 1:77-89, 1983.
122. Prenner BM: Chronic respiratory disease complicated by mucus: results of a clinical evaluation of the mucolytic agent iodinated glycerol in a four-week, open trial of adult asthmatics. *Immunol Allergy Pract* 10:17-20, 1988.
123. Petty TL: The National Mucolytic Study. Results of a randomized, double-blind placebo-controlled, study of iodinated glycerol in chronic obstructive bronchitis. *Chest* 97:75-83, 1990.
124. Sanders RL. The composition of pulmonary surfactant. In Farrell PM (ed): *Lung Development; Biological and Clinical Perspectives*. Academic Press, New York, p 183, 1982.
125. Clements JA: Dependence of pressure-volume characteristics of lungs on intrinsic surface active material. *Am J Physiol* 187:592, 1956.
126. Pattle RE: Surface lining of the lung alveoli. *Physiol Rev* 45:48-79, 1965.
127. Von Neergaard K: New notions on a fundamental principle of respiratory mechanisms. The retractile force of the lungs, dependent on the surface tension in the alveoli (translated by Arnold R, Hahn H). In Comroe JH (ed). *Pulmonary and Respiratory Physiology*. Dowden, Hutchinson, and Ross, Stroudsburg, PA, pp 214-234, 1976.
128. Avery ME, Mead J: Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child* 97:517-523, 1959.
129. Wright JR, Clements JA: Metabolism and turnover of lung surfactant. *Am Rev Respir Dis* 135:426-444, 1987
130. Holm BA, Matalon S: Role of pulmonary surfactant in the development and treatment of adult respiratory distress syndrome. *Anesth Analg* 69:805-818, 1989.
131. Weaver TE: Surfactant proteins and SP-D. *Am J Respir Cell Mol Biol* 5:4-5, 1991.
132. Hollingsworth M, Gilfillan AM: The pharmacology of lung surfactant secretion. *Pharmacol Rev* 36:69-90, 1984.
133. Lachmann B, Hallman M, Bergmann KC: Respiratory failure following anti-lung serum: study on mechanisms associated with surfactant system damage. *Exp Lung Res* 12:163-180, 1987.
134. Berry D, Ikegami M, Jobe A: Respiratory distress and surfactant inhibition following vagotomy in rabbits. *J Appl Physiol* 61:1741-1748, 1986.
135. Holm BA, Notter RH, Seigle J, Matalon S: Pulmonary physiological and surfactant changes during injury and recovery from hyperoxia. *J Appl Physiol* 59:1402-1409, 1985.
136. Ikegami M, Jobe A, Jacobs H: A protein from airways of premature lambs that inhibits surfactant function. *J Appl Physiol* 57:1134-1142, 1984.
137. Seeger W, Stohr G, Wolf HRD: Alteration of surfactant function due to protein leakage: special interaction with fibrin monomer. *J Appl Physiol* 58:326-338, 1985.
138. Fuchimukai T, Fujiwara T, Takahashi A, Enhorning G: Artificial pulmonary surfactant inhibited by proteins. *J Appl Physiol* 62:429-437, 1987.
139. Ryan SF, Lian DF, Loomis-Bell AL, et al: Correlation of lung compliance and quantities of surfactant phospholipids after acute alveolar injury from N-nitroso-N-methylurethane in the dog. *Am Rev Respir Dis* 123:200-204, 1981.

140. Pison U, Oberatacke U, Brand M, Seeger W, Joka T, Bruch J, Schmit-Neuerburg KP: Altered pulmonary surfactant in uncomplicated and septicemia-complicated courses of acute respiratory failure. *J Trauma* 30:19-26, 1990.
141. Petty TL, Silvers GW, Paul GW, et al: Abnormalities in lung elastic properties and surfactant function in adult respiratory distress syndrome. *Chest* 75:571-574, 1979.
142. Hallman M, Spragg R, Harrell JH, et al: Evidence of lung surfactant abnormality in respiratory failure. *J Clin Invest* 70:673-683, 1982.
143. Holm BA, Notter RH, Finkelstein JN: Surface property changes from interactions of albumin with natural lung surfactant and extracted lung lipids. *Chem Phys Lipids* 38:287-298, 1985.
144. Holm BA, Notter RH: Effects of hemoglobin and cell membrane lipids on pulmonary surfactant activity. *J Appl Physiol* 63:1434-1442, 1987.
145. Holm BA, Enhorning GE, Notter RH: A biophysical mechanism by which plasma proteins inhibit surfactant activity. *Chem Phys Lipids* 49:49-55, 1988.
146. Merritt TA, Hallman M, Spragg R, Heldt GP, Gilliard N: Exogenous surfactant treatments for neonatal respiratory distress syndrome and their potential role in the adult respiratory distress syndrome. *Drugs* 38:591-611, 1989.
147. Matalon S, Holm BA, Notter RH: Mitigation of pulmonary hyperoxic injury by administration of exogenous surfactant. *J Appl Physiol* 62:756-761, 1987.
148. Loewen GM, Holm BA, Milanowski I, Wild LM, Matalon S: Alveolar hyperoxic injury in rabbit receiving exogenous surfactant. *J Appl Physiol* 66:1087-1092, 1988.
149. Kobayashi T, Kataoka H, Ueda T, Murakami S, Takada Y, Kokubo M: Effects of surfactant supplement and end-expiratory pressure in lung-lavaged rabbits. *J Appl Physiol* 57:995-1001, 1984.
150. Berggren P, Lachmann B, Curstedt T, Grossman G, Robertson B: Gas exchange and lung morphology after surfactant replacement in experimental adult respiratory distress syndrome induced by repeated lung lavage. *Acta Anaesthesiol Scand* 30:321-328, 1986.
151. Merit TA, Hallman M, Bloom BT: Prophylactic treatment of very premature infants with human surfactant. *N Engl J Med* 315:785-790, 1986.
152. Collaborative European Multicenter Study Group: Surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: an international randomized clinical trial. *Pediatrics* 82:683-691, 1988.
153. Horbar JD, Soll SF, Sutherland JM et al: A multicenter, randomized, placebo-controlled trial of surfactant therapy for respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 320:959-965, 1989.
154. Corbet AJ, Goldman SA, Lombrady L, Mammel MA, Long WA: Decreased mortality in small premature infants treated at birth with a single dose of synthetic surfactant: a multicenter trial. *J Pediatr* 118:277-284, 1991.
155. Long WA, Thompson T, Sundell H, Schumacher R, Volberg F, Guthrie R: Effects of two rescue doses of synthetic surfactant on mortality in 700-1300 gram infants with RDS. *J Pediatr* 118:595-605, 1991.
156. Richmann PS, Spragg RG, Merritt TA, Curstedt T: The adult respiratory distress syndrome: first trials with surfactant replacement. *Eur Respir J* 2(suppl):109-111, 1989.
157. Lachmann B: Animal models and clinical pilot studies of surfactant replacement in adult respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 2(suppl):98:103, 1989.
158. Weg J, Reines H, Balk R, et al: Safety and efficacy of an aerosolized surfactant (EXOSURF) in human sepsis-induced ARDS. *Chest* 100:137S, 1991.
159. Reines HD, Silverman H, Hurst J: Effects of two concentrations of nebulized surfactant (EXOSURF) in sepsis-induced adult respiratory distress syndrome (ARDS). *Crit Care Med* 20:S61, 1992.
160. Disting GJ, Moneada S, Vane JR: Recirculation of prostacyclin in the dog. *Br J Pharmacol* 64:315-320, 1978.
161. Gillis CN, Pitt BR, Wiedemann HP, Hammond GL: Depressed prostaglandin E₁ and 5-hydroxytryptamine removal in patients with adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 134:739-744, 1986.
162. Cox JW, Andreadis NA, Bone RC, Maunder RJ, Pullen RH, Ursprung JJ, Vassar MJ: Pulmonary extraction and pharmacokinetics of prostaglandin E₁ during continuous intravenous infusion in patients with adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 137:5-12, 1988.
163. Disting JD, Moncada S, Van J: Prostaglandins, their intermediates and precursors: cardiovascular actions and regulatory roles in normal and abnormal circulatory systems. *Prog Cardiovasc Dis* 21:405-430, 1979.

164. Metsa-Ketela T: Cyclic AMP-dependent and -independent effects of prostaglandins on the contraction-relaxation cycle of spontaneously beating isolated rat atria. *Acta Physiol Scand* 112:481-485, 1981.
165. Goldstein I, Malmsten C, Samuelsson B, Weissman G: Prostaglandins, thromboxanes and polymorphonuclear leukocytes. *Inflammation* 2:309, 1977.
166. Robert A: Cytoprotection by prostaglandins. *Gastroenterology* 77:761, 1979.
167. Araki H, Lefer A: Cytoprotective actions of prostacyclin during hypoxia in the isolated perfused cat liver. *Am J Physiol* 238:H176, 1980.
168. Sikujara O, Monden M, Toyoshima K, Okamura J, Kosaki G: Cytoprotective effect of prostaglandin 12 (prostacyclin) on ischaemia induced hepatic cell injury. *Transplantation* 36:238, 1983.
169. Whittle B, Moncada S, Vane JR: Comparison of the effects of prostacyclin, prostaglandin E1 and D2 on platelet aggregation of different species. *Prostaglandins* 16:373-388, 1978.
170. Sinzinger H, Reiter R: The intrafusion platelet rebound during and following PGE-infusion is faster and more intensive than that with PGI2. *Prostaglandins Leukotrienes Med* 13:281-288, 1984.
171. Rich S: Primary pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 31:205-238, 1988.
172. Szczeklik J, Szczeklik A, Nizankowski R: Hemodynamic effects produced by prostacyclin in man. *Br Heart J* 44:254-258, 1980.
173. Guadagni DN, Ikram H, Maslowski AH: Haemodynamic effects of prostacyclin (PGI₂) in pulmonary hypertension. *Br Heart J* 45:385-388, 1981.
174. Rubin LJ, Groves BM, Reeves JT, Frosolono M, Handel F, Cata AE: Prostacyclin-induced acute pulmonary vasodilation in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 66:334-338, 1982.
175. Higenbottam T, Wells F, Wheeldon D, Wallwork J: Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin). *Lancet* ii:1046-1047, 1984.
176. Kaapa P, Koivisto M, Ylikorkala O, Kouvalainen K: Prostacyclin in the treatment of neonatal pulmonary hypertension. *J Pediatr* 107:951-953, 1985.
177. Groves BM, Rubin LJ, Frosolono MF, Cato AE, Reeves JT: A comparison of the acute hemodynamic effects of prostacyclin and hydralazine in primary pulmonary hypertension. *Am Heart J* 110:1200-1204, 1985.
178. Barst RJ: Pharmacologically induced pulmonary vasodilation in children and young adults with primary pulmonary hypertension. *Chest* 89:497-503, 1986.
179. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB, Diehl JH, Crow J, Long W: Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). *Ann Intern Med* 112:485-491, 1990.
180. Packer M: Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension: limitations and hazards. *Ann Intern Med* 103:258-270, 1985.
181. Packer M: Is it ethical to administer vasodilator drugs to patients with primary pulmonary hypertension? *Chest* 95:1173-1175, 1989.
182. Long W, Barst R, Fishman AP, et al: Acute hemodynamic effects of prostacyclin in 65 primary pulmonary hypertension patients. *J Crit Care* 1:127-128, 1986.
183. Long WA, Rubin LJ: Prostacyclin and PGE₁ treatment of pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 136:773-776, 1987.
184. Palevsky HI, Long W, Crow J, Fishman AP: Prostacyclin and acetylcholine as screening agents. *Circulation* 82:2018-2026, 1990.
185. Reeves JT, Groves BM, Turkevich D; The case for treatment of selected patients with primary pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 134:342-346, 1986.
186. Rich S, Brundage BH, Levy PS: The effect of vasodilator therapy on the clinical outcome of patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 71:1191-1196, 1985.
187. Rozkovec A, Stradling JR, Shepherd G, MacDerrnot J, Oakley CM, Dollery CT: Prediction of favourable responses to long term vasodilator treatment of pulmonary hypertension by short term administration of epoprostenol (prostacyclin) or nifedipine. *Br Heart J* 59:696-705, 1988.
188. Watkins WD, Peterson MB, Crone RK, Shannon DC, Levine L: Prostacyclin and prostaglandin E₁ for severe idiopathic pulmonary artery hypertension (letter). *Lancet* 2:1083, 1980.
189. Swan PK, Tibballs J, Duncan AW; Prostaglandin E₁ in primary pulmonary hypertension. *Crit Care Med* 14:72-73, 1986.
190. Vandebossche JL, Melot C, Naeije R: Prostaglandin E₁ in primary pulmonary hypertension. *Acta Ther* 6:44, 1980.

191. Lambert RJ, Corrigan PE, Caldwell EJ: The use of PGE₁ to improve the safety of vasodilators in pulmonary hypertension. *Chest* 89:459S, 1986.
192. Halpern SM, Shah PK, Lehrman S, Goldberg HS, Jasper AC, Koerner SK: Prostaglandin E₁ as a screening vasodilator in primary pulmonary hypertension. *Chest* 92:686-691, 1987.
193. Burrows B, Earle RH: Course and prognosis of chronic obstructive lung disease: a prospective study of 200 patients. *N Engl J Med* 280:397-404, 1969.
194. Ishizaki T, Miyabo S, Mifune J, et al: OP-1206, a prostaglandin E₁ derivative: effects of oral administration to patients with chronic lung disease. *Chest* 85:383-386, 1984.
195. Jones K, Higenbottam TW, Wallwork J: Pulmonary vasodilation with prostacyclin in primary and secondary pulmonary hypertension. *Chest* 96:784-788, 1989.
196. Zapol WMC, Snider MT: Pulmonary hypertension in severe acute respiratory failure. *N Engl J Med* 296:476-480, 1977.
197. Smith ME, Gunther R, Zaiss C, et al: Prostaglandin infusion and endotoxin-induced lung injury. *Arch Surg* 117:175-180, 1982.
198. Slotman GJ, Machiedo GW, Casey KF, Lyons MJ: Histologic and hemodynamic effects of prostacyclin and prostaglandin E₁ following oleic acid infusion. *Surgery* 92:93-100, 1982.
199. Radermacher P, Santak B, Wust HJ, Tarnow J, Falke KJ: Prostacyclin for the treatment of pulmonary hypertension in the adult respiratory distress syndrome: effects on pulmonary capillary pressure and ventilation-perfusion distributions. *Anesthesiology* 72:238-244, 1990.
200. Appel PL, Shoemaker WC: Hemodynamic and oxygen transport effects of prostaglandin E₁ in patients with adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 12:528-529, 1984.
201. Tokioka H, Kobayashi O, Ohta Y, Wakabayashi T, Kosaka F: The acute effects of prostaglandin E₁ on the pulmonary circulation and oxygen delivery in patients with adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 11:61-64, 1985.
202. Shoemaker WC, Appel PL: Effects of prostaglandin E₁ in adult respiratory distress syndrome. *Surgery* 99:275-283, 1986.
203. Holcroft JW, Vassar MJ, Weber CJ: Prostaglandin E₁ and survival in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Ann Surg* 203:371-378, 1986.
204. Lugliani R, Whipp BJ, Wasserman K: Doxapram hydrochloride; a respiratory stimulant for patients with primary alveolar hypoventilation. *Chest* 76:414-419, 1979.
205. Moser KM, Luchsinger PC, Adamson JS, et al: Respiratory stimulation with intravenous doxapram in respiratory failure. *N Engl J Med* 288:427-431, 1973.
206. Dowell AR, Heyman A, Sieker HO, Tripathy K: Effect of aminophylline on respiratory center sensitivity in Cheyne-Stokes respiration and in pulmonary emphysema. *N Engl J Med* 273:1447-1453, 1965.
207. Eldridge FL, Millhorn DE, Waldrop TG, et al: Mechanism of respiratory effects of methylxanthines. *Respir Physiol* 53:239-261, 1983.
208. Sanders JS, Berman TM, Bartlett MM, et al: Increased hypoxic ventilatory drive due to administration of aminophylline in normal men. *Chest* 78:279-282, 1980.
209. Gerhardt T, McCarthy J, Bancalari E: Effects of aminophylline on respiratory center and reflex activity in premature infants with apnea. *Pediatr Res* 17:188-191, 1983.
210. Aranda JV, Turman T: Methylxanthines in apnea of prematurity. *Clin Perinatol* 6:87-108, 1979.
211. Guilleminault C, Vanden Hoed J, Mitler: Clinical overview of the sleep apnea syndrome. In Guilleminault C, Dement WC (eds): *Sleep Apnea Syndromes*. Alan R. Liss, New York, pp 1-11, 1978.
212. Delaunoy L, Delwiche JP, Lulling J: Effect of medroxyprogesterone on ventilatory control and pulmonary gas exchange in chronic obstructive patients. *Respiration* 47:107-113, 1985.
213. Schoene RB, Pierson DJ, Lakshminarayan S, et al: Effect of medroxyprogesterone acetate on respiratory drives and occlusion pressure. *Bull Eur Physiopathol Respir* 16:645-653, 1980.
214. Skatrud JB, Dempsey JA, Bhansali P, et al: Determinants of chronic carbon dioxide retention and its correction in humans. *J Clin Invest* 65:813-821, 1980.
215. Skatrud JB, Dempsey JA, Kaiser DG: Ventilatory response to medroxyprogesterone acetate in normal subjects: hme course and mechanism. *J Appl Physiol* 44:939-944, 1978.
216. Sutton Jr FD, Zwillich CW, Creagh CE, et al: Progesterone for outpatient treatment of Pickwickian syndrome. *Ann Intern Med* 83:476-479, 1975.
217. Tyler JM: The effect of progesterone on the respiration of patients with emphysema and hypercapnea. *J Clin Invest* 39:34-41, 1960.
218. Strohl KP, Hensley MJ, Saunders NA, et al: Progesterone administration and progressive sleep apneas. *JAMA* 245:1230-1232, 1981.
219. Bromnell LG, West P, Sweatman P, et al: Protriptyline in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 307:1037-1042, 1982.

220. Conway WA, Zorick F, Piccione P, et al: Protriptyline in the treatment of sleep apnea. *Thorax* 37:49-53, 1982.
221. Smith PL, Haponik EF, Allen RM, et al: The effects of protriptyline in sleep-disordered breathing. *Am Rev Respir Dis* 127:8-13, 1983.
222. Bonora M, St. John WM, Bledsoe TA: Differential elevation by protriptyline and depression by diazepam of upper airway respiratory motor activity. *Am Rev Respir Dis* 131:41-45, 1985.
223. White DP, Zwillich CW, Pickett CK, et al: Central sleep apnea: improvement with acetazolamide therapy. *Arch Intern Med* 142:1816-1819, 1982.
224. Sharp J, Druz W, D'Souza V, et al: Effect of metabolic acidosis and alkalosis upon sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 125(suppl):233, 1982.

Фармакотерапия у детей^а

Реакции детского организма на лекарственную терапию обусловлены возрастом, антропометрическими параметрами и стадией развития ребенка. Известно, что изменение размеров тела, связанное с ростом, служит фактором, определяющим дозировку препаратов и ответ на них. Однако, даже при учете антропометрических данных, реакция на фармакотерапию в значительной мере зависит от возраста и степени зрелости организма. Влияние факторов развития изменяется и обычно усиливается при возникновении критических состояний, функциональной недостаточности органов и систем, зависит от наследственности и одновременного назначения других препаратов. Особенности фармакокинетики медикаментов диктуют изменения режимов их назначения у детей грудного и младшего детского возраста (1-5).

Эта глава представляет обзор некоторых проблем клинической фармакологии в педиатрии. Фармакология отдельных препаратов более детально разбирается в других разделах. Целью данной главы является описание специфических особенностей фармакотерапии у детей по сравнению со взрослыми, и, по возможности, определение тех фармакологических различий, которые имеют наиболее важное клиническое значение.

Возрастные различия в реакциях на лекарства являются по своей природе как фармакокинетическими, так и фармакодинамическими (6-9). Фармакокинетика описывает взаимосвязь во времени между *дозой* препарата и его *концентрацией в организме*. Фармакодинамика раскрывает соотношение между этой *концентрацией* и возникающим в результате *ответом*.

В узком смысле «фармакодинамика» означает «чувствительность» и характеризуется соотношением концентрации несвязанного препарата (теоретически — в месте действия; на практике — в плазме) и величины эффекта. В более широком смысле фармакодинамика включает в себе описание всех биохимических и физиологических эффектов лекарственного вещества (8).

^а Текст данной главы, а также рис. 6.1, 6.2 для *The Pharmacologic Approach to the Critically Ill Patient, Third Edition* представлен Daniel A. Notterman, M.D. Другие материалы данной главы представлены: табл. 6.1-6.4 и 6.6 — Daniel A. Notterman, M.D., F.A.A.P., F.C.C.M.; табл. 6.5 — Arno L. Zaritsky, M.D.; табл. 6.7 — Rodolfo I. Godinez, M.D., Ph.D., Marye H. Godinez, M.D. и Russell C. Raphaely, M.D.

Чувствительность к лекарственному препарату представляется графически разными способами (8), наиболее часто как зависимость концентрации препарата и интенсивности фармакологического ответа. Рис. 6.1, более детально описанный в соответствующем разделе, отражает фармакодинамическую зависимость между концентрацией допамина и возникающим в результате инотропным эффектом желудочков у щенков различного возраста (10).

В некоторых случаях определенная незрелость организма обуславливает повышение чувствительности к фармакологическим воздействиям. Например, как показано на рис. 6.2, концентрация векурония, необходимая для того, чтобы вызвать 50% подавление судорожного напряжения мышц, меньше у детей грудного возраста (средний возраст 6,6 месяцев), чем у более старших (средний возраст 41,4 месяцев) или взрослых.

Главным требованием фармакодинамического анализа является получение точной информации о фармакокинетике соответствующего препарата *в конкретной популяции*. Постепенно это становится возможным для детской части населения.

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ВАРИАЦИИ

Фармакодинамические различия между реакциями на лекарственные препараты у детей и взрослых будут рассмотрены в контексте: а) эффектов, которые являются уникальными для детей, б) побочных эффектов и с) желаемых терапевтических эффектов. При рассмотрении последней категории внимание будет сконцентрировано на катехоламинах.

УНИКАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ

У детей могут обнаруживаться уникальные эффекты лекарственных средств. В качестве примера можно привести медикаментозные нарушения процессов роста и дифференциации в организме, которые возникают только в определенные периоды жизни человека (11). Следует упомянуть тератогены, оказывающие побочное действие только на плод (4, 7, 11-13). На каком-то этапе развития, до достижения определенной зрелости, дети сохраняют ту же особую уязвимость, что и плод. Так, тетрациклины нарушают рост костей у плода и новорожденного (14), а также развитие зубов у детей в возрасте до 6 лет (15-16). Кортикостероиды, наряду с другими неблагоприятными эффектами, задерживают рост ребенка (17), что не обнаруживается у взрослых.

Токсическое действие на хрящ является проблемой при применении налидиксовой кислоты (18) и фторхинолоновых антибиотиков, таких как ципрофлоксацин и норфлоксацин (19, 20). Необходимо избегать применения этих новых хинолоновых производных до 17-летнего возраста, когда рост скелета уже завершен (19, 20).

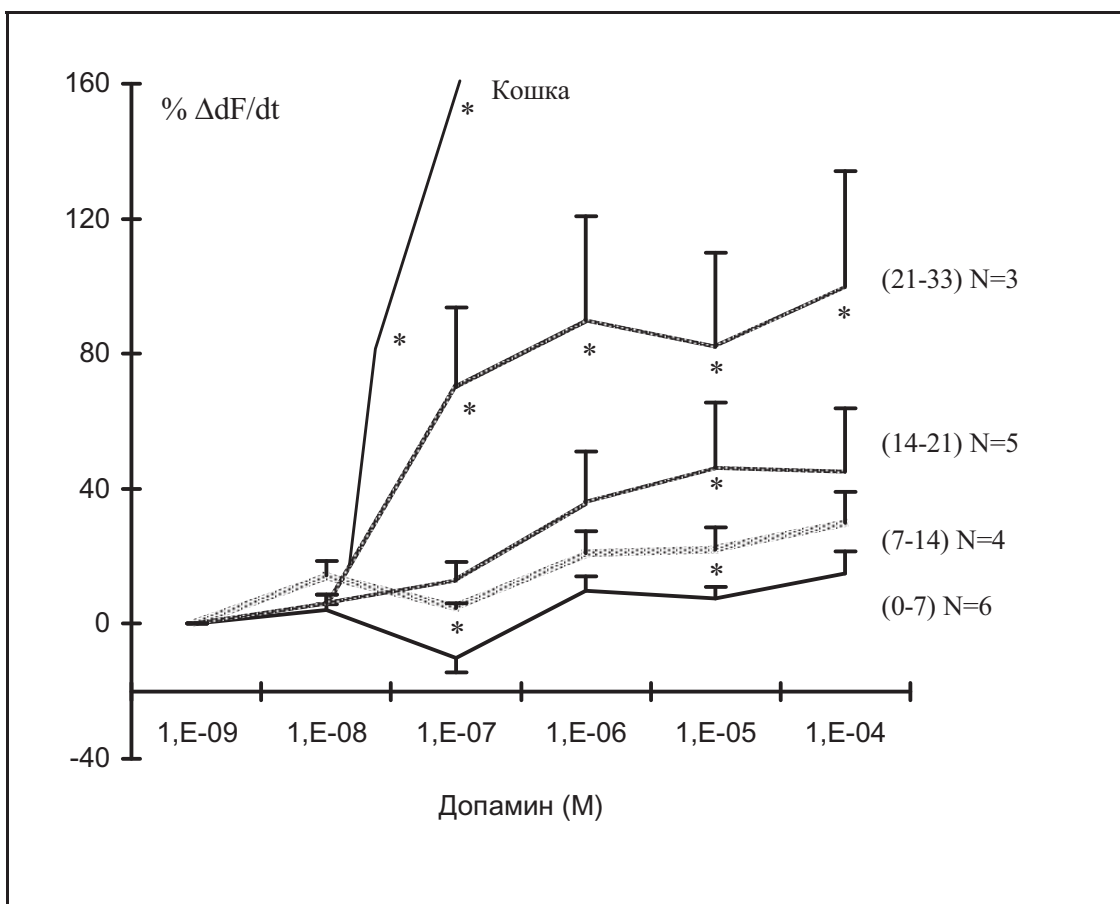


РИС. 6.1. Инотропный эффект ($\% \Delta dF/dt$) различных доз допамина у щенков и взрослых кошек. Увеличение инотропного влияния допамина на изолированные желудочки щенков с возрастом ($*P < 0,05$) в сравнении с контролем (щенки 0-7 дневного возраста). В скобках указан возраст в днях. (Из Driscoll DJ, Gillette PC, Ezrailson EG, et al: Inotropic response of the neonatal canine myocardium to dopamine. *Pediatr Res* 12:42, 1978).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Увеличение частоты побочных эффектов и чувствительности к лекарственным препаратам. Метоклопрамид и другие антагонисты дофамина, такие как прохлорперазин (компазин), галоперидол и хлорпромазин, имеют разнообразные показания к применению в критических ситуациях (21-24). Эти препараты гораздо чаще вызывают острые дистонические реакции у детей и подростков, чем у взрослых (25-27). Фармакокинетический механизм развития этих реакций был исследован и отвергнут (25). Повышение чувствительности ЦНС к разнообразным антагонистам дофамина может объясняться более высокой концентрацией в молодом возрасте дофамин-2-рецепторов в головном мозге (28).

Верапамил — блокатор кальциевых каналов, применяющийся для лечения суправентрикулярной тахикардии и других предсердных нарушений ритма у детей (29-31). Имеются сообщения о развитии у грудных детей острой тяжелой сердечно-легочной недостаточности после введения этого препарата (32-34). По этой причине верапамил не следует использовать у детей до 1 года (33-35). К сча-

стью, аденозин, который недавно стал применяться для лечения суправентрикулярной тахикардии, оказался эффективен и безопасен у детей грудного и младшего детского возраста. Начальная доза составляет 50 мкг/кг. При отсутствии эффекта доза повышается на 50 мкг/кг и препарат вводится повторно через 30 секунд до купирования аритмии (36, 37).

Упруго-эластические свойства легких у грудных детей обеспечивают оптимальную эффективность дыхания при высокой частоте дыханий и малых величинах дыхательного объема (38). Таким образом, при необходимости гипервентиляции увеличение частоты дыхания предпочтительнее увеличения дыхательного объема (38). Необходимость поддержания высокой частоты дыхания обуславливает повышенную чувствительность к дыхательным депрессантам. Действительно, несколько лет назад было показано, что по сравнению со взрослыми, детям грудного возраста (в пересчете на кг массы тела) требуется одна треть дозы морфина для сравнимого снижения чувствительности к CO_2 (39). Однако при этом не исключено влияние фармакокинетических факторов. Таким образом, целесообразно дальнейшее исследование влияния депрессантов на незрелую дыхательную систему.

Вальпроевая кислота является противосудорожным препаратом широкого спектра действия, но ее использование ограничено из-за токсического влияния на печень. Токсическое действие препарата чаще наблюдается у детей до 2 лет и редко — после 10 лет (40). Терапию барбитуратами очень часто осложняют парадоксальное возбуждение и гиперактивность (41, 42). Эти явления часто требуют прекращения лечения и встречаются преимущественно у детей младшего возраста. Большую озабоченность вызывают сообщения о том, что продолжительное лечение фенобарбиталом может отрицательно сказаться на интеллекте ребенка (43). Несмотря на возможное влияние фенобарбитала на поведение и умственные способности при длительном применении, при терапии острых состояний такие эффекты не встречаются и не рассматриваются как противопоказание для использования этих препаратов в отделениях интенсивной терапии.

Продолжительные внутривенные инфузии анальгетиков, седативных и снотворных препаратов применяются при неотложных состояниях у детей для купирования двигательного возбуждения, болей и тревожности. Мидазолам (бензодиазепин с коротким периодом полувыведения) и фентанил (опиат) широко применялись для этих целей в отделениях интенсивной терапии детских больниц (44). Недавно появились сообщения о серьезных двигательных и когнитивных расстройствах, возникающих вслед за прекращением инфузий этих медикаментов (45). Вероятно, эти нарушения представляют собой синдром отмены. Возникает ли этот синдром чаще у детей, чем у взрослых — не известно. Однако эти сообщения говорят о необходимости осторожного отношения к внедрению в педиатрическую практику новых терапевтических стратегий, таких

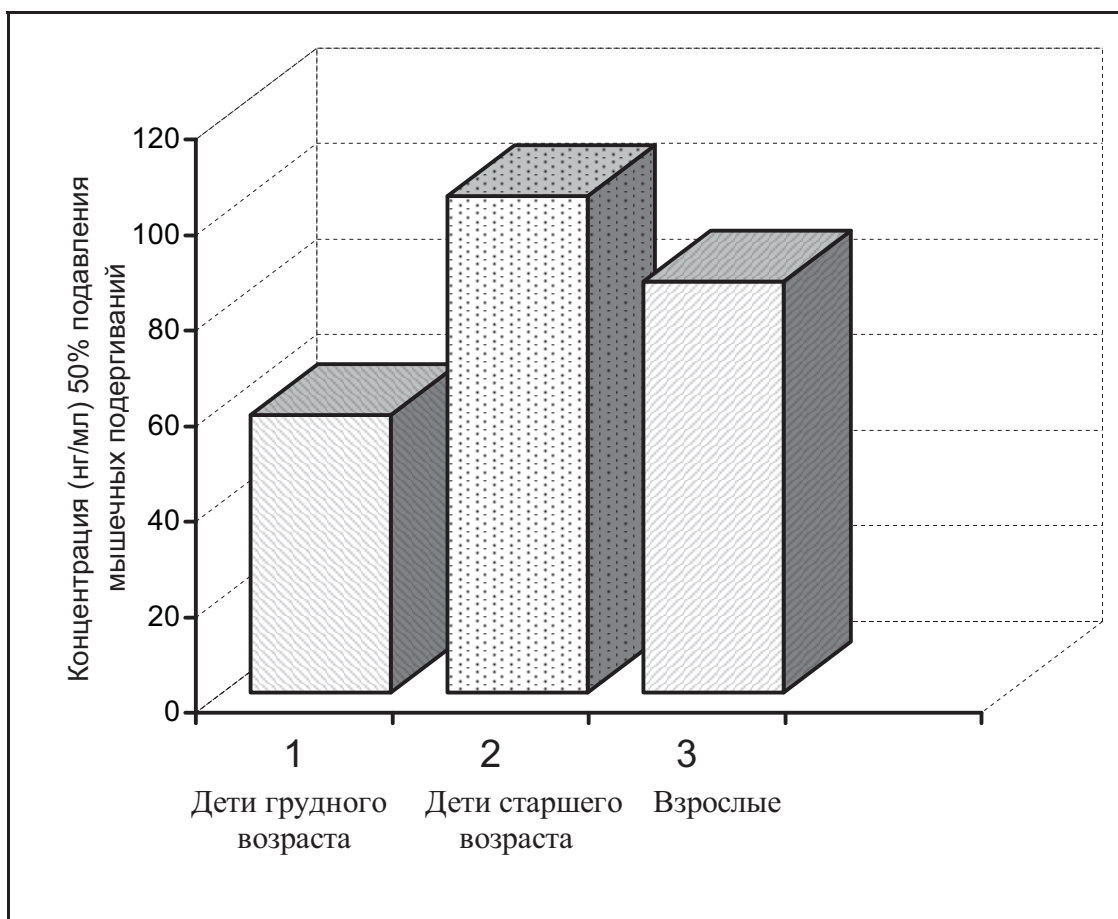


РИС.6.2. Зависимость фармакодинамики векурония от возраста. Концентрация векурония, необходимая для 50% подавления мышечных подергиваний у детей грудного возраста ниже, чем у детей старшего возраста или взрослых, что означает повышение фармакодинамической чувствительности к препарату. (Адаптировано из Fisher DM, Castagnoli K, Miller RD: Vecuronium kinetics and dynamics in anesthetized infants and children. *Clin Pharmacol Ther* 37:402, 1985).

как длительные внутривенные инфузии препаратов подобного типа (46).

Уменьшение частоты побочных эффектов и чувствительности организма детей к лекарственным препаратам. К счастью, существует относительная защищенность детей от побочного действия некоторых препаратов. В большинстве случаев механизм, ответственный за эту относительную невосприимчивость, не установлен.

Некоторые препараты вызывают повреждение печени у детей реже, чем у взрослых. К таким препаратам относятся изониазид (35, 47-50), галотан (51-56) и ацетаминофен (57-62). Терапия изониазидом сопровождается бессимптомным увеличением печеночных ферментов у 10-20% взрослых (47, 48) и у 17% детей в возрасте 9-14 лет (50). У некоторых больных, получающих изониазид, развивается индуцированный этим препаратом гепатит — потенциально фатальное заболевание. Риск развития гепатита увеличивается с возрастом: 0 на 1000 пациентов моложе 20 лет; 3 на 1000 в возрасте 20-34 лет; 12 на 1000 в возрасте 35-49 лет; 23 на 1000 в возрасте 50-65

лет и 8 на 1000 пациентов старше 65 лет (34). Несмотря на время от времени появляющиеся сообщения об изониазидовом гепатите у детей (50), обычно развивающемся при одновременном назначении изониазида и рифампина (49), частота этого заболевания пока чрезвычайно низка. Таким образом, определение уровня АСТ у детей, получающих только изониазид, не является обязательным. Механизмы развития изониазидового гепатита, как и причины относительной устойчивости к нему лиц молодого возраста, до сих пор не раскрыты.

Несмотря на отдельные сообщения, утверждающие обратное (52, 56), считается, что гепатотоксическое действие галотана у детей наблюдается чрезвычайно редко, даже после многократного воздействия препарата, что увеличивает риск для взрослых (56). Механизм защиты также неизвестен.

Ацетаминофен вызывает значительный подъем АСТ (>1000 МЕ/л) после приема внутрь в дозе, значительно превышающей обычную (>150 мг/кг) (60). Без назначения антидота (N-ацетилцистеин) (61), у 10% взрослых развивается тяжелый гепатит, вызывающий летальный исход в 10-20% случаев (58). При назначении потенциально токсичных доз ацетаминофена уровень АСТ более 1000 МЕ/л отмечался у 5,5% детей младше 12 лет, в то время, как у детей старше 12 лет уровень этого фермента был выше в 29% случаев (60). Защищенность детей младшего возраста была обусловлена приемом относительно небольших доз препарата и ранней рвотой (60, 61). Этот факт не является единственным объяснением, поскольку тяжелое токсическое поражение печени у детей является редкостью даже при приеме доз препарата, вызывающих тяжелые поражения у взрослых (60). У детей младше 9 лет происходит конъюгация ацетаминофена как с сульфатом, так и с глюкуронатом (62). Предполагается, что этот дополнительный способ детоксикации уменьшает поток через оксидазный механизм, имеющий отношение к гепатотоксичности ацетаминофена (60, 62), или что у детей имеется большее сродство к глутатиону, который используется для детоксикации метаболитов ацетаминофена (60). Эти объяснения, тем не менее, носят умозрительный характер. У детей наблюдались случаи тяжелой интоксикации и смерти вследствие применения ацетаминофена (57, 59). Таким образом, дети, получающие потенциально токсичные дозы препарата, должны быть полностью обследованы и получать лечение N-ацетилцистеином, если концентрация ацетаминофена превышает линию «вероятного риска» на номограмме Rumack (61), или если была введена доза препарата, превышающая 150 мг/кг, а сывороточный уровень его не может быть определен в течение 16 ч после приема лекарства (60).

Ототоксичность и нефротоксичность аминогликозидов, по-видимому, встречается у детей грудного и дошкольного возраста реже, чем у взрослых (63-66). Имеются экспериментальные и клинические доказательства того, что почки у детей грудного и младшего возраста более толерантны к воздействию аминогликозидов

(63, 64). После лечения аминогликозидами у них наблюдается менее выраженная энзимурия — маркер канальцевого поражения почек. Кроме того, у грудных детей отмечается почечная кумуляция этих препаратов в меньшей степени (64). В контролируемых исследованиях у детей грудного возраста, получающих аминогликозиды, не обнаружено увеличения частоты токсических кохлеарных и вестибулярных расстройств по сравнению с контролем (65). Эта сравнительно низкая частота токсичности аминогликозидов у детей не должна рассматриваться как доказательство безвредности этих препаратов (65). Для сведения к минимуму токсического действия аминогликозидов показано применение обычных мер предосторожности, включая терапевтический мониторинг лекарственных средств.

Дети грудного возраста толерантны к более высоким сывороточным концентрациям дигоксина, чем дети старшего возраста или взрослые (67-69), хотя некоторые исследователи оспаривают это наблюдение (70). Меньшая восприимчивость к гликозид-индуцированным аритмиям может быть результатом сниженного содержания норадреналина и уменьшения симпатической стимуляции миокарда желудочков (69-72), повышенного тонуса вагуса (73), и/или более здорового состояния миокарда при отсутствии сопутствующих заболеваний коронарных артерий (72).

В отношении дигоксина необходимо отметить три следующих соображения. *Первое.* Наблюдение, что грудные дети толерантны к более высоким концентрациям дигоксина без проявлений токсического действия препарата, вовсе не означает, что им необходимо назначать более высокие дозы для достижения терапевтического эффекта. Действительно, нет никаких преимуществ в поддержании концентрации дигоксина в сыворотке крови выше уровня, обычно обеспечивающего терапевтическую эффективность у взрослых (1-2 нг/мл) (69, 74-76). У младенцев с относительно высокими и относительно низкими уровнями дигоксина наблюдается сравнимое укорочение систолических временных интервалов (76, 77). Средний уровень 1,3 нг/мл обеспечивает адекватное улучшение функций сердца у детей грудного возраста с застойной сердечной недостаточностью (69, 75). *Второе.* При расчете на кг массы тела, доза дигоксина, необходимая для достижения эффективной концентрации, у детей грудного возраста выше, чем у взрослых (69, 74, 75). Эти истинные фармакокинетические популяционные различия находят отражение в различных режимах дозирования (69, 74). Как уже упоминалось, это фармакокинетическое наблюдение не означает, что дети грудного возраста менее чувствительны к данному препарату. *Третье.* Устаревшая информация относительно фармакокинетики дигоксина и дозировки у детей грудного возраста и пациентов с печеночной или почечной недостаточностью должна быть пересмотрена в связи с открытием эндогенного дигоксин-подобного вещества (78, 79).

С учетом антропометрических параметров дети должны получать и способны переносить меньшие объемы внутривенно вводимых жидкостей, чем взрослые. Очевидно, что дозирование лекарственных препаратов у взрослых и детей отличается. Назначая препараты, врач должен знать об их потенциальной токсичности, взаимодействии и побочных эффектах у всех пациентов. При лечении детей врач должен быть уверен, что доза препарата соответствует росту, массе и возрасту ребенка. Хотя существуют многочисленные различия между больными детьми и больными взрослыми, эта глава освещает некоторые из наиболее важных различий и обеспечивает данную информацию в виде следующих таблиц:

1. Максимальные концентрации лекарственных препаратов для внутривенных инфузий у грудных и детей более старшего возраста (табл. 6.1).
2. Формула для расчета клиренса креатинина у детей (табл. 6.2).
3. Фракция дозы некоторых лекарственных средств, выделяемая в неизменном виде с мочой при нормальной функции почек (табл. 6.3).
4. Периоды полувыведения препаратов у детей грудного возраста и взрослых (табл. 6.4).
5. Приготовление инотропных инфузий для детей (табл. 6.5).
6. Дозирование миорелаксантов у детей (табл. 6.6).

Дети с респираторным дистресс-синдромом все чаще получают терапию сурфактантом. Этот относительно новый вид лечения также рассматривается в данной главе:

7. Рекомендуемые для клинического использования дозы сурфактантов (табл. 6.7).

ТАБЛ. 6.1. Максимальные концентрации лекарственных препаратов для внутривенных инфузий у детей грудного и более старшего возраста^a

Препарат	Концентрация
<i>Антибиотики</i>	
Ацикловир	7 мг/мл
Амикацин	6 мг/мл
Амфотерицин В	0,1 мг/мл
Бета-лактамы препараты ^b	50-100 мг/мл
Хлорамфеникол	100 мг/мл
Клиндамицин	12 мг/мл
Ко-тримоксазол ^c	1 мг/15 мл
Эритромицина лактобионат	5 мг/мл
Гентамицин	2 мг/мл
Имипенем/циластатин	5 мг/мл
Канамицин	6 мг/мл
Метронидазол	8 мг/мл
Бензилпенициллин	50 000-100 000 ЕД/мл
Тобрамицин	2 мг/мл
Ванкомицин	5 мг/мл
Видарабин	0,7 мг/мл
<i>Миорелаксанты</i>	
Атракурий	10 мг/мл
Панкуроний	1-2 мг/мл
Векуроний	1 мг/мл
<i>Инотропные и прессорные препараты</i>	
Добутамин	5 мг/мл
Допамин	3,2 мг/мл
Эпинефрин	100 мг/мл
Норэпинефрин	4 мг/мл
<i>Другие сердечно-сосудистые средства</i>	
Бретилия тозилат	10 мг/мл
Лидокаин	0,2-1,2 мг/мл
Метилдопа	10 мг/мл
Нитропруссид	100-200 мкг/мл
Прокаинамид	2-4 мг/мл
<i>Препараты разных групп</i>	
Аминофиллин	25 мг/мл
Циметидин	6 мг/мл
Дифенгидрамин	50 мг/мл
Этакринат	2 мг/мл
Магний	200 мг/мл
Ранитидин	2 мг/мл

^a Ford DC, Leist ER, Phelkps SJ: *Guidelines for Administration of Intravenous Medications to Pediatric Patients*, ed 3. American Society of Hospital Pharmacists, Inc., Bethesda, MD, 1988; Lipkin F: Personal communication, 1992.

^b Бета-лактамы, производные пенициллина и цефалоспорины.

^c Ко-тримоксазол – триметоприм/сульфаметоксазол.

ТАБЛ. 6.2. Метод расчета клиренса креатинина у детей и подростков в возрасте от 1 недели до 21 года ^{a, b}

$$Cl_{cr} \text{ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = \text{рост (см)} \times k/P_{cr} \text{ (мг 100 мл)}$$

Возраст	k
Младенец (1-52 недели)	0,45
Ребенок (1-13 лет)	0,55
Подросток (14-21 год)	
Юноши	0,7
Девушки	0,55

^a По Schwartz и соавт. (80-82).

^b Этот метод применим у лиц без выраженных мышечных нарушений и со стабильным уровнем креатинина плазмы (P_{cr}).

ТАБЛ. 6.3. Фракция дозы некоторых лекарственных средств, выделяемая в неизменном виде с мочой (f) при нормальной функции почек^a

Антибиотики	f	Препараты разных групп	f
Ацикловир ^b	0,8	Ацетаминофен	0
Аминогликозиды ^b	1,0	Атенолол ^b	0,9
Ампициллин ^b	0,8	Атракурий	0
Амфотерицин	0	Циметидин ^b	0,6
Эритромицин	0,1	Дигоксин ^b	0,7
Цефазолин ^b	0,8	Литий ^b	1,0
Цефоперазон	0,3	Лоразепам	0
Цефотаксим	0,5	Мидазолам	0
Цефокситин ^b	0,9	Панкуроний ^b	0,7
Цефтазидим ^b	0,9	Ранитидин ^b	0,7
Цефтриаксон	0,5	Векуроний	0,2
Цефуросим ^b	0,9		
Хлорамфеникол	0		
Клиндамицин	0,1		
Ганцикловир ^b	1,0		
Имипенем/циластатин ^b	0,7		
Метициллин ^b	0,9		
Метронидазол	0,1		
Нафциллин	< 0,2		
Оксациллин ^b	0,8		
Пенициллин ^b	0,9		
Рифампин	0		
Сульфаметоксазол ^b	0,9		
Триметоприм ^b	0,7		
Ванкомицин ^b	1,0		

^a Адаптировано из Rowland M, Tozer T N: *Clinical Pharmacokinetics*. Lea & Febiger, Philadelphia, 1980.

^b При клинически значимой дисфункции почек может потребоваться снижение дозы. Следует ознакомиться с информацией производителя по конкретному препарату.

ТАБЛ. 6.4. Расчет периода полувыведения для препаратов с клиренсом, равным клиренсу инулина (клубочковая фильтрация) или *p*-амино-гиппуровой кислоты (*p*-АГК) (канальцевая секреция), у детей грудного возраста (1,5 месяца) и взрослых^{a, b}

Масса тела (кг)	Внеклеточная жидкость		Инулин		<i>p</i> -АГК	
	% массы тела	Общий объем (мл)	Клиренс (мл/мин)	<i>t</i> _{1/2} (мин)	Клиренс (мл/мин)	<i>t</i> _{1/2} (мин)
4,5	32	1440	10	100	25	40
70,0	18	12600	130	67	650	13

^a Rame A., Wilson JT: Clinical pharmacokinetics in infants and children. In Gibaldi M, Prescott L (eds): *Handbook of Clinical Pharmacokinetics*. ADIS Health Science Press, New York, 1983.

^b Препарат распределяется во внеклеточной жидкости. Расчет основывается на формуле $t_{1/2} = 0,693 \times V_d \times Cl^{-1}$.

ТАБЛ. 6.5. Приготовление растворов инотропных препаратов для инфузий у детей

Инотропный препарат	Приготовление	Доза
Эпинефрин Норэпинефрин Изопротеренол	0,6 × масса тела (кг) = количество мг, добавляемых к растворителю для получения конечного объема 100 мл	1 мл/ч обеспечивает поступление 0,1 мкг/кг/мин
Допамин Добутамин Амрион ^a	6 × масса тела (кг) = количество мг, добавляемых к растворителю для получения конечного объема 100 мл	1 мл/ч обеспечивает поступление 1 мкг/кг/мин

^a Нагрузочная доза 3–4,5 мг/кг должна предшествовать продолжительной инфузии; нагрузочная доза вводится посредством повторных инфузий по 1–1,5 мг/кг в течение несколько минут при тщательном мониторинге АД.

ТАБЛ. 6.6. Дозирование миорелаксантов у детей

Препарат	Дозировка (мг/кг)
Сукцинилхолин	
Новорожденные, дети грудного возраста	2
Дети – взрослые	0,6–1
Панкуроний	
Новорожденные	0,02–0,04
2 – 4 недели	0,06–0,08
> 4 недель	0,1
Продолжительная инфузия ^a	0,1 мг/кг/ч
Атракурий ^b	
Все возрастные группы	0,4–0,5 мг/кг
Векуроний ^b	
Все возрастные группы ^c	0,08–1,0 мг/кг
Продолжительная инфузия ^a	0,1 мг/кг/ч

^a Титровать.

^b Не исследован у детей в неонатальном периоде.

^c Продолжительность действия удлиняется у детей грудного возраста.

ТАБЛ. 6.7. Рекомендуемые для клинического использования дозы сурфактантов

Коммерческое название	Тип	Источник получения	Доза
Сурфактант ТА	Модифицированный Натуральный	Измельченные бычьи легкие	100 мг фосфолипида/ кг массы тела
Инфрасурф	Натуральный	Лаваж телячьих легких	100 мг фосфолипида/ кг массы тела
Куросурф	Натуральный	Измельченные легкие свиньи	200 мг фосфолипида/ кг массы тела
	Натуральный	Амниотическая жидкость человека	60 мг фосфолипида/ кг массы тела
ALEC	Искусственный	ДПФХ: ФГ ^a в солевом растворе	50-100 мг/курс лечения
HDL	Искусственный	ДПФХ с липопротеинами высокой плотности	30 мг ДПФХ/доза
Экзосурф	Искусственный	ДПФХ, гексадеканол, тилоксапол	67,5 мг ДПФХ/кг массы тела

^a ДПФХ – дипалмитоил фосфатидилхолин; ФГ – фосфатидилглицерол.

Литература

1. Gould T, Roberts RJ: Therapeutic problems arising from the intravenous route for drug administration. *J Pediatr* 95:465, 1979.
2. Leff RD, Roberts RJ: Methods of intravenous drug administration in the pediatric patient. *J Pediatr* 98:631, 1981.
3. Nelson JD: *Pocketbook of Pediatric Antimicrobial Therapy*, ed 7. Williams & Wilkins, Baltimore, 1987.
4. Roberts RJ: *Drug Therapy in Infants*. WB Saunders, Philadelphia, 1984.
5. Roberts RJ: Intravenous administration of medications in pediatric patients: problems and solutions. *Pediatr Clin North Am* 28:23, 1986.
6. Barthels H: Drug therapy in childhood: what has been done and what has to be done. *Pediatr Pharmacol* 3:31, 1983.
7. Boreus LO: *Principles of Pediatric Pharmacology*. Churchill Livingstone, New York, 1982.
8. Ross EM, Gilman AG: Pharmacodynamics: mechanisms of drug action and the relationship between drug concentration and effect. In Gilman AG, Goodman LS, Roll TW, Murad F (eds): *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed 7. Macmillan, New York, 1985.
9. Rowland M, Tozer TN: *Clinical Pharmacokinetics*. Lea & Febiger, Philadelphia, 1980.
10. Driscoll DJ, Gillette PC, Ezrailson EG, et al: Inotropic response of the neonatal canine myocardium to dopamine. *Pediatr Res* 12:42, 1978.
11. Lowrey GH: *Growth and Development of Children*, ed 7. Year Book, Chicago, 1978.
12. McBride WG: Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 2:1358, 1961.
13. Shaywitz SE, Caparulo BK, Hodgson ES: Developmental language disability as a consequence of prenatal exposure to ethanol. *Pediatrics* 68:850, 1981.
14. Cohlan SQ, Bevelander G, Tiamsic T: Growth inhibition of prematures receiving tetracycline: clinical and laboratory investigation. *Am J Dis Child* 105:453, 1963.
15. Grossman ER, Walchek A, Freedman H, et al: Tetracycline and permanent teeth: the relation between dose and tooth color. *Pediatrics* 47:567, 1971.
16. Yaffe SJ, Bierman CW, Cann HM, et al: Requiem for tetracyclines. *Pediatrics* 55:142, 1975.
17. Leob JN: Corticosteroids and growth. *N Engl J Med* 295:547, 1976.
18. Tatsumi H, Senda H, Yatera S, et al: Toxicological studies on pipemidic acid. V. Effect on diarthrodial joints of experimental animals. *J Toxicol Sci* 3:357, 1978.
19. Hooper DC, Wolfson JS: The fluoroquinolones: pharmacology, clinical uses and toxicities in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 28:716, 1985.
20. Shawn DH, McGuigan MA: Poisoning from dermal absorption of promethazine. *Can Med Assoc J* 130:1460, 1984.
21. Kittinger JW, Sandier RS, Heizer WD: Efficacy of metoclopramide as an adjunct to duodenal placement of small bore feeding tubes: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Parenter Enteral Nutr* 11:33, 1987.
22. Metoclopramide for gastroesophageal reflux. *Med Lett Drugs Ther* 27:21, 1985.
23. Ricci DA, Saltzman MB, Meyer C, et al: Effect of metoclopramide in diabetic gastroparesis. *J Clin Gastroenterol* 7:25, 1985.
24. Whately K, Turner Jr WW, Dey M, et al: When does metoclopramide facilitate transpyloric intubation? *J Parenter Enteral Nutr* 8:679, 1984.
25. Bateman DN, Croft AW, Nicholson E, et al: Dystonic reactions and the pharmacokinetics of metoclopramide in children. *Br J Clin Pharmacol* 15:557, 1983.
26. Bennett EJ, Ignacio A, Patel K, et al: Tubocurarine and the neonate. *Br J Anaesthesiol* 48:687, 1976.
27. Terrin BN, McWilliams NB, Maurer HM: Side effects of metoclopramide as an antiemetic in childhood cancer chemotherapy. *J Pediatr* 104:138, 1984.
28. Wong DF, Wagner HN, Dannals RF, et al: Effects of age on dopamine and serotonin receptors measured by positron tomography of the living human brain. *Science* 226:1393, 1984.
29. Greco R, Musto B, Arienzo V: Treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia in infancy with digitalis, adenosine-5-triphosphate, and verapamil: a comparative study. *Circulation* 66:504, 1982.
30. Porter CJ, Garson A, Gillette PC: Verapamil: an effective calcium blocking agent for pediatric patients. *Pediatrics* 71:748, 1983.
31. Singh BN, Nademanee K, Baky SH: Calcium antagonists. Clinical use in the treatment of arrhythmias. *Drugs* 25:125, 1983.

32. Epstein ML, Kiel EA, Victorica BE: Cardiac decompensation following verapamil therapy in infants with supraventricular tachycardia. *Pediatrics* 75:737, 1983.
33. Garson A: Medicolegal problems in the management of cardiac arrhythmias in children. *Pediatrics* 79:84, 1987.
34. Radford D: Side effects of verapamil in infants. *Arch Dis Child* 58:465, 1983.
35. Food and Drug Administration: *FDA Drug Bull* 8:11, 1978.
36. Till J, Shinebourne EA, Rigby ML, et al: Efficacy and safety of adenosine in the treatment of supraventricular tachycardia in infants and children. *Br Heart J* 62:204, 1989.
37. Overholt ED, Rheuban KS, Gutgesell HP, et al: Usefulness of adenosine for arrhythmias in infants and children. *Am J Cardiol* 61:336, 1988.
38. Polgar G, Weng TR: The functional development of the respiratory system. *Am Rev Respir Dis* 120:625, 1979.
39. Way WL, Costley EC, Way EL: Respiratory sensitivity of the newborn infant to meperidine and morphine. *Clin Pharmacol Ther* 6:454, 1962.
40. Dreifuss FE, Langer DH, Molinbe KA, Maxwell JE: Valproic acid hepatic fatalities. *Neurology* 39:201, 1989.
41. American Academy of Pediatrics. Behavioral and cognitive effects of anticonvulsant therapy. Committee on Drugs. *Pediatrics* 76:644, 1985.
42. Herranz JL, Armijo JA, Arteaga-R: Clinical side effects of phenobarbital, primidone, phenytoin, carbamazepine, and valproate during monotherapy in children. *Epilepsia* 29:794, 1988.
43. Farwell JR, Lee YJ, Hirtz, DG, et al: Phenobarbital for febrile seizures — effects on intelligence and on seizure recurrence. *N Engl J Med* 322:364, 1990.
44. Hartwig S, Roth B, Theisohn M: Clinical experience with continuous intravenous sedation using midazolam and fentanyl in the paediatric intensive care unit. *Eur J Pediatr* 150:784, 1991.
45. Bergman I, Steeves M, Burckart G, Thompson A: Reversible neurologic abnormalities associated with prolonged intravenous midazolam and fentanyl administration. *J Pediatr* 119:644, 1991.
46. Kauffman RE: Fentanyl, fads, and folly: who will adopt the therapeutic orphans? *J Pediatr* 119:588, 1991.
47. Bailey WC, Weill H, DeRoven, et al: The effect of isoniazid on transaminase levels. *Ann Intern Med* 81:200, 1974.
48. Drugs for tuberculosis. *Med Lett Drugs Ther* 24:17, 1982.
49. O'Brien RJ, Long MW, Cross FS, et al: Hepatotoxicity from isoniazid and rifampin among children treated for tuberculosis. *Pediatrics* 72:491, 1983.
50. Spyridis P, Sinaniotis C, Papadea I, et al: Isoniazid liver injury during chemoprophylaxis in children. *Arch Dis Child* 94:65, 1979.
51. Brown Jr BR: Halothane hepatitis revisited. *N Engl J Med* 313:1347, 1985.
52. Carney FT, Van Dyke RA: Halothane hepatitis: a critical review. *Anesth Analg* 51:135, 1972.
53. Farrell G, Prendergast D, Murray M: Halothane hepatitis. Detection of a constitutional susceptibility factor. *N Engl J Med* 313:1310, 1985.
54. Marshall BE, Wollman H: General anesthetics. In Gilman AG, Goodman LS, Roll TW, Murad F (eds): *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed 7. Macmillan, New York, 1985.
55. McLain GE, Sipes IG, Brown Jr BR: An animal model of halothane hepatotoxicity: roles of enzyme induction and hypoxia. *Anesthesiology* 91:321, 1979.
56. Warner LO, Beach TP, Garvin JP: Halothane and children. The first quarter century. *Anesth Analg* 63:838, 1984.
57. Arena JM, Rourk Jr MH, Sibrack CD: Acetaminophen: report of an unusual poisoning. *Pediatrics* 61:68, 1978.
58. Flower RJ, Moncada S, Vane JR: Analgesic-antipyretics and antiinflammatory agents; drugs used in the treatment of gout. In Gilman AG, Goodman LS, Roll TW, Murad F (eds): *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed 7. Macmillan, New York, 1985.
59. Nogen AG, Bremner JE: Acetaminophen overdose in a young child. *J Pediatr* 92:832, 1978.
60. Rumack BH: Acetaminophen overdose in young children. *Am J Dis Child* 138:428, 1984.
61. Rumack BH, Peterson RC, Koch G, et al: Acetaminophen overdose. *Arch Intern Med* 141:380, 1981.
62. Tenenbein M: Pediatric toxicology: current controversies and recent advances related to nephrotoxicity in the premature newborn. Clinical and recent advances. *Curr Probl Pediatr* 16:185, 1986.

63. Cowan RH, Jukkola AF, Arant BS: Pathophysiologic evidence of gentamicin nephrotoxicity in neonatal puppies. *Pediatr Res* 14:1204, 1980.
64. Heimann G: Renal toxicity of aminoglycosides in the neonatal period. *Pediatr Pharmacol* 3:251, 1983.
65. McCracken Jr GH: Aminoglycoside toxicity in infants and children. *Am J Med* 80:172, 1986.
66. Rajchgot P, Prosber CG, Soldins S, et al: Aminoglycoside related nephrotoxicity in the premature newborn. *Clin Pharmacol Ther* 35:394, 1984.
67. Goldbloom RB, Goldbloom A: Boric acid poisoning, *J Pediatr* 43:631, 1953.
68. O'Mally K, Coleman EN, Doig WB, et al: Plasma digoxin levels in infants. *Arch Dis Child* 48:99, 1973.
69. Park MK: Use of digoxin in infants and children with specific emphasis on dosage. *J Pediatr* 108:871, 1986.
70. Halkin H, Radomsky M, Blieden L, et al: Steady state serum digoxin concentration in relation to digitalis toxicity in neonates and infants. *Pediatrics* 61:184, 1978.
71. Friedman WF, Pool PE, Jacobiwitz D, et al: Sympathetic innervation of the developing rabbit heart. Biochemical and histochemical comparisons of fetal, neonatal and adult myocardium. *Circ Res* 23:25, 1968.
72. Kelliher GJ, Roberts J: Effect of age on the cardiotoxic action of digitalis. *J Pharmacol Exp Ther* 197:10, 1976.
73. Perloff WH: Physiology of the heart and circulation. In Swedlow DB, Raphael RC (eds): *Cardiovascular Problems in Pediatric Critical Care*. Churchill Livingstone, New York, 1986.
74. Morselli PL, Franco-Morselli R, Bossi L: Clinical pharmacokinetics in newborn and infants. *Clin Pharmacokinet* 5:485, 1980.
75. Park MK, Ludden T, Arom KV, et al: Myocardial vs serum digoxin concentration in infants and adults. *Am J Dis Child* 136:418, 1982.
76. Pinsky WW, Jacobsen JR, Gillette PC, et al: Dosage of digoxin in premature infant. *J Pediatr* 96:639, 1976.
77. Sandor GGS, Bloom KR, Izukawa T, et al: Noninvasive assessment of left ventricular function related to serum digoxin levels in neonates. *Pediatrics* 65:541, 1980.
78. Valdes Jr R: Endogenous digoxin-like immunoreactive factors: impact on digoxin measurement and potential physiological implications. *Clin Chem* 31:1985, 1985.
79. Valdes Jr R, Graves SW, Brown BA: Endogenous substance in newborn infant causing false-positive digoxin measurements. *J Pediatr* 152:947, 1983.
80. Schwartz GJ, Feld LG, Langford DJ: A simple estimate of glomerular filtration rate in full term infants during the first year of life. *J Pediatr* 104:849, 1984.
81. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann Jr CM, et al: A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 58:259, 1976.
82. Schwartz GJ, Haycock GB, Gauthier B: A simple estimate of glomerular filtrate rate in adolescent boys. *J Pediatr* 106:522, 1985.

Седативная терапия, аналгезия, применение миорелаксантов^a

Больные в палате интенсивной терапии довольно часто находятся в условиях инвазивного мониторингового наблюдения, которое осуществляется посредством применения постоянных катетеров. Многим пациентам требуется проведение искусственной вентиляции. Эти процедуры могут вызывать у пациентов дискомфорт и/или возбуждение. В связи с этим в интенсивной терапии распространено применение седативных средств, анальгетиков и мышечных релаксантов. Количество необходимых медикаментов может зависеть от тяжести состояния. Пациентам с некоторыми тяжелыми заболеваниями требуется меньше препаратов для получения глубокого седативного эффекта, чем пациентам с более легкими поражениями. При подборе препаратов для больных, находящихся в критических состояниях, должна быть учтена длительность их действия. Данная глава включает несколько таблиц, где представлен широкий круг информации о применении седативных препаратов, анальгетиков и мышечных релаксантов.

1. Дозы и стоимость миорелаксирующих препаратов, применяемых у пациентов в условиях искусственной вентиляции легких (табл. 7.1).
2. Схема определения глубины седативного эффекта у пациентов, находящихся в палате интенсивной терапии (табл. 7.2).
3. Характеристики бензодиазепинов для внутривенного введения (табл. 7.3).
4. Наиболее распространенные препараты для релаксации при проведении искусственной вентиляции легких и способы их применения (табл. 7.4).
5. Классификация и дозы некоторых наркотических анальгетиков и их антагонистов (табл. 7.5).

^a Материалы данной главы подготовлены следующими авторами: табл. 7.1, 7.2, 7.4, 7.6, 7.8, и 7.10 подготовлены David J. Cullen, M.D., M.S., Luca M. Bigatello, M.D., и Harold J. DeMonaco, M.S.; табл. 7.3 — David J. Greenblatt, M.D.; табл. 7.5 — Frank Balestrieri, D.D.S., M.D., F.C.C.P., и Sherry Fisher, R.N.; табл. 7.7 и 7.9 — Neelakantan Sunder, M.B.B.S., и J.A. Jeevendra Martyn, M.D., F.F.A.R.C.S.; табл. 7.11-7.16 подготовлены Jeffrey S. Kelly, M.D. и Drew A. MacGregor, M.D.

6. Применение опиатов при неотложных состояниях у взрослых (табл. 7.6).
7. Клиническая фармакология миорелаксантов (табл. 7.7).
8. Миорелаксанты (табл. 7.8).
9. Взаимодействие недеполяризующих миорелаксантов с широко используемыми антибиотиками (табл. 7.9).
10. Действие мышечных релаксантов при некоторых заболеваниях (табл. 7.10).
11. Побочные эффекты сукцинилхолина (табл. 7.11).
12. Условия возникновения гиперкалиемии при назначении сукцинилхолина (табл. 7.12).
13. Недеполяризующие релаксанты: классификация, рекомендуемые дозы, клинические эффекты (табл. 7.13).
14. Побочные эффекты недеполяризующих мышечных релаксантов (табл. 7.14).
15. Состояния, нарушающие действие недеполяризующих мышечных релаксантов (табл. 7.15).
16. Метаболизм и клиренс недеполяризующих мышечных релаксантов (табл. 7.16).

ТАБЛ. 7.1. Дозы и стоимость миорелаксирующих препаратов, применяемых у пациентов в условиях искусственной вентиляции легких

Препарат	Поддерживающая доза ^a	Стоимость/день ^b (\$)
Седативные/снотворные		
Фенобарбитал	15-90 мг каждые 6-8 ч	3,25
Пентобарбитал	100-200 мг каждые 6-8 ч	12,50
Тиопентал	25-200 мг/ч	15,00
Пропрофол	50-300 мг ч	300,00
Анксиолитики		
Диазепам	5-10 мг в/в каждые 6 ч	1,50
Лоразепам	2-4 мг в/в каждые 6 ч	70,00
Мидазолам	2,5-25 мг/ч	550,00
Наркотические анальгетики		
Морфин	5-50 мг/ч	17,00
Фентанил	50-500 мкг/ч	17,25
Алфентанил	250-2500 мкг/ч	210,00
Суфентанил	10-100 мкг/ч	430,00
Миорелаксанты		
d-Тубокурарин	2-10 мг/ч	19,00
Панкуроний	1-3 мг/ч	38,00
Метокурин	1-5 мг/ч	56,00
Векуроний	2-4 мг/ч	170,00
Атракурий	20-30 мг/ч	293,00

^a Поддерживающие дозы приведены в расчете на пациентов 70 кг.

^b Стоимость в долларах США установлена из расчета приблизительного 24-часового обеспечения при максимальных указанных дозах.

ТАБЛ. 7.2. Схема определения глубины седативного эффекта у пациентов, находящихся в палате интенсивной терапии

Уровень	Ответ
1	Тревога, возбуждение, беспокойство
2	Взаимодействие с персоналом, ориентация, спокойствие
3	Ответы только на команды
4	Сон, живые ответы на болевые воздействия в области надбровий или громкие звуковые стимулы
5	Сон, вялые ответы на болевые воздействия в области надбровий или громкие звуковые стимулы
6	Отсутствие реакций

ТАБЛ. 7.3. Характеристики бензодиазепинов для внутривенного введения (см. источники 1 и 2)

Препарат	Потенциально значимый метаболит	Бензодиазепиновые рецепторы Ki (нМ)	Индекс растворимости в липидах (в сравнении с диазепамом)	Элиминация t _{1/2} (ч)
Диазепам		9,57	1,00	20-70
	Десметилдиазепам	5,58	0,79	36-90
Лоразепам		1,64	0,48	10-20
Мидазолам		0,44	1,54	1-4
	1-Гидроксимидазолам	2,23	0,71	—

ТАБЛ. 7.4. Наиболее распространенные препараты для релаксации при проведении искусственной вентиляции легких и способы их применения^a

Препарат	Способ применения	Частота использования (%)
Морфин	Периодически в/в	95
Лоразепам	Периодически в/в	86
Мидазолам	Периодически в/в	81
Диазепам	Периодически в/в	78
Панкуроний	Периодически в/в	82
Векуроний	Периодически в/в	60
Атракурий	Непрерывная инфузия	17

^a Адаптировано из Hansen-Flaschen JH, Brazzinsky S, Basile C, et al: Use of sedating and neuromuscular blocking agents in patients requiring mechanical ventilation for respiratory failure: a national survey. *JAMA* 266:2870-2875, 1991. Copyright 1991, American Medical Association.

ТАБЛ. 7.5. Классификация и дозы некоторых наркотических анальгетиков и их антагонистов

Препарат (коммерческое название)	Доза (для взрослых массой 70 кг)		Интервал между дозами (ч)	Сравни- тельная эффе́ктив- ность
	В/в (мг)	В/м, п/к (мг)		
Натуральные алкалоиды опи́я				
Морфин	2-10 (титро- вать)	5-10	2-4	1
Кодеин	30-60	60-120	2-4	0,1
Полусинтетические				
Гидроморфон (дилаудид)	0,5-1 (титро- вать)	2	3-4	5
Оксиморфон (нуморфан)	0,5 (титро- вать)	1	3-4	10
Синтетические				
Меперидин (демерол и др.)	25-100 (титро- вать)	50-100	2-4	0,1
Метадон (доллофин и др.)	2-5 (титро- вать)	2-10	2-4	1,2
Пентазоцин (талвин)	10-30 (титро- вать)	30	3-4	0,25
Фентанил (сублимаз)	0,05-0,1 (тит- ровать)	0,1	1/2-2	150
Антагонисты				
Налоксон (наркан)	0,2-0,4	0,4	1/2-3/4	
Налорфин (наллин)	5-10		По необхо- димости	
Леваллорфан (лорфан)	1		По необхо- димости	

ТАБЛ. 7.6. Применение опиатов при неотложных состояниях у взрослых

Препарат	Послеоперационное обезболивание		
	Непрерывная инфузия	Контролируемая пациентом аналгезия ^a	Эпидуральная аналгезия
Морфин	5 мг/ч до 20-30 мг/ч	Болюсы 1-2 мг с интервалами 6-10 мин	0,25-1 мг/ч (форма без стабилизаторов)
Меперидин	Данные отсутствуют	Эквивалентные дозы, преимуществ перед морфином не имеет	Форм без стабилизаторов в США нет
Фентанил	50-100 мкг/ч		3-10 мкг/мл при 5-10 мл/ч
Алфентанил	500-1500 мкг/ч	Избыточно мощный для КПА	Редко используется в США
Суфентанил	Данные отсутствуют	Избыточно мощный для КПА	Редко используется в США
Примечания:	Значительные индивидуальные вариации, тахифилаксия, угнетение дыхания, большинство пациентов интубируются	Значительные индивидуальные вариации	В большинстве случаев эпидурально опиаты более эффективны в смеси с местными анестетиками (0,075-0,125% раствор бупивакаина)

^a КПА — контролируемая пациентом аналгезия. Вид обезболивания, при котором пациент в соответствии со своими ощущениями может регулировать титрование анальгетиков с помощью специально программируемого устройства, позволяющего ограничить почасовое поступление медикаментов и избежать передозировки.

ТАБЛ. 7.7. Клиническая фармакология миорелаксантов

Препарат	ED ₉₅ (мг/кг)	Интубационная доза (мг/кг)	Время восстановления (мин)	Выведение
Сукцинилхолин	0,2	1	10-15	Холинэстераза плазмы
α-Тубокурарин	0,5	0,5-0,6	80-100	Почки, печень
Метокурин	0,28	0,3	80-100	Почки
Галламин	3	3-4	100-180	Почки
Панкуроний	0,07	0,1	80-100	Почки
Пипекуроний	0,05	0,05-0,1	80-100	Почки
Атракурий	0,3	0,05-0,6	30-60	Hofman - элиминация
Векуроний	0,07	0,1	30-60	Печень, почки
Доксакурий	0,03	0,03-0,04	80-100	Почки
Мивакурий	0,08	0,15-0,2	15-20	Холинэстераза плазмы

ТАБЛ.7.8. Миорелаксанты

Релаксант	Интубационная доза (мг/кг)	Продолжительность действия (мин)
Деполяризирующие		
Сукцинилхолин	1-2	10-20
Недеполяризирующие		
d-Тубокурарин	0,6	60-90
Метокурин	0,4	60-90
Панкуроний	0,1	60-90
Атракурий	0,4	30-60
Векуроний	0,08	30-60
Мивакурий	0,15	15-20

ТАБЛ. 7.9. Взаимодействие недеполяризирующих миорелаксантов с широко используемыми антибиотиками

Полимиксин	Наиболее сильный из антибиотиков, действующих на нервно-мышечную синаптическую передачу. Блокирует ионные каналы ацетилхолиновых рецепторов	
Аминогликозиды	Неомицин	• Уменьшает выброс АЦХ ^a
	Гентамицин	• Снижают чувствительность постсинаптической мембраны к АЦХ
	Канамицин	
	Амикацин	
Тобрамицин	Может также оказывать прямое действие на мышцы	
Линкомицин	Блокирует ионные каналы и прямо угнетает сократительную способность мышц	
Клиндрамицин	Оказывает прямое действие на мышцы, может также блокировать ионные каналы рецепторов АЦХ	

^a АЦХ – ацетилхолин.

ТАБЛ.7.14. Побочные эффекты недеполяризирующих мышечных релаксантов

Препарат	Сердечные мускариновые эффекты	Симпатические никотиновые эффекты	Выброс гистамина
Мивакурий	НЗ ^a	НЗ	Легкий-умеренный
Атракурий	НЗ	НЗ	Легкий-умеренный
Векуроний	НЗ	НЗ	НЗ
d-Тубокурарин	Легкая-умеренная блокада	Умеренная блокада	Средний
Метокурин	НЗ	Легкая блокада	Умеренный
Панкуроний	Умеренная блокада	НЗ	НЗ
Пипекуроний	НЗ	НЗ	НЗ
Доксакурий	НЗ	НЗ	НЗ

^a НЗ — незначительный.

ТАБЛ.7.10. Действие мышечных релаксантов при некоторых заболеваниях^a

Заболевание	Реакции на миорелаксанты
Миастения	<ul style="list-style-type: none"> • Резистентность к деполяризующим препаратам • Крайне высокая чувствительность к недеполяризующим средствам (тест с <i>d</i>-тубокурарином). Слабость купируется антихолинэстеразными препаратами
Миастенические синдромы (синдром Ламберта-Итона)	<ul style="list-style-type: none"> • Отчетливая чувствительность к недеполяризующим релаксантам. Блок с трудом снимается неостигмином. В отличие от миастении, в ответ на быструю стимуляцию наблюдается нарастающее увеличение амплитуды мышечных ответов более чем в шесть раз от исходного уровня • Чувствительность к средним клиническим дозам деполяризующих релаксантов
Тиреотоксическая миопатия	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение реакции на сукцинилхолин (уровень псевдохолинэстеразы у верхней границы нормы или повышен) • Повышенная чувствительность к декаметонию • Нормальная потребность в <i>d</i>-тубокурарине
Амиотрофический боковой склероз Сирингомиелия Полиомиелит	<ul style="list-style-type: none"> • Нарушения нервно-мышечной передачи и проведения по нервным волокнам • Избыточные реакции на недеполяризующие препараты
Болезнь Реклингхаузена	<ul style="list-style-type: none"> • Эффекты варьируют. У некоторых пациентов наблюдаются продолжительные реакции как на недеполяризующие, так и на деполяризующие релаксанты. В других случаях отмечается чувствительность к <i>d</i>-тубокурарину и резистентность к сукцинилхолину (как при миастении)
Миотонические синдромы Дистрофическая миотония Врожденная миотония Парамиотония	<ul style="list-style-type: none"> • Генерализованный мышечный спазм (миотоническая реакция), возникающий после деполяризующих релаксантов. Явления миотонии уменьшаются при назначении хинина и прокаинамида
Мышечная дистрофия Врожденные миопатии Семейный периодический паралич Стероидная миопатия Гипотиреодная миопатия Алкогольная миопатия Диабетическая миопатия	<p>Непредсказуемые реакции на релаксанты, их применения следует по возможности избегать</p>
Полимиозит Дерматомиозит Системная красная волчанка Узелковый периартериит	<p>Мышечная слабость и утомляемость. Отмечается эффект неостигмина – «миастеническое состояние»</p>

Заболевание	Реакции на миорелаксанты
Гипокалиемия Гиперкалиемия Травматическая болезнь Ожоговая болезнь Поражения периферического мотонейрона Мышечная дистрофия Разрыв спинного мозга Рассеянный склероз Столбняк Денервация	Теоретически — увеличивается чувствительность к недеполяризующим релаксантам Теоретически — увеличивается чувствительность к депполяризующим релаксантам и снижается к недеполяризующим препаратам
Первичные поражения мышц или миопатии	Высокая частота злокачественной гиперпирексии у пациентов и ближайших родственников. Миопатия легкая или субклиническая. В семьях часты косоглазие, грыжи и легкие ортопедические нарушения. Наблюдается усиление кофеин-индуцированной ригидности мышц

^a Из Ali NH, Savarese JJ: Monitoring of neuromuscular function. *Anesthesiology* 45:216-249, 1976.

ТАБЛ. 7.11. Побочные эффекты сукцинилхолина

Сердечная аритмия Миалгии в скелетных мышцах Напряжение скелетных мышц Миоглобинемия Гиперкалиемия Увеличение внутриглазного давления Увеличение давления в полости желудка Увеличение внутричерепного давления Злокачественная гипертермия Аллергические реакции
--

ТАБЛ. 7.12. Условия возникновения гиперкалиемии при назначении сукцинилхолина

Поражения центрального двигательного нейрона Поражения периферического двигательного нейрона Денервация мышц Травма/глубокое повреждение тканей Иммобилизация и атрофия мышц Термические ожоги Мышечная дистрофия Клостридиальная инфекция ? Тяжелые продолжительные инфекции (> 1 недели) ^a ? Заболевания с поражением передних рогов спинного мозга ? Диффузное поражение мозга (травма, разрыв аневризмы, энцефалит)
--

^a ? — возможно.

ТАБЛ. 7.13. Недеполяризующие релаксанты: классификация, рекомендуемые дозы, клинические эффекты

	Короткого действия	Промежуточного действия		Продолжительного действия				
	Мивакурий	Атракурий	Векуроний	d-Тубокурарин	Метокурин	Панкуроний	Пипекуроний ^a	Доксакурий
Структура	БЗИХЛ ^b	БЗИХЛ	Стероид	БЗИХЛ	БЗИХЛ	Стероид	Стероид	БЗИХЛ
ED ₉₅ (мг/кг)	0,08	0,20-0,25	0,05	0,50	0,28	0,07	0,05	0,025-0,030
Интубационная доза (мг/кг)	0,15-0,20	0,40-0,50	0,10	0,50-0,60	0,40	0,10	0,10	0,05-0,075
Начало интубации (мин)	2-3	3-4	3-4	3-5	3-5	3-5	3-5	4-6
Длительность интубации (мин)	12-20	20-40	20-40	60-90	60-90	90-120	90-120	120-150
Начало ускоренной интубации (с) ^c	60-90	90	90	НП ^d	НП ^d	90-120	90-120	120-150
Длительность ускоренной интубации (мин) ^c	20-25	50-60	50-60	НП ^d	НП ^d	150-200	150-200	>200
Скорость инфузии (мкг/кг/мин)	5-15	5-9	1-2	НП	НП	НП	НП	НП
Стоимость	Умеренная	Высокая	Высокая	Низкая	Умеренная	Очень низкая	Очень высокая	Очень высокая

^a Производители рекомендуют специально для применения в условиях интенсивной терапии.

^b БЗИХЛ — бензилизохинолин.

^c Для ускоренной интубации используется ударная доза, в 3 раза превышающая ED₉₅.

^d НП — не применяется. Использование с этой целью ограничено в связи с усиленным высвобождением гистамина.

ТАБЛ.7.16. Метаболизм и клиренс недеполяризующих мышечных релаксантов

Препарат	Почечная экскреция %	Желчная экскреция %	Метаболизм в печени %	Гидролиз в плазме %	Активные метаболиты	Длительность при почечных заболеваниях	Длительность при заболеваниях печени
Мивакурий	5	НЗ ^a	НЗ	95 ^b	Нет	Минимальное увеличение	Легкое-умеренное увеличение
Атракурий	5-10	НЗ	НЗ	90-95 ^d	Лауданозин ^e	Не изменяется	Не изменяется
Векуроний	50	35-50	15-30	Нет	3-Гидрокси-векуроний ^f	Минимальное увеличение	Легкое-умеренное увеличение
d-Тубокурарин	45	10-40	НЗ	Нет	Нет	Умеренное увеличение	? Легкое-умеренное увеличение
Метокурин	46-58	<2	НЗ	Нет	Нет	Среднее увеличение	Не изменяется-легкое увеличение
Панкуроний	85	10-15	10-15	Нет	3-Гидрокси-панкуроний ^g	Умеренное увеличение	Легкое-умеренное увеличение
Пипекуроний	70	20	10	Нет	Нет	Умеренное увеличение	?
Доксакурий	70	Присутствует (значение неизвестно)	?	Минимальный	? Нет	Умеренное увеличение	? Не изменяется-легкое увеличение

^a НЗ — незначительная.

^b Псевдохолинэстераза плазмы.

^d Неспецифические эстеразы плазмы + Hofman-деградация.

^e ? Стимуляция ЦНС.

^f 60% эффективности исходного соединения.

^g 33-50% эффективности исходного соединения.

ТАБЛ. 7.15. Состояния, нарушающие действие недеполяризующих мышечных релаксантов

<i>Увеличивают чувствительность</i>	
<i>Состояния</i>	<i>Лекарственная терапия</i>
Гипотермия	Ингаляционные анестетики
Гипокалиемия	Местные анестетики
Гипокальциемия	Аминогликозиды
Гипермагниемия	Клиндамицин
Ацидоз	Полимиксин
Миастения	Блокаторы кальциевых каналов
Миастенические синдромы	Прокаинамид
Параплегия	Хинидин
Нейрофиброматоз	Магний
Амиотрофический боковой склероз	Триметафан
Полиомиелит	Циклофосфамид
Период новорожденности ^a	Циклоспорин
? Миотония	Фуросемид
? Мышечная дистрофия	Дантролен
	? Литий
<i>Увеличивают резистентность</i>	
<i>Состояния</i>	<i>Лекарственная терапия</i>
Гемиплегия	Кортикостероиды
Термические ожоги	Карбамазепин
Периферические нейропатии	Фенитоин
Повреждения периферических нервов	? Аминофиллин/теофиллин
Гиперкалиемия	? Азатиоприн
Гиперкальциемия	? Недеполяризующие релаксанты (длительное применение)
Клостридиальная инфекция	
Цирроз печени с асцитом	

^a Объясняется повышением у новорожденных объема распределения препарата (см. гл. 1).

Литература

1. Greenblatt DJ, Shader RI: Pharmacokinetics of antianxiety agents. In Meltzer HY (ed): *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. Raven Press, New York, pp 1377-1386, 1987.
2. Arendt RM, Greenblatt DJ, Liebisch DC, Luu MD, Paul SM: Determinants of benzodiazepine brain uptake: lipophilicity versus binding affinity. *Psychopharmacology* 93:72-76, 1987.

Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний^a

Существует множество препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Основное внимание в данной главе уделено фармакотерапии артериальной гипертензии и нарушений функций миокарда.

В лечении артериальной гипертензии большое значение имеет соблюдение диеты. При показаниях к фармакотерапии обычно применяются несколько классов лекарственных препаратов: диуретики, симпатолитики, вазодилататоры, блокаторы кальциевых каналов и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

Рассматриваются также применяемые для лечения кардиальной патологии блокаторы кальциевых каналов, ваготонические средства, симпатолитики, симпатомиметики, антиаритмические препараты, вазодилататоры, инотропные средства и активаторы плазминогена.

Обзор доступных средств для лечения сердечно-сосудистых нарушений приводится в следующих таблицах и рисунках:

1. Антигипертензивные препараты (табл. 8.1).
2. Свойства применяемых внутрь β -адреноблокаторов (табл. 8.2).
3. Особенности применения β -адреноблокаторов при некоторых клинических состояниях (табл. 8.3).
4. Свойства блокаторов кальциевых каналов, применяемых внутрь при лечении артериальной гипертензии (табл. 8.4).
5. Свойства ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, применяемых внутрь при лечении гипертензии (табл. 8.5).
6. Комбинированная антигипертензивная терапия (табл. 8.6).
7. Причины гипертонических кризов (табл. 8.7).
8. Парентеральные препараты для экстренной антигипертензивной терапии (табл. 8.8).
9. Препараты для неотложного лечения гипертензии, назначаемые внутрь (табл. 8.9).

^a Материалы для этой главы были предоставлены: табл. 8.1-8.9 — Michael G. Ziegler, M.D., и Pablo F. Ruiz-Ramon, M.D.; табл. 8.10 и 8.11 — Paul M. Heerdt, M.D., Ph.D., Robert M. Forstot, M.D.; табл. 8.12-8.15 — Robert D. Colucci, Pharm.D., F.C.P., F.C.C.M., John C. Somberg, M.D., F.C.P.; табл. 8.16, рис. 8.1 и текст «Клинические показания» — Joseph E. Parrillo, M.D.; рис. 8.2 и табл. 8.17 — Arno L. Zaritzky, M.D.; табл. 8.18 и 8.19 — Allan S. Jaffe, M.D.

10. Свойства лекарственных препаратов, применяемых для лечения суправентрикулярной тахикардии (табл. 8.10).
11. Свойства лекарственных препаратов, применяемых для лечения брадикардии (табл. 8.11).
12. Антиаритмические препараты (табл. 8.12).
13. Свойства β -адреноблокаторов (табл. 8.13).
14. Показания для имплантации постоянного водителя сердечного ритма (табл. 8.14).
15. Показания для временной кардиостимуляции (табл. 8.15).
16. Нормализация функции желудочков под влиянием различных вазодилататоров (рис. 8.1).
17. Классификация вазодилататоров (табл. 8.16).
18. Концентрация катехоламинов и их эффекты (рис. 8.2).
19. Приготовление инотропных препаратов для инфузионного применения (табл. 8.17).
20. Дозы активаторов плазминогена для использования у пациентов с острым инфарктом миокарда (табл. 8.18).
21. Противопоказания к тромболитической терапии (табл. 8.19).

Показания для назначения вазодилататоров

Ниже представлен перечень клинических ситуаций, при которых эффективна терапия вазодилататорами:

- При *острой сердечной недостаточности* терапия вазодилататорами в комбинации с использованием диуретиков и сердечных гликозидов уменьшает давление наполнения и обычно улучшает сердечный выброс. Эналаприл и (в несколько меньшей степени) гидралазин или изосорбида динитрат увеличивают продолжительность жизни при *хронической сердечной недостаточности*.
- Применение вазодилататоров при *кардиогенном отеке легких* вызывает быстрое расширение сосудов, может резко снижать давление наполнения в полости желудочков и приводить к обратному развитию симптоматики. Вазодилататоры могут применяться в сочетании с кислородотерапией, наложением турникетов на конечности, морфином и внутривенным введением диуретиков.
- При *острой и хронической митральной недостаточности, аортальной недостаточности* или *дефекте межжелудочковой перегородки* индуцированное вазодилататорами снижение системного периферического сопротивления сосудов увеличивает выброс крови левым желудочком. В этих ситуациях вазодилататоры обычно используются в течение времени, необходимого для подготовки к оперативному лечению.
- Внутривенное введение нитроглицерина при *остром инфаркте миокарда* уменьшает размер зоны некроза и улучшает прогноз. Терапия нитратами эффективна при *стабильной* и *нестабильной*

стенокардии. Вазодилататоры, такие как нитропруссид, могут снижать потребность миокарда в кислороде у пациентов-гипертоников с *затянувшимся приступом стенокардии*.

- Применение вазодилататоров в комбинации с инотропными препаратами (допамин, добутамин) или внутриаортальной баллонной контрапульсацией у пациентов с *кардиогенным шоком* может приводить к существенному улучшению гемодинамики. После стабилизации такие пациенты могут рассматриваться как кандидаты для проведения реваскуляризации (чрескожная коронарная ангиопластика или аортокоронарное шунтирование).
- Вазодилататоры высокоэффективны в лечении *артериальной гипертензии (в т. ч. злокачественной), расслаивающей аневризмы аорты* (в сочетании с β -блокаторами) и, вероятно, могут найти применение у некоторых пациентов с *первичной легочной гипертензией*.

ТАБЛ. 8.1. Антигипертензивные препараты

Диетотерапия	Стимуляторы α_2-адренорецепторов
Снижение массы тела	Клонидин
Ограничение соли	Гуанабенз
Отказ от спиртного	Метилдопа
Употребление богатой калием пищи	Гуанфацин
Употребление богатой кальцием пищи	Вазодилататоры
Диуретики	Диазоксид
Тиазиды	Гидралазин
Петлевые диуретики	Миноксидил
Калийсберегающие диуретики	Нитропруссид
Симпатолитики	Нитроглицерин
α -Адреноблокаторы	Блокаторы кальциевых каналов
Феноксифензамин	Нифедипин
Фентоламин	Дилтиазем
Празозин	Верапамил
Теразозин	Никардипин
Доксазозин	Фелодипин
β -Адреноблокаторы	Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
Атенолол	Каптоприл
Метопролол	Эналаприл
Надолол	Лизиноприл
Пропранолол	Фосиноприл
Тимолол	Беназаприл
Ацебутолол	Рамиприл
Лабеталол	
Пенбутолол	
Бетаксоллол	
Дилевалол	
Картеолол	
Эсмолол	

ТАБЛ. 8.2. Свойства применяемых внутрь β -адреноблокаторов

Препарат	Пропрано- лолол	Атено- лол	Мето- пролол	Надолол	Пиндо- лол	Тимолол	Ацебу- толол	Лабета- лол	Карте- олол	Бетаксо- лол	Пенбу- толол	Дилева- лол
Патентованное название	Индерал	Тенор- мин	Лопрес- сор	Коргард	Вискен	Блокард- рен	Сек- траль	Трандат	Картрол	Керлон	Леватол	Юни- кард
Оральная биодоступность (%)	30	40	50	30	90	75	40	25	85	90	>95	30
Дозы при гипертензии (мг)	80-640	50-100	100-450	80-320	15-60	20-60	200-1200	200-2400	2,5-10	5-40	10-80	200-800
Вариабельность уровня в плазме у пациентов	20x ^a	4x	10x	7x	4x	7x	7x	7x	3x	2x	5x	2x
Связывание с белком (%)	93	< 5	12	30	60	10	25	50	25	50	95	75
Период пулуыведения (ч)	3-6	6-9	3-4	14-24	3-4	3-4	3-13	6-8	6	14-22	26	8-12
Жирорастворимость	+	0	+	0	+	0	0	+	0	+	+	+
Пути выведения	Печень	Почки	Печень	Почки	Почки и печень	Печень	Почки и печень	Почки и печень	Почки	Печень и почки	Почки	Почки и печень
Мембраностабилизирую- щий эффект	++	0	±	0	+	0	+	+	0	±	±	0
Кардиоселективность	0	+	+	0	0	0	+	0	0	+	0	0
Внутренняя симпатомиме- тическая активность	0	0	0	0	++	±	+	0	+	0	+	+(β_2)
Активные метаболиты	+	0	0	0	0	0	+	0	+	0	0	0
Сила действия (относи- тельная)	10	10	10	10	60	60	5	2	100	90	50	10

^a × — сложение эффекта; + — увеличен или присутствует; ++ — значительно увеличен; ± — низкий; 0 — нет.

ТАБЛ. 8.3. Особенности применения β -адреноблокаторов при некоторых клинических состояниях

<i>Клинические состояния</i>	<i>Рекомендации по применению β-адреноблокаторов</i>
Бронхоспазм	Избегать применения β -блокаторов. Могут применяться препараты с внутренней симпатомиметической активностью (пиндолол, дилевалол) или β_1 -селективные средства — в малых дозах в условиях тщательного мониторинга
Стенокардия	Препараты с внутренней симпатомиметической активностью обычно противопоказаны. При вариантной стенокардии может быть эффективен лабеталол, а другие β -блокаторы следует применять с осторожностью. При стенокардии должно использоваться частое назначение препаратов с коротким периодом полувыведения
Сердечная недостаточность	β -Блокаторы обычно противопоказаны
Нарушения сердечной проводимости	β -Блокаторы обычно противопоказаны, однако могут быть применены препараты с внутренней симпатомиметической активностью в условиях тщательного мониторинга
Брадикардия	β -Блокаторы с внутренней симпатомиметической активностью в меньшей степени снижают частоту сердечных сокращений
Синдром Рейно и заболевания периферических сосудов	По возможности избегать применения β -блокаторов. Предпочтительнее использование препаратов с внутренней симпатомиметической активностью и β_1 -селективных средств
Инсулинзависимый сахарный диабет	Предпочтительны β_1 -селективные средства и препараты с внутренней симпатомиметической активностью
Феохромоцитома	Избегать применения всех β -блокаторов, за исключением обладающих конкурентным α -блокирующим действием
Почечная недостаточность	Уменьшаются дозы препаратов, экскретируемых почками. Могут накапливаться препараты с активными метаболитами
Депрессия	По возможности избегать применения β -блокаторов
Применение клонидина	При прекращении приема клонидина наблюдается феномен рикошета

ТАБЛ. 8.4. Свойства блокаторов кальциевых каналов, применяемых внутрь при лечении артериальной гипертензии

Препарат Патентованное название	Верапамил Калан, изоптин	Дилтиазем Кардизем	Нифедипин Адалат, прокардия	Никардипин Карден	Исрадипин Динацирк	Фелодипин Плендил
Химический класс	Ф ^a	Б	Д	Д	Д	Д
Суточная доза (мг)	120-480	120-360	30-180	60-120	5-20	5-20
Биодоступность (%)	20-25	40	45-70	10-30	15-20	20
Период полувыведения (ч)	5-18	3-4,5	2-5	8,6	8	11-16
Связывание с белком (%)	85	80	95	98	95	>99
Выведение	Печень	Почки и печень	Печень	Печень	Печень	Печень
Активные метаболиты	+	+	0	0	0	0
Периферическая вазодилатация	↑↑	↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
Частота сердечных сокращений	↔	↔	↑*/↔ ⁺	↑*/↔ ⁺	↔	↑*/↔ ⁺
Сократимость миокарда	↓	↓	↔	↔	↔	↔
Коронарная вазодилатация	↑	↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
Атриовентрикулярная проводимость	↓↓	↓	↔	↔	↔	↔
Сердечный выброс	↔	↔	↑*/↔ ⁺	↑*	↔	↔
Потребность миокарда в кислороде	↓	↓	↓	↓	↓	↓

^a Ф — фенилалкиламин; Б — бензотиазепин; Д — дигидропиридин; + — длительное применение; * — сразу после приема.

ТАБЛ. 8.5. Свойства ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, применяемых внутрь при лечении артериальной гипертензии

<i>Препарат</i>	<i>Каптоприл</i>	<i>Эналаприл</i>	<i>Лизиноприл</i>	<i>Фосиноприл</i>	<i>Рамиприл</i>	<i>Беназаприл</i>
<i>Патентованное название</i>	<i>Капотен</i>	<i>Вазотек</i>	<i>Зестрил, принивил</i>	<i>Моноприл</i>	<i>Алтейс</i>	<i>Лотензин</i>
Цинковые связи (лиганды)	Сульфгидрильные	Карбоксильные	Карбоксильные	Фосфинильные	Карбоксильные	Карбоксильные
Пролекарство	Нет	Да	Нет	Да	Да	Да
Суточная доза (мг)	25-150	5-20	20-40	10-40	2,5-20	5-40
Биодоступность (%)	70	40	25	30	60	28
Пути выведения	Почки	Почки	Почки	Почки и печень	Почки	Почки
Период полувыведения (ч)	2	11	12	12	110	21
Начало действия (ч)	0,5-1	1-2	2-4	2-6	1-2	1-2

ТАБЛ. 8.6. Эффекты комбинированной антигипертензивной терапии

	Ограничение соли	Тиазиды	α -Блокаторы	β -Блокаторы	α_2 -Стимуляторы	Вазодилататоры	Блокаторы кальциевых каналов	Ингибиторы АПФ ^b
Ограничение соли	0 ^a	+	+	+	+	+	0	+
Тиазиды	+	0	+	+	+	+	0	++
α -Блокаторы	+	+	0	+/0	0	?	+	+
β -Блокаторы	+	+	+/0	0	-	+	+/-*	0
α_2 -Стимуляторы	+	+	0	-	0	+	+	+
Вазодилататоры	+	+	?	+	+	0	0	++
Блокаторы кальциевых каналов	0	0	+	+/-*	+	0	0	+
Ингибиторы АПФ	+	++	+	0	+	++	+	0

^a 0 — нет синергизма; + — синергизм; ++ — выраженный синергизм; - — антагонизм; * — не комбинировать препараты, подавляющие проводимость/сократимость миокарда.

^b АПФ — ангиотензин-превращающий фермент.

ТАБЛ. 8.7. Причины гипертонических кризов**Сосудистый спазм**

Обострение эссенциальной гипертензии
Склеродермия
Васкулиты
Преэклампсия и эклампсия

Повышенное высвобождение ренина

Стеноз почечных сосудов
Острый гломерулонефрит
Заболевания паренхимы почек
Синдром холестеровоидной эмболии
Ренин-продуцирующие опухоли

Центральная симпатическая активация

Инсульт
Черепно-мозговая травма
Отмена клонидина
Нарушение рефлекторной деятельности спинного мозга
Нейротропные препараты

Периферическая симпатическая активация

Феохромоцитома
Употребление ингибиторов моноаминоксидазы и тирамина
Симпатомиметические препараты
Обширные ожоги, травмы, болевой синдром

**РИС. 8.2.** Зависимость выраженности клинического эффекта от концентрации катехоламинов. ЭК₅₀ – концентрация, вызывающая 50% максимума действия. Пороговая концентрация – концентрация, вызывающая минимальный регистрируемый эффект.

ТАБЛ. 8.8. Парентеральные препараты для экстренной антигипертензивной терапии

<i>Препарат</i>	<i>Дозы</i>	<i>Начало действия</i>	<i>Длительность действия</i>	<i>Рекомендовано при . . .</i>	<i>Избегать при . . .</i>
Нитропруссид Na	0,25-8 мкг/кг/мин в/в капельно	Секунды	3-5 мин	Гипертонической энцефалопатии, ишемическом и геморрагическом инсультах, левожелудочковой недостаточности, расслоении аорты, эклампсии, ожогах	Почечной недостаточности
Нитроглицерин	5-100 мкг/мин в/в капельно	1-2 мин	5-10 мин	Ишемии миокарда, после коронарного шунтирования	
Диазоксид	50-150 мг в/в болюсом, можно повторять каждые 5-10 мин до 600 мг или 15-30 мг/мин капельно	1-2 мин	10 ч	Необходимости замены нитропруссиды в случае его отсутствия	Ишемии и инфаркте миокарда, расслоении аорты, беременности
Триметафан	0,5-5 мкг/мин в/в капельно	1-5 мин	10 мин	Расслоении аорты	Ишемии миокарда, почечной недостаточности, беременности
Гидралазин	10-20 мг в/в 10-50 мг в/м	10-30 мин	2-4 ч	Эклампсии, послеоперационной гипертензии	Левожелудочковой недостаточности, ишемии и инфаркте миокарда, расслоении аорты, внутричерепных процессах
Фентоламин	5-15 мг в/в каждые 5-15 мин	1-2 мин	3-10 мин	Феохромоцитоме, применении ингибиторов MAO ^a и тирамина, нарушении рефлекторной деятельности спинного мозга	

<i>Препарат</i>	<i>Дозы</i>	<i>Начало действия</i>	<i>Длительность действия</i>	<i>Рекомендовано при . . .</i>	<i>Избегать при . . .</i>
Лабеталол	2 мг/мин в/в или 20мг в/в болюсом, затем 20-80 мг через 10 мин (300 мг/макс)	5-10 мин	3-6 ч	Эклампсии, нарушениях рефлекторной деятельности спинного мозга, внутричерепных процессах при отсутствии нитропруссиды	Сердечной недостаточности
Метилдопа	250-500 мг в/в	30-60 мин	6-12 ч	Эклампсии, периперационной гипертензии	Ишемии и инфаркте миокарда, расслоении аорты
Эналаприл	1,25-5 мг каждые 6 ч	15 мин	12-24 ч	Обострении склеродермии, левожелудочковой недостаточности, реноваскулярной гипертензии, остром гломерулонефрите	Беременности
Никардипин	5 мг/ч, увеличивая на 1-2 мг/ч каждые 15 мин до 15 мг/ч	5-15 мин	4-6 ч	(Исследуется)	

^a MAO — моноаминоксидаза

ТАБЛ. 8.9. Препараты для неотложного лечения гипертензии, назначаемые внутрь

<i>Препараты</i>	<i>Дозы</i>	<i>Начало действия</i>	<i>Длительность действия</i>	<i>Комментарии</i>
Нифедипин	10-20 мг	5-15 мин	3-5 ч	При оральном, буккальном, сублингвальном применении — сходный эффект. Вызывает тахикардию
Клонидин	0,2 мг, затем 0,1 мг/ч (максимально 0,8 мг)	0,5-2 ч	6-8 ч	Седативный эффект
Каптоприл	6,5-25 мг	15 мин	4-6 ч	Избегать при беременности и недостаточной почечной перфузии. Может резко понижать артериальное давление
Празозин	1-2 мг, повторить через 1 ч	15-30 мин	8 ч	Показан при состояниях с избытком катехоламинов. Опасаться ортостатической гипотензии
Миноксидил	2,5-10 мг каждые 4-6 ч	0,5-1 ч	12-16 ч	Вызывает тахикардию

ТАБЛ. 8.10. Свойства лекарственных препаратов, применяемых для лечения суправентрикулярной тахикардии

Препарат	Дозы (для взрослых)	Выведение	Побочные эффекты
Антагонисты кальция			
Верапамил	<i>Болюс:</i> 2,5-10 мг в/в за 2 мин; можно повторить через 30 мин <i>Инфузия (быстрая):</i> 0,005 мг/кг/мин, до 1 мг/мин	Печень $t_{1/2} = 4$ ч	Гипотензия, атриовентрикулярная блокада, снижение сократимости миокарда, запоры
Дилтиазем	<i>Болюс:</i> 0,25 мг/кг за 2 мин; можно повторить через 15 мин; 0,35 мг/кг в течение 2 мин <i>Инфузия:</i> 5-15 мг/ч	Печень $t_{1/2} = 4-6$ ч	Гипотензия, гиперемия кожи, атриовентрикулярная блокада, запоры, кожный зуд
Аденозин	<i>Болюс:</i> быстро в/в 6 мг; повторить 12 мг через 1-2 мин	Плазма/ эндотелиальные клетки $t_{1/2} = 1-3$ сек	Диспноэ, гиперемия кожи, боли в грудной клетке, транзиторная атриовентрикулярная блокада/асистолия, бронхоспазм
β-Адреноблокаторы			
Эсмолол	<i>Нагрузочная доза:</i> 500 мкг/кг за 4 мин <i>Инфузия:</i> 50-300 мкг/кг/мин	Плазменный гидролиз $t_{1/2} = 9$ мин	Брадикардия, гипотензия, снижение сократимости миокарда, бронхоспазм
Пропранолол	<i>Болюс:</i> 15-45 мкг/кг (1-3 мг) медленно (1мг/мин); можно повторить через 3 мин	Печень $t_{1/2} = 4$ ч	
Препараты с ваготоническим действием			
Дигоксин	<i>Нагрузочная доза:</i> 0,75-1,0 мг в/в в 3 отдельных дозах за 12-24 ч	Почки $t_{1/2} = 36-48$ ч	Тошнота, аритмии, атриовентрикулярная блокада
Антихолинэстеразные средства			
Эдрофоний	<i>Болюс:</i> 10-20 мг в/в (разовая доза) для контроля частоты сердечных сокращений	66% почки, 33% печень $t_{1/2} = 110$ мин	Холинергический криз, бронхоспазм, брадикардия, атриовентрикулярная блокада, мышечная слабость
α_1-Агонисты			
Фенилэфрин	<i>Болюс:</i> 50-100 мкг в/в <i>Инфузия:</i> 50 мкг/мин, титровать до получения эффекта	Печень; $t_{1/2} = 2-3$ ч (хотя продолжительность действия небольшая)	Брадикардия, гипертензия, сердечная недостаточность

ТАБЛ. 8.11. Свойства лекарственных препаратов, применяемых для лечения брадикардии

Препараты	Дозы (для взрослых)	Выведение	Побочные эффекты
Ваголитики			
<i>М-холинолитики</i>			
Атропин	Болус: 0,4-1,0 мг в/в	50% печень 50% почки $t_{1/2} = 4$ ч	Парадоксальная брадикардия (при применении низких доз), снижение секреции, изменения сознания (седация), центральный антихолинергический синдром, мидриаз/циклоплегия
Симпатомиметики			
<i>Прямые</i>			
Изопроterenол	Инфузия: 1-5 мкг/мин в/в	Печень (КОМТ) ^a $t_{1/2} = 2$ мин	Тахикардия, тахиаритмия, гиперемия кожи, ишемия миокарда
<i>Непрямые</i>			
Эфедрин	Болус: 5-25 мг в/в	60% печень — MAO 40% почки — неизм. $t_{1/2} = 3-6$ ч	Тахикардия, гипертензия, тахифилаксия

^a КОМТ — катехол-*о*-метилтрансфераза.

ТАБЛ. 8.12. Антиаритмические препараты^a

Препараты	Показания	Пути введения	Дозы (мг/день) ^b	Побочные эффекты
Класс Ia				
Хинидин	ФП, ПСВТ, ЖТ, WPW ^c	В/в Внутрь	6-10 мг/кг (инфузия) (ХГ) 648-972 (ХП) 550-825 (ХС) 600-1200 (RR) (ХС) 1200-1600 (SR)	Гипотензия, желудочнокишечные расстройства, тромбоцитопения, отравление хинидином
Прокаинамид	ФП, ЖТ, WPW	В/в Внутрь	НД: 5-15 мг/кг ПД: 2-6 мг/мин 2000-5000 (SR)	Расстройства желудочнокишечного тракта и ЦНС, волчаночная лихорадка, гематологические и антихолинергические эффекты
Дизопирамид	ФП, ЖТ	Внутрь	400-800 (RR) 400-800 (SR)	Антихолинергические эффекты, ХНК
Класс Ib				
Лидокаин	ЖТ, ФЖ, ЖЭ	В/в	НД: 1-2 мг/кг, можно повторить 1 раз ПД: 1-4 мг/мин	Расстройства ЦНС, желудочнокишечного тракта
Мексилетин	ЖТ	Внутрь	600-1200	Расстройства ЦНС, желудочнокишечного тракта
Токаинид	ЖТ	Внутрь	1200-1800	Желудочнокишечные и легочные расстройства, нарушения ЦНС, агранулоцитоз

^a Все дозы и показания соответствуют действующим клиническим стандартам, которые постоянно совершенствуются. Это требует обязательного уточнения рекомендаций перед клиническим применением.

^b Приведены суточные дозы, если не указан иной режим дозирования.

^c ФП — фибрилляция предсердий; ПСВТ — пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия; ЖТ — желудочковая тахикардия; ФЖ — фибрилляция желудочков; ЖЭ — желудочковая экстрасистолия; ХНК — хроническая недостаточность кровообращения; WPW — синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта; НД — нагрузочная доза; ПД — поддерживающая доза; СТ — синусовая тахикардия; RR — regular release (препарат обычной длительности действия, *англ*); SR — slow release (продолгованный препарат с замедленным высвобождением, *англ*); ХГ — хинидина глюконат; ХП — хинидина полигалактонат, ХС — хинидина сульфат.

Препараты	Показания	Пути введения	Дозы (мг/день) ^b	Побочные эффекты
Класс Ic				
Энкаинид	ЖТ	Внутрь	75-200	Расстройства ЦНС, желудочнокишечного тракта
Флекаинид	ЖТ	Внутрь	200-400	ХНК, расстройства ЦНС, желудочнокишечного тракта, нечеткость зрения
Пропафенон	ЖТ	Внутрь	450-900	Расстройства желудочнокишечного тракта, нечеткость зрения, головокружение
Морицизин	ЖТ	Внутрь	600-900	Головокружение, тошнота, сыпь, эпилептические припадки
Класс II				
Пропранолол	СВТ, ЖТ, ЖЭ, интоксикация дигоксином	В/в Внутрь	1-3 мг, можно повторить 1 раз 30-120 (RR) 120-160 (SR)	ХНК, брадикардия, гипотензия, расстройства ЦНС, утомляемость
Эсмолол	СТ, СВТ	В/в	НД: 500 мкг/кг/мин в течение 1 мин, далее 50 мкг/кг/мин в течение 4 мин ПД: 50-300 мкг/кг/мин	ХНК, расстройства ЦНС, волчаночно-подобный синдром, гипотензия, брадикардия, бронхоспазм
Класс III				
Амиодарон	ЖТ	Внутрь	800-1600 (21 день НД), 600-800 ПД (30 дней ПД), 400 ПД	Расстройства ЦНС, желудочнокишечного тракта, щитовидной железы, легочный фиброз, нарушения функций печени, отложения пигмента в эпителии роговицы
Бретилий	ЖТ, ФЖ	В/в	НД: 5-10 мг/кг, при необходимости можно повторять 5-10 мг/кг каждые 6-8 ч или ПД: 1-2 мг/мин	Желудочнокишечные расстройства, ортостатическая гипотензия, нарушения ЦНС
Соталол	ЖТ	Внутрь	320-640	Брадикардия, гипотензия, ХНК, расстройства ЦНС, утомляемость

Препараты	Показания	Пути введения	Дозы (мг/день) ^b	Побочные эффекты
Класс IV				
Верапамил	ФП, ПСВТ	В/в Внутрь	5-10 мг (можно повторить через 15-30 мин) 240-480 (RR) 120-480 (SR)	Гипотензия, ХНК, брадикардия, головокружение, запоры
Дилтиазем	ФП, ПСВТ	В/в Внутрь	НД: 0,25 мг/кг за 2 мин Можно ввести 2-ю НД: 0,35 мг/кг за 2 мин ПД: 5-15 мг/ч 120-360 (RR)	Гипотензия, расстройства со стороны желудочнокишечного тракта, печени
Прочие				
Аденозин	СВТ, ПСВТ	В/в	6 мг (можно повторить до 12 мг)	Покраснение кожи, головокружение, брадикардия, синкопальные состояния
Дигоксин	ФП, ПСВТ	В/в Внутрь	НД: 0,4-1 ПД: 0,125-0,375 НД: 0,750-1,25 ПД: 0,125-0,375	Расстройства ЦНС, желудочнокишечного тракта, аритмии
Магния сульфат	ЖТ, ФЖ	В/в	НД: 1-2 г ПД: 0,5-1 г/ч	Гипотензия, расстройства ЦНС, гипотермия, угнетение сократительной функции миокарда

^a Все дозы и показания соответствуют действующим клиническим стандартам, которые постоянно совершенствуются. Это требует обязательного уточнения рекомендаций перед клиническим применением.

^b Приведены суточные дозы, если не указан иной режим дозирования.

^c ФП — фибрилляция предсердий; ПСВТ — пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия; ЖТ — желудочковая тахикардия; ФЖ — фибрилляция желудочков; ЖЭ — желудочковая экстрасистолия; ХНК — хроническая недостаточность кровообращения; WPW — синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта; НД — нагрузочная доза; ПД — поддерживающая доза; СТ — синусовая тахикардия; RR — regular release (препарат обычной длительности действия, *англ*); SR — slow release (продолгованный препарат с замедленным высвобождением, *англ*); ХГ — хинидина глюконат; ХП — хинидина полигалакторонат, ХС — хинидина сульфат.

ТАБЛ. 8.13. Свойства β -адреноблокаторов

Препарат	Относительная β_1 -селективность	ВСА ^а	МСА ^б	Абсорбция %	Биодоступность %	Период полувыведения	Основной путь выведения
Ацебутолол	+	+	+	70	50	3-4 ч	Почки
Атенолол	+	–	–	50	40	6-9 ч	Почки
Эсмолол	+	–	–	–	–	9-10 мин	Печень
Метопролол	+	–	–	90	50	3-4 ч	Печень
Надолол	–	–	–	30	30	14-24 ч	Почки
Пиндолол	–	++	+	90	90	3-4 ч	Почки, печень
Пропранолол	–	–	++	90	30	3-4 ч	Печень
Соталол	–	–	–	70	60	8-10 ч	Почки
Тимолол	–	–	–	90	75	4-5 ч	Почки, печень

^а ВСА — внутренняя симпатомиметическая активность.

^б МСА — мембраностабилизирующая активность.

ТАБЛ. 8.14. Показания для имплантации постоянного водителя сердечного ритма**Класс I** (необходима имплантация постоянного водителя ритма)**Атрио-вентрикулярная блокада**

- Полная АВ блокада с клинической симптоматикой
- АВ блокада II степени (тип Мобитц II) с клинической симптоматикой
- RR интервалы более 3 с

Острый инфаркт миокарда

- Полная сердечная блокада
- Свежий бифасцикулярный блок (БППГ и БПВЛПГ)^a с Мобитц II или СССУ
- СССУ и синкопальные состояния

Класс II (нет единого мнения о необходимости имплантации водителя ритма)**Атрио-вентрикулярная блокада**

- Полная АВ блокада без клинической симптоматики
- АВ блокада II степени (тип Мобитц II) без клинической симптоматики с ЧСС > 40/мин

Острый инфаркт миокарда

- Полная АВ блокада без клинической симптоматики
- Изолированный бифасцикулярный блок (БППГ и БПВЛПГ, БЛПГ)

Класс III (показания к имплантации водителя ритма отсутствуют)**Атрио-вентрикулярная блокада**

- АВ блокада I степени
- АВ блокада II степени (Мобитц I)

Острый инфаркт миокарда

- Изолированная блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса
- АВ блокада I степени

Синдром слабости синусового узла

- Отсутствие клинической симптоматики

ТАБЛ. 8.15. Показания для временной кардиостимуляции**Нарушение функции синоатриального узла**

- Синдром слабости синусового узла с синкопальными состояниями

Заболевания атриовентрикулярного узла

- Острая полная поперечная блокада
- АВ блокада II степени (тип Мобитц II) с клинической симптоматикой
- Клиническая симптоматика + интервалы RR более 3 с

Периинфарктный период

- Острая АВ блокада II степени (тип Мобитц II)
- Острая блокада правой ножки пучка Гиса и БПВЛПГ
- Острый трехфасцикулярный блок (АВ блокада I ст. с БППГ и БПВЛПГ или АВ блокада I ст. и БЛПГ)
- Острая изолированная БЛПГ^b

^a БППГ — блокада правой ножки пучка Гиса; БПВЛПГ — блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса; ЧСС — частота сердечных сокращений; СССУ — синдром слабости синусового узла; БЛПГ — блокада левой ножки пучка Гиса.

^b Существуют разногласия среди экспертов.

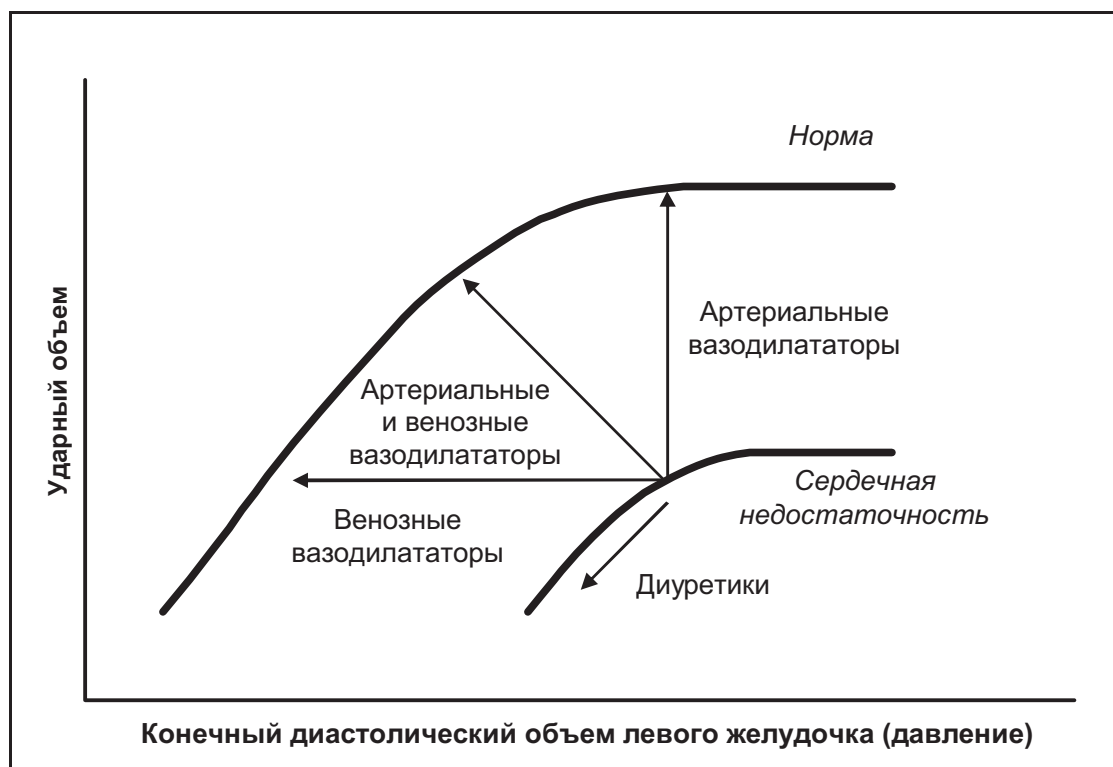


РИС. 8.1. Способность различных типов вазодилататоров нормализовать сниженную функцию желудочков. Артериальные вазодилататоры вызывают увеличение ударного объема, оказывая слабое или не оказывая никакого влияния на преднагрузку. Венозные вазодилататоры вызывают уменьшение конечного диастолического объема, практически не изменяя ударный объем. Вазодилататоры с артериальным и венозным эффектами повышают ударный объем и снижают давление наполнения желудочка. Инотропные препараты вместе с вазодилататорами должны смещать кривую в сторону нормы. При низких значениях конечного диастолического давления (более на наклонной части, чем на плато кривой, отображающей функцию желудочков), вазодилататоры могут вызывать снижение ударного объема и/или конечного диастолического объема, что приводит к снижению производительности работы сердца и гипотензии.

ТАБЛ. 8.16. Классификация вазодилататоров по месту их действия

Артериальные и венозные вазодилататоры –

«сбалансированные вазодилататоры»

Нитропруссид

Фентоламин

Празозин

Каптоприл

Эналаприл

Лизиноприл

Нифедипин

Верапамил

Дилтиазем

Артериальные вазодилататоры

Гидралазин

Миноксидил

Венозные вазодилататоры

Нитраты (нитроглицерин, изосорбид динитрат)

ТАБЛ. 8.17. Приготовление инотропных препаратов для инфузионного применения

<i>Инотропные средства</i>	<i>Формы выпуска</i>	<i>Инфузионная среда</i>	<i>Концентрация</i>
Эпинефрин (адреналина хлорид)	Ампулы: 1 мл 0,1% р-ра (1 мг) Флаконы: 30 мл (1 мг/мл) ^{a, b}	250 мл 5% раствора глюкозы или 0,9% раствора NaCl	4 мкг/мл
Норэпинефрин (норадреналин)	Ампулы: 4 мл 0,1% р-ра (1 мг/мл) ^{a, b}	500 мл 5% раствора глюкозы или 0,9% или 0,45% раствора NaCl	8 мкг/мл
Допамин	Ампулы: 5 мл 4% р-ра (40 мг/мл); Флаконы 5 мл 8% и 16% р-ра ^{a, b}	250 мл 5% раствора глюкозы или 0,9% раствора NaCl	800 мкг/мл
Добутамин	Флаконы: 250 мг в 20 мл ^{a, b}	250 мл 5% раствора глюкозы или 0,9% раствора NaCl	1000 мкг/мл
Изопроterenол	Ампулы: 5 мл 0,02% р-ра; каждая ампула содержит 1 мг в 5 мл р-ра ^a	250 мл 5% раствора глюкозы или 0,9% раствора NaCl	4 мкг/мл
Амринон (инокор)	Ампулы: 20 мл 0,5% р-ра ^c	20 мл 0,9% или 0,45% раствора NaCl	2,5 мг/мл

^a Хранить в защищенном от света месте.

^b Не применять со щелочными растворами.

^c Не смешивать с растворами, содержащими глюкозу.

ТАБЛ. 8.18. Дозы активаторов плазминогена для использования у пациентов с острым инфарктом миокарда

<i>Препарат</i>	<i>Доза</i>
Тканевой активатор плазминогена (t-PA)	
Стандартная схема введения	100 мг (или 1 мг/кг для пациентов ≤ 65 кг) в течение 3 ч с начальным введением 10% дозы в виде болюса
Ускоренная схема введения	100 мг в течение 1,5 ч с начальным введением 15 мг в виде болюса
Стрептокиназа	1 500 000 ЕД в течение 1 ч
Ацилированный плазминоген/стрептокиназа активаторный комплекс	30 мг в течение 2-5 мин
Урокиназа	2 000 000 ЕД в течение 1 ч
Одноцепочечный урокиназоподобный активатор плазминогена (scu-PA, проурокиназа)	80 мг в течение 1 ч с начальным введением 20 мг в виде болюса

ТАБЛ. 8.19. Противопоказания к тромболитической терапии***Абсолютные противопоказания***

- Кровотечение
- Острые цереброваскулярные заболевания на протяжении последних 2 месяцев или активные внутричерепные процессы

Основные относительные противопоказания

- Обширные хирургические вмешательства, биопсии органов или инвазивные вмешательства на сосудах в предшествующие 10 дней
- Злокачественные новообразования
- Серьезные травмы в ближайшем анамнезе, продолжительная сердечно-легочная реанимация
- Тяжелая артериальная гипертензия (систолическое давление ≥ 180 мм Hg или диастолическое ≥ 110 мм Hg)

Другие относительные противопоказания

- Хроническая или острая почечная недостаточность
- Эндокардит
- Беременность или ранний послеродовой период
- Возраст (75 лет и более)
- Диабетическая геморрагическая ретинопатия
- Длительная терапия антикоагулянтами
- Болезнь Крона или неспецифический язвенный колит
- Язвенные поражения кожи
- Хронические заболевания печени
- Нарушения гемостаза
- Острые цереброваскулярные заболевания в анамнезе

Фармакотерапия неврологических и психических расстройств^a

Фармакологические средства часто используются в неврологии для купирования неотложных состояний. В этой главе рассматривается лечение эпилептических припадков, инсультов, субарахноидальных кровоизлияний и других мозговых расстройств. В процессе лечения больных с эпилептическими припадками следует должным образом учитывать взаимодействие лекарств. Эти и некоторые другие вопросы отражены в таблицах данной главы:

1. Причины эпилептических припадков у пациентов, находящихся в критических состояниях (табл. 9.1).
2. Взаимодействие фенитоина с другими лекарственными средствами (табл. 9.2).
3. Взаимодействие фенобарбитала с другими лекарственными средствами (табл. 9.3).
4. Бензодиазепины: параметры действия и применение (табл. 9.4).
5. Взаимодействие диазепама с другими лекарствами (табл. 9.5).
6. Взаимодействие карбамазепина с другими лекарственными средствами (табл. 9.6).
7. Взаимодействие вальпроевой кислоты с другими лекарственными средствами (табл. 9.7).
8. Изменения физиологических параметров при эпилептическом статусе (табл. 9.8).
9. Протокол купирования эпилептического статуса (табл. 9.9).
10. Применение пентобарбитала при эпилептическом статусе (табл. 9.10).
11. Этиологические факторы ишемического инсульта (табл. 9.11).

^a Материал данной главы подготовлен следующими авторами: табл. 9.1-9.10 — Brian Litt, M.D. и Gregory L. Krauss, M.D.; табл. 9.11-9.17 и рис. 9.1 и 9.2 — Barney J. Stern, M.D. и Michael N. Diringer, M.D.; табл. 9.18-9.23 — Jeffrey S. Kelly, M.D. и Drew A. MacGregor, M.D.; табл. 9.24 подготовлена Howard D. Weiss, M.D.; табл. 9.25 — Edwin H. Cassem, M.D., C. Raymond Lake, M.D., Ph.D. и William F. Boyer, M.D.; рис. 9.3-9.7 и табл. 9.26-9.27 подготовлены Donald S. Prough, M.D. и Douglas S. Dewitt, Ph.D.

12. Причины нетравматических внутримозговых кровоизлияний (табл. 9.12).
13. Ведение кардиогенного эмболического инсульта (рис. 9.1).
14. Ведение сосудистых заболеваний, вызывающих острые ишемические расстройства мозгового кровообращения (рис. 9.2).
15. Начальное ведение пациентов с нарушением сознания и предполагаемой внутримозговой гематомой (табл. 9.13).
16. Контроль АД у пациентов с внутримозговой гематомой (табл. 9.14).
17. Причины субарахноидальных кровоизлияний (табл. 9.17).
18. Ведение пациентов на ранней стадии субарахноидального кровоизлияния (табл. 9.16).
19. Профилактика вазоспазма (табл. 9.15).
20. Эффекты холинергической стимуляции (табл. 9.18).
21. Холиномиметические и антихолинергические эффекты и препараты (табл. 9.19).
22. Антихолинэстеразные препараты (табл. 9.20).
23. Клиническое применение ингибиторов холинэстеразы (табл. 9.21).
24. Антимускариновые препараты (табл. 9.22).
25. Клиническое применение и побочные эффекты распространенных холинергических препаратов (табл. 9.23).
26. Диагностические критерии злокачественного нейролептического синдрома (табл. 9.24).
27. Психические побочные эффекты фармакотерапии (табл. 9.25).
28. Зависимость мозгового кровотока от изменений $PaCO_2$ (рис. 9.3).
29. Зависимость мозгового кровотока от изменений среднего артериального давления (рис. 9.4).
30. Нарушение ауторегуляции мозгового кровотока при сочетанном действии сосудорасширяющих стимулов (рис. 9.5).
31. Зависимость между внутричерепным объемом и внутричерепным давлением (рис. 9.6).
32. Причины внутричерепной гипертензии (табл. 9.26).
33. Стратегия контроля внутричерепного давления (табл. 9.27).
34. Стратегия снижения внутричерепного давления с учетом объемов основных внутричерепных сред и компонентов (рис. 9.7).

ТАБЛ. 9.1. Причины эпилептических припадков у пациентов, находящихся в критических состояниях

<i>Причины</i>	<i>Примеры</i>
Механическое повреждение мозга	Травма, нейрохирургическое вмешательство, субарахноидальное/внутричерепное кровоизлияние
Гипоксическое/ишемическое повреждение	Инсульт, кровоизлияние, шок, остановка сердца, отек мозга
Инфекции центральной нервной системы	Менингит, энцефалит (особенно herpes simplex), абсцесс, сепсис
Метаболические расстройства	Электролитные нарушения (снижение Na ⁺ , Mg ⁺⁺ , повышение Ca ⁺⁺), печеночная и почечная недостаточность, гипо- или гипергликемия, очень редко генетические заболевания
Токсическое действие лекарств	Теofilлин, фенотиазин, алкоголь, кокаин
Идиопатическая эпилепсия	Абсансы, сложные парциальные припадки
Провоцирующие состояния	Злоупотребление алкоголем, эклампсия, отмена некоторых медикаментов
Поражение электрическим током	Поражение молнией, электросудорожная терапия
Опухоль	Первичные опухоли мозга, метастазы, прочее

ТАБЛ. 9.6. Взаимодействие карбамазепина с другими лекарственными средствами^a

<i>Усиливают действие карбамазепина</i>	<i>Ослабляют действие карбамазепина</i>	<i>Карбамазепин усиливает действие</i>	<i>Карбамазепин ослабляет действие</i>
ПЭС^b:			
Вальпроевая к-та Фелбамат		Вальпроевая к-та	Вальпроевая к-та
	Фенитоин Примидон Клоназепам Фенобарбитал	Фенитоин Примидон	Фенитоин Клоназепам Этосуксимид
Другие средства:			
Блокаторы Ca ⁺⁺ каналов Циметидин Эритромицин			Доксициклин Галоперидол Оральные контрацептивы
Изониазид Литий Пропоксифен Триацетилолеандомицин			Теofilлин Варфарин

^a Адаптировано из источников 1, 2, 7, 24.^b ПЭС – противозепилептические средства.

ТАБЛ. 9.2. Взаимодействие фенитоина с другими лекарственными средствами^a

<i>Усиливают действие фенитоина</i>	<i>Ослабляют действие фенитоина</i>	<i>Фенитоин усиливает действие</i>	<i>Фенитоин ослабляет действие</i>
ПЭС^b:			
Пентобарбитал	Фенобарбитал	Фенобарбитал	Фенобарбитал
Вальпроевая к-та	Вальпроевая к-та	Вальпроевая к-та	Вальпроевая к-та
Карбамазепин	Карбамазепин		Карбамазепин
Примидон	Примидон	Примидон	
Клоназепам	Клоназепам		Клоназепам
Диазепам	Диазепам		
Этосуксимид			
Фелбамат			
Другие средства:			
Прием алкоголя	Антациды с кальцием		Антипирин
Соли кальция	Хроническое злоупотребление алкоголем		Кортикостероиды
Циметидин	Диоксид		Кумарин
Хлорамфеникол	Фолаты		Дигитоксин
Хлордиазепоксид	Молиндон с кальцием		Доксициклин
Хлорфенирамин	Пиридоксин		Эстрогены
Клофибрат	Резерпин		Фуросемид
Дикумарол			Галоперидол
Дисульфирам			Нортриптилин
Эстрогены			Оральные контрацептивы
Фуросемид			Фенилбутазон
Галотан			Пиридоксин
Имипрамин			Хинидин
Изониазид			Рифампин
Метилфенидат			Теofilлин
Нортриптилин			Витамин D
Фенетурид			
Фенотиазины			
Фенилбутазон			
Фенираמידол			
Пропоксифен			
Салицилаты			
Сульфаниламиды			
Толбутамид			
Тразодон			
Варфарин			

^a Данные заимствованы из источников 1-3.^b ПЭС, противоэпилептические средства.

ТАБЛ. 9.3. Взаимодействие фенобарбитала с другими лекарственными средствами^a

<i>Усиливают действие фенобарбитала</i>	<i>Ослабляют действие фенобарбитала</i>	<i>Фенобарбитал усиливает действие</i>	<i>Фенобарбитал ослабляет действие</i>
ПЭС:			
Фенитоин	Фенитоин	Фенитоин	Фенитоин
Метсуксимид		Метсуксимид	
Вальпроаты			Вальпроаты Клоназепам Карбамазепин
Другие средства:			
Амитриптилин	Аммония хлорид		Алпренолол
Антигистаминные	Дикумарол		Аминопирин
Кортикостероиды	Фолаты		Бисгидроксикумарин
Имипрамин	Фенилбутазон		Хлорамфеникол
Ингибиторы МАО	Пиридоксин		Хлорпромазин
Наркотики			Дексаметазон
Пропоксифен			Дигитоксин
Алкалоиды раувольфии (резерпин)			Дипирон
Транквилизаторы			Доксициклин Гризеофульвин Изониазид Метопролол Оральные контрацептивы Фенилбутазон Пропранолол Хинин Трициклические антидепрессанты Витамин D Варфарин

^a Данные заимствованы из источников 1 и 4.

ТАБЛ. 9.5. Взаимодействие диазепама с другими лекарственными средствами^a

<i>Усиливают действие диазепама</i>	<i>Уменьшают абсорбцию из ЖКТ</i>	<i>Ослабляет действие диазепама</i>	<i>Диазепам ослабляет действие</i>
Вальпроевая к-та	Метоклопрамид	Аминофиллин	Леводопа
Дигоксин	Этанол		
Дисульфирам	Антациды		
Циметидин	Теofilлин		
Этанол			

^a Данные заимствованы из источников 17-23.

ТАБЛ. 9.4. Бензодиазепины: параметры действия и применение^a

Параметры	Диазепам	Лоразепам	Мидазолам
Объем распределения V_d (л/кг) ^{2, 3}	1,0-2,0	1,0	2,5
Растворимость в липидах ^{2, 3}	Высокая	Имеется	Высокая
Связывание с белками ^{2, 3}	95%	90%	97%
Метаболизм/печень ^{2, 3}	95%	90%	95%
Увеличение экскреции при ощелачивании мочи	Нет	Нет	Нет
Период полувыведения ³⁻⁶	36 ч	18 ч	2,8 ч
Противосудорожный эффект	20-30 мин	4-12 ч	?
Начало действия ^{8, 9}	1/2-2 мин	3-5 мин	1-2,5 мин
Время достижения максимального эффекта ^{1-3, 8, 9}			
в/в	8 мин	23 мин	30 мин
в/м	30-60 мин	90 мин	45 мин
внутрь	30-90 мин	90-120 мин	—
Необходимость разведения ^{1, 3}	Нет	Да	Не обязательно
Доза (болюс) ^{6, 7, 10}	5 мг	2 мг	1 мг
Скорость введения ^{3, 6, 7, 10}	2 мг/мин	1 мг/мин	1/2-1 мг/мин
Время между болюсами ^{6, 7, 10}	2-5 мин	2-5 мин	2-5 мин
Максимальная доза ^{5, 6, 10}	0,25 мг/кг	0,1 мг/кг	0,08 мг/кг
Продолжительная инфузия ^{5, 6, 11}	Да	Да	Да
			Эффективность не исследована
Жидкость для разведения	Все жидкости для в/в введения (в высоких концентрациях возможно выпадение в осадок в р-рах NaCl)	Все жидкости для в/в введения	Все жидкости для в/в введения
Предлагаемое разведение ^{5, 11-13}	20 мг/250 мл в/в раствора	?	50 мг/250 мл (можно менее концентрированный)
Болюс перед инфузией ^{6, 12, 13}	0,25 мг/кг	?	0,1-0,3 мг/кг
Скорость инфузии ^{1, 6, 12, 13}	2 мг/кг/24 ч	?	0,05-0,40 мг/кг/ч
Сохранность раствора для применения ¹⁴	К-е 6-8 ч (>1,0 мг/мл), к-е 24 ч (<1,0 мг/мл)	?	24 ч

^a Данные заимствованы из источников 1, 5; 2, 6; 3, 2; 4, 7; 5, 8; 6, 9; 7, 10; 8, 11; 9, 12; 10, 13; 11, 14; 12, 15; 13, 16; 14, Johns Hopkins Hospital Pharmacy Protocol.

ТАБЛ. 9.7. Взаимодействие вальпроевой кислоты с другими лекарственными средствами^a

<i>Усиливают действие вальпроевой кислоты</i>	<i>Ослабляют действие вальпроевой кислоты</i>	<i>Вальпроевая кислота усиливает действие</i>	<i>Вальпроевая кислота ослабляет действие</i>
ПЭС^b:			
Фенитоин	Фенитоин	Фенитоин	Фенитоин
Карбамазепин		Карбамазепин	Карбамазепин
Фелбамат	Фенобарбитал	Клоназепам	
		Барбитураты	
		Примидон	
		Этосуксимид	
Другие средства:			
Дикумарол		Угнетающие ЦНС	
Фенилбутазон		Ингибиторы MAO	
Салицилаты		Антидепрессанты	

^a Адаптировано из источников 1, 2, 7.^b ПЭС — противоэпилептические средства.**ТАБЛ. 9.9.** Протокол купирования эпилептического статуса

<i>Время (мин)</i>	<i>Мероприятия</i>
0	Распознавание Оценка проходимости дыхательных путей, состояния дыхания, кровообращения Анамнез, исключение травмы Обеспечение внутривенного доступа Оксигенотерапия
5	Взятие проб крови для лабораторного исследования Глюкоза 50% 50 мл в/в Налоксон 2 мг в/в Тиамин 100 мг в/в
10	Бензодиазепины ^a Нагрузочная доза фенитоина
30	Инфузия фенобарбитала или бензодиазепинов (мидазолам или диазепам) ЭЭГ-мониторинг (если еще не проводится)
60	Пентобарбиталовый наркоз
80	Общий наркоз, нервномышечная блокада

^a Лечение бензодиазепинами должно быть начато как можно быстрее после выполнения первых пунктов протокола и, если возможно, уже в течение первых 10 минут.

ТАБЛ. 9.10. Применение пентобарбитала при рефрактерном генерализованном тонико-клоническом эпилептическом статусе^a*Общие рекомендации по инфузии пентобарбитала*

Нагрузочная доза^b: 5-20 мг/кг в/в при скорости введения 25 мг/мин

Начальная поддерживающая доза: 2,5 мг/кг/ч

При возникающих на фоне лечения приступах — болюс 50 мг и повышение поддерживающей дозы на 0,5-1 мг/кг/ч

Начинать снижение дозы через 24 ч после последнего припадка

Темп снижения дозы — каждые 4-6 ч по 1,0 мг/кг/ч при уровне пентобарбитала в крови > 50 мг/л или по 0,5 мг/кг/ч при уровне пентобарбитала в крови < 50 мг/л

Припадки во время снижения дозы купируются болюсом пентобарбитала 50 мг и увеличением поддерживающей дозы до уровня, предшествовавшего возникновению припадка

Общие рекомендации по ведению

Эндотрахеальная интубация; вспомогательная вентиляция

Продолжительный мониторинг артериального давления

Гемодинамический мониторинг (Swan-Ganz) — факультативно

При наличии артериальной гипотензии^c: внутривенное введение жидкостей и допамина со скоростью до 12 мкг/кг/мин

Профилактика пролежней и венозных тромбозов

Ежедневно общий анализ крови

Поддержание высокой терапевтической концентрации противоэпилептических средств в сыворотке крови: исследование сыворотки не реже 1 раза в день

ЭЭГ-мониторинг:

исходное состояние;

непрерывно в течение первых 2-6 ч наркоза;

10-минутные отрезки каждые 30-60 минут во время дальнейшего лечения

^a Из Osorio I. Reed RC: Treatment of refractory generalized tonic-clonic status epilepticus with pentobarbital anesthesia after high-dose phenytoin. *Epilepsia* 30:464-471, 1989.

^b У большинства пациентов 5 мг/кг бывает достаточно для анестезии.

^c Определяется как снижение систолического АД на 10 мм Hg в сравнении с АД до анестезии. Уменьшить или временно прекратить введение пентобарбитала, если потребность в допамине (для поддержания АД) превысила 12 мкг/кг/мин.

ТАБЛ. 9.8. Изменения физиологических параметров при эпилептическом статусе^a

Параметры	0-30 мин	> 30 мин	Осложнения
Артериальное давление	↑	↓	Шок
PaO ₂	↓	↓	Гипоксия
PaCO ₂	↑	↓↑	Внутричерепная гипертензия
pH сыворотки	↓	↓↑	Ацидоз
Температура	↑	↑	Лихорадка
Вегетативная активность	↑	↑	Аритмии
Бронхиальная секреция	↑	↑	Ателектаз
K ⁺ сыворотки	↑	↑	Аритмии
КФК ^b сыворотки	Нормальная	↑	Почечная недостаточность
Мозговой кровоток	↑(900%)	↑(200%)	Кровоизлияние
Церебральное потребление O ₂	↑(300%)	↑(300%)	Гибель нейронов

^a Адаптировано из источников 25 и 26.

^b КФК – креатинфосфокиназа.

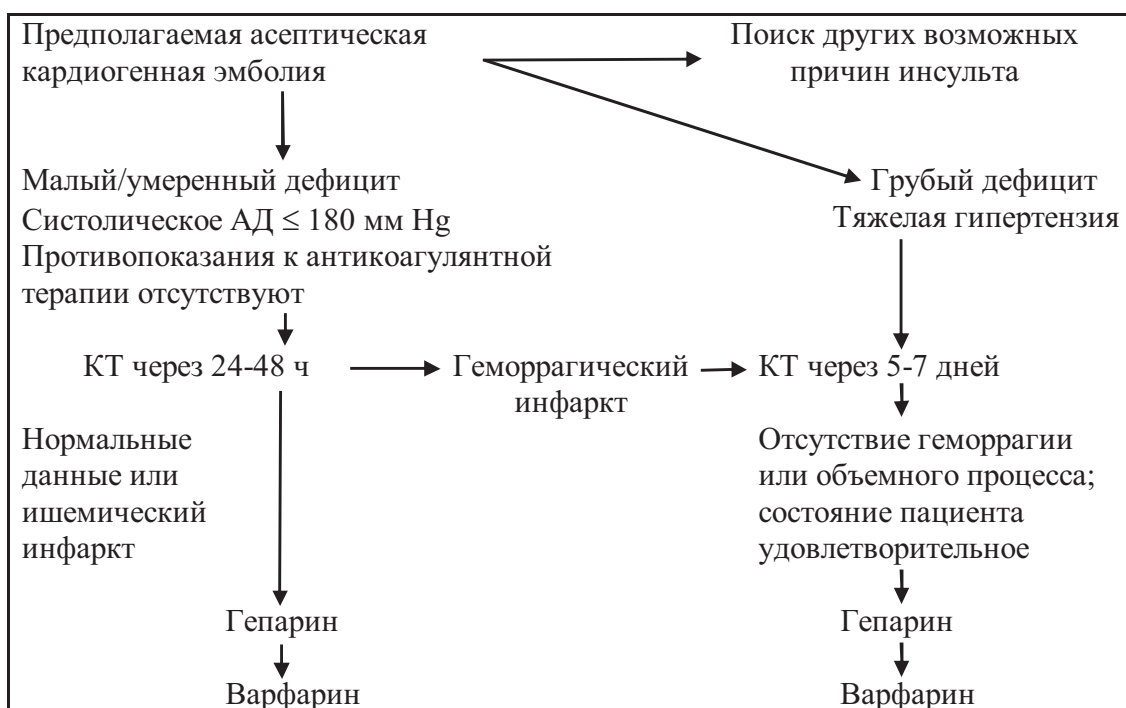
**РИС. 9.1.** Ведение кардиогенного эмболического инсульта.

ТАБЛ. 9.11. Этиологические факторы ишемического инсульта

<i>Кардиогенные эмболии</i>	<i>Заболевания мелких артерий</i>
фибрилляция предсердий	микроатерома
недавний инфаркт миокарда	липогиалиноз
сердечные тромбы	воспаление асептическое и инфекционное
сегментарная акинезия миокарда	<i>Системная и гематологическая патология</i>
дилатационная кардиомиопатия	полицитемия
клапанные заболевания	серповидно-клеточная анемия
искусственные клапаны сердца	гиперкоагуляционные состояния
незаращение овального отверстия	злокачественные опухоли
дефект межпредсердной перегородки	беременность
аневризма межпредсердной перегородки	болезнь Крона и неспецифический язвенный колит
инфекционный эндокардит	нефротический синдром
асептический тромботический эндокардит	антифосфолипидный синдром
спонтанное эхо-контрастирование левого предсердия	дефицит протеинов S и C
миксома	дефицит антитромбина III
<i>Заболевания крупных артерий</i>	дисфибриногенемия
атеросклероз	<i>Прочие состояния</i>
расслаивающаяся аневризма	мигрень
фиброзно-мышечная дисплазия	злоупотребление медикаментами и наркотическими средствами
болезнь Takayasu	кокаин (включая «крэк»)
болезнь Моруа-Тоуа	алкоголь
радиационно-индуцированное повреждение	L-аспарагиназа
	контрацептивные препараты
	симпатомиметики

ТАБЛ. 9.12. Причины нетравматических внутримозговых кровоизлияний

<i>Сосудистые</i>	<i>Коагулопатии</i>
гипертензия	эндогенные
сосудистые пороки развития	антикоагулянты
мешотчатая аневризма	тромболитики
артериит	<i>Инфекции</i>
амилоидная ангиопатия	менингит
<i>Хирургические</i>	энцефалит
каротидная эндартериектомия	<i>Прочие</i>
состояние после краниотомии	кровоизлияние в опухоль
<i>Симпатомиметические препараты</i>	венозная окклюзия
кокаина гидрохлорид	тяжелая мигрень
кокаин «крэк»	воздействие холода
метилфенидат	
фенилпропаноламин	
амфетамин	

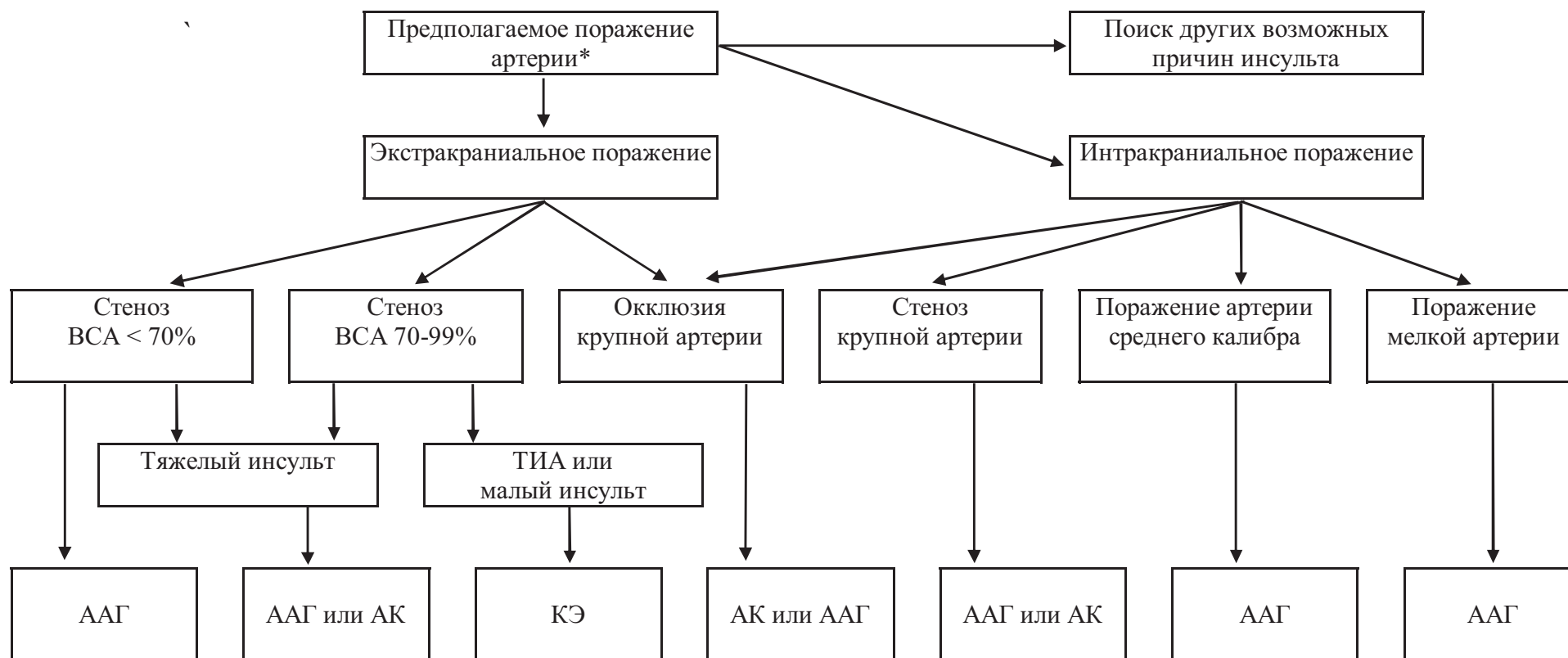


РИС. 9.2. Ведение сосудистых заболеваний, вызывающих острые ишемические расстройства мозгового кровообращения.

ВСА — внутренняя сонная артерия; ТИА — транзиторные ишемические атаки; ААГ — антиагрегантная терапия; АК — антикоагулянтная терапия; КЭ — каротидная эндартерэктомия; * — АК у пациентов с нарушенным сознанием требует дополнительного обсуждения.

ТАБЛ. 9.13. Начальное ведение пациентов с нарушением сознания и предполагаемой внутримозговой гематомой

1. Оценка состояния сознания, дыхательных рефлексов, артериального давления, неврологическое обследование
2. При оценке по шкале комы Глазго ≤ 8 — интубация, премедикация тиопенталом 1-3 мг/кг в/в и быстродействующими миорелаксантами
3. Гипервентиляция до P_{aCO_2} 25-30 мм Hg и назначение маннитола 0,25-1,0 г/кг в/в
4. Коррекция выраженной гипертензии и уменьшение среднего артериального давления до 125-135 мм Hg (см. табл. 9.14)
5. Компьютерная томография (без усиления) и нейрохирургическое обследование

ТАБЛ. 9.14. Контроль артериального давления у пациентов с внутримозговой гематомой

1. Избегать быстрой «нормализации» среднего АД; поддержание среднего АД на уровне 125-135 мм Hg
2. Исключить церебральные венодилататоры (нитраты и натрия нитропруссид)
3. Назначить лабетолол болюсами 5-20 мг в/в до наступления эффекта, затем продолжить периодическое введение болюсами или в виде инфузии
4. При отсутствии достаточного эффекта добавить гидралазин по 2,5-10 мг в/в в виде болюсов

ТАБЛ. 9.15. Причины субарахноидальных кровоизлияний

Мешотчатая аневризма	Ангиопатия
Аномалия развития сосудов (мальформация)	Венозный тромбоз
Болезнь Муатоуа	Коагулопатия (эндогенная или ятрогенная)
Травма головы	Инфекции (менингит, энцефалит)
Распространение внутримозговой гематомы	Токсическое поражение
Спинальная сосудистая мальформация	Идиопатическая геморрагия
Разрыв поверхностной корковой артерии	

ТАБЛ. 9.16. Ведение пациентов на ранней стадии субарахноидального кровоизлияния

1. Оценка уровня сознания и дыхательных рефлексов
2. Коррекция гипертензии до уровня индивидуальной нормы; при отсутствии точных данных удерживать среднее АД на уровне 100-110 мм Hg
3. Компьютерная томография (без усиления)
4. Люмбальная пункция (только при отрицательных данных компьютерной томографии)
5. Селективная ангиография (четыре сосуда); общая анестезия для возбужденных и неконтактных пациентов
6. Мониторный контроль ЭКГ
7. Изотонические солевые растворы в объеме, несколько превышающем восполнение обычных потребностей
8. Нагрузка фенитоином 18-20 мг/кг в/в
9. Дексаметазон 4 мг каждые 6 ч в/в или внутрь (по показаниям)
10. Избегать избыточной стимуляции; седация агитированных пациентов — в/в мидазолам 1-3 мг, фентанил 25-100 мкг или морфин 1-2 мг; титровать действие, избегать препаратов с продолжительным эффектом
11. Подготовка к срочному хирургическому вмешательству (для большинства пациентов)

ТАБЛ. 9.17. Предотвращение вазоспазма

1. Увеличение объема солевых изотонических ± коллоидных растворов
2. Нимодипин 60 мг внутрь каждые 4 ч
3. Механическое удаление крови из субарахноидального пространства во время нейрохирургического вмешательства
4. Применение активаторов тканевого плазминогена интракраниально во время нейрохирургического вмешательства (на стадии эксперимента)

ТАБЛ. 9.18. Эффекты холинергической стимуляции

<i>Системы и органы</i>	<i>Эффекты</i>
Сердце	Уменьшение частоты сердечных сокращений, снижение сократительной способности, снижение скорости проведения, AV блокада
Легкие	Сужение бронхов, усиление секреции
Мозговая ткань надпочечников	Секреция адреналина и норадреналина
Экзокринные железы (поджелудочная, слюнные, слезные)	Усиление секреции
Желудочнокишечный тракт	Усиление перистальтики и тонуса, расслабление привратника и желудочно-пищеводного сфинктера, расслабление илеоцекального клапана и других сфинктеров, усиление секреции, сокращение желчного пузыря
Мочевой пузырь	Расслабление внутреннего сфинктера (позывы к мочеиспусканию)
Потовые железы	Увеличение секреции
Мужская репродуктивная система	Эрекция
Глаза	Сокращение радужной оболочки (миоз), сокращение цилиарной мышцы

ТАБЛ. 9.19. Холиномиметические и антихолинергические эффекты и препараты

<i>Механизм действия</i>	<i>Лекарственное средство или вещество</i>	<i>Эффект</i>
Имитируют действие АЦХ ^a	Метахолин, никотин Сукцинилхолин	Холиномиметический Мышечный паралич
Вызывает высвобождение АЦХ	Яд паука Black widow	Вначале холиномиметический
Ингибируют ферментативное разрушение АЦХ	Антихолинэстеразные препараты	Холиномиметический
Предотвращает высвобождение АЦХ	Ботулинический токсин	Антихолинергический
Блокируют АЦХ рецепторы	Атропин <i>d</i> -Тубокурарин Гексаметоний	Антихолинергический Мышечный паралич Симпатическая блокада

^a АЦХ — ацетилхолин.

ТАБЛ. 9.20. Антихолинэстеразные препараты

<i>Обратимого действия</i>	<i>Необратимого действия</i>
Физостигмин	«Нервные газы»: табун, зарин, зоман
Неостигмин	Инсектициды: малатион, паратион,
Эдрофоний	фентион, параоксон (диазинон), др.
Пиридостигмин	Эхотиофат
Демекарий	
Амбеноний	

ТАБЛ. 9.21. Клиническое применение ингибиторов холинэстеразы

<i>Препарат</i>	<i>Применение</i>	<i>Обычные дозы</i>	<i>Длительность действия</i>
Эдрофоний	Миастения	2-8 мг в/в тест	5-10 мин
	Снятие конкурентной нервномышечной блокады	30-50 мг в/в	
Физостигмин	Глаукома	Местно капли	2-6 ч
	Передозировка трициклических антидепрессантов	2-12 мг в/в	10-20 мин
Пиридостигмин	Миастения	60-120 мг внутри	3-6 ч 2-4 ч
	Снятие конкурентной нервномышечной блокады	2-4 мг в/в	
		10-20 мг в/в	
Неостигмин	Миастения	15 мг внутри	2-4 ч
	Снятие конкурентной нервномышечной блокады	2,5-5 мг в/в	

ТАБЛ. 9.22. М-холинолитические препараты

<i>Препарат</i>	<i>Кардиоваскулярные эффекты</i>	<i>Эффекты ЦНС</i>	<i>Первичное использование</i>	<i>Другие применения</i>
Атропин	+++	+	Брадикардия	Уменьшение бронхиальной секреции
Скополамин	++	+++	Морская болезнь	Амнестический препарат (наркоз)
Пропантелин	+	±	Недержание мочи и кала	
Гликопирролат	+	0	Слюнотечение	Вспомогательное средство при обратимой нервно-мышечной блокаде

ТАБЛ. 9.24. Диагностические критерии злокачественного нейролептического синдрома

Условия возникновения:

- Применение нейролептиков
 - Фенотиазины
 - Бутирофеноны
 - Тиоксантены
- Дофамин-блокирующие препараты
 - Метоклопрамид
- Прерывание противопаркинсонической фармакотерапии

Достоверные клинические признаки (100% случаев):

- Гипертермия
- Выраженная ригидность

Частые сопутствующие клинические признаки:

- Вегетативная дисфункция
 - Тахикардия
 - Потливость
 - Лабильное АД
 - Экстрапирамидная дисфункция
 - Дрожание
 - Насильственные движения
 - Кататоническая акинезия
 - Нарушения психической сферы
 - Мутизм
 - Ажитация
 - Ступор / кома
 - Лабораторные отклонения
 - Увеличение креатинфосфокиназы
 - Лейкоцитоз
 - Обезвоживание
-

ТАБЛ. 9.23. Клиническое применение и побочные эффекты распространенных холинергических препаратов

<i>Препарат</i>	<i>Применение</i>	<i>Побочные эффекты</i>	<i>Примечания</i>
Сложные эфиры холина:			
Метахолин	Суправентрикулярная тахикардия, метахоловая проба	Брадикардия, блокада сердца, гипотензия, синкопальные состояния	Применяется в исследовании функций легких
Карбахол	Стимуляция мочевого пузыря и желудочно-кишечного тракта	Спастические боли в животе, позывы к мочеиспусканию, брадикардия, гипотензия.	Относительно продолжительное действие
Бетанехол	Стимуляция мочевого пузыря и желудочно-кишечного тракта	Нерезко выраженные сердечнососудистые эффекты	Большая продолжительность действия
Алкалоиды холина:			
Пилокарпин	Глаукома	Потливость, саливация	
Ацеклидин	Местное лечение глаукомы		Не применяется в США
Метоклопрамид	Противорвотное, лечение гастропареза	Мышечно-дистонические реакции, экстрапирамидные симптомы	
Антихолинэстеразные:			
Физостигмин	Глаукома, интоксикация атропином, отравление трициклическими антидепрессантами	Спутанность сознания, тошнота, брадикардия, гипотензия	Третичный амин
Неостигмин	Снятие действия недеполяризующих миорелаксантов, лечение гастропареза и атонии мочевого пузыря	Выраженная брадикардия, аритмия, усиление оральной и бронхиальной секреции	Четвертичный амин
Пиридостигмин	Снятие действия недеполяризующих	Брадикардия, орофарингеальная и	Менее выраженная

<i>Препарат</i>	<i>Применение</i>	<i>Побочные эффекты</i>	<i>Примечания</i>
	миорелаксантов, миастения	бронхиальная секреция	аритмия, чем на фоне неостигмина
Эдрофоний	Дифференциация миастенических кризов, нейтрализация недеполяризующих миорелаксантов, пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия	Менее выраженная брадикардия, чем на фоне других препаратов	
Эхотиофат	Глаукома	Может продлить нервномышечную блокаду, вызванную сукцинилхолином	Необратимое продолжительное действие
Реактиваторы холинэстеразы:			
Пралидоксим	Отравление органическими фосфатами, передозировка антихолинэстеразных препаратов	Большие дозы могут вызвать холинергическую блокаду	Применяется в сочетании с атропином (см. текст)
Антимускариновые препараты:			
Атропин	Симптоматическая брадикардия, редко используется как мидриатик, отравление ингибиторами холинэстеразы	Тахикардия, центральный анти-АЦХ синдром	Третичный амин
Скополамин	Наркоз, тошнота (морская болезнь)	Сухость во рту, седативный эффект	Третичный амин
Пропантелин	Задержка опорожнения желудка, улучшение контроля мочевого пузыря	Задержка мочеиспускания	Редкие эффекты ЦНС (четвертичный амин)
Гликопирролат	Наркоз (уменьшение саливации)	Сухость во рту	Четвертичный амин

ТАБЛ. 9.25. Препараты, оказывающие побочное действие на психику

Препарат	Тревога	Подавленность	Делирий или психоз
Анальгетики + НПВС			
Морфин и опиаты		+	+
Меперидин (особенно нормеперидин)		+	+
Пентазоцин		+	+
Салицилаты (злоупотребление)			+
Ацетаминофен			+
Фенопрофен	+	+	+
Индометацин		+	+
Напроксен		+	
Фенилбутазон		+	
Пропоксифен		+	
Толметин натрий			+
Зомепирак натрий		+	+
Ибупрофен		+	+
Сулиндак		+	+
Антиконвульсанты			
Барбитураты	+	+	+
Гидантоины		+	+
Примидон		+	+
Натрия вальпроат		+	+
Сукцинимиды (этосуксимид, фенсуксимид, метсуксимид)	+	+	+
Антибиотики, противогрибковые препараты			
Ампициллин		+	
Сульфаниламиды		+	
Цефалоспорины			+
Хлорохин			+
Ципрофлоксацин			+
Клотримазол		+	+
Циклосерин		+	+
Дапсон		+	+
Этионамид		+	
Гризеофульвин		+	
Изониазид			+
Мефлохин		+	
Метронидазол		+	
Нитрофурантоин		+	
Налидиксовая к-та		+	
Офлоксацин			+
Парааминосалициловая к-та			+
Хинакрин			+
Стрептомицин		+	
Кетоконазол	+		
Аминогликозиды		+	+
Амодиахин		+	+
Амфотерицин В		+	+
Хлорамфеникол		+	+
Колистин сульфат		+	+
Этамбутол		+	+
Рифампин		+	+
Тетрациклин		+	+

Препарат	Тревога	Подавленность	Делирий или психоз
Тикарциллин		+	+
Триметоприм-сульфаметоксазол		+	+
Тобрамицин		+	+
Флуцитозин		+	+
Тиабендазол			+
Антихолинергические средства (большинство препаратов)	+	+	+
Антигистаминные			
Циметидин	+	+	+
Прометазин		+	+
Ранитидин	+	+	+
Противоопухолевые			
Хлорамбуцил			+
Циклоспорин			+
Фторурацил		+	+
Аминоглутетимид		+	+
Винбластин		+	
Винкристин		+	+
Азатиоприн		+	
Аспарагиназа		+	
Блеомицин		+	
Митрамицин		+	
Триметоприм		+	
Азацитидин		+	+
Цитарабин (высокие дозы)		+	+
Дакарбазин		+	+
Гексаметилентетрамин		+	+
Метотрексат (высокие дозы)		+	+
Прокарбазин		+	+
Тамоксифен		+	+
Интерферон		+	+
Интерлейкин-2	+	+	+
Ифосфамид			+
Этопозид		+	
Противовирусные средства			
Ацикловир	+	+	+
Азидотимидин (AZT)	+	+	+
Диданозин			+
Фоскарнет			+
Ганцикловир			+
Сурамин		+	
Гормональные средства			
Адренокортикостероиды и АКТГ	+	+	+
Анаболические стероиды	+	+	+
Кломифен			+
Эритропозитин			+
Эстрогены	+	+	+
Оральные гипогликемические средства			+
Тиреоидные гормоны	+	+	+
Симпатомиметики (например, метисергид)	+	+	
Симпатомиметики			

Препарат	Тревога	Подавленность	Делирий или психоз
Витамины			
А	+		+
В комплекс	+	+	
Д		+	
Фолиевая к-та			+
Противопаркинсонические			
Антихолинергические (напр. проциклидин)	+	+	+
Амантадин	+	+	+
Бромкриптин	+	+	+
Перголид	+	+	+
Карбидопа	+	+	+
Леводопа	+	+	+
Сердечно-сосудистые			
Антиаритмические			
Амиодарон			+
Лидокаин	+	+	+
Прокаинамид		+	+
Дизопирамид	+	+	+
Мексилетин	+	+	+
Хинидин			+
Дигиталис			+
Гипотензивные			
Каптоприл	+		+
Ингибиторы карбоангидразы			+
Этакриновая к-та			+
Фуросемид		+	+
Гидрохлортиазид		+	+
Спинолактон			+
β-Блокаторы		+	+
Ганглиоблокаторы (мекамил-амин, пентолиний, триметафан)			+
Алкалоиды раувольфии	+	+	+
Гуанетидин		+	+
Метилдофа		+	+
Гидралазин	+	+	+
Клонидин	+	+	+
Празозин		+	+
Блокаторы кальциевых каналов			
Дилтиазем		+	+
Нифедипин	+	+	+
Верапамил			+
Прочие			
Аминокапроновая к-та			+
Баклофен	+		
Бупропион			+
Циклобензаприн			+
Диэтилтолуамид			+
Дифеноксилат	+		
Дисульфирам		+	+
Метризамид	+		+
Орфенадрин		+	
Правастатин		+	
Галотан		+	

Препарат	Тревога	Подавленность	Делирий или психоз
Кумарин		+	
Метоклопрамид	+	+	+

ТАБЛ. 9.26. Причины внутричерепной гипертензии

Причина	Механизм
Объемные внутричерепные процессы	Локальное увеличение внутричерепного содержимого
Отек мозга	Увеличение объема мозга
Цитотоксический	Набухание клеток вследствие гипоксии или ишемии
Вазогенный	Нарушение гематоэнцефалического барьера с интерстициальным накоплением белка
Интерстициальный (гидроцефалический)	Нарушение реабсорбции СМЖ
Гиперемия мозга	Увеличение церебрального объема крови
Гиперкапния	Внеклеточное увеличение [H ⁺]
Гипоксия	Механизм не установлен (аденозин?)
Гипертензия	Нарушение ауторегуляции
Неправильное положение головы	Затруднение венозного оттока

ТАБЛ. 9.27. Стратегия контроля внутричерепного давления^a

Стратегия	Механизм
Эндотрахеальная интубация	Предупреждение гипоксии и гиперкапнии
Нервномышечная блокада ^a	Предупреждение кашля и мышечного напряжения
Пассивная гипервентиляция ^a	Сокращение мозгового кровотока и церебрального объема крови
Ограничение жидкости ^a	Ограничение отека мозга
Положение головы ^a	Облегчение венозного оттока
Осмотические диуретики	Уменьшение содержания воды в ткани мозга
Седативная терапия/наркоз ^a	Снижение уровня мозгового метаболизма кислорода, ограничение реакций мозгового кровотока на болевые стимулы
Контроль гипертермии	Снижение уровня мозгового метаболизма кислорода
Барбитураты ^b	Снижение уровня мозгового метаболизма кислорода, мозгового кровотока, внутричерепного давления
Кортикостероиды ^b	Ограничение отека мозга
Декомпрессионная краниотомия ^a	Увеличение пространства для увеличенного объема мозга

^a Дискуссионно.^b Незначительный, недемонстративный эффект.

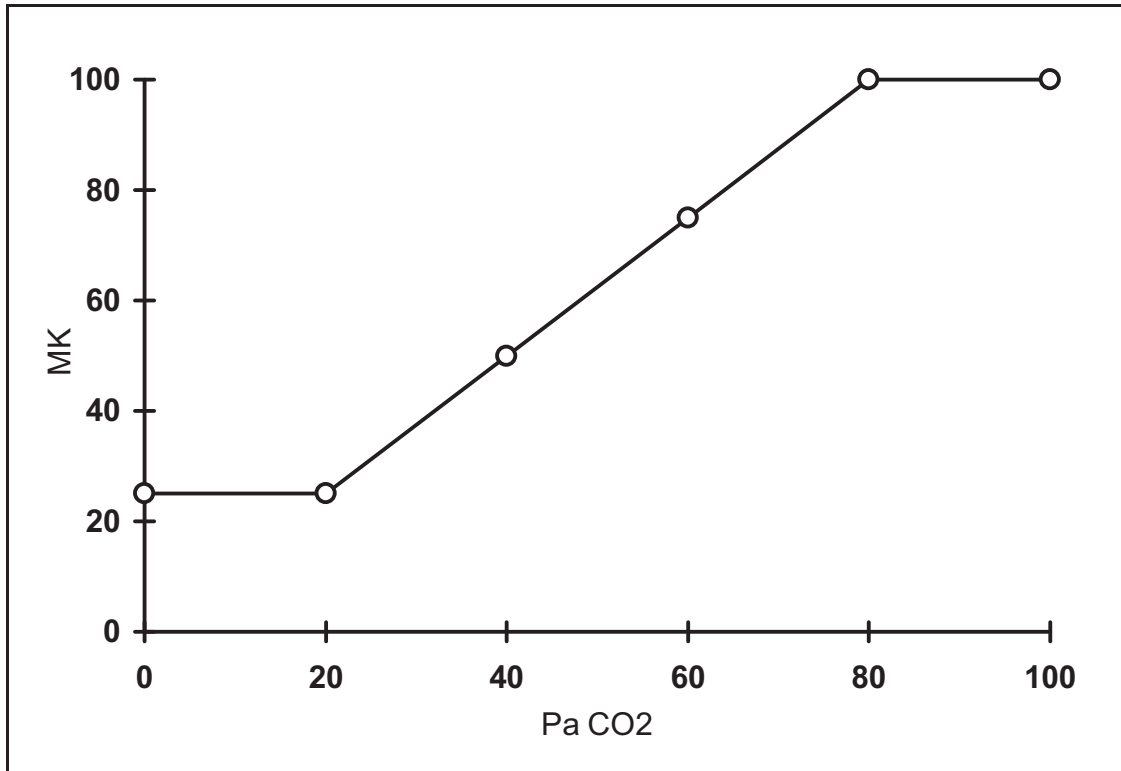


РИС. 9.3. Зависимость мозгового кровотока (МК - мл·100г⁻¹·мин⁻¹) от изменений PaCO₂ (мм Нг). При быстром снижении PaCO₂ с 40 до 20 мм Нг мозговой кровоток сокращается наполовину.

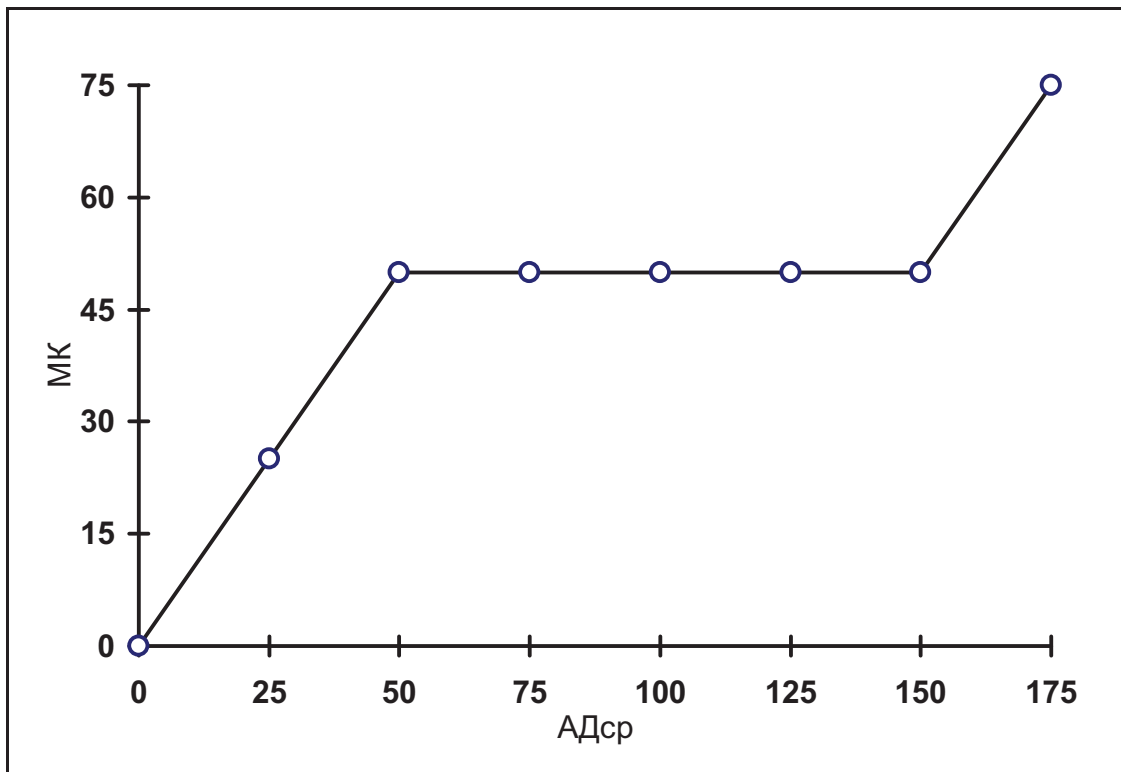


РИС. 9.4. Зависимость мозгового кровотока (МК - мл·100г⁻¹·мин⁻¹) от изменений среднего артериального давления (АДср - мм Нг). В нормальных условиях механизмы ауторегуляции обеспечивают стабильный мозговой кровоток при колебаниях АДср в пределах от 60 до 150 мм Нг.

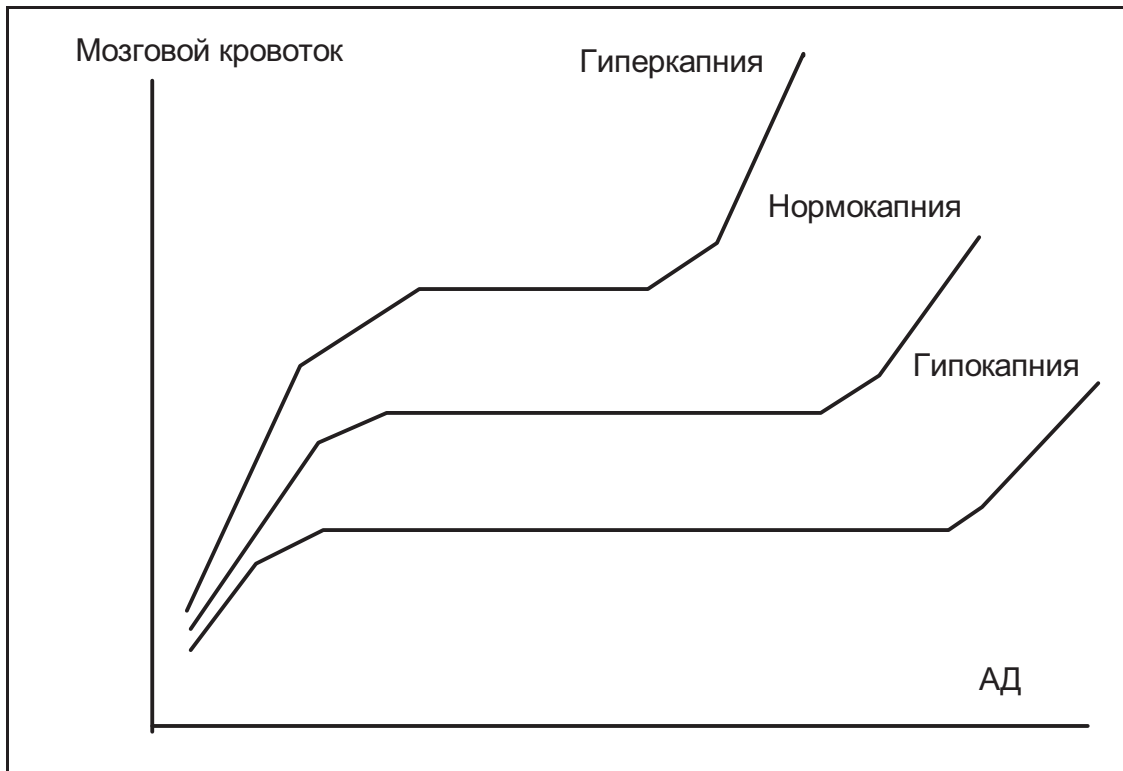


РИС. 9.5. Нарушение ауторегуляции мозгового кровотока при сочетанном действии сосудорасширяющих стимулов. Увеличение мозгового кровотока в условиях гиперкапнии приводит к снижению верхней границы среднего артериального давления, при котором поддерживается ауторегуляция.



РИС. 9.6. Зависимость между внутричерепным объемом и внутричерепным давлением (ВЧД). При начальном увеличении объема одного из компонентов (мозговая ткань, цереброспинальная жидкость, кровь) достигается адекватная компенсация. Достижение критического объема приводит к резкому повышению ВЧД.



РИС. 9.7. Стратегия снижения внутричерепного давления с учетом объемов основных внутричерепных компонентов: тканевого объема, объема цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), церебрального объема крови (АДср. — среднее артериальное давление). Коррекция внутричерепной гипертензии должна предусматривать уменьшение объема компонента, который явился причиной повышения внутричерепного давления, либо ограничение объема других компонентов.

Литература

1. Engel Jr J: *Seizures and Epilepsy*. FA Davis, Philadelphia, 1989.
2. *Physicians Desk Reference (PDR) 1992*: Medical Economics Data, a division of Medical Economics Company, Inc, Montvale NJ, 1992.
3. Kutt H: Phenytoin: interactions with other drugs. In Levy RH, Dreifuss FE, Mattson RH, Meldrum BS, Penry JK (eds): *Antiepileptic Drugs*, ed 3. Raven Press, New York, 1989.
4. Kutt H: Phenobarbital: interactions with other drugs. In Levy RH, Dreifuss FE, Mattson RH, Meldrum BS, Penry JK (eds): *Antiepileptic Drugs*, ed 3. Raven Press, New York, 1989.
5. Levy RH, Dreifuss FE, Mattson RH, Meldrum BS, Penry JK (eds): *Antiepileptic Drugs*, ed 3. Raven Press, New York, 1989.
6. Gillman AG, Goodman LS, Gilman A: *The Pharmacologic Basis of Therapeutics*. Macmillan, New York, 1990.
7. McEvoy GK (ed): *American Hospital Formulary Service (AHFS) Drug Information 1990*. American Society of Hospital Pharmacists, Bethesda, MD, 1990.
8. Treiman DM: Pharmacokinetics and clinical use of benzodiazepines in the management of status epilepticus. *Epilepsia* 30 (suppl 2):S4-S10, 1989.
9. Kuman A, Bleck TP: Intravenous midazolam for the treatment of refractory status epilepticus. *Crit Care Med* 20(4):483-488, 1992.
10. Leppik IE: Status epilepticus: the next decade. *Neurology* 40 (suppl 2):4-9, 1990.
11. Greenblatt DJ, Ehrenberg BL, Gunderman J, Scavone JM, Tai NT, Harmatz JS, Shader RI: Kinetic and dynamic study of intravenous lorazepam: comparison with intravenous diazepam. *J Pharm Exp Ther* 250(1):134-139, 1989.
12. Greenblatt DJ, Ehrenberg BL, Gunderman J, Locniskar A, Scavone JM, Harmatz JS, Shader RI: Pharmacokinetic and electroencephalographic study of intravenous diazepam, midazolam and placebo. *Clin Pharmacol Ther* 45:356-365, 1989.
13. DeLorenzo RJ: Status epilepticus: concepts in diagnosis and treatment. *Semin Neurol* 10(4):396-405, 1990.
14. King J: *King's Guide to Parenteral Admixtures*. Pacemarq, Inc., St. Louis, 1992.
15. Delgado-Escueta AV, Enrile-Bacsal F: Combination therapy for status epilepticus: intravenous diazepam and phenytoin. *Adv Neurol* 34:477-485, 1983.
16. Bell DS, Bertino Jr JS: Constant diazepam infusion in the treatment of continuous seizure activity. *Drug Intell Clin Pharmacol* 18:965-970, 1984.
17. Schmidt D: Benzodiazepines. In Levy RH, Dreifuss FE, Mattson RH, Meldrum BS, Penry JK (eds): *Antiepileptic Drugs*, ed 3. Raven Press, New York, 1989.
18. MacLeod SM, Giles HG, Patzalek G, Thiessen JJ, Sellers EM: Diazepam actions and plasma concentrations following ethanol ingestion. *Eur J Clin Pharmacol* 11:345-349, 1977.
19. Klotz U, Anttila VJ, Reimann I: Cimetidine/diazepam interaction. *Lancet* ii:699, 1979.
20. Kulkarni SK, Jog MV: Facilitation of diazepam action by anticonvulsant agents against picrotoxin induced convulsions. *Psychopharmacology* 81:332-334, 1983.
21. Czuczwar SJ, Turski WA, Ikonomidou C, Turski L: Aminophylline and CGS 8216 reverse the protective action of diazepam against electroconvulsions in mice. *Epilepsia* 26(6):693-696, 1985.
22. Dhillon S, Richens A: Valproic acid and diazepam interaction in vivo. *Br J Clin Pharmacol* 13:553-560, 1982.
23. Marrosu F, Marchi A, De Martino MR, Saba G, Gessa GL: Aminophylline antagonizes diazepam-induced anesthesia and EEG changes in humans. *Psychopharmacology* 85:69-70, 1985.
24. Pitlick WH, Levy RH: Carbamazepine: interactions with other drugs. In Levy RH, Dreifuss FE, Mattson RH, Meldrum BS, Penry JK (eds): *Antiepileptic Drugs*, ed 3. Raven Press, New York, 1989.
25. Riela AR, Sires BP, Penry JK: Transient magnetic resonance imaging abnormalities during partial status epilepticus. 6:143-145, 1991.
26. Fisher RS: Emergency treatment for status epilepticus. *J Crit Illness* 2(4):27-38, 1987.

Фармакотерапия заболеваний желудочнокишечного тракта^a

При интенсивной терапии пациентов с заболеваниями желудочнокишечного тракта (ЖКТ) применяется большое число лекарственных средств. Важнейшим условием эффективного лечения является глубокое знание клинической фармакологии этих препаратов. Среди причин развития критических состояний — множество заболеваний ЖКТ: от стрессовых гастритов и кровоточащих язв до нарушения опорожнения желудка и обильной диареи. Часто наблюдается развитие полиорганной недостаточности, сепсиса и сердечно-легочных осложнений. Поэтому тщательный выбор, оптимальное дозирование и мониторинг взаимодействия соответствующих препаратов имеет большое значение в лечении данной категории больных.

Целью этой главы является обеспечение врачей отделений интенсивной терапии четким и кратким описанием лекарственных средств, обычно применяемых для лечения расстройств ЖКТ у больных в критических состояниях с сопутствующими мультиорганными и системными нарушениями.

ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СТРЕССОРНЫХ ЯЗВ, ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ И РЕФЛЮКС-ЭЗОФАГИТА

У больных отделений интенсивной терапии достаточно часто наблюдаются эрозии слизистой оболочки желудка. Тяжелая травма, ожог, обширное хирургическое вмешательство, сепсис, серьезные осложнения медикаментозной терапии, поражение нервной системы и передозировка лекарств часто сопровождаются стрессиндуцированным гастритом (1, 2). Острый геморрагический гастрит обычно развивается на 3-7 день после первичного поражения. Развитие стрессорного гастрита связано с длительным снижением рН желудка у большинства тяжелых больных (3). Для предупреждения геморрагий на почве стрессорного гастрита рекомендуется коррек-

^a Данную главу для *The Pharmacologic Approach to the Critically Ill Patient*, Third Edition подготовили Sudhir K. Dutta, M.D. и Rajat Sood, M.D.. Табл. 10.3 представлена Gary P. Zaloga, M.D., F.A.C.P.

ция кислотности содержимого желудка. При лечении больных, находящихся в критическом состоянии, используется большое число фармакологических препаратов для поддержания рН желудка выше 5,0 с целью защиты его слизистой оболочки от кислотного повреждения.

АНТАЦИДЫ

Механизм действия. Антациды являются щелочными солями алюминия, магния или кальция, нейтрализующими кислоту в полости желудка и помогающими поддерживать рН на уровне 5,0 и выше. При таком рН антациды ингибируют протеолитическую активность пепсина. Кроме того, они оказывают местное вяжущее действие и, в некоторой степени, могут повышать давление нижнего пищеводного сфинктера. Большинство антацидов имеют незначительное системное действие и не вызывают системного алкалоза. Различные антацидные препараты сравнивают по кислото-нейтрализующей способности. Кислотно-нейтрализующая способность антацида определяется количеством 1N HCl (в мэкв), которое может быть в течение 15 минут доведено до рН 3,5.

Способ введения, частота и доза. Антациды обычно принимаются перорально или вводятся через гастростомическую трубку. Дозы антацидов при стрессорном гастрите у тяжелых больных обычно следующие: у детей — 5-15 мл каждые 1-2 ч; у взрослых — 30-60 мл каждые 3-6 ч. В общем, требуется назначение достаточного количества антацидов для нейтрализации 1000 мэкв кислоты ежедневно (4). При введении натошак антациды снижают кислотность примерно на 30 минут. Однако при их назначении через 1 ч после приема пищи эффект продлевается до 3 ч. Большая продолжительность действия антацидов в период после приема пищи связана с более медленным опорожнением желудка (5). Результаты некоторых исследований показывают, что нейтрализация кислотного содержимого желудка до величины 180-400 мэкв является эффективной для заживления воспалительных и язвенных поражений слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки в большинстве клинических наблюдений. При синдроме Золлингера-Эллисона часто требуются более высокие дозы антацидов в комбинации с H₂-антагонистами или омепразолом (6).

Взаимодействие лекарственных препаратов. а) Антациды повышают рН желудка и могут изменять растворимость, ионизацию и перемещение из желудка различных медикаментов и их метаболитов. В результате назначения антацидов может уменьшаться абсорбция кислых лекарственных веществ (дигиталиса, фенитоина, хлорпромазина). б) Адсорбция или связывание лекарственных препаратов на поверхности антацидов может привести к снижению биодоступности некоторых лекарств (тетрациклин, ранитидин, изо니아зид, этамбутол и др.). в) Антациды могут влиять на скорость выведения лекарственных веществ за счет повышения рН мочи.

Применение антацидов может увеличить скорость выведения с мочой салицилатов и фенобарбитала и замедлить элиминацию амфетамина, хинидина и псевдоэфедрина.

Наиболее доступные антациды содержат натрия бикарбонат, гидроокись алюминия, гидроокись магния или кальция карбонат. Сравнение состава и нейтрализующей способности доступных антацидов приведено в табл. 10.1.(7).

Соединения алюминия. Гель гидроокиси алюминия обычно представляет смесь гидроокиси алюминия и других гидроокисных соединений. Для предотвращения запоров гидроокись алюминия обычно выпускается в комбинации с гидроокисью магния. Соединения алюминия применяются изолированно или в комбинации с H₂-блокаторами для профилактики кровотечения при стрессорном гастрите.

Побочные эффекты. а) Применение алюминиевых антацидов, за исключением алюминия фосфата, со временем может вызвать клинически значимую гипофосфатемию в результате связывания алюминия с эндогенными фосфатами (8, 9). Эта способность гидроокиси алюминия часто используется у пациентов с почечной недостаточностью для снижения уровня фосфатов в плазме. б) Алюминиевые антациды также могут вызывать увеличение абсорбции кальция, приводя таким образом к гиперкальциемии и резорбции костей. в) Кроме того, назначение содержащих алюминий антацидов может приводить к повышению уровня алюминия в крови у больных с почечной недостаточностью (10).

Примечание. Алюминиевые антациды могут применяться для уменьшения гиперфосфатемии при хронической почечной недостаточности. Однако этот подход требует осторожности, так как содержащие алюминий антациды могут вызвать синдром нарушения равновесия.

Соединения магния. Магний-содержащие антациды обычно содержат гидроокиси и окиси магния. Соли магния используются также для лечения гипوماгнемии, возникающей в результате голодания, алкоголизма и плохого питания. Около 5% магний-содержащих антацидов, принятых внутрь, абсорбируется системно (11). Слабительное действие солей магния обусловлено повышением осмотической нагрузки, стимуляцией секреции и моторики кишечника.

Побочные эффекты. Назначение магний-содержащих антацидов при почечной недостаточности может привести к фатальной гипермагниемии. Все соединения магния имеют отношение к возникновению синдрома молочного алкалоза. Это острое состояние характеризуется головной болью, тошнотой, раздражительностью, слабостью, азотемией и гиперкальциемией.

Соединения кальция. Кальция карбонат был первым антацидом и до сих пор сохраняет свою популярность. Антациды, содержащие

кальций, хорошо растворимы и активно взаимодействуют с кислотой в полости желудка, приводя к образованию кальция хлорида. В тонком кишечнике 90% кальция хлорида под воздействием панкреатического бикарбоната превращается в нерастворимые соли кальция. Приблизительно 9-16% кальция абсорбируется из кишечника здорового человека, а у пациентов с язвенной болезнью до 34% (12). Основной путь экскреции абсорбированного кальция — через почки. Количество выделяемого кальция меняется с клиренсом креатинина. Установлено, что количество кальция, абсорбированного из кишечника, увеличивается с повышением дозы. Транзиторная гиперкальциемия наблюдалась при однократном назначении 4 г кальция карбоната. Более того, из всех антацидов кальция карбонат вызывает кислотный рикошет, который выражается в длительной желудочной гиперсекреции кислоты после того как кальцийсодержащий антацид покидает желудок (13).

Побочные эффекты. Продолжительное применение кальцийсодержащих антацидов приводит к формированию положительного фосфатного баланса, сниженной абсорбции магния и развитию синдрома молочного алкалоза (14-17).

СУКРАЛФАТ

Сукралфат — это комплексное соединение алюминия гидроксида и сахарозы сульфата. Он одобрен для лечения острых дуоденальных язв и профилактики их рецидивов (18-21). В нескольких исследованиях были изучены темпы заживления дуоденальных язв у больных, получавших лечение сукралфатом, циметидином и H₂-блокаторами. По данным этих исследований, темпы заживления составили 57%, 88% и 96% на 4, 8 и 12 неделях соответственно и были преимущественно сравнимы с результатами использования циметидина (22-24). Сукралфат не рекомендуется для острого или поддерживающего лечения язв желудка.

Подобно антацидам и H₂-блокаторам, эффект применения сукралфата у больных с кровоточащими язвами заключается в заживлении язв, а не в остановке кровотечения (25, 26). При лечении сукралфатом, H₂-антагонистами или антацидами больных со стресс-индуцированным эрозивным гастритом и кровотечением достоверные различия в показателях летальности отсутствуют. В то же время было показано, что сукралфат особенно эффективен для профилактики кровотечения, вызванного стрессорным гастритом, у больных в критических состояниях, находящихся на искусственном дыхании. В лечении больных с дуоденальными язвами, вызванными нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), сукралфат так же эффективен, как ранитидин (27-29). Тем не менее, сукралфат не предотвращает развитие НПВС-индуцированного гастрита или дуоденальных язв. Более того, у пациентов с желудочнопищеводным рефлюксом сукралфат, по-видимому, только умеренно эффективен при неэрозивном поражении пищевода (30, 31).

Контролируемые исследования при заживлении пищеводных язв после склеротерапии, как и других язв пищевода, не показали клинически значимой его эффективности (32, 33).

Механизм действия. Сукралфат образует вязкую суспензию, которая одинаково хорошо связывается как с поврежденной, так и с нормальной слизистой оболочкой. При рН меньше 4,0 происходит обширная полимеризация сукралфата. Конденсированный полимер представляет собой липкий, вязкий, желтовато-белый гель. Даже если рН в двенадцатиперстной кишке превышает 4,0, гель сохраняет свои вязкие смягчающие свойства в луковице 12-перстной кишки. Эндоскопические исследования показали, что гель остается плотно прилегающим к изъязвленному эпителию на протяжении более 6 ч. Связывание сукралфата с кратером язвы, вероятно, составляет его основной терапевтический эффект. Кроме того, сукралфат высвобождает алюминий в кислой среде желудка и связывает положительно заряженные молекулы — пептиды, протеины, гликопротеины, лекарства и металлы. Очевидно, разнообразные физические, механические, абсорбирующие, ионообменные и буферные свойства сукралфата могут участвовать в защите слизистой оболочки желудка. Также предполагается, что сукралфат стимулирует образование простагландинов слизистой оболочкой, оказывая таким образом протекторный эффект за счет механизма, близкого действию мизопростала (34). Этот эффект особенно значим, поскольку сукралфат обладает лишь минимальной кислотонейтрализующей способностью. Заслуживает внимания способность сукралфата *in vitro* абсорбировать желчные кислоты (35).

Фармакокинетика. Сукралфат плохо растворим в воде и слабо абсорбируется из ЖКТ. Это очень безопасный препарат. В исследованиях на животных с использованием оральных дозировок до 1 г/кг не удалось установить летальную дозу (36). Абсорбция алюминия при лечении сукралфатом сравнима с антацидной терапией с помощью гидроокиси алюминия (37). Большая часть алюминия (98%) выделяется с калом и частично с мочой. Сукралфат снижает уровень фосфатов в плазме у больных с уремией. Однако он также повышает у этих больных концентрацию плазменного алюминия. Подобно алюминий-содержащим антацидам, сукралфат может вызывать выраженную гипофосфатемию (38). Удерживание алюминия, связанное с применением сукралфата, может явиться проблемой для больных с почечной недостаточностью.

Взаимодействие лекарств. Сукралфат при одновременном применении снижает биодоступность и абсорбцию некоторых лекарственных препаратов. К таким препаратам относятся ципрофлоксацин (39), норфлоксацин (40, 41), теofilлин (42), тетрациклин (43), фенитоин (44), дигоксин (45) и амитриптилин (46). Эффект комбинированной терапии сукралфатом с антацидами или H₂-блокаторами у людей не исследован. Однако, поскольку су-

кралфат активируется кислотами, антациды не должны вводиться за 30 минут до и после приема сукралфата для лечения дуоденальной язвы. Сукралфат, вероятно, не влияет на биодоступность ацетаминофена, аспирина, диазепама, эритромицина, ибупрофена, имипрамина, индометацина, напросина, преднизолона, пропранолола, хинидина и варфарина.

Дозировка и способы введения. При лечении дуоденальной язвы рекомендуемой дозой сукралфата для взрослых является 1 г 4 раза в день внутрь. Интересно, что доза сукралфата 2 г дважды в день, по-видимому, так же эффективна для кратковременного лечения дуоденальной язвы (47). Таблетки сукралфата могут быть растворены в 15-30 мл воды и в таком виде принимаются внутрь больными с сужением пищевода или воспалением слизистой.

Побочные эффекты. В связи с минимальной системной абсорбцией побочные эффекты сукралфата встречаются редко (48, 49). В плацебо-контролируемых клинических исследованиях, проводимых для оценки эффективности сукралфата в заживлении дуоденальных язв, наиболее частым побочным эффектом был запор, наблюдавшийся у 0-15% пациентов. Другими побочными эффектами являются сухость во рту (0,7%), головокружение, тошнота, рвота, головная боль, крапивница и сыпь. К редким побочным эффектам сукралфата относятся образование желудочных безоаров (50), алюминевая интоксикация (51) и гипофосфатемия (38). Проспективных безопасных исследований влияния сукралфата на организм беременных и кормящих женщин, детей и пожилых людей не проводилось.

Примечания. Хотя сукралфат не оказывает влияния на желудочную кислотную секрецию, он так же эффективен, как антациды или H₂-антагонисты в профилактике острого стрессорного гастрита и кровотечения у тяжелых больных. Интересно отметить, что в противоположность более ранним утверждениям, частота пневмонии вследствие внутрибольничной инфекции у больных в критических состояниях не является значительно более низкой при лечении сукралфатом, чем при антацидной терапии (52, 53).

ОМЕПРАЗОЛ

По химическому составу омепразол представляет собой замещенный бензимидазол (5-метокси-2-(4-метокси)-3-5-деметил-2-пиридинил-сульфинил-14-бензимидазол). Он угнетает протонный насос (H⁺K⁺АТФазу) и используется как сильный ингибитор секреции кислоты в желудке. В настоящее время омепразол является препаратом выбора для лечения больных с синдромом Золлингера-Эллисона и тяжелого рефлюкс-эзофагита.

Секреция HCl париетальными клетками желудка зависит от функции водородного ионного насоса, который переносит ионы

H^+ через клеточную мембрану в обмен на ионы K^+ (54, 55). При активации париетальных клеток соответствующими гормональными стимуляторами (гистамином, гастрином или ацетилхолином), протонный насос, расположенный в апикальной части париетальных клеток, перемещается к плазменной мембране кислото-секретирующих канальцев клетки (56, 57). В кислой среде ($pH \leq 3$) омепразол превращается в активные метаболиты (58, 59), которые взаимодействуют с сульфгидрильной группой $H^+K^+ATФ$ азы, образуя необратимый энзим-ингибирующий комплекс. Омепразол является слабым основанием и абсорбируется в условиях щелочной среды тонкого кишечника. После кишечной абсорбции он переносится кровотоком в париетальные клетки желудка. Таким образом, возобновление секреции кислоты после введения омепразола требует синтеза нового $H^+K^+ATФ$ азного протеина (60), что занимает около 72 ч. Поскольку омепразол является слабым основанием, то его диссоциация в кислой среде желудка снижает биодоступность препарата (61). Поэтому омепразол выпускается в рН-чувствительной оболочке, которая освобождает его в тонком кишечнике. Максимальная концентрация омепразола в плазме достигается в течение 2-3 ч, а продолжительность действия превышает 24 ч. Уровень препарата в плазме крови имеет тенденцию к увеличению в первые дни лечения, поскольку снижение желудочной кислотности ведет к уменьшению деградации омепразола и повышению абсорбции из тонкого кишечника (62). Не установлено достоверной корреляции между абсолютным уровнем препарата в плазме крови и снижением секреции кислоты, но он хорошо коррелирует с площадью под кривой (63).

Дозировка и способ введения. Омепразол подавляет кислотную секрецию в дозах 5-30 мг/день при пероральном приеме. Хотя в первый день приема омепразол может оказывать лишь очень небольшое влияние на секрецию кислоты, подавление желудочной кислотности к пятому дню лечения становится значительным. В исследованиях на людях назначение внутрь 10, 20 или 30 мг омепразола через 7 дней вызывало уменьшение кислотной секреции на 27, 90 и 97% соответственно (64). Подавление кислотной секреции в желудке при приеме 10 мг омепразола колеблется от 10 до 90% (64, 65). Стандартная доза омепразола 20 мг при приеме внутрь вызывает стойкое угнетение кислотной секреции (между 35 и 65%) в течение 24 ч после назначения препарата. Более высокие дозы омепразола снижают вариабельность эффекта среди пациентов и вызывают более глубокое подавление кислотной секреции (63, 64, 66). После прекращения лечения омепразолом требуется по меньшей мере 3 дня для возвращения кислотной секреции к исходному уровню. Омепразол интенсивно метаболизируется системой печеночного цитохрома P-450 и выделяется с желчью. Около 20% принятой внутрь дозы омепразола выделяется с калом и 80% с мочой.

Побочные эффекты. Главный побочный эффект омепразола связан с развитием гипергастринемии и карциноидной опухоли у крыс. Несколько исследований показали, что уровень гастринна в плазме у людей не повышается в такой степени, как у крыс (67). Для более тщательного изучения отдаленных побочных эффектов омепразола должны быть проведены дополнительные клинические исследования. Оральное назначение омепразола обратимо повышает количество бактериальных клеток и уровень нитрозамина в желудке (68), что может потенциально угрожать развитием желудочно-кишечных инфекций (69) и опухолей (70).

Взаимодействие лекарств. Сообщалось о конкурентном подавлении печеночного метаболизма некоторых лекарственных препаратов омепразолом в результате его взаимодействия с цитохромом P-450. Печеночный клиренс диазепама уменьшается почти на 50%, вызывая необходимость введения меньших доз препарата. Аналогично тому, омепразол уменьшает элиминацию фенитоина и кумадина.

Н₂-БЛОКАТОРЫ (АНТАГОНИСТЫ Н₂-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ)

Н₂-блокаторы действуют за счет конкурентной и селективной блокады гистаминовых рецепторов на мембране париетальных клеток желудка. Эти гистаминовые рецепторы называются рецепторами типа Н₂, поскольку они не блокируются обычными Н₁-антигистаминными средствами типа дифенгидрамина (71). Блокада Н₂-рецепторов, в свою очередь, подавляет каскад реакций, вызывающих активацию аденилатциклазы, которая снижает концентрацию циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). В париетальных клетках цАМФ играет важную роль в оптимальном функционировании водородно-калиевого АТФазного насоса и кислотной секреции. Н₂-рецепторы обнаруживаются во многих других *местах*, включая предсердия, матку, адипоциты, Т-супрессорные клетки, мезентериальную и подкожную сосудистые сети. По своей структуре все Н₂-блокаторы, одобренные для клинического применения (циметидин, ранитидин, низатидин и фамотидин), являются аналогами гистамина с большей боковой цепью. Относительная эффективность Н₂-блокаторов варьирует в 20-50-кратных пределах, при этом самым слабым является циметидин, а самым сильным — фамотидин. Сравнительная характеристика различных Н₂-блокаторов приведена в таблице 10.2. (182). Примечательно, что магний- и алюминий-содержащие антациды снижают биодоступность всех Н₂-блокаторов (циметидина, ранитидина и фамотидина) на 30-50% и должны назначаться через 2 ч после приема этих препаратов (72, 73).

Циметидин. Циметидин имеет сходную с гистамином имидазольную кольцевую структуру и ингибирует все фазы кислотной секреции желудка. Как базальная, так и ночная кислотная секреция уменьшаются на 60-70% под действием 300 мг циметидина (74).

Циметидин не влияет на уровень гастрина в сыворотке до приема пищи, однако повышает его после еды вследствие уменьшения обратной кислотной связи и подавления освобождения гастрина (75). Секретия пепсина главными клетками желудочных желез также снижается параллельно с уменьшением объема желудочного сока.

Фармакокинетика. Биодоступность циметидина, принятого внутрь, колеблется между 30 и 80%, а его период полувыведения составляет 2 ч. Около 50% принятой дозы выделяется почками в неизменном виде, оставшаяся половина метаболизируется в сульфоксид перед почечной экскрецией. Только очень небольшое количество поглощенной дозы циметидина экскретируется с желчью. Циметидин легко проникает через плацентарный и гематоэнцефалический барьеры и выделяется с грудным молоком. Он широко распределяется по всем тканям организма и 70% общего количества циметидина в организме обнаруживаются в скелетной мускулатуре. При почечной недостаточности доза циметидина рассчитывается с использованием формулы клиренса креатинина. Гемодиализ снижает уровень циркулирующего препарата по меньшей мере на 50% и, соответственно, время введения циметидина должно совпадать с гемодиализом (76, 77). С увеличением возраста наблюдается уменьшение объема распределения препарата вследствие снижения массы тела (78). Таким образом, у пациентов старше 65 лет целесообразно снижать дозу циметидина на $1/3$. Циметидин может вводиться парентерально, при этом достигаются его более высокие максимальные уровни в плазме, чем при приеме внутрь. После парентерального введения высоких доз циметидина клинически эффективный уровень препарата сохраняется около 4 ч (79).

Побочные эффекты и противопоказания. Частота побочных эффектов циметидина составляет около 5%. Наиболее часто наблюдаются головная боль, головокружение, кожная сыпь и миалгии. Циметидин проникает через гематоэнцефалический барьер и может вызвать спутанность сознания. Этот эффект может развиваться в результате блокады H_2 -рецепторов в мозговых тканях и последующего частичного подавления нейротрансмиттеров. Блокирование гистаминовых рецепторов в мозге вероятно связано с эндогенными энкефалинами (80). Побочные эффекты циметидина более часто наблюдаются у пожилых людей и больных с почечной и печеночной недостаточностью.

Циметидин повышает сывороточную концентрацию пролактина, вызывая галакторею у женщин и гинекомастию у мужчин. Кроме того, циметидин связывает рецепторы андрогенов и уменьшает количество спермы у молодых мужчин. Циметидин также ингибирует цитохром P-450 и катализирует гидроксилирование эстрадиола. Показано угнетение высвобождения альдостерона *in vivo* (81, 82).

Побочные гематологические реакции циметидина встречаются редко (0,01-0,07%) и включают лейкопению, тромбоцитопению, анемию и панцитопению (83). У пациентов, получавших цимети-

дин внутривенно, наблюдалось обратимое повышение сывороточной аминотрансферазы (84, 85). Имеются редкие сообщения о брадикардии при приеме циметидина в результате воздействия на H₂-рецепторы сердца (86, 87).

Взаимодействие лекарств. Нарушение циметидином печеночного метаболизма некоторых лекарственных препаратов обусловлено подавлением ферментной системы Р-450. Наиболее важным является замедление печеночного метаболизма варфарина, теофиллина, фенитоина, фенобарбитала и бензодиазепинов. Следовательно, при одновременном приеме циметидина внутрь требуются меньшие дозы этих препаратов. Такие препараты, как дигоксин, мексилетин, нифедипин, пропранолол, трициклические антидепрессанты также удлиняют свое действие под влиянием циметидина.

Дозировка. Для приема внутрь циметидин выпускается в таблетках по 200, 300, 400 или 800 мг. Препарат также имеется в жидкой форме — 60 мг/мл. При дуоденальных язвах или доброкачественных язвах желудка используется обычно доза циметидина 800 мг на ночь или 300 мг 4 раза в день — 400 мг 2 раза в день на протяжении 4-8 недель. Гораздо более высокие дозы циметидина необходимы для лечения больных с синдромом Золлингера-Эллисона. Парентерально назначается 300 мг внутривенно каждые 6 ч, или в виде продолжительной внутривенной инфузии по 40-50 мг каждый час.

Примечания. Циметидин *in vitro* повышает клеточный иммунитет вследствие блокады H₂-рецепторов Т-лимфоцитов (88). В неконтролируемых исследованиях было показано, что циметидин ускоряет заживление герпетических кожных поражений у пациентов с иммунными нарушениями (89). У больных с нарушением функции почек может потребоваться уменьшение дозы циметидина. Более того, очень небольшое количество циметидина удаляется из плазмы при перитонеальном диализе из-за прочного связывания с белками (90).

Передозировка. Имеются сообщения о том, что физостигмин обладает пробуждающим эффектом у пациентов с нарушениями сознания вследствие токсического поражения циметидином центральной нервной системы. Вспомогательная почечная экскреция с течением времени уменьшает токсичность циметидина.

Ранитидин. Ранитидин содержит фурановое кольцо вместо имидазольного кольца гистамина. Он считается эффективным для лечения как дуоденальных, так и желудочных язв. Ранитидину отдается предпочтение перед циметидином, так как он минимально связывается в других местах, таких как рецепторы андрогенов, печеночная Р-450 система и периферические лимфоциты (91). Более того, ранитидин в 5-12 раз сильнее циметидина в молярном исчислении в подавлении стимулированной желудочной кислотной секреции у людей (92).

Фармакокинетика. Ранитидин быстро абсорбируется из тонкого кишечника и его абсорбция не зависит от приема пищи. Однократная оральная доза (150 мг) создает максимальную концентрацию в плазме в течение 1-3 ч. В большинстве случаев 50% подавление продукции кислоты в желудке достигается при концентрации ранитидина в плазме 100-200 нг/мл (93). Биодоступность препарата зависит от функций печени, так как захват и метаболизм в печени определяют его параметры пресистемной элиминации. До 30% ранитидина метаболизируется печенью в серы оксид, азота оксид и десметиловые производные (94). Около 50% и более абсорбированного ранитидина выделяется в неизменном виде почками. У пациентов с заболеванием печени из-за снижения печеночного метаболизма увеличиваются биодоступность и период полувыведения препарата. Ранитидин, однако, достаточно свободен от побочных эффектов, связанных с дозировкой (95).

Дозировка и способ введения. Ранитидин выпускается в виде таблеток (150 или 300 мг) и в жидкой форме (15 мг/мл). Обычная доза для лечения активной дуоденальной язвы составляет 150 мг 2 раза в день или 300 мг на ночь. Ранитидин может вводиться внутривенно в дозе 50 мг каждые 8 ч или в виде непрерывной инфузии (6 мг/ч). Доза ранитидина для внутривенного введения должна быть подобрана с учетом рН в полости желудка, которая должна поддерживаться на уровне 5,0 или выше. При лечении ранитидином заживление язв наступало у 70% больных к концу 4 недели и у 85-90% к концу 8 недели, что было подтверждено эндоскопически (96, 97). У больных с синдромом Золлингера-Эллисона, у которых циметидин не обеспечивал достаточного терапевтического эффекта, подавление желудочной кислотной секреции было достигнуто ежедневным приемом высоких доз (600-1200 мг) ранитидина (98).

Побочные эффекты. Побочные эффекты ранитидина достаточно редки и незначительны: сыпь, недомогание или запор. Сообщалось о синусовой брадикардии при быстрой внутривенной инфузии ранитидина (99-101). Ранитидин не повышает базальные уровни тестостерона и не обладает антиандрогенной активностью, поскольку не связывается с рецепторами андрогенов (102). У пациентов с импотенцией, обусловленной приемом циметидина, прекращение его приема и назначение ранитидина приводило к полной ремиссии (103). Более того, в противоположность циметидину, ранитидин не подавляет метаболизм эстрадиола (104). При применении ранитидина изредка наблюдается безжелтушный гепатит и небольшое повышение трансаминаз. Психические расстройства и другие симптомы со стороны ЦНС также редко наблюдались при приеме ранитидина, так как он слабо проникает через гематоэнцефалический барьер и в минимальном количестве связывается с рецепторами мозга. Ранитидин не связывается с гемопоэтическими клетками. Поэтому анемия, тромбоцитопения и другие гематологические нарушения при его приеме не наблюдаются, что является еще одним преимуществом перед циметидином (105). Ранитидин незначитель-

но изменяет печеночный метаболизм диазепама, варфарина и пропранолола. Он предрасполагает к образованию безоаров (106) и ахлоргидрии, что может привести к нарушению желудочного барьера с пролиферацией кишечных и азотпродуцирующих бактерий. Размножение кишечных бактерий является распространенным побочным эффектом всех H₂-блокаторов и предметом внимания при длительной терапии (107-109).

Фамотидин. Фамотидин по своему химическому составу является характерным H₂-блокатором с кольцом тиазола. Он в 50-80 раз сильнее циметидина и в 5-8 раз — ранитидина. Показан для непродолжительного лечения (4-8 недель) острой дуоденальной язвы и поддерживающей терапии при ее заживлении. Он также применяется при гиперсекреторных состояниях (синдром Золлингера-Эллисона).

Фармакокинетика. Фамотидин быстро, но не полностью абсорбируется при приеме внутрь, его биодоступность при этом 35-45%. В неизменном виде с мочой выделяется 70% препарата (110). При почечной недостаточности (клиренс креатинина < 10 мл/мин) ежедневная доза фамотидина должна быть уменьшена с 40 до 20 мг. Наличие почечной недостаточности не требует коррекции дозы фамотидина. Пик антисекреторной активности достигается в течение 1-3 ч после приема внутрь и сохраняется на протяжении 10-12 ч.

Дозировка и способ введения. Фамотидин может вводиться внутривенно, при этом время наступления его антисекреторного эффекта такое же, как при приеме внутрь, а сила действия в 2 раза больше. Фамотидин выпускается в таблетках (20 или 40 мг) или жидкой форме (40 мг/5мл).

Взаимодействие лекарств и побочные эффекты. До сих пор не сообщалось о взаимодействии фамотидина с другими препаратами, но опыт применения данного медикамента ограничен настоящим временем. Фамотидин не вмешивается в печеночный микросомально-энзимный метаболизм диазепама, фенитоина, теофиллина и варфарина. Более того, о побочных эффектах со стороны ЦНС, эндокринной и почечной систем не сообщалось (111). Наблюдаются некоторые незначительные побочные эффекты фамотидина: головная боль, головокружение, запор и диарея (112, 113). Однако частота этих побочных эффектов чрезвычайно мала (1-4%) и препарат обычно хорошо переносится.

Передозировка. При назначении препарата до 640 мг/день о неблагоприятных эффектах не сообщалось. В случае передозировки в первые несколько часов рекомендуется симптоматическая терапия и промывание желудка.

Низатидин. Низатидин в сравнении с другими H₂-блокаторами имеет замещенное имидазольное кольцо. Он выпускается в виде капсул по 150-300 мг для орального приема. Поскольку при первом прохождении его печеночный метаболизм невелик, биодо-

ступность дозы, принятой внутрь, близка к 100% (114, 115). У пациентов с почечной недостаточностью его действие удлиняется, т. к. почечная экскреция является основным путем его элиминации. Это единственный H₂-блокатор, чей активный метаболит (N₂-монодесметилнизатидин) обладает около 60% активности своего предшественника. Низатидин не образует существенных связей с ферментной системой цитохрома P-450 и, таким образом, не взаимодействует с препаратами, которые метаболизируются в печени.

Побочные реакции. Могут наблюдаться потливость (1%), гиперурикемия, не связанная с подагрой и нефролитиазом, и асимптомная желудочковая тахикардия.

Передозировка. При передозировке низатидина в течение первых 4-6 ч должен быть начат почечный диализ. Это повышает плазменный клиренс препарата до 84%.

Мизопростол. Мизопростол является синтетическим аналогом простагландина E₁, обладающим антисекреторным (угнетение желудочной кислотной секреции) и слизисто-протекторным свойствами (116, 117).

Механизм действия. Мизопростол вызывает определенное уменьшение желудочной кислотной секреции и умеренное уменьшение секреции пепсина. Влияние на уровень гастрина до и после приема пищи, вероятно, отсутствует. Более того, мизопростол не мешает противовоспалительному и анальгезирующему действию НПВС. Они действуют путем подавления синтеза простагландинов, а дефицит простагландинов в слизистой желудка ведет к уменьшению секреции слизи и бикарбоната. Предполагается, что это ослабление защитных барьеров приводит к индуцированному НПВС образованию пептических язв.

Показания к применению. Основанием для применения мизопростола является необходимость предотвращения индуцированного аспирином и НПВС язвообразования в желудке. Больные, получающие большие дозы НПВС, подвергаются высокому риску желудочнокишечных кровотечений (118).

Фармакокинетика. Мизопростол интенсивно абсорбируется и подвергается быстрому превращению в мизопростовую кислоту. Она обуславливает клиническую активность мизопростола и может быть определена в плазме. Пиковая концентрация препарата при приеме внутрь достигается через 12 минут, а его плазменный период полувыведения составляет 20-35 минут. Средние плазменные уровни мизопростола линейно коррелируют с дозами в диапазоне 200-400 мкг. С мочой выделяется 80% препарата. Связывание мизопростола с сывороточными белками составляет около 80-90% и не зависит от концентрации в терапевтических пределах. Примечательно, что мизопростол и его активный метаболит не оказывают влияния на систему цитохрома P-450.

Дозировка и способ введения. Мизопростол обычно рекомендуется принимать на протяжении всего курса лечения НПВС. Обычно

назначаются 200 мкг 4 раза в день вместе с пищей (119). Рекомендуется начинать с гораздо меньшей дозы, постепенно увеличивая ее с течением времени.

Противопоказания. а) Наиболее важным и определенным противопоказанием является беременность. Мизопростол способен вызвать аборт. Препарат относительно противопоказан всем женщинам детородного возраста, если только соотношение риска и выгоды действительно не оправдывает его применения. Все сексуально активные пациенты должны быть предупреждены об этом риске и им необходимо советовать адекватную контрацепцию. б) Наличие в анамнезе тяжелых аллергических реакций на мизопростол и другие синтетические простагландины также является противопоказанием к назначению препарата.

Побочные реакции.

а) Развитие диареи наблюдается у 13-40% больных, начинающих лечение мизопростолом. Диарея является дозозависимой и обычно возникает в течение первых 6 недель после начала лечения мизопростолом. Обычно диарея купируется самостоятельно через 1-2 недели. Спастические боли в животе и диарея требуют прекращения лечения у небольшого числа больных. Вероятность развития диареи может быть уменьшена приемом препарата после еды и перед сном, а также началом лечения с малых доз. Для уменьшения опасности диареи необходимо избегать одновременного назначения магний-содержащих антацидов (120).

б) Другие побочные эффекты включают головную боль (2-3%), появление влагалищных выделений (1%), спастические боли в животе и дисменорею. Постклимактерические влагалищные кровотечения возникают у 5,5% пациенток.

Передозировка. Токсическую дозу мизопростола еще предстоит определить. Совокупная доза 1600 мкг для приема внутрь переносилась хорошо, лишь с некоторыми желудочнокишечными симптомами. Более высокие дозы могут вызывать сердечную аритмию, печеночный и почечный тубулярный некроз, атрофию яичек. Лечение передозировки мизопростола преимущественно симптоматическое.

АНТИДИАРЕЙНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Лечение диареи должно быть направлено, главным образом, на лечение ее основных причин. Наиболее частыми причинами диареи у больных в отделениях интенсивной терапии являются инфекция, мальабсорбция, лекарственная терапия, эндокринные заболевания или энтероколит. Устранение диареи с предотвращением потери жидкости и электролитного дисбаланса в условиях интенсивной терапии имеет первостепенное значение. Кроме применения неспецифических антидиарейных препаратов, жизненно важным является оральное или парентеральное замещение жидкостей и электролитов. Ниже описаны фармакологические препараты, быстро и эффективно устраняющие диарею.

ОПИАТЫ

Водно-спиртовые растворы опия (настойка опия) и синтетические опиаты (дифеноксилаты и лоперамид) являются основными препаратами этого класса. Опиаты действуют на μ - и, возможно, δ -рецепторы кишечных нейронов и прерывают перистальтические движения, приводя к замедлению перемещения содержимого кишечника. Эти препараты уменьшают также секрецию интерстициальной жидкости и увеличивают слизистую абсорбцию, устраняя спазмы в животе и диарею.

Лоперамид. Лоперамид является пиперидиновым опиоидом, который медленно и частично абсорбируется из ЖКТ после приема внутрь.

Механизм действия. Лоперамид замедляет кишечную моторику путем своего прямого воздействия на циркулярные и продольные мышцы кишечной стенки. Он также замедляет кишечный транзит воды и электролитов (121).

Фармакокинетика. После приема внутрь 40% лоперамида абсорбируется из ЖКТ. Пик концентрации в плазме достигается через 5 ч после орального приема капсульной формы и через 2,5 ч после приема жидкой формы. Период полувыведения лоперамида составляет 9-12 ч.

Дозировка и способ введения. Лоперамид выпускается в виде капсул по 2 мг или жидкости (1 мг/мл) для перорального приема. Вследствие продолжительности своего действия препарат вначале назначается в дозе 4 мг, а затем по 2 мг после каждого неоформленного стула до максимальной дозы 16 мг/день.

Противопоказания. а) Подозрение на инфекционные (*Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella* и др.) энтероколиты (122). б) Псевдомембранозный колит. в) Гиперчувствительность к опиатам.

Побочные реакции. Среди побочных реакций наблюдаются сухость во рту, тошнота, рвота, боли и вздутие живота. Все побочные эффекты являются самокупирующимися и наблюдаются только через месяц после начала применения.

Примечания. Лоперамид почти не влияет на ЦНС, поскольку он не проникает через гематоэнцефалический барьер. Его можно назначать пожилым людям, возникающие при этом неврологические эффекты незначительны. Безопасность и эффективность препарата в отношении беременных и кормящих женщин определено не установлена.

Передозировка. В дозе до 60 мг препарат хорошо переносится с небольшими побочными эффектами, такими как запор и угнетение ЦНС. Эти побочные эффекты могут быть устранены с помощью налоксона. Для уменьшения кишечной абсорбции лоперамида рекомендуются прием активированного древесного угля и промывание желудка.

Дифеноксилат HCl с атропина сульфатом. Дифеноксилат является пиперидиновым опиоидом, близким к меперидину, но лишенным анальгезирующей активности. Для предупреждения злоупотребления, к этому препарату добавлен атропин.

Механизм действия и фармакокинетика. Дифеноксилат быстро и в большом количестве метаболизируется в дифеноксильную кислоту, которая является биологически активным метаболитом. Пятьдесят процентов однократной дозы выделяется с калом, а 14% — с мочой в течение четырех дней. Период полувыведения дифеноксилата составляет 12-14 ч.

Дозировка и способ введения. Перорально назначается 2,5-5 мг каждые 3-4 ч. Ломотил — комбинация препарата с атропином, в которой на каждые 2,5 мг дифеноксилата приходится 25 мкг атропина.

Побочные реакции. Побочные реакции возникают преимущественно за счет антихолинергического действия атропина. Встречаются сухость кожи и глаз, сухость во рту, гиперестезия, задержка мочи. Другими частыми побочными эффектами со стороны ЖКТ являются анорексия, тошнота, рвота и паралитическая кишечная непроходимость. Могут также наблюдаться аллергические реакции от небольшого зуда до ангионевротического отека. Побочные эффекты со стороны ЦНС включают головокружение, головные боли, недомогание и сонливость (120).

Противопоказания. а) Беременным и кормящим женщинам препарат противопоказан. б) Дифеноксилат нельзя назначать новорожденным, так как было показано, что он вызывает у них холестатическую желтуху.

Взаимодействие лекарств. При использовании вместе с ингибиторами моноаминоксидазы дифеноксилат может вызвать гипертонический криз. Кроме того, дифеноксилат может усиливать угнетающее действие алкоголя, барбитуратов и транквилизаторов.

Передозировка. Избыточная антихолинергическая активация и угнетение дыхания являются основными токсическими эффектами при передозировке дифеноксилата. Для уменьшения и устранения этих токсических эффектов применяются желудочнокишечный лаваж, налоксон и физостигмин.

ВИСМУТА САЛИЦИЛАТЫ

Висмута салицилаты являются смесью тривалентного висмута и салицилатов, которые часто используются для лечения мягкой и умеренно выраженной диареи.

Механизм действия. Местное противовоспалительное действие салицилатов считается основным, так как оно обусловлено ингибированием простагландинов, причастных к развитию различных форм диареи (123). Висмут обладает антимикробной активностью, которая имеет значение в случаях инфекционной диареи.

Дозировка и способ введения. Обычно назначается внутрь по 2 таблетки (15 мг каждая) или 30 мл (1 мг/мл) раствора каждые 0,5–1 ч (по необходимости), максимально 8 доз в течение 24 ч.

Побочные эффекты. Может наблюдаться интоксикация, характеризующаяся звоном в ушах. Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата одновременно с антикоагулянтами, оральными гипогликемическими средствами и колхицином.

Взаимодействие лекарств. Висмута салицилаты могут снижать желудочнокишечную абсорбцию и биодоступность тетрациклина, уменьшая таким образом его антимикробную активность. Одновременное применение аспирина может увеличить вероятность развития побочных эффектов.

Примечание. Наряду с ампициллином и метронидазолом висмута субсалицилат используется в качестве дополнительной терапии при гастрите, ассоциированном с *Helicobacter pylori*, и язвенной болезни.

ПРОЧИЕ СРЕДСТВА

В прошлом для лечения диареи применялись крахмал, тальк и мел. Широко использовались каолин и пектин, по отдельности и в комбинации. Предполагается, что эти соединения абсорбируют воду из кишечника и способствуют образованию оформленного стула. Имеется мало доказательств того, что каопектат уменьшает число опорожнений желудка или снижает потери кишечной жидкости (124–126). Для лечения диареи у больных сахарным диабетом также использовались центральные α_2 -агонисты, такие как клонидин (127). Доза клонидина для приема внутрь составляет 0,5 мг каждые 12 ч.

СОМАТОСТАТИН

Соматостатин — это нейропептид, который обладает ингибирующим действием на гормон роста. Он оказывает сильный антисекреторный и антиперистальтический эффекты. Длительно действующий аналог соматостатина октреотид рассматривается как новый препарат выбора в лечении секреторной диареи, карциноидного синдрома и вазоинтестинальных пептид-секретирующих опухолей (128). Октреотид эффективен в лечении эндокринных опухолей желудочнокишечно-панкреатической системы. Хорошо известно, что эти опухоли вызывают аккумуляцию жидкости в просвете кишечника и объемную диарею, секретируя вазоактивный кишечный полипептид, серотонин и/или простагландины.

Механизм действия. Соматостатин оказывает эффект, связываясь со специфическими рецепторами на поверхности клеток-мишеней и таким образом опосредует последующие внутриклеточные процессы. Наиболее важным из них является подавление активности аденилатциклазы и аккумуляция цАМФ. Другим механизмом является увеличение калиевой проводимости, вызывающей гиперполя-

рилизацию клеточной мембраны. Любой из этих эффектов может приводить к снижению внутриклеточной концентрации кальция, необходимого для клеточной секреции.

Фармакокинетика. Соматостатин имеет короткий период полувыведения — около 2 минут. Октреотид, специфический аналог соматостатина, обладает более продолжительным периодом полувыведения (90-115 минут). Он имеет меньшее кольцо и содержит боковую *d*-аминокислотную цепь, которая уменьшает степень его деградации. Октреотид в настоящее время выпускается только для парентерального введения. Октреотид достигает пика концентрации в плазме в течение 1 ч, и его концентрация пропорциональна введенной дозе. Инъекция 50-100 мкг препарата создает плазменную концентрацию от 2 до 4 мкг/л. Его клинические эффекты наблюдаются в течение 2 ч после введения (129, 130).

Дозировка и способ введения. Октреотид выпускается в ампулах по 0,05, 0,1 или 0,5 мг/мл. Вводится подкожно 2-4 раза в день до суммарной дозы 50-1500 мкг/день. Начальная доза обычно составляет 50 мкг 2 раза в день и может быть постепенно увеличена до 600-1000 мкг/день или дозы, хорошо переносимой пациентом.

Побочные эффекты. Основным побочным эффектом аналога соматостатина является незначительная болезненность в месте инъекции и спастические боли в животе в начале лечения. Клинически значимыми побочными эффектами при продолжительном (> 4-6 месяцев) применении этого препарата являются снижение толерантности к глюкозе, сахарный диабет, образование желчных камней как результат уменьшения сократимости желчного пузыря и мальабсорбция вследствие снижения секреции поджелудочной железы. Ни один из этих побочных эффектов не приводил к прекращению лечения сандостатином в тех случаях, когда этот препарат был показан.

Примечания. Было показано, что соматостатин снижает базальную и стимулированную желудочную кислотную секрецию. Кроме того, он уменьшает уровень гастрина в плазме и пепсиновую секрецию. Препарат также стимулирует продукцию слизи в желудке и таким образом оказывает цитопротективное действие (131, 132). Благодаря своей способности уменьшать кровообращение во внутренних органах, соматостатин применялся в клинических исследованиях по купированию кровотечения из варикозно расширенных вен. Было также одобрено его использование для лечения акромегалии, тиреотропиномы, карциноидного синдрома, VIPомы и глюкагономы (133).

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГАСТРОПАРЕЗА И АТОНИИ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА

МЕТОКЛОПРАМИД

Метоклопрамид является аналогом прокаидамида (метокси-2-хлор-5-прокаидамид), который был разработан как противорвотное средство для лечения тошноты и рвоты у беременных (134). Структурно близкий прокаидамиду, он не оказывает местного обезболивающего или антиаритмического действия.

Механизм действия. Метоклопромиид является антагонистом дофамина, вызывающим блокаду дофаминовых рецепторов. Его эффект, направленный против апоморфина и эрготамина, достигается с помощью указанного механизма. В дополнение к противорвотным свойствам метоклопрамид оказывает прокинетический эффект, обеспечивающий улучшение моторики ЖКТ за счет стимуляции гладкой мускулатуры. Дофаминовая блокада, вызываемая метоклопрамидом, улучшает опорожнение желудка путем уменьшения релаксации в верхней его части и увеличения сократимости антрального отдела. Кроме того, привратник и двенадцатиперстная кишка расслабляются в то время, как тонус нижнего сфинктера пищевода увеличивается. Препарат также увеличивает перистальтику тощей кишки и ускоряет транзит кишечного содержимого от двенадцатиперстной кишки до илеоцекального клапана (135).

Эти фармакологические свойства метоклопрамида обеспечивают ускоренное опорожнение желудка и уменьшают желудочно-пищеводный рефлюкс. Метоклопрамид оказывает минимальное воздействие на желудочную секрецию и моторику толстого кишечника. Кроме антидофаминергического влияния на гладкую мускулатуру кишечника, метоклопрамид оказывает выраженное холинергическое действие на интрамуральные нейроны и увеличивает освобождение ацетилхолина из постганглионарных нервных окончаний.

Дозировка. Препарат принимают внутрь по 10-15 мг за 30 минут до еды перед каждым приемом пищи, а также перед сном на протяжении 2-8 недель. Парентеральная доза у больных, получающих химиотерапию по поводу онкологических заболеваний, составляет 1 мг/кг в изотоническом растворе натрия хлорида или 5% растворе глюкозы и вводится внутривенно в течение 15 минут.

Фармакокинетика. Начало действия препарата наступает в течение 1-3 минут после его внутривенного введения, через 10-15 минут после внутримышечного введения и через 30-60 минут после приема внутрь. Клинический эффект метоклопрамида сохраняется на протяжении 1-2 ч. Он хорошо абсорбируется из ЖКТ, однако подвергается метаболизму при первичном прохождении с общей биодоступностью 50-70%. Метоклопрамид быстро абсорбируется в

кишечнике после приема натошак. Он слабо связывается с белками плазмы (13-22%) и быстро распределяется по всем тканям.

Побочные эффекты. Умеренные и преходящие побочные эффекты препарата наблюдаются в 20-30% случаев. Основными проявлениями со стороны ЦНС являются усталость, беспокойство и экстрапирамидные расстройства. Побочные реакции со стороны ЖКТ часто включают тошноту и диарею. Со временем может наблюдаться транзиторная артериальная гипертензия. Известно, что метоклопрамид повышает сывороточный уровень пролактина, вызывая гинекомастию у мужчин и аменорею у женщин.

Примечания. Метоклопрамид должен применяться с осторожностью у пациенток с раком молочной железы. Длительное применение препарата повышает уровень пролактина, а $1/3$ опухолей молочной железы являются пролактин-зависимыми *in vitro*. Метоклопрамид легко проникает в грудное молоко и поэтому должен с осторожностью назначаться кормящим матерям. При использовании метоклопрамида у детей наблюдалась метгемоглобинемия.

БЕТАНЕХОЛ

Бетанехол является холиномиметическим препаратом, который, по-видимому, усиливает прокинетические эффекты метоклопрамида. Это наблюдение подтверждает мысль о том, что повышенная чувствительность к ацетилхолину может являться механизмом, с помощью которого метоклопрамид воздействует на ткани-мишени. Для терапии гастропареза бетанехол обычно назначается с другими препаратами.

Фармакокинетика. Бетанехол быстро и полностью абсорбируется после приема внутрь. Сульфатная конъюгация в печени в процессе первичного прохождения является главным определяющим фактором биодоступности оральных форм препарата (136). Около 30% бетанехола выделяется в неизменном виде с мочой. Оставшаяся часть после соединения с сульфатом или глюкуроновой кислотой также выделяется с мочой. Препарат быстро распределяется в большинстве тканей и легко проникает через гематоэнцефалический барьер. Он также проходит плацентарный барьер и выделяется в высоких концентрациях с грудным молоком.

Начало действия бетанехола наступает через 1-15 минут после внутривенного введения, через 10-30 минут после внутримышечной инъекции и через 30-60 минут после приема внутрь. Период полувыведения препарата из плазмы составляет около 4-6 ч.

Дозировка. Бетанехол выпускается в виде таблеток (5 и 10 мг), сиропа (5 мг/мл) и раствора для инъекций (5-10 мг/мл). Обычно бетанехол назначается по 10 мг 4 раза в день внутрь за 15-30 минут до приема пищи и перед сном. Показана эффективность препарата при подкожном введении с устойчивой концентрацией в плазме.

Побочные эффекты. Частота побочных эффектов колеблется от 15 до 20%. Наиболее часто при лечении бетанехолом наблюдаются

сонливость, беспокойство и тревога. Такие экстрапирамидные нарушения как опистотонус, спастическая кривошея, окулогирные кризы, наблюдаются нечасто (1%). Экстрапирамидные реакции, обусловленные бетанехолом, могут быть устранены назначением дифенгидрамина или бензотропина. Сообщалось о появлении гиперпролактинемии с уплотнением молочных желез и нарушениями менструального цикла у пациенток, получавших лечение бетанехолом.

Противопоказания. Бетанехол противопоказан больным с подозрениями на непроходимость или перфорацию кишечника. У пациентов с феохромоцитомой бетанехол может вызвать гипертонический криз, для купирования которого требуется введение фентоламина (137). Препарат не должен применяться у пациентов с болезнью Паркинсона. Одновременное назначение антихолинергических препаратов и агонистов дофамина требует тщательного мониторинга из-за возможного потенцирования действия и побочных эффектов.

ДОМПЕРИДОН

Домперидон является производным бензимидазола и обладает как прокинетическим, так и противорвотным свойствами. Это специфический антагонист дофамина, стимулирующий гладкую мускулатуру ЖКТ. Он не проникает через гематоэнцефалический барьер и обеспечивает противорвотный эффект через хеморецепторную триггерную зону. Такой опосредованный механизм действия объясняет отсутствие экстрапирамидных и других побочных эффектов со стороны ЦНС. Действие домперидона не блокируется атропином, что позволяет предположить отсутствие у него внутренней холинергической активности.

Фармакокинетика. Домперидон быстро абсорбируется после приема внутрь, его биодоступность составляет около 10-15% однократной дозы. При внутрисосудистом введении биодоступность домперидона повышается до 90%. Около 70% препарата и его метаболитов выделяется с калом, остальная часть — с мочой. Период полувыведения из плазмы домперидона составляет около 7-8 ч. Показано, что этот препарат обладает высоким сродством к тканям ЖКТ и обнаруживается в высоких концентрациях в пищеводе, желудке, тонком кишечнике человека и животных.

Дозировка. Оптимальная доза домперидона для приема внутрь составляет 20-30 мг 4 раза в день. Было показано, что эта доза улучшает моторику желудка у пациентов с идиопатическим гастропарезом (138).

Побочные эффекты. Увеличение молочных желез, нагрубание сосков, галакторея и аменорея вследствие гиперпролактинемии более часто наблюдаются при приеме домперидона, чем метоклопрамида. В Японии сообщалось о фатальной сердечной аритмии после внутривенного введения домперидона. В США домперидон не раз-

решен для обычного клинического применения. В настоящее время в США проводится IV фаза клинических испытаний по оценке клинической эффективности препарата.

ЦИЗАПРИД

Цизаприд является производным бензамида, который в настоящее время подвергается клиническим испытаниям в США. Результаты опытов на животных позволяют предположить наличие у этого препарата прокинетического влияния на пищевод, желудок и тонкий кишечник. В противоположность другим препаратам, цизаприд оказывает стимулирующий эффект также и на гладкую мускулатуру толстого кишечника. Он лишен каких-либо антидофаминергических свойств и действует благодаря облегчению освобождения ацетилхолина в мышечно-кишечном сплетении. В эксперименте на животных показано, что цизаприд является эффективным антагонистом серотонина в слизистой оболочке кишечника (139). Благодаря своему прокинетическому действию на толстый кишечник, цизаприд обещает быть эффективным препаратом для лечения его атонии. Цизаприд использовался также у пациентов с идиопатическим гастростазом, диабетическим гастропарезом и псевдонепроходимостью кишечника.

Фармакокинетика. При приеме внутрь биодоступность цизаприда составляет 30-40%. Максимальная концентрация в плазме наблюдается после приема стандартной оральной дозы через 1,5-2 ч. После внутривенного введения цизаприда его уровень в сыворотке крови снижается экспоненциально, а период полувыведения составляет примерно 19 ч.

Дозировка. Клинические испытания цизаприда в настоящее время продолжаются. Согласие в вопросе о дозах при различных заболеваниях еще не достигнуто. Цизаприд выпускается в таблетках по 4 и 16 мг и флаконах для внутривенного введения по 2, 4 и 8 мг. Было показано, что все эти дозы улучшают опорожнение желудка и кишечную перистальтику. Препарат не оказывает влияния на уровень пролактина в плазме и имеет меньше побочных эффектов, чем домперидон.

ЭРИТРОМИЦИН

Эритромицин является антибиотиком из группы макролидов, который может оказывать как бактериостатическое, так и бактерицидное действие в зависимости от вида возбудителя и концентрации препарата. Эритромицин наиболее эффективен в отношении грамположительных кокков и часто применяется у больных с аллергией к пенициллину. Это препарат выбора для борьбы с инфекциями, вызванными *Legionella* и *Mycoplasma*. Совсем недавно было показано, что эритромицин в малых дозах является эффективным

препаратом для усиления перистальтики у больных с диабетическим гастропарезом.

Механизм действия. а) Эритромицин действует как антибиотик, ингибируя синтез протеинов на уровне рибосом чувствительных микроорганизмов (140). б) Эритромицин имитирует эффект желудочнокишечного полипептида (мотилина), связываясь со специфическими рецепторами к мотилину и действуя как стимулятор моторики ЖКТ.

Дозировка и способ введения. Как антибиотик, эритромицин назначается по 250-500 мг каждые 6 ч внутрь или внутривенно. Доза эритромицина для пациентов с гастропарезом пока точно не установлена. В исследованиях, проведенных в Бельгии, показана эффективность эритромицина в лечении диабетического гастропареза при назначении в таблетках по 250 мг 2 раза в день (141). Существует общее мнение, что доза эритромицина, необходимая для стимуляции моторики, гораздо меньше, чем его доза как антибиотика.

Фармакокинетика. При приеме внутрь эритромицин не полностью, но адекватно абсорбируется из верхних отделов тонкого кишечника. Он инактивируется желудочным соком и поэтому должен приниматься в виде таблеток, покрытых кишечной оболочкой. Пик концентрации в плазме достигается через 2 ч после приема 250 мг эритромицина эстолата. Только 2-5% принятого внутрь эритромицина выделяется в активной форме с мочой, в то время как после внутривенного введения таким же образом выводится 12-15% препарата. Большая часть препарата концентрируется в печени и экскретируется в активной форме с желчью.

Период полувыведения эритромицина из плазмы составляет около 1-6 ч. Препарат быстро распространяется в межклеточной жидкости, но не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Побочные эффекты. а) Аллергические реакции представлены лихорадкой, эозинофилией и кожной сыпью, которые исчезают через несколько дней после прекращения терапии. б) Холестатический гепатит вызывается преимущественно эстолатной солью эритромицина. с) Побочные эффекты со стороны ЖКТ обычно возникают при приеме препарата натощак. Обычно наблюдаются эпигастральный дискомфорт, спастические боли, тошнота, рвота и диарея.

Взаимодействие лекарств. Имеются сообщения о потенцировании эритромицином действия карбамазепина и циклоспорина.

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КРОВОТЕЧЕНИЯ ИЗ ВАРИКОЗНО РАСШИРЕННЫХ ВЕН

Кровотечение из варикозно расширенных вен достаточно часто встречается в отделениях интенсивной терапии и обычно представляет опасность для жизни пациентов. Как правило, такое кровотечение является результатом портальной гипертензии при хронических заболеваниях печени и часто сопровождается сопутствующей

энцефалопатией, коагулопатией и/или почечной недостаточностью. Кровотечение обычно возникает из разрыва варикозно расширенных вен нижних 5 см пищевода (142, 143). Из-за сопутствующих коагулопатии, энцефалопатии и асцита лечение таких пациентов связано с определенными проблемами. Кровотечение из варикозно расширенных вен обычно диагностируется с помощью эндоскопического исследования. Для купирования кровотечения применяются различные препараты.

ВАЗОПРЕССОРЫ

Вазопрессин (табл. 10.3). Вазопрессин является гипофизарным нейропептидом, обладающим сильным вазоконстрикторным влиянием на мезентериальный кровоток. Вазоконстрикторное действие вазопрессина позволяет применять его в качестве вспомогательного средства не только для остановки кровотечения из варикозно расширенных вен, но также при геморрагическом гастрите и у пациентов с портальной гипертензией, которые подвергаются хирургическому вмешательству на органах брюшной полости (144).

Механизм действия. Главный клинический эффект вазопрессина обусловлен выраженной вазоконстрикцией внутренних органов при его внутривенном или внутриартериальном введении. Однократное внутривенное введение вазопрессина в виде болюса вызывает значительное снижение портального кровотока и портального давления, которое продолжается около 30 минут. У больных с предполагаемой ИБС вазопрессин необходимо применять с осторожностью и при необходимости комбинировать с нитратами для предотвращения ишемии миокарда (145, 146).

Дозировка и способ введения. Вазопрессин вводится первоначально в дозе 0,2-0,4 ЕД/мин внутривенно. При непрекращающихся кровотечениях применяются более высокие дозы — до 1-3 ЕД/мин. Внутривенная инфузия вазопрессина требует тщательного контроля гемодинамики. Хотя вазопрессин может быстро уменьшать или останавливать кровотечение, он не предотвращает повторных кровотечений из варикозно расширенных вен.

Побочные эффекты. Наиболее существенным фактором, ограничивающим использование вазопрессина, является снижение им коронарного кровотока у больных с ИБС. Вазопрессин также вызывает некоторую периферическую вазоконстрикцию, что ведет к увеличению системной постнагрузки. Кроме того, имеются сообщения об аритмиях и прямом нарушении сократительной способности сердца. Часто наблюдаются тошнота, отрыжка и спазмы в животе, возникающие в результате стимуляции гладкой мускулатуры и усиления перистальтики кишечника. Сообщалось об аллергических реакциях, которые варьировали от небольшой сыпи до тяжелой анафилаксии (147).

Глипрессин. Совсем недавно стал применяться синтетический аналог вазопрессина — глипрессин (148). Глипрессин имеет гораздо

большую продолжительность действия при внутривенном введении однократной дозы 2 мг в виде болюса. Фармакологические эффекты глипрессина продолжаются до 6 ч и поэтому в проведении продолжительной инфузии нет необходимости. Доступность этого препарата может уменьшать время нахождения больных с кровотечением из варикозно расширенных вен в отделениях интенсивной терапии.

СКЛЕРОЗИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

Инъекционная склеротерапия варикозного расширения вен пищевода обычно применяется для остановки острых кровотечений. Этот метод эффективен у 90-95% пациентов и, по-видимому, более эффективен, чем баллонная тампонада или использование только фармакотерапии (149-151). В одном из исследований купирование кровотечения из варикозно расширенных вен было достигнуто у 95% больных после однократного сеанса склеротерапии (152). В качестве склерозирующих препаратов применяется большое число фармакологических соединений.

Натрия морруат. Натрия морруат — это смесь натриевых солей насыщенных и ненасыщенных жирных кислот, присутствующих в жире печени трески. При внутривенном введении он вызывает воспаление интимы кровеносных сосудов, приводящее к тромбозу, закупорке вен и последующему развитию фиброза. При кровотечениях из варикозно расширенных вен обычно местно вводится 1-2 мл 5% раствора натрия морруата, а в среднем суммарный объем препарата на один эндоскопический сеанс склеротерапии составляет 15-25 мл. Основными побочными эффектами препарата являются реакции гиперчувствительности, лихорадка, боли в грудной клетке и изъязвление слизистой. Ранее существовали опасения по поводу роли натрия морруата в развитии острого респираторного дистресс-синдрома у больных с кровотечением из варикозно расширенных вен. Однако в настоящее время очевидно, что легочный эндотелий не повреждается, поскольку только 20% введенного препарата достигают легких и не вызывают изменений их диффузионной способности (153).

Натрия тетрадецилсульфат. Натрия тетрадецилсульфат является синтетическим анионным сурфактантом, который при местном введении вызывает тромбоз варикозно расширенных вен. Он выпускается в виде 1-5% раствора, содержащего 10-30 мг препарата в бензилалкоголе вместе с двуосновным натрия фосфатом. Это соединение широко применялось для лечения кровотечений из варикозно расширенных вен и с клинической точки зрения считается относительно безопасным. При применении этого препарата не наблюдалось нарушений функций легких (154).

Этаноламина олеат. Олеиново-кислотная часть молекулы этаноламина олеата вызывает воспалительную реакцию интимы вари-

козно расширенных вен и запуск коагуляционного каскада за счет освобождения тканевого фактора и активации фактора Хагемана. Предполагалось, что этаноламиновый компонент соединения может действовать путем ингибирования образования сгустка фибрина в результате хелатирования ионов кальция. В одно место обычно вводится 1,5-2 мл раствора этаноламина олеата. Он выпускается в виде 5% раствора в ампулах по 2 мл. За один сеанс склеротерапии не следует вводить более 20 мл препарата. При проведении клинических испытаний этаноламина сообщалось о некоторых побочных эффектах (плевральный выпот, отек легких, пневмония). Также наблюдались случаи анафилактических реакций, острой почечной недостаточности, гипертермии и ощущения дискомфорта за грудной.

СЛАБИТЕЛЬНЫЕ

Запоры — частое явление у пациентов отделений интенсивной терапии. Они обусловлены преимущественно недостатком поступления пищи естественным путем и нарушением моторики кишечника в результате сочетания физического и эмоционального стресса. Таким образом, большое число пациентов при выходе из критических состояний нуждается в приеме слабительных средств для возобновления дефекации. В настоящее время имеется большое число разнообразных слабительных препаратов, от стимулирующих до солевых и слабительных средств, увеличивающих объем кишечного содержимого (табл. 10.4). Стимулирующие или солевые препараты применяются в слабительных дозах перед проведением рентгенологического исследования ЖКТ, почек и других органов брюшной полости и перед хирургическим вмешательством на кишечнике. Солевые слабительные используются также для опорожнения толстого кишечника перед колоноскопией и разнообразными хирургическими вмешательствами.

СЛАБИТЕЛЬНЫЕ, УВЕЛИЧИВАЮЩИЕ ОБЪЕМ КИШЕЧНОГО СОДЕРЖИМОГО

Пищевые волокна, которые не подвергается перевариванию ферментами ЖКТ человека, связывают воду в полости толстого кишечника, размягчают кал и увеличивают его объем. Некоторые компоненты пищевых волокон перевариваются кишечными бактериями до метаболитов, которые оказывают слабительное действие за счет повышения осмотической активности жидкости в полости кишечника. Пищевые волокна и формирующие массу слабительные применяются также для симптоматического лечения диареи у пациентов с илеостомой и колостомой.

Побочные эффекты. Слабительные, увеличивающие объем пищевых масс, обычно безопасны. Известно небольшое количество побочных эффектов при их применении. Однако такие проявления,

как ощущение полноты в животе, метеоризм и урчание кишечника, встречаются часто. Эти препараты могут связывать и уменьшать кишечную абсорбцию сердечных гликозидов, салицилатов, нитрофуранов и других лекарственных средств. Слабительные, увеличивающие объем пищевых масс, должны применяться с осторожностью при одновременном назначении с другими препаратами, влияющими на моторику ЖКТ (155).

Препараты и дозировки. а) Пшеничные отруби богаты мицеллиоидом, который в реакции с водой образует липкую желатинозную массу. Обычная доза составляет 2,5-4 г внутрь 2-3 раза в день в 250 мл фруктового сока, воды или другой жидкости. б) Метилцеллюлоза или натрий карбометилцеллюлозный выпускается в капсулах или растворе для приема внутрь. Обычная доза — 2-6 г в день в 2 или 3 приема. в) Поликарбофил или кальция поликарбофил являются полиакриловыми смолами с максимальной водосвязывающей способностью. Поскольку поликарбофил содержит кальций, необходимо избегать его применения при заболеваниях, сопровождающихся гиперкальциемией. Препарат назначают по 1 г от 1 до 4 раз в день. Каждую дозу необходимо принимать с 250 мл воды.

СОЛЕВЫЕ И ОСМОТИЧЕСКИЕ СЛАБИТЕЛЬНЫЕ

Солевые и осмотические слабительные включают различные соли магния, лактулозу, глицерин и сорбитол. Поскольку эти слабительные средства слабо абсорбируются, они действуют в полости кишечника за счет своих осмотических свойств. Кроме того, соли магния могут стимулировать холецистокинин, который, в свою очередь, усиливает секрецию жидкости и моторику (156). Лактулоза метаболизируется бактериями в толстом кишечнике до лактата, который частично абсорбируется и увеличивает ее осмотические эффекты. Лактулоза также вызывает уменьшение кишечной абсорбции аммиака в результате снижения его продукции и увеличения утилизации кишечными бактериями. Более того, повышается выделение аммиака с калом, так как лактулоза задерживает аммиак в виде ионов и способствует снижению его концентрации у больных с печеночной энцефалопатией, вызванной хроническим заболеванием печени.

Побочные эффекты. Из-за высокой вероятности аккумуляции и токсических эффектов необходимо избегать применения солей магния у пациентов с нарушенной функцией почек. Таким же образом следует ограничить назначение солей натрия больным с застойной сердечной недостаточностью. Более того, гипертонические растворы солевых слабительных могут вызывать дегидратацию, и поэтому их необходимо вводить с достаточным количеством воды. Лактулоза может вызывать дискомфорт в животе, метеоризм, спастические боли, иногда тошноту и рвоту. Поскольку лактулоза содержит глюкозу и фруктозу, ее необходимо применять с осторожностью у больных сахарным диабетом.

Препараты и дозировки. а) *Магния сульфат*. Обычная доза составляет 10-15 г (5 г содержат 40 мэкв магния). Это соединение имеет горький вкус и должно приниматься с соком цитрусовых. б) *Магниевое молочко* (водная суспензия гидроокисей магния). Обычная доза для взрослых составляет 15-40 мл и содержит 40-110 мэкв магния. Таблетки магния гидроокиси 1,8-3,6 г, которые содержат 62-124 мэкв магния. с) *Натрия фосфат*. Это приятный на вкус препарат. Обычная доза составляет 1,8 г в 20-30 мл, которую необходимо принимать с большим количеством воды. д) *Полиэтиленгликоль* (раствор). Это слабительное обеспечивает 67 г полиэтиленгликоля на 1 л и содержит смесь натрия сульфата, натрия бикарбоната, натрия хлорида и калия хлорида в изотоническом растворе. Для очищения кишечника пациент выпивает 4 л этого раствора за 4 ч. Поскольку назначается изотоническая жидкость, дегидратация не развивается. е) *Лактулоза*. Этот препарат выпускается в виде сиропа. Каждые 15 мл сиропа содержат 10 г лактулозы, 2,2 г галактозы, 1,2 г лактозы и 1,2 г других сахаров. Дозы варьируют от 7-10 г до 40 г в день. При хронической печеночной энцефалопатии поддерживающая доза составляет 20-30 г (т.е. 30-45 мл), которые дают 3-4 раза в день и регулируют рН кала в пределах 5-5,5. ф) *Глицерин*. Действует как осмотический препарат, размягчающий каловые массы. Он также стимулирует сокращение прямой кишки. Ректальные глицериновые свечи содержат 4-10 мл препарата и стимулируют моторику кишечника в течение 30 минут. г) *Сорбитол*. Действует как осмотический препарат при ректальном назначении в виде клизмы (120 мл 25-30% раствора для взрослых и 30-60 мл для детей). Сорбитол может также применяться в 70% растворе (60 мл каждые 2 ч для вызывания осмотической диареи) и может противодействовать запорам, возникающим при лечении гиперкалиемии с помощью полистеренсульфоната натрия.

СТИМУЛИРУЮЩИЕ СЛАБИТЕЛЬНЫЕ

Эти соединения способствуют аккумуляции воды и электролитов в просвете толстого кишечника и усиливают перистальтику кишечника. Кроме того, они увеличивают проницаемость слизистой оболочки кишечника. Стимулирующие слабительные также увеличивают синтез простагландинов и цАМФ и таким образом способствуют усилению секреции воды и электролитов. Производные дифенилметана (фенолфталеин и бисакодил) действуют преимущественно на толстый кишечник.

Фенолфталеин. Для начала слабительного действия требуется по меньшей мере 6 ч. Около 15% дозы абсорбируется и выделяется почками, преимущественно в конъюгированной форме. При достаточной щелочности моча становится розовой. Для реализации слабительного эффекта фенолфталеина требуется присутствие желчи. Препарат выпускается в таблетках по 30-200 мг для взрослых и 15-60 мг для детей.

Бисакодил. Пять процентов принятой внутрь дозы бисакодила абсорбируется и выделяется с мочой. Бисакодил обычно выпускается в виде покрытых оболочкой кишечных таблеток по 5 мг, свечей по 10 мг и суспензии (10 мг/30 мл). Рекомендуемая доза бисакодила для приема внутрь составляет 10-15 мг для взрослых и 5-10 мг для детей. Побочные эффекты обоих производных дифенилметана связаны с дефицитом жидкости и электролитов вследствие избыточного или хронического злоупотребления слабительными. Аллергические реакции проявляются в виде сыпей. Описано появление синдрома Стивена-Джонсона, волчаночноподобного синдрома, остеомалации и гастроэнтеропатии вследствие потери белка.

ПРОИЗВОДНЫЕ АНТРАХИНОНА

Эта группа представлена гликозидными производными 1,8-дигидроксиантрахинона, которые слабо абсорбируются из тонкого кишечника. Среди побочных эффектов этих препаратов наблюдаются избыточное слабительное действие и боль в животе. Поскольку антрахинон выделяется с грудным молоком, его нельзя принимать кормящим матерям. В высоких дозах эти фармакологические средства могут вызывать нефрит. Сенна приводит к опорожнению кишечника в течение 6 ч, вызывая при этом значительные схваткообразные боли в животе. Доза для взрослых составляет 30 мг в виде таблеток или в жидкой форме.

Касторовое масло. В кишечнике панкреатические липазы расщепляют касторовое масло до глицерола и рициноловой кислоты. Рициноловая кислота и ее соли уменьшают абсорбцию жидкости и электролитов в толстом кишечнике и стимулируют кишечную перистальтику. Касторовое масло усиливает маточные сокращения и при беременности может привести к выкидышу. Доза для взрослых составляет 15-60 мл внутрь перед сном.

Докузаты. Докузаты используются главным образом как размягчители каловых масс. Эти соединения гидратируют и разжижают стул путем эмульгирования и улучшения смешивания воды и жира. Иногда они могут вызывать тошноту. Выпускаются в капсулах, дневная доза составляет 50-500 мг. Обычно назначают по 100 мг 2 раза в день.

ПРОТИВОРВОТНЫЕ

Симптоматическое лечение тошноты и рвоты у больных в критических состояниях часто является очень важной задачей. Адекватный контроль тошноты и рвоты важен для профилактики водного и электролитного дисбаланса при наличии других заболеваний. Хотя первоочередной задачей в этих обстоятельствах является лечение причин рвоты, назначение противорвотных препаратов оказывается неocenимым для устранения острых нарушений. Имеющиеся противорвотные препараты можно разделить на 4 класса: а) фенотиазины; б) бензамиды; в) каннабиноиды (гашишеподобные); д) антигистаминные. Существенная роль дофамина в обеспечении функций хеморецепторной триггерной зоны и как медиатора моторных рефлексов желудка, по-видимому, является основой для объяснения противорвотного действия антагонистов дофамина.

ФЕНОТИАЗИНЫ

Представителями этой группы препаратов являются прохлорперазин (компазин) и хлорпромазин (торазин). Эти средства обычно применяются для лечения рвоты, обусловленной радиационным воздействием, гастроэнтеритом, химиотерапией по поводу рака, воздействием анестетиков и приемом таких препаратов, как эстрогены и тетрациклин (157). Фенотиазиновые препараты обладают также антигистаминными и антихолинергическими свойствами. Эти соединения уменьшают дофаминовую передачу в области хеморецепторной триггерной зоны и подавляют афферентные сигналы к рвотному центру. Прохлорперазин часто вызывает дистонию, особенно при внутримышечном введении. Введение фенотиазинов может маскировать симптомы острых хирургических заболеваний. В качестве побочных эффектов этих препаратов описаны седативное действие, дисфагия и желтуха.

АНТИГИСТАМИННЫЕ СРЕДСТВА

Эти препараты являются антагонистами H_1 -рецепторов и иногда используются для лечения тошноты, связанной с беременностью. Было также показано, что антигистаминные препараты эффективны при укачивании или вестибулярных расстройствах. Скополамин, еще один H_1 -антигистаминный препарат, широко используется при укачивании и выпускается для трансдермального применения с помощью пластыря.

КАННАБИНОИДЫ

Тетрагидроканнабиноид является активным ингредиентом марихуаны и вполне эффективен для профилактики тошноты и рвоты после химиотерапии опухолей. Было также показано, что при таких

обстоятельствах он более эффективен, чем фенотиазины (158, 159). Побочные эффекты этих препаратов включают сонливость, ортостатическую гипотензию, тахикардию и сухость во рту. Более редкими побочными эффектами являются тревога, депрессия, зрительные галлюцинации и маниакальный психоз. Эти симптомы более часто наблюдаются у пожилых пациентов.

БЕНЗАМИДЫ

Главным препаратом этого класса является метоклопрамид, который детально рассматривается в разделе «Препараты для лечения гастропареза и атонии толстого кишечника».

ПРОЧИЕ СРЕДСТВА

Было показано, что высокие дозы дексаметазона и адренокортикотропного гормона способны предупреждать рвоту у пациентов, получающих химиотерапию (160). Тем не менее, ни адренокортикотропный гормон, ни дексаметазон не обладают особой эффективностью при их изолированном применении, но очень полезны в комбинации с любым из ранее описанных препаратов (161).

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

СУЛЬФАСАЛАЗИН И АМИНОСАЛИЦИЛАТЫ

Показания. Сульфасалазин показан для лечения язвенного колита и болезни Крона. У пациентов с язвенным колитом сульфасалазин применяется также для поддержания ремиссии (162-164).

Фармакокинетика и механизм действия. Сульфасалазин частично абсорбируется в проксимальном отделе тощей кишки, и небольшая фракция абсорбированного препарата выделяется в неизменном виде с мочой. Оставшаяся часть абсорбированного лекарства возвращается в неизменном виде в кишечник с желчью, в то время как часть его проходит через кишечник до встречи с бактериальной флорой дистального отдела подвздошной и толстой кишки (165, 166). Кишечные бактерии запускают первую ступень метаболизма сульфасалазина, расщепляя азотные связи, которые объединяют сульфапиридиновую и 5-аминосалицил-кислотную половины (167, 168). Сульфатная часть интенсивно абсорбируется и после достижения высокой концентрации в крови метаболизируется печенью и выделяется с мочой. Непереносимость сульфасалазина в большинстве случаев обусловлена его уровнем в сыворотке. Аминосалициловая кислота (5-АСК) остается в большой степени неизменной и действует на слизистую оболочку толстого кишечника до тех пор, пока не выделится с калом. Если оба компонента принимаются

внутри отдельно, каждый из препаратов абсорбируется в проксимальном отделе тонкого кишечника, метаболизируется печенью и выделяется с мочой, никогда не достигая, таким образом, существенных уровней в дистальной части кишечника (169). Поэтому препарат-предшественник — сульфасалазин является только транспортным средством для доставки активного компонента, 5-АСК, к дистальному отделу подвздошной кишки и толстому кишечнику. Как 5-АСК, так и сульфасалазин действуют как ингибиторы липоксигеназы в метаболизме арахидоновой кислоты, приводя к снижению уровня лейкотриенов у пациентов с неспецифическим язвенным колитом (170, 171). 5-АСК может также действовать как уборщик свободных кислородных радикалов, которые токсичны для клеток. В качестве возможного ингибитора антител он может противодействовать разрушению клеток кишечника (172).

Дозировка и способ введения. Сравнение эффективности введений посредством клизм 5-АСК, сульфацидазина и сульфасалазина показало, что более значительное клиническое и эндоскопическое улучшение наблюдалось при назначении 5-АСК и сульфасалазина в сравнении с использованием сульфацидазина. Несколько исследований документально подтвердили эффективность клизм с 5-АСК (доза 1-4 г/день) у больных с дистальным язвенным колитом. Кроме того, у пациентов с активным проктитом и/или дистальным колитом являются эффективными и обеспечивают высокую дозу препарата в подавляющей части дистального кишечника свечи с 5-АСК (0,2-1 г 2-3 раза в день).

Сульфасалазин выпускается в таблетках по 500 мг и суспензии по 250 мг/5 мл. Терапию начинают с общей дозы 1 или 2 г, а затем медленно повышают до 3-4 г (173-174). Разработаны и в настоящее время выпускаются в США оральные формы 5-АСК (олсалазин) по 500 мг, применяются 2 раза в день (175). Доступен также 5-АСК для введения посредством клизм.

Побочные реакции. Считается, что сульфацидазиновая половина ответственна за большую часть побочных эффектов сульфасалазина. Побочные эффекты сульфасалазина включают анемию с тельцами Гейнца, острый гемолиз у больных с дефицитом глюкозо-6-фосфатазы и агранулоцитоз. Тошнота, рвота, лихорадка, артралгия и сыпь возникают у 20% больных, получающих сульфасалазин. Недавно сообщалось о возникновении у нескольких пациентов обострения колита при лечении клизмами с 5-АСК, что, по-видимому, может быть связано с сульфидами, которые используются в них в качестве консервантов. Кроме того, о нескольких побочных эффектах (перикардит и панкреатит) сообщалось при приеме 5-АСК внутрь (176, 177). У 10-20% больных возникали реакции на 5-АСК, сходные с реакциями на сульфасалазин, что ясно указывает на 5-АСК как причину этих реакций. Поэтому необходимо соблюдать осторожность при назначении 5-АСК больным с аллергией на сульфасалазин.

Примечания. Разочарование в лекарственной терапии неспецифического язвенного колита связано с неспособностью сульфасалазина эффективно поддерживать ремиссию у пациентов с болезнью Крона. Хотя местное применение стероидов оказалось эффективным у больных с дистальным колитом, основным методом лечения умеренной или высокой степени активности язвенных колитов и болезни Крона остается прием преднизолона внутрь. Ни сульфасалазин, ни стероиды, а лишь азатиоприн и 6-меркаптопурин являются достаточно надежными для поддержания ремиссии у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом (175, 178, 179). Однако, использование этих двух препаратов ограничено побочными эффектами, такими как развитие лимфомы и появление опасной для жизни нейтропении у больных со злокачественными заболеваниями крови и ревматоидным артритом (180, 181). В настоящее время азатиоприн или 6-меркаптопурин должны рассматриваться в качестве возможных средств терапии только у пациентов с болезнью Крона, рефрактерных к лечению сульфасалазином и кортикостероидами. В последние годы у пациентов с болезнью Крона, поразившей область промежности и толстую кишку, была показана эффективность метронидазола. Более того, в настоящее время метронидазол рекомендуется для лечения больных с колитом Крона или илеоколитом легкой или умеренной степени тяжести, у которых наблюдается толерантность к терапии сульфасалазином.

ТАБЛ. 10.1. Состав и нейтрализующая способность выпускаемых антацидов^a

Антациды	Содержание (мг/5 мл)				Кислотно-нейтрализующая способность (на 5 мл)
	Al(OH) ₃	Mg(OH) ₂	CaCO ₃	Прочее	
Маалокс	225	200	0	Na (1,4)	13
Миланта	200	200	0	Симет ^b (20) Na (0,7)	13
Гелусин	200	200	0	Симет ^b (25) Na (0,7)	12
Амфоджел	320	0	0	Na (2,0)	10
Магниевое молоко	0	390	0	Na (0,1)	14
Гавискон	32	0	0	MgCO ₃ (137) Na алгинат	4
Риопан	0	0	0	Магалдрейт (540) Симет ^b (40)	15

^a Адаптировано из Brunton LL: Agents for control of gastric acidity and peptic ulcer. In Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P (eds): *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed 8. McGraw-Hill, New York, 1990, pp 897-913.

^b Симет, симетикон.

ТАБЛ.10.2. Сравнительная характеристика блокаторов H₂-рецепторов^a

Параметры действия	Циметидин	Ранитидин	Низатидин	Фамотидин
1. Абсорбция				
Биодоступность (%)	30-80 (60)	30-88 (50)	75-100 (98)	37-45 (43)
Время достижения максимальной концентрации в плазме (ч)	1-2	1-3	1-3	1-3,5
2. Распределение				
Объем (л/кг массы тела)	0,8-1,2	1,2-1,9	1,2-1,6	1,1-1,4
Связывание с белками в плазме (%)	13-26	15	25-35	16
3. Элиминация				
Общий системный клиренс (мл/мин)	450-650	568-709	667-850	417-483
Период полувыведения из плазмы (ч)	1,5-2,3	1,6-2,4	1,1-1,6	2,5-4
Печеночный клиренс (%)				
оральное введение	60	73	22	50-80
в/в введение	25-40	30	25	25-30
Почечный клиренс (%)				
оральное введение	40	27	57-65	25-30
в/в введение	50-80	50	75	65-80
4. Относительная эффективность				
Доза для заживления дуоденальной язвы (мг)	300 4 раза в день 400 2 раза в день 800 на ночь	150 2 раза в день 300 на ночь	150 2 раза в день 300 на ночь	40 на ночь
Доза для предупреждения рецидива (мг)	400 на ночь	150 на ночь	150 на ночь	20 на ночь

^a Данные заимствованы из Feldman M, Burton ME: Comparison of H₂-receptor antagonists. *N Engl J Med* 323:1672-1680, 1990.

ТАБЛ. 10.3. Аналоги вазопрессина

<i>Препараты</i>	<i>Дозы</i>	<i>Длительность</i>	<i>Форма выпуска</i>
Десмопрессин (dDAVP)	10 мкг интраназально	12-24 ч	2,5 и 5,0 мл для интраназального применения (100 мкг/мл)
	или		
	1-2 мкг в/в или п/к каждые 12 ч	12-24 ч	1 и 10 мл ампулы для в/в или п/к приме- нения (4 мкг/мл)
Водный вазопрессин	1,6-2 мЕД/кг/ч в/в или 5-10 ЕД п/к каждые 4-6 ч; (дети 3-5 ЕД п/к)	3-6 ч 4-8 ч	Питрессин 0,5 и 1,0 мл ампулы (20 ЕД/мл)
Лизин вазопрессин (липрессин)	2-4 ЕД интраназально каждые 4-6 ч	3-6 ч	5 мл флаконы (50 ЕД/мл)

ТАБЛ. 10.4. Классификация и сравнительная характеристика слабительных средств^a

	Начало действия (ч)	Место действия	Механизм действия	Примечания
1. Увеличивающие объем				
Метилцеллюлоза	12-24 (до 72)	Тонкий и толстый кишечник	Удерживает воду в стуле; механическое растяжение, снижение pH кала	Наиболее безопасные и физиологические
Пшеничные отруби				
Поликарбофил				
2. Солевые и осмотические				
Магния сульфат	0,5-3	Тонкий и толстый кишечник	Задерживают воду в просвете кишечника, увеличивают внутриполостное давление; освобождают холецистокинин	Могут нарушить водно-электролитный баланс; сульфаты считаются более сильными
Магния гидроокись				
Магния цитрат				
Натрия фосфат/бифосфат	0,03-0,25	Толстая кишка		
Глицериновые свечи	0,25-0,5	Толстая кишка	Местное раздражение, гиперосмотическое действие	
Лактулоза	24-48	Толстая кишка	Доставляет осмотически активные молекулы в толстую кишку	Также показана при портальной энцефалопатии
3. Раздражающе-стимулирующие				
Фенолфталеин	6-10	Толстая кишка	Прямое действие на слизистую кишечника; стимулирует мышечно-кишечное сплетение; изменяет секрецию воды и электролитов	Для развития эффекта фенолфталеина необходимо присутствие желчи
Бисакодил (таблетки)				
Бисакодил (свечи)	0,25-1			
Сенна				
Касторовое масло	2-6	Тонкий кишечник	Превращается в рициноловую кислоту (активный компонент) в кишечнике	
Докузат	24-72	Тонкий и толстый кишечник	Детергентная активность; облегчает смешивание жира и воды для размягчения кала	Эффективны при уплотнении или обезвоживании кала

^a Адаптировано из Olin BR: Gastrointestinal drugs. In *Drug Facts and Comparisons*. JB Lippincott, St Louis, 1990, pp 1355-1462.

Литература

1. Lucas CE, Sugawa C, Ridelle J, et al: Natural history and surgical dilemma of "stress" gastritis bleeding. *Arch Surg* 102:266-273, 1971.
2. Skillimann JJ, Bushnell LS, Silen W, et al: Respiratory failure, hypotension, sepsis and jaundice: a clinical syndrome associated with lethal hemorrhage from acute stress ulceration of the stomach. *Am J Surg* 117(4):523-530, 1969.
3. Fiddian-Green RG, McGough E, Pittenger G, et al: Predictive value of intramural pH and other risk factors for massive bleeding from stress ulceration. *Gastroenterology* 85:613-620, 1983.
4. Peterson WL, Sturdervant R, McCallum RW, et al: Healing of a duodenal ulcer with antacid regimen. *N Engl J Med* 227:341-347, 1977.
5. Lam SK: Antacids: the past, the present, the future. In Bayless TM (ed): *Current Therapy in Gastroenterology and Liver Disease*, Vol 2. BC Decker, Philadelphia, pp 641-654, 1988.
6. Kumar N, Vij J, Kamal A, et al: Controlled therapeutic trial to determine the optimum dose of antacids in duodenal ulcer. *Gut* 25:1199-1202, 1984.
7. Brunton LL: Agents for control of gastric acidity and peptic ulcer. In Gilman AG, Rail TW, Nies AS, Taylor P (eds): *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed 8. McGraw-Hill, New York, pp 897-913, 1990.
8. Ansari A: Antacid induced phosphorous depletion and repletion. *Minn Med* 53:837-838, 1970.
9. Harvey SC; Gastric antacids and digestants. In Gilman AG, Goodman LS (eds): *A Pharmacologic Basis of Therapeutics*, ed 6. MacMillan New York, pp 988-1001, 1980.
10. Berlyne GM, Ben Air J, Pist D, et al: Hyperaluminemia from aluminum resins in renal failure. *Lancet* 2:494-496, 1970.
11. Drake D, Hollander D: Neutralizing capacity and cost effectiveness of antacids. *Ann Intern Med* 94:215-217, 1981.
12. Ivanovich P, Fellows H, Ruth C: The absorption of calcium carbonate. *Ann Intern Med* 60:917-923, 1967.
13. Fordtran JS: Acid rebound. *N Engl J Med* 279:900-905, 1968.
14. Clarkson EM, McDonald SJ, DeWardner HW: The effect of high intake of calcium carbonate in normal subjects and patients with chronic renal failure. *Clin Sci* 30:425-438, 1966.
15. Makoff DZ, Gordon A, Franklin AS, et al: Chronic calcium carbonate therapy in uremia. *Arch intern Med* 123:15-21, 1969.
16. McMillan DE, Freeman RB: The milk alkali syndrome: a study of the acute disorder with comments on development of the chronic condition. *Medicine (Baltimore)* 44:485-501, 1965.
17. Orwell ES: The milk alkali syndrome: current concepts. *Ann Intern Med* 97:242-248, 1982.
18. Elsborg L, Boysen K, Bruusgaard A, et al: Sucralfate versus placebo treatment in duodenal and prepyloric ulcer: a clinical endoscopic double-blind controlled investigation. *Hepatogastroenterology* 31:269-271, 1984.
19. Hollander D: Efficacy of sucralfate for duodenal ulcers: a multicenter double-blind trial. *J Clin Gastroenterol* 3(suppl 2):153-157, 1981.
20. McHardy GG: A multicenter double-blind trial of sucralfate and placebo in duodenal ulcer. *J Clin Gastroenterol* 3 (suppl 2):147-152, 1981.
21. Lam SK, Hui WM, Lau WY, et al: Sucralfate overcomes adverse effect of cigarette smoking on duodenal ulcer healing and prolongs subsequent remission. *Gastroenterology* 92:1193-1201, 1987.
22. Martin F, Farley A, Gagnon M, et al: Short-term treatment with sucralfate or cimetidine in gastric ulcer: preliminary results of a controlled randomized trial. *Scand J Gastroenterol Suppl* 83:37-41, 1983.
23. Hallerback H, Anker-Hansen O, Carling I, et al: Short-term treatment of gastric ulcer: a comparison of sucralfate and cimetidine. *Gut* 27:778-783, 1986.
24. Hjortrup A, Svendsen LB, Beck H, et al: Two daily doses of sucralfate or cimetidine in the healing of gastric ulcer: a comparative randomized study. *Am J Med* 86(suppl 6A):113-115, 1989.
25. Peterson WL: Pharmacotherapy of bleeding peptic ulcer-is it time to give up the search? *Gastroenterology* 97:796-797, 1989.
26. Jensen DM, Osterhaus J, You S, et al: Health and economic impact of ranitidine in a randomized controlled study of patients with a recent severe duodenal ulcer hemorrhage (abstract). *Gastroenterology* 98(suppl):A5, 1990.

27. Barrier CH, Hirshowitz BI: Controversies in the detection and management of nonsteroidal and antiinflammatory drug-induced side effects of the upper gastro intestinal tract. *Arthritis Rheum* 32:926-932, 1989.
28. Caldwell JR, Roth SH, Wu WC, et al: Sucralfate treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced gastrointestinal symptoms and mucosal damage. *Am J Med* 83(suppl 3B):74-82, 1987.
29. Wu WC, Semble EL, Castell DO, et al: Sucralfate therapy of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced gastritis (abstract). *Gastroenterology* 88:1636, 1985.
30. Carling L, Cronstedt J, Engqvist A, et al: Sucralfate versus placebo in refluxesophagitis: a double-blind multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 23:1117-1124, 1988.
31. Weiss W, Brunner H, Buttner GR, et al: Treatment of reflux esophagitis with sucralfate. *Dtsch Med Wochenschr* 108:1706-1711, 1983.
32. Singal AK, Sarin SK, Misra SP, et al: Ulceration after esophageal and gastric variceal sclerotherapy-influence of sucralfate and other factors on healing. *Endoscopy* 20:238-240, 1988.
33. Tabibian N, Smith JL, Graham DY: Sclerotherapy associated esophageal ulcers: lessons from a double-blind, randomized comparison of sucralfate suspension versus placebo. *Gastrointest Endosc* 35:312-315, 1989.
34. Lingusky M, Karmiski F, Ruchmilewitz D: Sucralfate stimulation of gastric PGE synthesis: possible mechanism to explain its effective cytoprotective mechanism. *Gastroenterology* 86:1164, 1984.
35. Nagishumo R: Mechanisms of action of sucralfate. *J Clin Gastroenterol* 3(suppl 2):117-127, 1981.
36. *Carafate (sucralfate)*: package insert. Marion Laboratories, Kansas City, MO, 1985.
37. Leung ACT, Henderson IS, Halls DJ, et al: Aluminum hydroxide versus sucralfate as a phosphate binder in uremia. *Br Med J* 286:1379-1381, 1983.
38. Sherman RA, Hwang ER, Walker JA, et al: Reduction in serum phosphorus due to sucralfate. *Am J Gastroenterol* 78:210-211, 1983.
39. The effect of sucralfate pretreatment on the pharmacokinetics of ciprofloxacin. *Pharmacotherapy* 9:377-380, 1989.
40. Nix DE, Wilton JH, Schentag JJ, et al: Inhibition of norfloxacin absorption by antacids and sucralfate (abstract). *Rev Infect Dis* 11(suppl 5):S1096, 1989.
41. Parpia SH, Nix DE, Hejmanowski LG, et al: Sucralfate reduces the gastrointestinal absorption of norfloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 33:99-102, 1989.
42. Cantral KA, Schaaf LJ, Jungnickel PW, et al: Effect of sucralfate on theophylline absorption in healthy volunteers. *Clin Pharm* 7:58-61, 1988.
43. Lacz JP, Groschang AG, Giesing DH, et al: The effect of sucralfate on drug absorption in dogs (abstract). *Gastroenterology* 82:1108, 1982.
44. Hall TG, Cuddy PG, Glass CJ, et al: Effect of sucralfate on phenytoin bioavailability. *Drug Intell Clin Pharm* 20:607-611, 1986.
45. Giesing DH, Lanman RC, Dimmit DC, et al: Lack of effect of sucralfate on digoxin pharmacokinetics (abstract). *Gastroenterology* 84:1165, 1983.
46. Ryan R, Carlson J, Farris F: Effect of sucralfate on the absorption and disposition of amitriptyline in humans (abstract). *Fed Proc* 45:205, 1986.
47. Brandstaetter G, Kratochvil P: Comparison of two sucralfate dose (2 gm bid vs 1 gm bid) in duodenal ulcer healing. *Am J Med* 79(suppl 2C):18-20, 1985.
48. Ishimori A: Safety experience with sucralfate in Japan. *J Clin Gastroenterol* 3(suppl 2):169-173, 1981.
49. Konturek SJ, Bizozowski T, Bielanski W, et al: Epidermal growth factor in the gastroprotective and ulcer-healing actions of sucralfate in rats. *Am J Med* 86(suppl 6A):32-37, 1989.
50. Algozzine GJ, Hill G, Scoggins WG, et al: Sucralfate bezoar. *N Engl J Med* 309:1387, 1983.
51. Campistol JM Cases A, Botey A, et al: Acute aluminum encephalopathy in an uremic patient. *Nephron* 51:103-106, 1989.
52. Driks MR, Craven DE, Celi BR, et al: Nosocomial pneumonia in intubated patients given sucralfate as compared with antacids or histamine type 2 blockers: the role of gastric colonization. *N Engl J Med* 317:1376-1382, 1987.
53. Tryba M: Risk of acute stress bleeding and nosocomial pneumonia in ventilated intensive care unit patients: sucralfate versus antacids. *Am J Med* 83(suppl 3B):117-124, 1987.
54. Sachs G: The parietal cell as a therapeutic target. *Scand J Gastroenterol* Suppl 118:1-10, 1986.

55. Sachs G, Carlsson E: H⁺K⁺ ATPase as therapeutic target. *Annu Rev Pharmacol* 28:269-284, 1988.
56. Helander NF, Herschowitz BI: Quantitative ultrastructural studies on inhibited and on partly stimulated gastric parietal cells. *Gastroenterology* 67:447-452, 1974.
57. Smotke A, Helander NF, Sachs G: Monoclonal antibodies against gastric H⁺K⁺ ATPase. *Am J Physiol* 245:6589-6596, 1983.
58. Lundberg P, Nordberg P, Almenger T, et al: The mechanism of action of the gastric acid secretion inhibitor—omeprazole. *J Med Chem* 24:1327-1329, 1986.
59. Lorentzen P, Jackson R: Inhibition of H⁺K⁺ ATPase by omeprazole in isolated gastric vesicles requires proton transport. *Biochem Biophys Acta* 897:41-51, 1987.
60. Im WB, Blakeman D, Davis JP: Irreversible inactivation of the rate of gastric acid secretion in vivo by omeprazole. *Biochem Biophys Res Commun* 126:78-82, 1985.
61. Regan CB: Pharmacokinetics and metabolism of omeprazole in man. *Scand J Gastroenterol Suppl* 118:99-104, 1986.
62. Pichard PJ, Yeomans NK, Mihly GW: Omeprazole: a study of its inhibition of gastric pH and oral pharmacokinetics after morning or evening doses. *Gastroenterology* 88:64-69, 1985.
63. Lind T, Cederburg C, Ebenved G, et al: Effect of omeprazole - a gastric proton pump inhibitor - on pentagastrin stimulated acid secretion in man. *Gut* 24:2470-2476, 1983.
64. Sharma BK, Walt RP, Pounder RE, et al: Optimal dose of oral omeprazole for maximal 24 hr decrease of intragastric acidity. *Gut* 25:957, 1984.
65. Gowden CW, Derodra JK, Burget DW, Hunt RN: Effects of low dose omeprazole on gastric secretion and plasma gastrin in patients with healed duodenal ulcer. *Hepatogastroenterology* 33:267, 1986.
66. Festen HPM, Tuynman NA, Defizi T, et al: Effect of single and repeated doses of oral omeprazole on gastric acid and pepsin secretion and fasting serum gastrin and serum pepsinogen I levels. *Dig Dis Sci* 23:1259-1266, 1986.
67. Carlsson E, Larsson H, Mattsson N, et al: Pharmacology and toxicology of omeprazole with special reference to effects on the gastric mucosa. *Scand J Gastroenterol Suppl* 118:31-38, 1986.
68. Sharma BK, Santana IA, Wood EC: Intragastric bacterial activity and nitrosation before, during and after treatment with omeprazole. *Br Med J* 289:717-719, 1984.
69. Howden CW, Hurt RH: Relationship between gastric secretion and infection. *Gut* 28:96-107, 1987.
70. Wormsley KG: Assessing the safety of drugs for long term treatment of peptic ulcers. *Gut* 25:1416-1423, 1984.
71. Wolfe MM, Soll AH: The physiology of gastric acid secretion. *N Engl J Med* 319:1707-1715, 1988.
72. Steinberg HM, Lewis JH, Katz DM: Antacids inhibit absorption of cimetidine. *N Engl J Med* 98; 307(2):400-404.
73. Gugler R, Brand M, Somogyi A: Impaired cimetidine absorption due to antacids and metoclopramide. *Eur J Clin Pharmacol* 20:225-228, 1981.
74. Binder HJ, Donaldson Jr RM: Effect of cimetidine on intrinsic factor and pepsin secretion in man. *Gastroenterology* 74:371-375, 1978.
75. Longstreth AF, Go CLW, Malagelada JR: Postprandial gastric, pancreatic and biliary response to histamine H₂ receptor antagonists in active duodenal ulcer. *Gastroenterology* 72:9-13, 1977.
76. Ma KW, Brown D, Masler DS, et al: Effects of renal failure on blood levels of cimetidine. *Gastroenterology* 74(2):473-477, 1978.
77. Vaziri ND, Ness RL, Barton CH: Peritoneal dialysis clearance of cimetidine. *Am J Gastroenterol* 71(6):572-576, 1979.
78. Somogyi A, Gugler R: Clinical pharmacokinetics of cimetidine. *Clin Pharmacokinet* 8:463-495, 1983.
79. Festen HPM, Diemel J, Lamers CBH: Is the measurement of blood cimetidine levels useful? *Br J Clin Pharmacol* 12:417-421, 1981.
80. Bulkard WP: Histamine H₂ receptor binding with ³H-cimetidine in brain. *Eur J Pharmacol* 50:449-450, 1978.
81. Sancho JM, Garcia-Robles R, Mancheno E, et al: Interference by ranitidine with aldosterone secretion in vivo. *Eur J Clin Pharmacol* 27:495-497, 1984.
82. Fujimura A, Ohashi K, Sudo T, et al: Effects of H₂ receptor antagonists on plasma aldosterone response to angiotensin II in healthy subjects. II. Comparison of cimetidine and ranitidine. *J Clin Pharmacol* 29:230-233, 1989.

83. Aymard J-P, Aymard B, Netter P, et al: Haematological adverse effects of histamine H₂ receptor antagonists. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 3:430-448, 1988.
84. Brogden RN, Heel RC, Speight TM, et al: Cimetidine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in peptic ulcer disease. *Drugs* 15:93-131, 1978.
85. Lewis JH: Hepatic effects of drugs used in the treatment of peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 82:987-1003, 1987.
86. Matthews SJ, Michelson PA, Cersosimo RJ: Cimetidine-induced sinus bradycardia. *Clin Pharm* 11:556-558, 1982.
87. Hughes DG, Dowling EA, DeMeersman RE, et al: Cardiovascular effects of H₂ receptor antagonists. *J Clin Pharmacol* 29:472-477, 1989.
88. Mavligit GM: Immunologic effects of cimetidine: potential uses. *Pharmacotherapy* 7(suppl 2):120S-124S, 1987.
89. Kurzrock R, Auber M, Mavligit GM: Cimetidine therapy of herpes simplex virus infections in immunocompromised patients. *Clin Exp Dermatol* 12:326-331, 1987.
90. Kogan FJ, Sampliner RE, Mayersohn M, et al: Cimetidine disposition in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Clin Pharmacol* 23:252-256, 1983.
91. Binder HJ, Cocco A, Crossley RJ, et al: Cimetidine in the treatment of duodenal ulcer: a multicenter double blind study. *Gastroenterology* 74:380-388, 1978.
92. Brogden RN, Carmine AA, Heel RC, et al: Ranitidine: a review of its pharmacology and therapeutic use in peptic ulcer disease and other allied diseases. *Drugs* 24:267-303, 1982.
93. Peden NR, Saunders JHB, Wormsley KG: Inhibition of pentagastrin-stimulated and nocturnal gastric secretion by ranitidine: a new H₂ receptor antagonist. *Lancet* 1:690-692, 1979.
94. Martin LE, Oxford J, Tanner RJN: Use of high-performance liquid chromatography-mass spectrometry for the study of the metabolism of ranitidine in man. *J Chromatogr* 251:215-224, 1982.
95. Young CJ, Daneshmend TK, Roberts CJC: Effects of cirrhosis and aging on the elimination and bioavailability of ranitidine. *Gut* 23:819-823, 1982.
96. Berner BD, Conner CS, Sawyer DR, et al: Ranitidine: a new H₂ receptor antagonist. *Clin Pharm* 1:499-509, 1982.
97. Langman MJS, Henry DA, Bell GD, et al: Cimetidine and ranitidine in duodenal ulcer. *Br Med J* 281:473-474, 1980.
98. Mignon M, Vallot T, Bonfils S: Use of ranitidine in the management of Zollinger-Ellison syndrome. In Misiewicz JT, Wormsley KG (eds): *The Clinical Use of Ranitidine*. Medicine Publishing Foundation, Oxford, pp 281-282, 1982.
99. Jack D, Richards DA, Granata F: Side effects of ranitidine. *Lancet* 2:264-265, 1982.
100. Jack D, Smith RN, Richards DA: Histamine H₂ antagonists and the heart. *Lancet* 2:1281, 1982.
101. Camarri E, Chirone E, Fanteria G, et al: Ranitidine induced bradycardia. *Lancet* 2:160, 1982.
102. Grant SM, Langtry ND, Brogden RN: Ranitidine: an updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in peptic ulcer disease and other allied diseases. *Drugs* 38:551-590, 1989.
103. Jensen RT, Collen MJ, Pandol SJ, et al: Cimetidine-induced impotence and breast changes in patients with gastric hypersecretory states. *N Engl J Med* 308:883-887, 1983.
104. Galbraith RA, Michnovicz JJ: The effects of cimetidine on the oxidative metabolism of estradiol. *N Engl J Med* 321:269-274, 1989.
105. deGalocsy C, van Ypersele de Strihou C: Pancytopenia with cimetidine. *Ann Intern Med* 90:274, 1979.
106. Nichols TW Jr: Phytobezoar formation: a new complication of cimetidine therapy. *Ann Intern Med* 95:70, 1981.
107. Reed PI, Smith PLR, Haines K, et al: Effect of cimetidine on gastric juice N-nitrosamine concentration. *Lancet* 2:553-556, 1981.
108. Stockbrugger RW, Cotton PB, Eugenides N, et al: Intragastric nitrites, nitrosamines, and bacterial overgrowth during cimetidine treatment. *Gut* 23:1048-1054, 1982.
109. Milton-Thompson CGJ, Lightfoot NF, Ahmet Z, et al: Intragastric acidity, bacteria, nitrite, and N-nitroso compounds before, during, and after cimetidine treatment. *Lancet* 1:1091-1095, 1982.
110. Campoli S, Richards DM, Clissold SP: Famotidine: pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and preliminary review of its therapeutic use in peptic ulcer disease and Zollinger-Ellison syndrome. *Drugs* 32:197-221, 1986.
111. Burck JD, Myka JA, Kokelman DK: Famotidine: summary of preclinical safety assessment. *Digestion* 32:7-14, 1985.

112. *Drug Information File*: Merck Sharp & Dohme, West Point, PA, 1988.
113. Smith J, Torey C: Clinical pharmacology of famotidine. *Digestion* 32:15-23, 1985.
114. Knadler MP, Bergstrom RF, Callaghan JT, et al: Absorption studies of the H₂ blocker nizatidine. *Clin Pharmacol Ther* 42:514-520, 1987.
115. Aronoff GR, Bergstrom RF, Bopp J, et al: Nizatidine disposition in subjects with normal and impaired renal function. *Clin Pharmacol Ther* 43:688-695, 1988.
116. Konturek SJ: Gastric cytoprotection. *Scand J Gastroenterol* 20:543-553, 1985.
117. Robert A: Cytoprotection of the gastrointestinal mucosa. *Adv Intern Med* 28:325-337, 1983.
118. Stern WC: Summary of the 33rd meeting of the FDA's Gastrointestinal Drugs Advisory Committee, September 15-16, 1988. *Am J Gastroenterol* 84:351-354, 1989.
119. Graham DY, Agrawal NM, Roth SM: Prevention of NSAID induced gastric ulcer with misoprostol: multi-center double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2:1277-1280, 1988.
120. Olin BR: Gastrointestinal drugs. In *Drug Facts and Comparisons*. JB Lippincott, St Louis, MO, pp 1355-1462, 1990.
121. Binder HJ: Absorption and secretion of water and electrolytes by small and large intestine. In Sleisenger MH, Fordtran JS (eds): *Gastrointestinal Disease*, ed 4. WB Saunders, Philadelphia, pp 1022-1045, 1984.
122. DuPont NL: Nonfluid therapy and selected chemoprophylaxis of acute diarrhea. *Am J Med* 78(suppl 6B):81-90, 1985.
123. Gorbach SL (ed): Pathophysiology of gastrointestinal infections: the role of bismuth subsalicylate. *Rev Infectious Dis* 112:580-586, 1990.
124. Durrington PN, Manning AP, Bolton CH, et al: Effect of pectin on serum lipids and lipoproteins, whole gut transit time and stool weight. *Lancet* 2:394-396, 1976.
125. Comings TN, Southgate DAT, Branch WJ, et al: The digestion of pectin in the human gut and its effect on calcium absorption and large bowel function. *Br J Nutr* 41:477-485, 1979.
126. Portnoy BL, Dupont HL, Pruitt D, et al: Antidiarrheal agents in the treatment of acute diarrhea in children. *JAMA* 236:844-846, 1976.
127. Fedorak RN, Field M, Chang EB: Treatment of diabetic diarrhea with clonidine. *Ann Intern Med* 102:197, 1985.
128. Bauer W, Briner U, Doepfrier W, et al: SMS 201-995. A very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged actions. *Life Sci* 31:1133-1140, 1982.
129. Davies RR, Miller M, Turner SJ, et al: Effects of somatostatin analogue SMS 201-995 in normal man. *Clin Endocrinol (Oxf)* 24:665-674, 1986.
130. Kutz K, Neusch E, Rosenthaler J: Pharmacokinetics of SMS 201-995 on healthy subjects. *Scand J Gastroenterol* 119(suppl 21):84-85, 1986.
131. Schrezenmier J, Plewe G, Sturmer W, et al: Treatment of APUDomas with the long acting somatostatin analogue (SMS 201-995). Investigation of therapeutic use and digestive side effects. *Scand J Gastroenterol* 21(suppl 119):223-227, 1986.
132. Buchanan KD, Johnston CV, O'Hare MM, et al: Neuroendocrine tumors. A European view. *Am J Med* 81(suppl B):14-22, 1986.
133. Ruskone A, Rene E, Chayville JA, et al: Effect of somatostatin on diarrhea and on small intestinal water and electrolyte transport in a patient with pancreatic cholera. *Dig Dis Sci* 27:459-466, 1982.
134. Justin-Besancon, Laville L: Le metoclopramide et ses homologues. *CR Acad Sci (Paris)* 258:4384, 1964.
135. Johnson AG: Gastrointestinal motility and synchronization. *Postgrad Med J* 4:649, 1968.
136. McCallum RW, Albibi R: Metoclopramide: pharmacology and clinical application. *Ann Intern Med* 98:86, 1983.
137. Maddern GT, Chatterton BE, Collins PT, et al: Solid and liquid gastric emptying in patients with gastroesophageal reflux. *Br J Surg* 72:344, 1985.
138. McCallum RW, Ricci D, Du Boric S, et al: Effect of domperidone on gastric emptying and symptoms in patients with idiopathic gastric stasis (abstract). *Gastroenterology* 66:1179, 1984.
139. Cooke HT, Carey HV: The effects of cisapride on serotonin-evoked mucosal responses in guinea pig ileum. *Eur J Pharmacol* 98:148, 1984.
140. Brjsson-Noel A, Trieu Chot P, Courralis P: Mechanism of action of spiramycin and stress macrolides. *J Antimicrob Chemother* 22(suppl B):13-23, 1988.
141. Janssens J, Peeters TL, Vantrappen et al: Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin. *N Engl J Med* 322(15):1028-1031, 1990.

142. Spence RAJ, Sloan JM, Johnston GW: Esophagitis in patients undergoing esophageal transection for varices: a histological study. *Br J Surg* 70:332-334, 1983.
143. Garcia-Tsao G, Grozman RJ, Fisher RL, et al: Portal presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 5:419-424, 1985.
144. Hays MR: Agents affecting the renal conservation of water. In Goodman LS, Gilman AC, Rail TW, Nies AS, Taylor P (eds): *Goodman & Gilman's The Pharmacologic Basis of Therapeutics*, ed 6. Macmillan, New York, pp 732-790, 1985.
145. Tsia Y-T, Lay CS, Lai K-N, et al: Controlled trial of vasopressin plus NTG versus vasopressin alone in the treatment of bleeding esophageal varices. *Hepatology* 6:406-409, 1986.
146. Gimson AES, Westaby D, Hegarty J, et al: A randomized trial of vasopressin and vasopressin and nitroglycerin in the control of acute variceal hemorrhage. *Hepatology* 6:410-413, 1986.
147. Recter WG: Drug therapy for portal hypertension. *Ann Intern Med* 105:96-107, 1986.
148. Freeman TG, Cobden I, Leshman AN, et al: Controlled trial of Terlipressin (glypressin) versus vasopressin in the early treatment of esophageal varices. *Lancet* 2:202-204, 1982.
149. Barsoum MS, Bolous FI, El Rooby AA, et al: Tamponade and injection sclerotherapy in the treatment of bleeding esophageal varices. *Br J Surg* 69:76-78, 1982.
150. Paquet K-J, Feussner H: Endoscopic sclerosis and esophageal balloon tamponade in acute hemorrhage from esophagogastric varices: a prospective controlled randomized trial. *Hepatology* 5:580-583, 1985.
151. Lasson A, Cohen H, Zweiban B, et al: Acute esophageal variceal sclerotherapy. Results of prospective randomized controlled trial. *JAMA* 255:497-500, 1986.
152. Tarblanche J, Yakoob HJ, Bornman PC, et al: Acute bleeding varices. A 5 year prospective evaluation of tamponade and sclerotherapy. *Ann Surg* 194:521-530, 1981.
153. Connors AF, Bacon BR, Miron SD: Sodium morrhuate delivery to the lung during endoscopic variceal sclerotherapy. *Arch Intern Med* 105:539-542, 1986.
154. Korula J, Baydur A, Sasoon C, et al: Effect of esophageal variceal sclerotherapy on lung function: a prospective controlled study. *Arch Intern Med* 14:1517-1520, 1986.
155. Brunton LL: Agents effecting water flux and motility, digestants and bile acids. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed 8. Macmillan, New York, pp 918-923, 1990.
156. Harvey RF, Read AE: Mode of action of the saline purgatives. *Am Med J* 89:810-812, 1975.
157. Wapler G: The pharmacology and clinical effectiveness of phenothiazines and related drugs for managing chemotherapy induced emesis. *Drugs* 25(suppl 1):35, 1983.
158. Synthetic marijuana for nausea and vomiting due to cancer chemotherapy. *Med Lett Drug Ther* 27:97, 1985.
159. Ott LE, McKernan JF, Bloome B: Antiemetic effect of tetrahydrocannabinol. *Arch Intern Med* 140:1431, 1980.
160. Markman L, Sheidler V, Ettinger DS, et al: Antiemetic efficacy of dexamethasone in a randomised double blinded crossover study with prochlorperazine in patients receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 311:549, 1984.
161. Eyre HJ, Ward JH: Control of cancer chemotherapy induced nausea and vomiting. *Cancer* 54:2642, 1984.
162. Baron JH, Connell PM, Lennard-Jones JE, et al: Sulphasalazine and salicylazosulphadimidine in ulcerative colitis. *Lancet* 1:1094-1096, 1962.
163. Dissanayake AS, Truelove SC: A controlled therapeutic trial of long term maintenance treatment of ulcerative colitis with sulphasalazine (salazopyrin). *Gut* 14:923-926, 1973.
164. Goldstein F, Murdock MG: Clinical and radiologic improvement of regional enteritis and enterocolitis after treatment with salicylazosulfapyridine. *Am J Dig Dis* 16:421-431, 1981.
165. Schroder H, Campbell DE: Absorption, metabolism, and excretion of salicylazosulfapyridine in man. *Clin Pharmacol Ther* 13:539-551, 1972.
166. Das KM, Chowdhury JR, Zapp B, et al: Small bowel absorption of sulfasalazine and its hepatic metabolism in human beings, cats, and rats. *Gastroenterology* 77:280-284, 1979.
167. Peppercorn MA, Goldman P: The role of intestinal bacteria in the metabolism of salicylazosulfapyridine. *J Pharmacol Exp Ther* 181:555-562, 1972.
168. Das KM, Eastwood MA, McManus JP, et al: The role of the colon in the metabolism of salicylazosulfapyridine. *Scand J Gastroenterol* 9:137-141, 1974.
169. Peppercorn MA, Goldman P: Distribution studies of salicylazosulfapyridine and its metabolites. *Gastroenterology* 64:240-245, 1973.
170. Stenson WF, Lobos E: Sulfasalazine inhibits the synthesis of chemotactic lipids by neutrophils. *J Clin Invest* 69:494-497, 1982.

171. Nielsen OH, Bukhave K, Elmgreen J, et al: Inhibition of 5-lipoxygenase pathway of arachidonic acid metabolism in human neutrophils by sulfasalazine and 5-aminosalicylic acid. *Dig Dis Sci* 6:577-582, 1987.
172. MacDermott RP, Schloemann SR, Bertovich MJ, et al: Inhibition of antibody secretion by 5-aminosalicylic acid. *Gastroenterology* 96:442-448, 1989.
173. Willoughby CP, Campieri M, Lanfranchi G, et al: 5-Aminosalicylic acid (Pentasa) in enema form for the treatment of active ulcerative colitis. *Ital J Gastroenterol* 18:15-17, 1986.
174. Danish 5-ASA Group: Topical 5-aminosalicylic acid versus prednisolone in ulcerative proctosigmoiditis. A randomized, double-blind multicenter trial. *Dig Dis Sci* 32:598-602, 1987.
175. O'Donoghue DP, Dawson AM, Powell-Tuck J, et al: Double-blind withdrawal trial of azathioprine as maintenance treatment for Crohn's disease. *Lancet* 2:955-957, 1987.
176. Bernstein LH, Frank MS, Brandt LJ, et al: Healing of perineal Crohn's disease with metronidazole. *Gastroenterology* 79:357-365, 1980.
177. Brandt LJ, Bernstein LH, Boley SJ, et al: Metronidazole therapy for perineal Crohn's disease: a follow-up study. *Gastroenterology* 83:383-387, 1982.
178. Nyman M, Hansson I, Eriksson S: Long-term immunosuppressive treatment in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 20:1197-1203, 1985.
179. Korelitz BI: The treatment of ulcerative colitis with "immunosuppressive" drugs. *Am J Gastroenterol* 76:297-298, 1981.
180. Kinlen LF: Incidence of cancer in rheumatoid arthritis and other disorders after immunosuppressive treatment. *Am J Med* 78(suppl 1A):44-49, 1985.
181. Present DH, Meltzer SJ, Wolke A, et al: Short-and long-term toxicity to 6-mercaptopurine in the treatment of inflammatory bowel disease (abstract). *Gastroenterology* 88:1545, 1985.
182. Feldman M, Burton ME: Comparison of H₂ receptor antagonists. *N Engl J Med* 323:1672-1680, 1990.

Препараты для лечения инфекционных заболеваний^a

У больных в отделении интенсивной терапии инфекция часто диагностируется в качестве основного заболевания, или осложнения диагностических процедур, хирургических вмешательств, лекарственной терапии, или как проявление внутрибольничной инфекции. Лечение инфекционных заболеваний у таких больных должно быть преимущественно эмпирическим, поскольку возможности диагностики в тяжелом состоянии существенно ограничиваются. Если у больных в критическом состоянии этиотропная терапия не начата немедленно, возникают сомнения в благоприятном исходе заболевания. В то же время менее тяжелые пациенты на фоне начальной терапии могут несколько дней ожидать установления возбудителя заболевания.

Другой проблемой лечения тяжелых больных является выбор способа введения препарата, его дозы и интервала между введениями. Обычно рекомендуют избегать приема медикаментов внутрь или внутримышечно из-за неопределенности параметров абсорбции. Необходимо тщательное мониторирование функций печени и почек, водного и коллоидного статуса для поддержания концентраций лекарств в безопасных терапевтических границах.

В центре внимания данной главы находятся антимикробные препараты, обычно применяемые в США для лечения больных в критических состояниях. В начале 1990-х годов было выпущено множество противомикробных средств и главным вопросом является, какие из этих препаратов действительно наиболее эффективны, доступны по цене, менее токсичны, а какие препараты не должны больше использоваться (57, 69, 80). Новые препараты значительно варьируют по антимикробному спектру, токсичности, дозам, параметрам распределения, периоду полувыведения и путям элиминации. Для врачей отделений интенсивной терапии предпочтительнее хорошее знание и точное назначение ограниченного числа антимикробных средств, чем применение множества дорогостоящих и, порой, тождественных медикаментов (3, 46, 58).

^a Данную главу для *The Pharmacologic Approach to the Critically Ill Patient, Third Edition* подготовил Henry Masur, M.D.

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Пенициллины. Пенициллины представляют собой группу природных и полусинтетических соединений, которые состоят из тиазолидинового и β -лактамного колец с боковой цепью (83). Биологическая активность пенициллинов определяется целостностью тиазолидиновой и β -лактамной структур. Антибактериальные и фармакологические свойства пенициллина модифицируются за счет изменения боковой цепи, что определяет большое разнообразие пенициллиновых соединений (табл. 11.1). Пенициллины удобно классифицируются по их антибактериальному спектру. Все они имеют сходные, хотя не обязательно идентичные механизмы действия. Противомикробный эффект пенициллинов обусловлен вмешательством в синтез пептидогликанового компонента стенки бактериальной клетки, что приводит к потере ее способности к делению с последующим набуханием и разрушением.

Бактерии могут иметь или приобретать резистентность к пенициллинам. Различия в проницаемости и связывании со специфическими белками-рецепторами объясняют неодинаковую активность пенициллиновых соединений. Некоторые бактерии содержат ферменты, разрушающие эти препараты. В грамположительных бактериях, например, пептидогликановый полимер расположен близко к клеточной поверхности и поэтому легко поддается воздействию. Наоборот, в грамотрицательных бактериях клеточная стенка защищена от гидрофильных пенициллинов сложной поверхностной структурой. В то время, как некоторым микроорганизмам свойственна резистентность к пенициллинам, другие микроорганизмы продуцируют энзимы, способные инактивировать различные β -лактамные препараты. Грамположительные организмы обычно секретируют экстрацеллюлярные энзимы, в то время как грамотрицательные производят небольшое количество энзимов, которые сохраняются в периплазматическом пространстве между внутренней и наружной клеточными мембранами. Каждый вид бактерий продуцирует в определенной степени различную β -лактамазу, и каждый специфический пенициллин или цефалоспорин отличается по чувствительности к продуцируемым энзимам. Информация о пенициллиназе кодируется плазмидой, которая передается фагами другим организмам. Способность вырабатывать энзимы часто обусловлена экспозицией к соответствующему субстрату. Некоторые из β -лактамаз, секретируемых грамотрицательными бактериями, являются индуцированными, в то время как другие — конститутивными (19). В последние годы β -лактамные препараты комбинируются с β -лактамными ингибиторами, такими как клавулановая кислота и сульбактам для получения комбинации препаратов, стабильной в

присутствии β -лактамаз. Ампициллин + сульбактам (уназин) и тикарциллин + клавуланат (тиментин) являются примерами таких комбинаций, находящихся все более широкое клиническое применение.

Пенициллины наиболее часто классифицируются по их антимикробному спектру. Табл. 11.1 характеризует широко применяемые пенициллины и основные пути их выделения. В табл. 11.2 указаны организмы, по отношению к которым пенициллиновые препараты являются эффективными.

Распределение и элиминация. Большинство пенициллинов широко распределяются по организму, хотя локальные концентрации могут существенно различаться. В спинномозговой жидкости уровни препаратов обычно значительно ниже сывороточных, хотя наличие гипертермии или воспаления оболочек обычно повышает проницаемость гематоэнцефалического барьера для препаратов таким образом, что субарахноидальные концентрации становятся терапевтическими для большинства распространенных микроорганизмов, вызывающих менингит. Концентрации в желчи при обструкции желчного пузыря и в тканях простаты часто являются субтерапевтическими для большинства вероятных возбудителей.

Побочные реакции. Наиболее частыми побочными реакциями на пенициллины являются реакции гиперчувствительности. Все пенициллиновые соединения могут вызывать аллергические явления. В порядке убывающей частоты эти реакции включают макулопапулезную сыпь, крапивницу, лихорадку, бронхоспазм, васкулит, сывороточную болезнь, эксфолиативный дерматит и анафилаксию. Истинная частота таких осложнений лежит между 0,5 и 10%, хотя некоторые феномены гиперчувствительности могут возникать особенно часто при применении определенного пенициллинового соединения. Гиперчувствительный ответ после одного из введений препарата не гарантирует возникновения подобной реакции на каждое его последующее назначение. Небезопасно в клинической практике назначать препарат пенициллинового ряда пациенту, имеющему в анамнезе надежные указания на немедленный гиперчувствительный ответ на любой препарат β -лактамной группы, за исключением азтреонема — монобактама, который, по-видимому, не обладает склонностью к перекрестным реакциям. Точно не известно, уменьшает ли десенсибилизация пациентов к пенициллиновым соединениям вероятность последующей аллергической реакции, но десенсибилизация в отделениях интенсивной терапии является стандартной практикой для пациентов, не имеющих терапевтической альтернативы пенициллину. Кожное тестирование как с большой, так и малой детерминантами пенициллина полезно для определения вероятности развития гиперчувствительных реакций. Для кожного тестирования должны использоваться надежные препараты антигенов.

Серьезные токсические реакции на пенициллины встречаются редко. Препараты провоцируют воспалительные изменения, которые, по-видимому, зависят от концентрации: иногда возникает воспаление в местах инъекций и тромбоз флебит. Очень высокие сывороточные концентрации, которые возникают при назначении доз, не приведенных в соответствие с тяжестью почечной дисфункции, могут сопровождаться спутанностью сознания, сонливостью и эпилептическими припадками, особенно у больных, ранее перенесших церебральные заболевания. Эндолумбальное введение пенициллинов может вызвать арахноидит и почти никогда не оправдано. Другие описанные токсические реакции включают нефрит (особенно при применении метициллина), угнетение функций костного мозга (особенно при использовании метициллина или нафциллина), гепатит (оксациллин) и нарушение агрегации тромбоцитов (особенно при лечении карбенициллином и тикарциллином).

Клиническое использование. Благодаря доказанной клинической эффективности и безопасности пенициллины широко используются у больных в критических состояниях. В табл. 11.1 указаны рекомендуемые дозы для наиболее часто применяемых пенициллиновых препаратов.

В последние годы появилось множество новых пенициллиновых препаратов. Ациламинопенициллины (например, азлоциллин, мезлоциллин, пиперациллин), являются пенициллинами широкого спектра с активностью против многих кишечных бактерий и *Pseudomonas aeruginosa*. Пиперациллин широко используется благодаря его превосходной активности *in vitro* против *P. aeruginosa*. Однако главным определяющим моментом для выбора этого препарата среди ациламинопенициллинов скорее является цена, чем эффективность и безопасность, поскольку по этим показателям препараты сходны. Тикарциллин предлагается в комбинации с клавуланатом калия, неконкурентным ингибитором многих β -лактамаз. Эта комбинация имеет название тиментин и обладает повышенной активностью *in vitro* против разнообразных организмов. Существует также комбинация ампициллина с клавуланатом (уназин). Эта лекарственная комбинация может быть полезной против определенных аэробных грамотрицательных бацилл, анаэробов и *Staphylococcus aureus*, продуцирующих β -лактамазу.

Цефалоспорины. Цефалоспорины — это группа природных и полусинтетических соединений с широкой антибактериальной активностью (20, 29). Они сходны по структуре с пенициллинами и ингибируют синтез стенок клеток бактерий во многом так же, как и пенициллины. Цефамицины структурно похожи на цефалоспорины, действуют аналогичным образом и поэтому также рассматриваются в этом разделе.

Имеется большое и увеличивающееся число цефалоспориновых и цефаломиициновых соединений, которые значительно различаются по антибактериальному спектру, фармакокинетике и по цене

(20, 29). Большинству клиницистов необходимо знать лишь несколько из этих многочисленных соединений. В то же время они должны осознавать, что если цефалоспорин, который они привыкли использовать, не обладает необходимым антимикробным спектром или тканевой проницаемостью, необходимо рассмотреть возможность применения других соединений. Доступность новых цефалоспоринов с широким спектром делает возможным применение сравнительно нетоксичных препаратов в качестве монотерапии, а не политерапии с аминогликозидами. Значение новейших цефалоспоринов в сравнении с имипенемом, тиментином, азтреоном или хинолонами, а также целесообразность моно- или комбинированной терапии при угрожающих жизни инфекциях в настоящее время являются предметом дискуссии (16, 38, 51).

Цефалотин и цефазолин являются прототипами, в сравнении с которыми должны оцениваться последующие цефалоспорины. Они обладают широкой активностью против почти всех аэробных кокков, включая *S. aureus* (но не *Streptococcus faecalis*) и против многих кишечных грамотрицательных бацилл (но не против *P. aeruginosa*). Цефазолин меньше раздражает вены, чем цефалотин, и может вводиться внутримышечно или внутривенно, в отличие от цефалотина, который не должен вводиться внутримышечно.

Цефокситин обладает преимуществами в сравнении с цефалотином и цефазолином в виде исключительной активности против почти всех анаэробных организмов, включая *Bacteroides fragilis* и большей активности по отношению к индол-положительному *Proteus* и *Serratia*. Он может применяться, в частности, при гнойных легочных инфекциях, таких как эмпиема и абсцессы и при смешанных абдоминальных инфекциях. Цефотетан и цефметазол являются более новыми препаратами с похожим спектром (28). Выбор препарата для использования между цефокситином, цефотетаном и цефметазолом часто определяется ценой. Первый из препаратов имеет более продолжительный период полувыведения. Цефамандол обладает превосходной активностью против *Haemophilus influenzae*, против аэробных грамположительных кокков и расширенным спектром в отношении кишечных бацилл. Однако цефуроксим, по-видимому, обладает большей активностью, чем цефамандол, и некоторые эксперты отдают ему предпочтение перед цефамандолом. Он наиболее полезен при смешанных инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, при которых предполагается участие грамположительных кокков и *H. influenzae*.

Цефалоспорины с расширенным спектром (так называемое третье поколение) обеспечивают повышенную активность *in vitro* по отношению к аэробным грамотрицательным бациллам, в сравнении с цефалоспоридами второго поколения. Препараты этой группы активны против большинства аэробных грамположительных кокков (но не *S. faecalis*, метициллин-устойчивых *S. aureus* или многих *Staphylococcus epidermidis*), *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae* и многих анаэробных грамотрицательных бацилл, включая, для

некоторых цефалоспоринов, *P. aeruginosa*. Цефотаксим, цефтизоксим и цефтриаксон — наиболее часто используемые цефалоспорины третьего поколения, которые обладают широким спектром активности, включая хорошую активность против большинства аэробных грамположительных кокков (кроме энтерококков), но исключая *P. aeruginosa*. Цефтриаксон имеет более продолжительный период полувыведения (10). Цефтазидим имеет схожий (но не идентичный) спектр активности с этими последними препаратами. Цефтазидим также активен против *P. aeruginosa*, но обладает слабой активностью против аэробных стрептококков. Цефоперазон был скомбинирован с сульбактамом для расширения его спектра, который включает *P. aeruginosa*. Предполагается, что все упомянутые выше цефалоспорины третьего поколения легко проникают через воспаленные менингеальные оболочки. Сообщалось о возникновении в процессе лечения резистентности к ним. Главными преимуществами этой группы цефалоспоринов являются их низкая токсичность в сравнении с аминогликозидами, активность против некоторых необычных бацилл, резистентных к множеству лекарств, и возможность во многих ситуациях проводить монотерапию. Цефалоспорины третьего поколения имеют очевидный клинический эффект, но в сравнении со старыми комбинациями антибиотиков параметры их действия еще полностью не исследованы, особенно при использовании этих препаратов в виде монотерапии у больных с иммунологическими нарушениями (эффективность цефтазидима в лечении сепсиса и нейтропении в сравнении с комбинированной терапией еще однозначно не установлена).

Распределение и элиминация. Терапевтические уровни цефалоспорины можно обнаружить в организме почти всюду, включая желчь, синовиальную и перикардальную жидкости. Цефалотин, цефазолин, цефокситин и цефамандол слабо проникают в субарахноидальное пространство, но некоторые препараты третьего поколения цефалоспоринов, очевидно, проникают достаточно хорошо для создания терапевтического потенциала. Сюда входят цефотаксим, цефтриаксон, цефтизоксим и цефтазидим. Элиминация цефалоспориновых препаратов различается (табл. 11.1).

Побочные эффекты. Наиболее частыми побочными эффектами для цефалоспоринов и цефамицинов являются реакции гиперчувствительности (77). Ни один из цефалоспоринов или цефамицинов, по-видимому, не вызывает больше тяжелых реакций, чем все остальные представители данной группы. Клинические проявления гиперчувствительности близки к описанным для пенициллинов. Около 5-10% пациентов с аллергией к пенициллину демонстрируют аллергические феномены при лечении цефалоспоринами. Антиген для кожного тестирования с целью оценки гиперчувствительности к цефалоспорину отсутствует. Опробетчиво вводить цефалоспорин любому пациенту с анамнезом немедленных гиперчувствительных реакций на пенициллиновые препараты.

Другие серьезные побочные реакции встречаются редко. Они включают положительный тест Кумбса, гемолитическую анемию, нефротоксичность (особенно, когда цефалоспорин применяется в комбинации с аминогликозидами), тромбоцитопению и гранулоцитопению (59).

Карбапенемы. Имипенем является β -лактамым антибиотиком, который продается в виде фиксированной комбинации с циластатином (33). Циластатин ингибирует почечный метаболизм имипенема и включается для снижения продукции потенциально нефротоксичных соединений. Имипенем обладает самой широкой активностью из всех β -лактамных препаратов, включая цефалоспорины. Спектр его действия распространяется на грамположительные кокки (за исключением некоторых *Enterococcus faecium*, некоторых *E. fecalis*, *S. epidermidis* и резистентных к метициллину стафилококков), большинство аэробных грамотрицательных бацилл, включая *P. aeruginosa* (но исключая *Pseudomonas carapacia* и *Pseudomonas maltophilia*), и многие анаэробные бактерии, включая *B. fragilis*; он не действует на *Corynebacterium JK*. Появление резистентности во время лечения, особенно при наличии *P. aeruginosa*, связано с суперинфекцией и индукцией β -лактамаз, что может сделать грамотрицательные бациллы более резистентными к другим β -лактамным препаратам. Роль имипенема сходна с ролью цефалоспоринов расширенного спектра, но имипенем не должен назначаться в виде монотерапии при инфекциях, вызванных *P. aeruginosa*, из-за возможности появления резистентности (7). У пациентов с аллергией к другим β -лактамным препаратам, по-видимому, будет наблюдаться аллергия к имипенему. Необходимо избегать применения препарата у пациентов с эпилептическими припадками или судорожной готовностью.

Монобактамы. Азтреонем является синтетическим β -лактамым антибиотиком, который отличается по структуре от цефалоспоринов и пенициллинов (9, 47). Это первый монобактам, одобренный для клинического использования. Азтреонем обладает широкой активностью против аэробных грамотрицательных организмов, включая *N. gonorrhoeae*, большинство кишечных грамотрицательных палочек и *P. aeruginosa*. Он не активен по отношению к грамположительным и анаэробным организмам. Азтреонем клинически эффективен против широкого спектра грамотрицательных организмов (64). Он достаточно хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. Побочные эффекты близки указанным для β -лактамных препаратов. По-видимому, имеется небольшая перекрестная аллергия к пенициллинам и цефалоспорином (62). Основным преимуществом азтреонема является его высокая активность против грамотрицательных бацилл и отсутствие при этом токсичности аминогликозидов.

Аминогликозиды. Аминогликозиды представляют группу натуральных и полусинтетических соединений, обладающих широкой активностью против грамотрицательных бацилл (21, 42). Клинически полезными препаратами являются гентамицин, тобрамицин, амикацин и нетилмицин. Группа включает также стрептомицин, неомицин и канамицин, которые в 90-х годах применяются редко. Поскольку аминогликозиды обладают широкой активностью против грамотрицательных бацилл и доказана их клиническая эффективность, они являются главным компонентом антимикробной терапии у больных в критических состояниях. Аминогликозиды широко используются как часть полилекарственной эмпирической терапии и в качестве специфического средства при инфекциях, вызванных микроорганизмами, не чувствительными к менее токсичным препаратам.

Гентамицин, тобрамицин, нетилмицин и амикацин обладают превосходной активностью против аэробных грамотрицательных бацилл, включая большинство видов *Pseudomonas*. Эти препараты не активны против анаэробных организмов и ограниченно активны по отношению к аэробным грамположительным коккам. *S. faecalis* чувствительны к аминогликозидам в присутствии пенициллинов. Аминогликозиды обладают превосходной активностью против большинства *P. aeruginosa*, действуют как синергисты на эти микроорганизмы, а также на некоторые *Enterobacteriaceae* в комбинации с тикарциллином или пиперациллином. *In vitro* аминогликозиды активны против большинства *S. aureus* и *S. epidermidis*, но клиническая эффективность их против стафилококков не была доказана. Стафилококки очень быстро приобретают резистентность к препаратам, если лечение проводится только аминогликозидами. Последние воздействуют на рибосомный синтез протеинов и вмешиваются в трансляцию мРНК. Эти механизмы, однако, не объясняют бактерицидные эффекты препаратов. Бактериальная резистентность к аминогликозидам обычно обусловлена выработкой энзимов, инактивирующих препараты, хотя также имеют значение неспособность препаратов проникать внутрь бактерий и малое сродство препарата к рибосомам. Эти энзимы располагаются в бактериальной оболочке. Они аденилируют, ацетилируют и фосфорилируют аминогликозиды во многих местах. Аминогликозиды, которые являются неподходящими субстратами для этих энзимов, активны против большего количества организмов. Так амикацин, соединение, являющееся субстратом только для одного из обычных энзимов (ацетилазы), активен против большего числа грамотрицательных бацилл, чем другие аминогликозиды. Однако остается неясным, должны ли клиницисты отдавать предпочтение этому полусинтетическому соединению перед другими аминогликозидами, поскольку при более широком применении амикацина резистентность к нему может стать распространенным явлением. Многие консультанты предпочитают оставить амикацин для применения против микроор-

ганизмов с предполагаемой или подтвержденной документально резистентностью к другим аминогликозидам (66).

Распределение и элиминация. Концентрация аминогликозидов высока в корковом веществе почек. В других тканях их уровни низкие. Аминогликозиды не проникают в достаточной степени в субарахноидальное пространство. Концентрация в желчи составляет около 30% сывороточных уровней при отсутствии обструкции в билиарной системе, а при ее наличии уровни даже ниже. Аминогликозиды элиминируются путем клубочковой фильтрации. Возможно, происходит некоторая тубулярная реабсорбция этих препаратов.

Побочные эффекты. Аминогликозиды оказывают токсическое действие в отношении почечной, слуховой и кохлеарной функций (44, 45, 67, 68). Токсичность зависит от концентрации, а преобладание тех или иных проявлений токсичности различно для каждого препарата. Ототоксичность возникает в результате прогрессирующего разрушения вестибулярных или кохлеарных сенсорных клеток, когда аминогликозид концентрируется в перилимфе внутреннего уха. Ототоксические осложнения могут появиться внезапно или постепенно. Гентамицин и стрептомицин преимущественно влияют на слуховую функцию, а тобрамицин в равной степени воздействует на обе. Все аминогликозиды нефротоксичны. На частоту поражения почек влияют частота и тяжесть конкурентных нефротоксичных воздействий и существующая до этого почечная патология. Нефротоксичность обычно проявляется через 5-7 дней после начала лечения: вначале обнаруживаются протеинурия и тубулярные цилиндры, затем снижается клубочковая фильтрация. Процесс, как правило, обратим. Тобрамицин несколько менее токсичен, чем гентамицин; различие, однако, клинически несущественно. У пациентов с серьезными заболеваниями важно определять сывороточные уровни аминогликозидов, чтобы избежать аккумуляции и токсичности препарата, с одной стороны, а с другой стороны, избежать неадекватно низких уровней и неэффективности этих лекарств. Пиковые сывороточные уровни 2-3 мкг/мл обычно необходимы для достижения концентраций, превышающих минимальные подавляющие концентрация для большинства *Pseudomonas* и многих *Enterobacteriaceae*. Уровни гентамицина или тобрамицина, превышающие 12 мг/мл, токсичны. Нет согласия в вопросе об оптимальных пиковых и минимальных уровнях, которые позволили бы достигнуть максимальной эффективности и избежать токсического действия. Представляется разумным стараться удерживать пиковые уровни гентамицина и тобрамицина в пределах 6-12 мкг/мл, а минимальные поддерживающие в пределах 1-2 мкг/мл. Пиковые уровни амикацина должны сохраняться в пределах 25-30 мкг/мл. Сывороточные уровни аминогликозидов (пиковые и минимальные) у тяжелобольных пациентов должны определяться по меньшей мере 2-3 раза в неделю, независимо от состояния функции почек. Многие факторы влияют на уровень препаратов в сыворотке крови, в

том числе само заболевание и гипертермия. Определение сывороточных концентраций, несмотря на наличие специальных номограмм и формул, является единственным точным методом, позволяющим поддерживать необходимые уровни препаратов. С целью коррекции могут быть изменены или общая дневная доза или интервал между введениями препарата. Полезен метод определения соответствующего интервала между введением гентамицина или тобрамицина в дозе 1 мг/кг до получения лабораторных результатов, когда интервал в часах равняется уровню сывороточного креатинина, умноженному на 8. Так, если креатинин сыворотки равен 3 мг/дл, гентамицин в дозе 1 мг/кг должен вводиться каждые 24 ч (8×3). В дальнейшем должны измеряться пиковый и минимальный поддерживающий уровни, в зависимости от которых контролируется доза. В последнее время вызывают интерес режимы однократного введения препарата в течение дня; однако будучи многообещающими, такие режимы пока не могут быть рекомендованы у пациентов в критических состояниях.

Хинолоны. Фторхинолоны. Фторхинолоны в последнее время стали дополнением к антибактериальному арсеналу врачей отделений интенсивной терапии в виде цiproфлоксацина и офлоксацина, которые вводятся внутривенно (34, 76). Эти препараты ингибируют фермент ДНК-гиразу. Представители этого класса могут обладать широкой активностью против многих аэробных грамположительных кокков, аэробных грамотрицательных бацилл, включая *P. aeruginosa*, и некоторых микобактерий. Эти препараты нашли широкое применение в амбулаторной практике, а их место в лечении тяжело больных пациентов еще определяется.

Цiproфлоксацин обладает широкой активностью против грамотрицательных бацилл, включая большинство *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, и *H. influenzae*. Он самый активный из фторхинолонов по отношению к грамотрицательным бациллам и вообще более активный, чем офлоксацин. Цiproфлоксацин активен против многих аэробных грамположительных кокков, включая *S. aureus*, и некоторых энтерококков, слабо активен против *Streptococcus pyogenes* и некоторых пневмококков и неактивен против анаэробов. К фторхинолонам наблюдается увеличивающаяся резистентность среди грамположительных кокков, так что представители этого класса не являются препаратами первого или второго ряда для борьбы с грамположительными кокками, особенно в дыхательных путях. Офлоксацин обладает большей активностью против грамположительных кокков, чем цiproфлоксацин. Как цiproфлоксацин, так и офлоксацин обладают очень высокой активностью против вида *Legionella*.

Развитие резистентности к фторхинолонам у грамотрицательных бацилл, а также грамположительных кокков является главной проблемой. Основная роль этих препаратов в отделениях интенсивной терапии заключается в их применении против грамотрицательных

бацилл, резистентных к другим препаратам, в лечении пациентов с фиброзом мочевого пузыря и, возможно, в лечении легионеллеза (48). Вероятно, эти препараты не следует применять у детей до достижения ими половой зрелости, поскольку в некоторых моделях на животных были получены данные, что они могут вызывать артропатии. У взрослых главным проявлением токсичности фторхинолонов является тошнота.

Макролиды. Антибиотики-макролиды представляют группу соединений, содержащих лактоновое кольцо. Благодаря их превосходной абсорбции в ЖКТ, эритромицин и клндамицин являются широко применяемыми антибиотиками в амбулаторной практике. Применение их у тяжелых больных в виде внутривенных препаратов преимущественно обусловлено их очень высокой активностью против микроорганизмов, вызывающих атипичную пневмонию и анаэробную инфекцию.

Эритромицин. Эритромицин действует либо бактериостатически, либо бактерицидно, в зависимости от микроорганизма и сывороточной концентрации. Препарат эффективен *in vitro* почти ко всем *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* и *Streptococcus viridans*, хотя некоторые штаммы этих организмов могут быть резистентными к нему, особенно если пациенты ранее уже получали макролиды. Этот антибиотик также полезен в борьбе со всеми *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* и *N. gonorrhoeae*. Эритромицин активен лишь против некоторых *S. aureus* и *H. influenzae* и поэтому не рекомендуется в качестве препарата первого ряда для лечения инфекций, вызванных этими организмами. Эритромицин обладает небольшой активностью против большинства грамотрицательных бацилл, за исключением вида *Campylobacter*. Главная роль эритромицина у тяжелых больных заключается в лечении пневмоний, предположительно вызванных *Legionella* или *Mycoplasma*.

Эритромицин на уровне бактериальных рибосом вмешивается в синтез протеинов.

Имеются новые макролиды для орального применения с более широким спектром (азитромицин и кларитромицин), однако они не выпускаются в парентеральных формах и поэтому редко используются в отделениях интенсивной терапии.

Распространение и элиминация. Эритромицин проникает в межклеточную жидкость, и почти во всех тканях за исключением мозга и спинномозговой жидкости достигается его адекватная концентрация. Он хорошо проникает в простату, однако антимикробный спектр ограничивает применение препарата при инфекциях предстательной железы. Эритромицин концентрируется в печени и выделяется с желчью. Около 15% внутривенной формы выделяется с мочой.

Побочные эффекты. Серьезные побочные эффекты, обусловленные эритромицином, встречаются редко. Препарат обладает раздражающим действием при внутривенном введении и часто вызы-

вает флебит. Обычно возникают лихорадка, эозинофилия и сыпь. Иногда при внутривенном введении препарата развивается холестатический гепатит. Более часто это осложнение возникает при приеме внутрь. Эритромицин вызывает обратимую потерю слуха. Об этом осложнении должны знать специалисты, применяющие высокие дозы препаратов (36).

Клиндамицин. Клиндамицин — антибиотик группы макролидов, который, подобно эритромицину, обладает превосходной активностью против *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* и *S. viridans* (65). Он активен против многих, но не всех *S. aureus*. Поскольку клиндамицин оказывает бактериостатическое действие только на *S. aureus* и при экспериментальной инфекции развивается резистентность, он не является препаратом первого ряда антистафилококковой терапии. Клиндамицин отличается от эритромицина тем, что обладает превосходной активностью против почти всех анаэробных бактерий, за исключением некоторых пептококков, некоторых *Clostridium perfringens*, некоторых *B. fragilis* и многих *nonperfringens clostridia*. Основное назначение клиндамицина в лечении тяжелых больных заключается в обеспечении терапии анаэробных инфекций.

Клиндамицин ингибирует синтез протеинов, связываясь с 50S субъединицей бактериальной рибосомы.

Распространение и элиминация. Клиндамицин хорошо проникает в большинство тканей организма, особенно в кости. Он не проникает в достаточном количестве в спинномозговую жидкость. Только 10% клиндамицина выделяется в неизмененном виде с мочой. Оставшаяся часть препарата метаболизируется в печени и выделяется с желчью и мочой.

Побочные эффекты. Наиболее известным побочным эффектом клиндамицина является псевдомембранозный колит — воспалительный процесс, вызываемый токсином *Clostridium difficile*, нормальным кишечным микроорганизмом. Частота его возникновения значительно колеблется для разных видов, составляя 0,2-20%. Необходимо однако признать, что псевдомембранозный колит встречается при применении почти каждого используемого в настоящее время антибиотика, а не только клиндамицина. Поэтому, обеспокоенность этим потенциальным осложнением не должна являться основным аргументом для решения вопроса, включать или нет клиндамицин в антибактериальную терапию.

Иногда с применением клиндамицина бывает связано появление кожных сыпей, трансаминаземии и угнетения костного мозга. Часто наблюдается диарея без образования псевдомембран. Эта форма диареи, вероятно, возникает в результате изменения кишечной флоры. Обычно она проходит при прекращении антимикробной терапии.

Ванкомицин и тейкопланин. Ванкомицин — это натуральное соединение, не похожее по структуре на другие антимикробные препараты (79). Он обладает бактерицидным действием против многих стафилококков (как *S. aureus*, так и *S. epidermidis*), всех *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* и *S. viridans*. Он обладает бактериостатическим действием против большинства видов *faecalis* и большинства видов *Corynebacterium*. К препарату чувствительны некоторые анаэробы, но в сущности, ни один грамотрицательный организм не чувствителен к ванкомицину. Ванкомицин играет важную роль в лечении тяжелых больных. У многих больных при неотложных состояниях все чаще применяются имплантируемые водители ритма, катетеры, клапаны или шунты, представляющие собой инородные тела для организма. Эти устройства особенно предрасполагают к развитию инфекции, вызванной стафилококками, включая *S. aureus* и *S. epidermidis*, увеличивающаяся фракция которых является устойчивой к метициллину (1, 50). Кроме того, опасность *S. epidermidis* и дифтероидов для пациентов с искусственными клапанами или злокачественными опухолями и быстрое развитие резистентности к препаратам у *S. pneumoniae* сделали ванкомицин особенно полезным бактерицидным антибиотиком. Ванкомицин также полезен для пациентов с грамположительной инфекцией и серьезными аллергическими реакциями к пенициллину в анамнезе (24). Все чаще в Европе и иногда в Северной Америке сообщается о развитии резистентности к ванкомицину у энтерококков и стафилококков (32, 35). Тейкопланин и даптомицин могут иметь значение в борьбе против некоторых резистентных к ванкомицину штаммов (35, 39, 43, 63).

Распределение и элиминация. Ванкомицин хорошо проникает в большинство тканей организма, включая мозг и воспаленные мозговые оболочки. Он выделяется почками почти в неизменном виде.

Побочные эффекты. Нефротоксичность и ототоксичность при применении современных лекарственных препаратов встречаются нечасто, если их пиковые сывороточные уровни составляют менее 50 мкг/мл (25, 82). При внутривенном введении ванкомицина часто развивается флебит. Покраснение лица, покалывание и эритема обычно связаны с быстрой инфузией, особенно при применении дозы 1 г (18, 49). Иногда встречается лейкопения.

Сульфаниламиды, триметоприм и пириметамин. Сульфаниламиды представляют большую группу соединений, которые были первыми химиотерапевтическими препаратами, систематически применяемыми для профилактики и лечения бактериальной инфекции у людей. Они обладают широким антибактериальным спектром, который включает грамположительные кокки, грамотрицательные палочки, *Chlamydia*, *Nocardia*, *Neisseria* и простейшие (*Toxoplasma*, *Pneumocystis*, малярия). В лечении большинства бактериальных процессов место сульфаниламидов заняли более эффективные пре-

параты. Сульфаниламиды играют важную роль в лечении неосложненных инфекций мочевого тракта. Они также являются препаратами первого ряда для *Nocardia*, *Pneumocystis* и *Toxoplasma*, особенно в комбинации с триметопримом и пириметамином.

Сульфаниламиды являются структурными аналогами и конкурентными антагонистами пара-аминобензойной кислоты и поэтому вмешиваются в продукцию фолиевой кислоты. Сульфаниламиды проявляют синергичный эффект в комбинации с такими препаратами, как триметоприм или пириметамин, которые действуют на последующих ступенях синтеза фолиевой кислоты. По этой причине фиксированная комбинация этих двух средств — триметоприм-сульфаметоксазол (в отношении 1:5), оказалась эффективным и широко применяемым терапевтическим продуктом (13). Он является препаратом выбора при пневмоцистозе. Сульфадиазин или сульфизоксазол предпочтителен при нокардиозе. Пириметамин в комбинации с сульфадиазином предпочтителен при токсоплазмозе, хотя оба эти препарата должны приниматься внутрь.

Распределение и элиминация. Сульфаниламиды широко распространяются по всему организму, включая спинномозговую жидкость. Они метаболизируются в печени до различных степеней, в зависимости от вовлеченных соединений. Исходный препарат и его метаболиты выделяются с мочой.

Побочные эффекты. Приблизительно у 5% реципиентов наблюдались побочные реакции на сульфаниламиды. Гиперчувствительные реакции, особенно кожные или со стороны слизистых оболочек, сосудистые поражения могут представлять угрозу для жизни. Наблюдаются также острая гемолитическая анемия, часто связанная с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, агранулоцитоз, тромбоцитопения, апластическая анемия, кристаллурия и печеночный некроз. У ВИЧ-инфицированных взрослых (до 70%) могут наблюдаться лихорадка, лейкопения, гепатит, нефрит или сыпь при лечении триметоприм-сульфаметоксазолом. Эти реакции, видимо, больше связаны с сульфаметоксазолом, чем с триметопримом, и могут привести к необходимости прекращения терапии. Клиницисты все чаще продолжают курс терапии, несмотря на наличие не представляющих угрозы для жизни реакций.

Метронидазол. Метронидазол — это синтетический нитроимидазол, который играет все более важную роль в лечении серьезных анаэробных инфекций, а также в лечении определенных протозойных инфекций (65). Метронидазол активен против почти всех анаэробов; некоторые кокки и не образующие спор грамположительные бациллы устойчивы к нему. *Amoeba*, *Giardia* и *Trichomonas* обычно чувствительны к препарату. Поскольку метронидазол является единственным бактерицидным препаратом, доступным для борьбы с большинством анаэробных организмов, он имеет большое значение для лечения тяжелых больных с анаэробными инфекциями. Его место в сравнении с клиндамицином или хлорамфенико-

лом в настоящее время определяется. Механизм действия: нитро-группа метронидазола уменьшается электрон-транспортными протеинами с низкими окислительно-восстановительными потенциалами. Клетка, таким образом, лишается уменьшающих эквивалентов, а редуцированная форма метронидазола способна изменять спиральную структуру ДНК.

Хотя метронидазол хорошо абсорбируется после приема внутрь, у тяжелых больных его необходимо вводить внутривенно.

Распределение и элиминация. Хорошие уровни препарата обнаруживаются в большинстве тканей; особенно высокие концентрации присутствуют в спинномозговой жидкости. Как метаболизированный, так и неметаболизированный метронидазол выделяется с мочой.

Побочные эффекты. Метронидазол вызывает выраженную головную боль и желудочнокишечные симптомы, включая анорексию, тошноту, рвоту, диарею, боль в эпигастрии и спастические боли в животе. Могут наблюдаться нейротоксичные эффекты, такие как головокружение, атаксия и периферическая нейропатия. Во время лечения может возникать обратимая нейтропения.

АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Хотя имеется много противотуберкулезных препаратов, наиболее важными для лечения тяжелых больных являются изониазид, рифампин, стрептомицин и этамбутол (73). Первые три выпускаются для внутримышечного введения. Поскольку в США наблюдается распространение туберкулеза, врачи отделений интенсивной терапии, вероятно, будут применять эти средства все более часто.

Изониазид является гидразидом изоникотиновой кислоты. Он обладает бактерицидным действием, направленным против деления типичных микобактерий (*Micobacterium tuberculosis*) и некоторых атипичных микобактерий. Очевидно, он действует, ингибируя синтез клеточной стенки. Приблизительно одна из 10^5 *M. tuberculosis* генетически непроницаема для изониазида.

Препарат хорошо абсорбируется при приеме внутрь. Он проникает во все ткани организма, включая спинномозговую жидкость. Изониазид ацетируется и гидролизуется, а затем выделяется с мочой. Скорость ацетилирования варьирует в популяции. Сывороточная концентрация изониазида при быстром ацетилировании на 50-80% меньше, чем при медленном.

Примерно у 5% больных развиваются обусловленные приемом изониазида побочные реакции, включая сыпь, желтуху, неврит, лихорадку, эпилептические припадки, угнетение костного мозга, реакции гиперчувствительности и артрит. Периферический неврит встречается достаточно часто, если одновременно не назначается пиридоксин. Распространенной проблемой при лечении изониазидом является повреждение печени. Часто встречается небольшая трансаминаземия, которая не предвещает более серьезного пора-

жения. Изониазид, однако, может вызывать мостовидный некроз. Прием препарата должен быть немедленно прекращен при появлении у пациентов симптомов гепатита (анорексии, тошноты, недомогания и желтухи) и у тех больных, чьи трансаминазы более чем в 3 раза превышают норму. У пожилых пациентов вероятно развитие более значительного повреждения печени, чем у молодых.

Рифампин ингибирует многие грамположительные и грамотрицательные организмы, подавляя ДНК-зависимую РНК-полимеразу, приводя к подавлению инициации синтеза цепи РНК. К препарату быстро развивается резистентность *in vitro* и *in vivo*.

Препарат хорошо абсорбируется при приеме внутрь; парентеральная форма существует только в виде экспериментального образца. Рифампин метаболизируется в печени путем активного деацетилирования и окончательно выделяется через желчь в ЖКТ. Рифампин широко распространяется в тканях организма, включая спинномозговую жидкость.

Менее чем у 4% больных возникают лихорадка, сыпь, желтуха, различные желудочнокишечные расстройства и реакции гиперчувствительности.

Этамбутол — это соединение для орального приема с превосходной туберкулостатической активностью. Препарат широко распространяется в организме. Около 50% этамбутола выделяется в неизменном виде с мочой. Очень редко возникает ретинит у пациентов, получающих препарат в дозе 15 мг/кг или меньше. Другие побочные эффекты наблюдаются редко.

Пиризинамид — оральный препарат с бактерицидным действием в отношении внутриклеточных организмов. Он может вызывать гепатит, артралгии и тошноту.

Стрептомицин обладает туберкулоцидным действием. Нередко встречаются токсичные поражения вестибулярного, слухового аппарата и почек.

Другие антимикобактериальные препараты применяются для борьбы с полирезистентными *M. tuberculosis* или атипичными микобактериями, такими как *M. avium intracellulare*. У ВИЧ-инфицированных пациентов для борьбы с *M. avium intracellulare* применялись клофазимин и рифабутин (экспериментальные препараты), азитромицин, кларитромицин и амикацин, но их эффективность как и эффективность любого другого препарата в лечении таких больных окончательно не ясна.

ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Амфотерицин В. Амфотерицин В — это полиеновый антибиотик, обладающий фунгистатическим или фунгицидным действием в отношении большого числа грибов, но не активный по отношению к бактериям и вирусам (4, 71). Амфотерицин В активен против большинства видов *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, *Torulopsis glabrata*, а также против некоторых видов *Aspergillus* и *Rhizopus* и большинства *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitides* и *Sporotrichum schenkii*. Амфотерицин В связывается со стероловым компонентом грибковых мембран, создавая каналы, которые увеличивают проницаемость мембран. Препарат не связывается с мембранами резистентных организмов. Грибки не приобретают резистентность к амфотерицину В *in vivo*.

Амфотерицин В должен вводиться внутривенно медленно в 5% водном растворе глюкозы. Препарат осаждается в растворах, содержащих кислоты, консерванты или электролиты. Из-за серьезных побочных эффектов вначале в течение часа вводится тестовая доза препарата — 1 мг в 20 мл 5% раствора глюкозы. Следующая доза при отсутствии побочных эффектов может вводиться немедленно. Хотя некоторые эксперты предлагают постепенно увеличивать дозу по 5 мг, у больных в критических состояниях целесообразно продолжать введение непосредственно в дозе 0,6 мг/кг/день в 500 мл 5% раствора глюкозы за 2-8 ч (обычно за 4 ч). У небольшого числа пациентов наблюдается толерантность к более высоким дневным дозам, хотя при угрожающих жизни инфекциях, особенно инфекциях, вызванных *Aspergillus* или *Mucor*, использовались высокие дозы — 1,0-1,5 мг/кг/день. У некоторых тяжелых пациентов может оказаться полезна альтернирующая терапия через день, особенно после достижения контроля над грибковым заболеванием. Эффекты гиперчувствительности могут быть уменьшены за счет предварительного введения меперидина (50 мг в/в) и дифенгидрамина HCl (50 мг в/в) и добавления к инфузии 1000 ЕД гепарина (11). Для снижения побочных эффектов может потребоваться предварительное введение гидрокортизона (10-100 мг в/в), но этот иммуносупрессивный препарат не должен назначаться автоматически, а лишь тогда, когда другие варианты премедикации не дают эффекта. Амфотерицин В может вводиться субарахноидально, хотя существует немного случаев, когда это оправдано. Одним из таких случаев может быть кокцидиомикозный менингит.

Амфотерицин В хорошо проникает в большинство тканей организма, хотя его концентрации в спинномозговой жидкости и стекловидном теле низкие. Очень небольшое количество препарата выделяется с мочой, хотя он может определяться в моче через 6-8 недель после введения последней дозы. Измененная функция почек или гемодиализ не требуют изменения дозы препарата.

Побочные эффекты. При лечении амфотерицином В наблюдается большое число побочных реакций, таких как покраснение лица, озноб, лихорадка, анорексия и головная боль. При их выраженности эти побочные эффекты могут сочетаться с тахипноэ, гипоксемией и гипотензией. Уменьшая скорость инфузии и используя премедикацию, можно уменьшить или устранить эти побочные эффекты.

Почечная функция при длительных курсах лечения амфотерицином В нарушается более чем у половины пациентов. Выраженность почечных нарушений может быть уменьшена за счет обеспечения хорошей гидратации пациентов и одновременного применения пентоксифиллина (8). Часто исходно нормальный креатинин сыворотки достигает затем значений 2-3 мг/дл. В большинстве случаев почечная дисфункция в значительной степени (но не полностью) обратима. Повышение содержания креатинина в сыворотке более 3,0 мг/дл диктует необходимость прекращения введения препарата или уменьшения дозы, если угроза уремии превосходит опасность острого грибкового процесса. Функция почечных канальцев часто нарушается при лечении амфотерицином В, приводя в результате к гипокалиемии, гипомагниемии и почечному канальцевому ацидозу, который может быть постоянным. Сообщалось также об анемии как следствии лечения амфотерицином В, однако лейкопения и тромбоцитопения встречаются редко.

Флуцитозин. Флуцитозин, или 5-флуороцитозин — это фтористый пиримидин, обладающий активностью против *S. neoformans*, некоторых видов *Candida* и отдельных представителей других видов грибов. Поскольку 30% криптококков становятся резистентными к препарату во время терапии и развитие резистентности наблюдалось также при лечении *Candida*-инфекции, флуцитозин не играет значительной роли при его изолированном применении, за исключением, возможно, случаев лечения хронического бластомикоза. Препарат применяется преимущественно в комбинации с амфотерицином В для лечения криптококковых инфекций и некоторых *Candida*-инфекций (5).

Флуцитозин превращается во фторурацил грибковыми клетками, но не клетками организма-«хозяина». Фторурацил ингибирует тимидилатсинтетазу.

Флуцитозин хорошо абсорбируется при приеме внутрь и распространяется по тканям организма достаточно хорошо, проникая в СМЖ и внутриглазную жидкость. Около 80% препарата выделяется в неизменном виде с мочой.

Побочные эффекты. У пациентов, получающих флуцитозин, часто наблюдается угнетение костного мозга, особенно у тех, чей костный мозг уже был поврежден до лечения злокачественным процессом, радиацией или миелосупрессивными препаратами. Угнетение функций костного мозга может быть сведено до минимума за счет поддержания сывороточных пиковых уровней препа-

рата ниже 100-125 мкг/мл. Иногда наблюдаются гепатомегалия, трансаминаземия, тошнота, сыпь, рвота, диарея и энтероколит.

Флуконазол. Имеется большое число имидазолов и триазолов с превосходной противогрибковой активностью. Флуконазол является единственным представителем этой группы, который выпускается в настоящее время для внутривенного введения (27). Флуконазол обладает очень высокой активностью против *C. neoformans* и многих видов *Candida*, но не против *Candida Krusei*. Препарат не активен против плесневых грибов, таких как *Aspergillus* или *Mucor*. Некоторые препараты этого класса активны против этих грибов (например, интраконазол), но они не одобрены или не выпускаются в виде парентеральных форм. Флуконазол очень хорошо переносится, хотя могут наблюдаться тошнота, сыпь и гепатотоксичность. Флуконазол хорошо проникает в спинномозговую жидкость (72).

Флуконазол является превосходным препаратом для лечения кандидоза слизистых оболочек, включая поражение пищевода. В дозах, проверенных для лечения криптококкового менингита, флуконазол не так эффективен, как оптимальные дозы амфотерицина В (70). Пока не было показано, что флуконазол так же эффективен для лечения диссеминированного кандидоза, как амфотерицин В. Таким образом, роль этого препарата в лечении серьезного, угрожающего жизни заболевания пока не установлена.

Интраконазол применялся для лечения некоторых случаев аспергиллеза, часто в сочетании с амфотерицином В. Использование этого назначаемого внутрь препарата для лечения тяжелых инфекций требует дальнейших исследований.

Кетоконазол. Кетоконазол является препаратом для приема внутрь, эффективным для лечения кандидоза слизистых оболочек, а также менее частых грибковых заболеваний, таких как гистоплазмоз, кокцидиомикоз и бластомикоз. У пациентов с опасным для жизни грибковым заболеванием монотерапия кетоконазолом недостаточна. Основным побочным эффектом является тошнота; описаны многочисленные эндокринологические феномены, хотя их клиническая значимость при использовании общепринятых доз не ясна. Кетоконазол не абсорбируется при отсутствии кислой среды в желудке.

Миконазол. Показания к использованию миконазола в отделениях интенсивной терапии чрезвычайно редки, хотя это производное имидазола действительно обладает активностью против дрожжевых и волокнистых грибов.

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Рибавирин. Аэрозольный рибавирин является эффективным препаратом для лечения тяжелых респираторных синцитиальных вирусных инфекций у детей (17, 31,37, 40, 55). Осаждение аэрозольного препарата на клапанах и трубках вентиляционной аппаратуры может приводить к серьезным нарушениям ее работы, особенно если не используется предварительная фильтрация. Побочным эффектом, связанным с его применением, является анемия. Значение рибавирина для взрослых не ясно.

Ацикловир. Ацикловир является аналогом пуриновых нуклеозидов, обладающим выраженной активностью против простого герпеса и Herpes Zoster, но не против цитомегаловирусов и вирусов Epstein-Barr (2, 37, 78). Препарат действует, ингибируя синтез вирусной ДНК. Увеличивается число вирусов герпеса, которые резистентны к препарату из-за дефицита тимидинкиназы и других механизмов. Описано развитие резистентности во время терапии. Внутривенное введение ацикловира является методом выбора для лечения угрожающих жизни заболеваний, вызванных Herpes Simplex или Herpes Zoster, таких как генерализованная герпетическая инфекция или герпетический энцефалит. Поскольку Herpes Zoster менее чувствителен к ацикловиру, чем Herpes Simplex, для лечения тяжелых заболеваний, обусловленных Herpes Zoster требуются более высокие дозы ацикловира. Ацикловир выделяется почками в значительной степени неизменным, поэтому при нарушении функции почек необходимо регулировать дозу препарата. О резистентной к ацикловиру герпетической инфекции сообщается все более часто.

Побочные эффекты. Внутривенное введение ацикловира переносится хорошо; могут возникать флебиты, сыпь, гипотензия, тошнота, головная боль и энцефалопатические изменения, а также обратимые нарушения функции почек (60). При выраженном нарушении функции почек необходимо регулировать дозу (6, 60).

Ганцикловир. Ганцикловир (9-1,3-дигидроокси-2-пропоксиметилгуанин) ингибирует репликацию всех герпесных вирусов in vitro, включая цитомегаловирусы, Herpes Simplex и Herpes Zoster. Ганцикловир в используемых клинических дозах значительно угнетает костный мозг, поэтому его применение для лечения инфекций, вызванных Herpes Simplex или Herpes Zoster, менее желательно, чем применение ацикловира. Его основное клиническое назначение заключается в лечении цитомегаловирусной болезни. Этот препарат успешно применяется у больных с синдромом приобретенного иммунодефицита для лечения случаев цитомегаловирусного ретинита, пневмонии, эзофагита и колита (15). Он все чаще применяется у других категорий больных со сниженным иммунитетом, часто в комбинации с иммуноглобулином (22, 23, 53). У некоторых пациентов для уменьшения нейтропении может потребоваться введение

гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Все чаще сообщается о случаях изолированной резистентности к ганцикловиру цитомегаловирусов, вирусов герпеса и вирусов *Varicella-Zoster*.

Фоскарнет. Тринатриевый фосфоноформат или фоскарнет, является аналогом пирофосфата, который ингибирует вирусные ДНК-полимеразы. Он активен против ВИЧ-инфекции, но его главное клиническое использование в настоящее время связано с его вирусостатической активностью против вирусов герпеса, особенно цитомегаловируса и резистентных к ацикловиру *Herpes Simplex* и *Herpes Zoster* (12, 24).

Фоскарнет широко распределяется по организму и хорошо проникает в ЦНС. Элиминируется почками. Главными проявлениями его токсичного действия являются почечная недостаточность, эпилептические припадки и хелатирование ионов, особенно кальция. Могут наблюдаться тошнота и рвота. Токсичность, вероятно, может быть уменьшена за счет интенсивной гидратации. Фоскарнет не оказывает токсического действия на костный мозг, хотя при его применении может развиваться анемия.

Фоскарнет эффективен для лечения цитомегаловирусного ретинита у больных СПИД, а также, по-видимому достаточно эффективен для лечения цитомегаловирусной инфекции у других категорий больных. Назначение фоскарнета в отделениях интенсивной терапии заключается в том, что он является альтернативой ганглиовиру. Они, вероятно, сравнимы по эффективности, но отличаются профилем токсичности.

Азидотимидин/Дидеоксинозин/Дидеоксицитидин. Азидотимидин (зидовудин) является синтетическим нуклеозидом, обладающим активностью при ВИЧ-инфекции. Он был первым препаратом, явно удлинявшим продолжительность жизни больных СПИД (26, 75). В настоящее время он выпускается только в форме для приема внутрь. Улучшение выживаемости в ближайшем периоде при его применении для лечения угрожающих жизни заболеваний не доказано. Основные побочные эффекты: нейтропения, анемия и головная боль. Имеются ограниченные данные о его взаимодействии с другими препаратами, угнетающими функции костного мозга. Дидеоксинозин и дидеоксицитидин являются более новыми нуклеозидами с антивирусной активностью. Их роль в отделениях интенсивной терапии не определена. Оба препарата могут вызывать развитие опасного для жизни панкреатита.

Видарабин. Видарабин (аденозина арабинозид) является производным аденозина. Он эффективен при энцефалите и кератоконъюнктивите, вызванных простым герпесом, но почти не применяется с тех пор, как был выпущен ацикловир для внутривенного введения. Ацикловир почти также эффективен, но значительно менее токсичен. Видарабин должен вводиться внутривенно в больших объемах жидкости (15 мг/кг, растворенные в 25 л) в течение

12-24 ч. Этот объем жидкости представляет проблему для пациентов с повышенным внутричерепным давлением и почечной недостаточностью.

ПРОТИВОПНЕВМОЦИСТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Пентамидин — это диамидиновое соединение, эффективное для лечения пневмоцистных пневмоний (56). Механизм действия препарата в отношении простейших не ясен; он может ингибировать репликацию протозойной ДНК.

Пентамидина изетионат должен быть растворен в стерильной воде и введен медленно внутривенно (30-60 минут). Клинически значимая гипотензия при медленной внутривенной инфузии препарата встречается не часто. Внутримышечное введение часто вызывает болезненные асептические абсцессы и в настоящее время не рекомендуется. Аэрозоль пентамидина хорошо переносится и эффективен для профилактики пневмоцистной пневмонии, однако для лечения острых пневмоцистных пневмоний аэрозольный способ введения препарата должен применяться очень редко или не применяться вовсе.

Распределение и элиминация. Концентрации препарата определяются в крови на протяжении по меньшей мере 24 ч после внутривенного введения дозы 4 мг/кг. Период полувыведения при внутривенном назначении составляет около 6,5 ч. Пути метаболизма и элиминации хорошо не изучены.

Побочные эффекты. Парентеральное введение пентамидина у большого процента больных сопровождается развитием почечной недостаточности, гипогликемии, сменяющей гипергликемию (оба эти состояния могут быть клинически выраженными), а также панкреатита. ВИЧ-инфицированные пациенты, по-видимому, особенно предрасположены к лейкопении, которая обычно быстро исчезает при отмене препарата. Поскольку триметрексат переносится лучше, чем пентамид, этот новый препарат может иметь значение в лечении пациентов, нуждающихся в парентеральной терапии, но не переносящих триметоприм-сульфаметоксазол.

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ НЕОТЛОЖНЫХ СОСТОЯНИЯХ

ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Успешное проведение антимикробной терапии у больных в критических состояниях зависит от понимания фармакологии применяемых препаратов (54, 57, 74, 80). Препарат для оптимальной терапии инфекционного процесса должен обладать хорошей активностью против предполагаемого или установленного возбудителя. Он должен вводиться таким способом, чтобы активные его формы

достигали места локализации инфекции в концентрациях, превышающих минимальную подавляющую концентрацию микроорганизма, и при этом не возникало побочных эффектов. Оценка активности препарата против предполагаемых возбудителей должна базироваться как на исследовании восприимчивости *in vitro*, так и на клинических исследованиях. Определенные антибиотики обладают превосходной активностью *in vitro*, но мало эффективны в клинических условиях. Например, полимиксины могут быть достаточно активны против грамотрицательных бацилл, но их клиническое действие не впечатляет. Виды *Salmonella* могут быть чувствительны к цефалотину, а *S. aureus* — к хлорамфениколу, однако у пациентов не наблюдается значительного клинического улучшения при лечении этими препаратами в сравнении с ампициллином и метициллином. Некоторые препараты могут быть неэффективными из-за быстрого развития к ним резистентности организмов, как у *S. aureus* к рифампину или у *P. aeruginosa* к карбенициллину.

При выборе препарата учитывается механизм антимикробного действия. Здравый смысл подсказывает использовать препараты скорее с бактерицидным действием, чем бактериостатическим, особенно у пациентов с иммунными нарушениями. При бактериальном эндокардите бактерицидные препараты гораздо более эффективны, чем бактериостатические соединения (14, 30, 81). Преимущества бактерицидных препаратов перед бактериостатическими в лечении других инфекций не убедительны. Таким образом, выбор оптимального антибиотика лучше осуществлять с учетом его активности по отношению к возбудителю, распределения в организме и токсичности, чем механизма действия.

Популярным подходом к лечению инфекционных процессов является комбинирование препаратов с усиливающим или синергичным действием (41, 52). Добавление к пенициллину аминогликозида при бактериальном эндокардите повышает сывороточную бактерицидную активность и вероятность выздоровления. Это наблюдение было применено к другим клиническим ситуациям, где исследования *in vitro* выявляют синергизм препаратов против микробов-возбудителей. Клиническая эффективность лекарственных комбинаций, за исключением опыта лечения эндокардита, не часто имеет документальное подтверждение, и во многих ситуациях токсичность второго препарата может превосходить его полезные свойства. В некоторых случаях добавление второго препарата может обеспечить синергизм, позволяющий снизить дозу первого препарата, что соответственно уменьшает токсичность. К таким случаям относится добавление флуцитозина к амфотерицину В при лечении криптококкового менингита.

Антагонизм между бактерицидными и бактериостатическими препаратами — это еще один феномен *in vitro*, который используется в клинических ситуациях. За исключением попытки применения пенициллина совместно с тетрациклином для лечения пневмококкового менингита, существует мало документальных подтверждений

тому, что антагонизм антибиотиков необходимо учитывать при их выборе. Важна уверенность в том, что адекватная концентрация антибиотика достигнута в месте инфекции. Концентрация антибиотика в месте инфекции должна равняться или превышать минимальную подавляющую концентрацию для данного микроорганизма. Определение бактериостатической активности или уровней антибиотиков в суставной жидкости, спинномозговой жидкости или костях может помочь в установлении адекватности дозы препарата. Усиление клинического эффекта анестетиков или прессорных средств может быть получено за счет увеличения концентраций препаратов. Превышение минимальных подавляющих концентраций антибиотиков не коррелирует с усилением клинического эффекта, определяемого любым способом. Клиницисты часто стремятся к достижению уровней препарата в сыворотке или жидкостях организма, значительно превышающих минимальную подавляющую концентрацию для возбудителя заболевания. Достижение очень высоких пиковых и минимальных поддерживающих уровней препарата может, конечно, быть полезным. Это дает клиницисту уверенность в том, что концентрация антибиотика будет достаточной при внезапном увеличении почечной или печеночной экскреции, или недостаточной диффузии препарата в месте развития инфекции. Однако только при бактериальном эндокардите сывороточная бактерицидная активность, определенная специальными методами, действительно коррелирует с клинической эффективностью.

Измерение сывороточных уровней антибиотиков важно для контроля адекватности доз и предупреждения токсических эффектов. Оценка функций почек и печени у больных в критических состояниях часто вызывает затруднения, они могут быстро меняться. Формулы и номограммы обычно помогают в расчете подходящей дозы препарата. Уровни лекарств должны определяться регулярно, особенно если препарат потенциально токсичен, как например, аминогликозид или ванкомицин. Определение уровней препаратов несколько раз в неделю может показаться дорогостоящим, однако стоимость этих исследований составляет небольшую часть всех затрат на пациента, а также предупреждает беспокойство и значительные расходы для ликвидации осложнений.

ЭМПИРИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Выживание тяжелых больных часто зависит от быстрого начала соответствующей антимикробной терапии. Если микроорганизм — возбудитель инфекции точно не установлен, эмпирическая терапия должна быть начата с целью воздействия на весь спектр вероятных возбудителей еще до получения результатов специальных исследований. Однако для большинства больных в критических состояниях оптимальные диагностические процедуры не могут быть выполнены из-за того, что пациент имеет слишком выраженную гипоксию

для проведения бронхоскопии, слишком тяжелую тромбоцитопению для выполнения биопсии и слишком нестабильную гемодинамику для транспортировки в рентгенологическое или операционное отделения. Такой сценарий событий встречается особенно часто у больных с подавленной иммунной системой.

Традиционные схемы эмпирической антимикробной терапии включали множество препаратов, поскольку ни один из них не обладал широким спектром действия, включая воздействие на аэробные и анаэробные организмы, грамположительные и грамотрицательные бактерии, палочки и кокки. Последние несколько лет охарактеризовались появлением цефалоспоринов третьего поколения, тиенамицина, хинолонов и комбинаций β -лактамы препарат/ингибитор β -лактамазы, которые могут обеспечить широкий спектр воздействия. Применение одного препарата имеет преимущества, поскольку требует меньше времени для назначения. Более того, некоторые из этих препаратов значительно менее токсичны, чем аминогликозиды, которые раньше включались в большинство схем эмпирической полимедикаментозной терапии, особенно у больных с нейтропенией. В середине 1980-х годов главной нерешенной проблемой было достижение такой же эффективности терапии одним препаратом, таким как цефтазидин, имипенем или тиментин, как при назначении полимедикаментозных схем, что позволило бы клиницистам упростить лечение и уменьшить прямые токсические эффекты. Превзойдут ли эти выгоды высокую абсолютную стоимость этих более новых препаратов, остается неясным.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ДРУГИЕ ФАКТОРЫ

Эпидемиология высокопатогенных резистентных к множеству антибиотиков микроорганизмов является важным вопросом при выборе антимикробного препарата для лечения больных в критических состояниях. Такие пациенты подвергались воздействию больницы флоры во время прежних госпитализаций. Многие тяжелые больные, госпитализированные в отделение интенсивной терапии, могут оказаться в контакте с резистентными микроорганизмами и стать суперинфицированными. Мощное воздействие антибиотиков на организм таких больных также может привести к селекции эндогенной флоры, нечувствительной к множеству препаратов. Эти микроорганизмы могут вызвать серьезное заболевание у инфицированного пациента, и кроме того, они могут передаваться другим больным. Врач, занимающийся лечением тяжелых больных, обязан использовать наиболее эффективные из имеющихся антимикробных препаратов. Он должен назначать антибиотики таким образом, чтобы задержать развитие резистентности к более новым антимикробным средствам и сохранить эти препараты для использования в необычных ситуациях, где они незаменимы. Например, считается, что амикацин имеет преимущества перед гентамицином и тобрами-

цином, поскольку он часто активнее против большего числа грамотрицательных бацилл. Грамотрицательные бациллы, резистентные к гентамицину или тобрамицину, иногда могут быть чувствительны к амикацину. Однако чем чаще применяется этот последний препарат, тем более вероятно появление все большего количества резистентных к нему микроорганизмов. Таким образом, амикацин должен, вероятно, использоваться лишь в тех случаях, когда известно, что возбудитель инфекции резистентен к другим лекарственным препаратам, или есть основания подозревать наличие такой резистентности. Точно так же, некоторые цефалоспорины третьего поколения являются эффективными и нетоксичными средствами против организмов, которые ранее требовали применения таких токсичных медикаментов, как аминогликозиды. Однако, если они используются без разбора для борьбы с микроорганизмами, чувствительными к традиционным средствам, к ним может быстро развиться резистентность, уменьшающая таким образом их полезные свойства, как и полезные свойства других β -лактамных препаратов.

Цена новейших антибиотиков оказывает влияние на выбор препарата. Новые лекарства часто гораздо более дороги, чем старые и более доступные, и их рутинное использование может значительно увеличить больничные расходы на медикаменты.

Наконец, на выбор антимикробного препарата должно оказывать влияние знакомство врача с лекарствами. Быстрое появление новых пенициллинов, цефалоспоринов и хинолонов делает невозможным для врача детальное знание доз, фармакокинетики и побочных эффектов всех препаратов. Ошибки в выборе препарата и способах его назначения более часты, если врач пытается применить слишком большой арсенал средств, особенно у тяжелых больных с измененной функцией печени и почек без учета взаимодействия препарата с другими медикаментами. Для врача предпочтительнее хорошее знание фармакологии ограниченного круга антибиотиков. Выбор других препаратов или более новых лекарственных средств оправдан только при наличии четких показаний, после тщательного изучения специальной справочной информации или приглашения консультантов (3, 46, 58).

ТАБЛ. 11.1. Антимикробные препараты для лечения бактериальных, грибковых и вирусных инфекций у больных в критических состояниях

Препараты	Обычная дневная доза для взрослых (рекомендуемый интервал между введениями)	Способ введения	Максимальная сывороточная (мкг/мл) концентрация (в/в доза)	Печеночный метаболизм/экскреция	Изменение дозы при почечной недостаточности	Изменения сывороточной концентрации при	
						гемодиализе	перитонеальном диализе
Пенициллины							
Пенициллин G	0,6-20 млн ЕД/день продолжительно к-е ^a 4 ч.	В/в	18 (1×10 ⁸ ЕД/ч)	Нет	Большое	Нет	Нет
Ампициллин	4-12 г/день (к-е 4-6 ч)	В/в	6 (0,5 г)	Да	Большое	Да	Нет
Ампициллин-сульбактам	4-12 г/день (к-е 4-6 ч) ^b	В/в	6 (0,5 г)	Да	Большое	Да	Нет
Карбенициллин	0,5 г/кг/день (к-е 4 ч)	В/в	150 (2 г)	Да	Большое	Да	Да
Тикарциллин	0,25 г/кг/день (к-е 4 ч)	В/в	140 (3 г)	Да	Большое	Да	Да
Тикарциллин-клавуланат	6-18 г/день (к-е 4-6 ч) ^c	В/в		Да	Большое	Да	Да
Пиперациллин	0,2-0,5 г/кг/день (к-е 4 ч)	В/в	320 (4 г)	Да	Малое	Да	Да
Оксациллин	4-8 г/день (к-е 4-6 ч)	В/в	50 (0,5 г)	Нет	Малое	Нет	Нет
Нафциллин	4-8 г/день (к-е 4 ч)	В/в	11 (0,5 г)	Да	Малое	Нет	Нет
Метициллин	6-12 г/день (к-е 4-6 ч)	В/в	72 (2,0 г)	Нет	Малое	Нет	Нет
Цефалоспорины и цефамицины							
Цефалотин	4-12 г/день (к-е 4-6 ч)	В/в	100 (2 г)	Да	Малое	Да	Да
Цефазолин	2-6 г/день (к-е 4-6 ч)	В/в	188 (1 г)	Да	Большое	Да	Нет
Цефокситин	4-12 г/день (к-е 4-6 ч)	В/в	110 (1 г)	Да	Большое	Да	
Цефамандол	4-12 г/день (к-е 4-6 ч)	В/в	80 (1 г)	Да	Большое	Нет	Нет
Цефоперазон-сульбактам	4-16 г/день (к-е 6-12 ч)			Да	Малое	Да	Нет
Цефотаксим	4-12 г/день (к-е 6-8 ч)	В/в	214 (2 г)	Да	Малое	Нет	Нет
Цефтазидим	4-6 г/день (к-е 6-8 ч)	В/в	130 (2 г)	Нет	Большое	Да	Да
Цефтриаксон	2-4 г/день (к-е 12 ч)	В/в	250 (2 г)	Да	Малое	Нет	Нет
Другие β-лактамные антибиотики							
Имипенем/циластатин	3 г/день (к-е 6-8 ч)	В/в	70 (1 г)	Нет	Большое	Да	
Азтреонем	8 г/день (к-е 8-12 ч)	В/в	125 (1 г)	Да	Большое	Да	Да

Препараты	Обычная дневная доза для взрослых (рекомендуемый интервал между введениями)	Способ введения	Максимальная сывороточная (мкг/мл) концентрация (в/в доза)	Печеночный метаболизм/экскреция	Изменение дозы при почечной недостаточности	Изменения сывороточной концентрации при гемодиализе перитонеальном диализе	
Аминогликозиды							
Гентамицин	3-6 мг/кг/день (к-е 6-8 ч)	В/в	3-6 (1 мг/кг)	Нет	Большое	Нет	Да
Тобрамицин	3-6 мг/кг/день (к-е 6-8 ч)	В/в	4-10 (1 мг/кг)	Нет	Большое	Нет	Да
Амикацин	15 мг/кг/день (к-е 12 ч)	В/в	20 (1,0 г)	Нет	Большое	Нет	Да
Антимикобактериальные препараты							
Изониазид	300 мг/день (к-е 24 ч)	Per os, в/м	1,0 (10 мг/кг)	Да	Малое	Да	
Рифампин	600 мг/день (к-е 24 ч)	Per os, в/в	7 (600 мг)	Да	Малое	Нет	Нет
Этамбутол	15 мг/кг/день (к-е 24 ч)	Per os		Нет	Большое	Да	
Пиразинамид	25 мг/кг/день (к-е 24 ч)	Per os					
Офлоксацин	400-800 мг (к-е 12 ч)	В/в, per os			Малое	Да	Да
Другие антибактериальные препараты							
Триметоприм/сульфаметоксазол	320-960 мг/день (триметоприм)	В/в	100-150 S ^d (25 мг/кг)	Да	Большое	Да	Да
Ванкомицин	2 г/день (к-е 6 ч или к-е 12 ч)	В/в	20-40 (0,5 г)	Нет	Большое	Да	Нет
Эритромицин лактобионат	2 г/день (к-е 6 ч)	В/в	9,9 (0,50 г)	Да	Нет	Нет	Нет
Клиндамицин	2-4 г/день (к-е 6 ч)	В/в	14 (0,6 г)	Да	Малое	Нет	Нет
Хлорамфеникол	2-6 г/день (к-е 6 ч)	В/в	11 (1,0 г)	Да	Малое	Нет	Нет
Метронидазол	2,25 г/день (к-е 6 ч)	В/в	26 (0,5 г)	Да	Большое	Да	
Тетрациклин	2 г/день (к-е 6 ч)	В/в	8,5 (0,5 г)	Да	Избегать	Да	Нет
Антипротозойные и антипневмоцистные препараты							
Пентамидин	4 мг/кг/день (к-е 24 ч)	В/в	0,612 (4 мг/кг)	?	Нет	Нет	Нет
Триметоприм/сульфаметоксазол	15-20 мг/кг/день (Т) и 75-100 мг/кг/день (S) к-е 6 ч	В/в, per os	100-150 S (25 мг/кг)	Да	Большое	Да	Да

Препараты	Обычная дневная доза для взрослых (рекомендуемый интервал между введениями)	Способ введения	Максимальная сывороточная (мкг/мл) концентрация (в/в доза)	Печеночный метаболизм/экскреция	Изменение дозы при почечной недостаточности	Изменения сывороточной концентрации при гемодиализе перитонеальном диализе	
Сульфадиазин	4-8 г/день (к-е 6 ч)	В/в		Да	Да	Да	Да
Пириметамин	25-100 мг/день (к-е 24 ч)	Per os		Нет			
Противогрибковые препараты							
Амфотерицин В	0,6-1,5 мг/кг/день (к-е 24 ч)	В/в		Нет	Малое	Нет	
Флуцитозин	150 мг/кг/день (к-е 6 ч)	Per os	75 (2,0 г)	Нет	Да	Да	Да
Флуконазол	100-800 мг/день	Per os, в/в	1,0 (50 мг)	Да	Большое	Да	Да
Противовирусные препараты							
Ацикловир	15-30 мг/кг/день (к-е 8 ч)	В/в	20 (10 мг/кг)	Нет	Да	Да	
Амантадин	100-200 мг/день (к-е 24 ч)	Per os	0,3 (100 мг)	Нет	Да		
Дидеоксиинозин	Варьирует в зависимости от массы тела	Per os					
Азидотимидин	600 мг/день (к-е 8 ч)	Per os		Да			
Рибавирин	1,1 г/день	аэрозоль					
Ганцикловир	10 мг/кг/день (к-е 12 ч)	В/в		Нет	Большое		
Фоскарнет	180 мг/кг/день (к-е 8 ч)	В/в			Большое		

^a к-е — каждые.

^b Ампициллин с 2-6 г сульбактама.

^c Тикарциллин — компонент.

^d S — сульфаметоксазол; Т — триметоприм.

ТАБЛ. 11.2. Выбор антимикробных препаратов для лечения больных с различными инфекциями в критических состояниях

Микроорганизм	Препарат выбора	Альтернативные препараты
Бактерии		
Грамположительные кокки (аэробные)		
<i>Staphylococcus aureus</i>		
Не образующие пенициллиназу	Пенициллин	Ванкомицин, цефалоспорин
Пенициллиназо-образующие	Нафциллин, оксациллин	Ванкомицин, цефалоспорин
α -Стрептококки (<i>S. viridans</i>)	Пенициллин	Эритромицин, клиндамицин, цефалоспорин
β -Стрептококки (А, В, С, G)	Пенициллин	Цефалоспорин, эритромицин
<i>Streptococcus faecalis</i>		
Тяжелые инфекции	Ампициллин + аминогликозид	Ванкомицин + аминогликозид
Неосложненные инфекции мочевых путей	Ампициллин	Ванкомицин
<i>Streptococcus bovis</i>	Пенициллин	Цефалоспорин, ванкомицин
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Пенициллин	Эритромицин, ванкомицин, цефалоспорин
Грамотрицательные кокки (аэробные)		
<i>Neisseria meningitidis</i>	Пенициллин	Цефотаксим
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Пенициллин	Цефтриаксон
Грамположительные бациллы (аэробные)		
<i>Corynebacterium JK</i>	Ванкомицин	
Грамотрицательные бациллы (аэробные)		
<i>Acinetobacter sp.</i>	Аминогликозид + карбенициллин	Триметоприм-сульфаметоксазол
<i>Campylobacter sp.</i>	Эритромицин	Тетрациклин
<i>Enterobacter sp.</i>	Аминогликозид	Цефалоспорин 3 поколения
<i>Escherichia coli</i>	Ампициллин	Цефалоспорин, аминогликозид
<i>Haemophilus influenzae</i>	Цефалоспорин 2 или 3 поколения	Триметоприм-сульфаметоксазол
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Аминогликозид	Цефалоспорин, азтреонем
<i>Legionella sp.</i>	Эритромицин + рифампин	Хинолон
<i>Proteus mirabilis</i>	Ампициллин	Аминогликозид, цефалоспорин
Другие виды <i>Proteus</i>	Аминогликозид	Цефалоспорин, азтреонем
<i>Providencia sp.</i>	Аминогликозид (амикацин)	Цефалоспорин, азтреонем
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Аминогликозид + пиперациллин	Цефалоспорин 3 поколения, азтреонем
<i>Salmonella sp.</i>	Триметоприм-сульфаметоксазол	Ампициллин, хинолон, цефалоспорин 3 поколения
<i>Serratia marcescens</i>	Аминогликозид	Цефалоспорин 3 поколения
<i>Shigella sp.</i>	Ампициллин	Цефалоспорин 3 поколения, хинолон
Анаэробы		
Анаэробные стрептококки	Пенициллин	Клиндамицин, метронидазол
<i>Bacteroides sp.</i>		

Микроорганизм	Препарат выбора	Альтернативные препараты
Носоглоточные штаммы	Пенициллин	Клиндамицин
Желудочнокишечные штаммы	Клиндамицин	Метронидазол, цефокситин
<i>Clostridium</i> sp. (кроме <i>C. difficile</i>)	Пенициллин	Клиндамицин, метронидазол
<i>Clostridium difficile</i>	Ванкомицин	Метронидазол
Другие бактерии		
<i>Actinomyces</i> и <i>Arachnia</i>	Пенициллин G	Тетрациклин
<i>Nocardia</i> sp.	Триметоприм-сульфаметоксазол	Миноциклин
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Изониазид + рифампин + пиразинамид + этамбутол	Стрептомицин
Грибки		
<i>Aspergillus</i> sp.	Амфотерицин В	
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	Амфотерицин В	
<i>Candida</i> sp.	Амфотерицин В	Флуконазол
<i>Coccidioides immitis</i>	Амфотерицин В	
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Амфотерицин В + флуцитозин	Флуконазол
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Амфотерицин В	
<i>Mucor-Absidia-Rhizopus</i>	Амфотерицин В	
Простейшие		
<i>Pneumocystis carinii</i>	Триметоприм-сульфаметоксазол	Пентамидин, триметрексат
<i>Toxoplasma gondii</i>	Сульфадиазин + пириметамин	Клиндамицин-пириметамин
Вирусы		
<i>Herpes simplex</i>	Ацикловир	Фоскарнет
<i>Influenza A</i>	Амантадин	
<i>Herpes zoster</i>	Ацикловир	Фоскарнет
Другие организмы		
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Эритромицин	Тетрациклин, хинолон
<i>Chlamydia psittaci</i>	Тетрациклин	Хинолон
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Эритромицин	Тетрациклин
<i>Leptospira</i> sp.	Пенициллин G	Тетрациклин
<i>Rickettsia</i> sp.	Тетрациклин	

Литература

1. Archer GL: Molecular epidemiology of multiresistant *Staphylococcus epidermidis*. *J. Antimicrob Chemother* 21 (suppl):133-138, 1988.
2. Balfour Jr HH, et al: Burroughs Wellcome Collaborative Acyclovir Study Group. Acyclovir halts progression of herpes zoster in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 308:1448-1453, 1983.
3. Bartlett JG: *1991 Pocketbook of Infectious Disease Therapy*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1991.
4. Bennett JE, et al: Amphotericin B-flucytosine in cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 301:126-131, 1979.

5. Bennett JE: Antifungal agents. In: Mandell GL, Douglas Jr RG, Bennett JE (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, pp 361-370, 1990.
6. Blum RM, Liao SHT, De Miranda P: Overview of acyclovir pharmacokinetic disposition in adults and children. *Am J Med* 73(suppl):186-192, 1982.
7. Bodey GP, Alvarez ME, Jones PG et al: Imipenem/cilistatin as initial therapy for febrile cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother* 30:211-214, 1986.
8. Branch RA: Prevention of amphotericin B-induced renal impairment. *Arch Intern Med* 148:2389-2394, 1988.
9. Brewer NS, Hellinger WC: The monobactams. *Mayo Clin Proc* 66:1152-1157, 1991.
10. Brogden RN, Ward A: Ceftriaxone: a reappraisal of its antibacterial activity and pharmacokinetic properties, and an update on its therapeutic use with particular reference to once-daily administration. *Drugs* 35:604-645, 1988.
11. Burks LC, Aisner J, Fortner CL, Wiernik PH: Meperidine for the treatment of shaking chills and fever. *Arch Intern Med* 140:483-484, 1980.
12. Chatis PA, Miller CH, Schrage LE, Crumpacker CS: Successful treatment with foscarnet of an acyclovir-resistant mucocutaneous infection with herpes simplex virus in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 320:297-300, 1989.
13. Cockerill FR, Edson RS: Trimethoprim-sulfamethoxazole. *Mayo Clin Proc* 66:1260-1269, 1991.
14. Coleman DL, Horowitz RI, Andriole VT: Association between serum inhibitory and bactericidal concentrations and therapeutic outcome in bacterial endocarditis. *Am J Med* 73:260-267, 1982.
15. Collaborative DHPG Treatment Study Group: Treatment of serious cytomegalovirus infections with 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl) guanine in patients with AIDS and other immunodeficiencies. *N Engl J Med* 314:801-805, 1986.
16. Collins T, Gerding DN: Aminoglycosides versus betalactams in Gram-negative pneumonia. *Semin Respir Infect* 6:136-146, 1991.
17. Connor JD, Hintz M, Van Dyke R, McCormick JB, McIntosh K: Ribavirin pharmacokinetics in children and adults during therapeutic trials. In Smith RA, Knight V, Smith JAD (eds): *Clinical Applications of Ribavirin*. Orlando, FL, Academic Press, pp 107-123, 1984.
18. Davis RL, Smith AL, Koup JR: The "redman's syndrome" and slow infusion of vancomycin. *Ann Intern Med* 104:285-286, 1986.
19. Doern GV, Jergensen JH, Thornsberry C, et al: National collaborative study of the prevalence of antimicrobial resistance among clinical isolates of *Hemophilus influenzae*. *Antimicrob Agents Chemother* 32:185, 1988.
20. Donowitz GR, Mandell GL: Beta-lactam antibiotics. *N Engl J Med* 318:419-426, 490-500, 1988.
21. Edson RS, Terrell CL: The aminoglycosides. *Mayo Clin Proc* 66:1158-1164, 1991.
22. Emanuel D, et al: Cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation successfully treated with the combination of ganciclovir and high-dose intravenous immune globulin. *Ann Intern Med* 109:777-782, 1988.
23. Erice A, Chou S, Biron KK, Stanat SC, Balfour HH, Jordan MC: Progressive disease due to ganciclovir-resistant cytomegalovirus in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 320:289-293, 1989.
24. Erlich KS, Facobson MA, Koehler JE, Follansbee SE, Drennan DP, Gooze L, Safrin S, Mills J: Foscarnet therapy for severe acyclovir-resistant herpes simplex virus type-2 infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): an uncontrolled trial. *Ann Intern Med* 110:710-713, 1989.
25. Farber B, Moellering Jr RC: Retrospective study of the toxicity of preparations of vancomycin from 1974-1981. *Antimicrob Agents Chemother* 23:138-141, 1983.
26. Fischl MA, et al: The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. *N Engl J Med* 317:185-191, 1987.
27. Grant SM, Clissold SP: Fluconazole — a review of its pharmacologic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in superficial and systemic mycoses. *Drugs* 39:877-916, 1990.
28. Griffith DL, Novak E, Greenwald CA, Metzler CM, Paxton LM: Clinical experience with cefmetazole sodium in the United States - an overview. *Antimicrob Agents Chemother* 23(suppl D):21-23, 1989.
29. Gustaferra CA, Steckelberg JM: Cephalosporin antimicrobial agents and related compounds. *Mayo Clin Proc* 66:1064-1073, 1991.
30. Hackbarth CJ, Chambers HF, Sande MA: Serum bactericidal titer as a predictor of outcome in endocarditis. *Eur J Clin Microbiol* 5:93-97, 1986.

31. Hall CB, McBride JT, Walsh EE, Bell DM, Gala C, Hildreth S, TenEyck LG, Hall WJ: Aerosolized ribavirin treatment of infants with respiratory syncytial viral infection. *N Engl J Med* 308:1443, 1983.
32. Handwerger S, Perlman DC, Aharac D, Mc Auliffe V: Concomitant high-level vancomycin and penicillin resistance in clinical isolates of enterococci. *Clin Infect Dis* 14:655-661, 1992.
33. Hellinger WC, Brewer NS; Imipenem. *Mayo Clin Proc* 66:1074-1081, 1991.
34. Hooper DC, Wolfson JS: Fluoroquinolone antimicrobial agents. *N Engl J Med* 324:384-394, 1991.
35. Johnson AP, Uttley AH, Woodford N, George RC: Resistance to vancomycin and teicoplanin: an emerging clinical problem. *Clin Microbiol Rev* 3:280-291, 1990.
36. Karmody CS, Weinstein L: Reversible sensorineural hearing loss with intravenous erythromycin lactobionate. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 86:9-11, 1977.
37. Keating MR: Antiviral agents. *Mayo Clin Proc* 66:160-178, 1992.
38. Klustersky J, Hensgens C, Meunier-Carpentier F: Comparative effectiveness of combinations of amikacin with penicillin G and amikacin with carbenicillin in Gram-negative septicemia double blind clinical trial. *J Infect Dis* 134(suppl):433, 1976.
39. Kenny MT, Dulworth JK, Brackman MA: Comparative in vitro activity of teicoplanin and vancomycin against United States clinical trial isolates of Gram-positive cocci. *Diagn Microbiol Infect Dis* 14:29-31, 1991.
40. Knight V, Yu CP, Gilbert BE, Divine GW: Estimating the dosage of ribavirin aerosol according to age and other variables. *J Infect Dis* 158:443-448, 1988.
41. Lepper MH, Dowling HF: Treatment of pneumococcal meningitis with penicillin plus aureomycin: studies including observations on apparent antagonism between penicillin and aureomycin. *Arch Intern Med* 88:489-494, 1951.
42. Lietman PS: Aminoglycosides and spectinomycin: aminocyclitols. In Mandell GL, Douglas Jr RG, Bennett JE (eds): *Principles and Practices of Infectious Diseases*, ed 3. Churchill Livingstone, New York, pp 269-284, 1990.
43. Livornese LL, Dias SC, et al: Hospital acquired infection with vancomycin-resistant enterococcus faecium transmitted by electronic thermometers. *Ann Intern Med* 117:112-116, 1992.
44. Moore RD, Smith CR, Lietman PS: Risk factors for the development of auditory toxicity in patients receiving aminoglycosides. *J Infect Dis* 149:23-30, 1984.
45. Moore RD, Smith CR, Lipsky JJ, Mellits D, Leitman PS: Risk factors for nephrotoxicity in patients with aminoglycosides. *Ann Intern Med* 100:352-357, 1984.
46. Nelson JD: *1991-1992 Pocketbook of Pediatric Antimicrobial Therapy*, ed 9. Williams & Wilkins, Baltimore, 1991.
47. Neu HC: Aztreonam activity, pharmacology, and clinical uses. *Am J Med* 88:25-65, 1990.
48. Neu HC: Synergy and antagonism of combinations with quinolones. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 10:255-261, 1991.
49. Newfield P, Roizen MF: Hazards of rapid administration of vancomycin. *Ann Intern Med* 91:581, 1979.
50. Peacock JE, Moorman DR, Wenzel RP, et al: Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: microbiologic characteristics, antimicrobial susceptibility, and assessment of virulence of an epidemic strain. *J Infect Dis* 144:575, 1981.
51. Pizzo PA, et al: A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med* 315:552-558, 1986.
52. Rahal Jr J: Antibiotic combinations: the clinical relevance of synergy and antagonism. *Medicine* (Baltimore) 57:179-195, 1978.
53. Reed EC, Bowden RA, Dandliker PS, Lilleby KE, Meyers JD: Treatment of cytomegalovirus pneumonia and ganciclovir and intravenous cytomegalovirus immunoglobulin in patients with bone marrow transplants. *Ann Intern Med* 109:783-788, 1988.
54. Rhodes KH, Henry NK: Antibiotic therapy for severe infections in infants and children. *Mayo Clin Proc* 66:59-68, 1992.
55. Rodriguez WJ, Kim HW, Brandt CD, Fink RJ, Getson PR, Arrobio J, Murphy TM, McCarthy V, Parrott RH: Aerosolized ribavirin in the treatment of patients with respiratory syncytial virus disease. *Pediatr Infect Dis J* 6:159-163, 1987.
56. Rosenblatt JE: Antiparasitic agents. *Mayo Clin Proc* 66:276-287, 1992.
57. Rosenblatt JE: Laboratory tests used to guide antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc* 66:942-948, 1991.
58. Sanford JP: *Guide to Antimicrobial Therapy 1992*. Antimicrobial Therapy, Dallas, TX, 1992.

59. Sattler FR, Weitekamp MR, Ballard JO: Potential for bleeding with the new beta-lactam antibiotics. *Ann Intern Med* 105:924-931, 1986.
60. Sawyer MH, Webb DE, Balow JE, Straus SE: Acyclovir-induced renal failure: clinical course and histology. *Am J Med* 84:1067-1071, 1988.
61. Saxon A, Beall GN, Rohr AS, Adelman DC: Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Ann Intern Med* 107:204-215, 1987.
62. Saxon A, Hassner A, Swabb EA, Wheeler B, Adkinson Jr NF: Lack of cross-reactivity between aztreonam, a monobactam antibiotic, and penicillin in penicillin-allergic subjects. *J Infect Dis* 149:16-22, 1984.
63. Schwalbe RS, Stapleton JT, Gilligan PH: Emergence of vancomycin resistance in coagulase-negative staphylococci. *N Engl J Med* 316:927-931, 1987.
64. Scully BE, Neu HC: Use of aztreonam in the treatment of serious infections due to multi-resistant Gram-negative organisms including *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Med* 78:251-261, 1985.
65. Smilak JD, Wilson WR, Cockerill FR: Tetracyclines, chloramphenicol, erythromycin, clindamycin, and metronidazole. *Mayo Clin Proc* 66:1270-1280, 1991.
66. Smith CR, Baughman KL, Edwards CQ, Rogers JF, Leitman PS: Controlled comparison of amikacin and gentamicin. *N Engl J Med* 296:349-353, 1977.
67. Smith CR, Lietman PS: Effect of furosemide on aminoglycoside-induced nephrotoxicity and auditory toxicity in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 23:133-137, 1983.
68. Smith CR, Lipsky JJ, Laskin OL, Hellman DB, Mellits ED, Longstreth J, Lietman PS: Double-blind comparison of the nephrotoxicity and auditory toxicity of gentamicin and tobramycin. *N Engl J Med* 302:1106-1109, 1980.
69. Standiford HC: Tetracyclines and chloramphenicol. In Mandell GL, Douglas Jr RG, Bennett JE (eds): *Principles and Practices of Infectious Diseases*, ed 3. John Wiley & Sons, New York, pp 284-295, 1990.
70. Stern JJ, Hartman BJ, Sharkey P, Rowland V, Squires KE, Murray HW, Graybill JR: Oral fluconazole therapy for patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 297:178-179, 1988.
71. Terrell CL, Hughes CE: Antifungal agents used for deep-seated mycotic infections. *Mayo Clin Proc* 66:69-91, 1992.
72. Tucker RM, Williams PL, Arathoon RG, Levine BE, Harstein AL, Hanson LH, Steven DA: Pharmacokinetics of fluconazole in cerebrospinal fluid and serum in human coccidoidal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 32:369-373, 1988.
73. Van Scoy RE, Wilkowske CJ: Antituberculous agents. *Mayo Clin Proc* 66:179-187, 1992.
74. Van Scoy RE, Wilkowske CJ: Prophylactic use of antimicrobial agents in adult patients. *Mayo Clin Proc* 66:288-292, 1992.
75. Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, et al: Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection — a controlled trial in persons with less than 500 CD4 positive cells. *N Engl J Med* 322:941, 1990.
76. Walker RC, Wright AJ: The fluoroquinolones. *Mayo Clin Proc* 66:1249-1259, 1991.
77. Weiss ME, Adkinson NF: Beta-lactam allergy. In Mandell GI, Douglas Jr RG, Bennett JE (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, ed 3. Churchill Livingstone, New York, pp 264-269, 1990.
78. Whitley RJ, Gnann JW: Drug therapy: acyclovir: a decade later. *N Engl J Med* 327:782-789, 1992.
79. Wilhelm MP: Vancomycin. *Mayo Clin Proc* 66:1165-1170, 1991.
80. Wilkowske CJ: General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc* 66:931-941, 1991.
81. Wolfson JS, Swartz MN: Serum bactericidal activity as a monitor of antibiotic therapy. *N Engl J Med* 312:968-975, 1985.
82. Woods CA, Kohlhepp SJ, Houghton DC, Gilbert DN: Vancomycin enhancement of experimental tobramycin nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 30:20-24, 1986.
83. Wright AJ, Wilkowske CJ: The penicillins. *Mayo Clin Proc* 66:1047-1063, 1991.

Фармакотерапия эндокринных и метаболических расстройств^a

Гормоны опосредуют реакции организма при многих опасных заболеваниях, а также относятся к одной из наиболее ценных групп препаратов, применяемых для неотложной терапии. Поэтому я участвовал в оказании помощи больным в критических ситуациях в качестве эндокринолога. В этой главе читателю предлагается ценная информация относительно различных гормональных препаратов, применяемых для лечения острых заболеваний. Действительно, гипергликемия часто развивается при неотложных состояниях вследствие действия стрессорных гормонов. По этой причине знание правил проведения терапии инсулином для врача, оказывающего помощь таким больным, является обязательным. Нарушение метаболизма воды (синдром недостаточности антидиуретического гормона или несахарный диабет) также является серьезной проблемой, с которой часто сталкивается врач при неотложных состояниях. Поэтому данная глава включает информацию об аналогах антидиуретического гормона.

Дисфункция щитовидной железы, изменение гомеостаза кальция достаточно часто встречаются у пациентов отделений интенсивной терапии, поэтому сведения о лечении данных нарушений также представляют интерес для специалистов. Основными вопросами, разбираемыми в этой главе, являются:

1. Относительная активность вазопрессиновых пептидов (табл. 12.1).
2. Аналоги вазопрессина (табл. 12.2).
3. Терапия глюкагоном (табл. 12.3).
4. Фармакологические свойства препаратов, применяемых для лечения гипертиреоза (табл. 12.4).
5. Фармакологические свойства препаратов, применяемых для лечения гипотиреоза (табл. 12.5)
6. Препараты инсулина (табл. 12.6).

^a Материалы данной главы подготовлены следующими авторами: табл. 12.1-12.3 – Gary P. Zaloga, M.D.; табл. 12.4 и 12.5 – Kenneth D. Burman, M.D., Col., M.C.; табл. 12.6-12.10, 12.12 и 12.13 – Gary P. Zaloga, M.D. и Bart Chernow, M.D.; табл. 12.11 – John P. Grant, M.D. и Laurence H. Ross, M.D.

7. Изменения в сыворотке, используемые для дифференциальной диагностики диабетического кетоацидоза (табл. 12.7).
8. Лечение диабетического кетоацидоза (табл. 12.8).
9. Лечение гипергликемического гиперосмолярного некетонемического синдрома (табл. 12.9).
10. Взаимодействие инсулина с другими препаратами (табл. 12.10).
11. Влияние препаратов на результаты определения глюкозы в моче (табл. 12.11).
12. Препараты кальция (табл. 12.12).
13. Магниевые добавки (табл. 12.13).

ТАБЛ. 12.1. Относительная активность вазопрессиновых пептидов

<i>Рецептор</i>	<i>Антидиуретик (V2)</i>	<i>Прессор (V1)</i>
8-Аргинин вазопрессин	100	100
8-Лизин вазопрессин	80	60
1-Дезамино-8- <i>d</i> -аргинин вазопрессин (dДАВП)	1200	0,40

ТАБЛ. 12.2. Аналоги вазопрессина

<i>Препарат</i>	<i>Доза</i>	<i>Продолжительность действия</i>	<i>Форма выпуска</i>
Десмопрессин (dДАВП)	10 мкг интраназально или	12-24 ч	2,5 и 5,0 мл для интраназального применения (100 мкг/мл)
	12 мкг в/в или п/к каждые 12 ч	12-24 ч	Ампулы 1 и 10 мл для в/в или п/к введения (4 мкг/мл)
Водный вазопрессин	1,6-2 мМЕ/кг/ч в/в или 5-10 ЕД п/к каждые 4-6 ч; (детям 3-5 ЕД п/к)	3-6 ч	Питрессин в ампулах по 0,5 и 1,0 мл; (20 ЕД/мл)
		4-8 ч	
Лизин вазопрессин (липрессин)	2-4 ЕД интраназально каждые 4-6 ч	3-6 ч	Флаконы по 5 мл (50 ЕД/мл)

ТАБЛ. 12.3. Терапия глюкагоном

Показания	Доза (мг)	Начало действия	Продолжительность действия	Комментарии ^a
Гипогликемия	1-5 мг п/к, в/м или в/в в виде болюса	< 20 мин	Зависит от гликогена печени	Начинают в/в введение глюкозы; дозу можно повторить
Кардиогенный шок или сердечная недостаточность	1-5 мг в/в в виде болюса каждые 30-60 мин или в/в инфузия 1-10 мг/ч	5-10 мин	20-30 мин для болюса	Используют противорвотные средства; контроль глюкозы и K ⁺
Передозировка β-блокаторов	1-5 мг в/в болюсом каждые 30-60 мин или в/в инфузия 1-10 мг/ч	5-10 мин	20-30 мин для болюса	При необходимости дозу повторяют каждые 30 мин; контроль глюкозы и K ⁺
Мясной завал пищевода	1 мг в/в в виде болюса	5 мин	30 мин	Повторяют каждые 30 мин; затем вводят барий
Дивертикулез	1 мг в/в в виде болюса каждые 4 ч	3-12 ч	2-4 ч	При необходимости повторяют
Мочекаменная или желчно-каменная болезнь	1 мг в/в в виде болюса каждые 4 ч	1-2 ч	2-4 ч	При необходимости повторяют

^a С осторожностью вводить пациентам с предполагаемой феохромоцитомой или инсулиномой.

ТАБЛ. 12.5. Фармакологические свойства препаратов, применяемых для лечения гипотиреоза^a

Препарат	Поддерживающая доза	Побочные эффекты
L-Тироксин	0,075-0,200 мг в день (75-200 мкг)	Провоцирует или усугубляет проявления кардиологических заболеваний (аритмия, стенокардия); может ухудшить течение сахарного диабета и надпочечниковой недостаточности
L-Трийодтиронин	25 мкг 3 или 4 раза в день	Те же

^a Эти рекомендации применимы к обычным амбулаторным пациентам с гипотиреозом; для информации по поводу лечения гипотиреоидной комы обратитесь к гл. 44 *The Pharmacologic Approach to the Critically Ill Patient*, Third Edition.

ТАБЛИЦА 12.4. Фармакологические свойства препаратов, применяемых для лечения гипертиреоза^a

Препарат	Поддерживающая доза	Механизм действия	Побочные эффекты
Обычно применяемые препараты			
Пропилтиоурацил (6-пропил-2-тиоурацил)	50-300 мг внутрь 3 раза в день	Ингибирует синтез тиреоидных гормонов; ингибирует экстратиреоидное превращение Т ₄ в Т ₃ ^b	Кожная сыпь, тошнота, боль в эпигастральной области, агранулоцитоз, гранулоцитопения, гепатит, волчаночноподобный синдром
Метимазол (1-метил-2-меркаптоимидазол)	5-30 мг внутрь 3 раза в день	Ингибирует синтез тиреоидных гормонов	Все вышеперечисленное
d/-Пропранолол или Атенолол ^c	10-80 мг внутрь 4 раза в день 50-100 мг внутрь 1 раз в день	Снижает β-адренергическую активность и помогает устранять симптомы тиреотоксикоза	Сердечно-сосудистые реакции, бронхоспазм, реакции со стороны ЦНС; у пациентов с хронической сердечной недостаточностью или астмой должны применяться с осторожностью
Редко применяемые препараты^d			
Лития карбонат	600 мг внутрь 3 раза в день для получения уровня в крови 0,5-1,3 мэкв/л	Вероятно, снижает тиреоидную секрецию и ингибирует экстратиреоидное превращение Т ₄ в Т ₃	Тремор рук, полиурия, сонливость, атаксия, затуманивание зрения; может вызвать увеличение размеров щитовидной железы, а у некоторых лиц может приводить к гипотиреозу или, реже, к гипертиреозу
Иодиды ^e	5 капель KI внутрь 3 раза в день или 5 капель раствора Люголя внутри 3 раза в день	Снижает тиреоидную секрецию	Паротит или кожная сыпь или сывороточная реакция; длительное применение может приводить к неослабевающей гиперсекреции гормонов щитовидной железы
Натрия иподат ^e	3 г внутрь каждые 2-3 дня или по 1 г ежедневно	Снижает тиреоидную секрецию и экстратиреоидное превращение Т ₄ в Т ₃	Кожная сыпь, агранулоцитоз, патология печени; не следует применять у пациентов с наличием в анамнезе аллергии к препаратам йода

a Врач, назначающий лечение, должен быть хорошо осведомлен о механизмах действия и потенциальных побочных эффектах этих препаратов. Перед их назначением следует внимательно изучить соответствующие руководства и публикации.

b T₄ – *l*-тироксин; T₃ – трийодтиронин.

c Может использоваться любой β-адреноблокатор. *dl*-Пропранолол уже применяется длительный период времени и поэтому ему отдают предпочтение в некоторых необычных обстоятельствах (например, при беременности). С другой стороны, кардиоселективный, с длительным действием блокатор (например, атенолол) может иметь преимущества при проведении стандартного лечения больных с тиреотоксикозом.

d Ни один из этих препаратов не был в достаточной степени изучен при продолжительном лечении гипертиреоза. Как общее правило, эти препараты не должны применяться больше месяца, поскольку пока не исследованы потенциальные осложнения и существует вероятность возникновения резистентного тиреотоксикоза, особенно при приеме йодсодержащих препаратов.

e Насыщенный раствор калия йодида (1 г/мл) содержит 76,4% йода. Пять капель 3 раза в день (из расчета 1 мл – 20 капель) дают около 573 мг йода. Раствор Люголя (125 мг/мл) содержит 5 г йода и 10 г калия йодида в каждом 100 мл. Пять капель 3 раза в день содержат около 94 мг йода в день. В настоящее время предполагается, что антитиреоидное действие иподата связано частично с высвобождением иодидов и частично с действием самой молекулы иподата. Содержит 61,4% йода, поэтому одна доза иподата в 3 г содержит 1842 мг йода. Для целей, изложенных в этой главе, йодид и йод используются взаимозаменяемо.

ТАБЛ. 12.6. Препараты инсулина

Тип инсулина	Действие	Протеин	Пик действия при п/к введении (ч)	Длительность действия при п/к введении (ч)	Способ введения	Концентрация (ЕД/мл)
Простой (кристаллический) ^a	Быстрое	Нет	1-3	5-7	в/в, п/к, в/м	100
Семиленте	Быстрое	Нет	2-4	10-16	п/к	100
НРН ^a	Промежуточное	Протамин	6-14	18-28	п/к	100
Ленте ^a	Промежуточное	Нет	6-14	18-28	п/к	100
Ультраленте ^a	Продолжительное	Нет	18-24	30-40	п/к	100
Протамин-цинк инсулин	Продолжительное	Протамин	18-24	30-40	п/к	100

^a Имеются препараты человеческого инсулина.

ТАБЛ. 12.7. Значение изменений сыворотки крови для дифференциальной диагностики диабетического кетоацидоза

Диагноз	Глюкоза	Кетоны	pH	Анионный промежуток	Натрий	Азот крови и мочи
Диабетический кетоацидоз	3 + ^a (400-800 мг/дл)	3 +	3-	2 +	от N до -	3 + (30-60 мг/дл)
Гипергликемический гиперосмолярный некетонемический синдром	4 + (>600 мг/дл)	от 0 до +	-	N	от N до 3 +	4 + (70-90 мг/дл)
Алкогольный кетоацидоз	от - до + (50-250 мг/дл)	+	+ -	+	+	N
Гиперлактацидемия	N	от 0 до +	3-	+	от N до -	от N до 3 +
Гипогликемия	2-	от 0 до +	N	N	N	N

^a +, 2+, 3+, 4+ — увеличение; -, 2-, 3- — уменьшение; N — норма.

ТАБЛ. 12.8. Лечение диабетического кетоацидоза^a**Жидкости**

Введите 1 л изотонического раствора натрия хлорида при поступлении, затем 1 л через 1 ч, 1 л через 2 ч, затем 150-300 мл/ч. Если уровень натрия в сыворотке поднимается выше 150-155 мэкв/л, переходите к введению 0,5 N изотонического раствора. Если сахар плазмы падает ниже 250 мг/дл, переключайтесь на 5% раствор глюкозы. У пожилых пациентов или больных с заболеванием сердца или почек может потребоваться мониторинг центральной гемодинамики.

Инсулин

Начните с продолжительной в/в инфузии простого инсулина (в изотоническом растворе) 0,5-1,0 ЕД/ч на каждые 100 мг/дл превышения в крови глюкозой уровня 100 мг/дл. Увеличьте скорость инфузии, если уровень глюкозы не снижается на 10% в час. Если глюкоза плазмы снизится до 250 мг/дл, уменьшите в/в инфузию инсулина до 1-3 ЕД/ч и продолжайте, пока не произойдет коррекция ацидоза (glucose «clamp»).

Альтернативный вариант

Первоначально введите простой инсулин в дозе 0,3 ЕД/кг массы в/м или п/к, затем по 5-10 ЕД/ч в/м или п/к; когда уровень глюкозы снизится до 250 мг/дл, продолжайте в/м или п/к инъекции с интервалом 2-4 ч, используя glucose «clamp», до ликвидации ацидоза. Делайте инъекции в дельтовидные мышцы.

Калий

Вводите 20 мэкв/ч; если у пациента олигурия, вводите 5-10 мэкв/ч; если K^+ превышает 6 мэкв/л, прекратите инфузию; если K^+ ниже 4 мэкв/л, увеличьте инфузию. Проводите постоянное ЭКГ-мониторирование.

Фосфор

Внутрь: нейтра-фос 250 мг каждые 6 ч.

В/в: калия фосфат 0,08-0,16 ммоль/кг/6 ч. Определяйте сывороточный уровень фосфора.

Бикарбонат

Если pH артериальной крови < 7,1 или бикарбонат < 5-7 мэкв/л, введите 1/2 ампулы бикарбоната (22 мэкв); если pH < 7,0, введите 1 ампулу бикарбоната (44 мэкв); мониторируйте pH артериальной и венозной крови ежедневно.

Магний

Если уровень магния меньше 1,2 мг/дл, введите:

Внутрь: магния оксид 35 мэкв каждые 6-24 ч.

В/в: $MgSO_4$ или $MgCl_2$ 20-80 мэкв в день.

Мониторируйте сывороточную глюкозу, электролиты, анионы, газовый состав артериальной крови, гемодинамику и состояние сознания.

^a В отечественной клинической практике более распространено выведение больного из кетоацидоза и гиперкетонемической комы по методике «малых доз», изложенной в различных литературных источниках (см. А. Н. Окороков, «Лечение болезней внутренних органов», т. 2.: Витебск, Белмедкнига, 1997) (Прим. ред.).

ТАБЛ. 12.9. Лечение гипергликемического гиперосмолярного некетотического синдрома

Жидкости

Восстановите внутрисосудистый объем с помощью изотонического раствора натрия хлорида, затем введите 2-3 л гипотонического раствора (0,45%) в течение первых 2 ч, а затем на протяжении следующих 12 ч введите половину водного дефицита тела ($0,25 \times$ общую воду организма (кг) + потери с мочой); оставшийся водный дефицит организма восполните за следующие 24 ч. У пожилых пациентов и больных с заболеванием сердца и почек может потребоваться мониторинг центральной гемодинамики.

Инсулин

Начните с в/в инфузии простого инсулина 0,5-1,0 ЕД на каждые 100 мг/дл превышения глюкозой уровня 100 мг/дл (в гипотоническом растворе). Когда сывороточная глюкоза снизится до 250 мг/дл, переключитесь на 5% раствор глюкозы и уменьшите скорость инфузии инсулина до 1-3 ЕД/ч (методика глюкозного зажима). Поддерживайте инфузию на протяжении 24-36 ч. Увеличьте скорость инфузии, если глюкоза не снижается на 10% в час.

Альтернативный вариант

5-7 ЕД простого инсулина в час в/м или п/к; когда глюкоза снизится до 250 мг/дл, продолжайте в/м или п/к инъекции с интервалами 2-4 ч, используя глюкозный зажим.

Калий

Введите 15-20 мэкв/ч; если у пациента олигурия, введите 5-10 мэкв/ч; если K^+ превышает 6 мэкв/л, прекратите инфузию калия; если K^+ ниже 4 мэкв/л, увеличьте скорость инфузии. Используйте постоянное ЭКГ-мониторирование.

Фосфор

Внутрь: нейтро-фос 250 мг каждые 6 ч.

В/в: калия фосфат 0,08-0,16 ммоль/кг/6 ч.

Бикарбонат

Если pH артериальной крови $< 7,1$ или бикарбонат $< 5-7$ мэкв/л, введите $1/2$ ампулы бикарбоната (22 мэкв); если pH $< 7,0$, введите 1 ампулу бикарбоната (44 мэкв); мониторьте pH артериальной и венозной крови ежедневно.

Магний

Если его уровень меньше 1,2 мг/дл, введите:

Внутрь: магния оксида 35 мэкв каждые 6-24 ч.

В/в: $MgSO_4$ или $MgCl_2$ 20-80 мэкв в день.

Мониторьте сывороточную глюкозу, электролиты, анионы, газовый состав артериальной крови, гемодинамику и состояние сознания.

ТАБЛ. 12.10. Взаимодействие инсулина с другими препаратами

Ингибируют секрецию инсулина

Простагландин E
Тиазиды
Фенитоин
Диазоксид
 α -Адреномиметики
 β -Адреноблокаторы
Пентамидин
Верапамил
Соматостатин
Допамин

Подавляют действие инсулина или повышают потребность в инсулине

Глюкокортикоиды
Оральные контрацептивы
L-Аспарагиназа
Гормон роста
Ожирение
Беременность
Инфекция
Гипертиреоз
Гиперадренокортицизм

Стимулируют секрецию инсулина

Сульфонилмочевина
Салицилаты
Фентоламин
Ингибиторы простагландинов
Глюкагон
 β -Адреномиметики

Потенцируют действие инсулина или снижают потребность в инсулине

Сульфонилмочевина
Клонидин
Дикумарол
Тетрацилин
Ингибиторы моноаминоксидазы
Эндотоксин
Снижение массы тела
Физические упражнения
Почечная недостаточность
Пентамидин
Гипотиреоз
Гипоадренокортицизм

ТАБЛ. 12.11. Влияние препаратов на результаты определения глюкозы в моче^{a, b}

Препарат	Влияние на редуцирование меди	Влияние на глюкозооксидазный тест	Диагностическая тактика
Цефалоспорины			
Кефлин			
Кефлекс	Ложноположительное	Нет эффекта	Используйте глюкозо-оксидазный тест
Кефзол, анцеф	(темно-коричневый цвет)		
Кафоцин			
Лоридин			
Витамин С (в больших дозах)	Ложноположительное	Ложноотрицательное	Можно также проводить мониторинг глюкозы крови ^b
Аспирин и другие салицилаты (в очень больших дозах)	Ложноположительное	Ложноотрицательное	Можно также проводить мониторинг глюкозы крови ^b
Альдомет (метилдопа) (в очень больших дозах)	Ложноположительное	Нет эффекта	Используйте глюкозо-оксидазный тест
Бенемид (пробенецид)	Ложноположительное	Нет эффекта	Используйте глюкозо-оксидазный тест
Ахромицин (тетрацилин, только инъекции)	Ложноположительное	Ложноотрицательное	Можно также проводить мониторинг глюкозы крови ^b
Пиридий (феназопиридин)	Нет эффекта	Ложноположительное и ложноотрицательное	Используйте метод редуцирования меди
Хлоромидетин (хлорамфеникол)	Ложноположительное (потенциально)	Нет эффекта	Если есть сомнения, используйте глюкозо-оксидазный тест
Леводопа (в больших дозах)	Ложноположительное	Ложноотрицательное	Можно также проводить мониторинг глюкозы крови ^b

^a Приведено с разрешения Grant JP: *Handbook of Total Parenteral Nutrition*. WB Saunders, Philadelphia, 1980.

^b Примечание: потенциальное влияние на глюкозооксидазный тест (Tes-Tape) может быть исключено тщательным соблюдением условий тестирования. В то время как влияющие вещества будут препятствовать изменению цвета в части бумаги, действительно погруженной в мочу, они не будут препятствовать точным цветовым изменениям поперечной полоски в самой верхней части увлажненного отрезка бумаги. Истинно отрицательным тест считается в том случае, если полоска остается того же цвета, что и остальная часть бумаги, а истинно положительным, когда полоска меняет цвет на один из указанных в карте цветов.

ТАБЛ. 12.12. Препараты кальция

	Доза/форма	Содержание ^a
Парентеральные		
Ca ²⁺ глюконат (10%)	10 мл	93 мг Ca ²⁺ (4,6 мэкв)
Ca ²⁺ глюцептат	5 мл	90 мг Ca ²⁺ (4,5 мэкв)
Ca ²⁺ хлорид (10%)	10 мл	272 мг Ca ²⁺ (13,6 мэкв)
Оральные		
Ca ²⁺ карбонат (например, os-cal 500)	Таблетки	500 мг Ca ²⁺
Ca ²⁺ глюконат	Таблетки	500 мг Ca ²⁺
Ca ²⁺ лактат	Таблетки	650 мг Ca ²⁺
Ca ²⁺ глюбионат (например, нео-калглюкон)	Сироп	115 мг Ca ²⁺ / 5 мл

^a Элементарного Ca²⁺.

ТАБЛ. 12.13. Магниевые добавки^a

Парентеральные		
Mg ²⁺ хлорид 1 г = 118 мг Mg ²⁺ = 9 мэкв	Нагрузочная доза: 1-2 г в/в за 5-10 мин. Поддерживающая: 0,5-2 г/ч в виде инфузии	
Mg ²⁺ сульфат 1 г = 98 мг Mg ²⁺ = 8 мэкв		
Оральные		
Таблетки Mg ²⁺ оксида 1 таблетка = 241 мг Mg ²⁺ = 20 мэкв	20-80 мэкв/день в несколько приемов	
Таблетки Mg ²⁺ глюконата 1 таблетка 500 мг = 27 мг Mg ²⁺ = 2,3 мэкв	20-80 мэкв/день в несколько приемов	

^a 1 мэкв = 0,5 ммоль = 12,3 мг Mg²⁺.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

А

Абактал см. Певфлоксацин

Адалат см. Нифедипин

Аденозин

дозирование

при аритмиях 191

при суправентрикулярной тахикардии 187

побочные эффекты 187, 191

показания 191

эффекты у детей 150

Адреналин см. Эпинефрин

α -Адреноблокаторы, эффекты комбинированной терапии 182

β -Адреноблокаторы

взаимодействие с инсулином 309

выведение 187

дозирование

при гипертензии 178

при суправентрикулярной тахикардии 187

изменения фармакодинамики в критических состояниях 8

коррекция доз

при применении диализа 49-50

при почечной недостаточности 49-50

особенности применения при некоторых состояниях 179

побочные эффекты 187, 216

фармакодинамика 178, 192

при почечной недостаточности 49-50

фармакокинетика 178, 192

при почечной недостаточности 49-50

эффекты комбинированной терапии 182

Адренокортикостероиды, побочные эффекты психические 215

Адренокортикотропный гормон, при рвоте 253

β -Адреномиметики, взаимодействие с инсулином 309

α -Адреномиметики, взаимодействие с инсулином 309

Адриамицин, коррекция доз при заболеваниях печени 94

Азатиоприн

взаимодействие с миорелаксантами 173

побочные эффекты психические 215

Азациитидин, побочные эффекты психические 215

Азидотимидин

дозирование и способ введения 295

механизм действия 287

побочные эффекты 287

психические 215

спектр активности 287

Азитромицин, параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 45

Азлоциллин, объем распределения при почечной недостаточности 39

Азтреонам

биодоступность при интраперитонеальном введении 40

дозирование и способ введения 293

изменение сывороточной концентрации при диализе 293

коррекция доз

при применении диализа 43

при заболеваниях печени 90

при почечной недостаточности 43, 293

максимальная сывороточная концентрация 293

спектр активности 273, 296-297

фармакодинамика при почечной недостаточности 43

фармакокинетика

при заболеваниях печени 90

при почечной недостаточности 43

элиминация 90

Акрихин см. Хинакрин

АКТГ, побочные эффекты психические 215

Активированный уголь, влияние на всасывание 13, 14

Албутерол (*Сальбутамол*)

длительность действия 128

дозирование 129-130

коррекция доз

при применении диализа 62

при почечной недостаточности 62

параметры действия при почечной недостаточности 62

при гиперкалиемии 69

рецепторы 128

способы введения 128-129

форма выпуска 129-130

Алкогольная миопатия, действие миорелаксантов 169

Аллопуринол

влияние на всасывание 15

ингибирование метаболизма 18

коррекция доз

при применении диализа 61

при почечной недостаточности 61

параметры действия при почечной недостаточности 61

Алпразолам

ингибирование метаболизма 19

коррекция доз

- при применении диализа 55
- при почечной недостаточности 55
- параметры действия при почечной недостаточности 55
- Алпренолол, взаимодействие с фенобарбиталом 201
- Алтейс см.* Рамиприл
- Алупент см.* Метапротеренол
- дозирование и форма выпуска 130
- Алфентанил
- ингибирование метаболизма 18
- коррекция доз
 - при применении диализа 58, 64
 - при заболеваниях печени 100
 - при почечной недостаточности 58, 64
- поддерживающая доза 165
- применение для послеоперационного обезболивания 167
- стоимость 165
- фармакодинамика при почечной недостаточности 58, 64
- фармакокинетика
 - при заболеваниях печени 100
 - при почечной недостаточности 58, 64
- элиминация 100
- Алюминия соединения, применение при желудочнокишечных заболеваниях 225
- Амантадин
- активное выделение почками 21
- дозирование и способ введения 295
- коррекция доз
 - при заболеваниях печени 90
 - при почечной недостаточности 295
- максимальная сывороточная концентрация 295
- побочные эффекты психические 216
- спектр активности 296-297
- фармакокинетика при заболеваниях печени 90
- элиминация 90
- Амидопирин см.* Пиразон
- Амикацин
- биодоступность при интраперитонеальном введении 39
- взаимодействие с миорелаксантами 168
- дозирование и способ введения 275-276, 294
- изменение сывороточной концентрации при диализе 294
- коррекция доз
 - при применении диализа 42
 - при заболеваниях печени 90
 - при почечной недостаточности 42, 294
- максимальная сывороточная концентрация 294
- максимальная концентрация для детей 155
- механизм действия 274
- механизмы резистентности 274
- мониторирование уровней в сыворотке крови 275-276
- объем распределения при почечной недостаточности 39
- побочные эффекты 275
- спектр активности 274, 296-297
- фармакодинамика при почечной недостаточности 42
- фармакокинетика
 - при заболеваниях печени 90
 - при почечной недостаточности 42
- элиминация 90
- Амилобарбитал, параметры действия и дозирование при заболеваниях печени 99
- Амилорид
- активное выделение почками 21
- дозирование 67
- коррекция доз
 - при применении диализа 53
 - при почечной недостаточности 53
- место действия 67
- параметры действия при почечной недостаточности 53
- период полувыведения 67
- Аминазин см.* Хлорпромазин
- p*-Аминогиппурат, активное выделение почками 21
- Аминогликозиды 274-276
- активные метаболиты 7
- биодоступность при интраперитонеальном введении 39
- взаимодействие
 - с миорелаксантами 168, 173
 - с циклоспорином 22
- влияние на всасывание 15
- дозирование и способ введения 275-276, 294
- изменение сывороточной концентрации при диализе 294
- коррекция доз
 - при почечной недостаточности 41-42, 294
 - при применении диализа 42
- максимальная сывороточная концентрация 294
- механизмы резистентности 274
- мониторирование уровней в сыворотке крови 7, 275-276
- параметры действия при почечной недостаточности 42
- период полувыведения при почечной недостаточности 41
- побочные эффекты 275
- психические 214
- распределение и элиминация 7, 275
- спектр активности 274-275, 296-297
- фракция дозы, выделяемая в неизменном виде с мочой 156
- эффекты у детей 153
- Аминоглютетимид, побочные эффекты психические 215
- Аминокапроновая к-та, побочные эффекты психические 216
- Аминопирин, взаимодействие с фенобарбиталом 201
- Аминосалициловая к-та
- дозирование и способ введения 254

- побочные эффекты 254-255
- фармакокинетика 254
- Аминофиллин (*Эуфиллин*)
 - взаимодействие с диазепамом 201
 - максимальная концентрация для детей 155
- Амиодарон
 - дозирование при аритмиях 190
 - ингибирование метаболизма 18
 - коррекция доз
 - при применении диализа 51
 - при почечной недостаточности 51
 - параметры действия при почечной недостаточности 51
 - побочные эффекты 190
 - психические 216
 - показания 190
- Амиотрофический боковой склероз, действие миорелаксантов 169, 173
- Амитриптилин
 - взаимодействие с фенобарбиталом 201
 - влияние на всасывание 14
 - ингибирование метаболизма 19
 - коррекция доз
 - при применении диализа 57
 - при почечной недостаточности 57
 - параметры действия при почечной недостаточности 57
- Амлодипин, параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 52
- Аммония хлорид, взаимодействие с фенобарбиталом 201
- Амодиахин, побочные эффекты психические 214
- Ампициллин
 - дозирование и способ введения 293
 - изменение сывороточной концентрации при диализе 293
 - коррекция доз
 - при применении диализа 45
 - при заболеваниях печени 90
 - при почечной недостаточности 45, 293
 - максимальная сывороточная концентрация 293
 - побочные эффекты психические 214
 - спектр активности 296-297
 - фармакодинамика при почечной недостаточности 45
 - фармакокинетика
 - при заболеваниях печени 90
 - при почечной недостаточности 45
 - фракция дозы, выделяемая в неизменном виде с мочой 156
 - элиминация 90
- Ампициллин/сульбактам
 - биодоступность при интраперитонеальном введении 40
 - дозирование и способ введения 293
 - изменение сывороточной концентрации при диализе 293
 - коррекция дозы при почечной недостаточности 293
 - максимальная сывороточная концентрация 293
- Амринон
 - коррекция доз
 - при применении диализа 54
 - при почечной недостаточности 54
 - параметры действия при почечной недостаточности 54
 - приготовление растворов для детей 157
- Амфетамин, элиминация в зависимости от pH мочи 5
- Амфоджел, кислотонейтрализующая способность 256
- Амфотерицин
 - взаимодействие с циклоспорином 22
 - дозирование и способ введения 283, 295
 - изменение сывороточной концентрации при диализе 295
 - коррекция доз
 - при применении диализа 47
 - при почечной недостаточности 47, 295
 - максимальная концентрация для детей 155
 - максимальная сывороточная концентрация 295
 - механизм действия 283-284
 - параметры действия при почечной недостаточности 47
 - побочные эффекты 284
 - психические 214
 - распределение и элиминация 283
 - спектр активности 283, 296-297
 - фракция дозы, выделяемая в неизменном виде с мочой 156
- Анаболические стероиды
 - влияние на печень 89
 - побочные эффекты психические 215
- Аналгезия эпидуральная 167
- Аналгетики
 - дозирование 166
 - коррекция доз при заболеваниях печени 93
 - побочные эффекты психические 214
 - фармакокинетика при заболеваниях печени 93
- Аналгетики наркотические
 - влияние на всасывание 14
 - дозирование 167
 - поддерживающая доза 165
 - коррекция доз
 - при почечной недостаточности 58-59
 - при применении диализа 58-59
 - параметры действия при почечной недостаточности 58-59
 - стоимость 165
- Аналгетики ненаркотические, параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 59
- Анальгин* см. Дипирон
- Антациды
 - взаимодействие
 - с диазепамом 201
 - с фенитоином 200
 - влияние на всасывание 13, 14
 - дозирование и способы ведения 224

- лекарственное взаимодействие 224-225
механизм действия 224
при желудочнокишечных заболеваниях 224-236
- Антелепсин* см. Клоназепам
- Антиагреганты, при ишемических нарушениях мозгового кровообращения 207
- Антиаритмические препараты 189-191
изменения фармакодинамики в критических состояниях 8
коррекция доз
при применении диализа 51-52
при почечной недостаточности 51-52
параметры действия при почечной недостаточности 51-52
побочные эффекты психические 216
- Антибактериальная терапия при неотложных состояниях 288-292
внутрибольничные инфекции 291-292
выбор препаратов 289
комбинирование препаратов 289
концентрация антибиотиков 290
мониторирование сыровоточных концентраций 290
резистентность 291-292
эмпирическая терапия 290-291
- Антибактериальные средства 268-283
- Антибиотики
влияние на всасывание 15
коррекция доз
при применении диализа 42-47
при заболеваниях печени 90-93
при почечной недостаточности 42-47
максимальная концентрация для детей 155
параметры действия при почечной недостаточности 42-47
побочные эффекты психические 214
элиминация 90-93
- Антигипертензивные препараты 177
коррекция доз
при применении диализа 48-51
при почечной недостаточности 48-51
параметры действия при почечной недостаточности 48-51
побочные эффекты психические 216
- Антигистаминные препараты
взаимодействие с фенobarбиталом 201
побочные эффекты психические 215
коррекция доз
при применении диализа 61
при почечной недостаточности 61
параметры действия при почечной недостаточности 61
при рвоте 252-253
- Антидепрессанты
взаимодействие с вальпроевой к-той 203
взаимодействие с фенobarбиталом 201
коррекция доз
при почечной недостаточности 57-58
при применении диализа 57-58
параметры действия при почечной недостаточности 57-58
- Антидиарейные препараты 237-241
- Антикоагулянты
при ишемических нарушениях мозгового кровообращения 207
ингибирование метаболизма 18, 20
индукция метаболизма 17
- Антипирин
взаимодействие с фенитоином 200
ингибирование метаболизма 18
коррекция доз при заболеваниях печени 95
фармакокинетика при заболеваниях печени 95
элиминация 95
- Антипневмоцистные препараты, параметры действия и дозирование 294
- Антипротозойные препараты, параметры действия и дозирование 294
- Антихолинергические препараты
влияние на бронхиальный секрет 137
побочные эффекты психические 215-216
эффекты 209
- Антихолинэстеразные препараты
побочные эффекты 212-213
применение 210, 212-213
- Апаурин* см. Диазепам
- Артериальная гипертензия, применение вазодилататоров 177
- L*-Аспарагиназа
взаимодействие с инсулином 309
побочные эффекты психические 215
- Аспирин* см. Ацетилсалициловая к-та
- Атенолол
влияние на всасывание 13
дозирование 178, 304
коррекция доз
при применении диализа 49
при заболеваниях печени 96
при почечной недостаточности 49
механизм действия 304
побочные эффекты 304
при гипертиреозе 304
фармакодинамика 178, 192
при почечной недостаточности 49
фармакокинетика 178, 192
при заболеваниях печени 96
при почечной недостаточности 49
фракция дозы, выделяемая в неизменном виде с мочой 156
элиминация 96
- Атракурий
активные метаболиты 172
временные параметры действия при интубации 171
дозирование
поддерживающая доза 165
скорость инфузии 171
у детей 158
интубационная доза 167-168, 171
клиренс 172
коррекция доз
при применении диализа 64
при заболеваниях печени 100
при почечной недостаточности 64

- максимальная концентрация для детей 155
- побочные эффекты 168
- применение при ИВЛ 166
- продолжительность действия 168
- стоимость 165
- фармакодинамика при почечной недостаточности 64
- фармакокинетика
 - при заболеваниях печени 100
 - при почечной недостаточности 64
- фракция дозы, выделяемая в неизменном виде с мочой 156
- элиминация 100
- Атрио-вентрикулярная блокада, показания для имплантации водителя сердечного ритма 193
- Атропин
 - влияние на бронхиальный секрет 137
 - длительность действия 132
 - дозирование 132
 - при брадикардии 188
 - побочные эффекты 188, 213
 - применение 210, 213
 - способы введения 132
 - форма выпуска 132
- Ацебутолол
 - дозирование при гипертензии 178
 - коррекция доз
 - при применении диализа 49
 - при почечной недостаточности 49
 - фармакодинамика 178, 192
 - при почечной недостаточности 49
 - фармакокинетика 178, 192
 - при почечной недостаточности 49
- Ацеклидин, параметры действия и применение 212
- Ацетазоламид (*Диакارب*), 67
 - активное выделение почками 21
- Ацетаминофен (*Парацетамол*)
 - влияние на всасывание 14
 - влияние на печень 89
 - ингибирование метаболизма 18, 19
 - индукция метаболизма 16
 - коррекция доз
 - при применении диализа 59
 - при заболеваниях печени 93
 - при почечной недостаточности 59
 - побочные эффекты психические 214
 - фармакодинамика при почечной недостаточности 59
 - фармакокинетика
 - при заболеваниях печени 93
 - при почечной недостаточности 59
 - фракция дозы, выделяемая в неизменном виде с мочой 156
 - элиминация 93
 - эффекты у детей 151-153
- N*-Ацетилпрокаиамид
 - коррекция доз
 - при применении диализа 52
 - при заболеваниях печени 96
 - при почечной недостаточности 52
 - фармакодинамика при почечной недостаточности 52
 - фармакокинетика
 - при заболеваниях печени 96
 - при почечной недостаточности 52
 - элиминация 96
- Ацетилсалициловая к-та (*Аспирин*)
 - влияние на определение глюкозы 310
 - влияние на печень 89
 - коррекция доз
 - при применении диализа 59
 - при почечной недостаточности 59
 - параметры действия при почечной недостаточности 59
- N*-Ацетилцистеин
 - влияние на бронхиальный секрет 137
 - коррекция доз
 - при применении диализа 64
 - при почечной недостаточности 64
 - параметры действия при почечной недостаточности 64
- Ацетогексамид, параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 63
- Ацидоз, действие миорелаксантов 173
- Ацикловир
 - биодоступность при интраперитонеальном введении 40
 - взаимодействие с циклоспорином 22
 - дозирование и способ введения 295
 - изменение сывороточной концентрации при диализе 295
 - коррекция доз
 - при применении диализа 48
 - при почечной недостаточности 41, 48, 295
 - максимальная сывороточная концентрация 295
 - максимальная концентрация для детей 155
 - механизм действия 286
 - параметры действия при почечной недостаточности 48
 - период полувыведения при почечной недостаточности 41
 - побочные эффекты 286
 - психические 215
 - резистентность 286
 - спектр активности 286, 296-297
 - фракция дозы, выделяемая в неизменном виде с мочой 156
 - элиминация 286
- Ацилированный плазминоген/стрептокиназа активаторный комплекс, дозирование при инфаркте миокарда 196
- Б
- Баклофен, побочные эффекты психические 216
- Барбитураты
 - взаимодействие с вальпроевой к-той 203
 - влияние гемосорбции 5
 - коррекция доз
 - при применении диализа 55
 - при почечной недостаточности 55

- параметры действия при почечной недостаточности 55
 побочные эффекты психические 214
- Беназеприл**
 суточная доза 181
 коррекция доз
 при применении диализа 49
 при почечной недостаточности 49
 параметры действия при почечной недостаточности 49, 181
- Бендрофлуметизид**, дозирование 68
- Бензилпенициллин* см. Пенициллин G
- Бензодиазепины**
 влияние на всасывание 14
 ингибирование метаболизма 18, 19
 коррекция доз
 при применении диализа 55-56
 при почечной недостаточности 55-56
 применение 202
 фармакодинамика 202
 при почечной недостаточности 55-56
 фармакокинетика 165, 202
 при почечной недостаточности 55-56
- Бензтиазид**, дозирование 68
- Беротек* см. Фенотерол 131
- Бетаксолол** 178
- Бетаметазон**, параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 62
- Бетанехол**
 дозирование 243
 побочные эффекты 212, 243
 применение 212
 при желудочнокишечных заболеваниях 242-243
 противопоказания 243
 фармакокинетика 242
- Биодоступность** 2
- Бисакодил** 259
 при запорах 251
- Бисгидроксикумарин** (*Синкумар*)
 взаимодействие с фенобарбиталом 201
 влияние на всасывание 13, 14
 ингибирование метаболизма 18
- Битолтерол**
 длительность действия 128
 дозирование 131
 рецепторы 128
 способы введения 128
 форма выпуска 131
- Блеомицин**
 коррекция доз при заболеваниях печени 94
 побочные эффекты психические 215
 фармакокинетика при заболеваниях печени 94
 элиминация 94
- Блокардрен* см. Тимолол
- Блокаторы кальциевых каналов**
 взаимодействие
 с карбамазепином 199
 с миорелаксантами 173
 выведение 187
 дозирование при суправентрикулярной тахикардии 187
- изменения фармакодинамики в критических состояниях 9
 ингибирование метаболизма 18
 коррекция доз
 при применении диализа 52-53
 при почечной недостаточности 52-53
 побочные эффекты 187
 психические 216
 фармакодинамика и фармакокинетика при почечной недостаточности 52-53
 эффекты комбинированной терапии 182
- Блокаторы H₂ рецепторов** 230-236
 активные метаболиты 7
 влияние на всасывание 14
 ингибирование метаболизма 19
 мониторинг 7
 элиминация 7
 механизм действия 230
- Брадикардия**, лечение 188
- Бретаур* см. Тербуталин 131
- Бретилий**
 дозирование при аритмиях 190
 коррекция доз
 при применении диализа 51
 при почечной недостаточности 51
 параметры действия при почечной недостаточности 51
 побочные эффекты 190
 показания 190
 максимальная концентрация для детей 155
 объем распределения при почечной недостаточности 39
- Бретин* см. Тербуталин 131
- Бромкриптин**
 влияние на всасывание 15
 побочные эффекты психические 216
- Бронкозол* см. Изозтарин 130
- Бронкометер* см. Изозтарин 130
- Бронходилататоры**, параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 62
- Буметанид**
 дозирование 67
 коррекция доз
 при применении диализа 53
 при заболеваниях печени 98
 при почечной недостаточности 53
 место действия 67
 период полувыведения 67
 фармакодинамика при почечной недостаточности 53
 фармакокинетика
 при заболеваниях печени 98
 при почечной недостаточности 53
 элиминация 98
- Бупропион**, побочные эффекты психические 216
- Бутадион* см. Фенилбутазон
- Буторфанол**, параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 58

- Бушпирон, параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 56
- В**
- Вазодилататоры**
изменения фармакодинамики в критических состояниях 10
классификация 194
коррекция доз
при применении диализа 50
при почечной недостаточности 50
механизмы действия 194
параметры действия при почечной недостаточности 50
при сердечно-сосудистых заболеваниях 176-177
эффекты комбинированной терапии 182
- Вазопрессин**
аналоги 258, 302
дозирование и способы ведения 246, 258, 302
механизм действия 246
побочные эффекты 246-247
при желудочно-кишечных кровотечениях 246-247
продолжительность действия 258, 302
форма выпуска 258, 302
- Вазопрессиновые пептиды, относительная активность и рецепторы 302**
- Вазотек** см. Эналаприл
- Вальпроевая к-та (Конвульсофин)**
активные метаболиты 6
взаимодействие
с диазепамом 201
с карбамазепином 199
с фенобарбиталом 201
с фенитоином 200
с циклоспорином 22
влияние на всасывание 14
влияние на связывание с белками 16
ингибирование метаболизма 20
индукция метаболизма 17
коррекция доз при заболеваниях печени 94
лекарственное взаимодействие 203
мониторирование 6
фармакокинетика при заболеваниях печени 94
элиминация 6, 94
эффекты у детей 150
- Ванкомицин**
активные метаболиты 7
биодоступность при интраперитонеальном введении 40
дозирование и способ введения 294
изменение сывороточной концентрации при диализе 294
коррекция доз
при заболеваниях печени 90
при почечной недостаточности 41, 45, 294
при применении диализа 45
максимальная концентрация для детей 155
максимальная сывороточная концентрация 294
мониторирование 7
объем распределения при почечной недостаточности 39
период полувыведения при почечной недостаточности 41
побочные эффекты 279
распределение и элиминация 279
спектр активности 279, 296-297
фармакодинамика при почечной недостаточности 45
фармакокинетика
при заболеваниях печени 90
при почечной недостаточности 45
фракция дозы, выделяемая в неизменном виде с мочой 156
элиминация 7, 90
- Варфарин**
взаимодействие
с карбамазепином 199
с фенитоином 200
с фенобарбиталом 201
с циклоспорином 22
влияние на всасывание 14
изменения фармакодинамики в критических состояниях 9
ингибирование метаболизма 18-20
коррекция доз
при применении диализа 60
при заболеваниях печени 101
при почечной недостаточности 60
фармакодинамика при почечной недостаточности 60
фармакокинетика
при заболеваниях печени 101
при почечной недостаточности 60
элиминация 101
- Векуроний**
активные метаболиты 7, 172
временные параметры действия при интубации 171
дозирование
поддерживающая доза 165
скорость инфузии 171
у детей 158
интубационная доза 167-168, 171
клиренс 172
коррекция доз
при почечной недостаточности 65
при применении диализа 65
максимальная концентрация для детей 155
мониторирование 7
параметры действия при почечной недостаточности 65
побочные эффекты 168
применение при ИВЛ 166
продолжительность действия 168
стоимость 165
фракция дозы, выделяемая в неизменном виде с мочой 156
элиминация 7

- Вентер* см. Сукралфат
Вентолин см. Албутерол 130
 Верапамил
 взаимодействие
 с инсулином 309
 с циклоспорином 22
 влияние на всасывание 15
 дозирование
 при аритмиях 191
 при суправентрикулярной тахикардии 187
 суточная доза 180
 ингибирование метаболизма 18
 индукция метаболизма 17
 коррекция доз
 при применении диализа 53
 при заболеваниях печени 96
 при почечной недостаточности 53
 побочные эффекты 187, 191
 психические 216
 показания 191
 фармакодинамика 180
 при почечной недостаточности 53
 фармакокинетика 180
 при заболеваниях печени 96
 при почечной недостаточности 53
 элиминация 96
 эффекты у детей 149
 Взаимодействие лекарств 11-22
 влияние на всасывание 13-15
 влияние на желудочнокишечную флору 15
 влияние на слизистую желудочнокишечного тракта 15
 изменение желудочного рН 14
 изменения желудочнокишечной моторики 14
 изменения пресистемного метаболизма 15
 физико-химическое взаимодействие 13
 вытеснение из связи с белками 16
 ингибирование метаболизма 18
 индукция метаболизма 16-20
 почечная экскреция 21
 с циклоспорином 22
 типы взаимодействия 12
Вибрамицин см. Доксициклин
 Вигабатрин, индукция метаболизма 17
 Видарабин 287
 максимальная концентрация для детей 155
 Винбластин, побочные эффекты психические 215
 Винкристин, побочные эффекты психические 215
Вискен см. Пиндолол
 Висмута салицилат, параметры действия и дозирование 239
 Витамин А, побочные эффекты психические 215
 Витамины В (комплекс), побочные эффекты психические 216
 Витамин С, влияние на определение глюкозы 310
 Витамин D
 взаимодействие
 с фенитоином 200
 с фенобарбиталом 201
 побочные эффекты психические 216
 Внутримозговые гематомы
 контроль артериального давления 208
 начальное ведение 208
 Внутричерепная гипертензия
 коррекция с учетом объема внутричерепных компонентов 220
 стратегия контроля 217
 этиологические факторы 217
 Внутричерепное давление, зависимость от объема внутричерепных компонентов 219
 Временной интервал между дозами 2
 Г
 Гавискон, кислотонейтрализующая способность 256
 Галламин
 интубационная доза 167
 коррекция доз
 при применении диализа 64
 при почечной недостаточности 64
 параметры действия при почечной недостаточности 64
 Галоперидол
 активные метаболиты 7
 взаимодействие
 с карбамазепином 199
 с фенитоином 200
 ингибирование метаболизма 19
 индукция метаболизма 17
 коррекция доз
 при применении диализа 57
 при почечной недостаточности 57
 мониторирование 7
 параметры действия при почечной недостаточности 57
 элиминация 7
 Галотан (*Фторотан*)
 взаимодействие с фенитоином 200
 побочные эффекты психические 216
 эффекты у детей 151-152
 Ганглиоблокаторы, побочные эффекты психические 216
 Ганцикловир
 взаимодействие с циклоспорином 22
 дозирование и способ введения 295
 коррекция доз
 при применении диализа 48
 при заболеваниях печени 90
 при почечной недостаточности 48, 295
 механизм действия 286
 побочные эффекты психические 215
 побочные эффекты 286
 резистентность 286
 спектр активности 286
 фармакодинамика при почечной недостаточности 48
 фармакокинетика
 при заболеваниях печени 90

- при почечной недостаточности 48
 - фракция дозы, выделяемая в неизменном виде с мочой 156
 - элиминация 90
 - Гексаметилентетрамин, побочные эффекты психические 215
 - Гексамидин* см. Примидон
 - Гексобарбитал, параметры действия и дозирование при заболеваниях печени 99
 - Гелусин, кислотонейтрализующая способность 256
 - Гентамицин
 - биодоступность при интраперитонеальном введении 39
 - взаимодействие с миорелаксантами 168
 - дозирование и способ введения 275, 294
 - изменение сывороточной концентрации при диализе 294
 - коррекция доз
 - при применении диализа 42
 - при заболеваниях печени 90
 - при почечной недостаточности 42, 294
 - максимальная сывороточная концентрация 294
 - максимальная концентрация для детей 155
 - механизм действия 274
 - механизмы резистентности 274
 - мониторирование уровней в сыворотке крови 275-276
 - объем распределения 42
 - при почечной недостаточности 39
 - побочные эффекты 275
 - спектр активности 274
 - фармакодинамика при почечной недостаточности 42
 - фармакокинетика
 - при заболеваниях печени 90
 - при почечной недостаточности 42
 - элиминация 90
 - Гепарин
 - активное выделение почками 21
 - влияние на связывание с белками 16
 - коррекция доз
 - при применении диализа 59
 - при почечной недостаточности 59
 - параметры действия при почечной недостаточности 59
 - Гидантоины, побочные эффекты психические 214
 - Гидралазин
 - временные параметры эффекта 184
 - дозирование при неотложной антигипертензивной терапии 184
 - коррекция доз
 - при применении диализа 50
 - при почечной недостаточности 50
 - параметры действия при почечной недостаточности 50
 - побочные эффекты психические 216
 - Гидрокортизон
 - длительность действия 136
 - дозирование при бронхиальной астме 137
 - коррекция доз
 - при применении диализа 62
 - при почечной недостаточности 62
 - фармакодинамика 136
 - при почечной недостаточности 62
 - фармакокинетика при почечной недостаточности 62
- Гидроксизин, параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 61
 - Гидроморфон, дозирование 166
 - Гидрофлуметиазид, дозирование 68
 - Гидрохлортиазид
 - дозирование 68
 - коррекция доз
 - при применении диализа 54
 - при заболеваниях печени 98
 - при почечной недостаточности 54
 - побочные эффекты психические 216
 - фармакодинамика при почечной недостаточности 54
 - фармакокинетика
 - при заболеваниях печени 98
 - при почечной недостаточности 54
 - элиминация 98
 - Гипергликемический гиперосмолярный некетонемический синдром, лечение 308
 - Гиперкалиемия
 - действие миорелаксантов 170, 173
 - лечение 69
 - Гиперкальциемия, действие миорелаксантов 173
 - Гиперлактацидемия, дифференциальный диагноз 306
 - Гипертонические кризы, причины 183
 - Гипогликемия
 - дифференциальный диагноз 306
 - применение глюкагона 303
 - Гипокалиемия, действие миорелаксантов 170, 173
 - Гипокальциемия, действие миорелаксантов 173
 - Гипотермия, действие миорелаксантов 173
 - Гипотиреоз, лечение 303
 - Гипотиреоидная миопатия, действие миорелаксантов 169
 - Глибурид (*Манинил*)
 - ингибирование метаболизма 19
 - параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 63
 - Гликозиды
 - влияние гемосорбции 5
 - параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 53
 - Гликопирролат
 - влияние на бронхиальный секрет 137
 - длительность действия 132
 - дозирование и способы введения 132
 - побочные эффекты 213
 - применение 213
 - форма выпуска 132
 - эффекты 210

- Глипизид
ингибирование метаболизма 19
параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 63
- Глипрессин, при желудочнокишечных кровотечениях 247
- Глитутетимид, влияние гемосорбции 5
- Глицерин
при запорах 250
параметры действия 259
- Глюкагон
взаимодействие с инсулином 309
параметры действия и дозирование 303
- Глюкоза* (Декстро́за)
при гиперкалиемии 69
- Глютетимид, индукция метаболизма 17
- Гормональные средства, побочные эффекты психические 215
- Гризеофульвин
взаимодействие с фенобарбиталом 201
индукция метаболизма 17
побочные эффекты психические 214
- Гуанабенз, параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 48
- Гуанетидин, побочные эффекты психические 216
- Д**
- Дакарбазин, побочные эффекты психические 215
- Далацин* см. Клиндамицин
- Дантролен, взаимодействие с миорелаксантами 173
- Дапсон
активное выделение почками 21
индукция метаболизма 16
побочные эффекты психические 214
- Даптомицин 279
- Дезипрамин
ингибирование метаболизма 19, 20
параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 57
- Дезоксирибонуклеаза, влияние на бронхальный секрет 137
- Дексаметазон
взаимодействие с фенобарбиталом 201
длительность действия 136
коррекция доз
при применении диализа 62
при заболеваниях печени 95
при почечной недостаточности 62
при рвоте 253
фармакодинамика 136
при почечной недостаточности 62
фармакокинетика
при заболеваниях печени 95
при почечной недостаточности 62
элиминация 95
- Дексметилсуксимид, влияние гемосорбции 5
- Декстро́за* (*Глюко́за*)
- Декстрометорфан, ингибирование метаболизма 18
- Делагил* см. Хлорохин
- Демерол* см. Меперидин
- Депакин* см. Вальпроевая к-та
- Дерматомиозит, действие миорелаксантов 169
- Десмопрессин 258, 302
- Диазепам (*Реланиум*, *Седуксен*, *Сибазон*)
активные метаболиты 7
взаимодействие с фенитоином 200
влияние на связывание с белками 16
ингибирование метаболизма 18-20
индукция метаболизма 16
коррекция доз
при применении диализа 56
при заболеваниях печени 99
при почечной недостаточности 56
лекарственное взаимодействие 201
мониторирование 7
поддерживающая доза 165
применение 202
при ИВЛ 166
стоимость 165
фармакодинамика 202
при почечной недостаточности 56
фармакокинетика 165, 202
при заболеваниях печени 99
при почечной недостаточности 56
элиминация 7, 99
- Диазоксид
взаимодействие с инсулином 309
влияние на связывание с белками 16
временные параметры эффекта 184
коррекция доз
при применении диализа 50
при почечной недостаточности 50
неотложная антигипертензивная терапия 184
фармакодинамика при почечной недостаточности 50
фармакокинетика при почечной недостаточности 50
- Диакарб* см. Ацетазоламид
при внутричерепной гипертензии 220
- Дивертикулез, применение глюкагона 303
- Дигидробензперидол (*Дроперидол*)
- Дигидропиридин, ингибирование метаболизма 18
- Дигиталис, побочные эффекты психические 216
- Дигитоксин
взаимодействие
с фенитоином 200
с фенобарбиталом 201
влияние на всасывание 13
ингибирование метаболизма 18, 20
индукция метаболизма 16
коррекция доз
при применении диализа 53
при заболеваниях печени 96
при почечной недостаточности 53
фармакодинамика при почечной недостаточности 53
фармакокинетика
при заболеваниях печени 96

- при почечной недостаточности 53
- элиминация 96
- Дигоксин
 - активные метаболиты 6
 - взаимодействие
 - с диазепамом 201
 - с циклоспорином 22
 - влияние на всасывание 13-15
 - дозирование
 - при аритмиях 191
 - при суправентрикулярной тахикардии 187
 - изменения фармакодинамики в критических состояниях 8
 - ингибирование метаболизма 18, 20
 - индукция метаболизма 16
 - коррекция доз
 - при применении диализа 53
 - при заболеваниях печени 96
 - при почечной недостаточности 41, 53
 - мониторирование 6
 - объем распределения при почечной недостаточности 39
 - период полувыведения при почечной недостаточности 41
 - побочные эффекты 187, 191
 - показания 191
 - фармакодинамика при почечной недостаточности 53
 - фармакокинетика
 - при заболеваниях печени 96
 - при почечной недостаточности 4, 53
 - фракция дозы, выделяемая в неизменном виде с мочой 156
 - элиминация 6, 96
 - эффекты у детей 153-154
- Диданозин, побочные эффекты психические 215
- Дидеоксинозин 287
 - дозирование и способ введения 295
- Дидеоксицитидин 287
- Дизопирамид
 - влияние гемосорбции 5
 - дозирование при аритмиях 189
 - индукция метаболизма 17
 - коррекция доз
 - при применении диализа 51
 - при заболеваниях печени 96
 - при почечной недостаточности 51
 - побочные эффекты 189
 - психические 216
 - показания 189
 - фармакодинамика при почечной недостаточности 51
 - фармакокинетика
 - при заболеваниях печени 96
 - при почечной недостаточности 51
 - элиминация 96
- Диклосациллин, объем распределения при почечной недостаточности 39
- Дикумарол
 - взаимодействие
 - с вальпроевой к-той 203
 - с инсулином 309
 - с фенитоином 200
 - с фенобарбиталом 201
- Дилаудид* см. Гидроморфон
- Дилевалол, дозирование, параметры действия 178
- Дилтиазем
 - взаимодействие с циклоспорином 22
 - дозирование
 - при аритмиях 191
 - при суправентрикулярной тахикардии 187
 - суточная доза 180
 - ингибирование метаболизма 18
 - коррекция доз
 - при применении диализа 52
 - при почечной недостаточности 52
 - побочные эффекты 187, 191
 - психические 216
 - показания 191
 - фармакодинамика 180
 - при почечной недостаточности 52
 - фармакокинетика 180
 - при почечной недостаточности 52
- Димедрол* см. Дифенгидрамин
- Динацирк* см. Исрадипин
- Диоксид, взаимодействие с фенитоином 200
- Дипиридамо́л, параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 59
- Дипирон (*Анальгин*)
 - взаимодействие с фенобарбиталом 201
- Дипразин* см. Прометазин
- Дипрофиллин* см. Дифиллин
- Дисульфирам (*Тетурам*)
 - взаимодействие
 - с диазепамом 201
 - с фенитоином 200
 - ингибирование метаболизма 18
 - побочные эффекты психические 216
- Диуретики 67
 - влияние на печень 89
 - изменения фармакодинамики в критических состояниях 9
 - коррекция доз
 - при применении диализа 53-54
 - при заболеваниях печени 98-99
 - при почечной недостаточности 53-54
 - фармакодинамика при почечной недостаточности 53-54
 - фармакокинетика
 - при заболеваниях печени 98-99
 - при почечной недостаточности 53-54
 - элиминация 98-99
- Диуретики петлевые, активное выделение почками 21
- Диуретики тиазидовые
 - активное выделение почками 21
 - взаимодействие с инсулином 309
 - дозирование 67-68
 - место действия 67
 - период полувыведения 67
 - эффекты комбинированной терапии 182
- Дифенгидрамин (*Димедрол*)

- коррекция доз
 - при применении диализа 61
 - при заболеваниях печени 101
 - при почечной недостаточности 61
- максимальная концентрация для детей 155
- фармакодинамика при почечной недостаточности 61
- фармакокинетика
 - при заболеваниях печени 101
 - при почечной недостаточности 61
- элиминация 101
- Дифенилгидантоин, параметры действия и дозирование при заболеваниях печени 95
- Дифенин* см. Фенитоин
- Дифеноксилат
 - параметры действия и дозирование 238
 - побочные эффекты психические 216
- Дифиллин (*Дипрофиллин*)
 - активное выделение почками 21
 - параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 62
- Дифлунизал
 - влияние на всасывание 13
 - индукция метаболизма 16
- Диэтилтолуамид, побочные эффекты психические 216
- Добутамин
 - коррекция доз
 - при применении диализа 55
 - при почечной недостаточности 55
 - максимальная концентрация для детей 155
 - параметры действия при почечной недостаточности 55
 - приготовление растворов 195
 - для детей 157
- Доксазозин, параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 48
- Доксакурий
 - активные метаболиты 172
 - временные параметры действия при интубации 171
 - дозирование
 - интубационная доза 167, 171
 - скорость инфузии 171
 - клиренс 172
 - коррекция доз при заболеваниях печени 101
 - побочные эффекты 168
 - фармакокинетика при заболеваниях печени 101
 - элиминация 101
- Доксепин
 - ингибирование метаболизма 20
 - параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 57
- Доксициклин (*Вибрамицин*)
 - взаимодействие
 - с карбамазепином 199
 - с фенитоином 200
 - с фенобарбиталом 201
 - индукция метаболизма 17
 - коррекция доз
 - при применении диализа 46
 - при заболеваниях печени 90
 - при почечной недостаточности 46
 - фармакодинамика при почечной недостаточности 46
 - фармакокинетика
 - при заболеваниях печени 90
 - при почечной недостаточности 46
 - элиминация 90
- Доксорубицин
 - взаимодействие с циклоспорином 22
 - ингибирование метаболизма 18
- Докузат 259
 - при запорах 252
- Долофин* см. Метадон
- Домперидон (*Мотилиум*)
 - дозирование 244
 - побочные реакции 244
 - при желудочнокишечных заболеваниях 243-244
 - фармакокинетика 243
- Допамин (*Допмин, Дофамин*)
 - взаимодействие с инсулином 309
 - дозирование при почечной недостаточности 66
 - изменения фармакодинамики в критических состояниях 8, 9
 - инотропный эффект 149
 - коррекция доз
 - при применении диализа 55
 - при почечной недостаточности 55
 - максимальная концентрация для детей 155
 - параметры действия при почечной недостаточности 55
 - приготовление растворов 195
 - для детей 157
- Допегит* см. Метилдопа
- Допмин* см. Допамин
- Дофамин* см. Допамин
- Дроперидол* см. Дигидробензперидол
- Ж
- Железо, влияние на всасывание 13
- Желудочнокишечные заболевания, фармакотерапия 223-255
- Желчнокаменная болезнь, применение глюкагона 303
- З
- Заболевания легких 113-127
 - бронхиальная астма 113-114
 - легочная гипертензия 118-120
 - аналептические препараты 126
 - муколитические средства 120-121
 - простагландины 124-125
 - сурфактант 121-124
 - респираторный дистресс-синдром взрослых 115-117
 - хронические обструктивные заболевания легких 114-115
- Заболевания печени

- печеночная недостаточность 73
фармакокинетика 76-83
биодоступность 80
взаимодействие лекарств 86
влияние патологии 83-87
классы медикаментов 81-83
клиренс 79, 81
метаболизм 83
объем распределения 77
период полувыведения 78
свободная фракция препарата в крови 80
связывание с белками плазмы 77, 82
способы назначения медикаментов 84
тяжесть поражения печени 86
элиминация 79, 83
фармакотерапия, коррекция дозировок 87-89, 103
функции печени 73-75
функция почек при заболеваниях печени 76
цирроз печени
кровоток 75-76
структура печеночной ткани 75-76
Зестрил см. Лизиноприл
Зидовудин
ингибирование метаболизма 20
параметры действия и дозирование при заболеваниях печени 90
- И**
Ибупрофен
коррекция доз при заболеваниях печени 95
побочные эффекты психические 214
фармакокинетика при заболеваниях печени 95
элиминация 95
Изадрин см. Изопротеренол
Изониазид
взаимодействие
с карбамазепином 199
с фенитоином 200
с фенобарбиталом 201
влияние на всасывание 13, 14
дозирование и способ введения 294
изменение сывороточной концентрации при диализе 294
ингибирование метаболизма 19
коррекция доз
при применении диализа 43
при заболеваниях печени 90
при почечной недостаточности 43, 294
максимальная сывороточная концентрация 294
механизм действия 281-282
объем распределения при почечной недостаточности 39
побочные эффекты 281-282
психические 214
распределение и элиминация 90, 281
резистентность 281
спектр активности 296-297
фармакодинамика при почечной недостаточности 43
фармакокинетика
при заболеваниях печени 90
при почечной недостаточности 43
эффекты у детей 151-152
Изопротеренол (*Изадрин*)
длительность действия 128
дозирование и способы введения 128-130
при брадикардии 188
побочные эффекты 188
приготовление растворов 195
для детей 157
рецепторы 128
форма выпуска 129-130
Изонтин см. Верапамил
Изосорбид, параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 50
Изоэтарин
длительность действия 128
дозирование 130
рецепторы 128
способы введения 128
форма выпуска 130
Изупрел см. Изопротеренол
дозирование и форма выпуска 130
Имипенем
коррекция доз
при применении диализа 43
при заболеваниях печени 91
при почечной недостаточности 43
спектр активности 273
фармакодинамика при почечной недостаточности 43
фармакокинетика
при заболеваниях печени 91
при почечной недостаточности 43
элиминация 91
Имипенем/циластатин
биодоступность при интраперитонеальном введении 40
взаимодействие с циклоспорином 22
дозирование и способ введения 293
изменение сывороточной концентрации при диализе 293
коррекция дозы при почечной недостаточности 293
максимальная сывороточная концентрация 293
максимальная концентрация для детей 155
фракция дозы, выделяемая в неизменном виде с мочой 156
Имипрамин
взаимодействие
с фенитоином 200
с фенобарбиталом 201
влияние на всасывание 15
ингибирование метаболизма 19, 20
коррекция доз
при применении диализа 57
при почечной недостаточности 57
параметры действия при почечной недо-

- статочности 57
 - Имодиум* см. Лоперамид
 - Ингибиторы АПФ 181
 - изменения фармакодинамики в критических состояниях 10
 - коррекция доз
 - при применении диализа 49
 - при почечной недостаточности 49
 - суточная доза 181
 - фармакодинамика при почечной недостаточности 49
 - фармакокинетика 181
 - при почечной недостаточности 49
 - эффекты комбинированной терапии 182
 - Ингибиторы карбоангидразы, побочные эффекты психические 216
 - Ингибиторы МАО
 - взаимодействие
 - с вальпроевой к-той 203
 - с инсулином 309
 - с фенобарбиталом 201
 - Ингибиторы простагландинов, взаимодействие с инсулином 309
 - Индапамид
 - параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 54, 68
 - Индерал* см. Пропранолол
 - Индометацин
 - взаимодействие с циклоспорином 22
 - влияние на печень 89
 - ингибирование метаболизма 20
 - коррекция доз при заболеваниях печени 95
 - побочные эффекты психические 214
 - фармакокинетика при заболеваниях печени 95
 - элиминация 95
 - Инотропные препараты
 - максимальная концентрация для детей 155
 - приготовление растворов для детей 157
 - Инсулин
 - изменения фармакодинамики в критических состояниях 9
 - концентрация 306
 - коррекция доз
 - при применении диализа 63
 - при почечной недостаточности 63
 - лекарственное взаимодействие 309
 - препараты 306
 - при гипергликемическом гиперосмолярном некетонемическом синдроме 308
 - при гиперкалиемии 69
 - при диабетическом кетоацидозе 307
 - способы введения 306
 - фармакодинамика 306
 - при почечной недостаточности 63
 - фармакокинетика при почечной недостаточности 63
 - Инсульт
 - ишемический, этиологические факторы 206
 - кардиогенный эмболический, ведение 205
 - Интерлейкин-2, побочные эффекты психические 215
 - Интерферон, побочные эффекты психические 215
 - Интраконазол 285
 - параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 47
 - Инфаркт миокарда
 - применение вазодилататоров 177
 - показания для имплантации водителя сердечного ритма 193
 - Инфекции мочевых путей, выбор анти-микробных препаратов 296
 - Инфекционные заболевания, фармакотерапия 267-292
 - Инфрасурф, дозирование 158
 - Иодиды 304
 - Ипратропий
 - влияние на бронхиальный секрет 137
 - длительность действия 132
 - дозирование и способы введения 132
 - коррекция доз
 - при применении диализа 62
 - при почечной недостаточности 62
 - параметры действия при почечной недостаточности 62
 - форма выпуска 132
 - Исрадипин
 - коррекция доз
 - при применении диализа 53
 - при заболеваниях печени 96
 - при почечной недостаточности 53
 - суточная доза 180
 - фармакодинамика 180
 - при почечной недостаточности 53
 - фармакокинетика 180
 - при заболеваниях печени 96
 - при почечной недостаточности 53
 - элиминация 96
 - Ифосфамид, побочные эффекты психические 215
- К**
- Кайексалат, при гиперкалиемии 69
 - Калан* см. Верапамил
 - Калий
 - при гипергликемическом гиперосмолярном некетонемическом синдроме 308
 - при диабетическом кетоацидозе 307
 - Калимин* см. Пиридостигмин
 - Кальция препараты 311
 - взаимодействие с фенитоином 200
 - при гиперкалиемии 69
 - побочные эффекты 226
 - при желудочнокишечных заболеваниях 225-226
 - Канамидин
 - взаимодействие с миорелаксантами 168
 - коррекция доз при заболеваниях печени 91
 - максимальная концентрация для детей 155

- фармакокинетика при заболеваниях печени 91
- элиминация 91
- Каннабиноиды, при рвоте 253
- Каолин-пектин, влияние на всасывание 13
- Каопектат, при диарее 239
- Капотен* см. Каптоприл
- Каптоприл
 - активное выделение почками 21
 - влияние на всасывание 13
 - временные параметры эффекта 186
 - коррекция доз
 - при применении диализа 49
 - при заболеваниях печени 96
 - при почечной недостаточности 49
 - неотложная антигипертензивная терапия 186
 - побочные эффекты психические 216
 - суточная доза 181
 - фармакодинамика при почечной недостаточности 49
 - фармакокинетика 181
 - при заболеваниях печени 96
 - при почечной недостаточности 49
 - элиминация 96
- Карбамазепин (*Тегретол*, *Финлепсин*)
 - взаимодействие
 - с вальпроевой к-той 203
 - с миорелаксантами 173
 - с фенитоином 200
 - с фенобарбиталом 201
 - с циклоспорином 22
 - ингибирование метаболизма 18-20
 - индукция метаболизма 16, 17
 - коррекция доз
 - при применении диализа 60
 - при заболеваниях печени 95
 - при почечной недостаточности 60
 - лекарственное взаимодействие 199
 - фармакодинамика при почечной недостаточности 60
 - фармакокинетика
 - при заболеваниях печени 95
 - при почечной недостаточности 60
 - элиминация 95
- Карбапенемы 273
 - коррекция доз
 - при применении диализа 43
 - при почечной недостаточности 43
 - параметры действия при почечной недостаточности 43
 - спектр активности 273
- Карбахол, применение и побочные эффекты 212
- Карбенициллин
 - дозирование и способ введения 293
 - изменение сывороточной концентрации при диализе 293
 - коррекция доз
 - при заболеваниях печени 91
 - при почечной недостаточности 293
 - максимальная сывороточная концентрация 293
- спектр активности 296-297
- фармакокинетика при заболеваниях печени 91
- элиминация 91
- Карбидопа, побочные эффекты психические 216
- Карден* см. Никардипин
- Кардизем* см. Дилтиазем
- Карпрофен, ингибирование метаболизма 20
- Картеолол
 - дозирование при гипертензии 178
 - коррекция доз
 - при применении диализа 49
 - при почечной недостаточности 49
 - фармакодинамика 178
 - при почечной недостаточности 49
 - фармакокинетика 178
 - при почечной недостаточности 49
- Картрол* см. Картеолол
- Касторовое масло 259
 - при запорах 251
- Кафоцин, влияние на определение глюкозы 310
- Керлон* см. Бетаксолол
- Кетамин, параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 64
- Кетоацидоз
 - дифференциальный диагноз 306
 - лечение 307
- Кетоконазол
 - абсорбция 285
 - взаимодействие с циклоспорином 22
 - влияние на всасывание 14, 15
 - ингибирование метаболизма 19
 - коррекция доз
 - при применении диализа 47
 - при почечной недостаточности 47
 - параметры действия при почечной недостаточности 47
 - побочные эффекты 285
 - психические 214
 - спектр активности 285
- Кетопрофен, ингибирование метаболизма 20
- Кеторолак, параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 59
- Кефзол, влияние на определение глюкозы 310
- Кефлекс, влияние на определение глюкозы 310
- Кефлин, влияние на определение глюкозы 310
- Клавулановая к-та, параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 43
- Кларитромицин, параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 45
- Клиндамицин (*Далацин*)
 - взаимодействие
 - с миорелаксантами 168

- с миорелаксантами 173
- дозирование и способ введения 294
- изменение сывороточной концентрации при диализе 294
- коррекция доз
 - при применении диализа 47
 - при заболеваниях печени 91
 - при почечной недостаточности 47, 294
- максимальная сывороточная концентрация 294
- максимальная концентрация для детей 155
- механизм действия 278
- побочные эффекты 278
- распределение и элиминация 278
- спектр активности 278, 296-297
- фармакодинамика при почечной недостаточности 47
- фармакокинетика
 - при заболеваниях печени 91
 - при почечной недостаточности 47
- фракция дозы, выделяемая в неизменном виде с мочой 156
- элиминация 91
- Клиренс 2
- Клозапин
 - ингибирование метаболизма 19
 - индукция метаболизма 16
- Клоксациллин, объем распределения при почечной недостаточности 39
- Кломифен, побочные эффекты психические 215
- Клоназепам (*Антелепсин*)
 - взаимодействие
 - с вальпроевой к-той 203
 - с карбамазепином 199
 - с фенитоином 200
 - с фенобарбиталом 201
 - индукция метаболизма 16
 - коррекция доз
 - при применении диализа 55
 - при почечной недостаточности 55
 - параметры действия при почечной недостаточности 55
- Клонидин (*Клофелин*)
 - взаимодействие с инсулином 309
 - временные параметры эффекта 186
 - дозирование при неотложной антигипертензивной терапии 186
 - коррекция доз
 - при применении диализа 48
 - при почечной недостаточности 48
 - параметры действия при почечной недостаточности 48
 - побочные эффекты психические 216
 - при диарее 239
- Клостридиальная инфекция, действие миорелаксантов 173
- Клотримазол, побочные эффекты психические 214
- Клофелин* см. Клонидин
- Клофибрат
 - взаимодействие с фенитоином 200
 - влияние на связывание с белками 16
- индукция метаболизма 16
- коррекция доз при заболеваниях печени 101
- объем распределения при почечной недостаточности 39
- фармакокинетика при заболеваниях печени 101
- элиминация 101
- Кодеин
 - параметры действия и дозирование 58, 166
 - побочные эффекты психические 214
- Колхицин, параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 61
- Конвульсофин* см. Вальпроевая к-та
- Контрацептивы
 - влияние на печень 89
 - взаимодействие
 - с инсулином 309
 - с карбамазепином 199
 - с фенитоином 200
 - с фенобарбиталом 201
 - ингибирование метаболизма 20
 - индукция метаболизма 16, 17
- Контролируемая пациентом аналгезия 167
- Концентрация препарата
 - максимальная 2
 - минимальная 2
 - пороговая 183
 - при внутривенном введении 5
 - равновесная 2
- Коргард* см. Надолол
- Коринфар* см. Нифедипин
- Кортизол, параметры действия 136
- Кортизон
 - длительность действия 136
 - коррекция доз
 - при применении диализа 62
 - при почечной недостаточности 62
 - фармакодинамика 136
 - при почечной недостаточности 62
 - фармакокинетика при почечной недостаточности 62
- Кортикостероиды
 - взаимодействие
 - с инсулином 309
 - с миорелаксантами 173
 - с фенитоином 200
 - с фенобарбиталом 201
 - длительность действия 136
 - дозирование при бронхиальной астме 137
 - индукция метаболизма 17
 - коррекция доз
 - при применении диализа 62-63
 - при почечной недостаточности 62-63
 - фармакодинамика 136
 - при почечной недостаточности 62-63
 - фармакокинетика при почечной недостаточности 62-63
 - эффекты у детей 148
- Кофеин
 - ингибирование метаболизма 20

- параметры действия и дозирование 101
Креатинина клиренс, определение 39
у детей 156
Кровоизлияние
внутричерепное, этиология 206
субарахноидальное, этиология и ведение 208
Кровотечения желудочно-кишечные, фармакотерапия 246-248
Кумарин
взаимодействие с фенитоином 200
побочные эффекты психические 216
Курение, индукция метаболизма 17
Курсурф, дозирование 158
- Л**
Лабеталол
влияние на всасывание 15
временные параметры эффекта 185
дозирование 178
при неотложной антигипертензивной терапии 185
коррекция доз
при применении диализа 49
при заболеваниях печени 97
при почечной недостаточности 49
фармакодинамика 178
при почечной недостаточности 49
фармакокинетика 178
при заболеваниях печени 97
при почечной недостаточности 49
элиминация 97
Лазикс см. Фуросемид
 β -Лактамные препараты, максимальная концентрация для детей 155
Лактулоза 259
при запорах 250
Леваллорфан, дозирование 166
Леватол см. Пенбутолол
Леводопа
взаимодействие с диазепамом 201
влияние на всасывание 13
влияние на определение глюкозы 310
побочные эффекты психические 216
Левомецетин см. Хлорамфеникол
Левоноргестрел, взаимодействие с цикло-спорином 22
Лидокаин
активные метаболиты 6
влияние на всасывание 15
дозирование при аритмиях 189
ингибирование метаболизма 19, 20
коррекция доз
при применении диализа 51
при заболеваниях печени 97
при почечной недостаточности 51
максимальная концентрация для детей 155
мониторирование 6
побочные эффекты 189
психические 216
показания 189
фармакодинамика при почечной недостаточности 51
фармакокинетика
при заболеваниях печени 4, 97
при почечной недостаточности 51
при ХНК 4
элиминация 6, 97
Лизиноприл
коррекция доз
при применении диализа 49
при заболеваниях печени 97
при почечной недостаточности 49
суточная доза 181
фармакодинамика при почечной недостаточности 49
фармакокинетика 181
при заболеваниях печени 97
при почечной недостаточности 49
элиминация 97
Линкомицин, взаимодействие с миорелаксантами 168
Лития карбонат
взаимодействие
с карбамазепином 199
с миорелаксантами 173
влияние на всасывание 14
коррекция доз
при применении диализа 57
при почечной недостаточности 57
механизм действия 304
параметры действия при почечной недостаточности 57
побочные эффекты 304
поддерживающая доза 304
при гипертиреозе 304
фракция дозы, выделяемая в неизменном виде с мочой 156
Ловастатин, индукция метаболизма 17
Лоперамид (*Имодиум*)
параметры действия и дозирование 237
Лопрессор см. Метопролол
Лоразепам
активные метаболиты 7
коррекция доз
при применении диализа 56
при заболеваниях печени 99
при почечной недостаточности 56
мониторирование 7
поддерживающая доза 165
применение 202
при ИВЛ 166
стоимость 165
фармакодинамика 202
при почечной недостаточности 56
фармакокинетика 165, 202
при заболеваниях печени 99
при почечной недостаточности 56
фракция дозы, выделяемая в неизменном виде с мочой 156
элиминация 7, 99
Лоридин, влияние на определение глюкозы 310
Лоркаинид, параметры действия и дозирование при заболеваниях печени 97
Лорфан см. Леваллорфан
Лотензин см. Беназеприл

М

- Маалокс 256
- Магния соединения
взаимодействие с миорелаксантами 173
кислотонейтрализующая способность 256
магниевого добавки 311
максимальная концентрация для детей 155
побочные эффекты 191, 225
при аритмиях 191
при гипергликемическом гиперосмолярном некетонемическом синдроме 308
при диабетическом кетоацидозе 307
при желудочнокишечных заболеваниях 225
при запорах 250, 259
- Макролиды 277-279
коррекция доз
при применении диализа 45
при почечной недостаточности 45
механизм действия 277
параметры действия при почечной недостаточности 45
побочные эффекты 278
распределение и элиминация 277
спектр активности 277
- Максеур* см. Пирбутерол
дозирование и форма выпуска 131
- Манинил* см. Глибурид
- Маннитол
дозирование 67
при почечной недостаточности 66
место действия 67
период полувыведения 67
при внутричерепной гипертензии 220
- Медихалер-Изо* см. Изопротеренол
дозирование и форма выпуска 130
- Мезлоциллин, параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 45
- Мекамиламин
активное выделение почками 21
побочные эффекты психические 216
- Мексилетин
дозирование при аритмиях 189
ингибирование метаболизма 19
индукция метаболизма 17
коррекция доз
при применении диализа 52
при почечной недостаточности 52
параметры действия при почечной недостаточности 52
побочные эффекты 189
психические 216
показания 189
элиминация в зависимости от рН мочи 5
- Мелфалан, взаимодействие с циклопорином 22
- Мепредин
активные метаболиты 6
влияние на печень 89
- дозирование 166
ингибирование метаболизма 19
коррекция доз
при заболеваниях печени 93
при почечной недостаточности 58
при применении диализа 58
мониторирование 6
побочные эффекты психические 214
применение для послеоперационного обезболивания 167
фармакодинамика при почечной недостаточности 58
фармакокинетика
при заболеваниях печени 93
при почечной недостаточности 58
элиминация 6, 93
- Мепробамат
влияние гемосорбции 5
ингибирование метаболизма 18
индукция метаболизма 17
- Меркаптопурин
влияние на всасывание 15
ингибирование метаболизма 18
- Метадон
дозирование 166
индукция метаболизма 17
коррекция доз
при применении диализа 58
при заболеваниях печени 93
при почечной недостаточности 58
фармакодинамика при почечной недостаточности 58
фармакокинетика
при заболеваниях печени 93
при почечной недостаточности 58
элиминация 93
- Метазон* см. Фенилэфрин
- Метаквалон, влияние гемосорбции 5
- Метапрел* см. Метапротеренол
дозирование и форма выпуска 130
- Метапротеренол
параметры действия и дозирование 128, 129
форма выпуска 129, 130
- Метахолин, применение и побочные эффекты 212
- Метиклотиазид, дозирование 68
- Метилдопа (*Donegit*)
влияние на всасывание 13
влияние на определение глюкозы 310
влияние на печень 89
временные параметры эффекта 185
дозирование при неотложной антигипертензивной терапии 185
коррекция доз
при почечной недостаточности 48
при применении диализа 48
максимальная концентрация для детей 155
параметры действия при почечной недостаточности 48
побочные эффекты психические 216
- N*-Метилникотинамид, активное выделение почками 21

- Метилпреднизолон
взаимодействие с циклоспорином 22
длительность действия 136
дозирование при бронхиальной астме 137
ингибирование метаболизма 19
коррекция доз
при применении диализа 62
при почечной недостаточности 62
фармакодинамика 136
при почечной недостаточности 62
фармакокинетика при почечной недостаточности 62
- Метилтестостерон, взаимодействие с циклоспорином 22
- Метилфенидат
взаимодействие с фенитоином 200
ингибирование метаболизма 19
- Метилцеллюлоза 259
механизм действия 304
при запорах 249
- Метимазол, дозирование и побочные эффекты 304
- Метисергид, побочные эффекты психические 215
- Метициллин
дозирование и способ введения 293
изменение сывороточной концентрации при диализе 293
коррекция доз
при применении диализа 45
при почечной недостаточности 45
при почечной недостаточности 293
максимальная сывороточная концентрация 293
объем распределения при почечной недостаточности 39
параметры действия при почечной недостаточности 45
фракция дозы, выделяемая в неизменном виде с мочой 156
- Метогекситал, параметры действия и дозирование при заболеваниях печени 99
- Метоклопрамид (*Церукал*)
взаимодействие
с диазепамом 201
с циклоспорином 22
влияние на всасывание 14
дозирование 241
коррекция доз
при применении диализа 63
при почечной недостаточности 63
механизм действия 241
параметры действия при почечной недостаточности 63, 242
побочные эффекты 212, 242
психические 216
при желудочнокишечных заболеваниях 241-242
применение 212
эффекты у детей 149
- Метокурин
активные метаболиты 172
временные параметры действия при интубации 171
дозирование
поддерживающая доза 165
скорость инфузии 171
интубационная доза 167-168, 171
клиренс 172
коррекция доз
при применении диализа 64
при почечной недостаточности 64
параметры действия при почечной недостаточности 64
побочные эффекты 168
продолжительность действия 168
стоимость 165
- Метолазон
взаимодействие с циклоспорином 22
дозирование 68
коррекция доз
при применении диализа 54
при почечной недостаточности 54
параметры действия при почечной недостаточности 54
- Метопролол
взаимодействие с фенobarбиталом 201
влияние на всасывание 15
дозирование при гипертензии 178
ингибирование метаболизма 18-20
индукция метаболизма 17
коррекция доз
при применении диализа 50
при заболеваниях печени 97
при почечной недостаточности 50
фармакодинамика 178, 192
при почечной недостаточности 50
фармакокинетика 178, 192
при заболеваниях печени 97
при почечной недостаточности 50
элиминация 97
- Метотрексат
активное выделение почками 21
влияние на всасывание 15
влияние на печень 89
коррекция доз при заболеваниях печени 94
побочные эффекты психические 215
фармакокинетика при заболеваниях печени 94
элиминация 94
- Метризамид, побочные эффекты психические 216
- Метронидазол 280-281
дозирование и способ введения 294
изменение сывороточной концентрации при диализе 294
ингибирование метаболизма 19
коррекция доз
при применении диализа 47
при заболеваниях печени 91
при почечной недостаточности 47, 294
максимальная сывороточная концентрация 294
максимальная концентрация для детей 155

- механизм действия 281
- побочные эффекты 281
 - психические 214
- распределение и элиминация 281
- спектр активности 280-281, 296-297
- фармакодинамика при почечной недостаточности 47
- фармакокинетика
 - при заболеваниях печени 91
 - при почечной недостаточности 47
- фракция дозы, выделяемая в неизменном виде с мочой 156
- элиминация 91
- Метсуксимид
 - взаимодействие с фенобарбиталом 201
 - побочные эффекты психические 214
- Метформин, активное выделение почками 21
- Мефенамовая к-та, влияние на связывание с белками 16
- Мефлохин, побочные эффекты психические 214
- Миастенические синдромы, действие миорелаксантов 169
- Миастения, действие миорелаксантов 169, 173
- Мивакурий
 - активные метаболиты 172
 - временные параметры действия при интубации 171
 - дозирование
 - скорость инфузии 171
 - интубационная доза 167-168, 171
 - клиренс 172
 - побочные эффекты 168
 - продолжительность действия 168
- Мидазолам
 - активные метаболиты 7
 - коррекция доз
 - при применении диализа 56
 - при заболеваниях печени 99
 - при почечной недостаточности 56
 - мониторирование 7
 - поддерживающая доза 165
 - применение 202
 - при ИВЛ 166
 - стоимость 165
 - фармакодинамика 202
 - при почечной недостаточности 56
 - фармакокинетика 165, 202
 - при заболеваниях печени 99
 - при почечной недостаточности 56
 - фракция дозы, выделяемая в неизменном виде с мочой 156
 - элиминация 7, 99
 - эффекты у детей 150
- Мизопростол, параметры действия и дозирование 235, 236
- Миконазол 285
- Миланта, кислотонейтрализующая способность 256
- Милринон, параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 55
- Миноксидил
 - временные параметры эффекта 186
 - коррекция доз
 - при применении диализа 50
 - при почечной недостаточности 50
 - параметры действия при почечной недостаточности 50
 - при неотложной антигипертензивной терапии 186
- Миноциклин
 - параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 46
 - спектр активности 296-297
- Миорелаксанты
 - активные метаболиты 172
 - взаимодействие с антибиотиками 168
 - временные параметры действия при интубации 171
 - дозирование
 - интубационные дозы 167
 - поддерживающая доза 165
 - скорость инфузии 171
 - у детей 158
 - клиренс 172
 - коррекция доз
 - при применении диализа 64-65
 - при почечной недостаточности 64-65
 - максимальная концентрация для детей 155
 - особенности действия при некоторых заболеваниях 169-170
 - параметры действия при почечной недостаточности 64-65
 - состояния, изменяющие чувствительность к препаратам 173
 - стоимость 165
- Миотония, действие миорелаксантов 169, 173
- Митрамицин, побочные эффекты психические 215
- Мозговой кровоток
 - зависимость от PaCO_2 218
 - зависимость от среднего АД 218
 - нарушение ауторегуляции 219
- Моксалактам
 - биодоступность при интраперитонеальном введении 40
 - коррекция доз
 - при применении диализа 44
 - при почечной недостаточности 44
 - объем распределения при почечной недостаточности 39
 - параметры действия при почечной недостаточности 44
- Молиндон, взаимодействие с фенитоином 200
- Монобактамы 273-274
 - параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 43
 - спектр активности 273
- Моноприл* см. Фосиноприл
- Морицизин
 - дозирование при аритмиях 190
 - ингибирование метаболизма 19

- индукция метаболизма 17
- побочные эффекты 190
- показания 190
- Морфин
 - активные метаболиты 6
 - влияние на печень 89
 - дозирование 165, 166
 - индукция метаболизма 17
 - коррекция доз
 - при применении диализа 58
 - при заболеваниях печени 93
 - при почечной недостаточности 58
 - мониторирование 6
 - побочные эффекты психические 214
 - применение 166, 167
 - стоимость 165
 - фармакодинамика при почечной недостаточности 58
 - фармакокинетика
 - при заболеваниях печени 93
 - при почечной недостаточности 58
 - элиминация 6, 93
 - эффекты у детей 150
- Мотилиум* см. Домперидон
- Мочекаменная болезнь, применение глюкагона 303
- Муколитики 137
- Мышечная дистрофия, действие миорелаксантов 169, 173
- Н**
- Надолол
 - дозирование при гипертензии 178
 - коррекция доз
 - при применении диализа 50
 - при почечной недостаточности 50
 - фармакодинамика 178, 192
 - при почечной недостаточности 50
 - фармакокинетика 178, 192
 - при почечной недостаточности 50
- Налидиксовая к-та
 - влияние на связывание с белками 16
 - побочные эффекты психические 214
- Наллин* см. Налорфин
- Налоксон
 - дозирование 166
 - коррекция доз
 - при применении диализа 58
 - при почечной недостаточности 58
 - параметры действия при почечной недостаточности 58
- Налорфин, дозирование 166
- Напроксен
 - коррекция доз при заболеваниях печени 95
 - объем распределения при почечной недостаточности 39
 - побочные эффекты психические 214
 - фармакокинетика при заболеваниях печени 95
 - элиминация 95
- Наркан* см. Налоксон
- Наркотики, взаимодействие с феноталом 201
- Натрия бикарбонат, влияние на всасывание 14
- Натрия вальпроат
 - коррекция доз
 - при применении диализа 60
 - при почечной недостаточности 60
 - параметры действия при почечной недостаточности 60
 - побочные эффекты психические 214
- Натрия иподат 304
- Натрия морруат, при желудочнокишечных кровотечениях 247
- Натрия полистеренсульфонат, при гиперкалиемии 69
- Натрия тетрадецилсульфат, при желудочнокишечных кровотечениях 248
- Натрия фосфат 259
 - при запорах 250
- Натрия хлорид
 - при гипергликемическом гиперосмолярном некетонемическом синдроме 308
 - при диабетическом кетоацидозе 307
- Нафциллин
 - взаимодействие с циклоспорином 22
 - дозирование и способ введения 293
 - изменение сывороточной концентрации при диализе 293
 - коррекция доз
 - при применении диализа 46
 - при заболеваниях печени 91
 - при почечной недостаточности 41, 46, 293
 - максимальная сывороточная концентрация 293
 - период полувыведения при почечной недостаточности 41
 - спектр активности 296-297
 - фармакодинамика при почечной недостаточности 46
 - фармакокинетика
 - при заболеваниях печени 91
 - при почечной недостаточности 46
 - фракция дозы, выделяемая в неизменном виде с мочой 156
 - элиминация 91
- Нейролептический злокачественный синдром, диагностические критерии 211
- Нейрофиброматоз, действие миорелаксантов 169, 173
- Некетонемический синдром, дифференциальный диагноз 306
- Неомицин
 - взаимодействие с миорелаксантами 168
 - влияние на всасывание 15
 - коррекция доз при заболеваниях печени 91
 - фармакокинетика при заболеваниях печени 91
 - элиминация 91
- Неостигмин (*Прозерин*)
 - длительность действия 210
 - дозирование 210

- коррекция доз
 - при применении диализа 64
 - при почечной недостаточности 64
- параметры действия при почечной недостаточности 64
- побочные эффекты 212
- применение 212
- Неспецифический язвенный колит, фармакотерапия 253-255
- Нестероидные противовоспалительные препараты, активное выделение почками 21
- Нетилмицин
 - дозирование 275
 - коррекция доз
 - при применении диализа 42
 - при почечной недостаточности 42
 - механизм действия 274
 - механизмы резистентности 274
 - мониторирование уровней в сыворотке крови 275-276
 - параметры действия при почечной недостаточности 42
 - побочные эффекты 275
 - спектр активности 274
- Низатидин
 - дозирование 257
 - ингибирование метаболизма 19
 - относительная эффективность 257
 - передозировка 235
 - побочные реакции 235
 - при желудочнокишечных заболеваниях 235
 - фармакокинетика 257
- Никардипин
 - взаимодействие с циклоспорином 22
 - временные параметры эффекта 185
 - дозирование
 - при неотложной антигипертензивной терапии 185
 - суточная доза 180
 - коррекция доз
 - при применении диализа 53
 - при почечной недостаточности 53
 - фармакодинамика 180
 - при почечной недостаточности 53
 - фармакокинетика 180
 - при почечной недостаточности 53
- Нимодипин (*Нимотоп*)
 - коррекция доз
 - при применении диализа 53
 - при почечной недостаточности 53
 - параметры действия при почечной недостаточности 53
 - при церебральном вазоспазме 209
- Нимотоп* см. Нимодипин
- Нисолдипин
 - влияние на всасывание 15
 - ингибирование метаболизма 20
- Нитразепам (*Радедорм, Эуноктин*)
 - ингибирование метаболизма 20
 - параметры действия и дозирование при заболеваниях печени 99
- Нитрендипин, параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 53
- Нитроглицерин
 - временные параметры эффекта 184
 - изменения фармакодинамики в критических состояниях 10
 - коррекция доз
 - при применении диализа 50
 - при почечной недостаточности 50
 - параметры действия при почечной недостаточности 50
 - при неотложной антигипертензивной терапии 184
- Нитропруссид
 - активные метаболиты 6
 - временные параметры эффекта 184
 - коррекция доз
 - при применении диализа 51
 - при почечной недостаточности 51
 - максимальная концентрация для детей 155
 - мониторирование 6
 - параметры действия при почечной недостаточности 51
 - при неотложной антигипертензивной терапии 184
 - элиминация 6
- Нитрофурантоин, побочные эффекты психические 214
- Нифедипин (*Коринфар*)
 - временные параметры эффекта 186
 - дозирование
 - при неотложной антигипертензивной терапии 186
 - суточная доза 180
 - ингибирование метаболизма 19, 20
 - коррекция доз
 - при применении диализа 53
 - при заболеваниях печени 97
 - при почечной недостаточности 53
 - побочные эффекты психические 216
 - фармакодинамика 180
 - при почечной недостаточности 53
 - фармакокинетика 180
 - при заболеваниях печени 97
 - при почечной недостаточности 53
 - элиминация 97
- Новокаинамид* см. Прокаинамид
- Норадреналин* см. Норэпинефрин
 - изменения фармакодинамики в критических состояниях 9
- Норизодрин* см. Изопротеренол
 - дозирование и форма выпуска 130
- Нормеперидин, побочные эффекты психические 214
- Нортриптилин
 - взаимодействие с фенитоином 200
 - параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 57
- Норфлоксацин
 - взаимодействие с циклоспорином 22
 - ингибирование метаболизма 20
- Норэпинефрин (*Норадреналин*)
 - коррекция доз

- при применении диализа 55
 - при почечной недостаточности 55
 - максимальная концентрация для детей 155
 - параметры действия при почечной недостаточности 55
 - приготовление растворов 195
 - для детей 157
 - Нуморфан* см. Оксиморфон
- О**
- Обезболивание послеоперационное 167
 - Объем распределения 2
 - Ожоговая болезнь, действие миорелаксантов 170, 173
 - Оксазепам (*Тазепам*)
 - коррекция доз
 - при применении диализа 56
 - при заболеваниях печени 100
 - при почечной недостаточности 56
 - фармакодинамика при почечной недостаточности 56
 - фармакокинетика
 - при заболеваниях печени 100
 - при почечной недостаточности 56
 - элиминация 100
 - Оксациллин
 - дозирование и способ введения 293
 - изменение сывороточной концентрации при диализе 293
 - коррекция доз
 - при применении диализа 46
 - при почечной недостаточности 46, 293
 - максимальная сывороточная концентрация 293
 - параметры действия при почечной недостаточности 46
 - спектр активности 296-297
 - фракция дозы, выделяемая в неизменном виде с мочой 156
 - Оксиморфон, дозирование 166
 - Оксифенбутазон, ингибирование метаболизма 20
 - Оксодолин* см. Хлорталидон
 - параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 54
 - Омепразол
 - влияние на всасывание 14
 - дозирование и способы введения 229
 - ингибирование метаболизма 19
 - коррекция доз
 - при применении диализа 61
 - при заболеваниях печени 101
 - при почечной недостаточности 61
 - лекарственное взаимодействие 230
 - механизм действия 229
 - побочные эффекты 230
 - при желудочнокишечных заболеваниях 228-230
 - фармакодинамика при почечной недостаточности 61
 - фармакокинетика
 - при заболеваниях печени 101
 - при почечной недостаточности 61
 - элиминация 101
- Опиаты**
 - побочные эффекты психические 214
 - при диарее 237-239
- Орфенадрин, побочные эффекты психические 216**
- Острая сердечная недостаточность, применение вазодилататоров 176**
- Офлоксацин**
 - дозирование и способ введения 294
 - изменение сывороточной концентрации при диализе 294
 - ингибирование метаболизма 20
 - коррекция доз
 - при применении диализа 45
 - при почечной недостаточности 45, 294
 - параметры действия при почечной недостаточности 45
 - побочные эффекты психические 214
- П**
- Панкуроний**
 - активные метаболиты 7, 172
 - временные параметры действия при интубации 171
 - дозирование
 - интубационная доза 167-168, 171
 - поддерживающая доза 165
 - скорость инфузии 171
 - у детей 158
 - индукция метаболизма 17
 - клиренс 172
 - коррекция доз
 - при применении диализа 64
 - при почечной недостаточности 64
 - максимальная концентрация для детей 155
 - мониторирование 7
 - параметры действия при почечной недостаточности 64
 - побочные эффекты 168
 - применение при ИВЛ 166
 - продолжительность действия 168
 - стоимость 165
 - фракция дозы, выделяемая в неизменном виде с мочой 156
 - элиминация 7
- Парааминосалициловая к-та, побочные эффекты психические 214**
- Парамиотония, действие миорелаксантов 169**
- Парацетамол* см. Ацетаминофен
- Пароксетин, параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 58**
- Пенбутолол**
 - дозирование при гипертензии 178
 - коррекция доз
 - при применении диализа 50
 - при почечной недостаточности 50
 - фармакодинамика 178
 - при почечной недостаточности 50
 - фармакокинетика 178
 - при почечной недостаточности 50

- Пеницилламин, влияние на всасывание 13
- Пенициллин G (*Бензилпенициллин*)
- Пенициллины 268-270
- активное выделение почками 21
 - дозирование и способы введения 293
 - изменение сывороточной концентрации при диализе 293
 - клиническое использование 270
 - коррекция доз
 - при применении диализа 45-46
 - при почечной недостаточности 41, 45-46, 293
 - максимальная концентрация для детей 155
 - максимальная сывороточная концентрация 293
 - механизм действия 268
 - параметры действия при почечной недостаточности 45-46
 - период полувыведения 41
 - побочные реакции 269-270
 - распределение и элиминация 269
 - спектр активности 270, 296-297
 - фракция дозы, выделяемая в неизменном виде с мочой 156
- Пентазоцин
- влияние на печень 89
 - дозирование 166
 - коррекция доз при заболеваниях печени 93
 - побочные эффекты психические 214
 - фармакокинетика при заболеваниях печени 93
 - элиминация 93
- Пентамидин
- взаимодействие с инсулином 309
 - дозирование и способ введения 288, 294
 - изменение сывороточной концентрации при диализе 294
 - коррекция доз
 - при применении диализа 47
 - при почечной недостаточности 47, 294
 - максимальная сывороточная концентрация 294
 - механизм действия 288
 - параметры действия при почечной недостаточности 47
 - побочные эффекты 288
 - распределение и элиминация 288
 - спектр активности 288, 296-297
- Пентобарбитал
- взаимодействие с фенитоином 200
 - ингибирование метаболизма 18
 - индукция метаболизма 17
 - коррекция доз
 - при применении диализа 55
 - при заболеваниях печени 100
 - при почечной недостаточности 55
 - поддерживающая доза 165
 - применение при рефрактерном эпилептическом статусе 204
 - стоимость 165
 - фармакодинамика при почечной недостаточности 55
 - фармакокинетика
 - при заболеваниях печени 100
 - при почечной недостаточности 55
 - элиминация 100
- Пентоксифиллин (*Трентал*)
- ингибирование метаболизма 19
 - параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 64
- Пентолиний, побочные эффекты психические 216
- Перголид, побочные эффекты психические 216
- Передозировка β -блокаторов, применение глюкагона 303
- Перерыв спинного мозга, действие миорелаксантов 170
- Период полувыведения 2
- определение у детей и взрослых 157
- Пефлоксацин (*Абактал*)
- ингибирование метаболизма 20
 - индукция метаболизма 17
- Пилокарпин
- применение и побочные эффекты 212
- Пиндолол
- дозирование при гипертензии 178
 - коррекция доз
 - при применении диализа 50
 - при заболеваниях печени 97
 - при почечной недостаточности 50
 - объем распределения при почечной недостаточности 39
 - фармакодинамика 178, 192
 - при почечной недостаточности 50
 - фармакокинетика
 - при заболеваниях печени 97
 - при почечной недостаточности 50
 - фармакокинетика 178, 192
 - элиминация 97
- Пипекуроний
- активные метаболиты 172
 - временные параметры действия при интубации 171
 - дозирование
 - скорость инфузии 171
 - интубационная доза 167, 171
 - клиренс 172
 - побочные эффекты 168
- Пиперациллин
- биодоступность при интраперитонеальном введении 40
 - дозирование и способ введения 293
 - изменение сывороточной концентрации при диализе 293
 - коррекция доз
 - при применении диализа 46
 - при почечной недостаточности 41, 46, 293
 - максимальная сывороточная концентрация 293
 - параметры действия при почечной недостаточности 46
 - период полувыведения 41
 - при почечной недостаточности 41
 - спектр активности 296-297

- Липольфен* см. Прометазин
- Пиразинамид 282
дозирование и способ введения 294
изменение сывороточной концентрации при диализе 294
коррекция доз
при применении диализа 43
при почечной недостаточности 43, 294
параметры действия при почечной недостаточности 43
спектр активности 297
- Пиразон (*Амидопирин*)
- Пирбутерол
дозирование и форма выпуска 131
- Пиридоксин
взаимодействие
с фенитоином 200
с фенобарбиталом 201
- Пиридостигмин (*Калимин*)
длительность действия 210
дозирование 210
коррекция доз
при почечной недостаточности 64
при применении диализа 64
параметры действия при почечной недостаточности 64
побочные эффекты 212
применение 212
- Пириметамин
дозирование и способ введения 295
изменение сывороточной концентрации при диализе 295
коррекция дозы при почечной недостаточности 295
механизм действия 280
побочные эффекты 280
распределение и элиминация 280
спектр активности 280, 296-297
- Пироксикам
влияние на всасывание 13
ингибирование метаболизма 19
- Плендил* см. Фелодипин
- Поликарбофил 259
при запорах 249
- Полимиксин
взаимодействие с миорелаксантами 168, 173
- Полимиозит, действие миорелаксантов 169
- Полиомиелит, действие миорелаксантов 169, 173
- Политиазид, дозирование 68
- Полиэтиленгликоль, при запорах 250
- Поражения периферических нервов, действие миорелаксантов 170, 173
- Пороки сердца, применение вазодилаторов 176
- Почечная недостаточность 37
коррекция доз лекарственных препаратов 41
лечение 66
показания к диализу 41
- Правастатин
индукция метаболизма 17
побочные эффекты психические 216
- Празозин
временные параметры эффекта 186
ингибирование метаболизма 18
коррекция доз
при применении диализа 48
при заболеваниях печени 97
при почечной недостаточности 48
побочные эффекты психические 216
при неотложной антигипертензивной терапии 186
фармакодинамика при почечной недостаточности 48
фармакокинетика
при заболеваниях печени 97
при почечной недостаточности 48
элиминация 97
- Пралидоксим 213
побочные эффекты 213
- Преднизолон
взаимодействие с циклоспорином 22
влияние на печень 89
длительность действия 136
ингибирование метаболизма 19, 20
коррекция доз
при применении диализа 63
при заболеваниях печени 95
при почечной недостаточности 63
фармакодинамика 136
при почечной недостаточности 63
фармакокинетика
при заболеваниях печени 95
при почечной недостаточности 63
элиминация 95
- Преднизон, параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 63
- Препараты для внутривенного питания, изменения фармакодинамики в критических состояниях 9
- Прессорные средства, максимальная концентрация для детей 155
- Примидон (*Гексамидин*)
взаимодействие
с вальпроевой к-той 203
с карбамазепином 199
с фенитоином 200
ингибирование метаболизма 19
коррекция доз
при применении диализа 60
при заболеваниях печени 100
при почечной недостаточности 60
побочные эффекты психические 214
фармакодинамика при почечной недостаточности 60
фармакокинетика
при заболеваниях печени 100
при почечной недостаточности 60
элиминация 100
- Принивил* см. Лизиноприл
- Пробенецид
активное выделение почками 21
влияние на определение глюкозы 310
ингибирование метаболизма 20

- Провентил* см. Албутерол
дозирование и форма выпуска 131
- Прозерин* см. Неостигмин
- Прокаинамид (Новокаиnamид)*
активное выделение почками 21
активные метаболиты 6
взаимодействие с миорелаксантами 173
дозирование при аритмиях 189
ингибирование метаболизма 18
коррекция доз
при применении диализа 52
при заболеваниях печени 97
при почечной недостаточности 41, 52
максимальная концентрация для детей 155
мониторирование 6
период полувыведения при почечной недостаточности 41
побочные эффекты 189
психические 216
показания 189
фармакодинамика при почечной недостаточности 52
фармакокинетика
при заболеваниях печени 97
при почечной недостаточности 52
элиминация 6, 97
- Прокарбазин*, побочные эффекты психические 215
- Прокардия* см. Нифедипин
- Прометазин (Дипразин, Пипольфен)*
коррекция доз
при применении диализа 57
при почечной недостаточности 57
параметры действия при почечной недостаточности 57
побочные эффекты психические 215
- Пропантелин*
влияние на всасывание 14
побочные эффекты 213
применение 210, 213
эффекты 210
- Пропафенон*
дозирование при аритмиях 190
ингибирование метаболизма 20
коррекция доз
при применении диализа 52
при почечной недостаточности 52
параметры действия при почечной недостаточности 52
побочные эффекты 190
показания 190
- Пропилтиоурацил*, при гипертиреозе 304
- Пропоксифен*
взаимодействие
с карбамазепином 199
с фенитоином 200
с фенobarбиталом 201
ингибирование метаболизма 20
коррекция доз
при применении диализа 59
при заболеваниях печени 93
при почечной недостаточности 59
побочные эффекты психические 214
- фармакодинамика при почечной недостаточности 59
фармакокинетика
при заболеваниях печени 93
при почечной недостаточности 59
элиминация 93
- Пропофол*
активные метаболиты 7
поддерживающая доза 165
мониторирование 7
стоимость 165
элиминация 7
- Пропранолол*
взаимодействие с фенobarбиталом 201
влияние на всасывание 13-15
дозирование
поддерживающая доза 304
при аритмиях 190
при артериальной гипертензии 178
при суправентрикулярной тахикардии 187
ингибирование метаболизма 18-20
индукция метаболизма 17
коррекция доз
при применении диализа 50
при заболеваниях печени 98
при почечной недостаточности 50
механизм действия 304
побочные эффекты 187, 190, 304
показания 190
при гипертиреозе 304
фармакодинамика 178, 192
при почечной недостаточности 50
фармакокинетика 178, 192
при заболеваниях печени 98
при почечной недостаточности 50
элиминация 98
- Простагландин Е*, взаимодействие с инсулином 309
- Простейшие*, выбор препаратов для специфической терапии 297
- Противовирусные препараты* 285-288
дозирование и способы введения 295
изменение сывороточной концентрации при диализе 295
коррекция доз
при применении диализа 48
при почечной недостаточности 48, 295
максимальная сывороточная концентрация 295
параметры действия при почечной недостаточности 48
побочные эффекты психические 215
- Противовоспалительные средства*
параметры действия и дозирование при заболеваниях печени 95-96
- Противогрибковые препараты* 283-285
дозирование и способы введения 283-285, 295
изменение сывороточной концентрации при диализе 295
коррекция доз
при применении диализа 47
при почечной недостаточности 47, 295

- максимальная сывороточная концентрация 295
 механизм действия 283-284
 параметры действия при почечной недостаточности 47
 побочные эффекты 283-284
 психические 214
 распределение и элиминация 283-284
 спектр активности 283-285
- Противоопухолевые средства**
 параметры действия и дозирование при заболеваниях печени 94
 побочные эффекты психические 215
- Противопаркинсонические препараты,**
 побочные эффекты психические 216
- Противопневмоцистные средства** 288
- Противорвотные средства** 252-253
- Противотуберкулезные средства** 281-282
 дозирование и способ введения 294
 изменение сывороточной концентрации при диализе 294
 коррекция доз
 при применении диализа 42-43
 при почечной недостаточности 42-43, 294
 максимальная сывороточная концентрация 294
 механизм действия 281-282
 параметры действия при почечной недостаточности 42-43
 побочные эффекты 281-282
 распределение и элиминация 281-282
 резистентность 281-282
- Противоэпилептические препараты**
 влияние на всасывание 15
 индукция метаболизма 16, 17
 коррекция доз
 при применении диализа 60
 при почечной недостаточности 60
 при заболеваниях печени 94-95
 лекарственное взаимодействие 199-201
 с вальпроевой к-той 203
 с карбамазепином 199
 побочные эффекты психические 214
 фармакодинамика при почечной недостаточности 60
 фармакокинетика
 при заболеваниях печени 94-95
 при почечной недостаточности 60
 элиминация 94-95
- Протриптилин,** параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 57
- Проурокиназа,** дозирование при инфаркте миокарда 196
- Прохлорперазин,** при рвоте 252
- Проциклидин,** побочные эффекты психические 216
- Псевдоэфедрин**
 активное выделение почками 21
 элиминация в зависимости от рН мочи 5
- Пшениные отруби** 259
 при запорах 249
- Р**
Радедорм см. Нитразепам
- Рамиприл,** параметры действия и дозирование 49, 181
- Ранитидин**
 активное выделение почками 21
 влияние на всасывание 13
 дозирование и способы введения 233, 257
 ингибирование метаболизма 19
 коррекция доз
 при применении диализа 61
 при заболеваниях печени 101
 при почечной недостаточности 41, 61
 максимальная концентрация для детей 155
 относительная эффективность 257
 период полувыведения при почечной недостаточности 41
 побочные эффекты 233-234
 психические 215
 при желудочнокишечных заболеваниях 232-234
 фармакодинамика при почечной недостаточности 61
 фармакокинетика 233, 257
 при заболеваниях печени 101
 при почечной недостаточности 61
 фракция дозы, выделяемая в неизменном виде с мочой 156
 элиминация 101
- Рассеянный склероз,** действие миорелаксантов 170
- Раувольфии алкалоиды,** побочные эффекты психические 216
- Резерпин**
 взаимодействие
 с фенитоином 200
 с фенобарбиталом 201
- Реланиум* см. Диазепам
- Рефлюкс-эзофагит,** фармакотерапия 223-236
- Рибавирин**
 дозирование и способ введения 295
 побочные эффекты 286
- Риопан,** кислотонейтрализующая способность 256
- Рифампин* см. Рифампицин
- Рифампицин (*Рифампин*)**
 взаимодействие
 с фенитоином 200
 с циклоспорином 22
 влияние на всасывание 15
 дозирование и способ введения 294
 изменение сывороточной концентрации при диализе 294
 индукция метаболизма 16, 17
 коррекция доз
 при заболеваниях печени 91
 при почечной недостаточности 43, 294
 при применении диализа 43
 максимальная сывороточная концентрация 294
 механизм действия 282

- побочные эффекты 282
 - психические 214
- распределение и элиминация 282
- резистентность 282
- спектр активности 296-297
- фармакодинамика при почечной недостаточности 43
- фармакокинетика
 - при заболеваниях печени 91
 - при почечной недостаточности 43
- фракция дозы, выделяемая в неизменном виде с мочой 156
- элиминация 91
- Роксатидин, ингибирование метаболизма 19
- С**
- Салицилаты
 - активное выделение почками 21
 - взаимодействие
 - с вальпроевой к-той 203
 - с инсулином 309
 - с фенитоином 200
 - влияние гемосорбции 5
 - влияние на определение глюкозы 310
 - влияние на связывание с белками 16
 - индукция метаболизма 17
 - побочные эффекты психические 214
 - элиминация в зависимости от рН мочи 5
- Салициловая к-та, параметры действия и дозирование при заболеваниях печени 95
- Салметерол
 - дозирование, способы введения и формы выпуска 128, 131
 - параметры действия 128
- Сальбутамол* см. Албутерол
- папаметры действия и способы введения 128
- Сахароснижающие препараты
 - параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 63
 - побочные эффекты психические 215
- Седативные препараты
 - поддерживающая доза 165
 - стоимость 165
 - фармакокинетика и дозирование при заболеваниях печени 99-100
- Седативный эффект, схема определения 165
- Седуксен* см. Диазепам
- Секобарбитал, параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 55
- Сектраль* см. Ацебутолол
- Семейный периодический паралич, действие миорелаксантов 169
- Сенна 259
- Сердечная недостаточность, применение глюкагона 303
- Сердечно-сосудистые заболевания, применение вазодилататоров 176-177
- Сердечно-сосудистые средства
 - коррекция доз
 - при заболеваниях печени 96-98
 - при почечной недостаточности 48-53
 - при применении диализа 48-53
 - максимальная концентрация для детей 155
 - побочные эффекты психические 216
 - фармакодинамика при почечной недостаточности 48-53
 - фармакокинетика
 - при заболеваниях печени 96-98
 - при почечной недостаточности 48-53
 - элиминация 96-98
- Серевент* см. Салметерол
 - дозирование и форма выпуска 131
- Сертралин, параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 58
- Сибазон* см. Диазепам
- Сигнопам* см. Темазепам
- Симпатомиметики, побочные эффекты психические 215
- Синкумар* см. Бисгидроксикумарин
- Сирдалуд* см. Тизанидин
- Сирингомиелия, действие миорелаксантов 169
- Системная красная волчанка, действие миорелаксантов 169
- Скополамин, применение и побочные эффекты 210-213
- Слабительные средства 248-252
 - производные антрахинона 251-252
 - солевые и осмотические 249-250
 - стимулирующие 251
 - увеличивающие объем кишечного содержимого 249
- Соматостатин
 - взаимодействие с инсулином 309
 - дозирование и способ введения 240
 - механизм действия 240
 - побочные реакции 240
 - при диарее 239-241
 - фармакокинетика 240
- Сорбитол, при запорах 250
- Соталол
 - дозирование при аритмиях 190
 - коррекция доз
 - при применении диализа 50
 - при почечной недостаточности 50
 - побочные эффекты 190
 - показания 190
 - фармакодинамика 192
 - при почечной недостаточности 50
 - фармакокинетика 192
 - при почечной недостаточности 50
- Спиринолактон
 - дозирование 67
 - коррекция доз
 - при применении диализа 54
 - при заболеваниях печени 98
 - при почечной недостаточности 54
 - место действия 67
 - период полувыведения 67
 - побочные эффекты психические 216

- фармакодинамика при почечной недостаточности 54
- фармакокинетика
 - при заболеваниях печени 98
 - при почечной недостаточности 54
- элиминация 98
- Стенокардия, применение вазодилататоров 177
- Стероидная миопатия, действие миорелаксантов 169
- Стимуляторы α_2 -адренорецепторов, эффекты комбинированной терапии 182
- Столбняк, действие миорелаксантов 170
- Стрептокиназа
 - дозирование при инфаркте миокарда 196
 - параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 59
- Стрептомицин 282
 - биодоступность при интраперитонеальном введении 39
 - коррекция доз
 - при применении диализа 42
 - при заболеваниях печени 91
 - при почечной недостаточности 42
 - побочные эффекты психические 214
 - спектр активности 296-297
 - фармакодинамика при почечной недостаточности 42
 - фармакокинетика
 - при заболеваниях печени 91
 - при почечной недостаточности 42
 - элиминация 91
- Стрессорные язвы, фармакотерапия 223-236
- Сублимаз см. Фентанил
- Сукралфат (*Вентер*)
 - применение при желудочнокишечных заболеваниях 226-228
 - фармакокинетика 227
- Сукцинилхолин
 - дозирование у детей 158
 - интубационная доза 167-168
 - коррекция доз
 - при почечной недостаточности 65
 - при применении диализа 65
 - параметры действия при почечной недостаточности 65
 - побочные эффекты 170
 - условия развития гиперкалиемии 170
 - продолжительность действия 168
- Сулиндак, побочные эффекты психические 214
- Сульбактам, параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 43
- Сульфадиазин
 - дозирование и способ введения при почечной недостаточности 295
 - изменение сывороточной концентрации при диализе 295
 - спектр активности 296-297
- Сульфаметоксазол
 - коррекция доз
 - при применении диализа 47
 - при заболеваниях печени 91
 - при почечной недостаточности 47
 - фармакодинамика при почечной недостаточности 47
 - фармакокинетика
 - при заболеваниях печени 91
 - при почечной недостаточности 47
 - фракция дозы, выделяемая в неизменном виде с мочой 156
 - элиминация 91
- Сульфаметопиразин, объем распределения при почечной недостаточности 39
- Сульфаниламиды 279-280
 - активное выделение почками 21
 - взаимодействие с фенитоином 200
 - ингибирование метаболизма 20
 - коррекция доз
 - при применении диализа 47
 - при почечной недостаточности 47
 - механизм действия 280
 - параметры действия при почечной недостаточности 47
 - побочные эффекты 280
 - психические 214
 - распределение и элиминация 280
 - спектр активности 280
 - элиминация в зависимости от рН мочи 5
- Сульфасалазин
 - влияние на всасывание 15
 - дозирование и способ введения 254
 - механизм действия 253-254
 - побочные эффекты 254-255
 - при неспецифическом язвенном колите 253-255
 - фармакокинетика 253-254
- Сульфизоксазол, параметры действия и дозирование при заболеваниях печени 101
- Сульфинпиразон
 - ингибирование метаболизма 20
 - параметры действия и дозирование при заболеваниях печени 96
- Сульфонилмочевина
 - активное выделение почками 21
 - взаимодействие с инсулином 309
- Суправентрикулярная тахикардия, лечение 187
- Сурамин, побочные эффекты психические 215
- Сурфактант, дозирование 158
- Суфентанил
 - поддерживающая доза 165
 - коррекция доз
 - при применении диализа 59
 - при почечной недостаточности 59, 65
 - при применении диализа 65
 - параметры действия при почечной недостаточности 59, 65
 - применение для послеоперационного обезболивания 167
 - стоимость 165

Т

- Тазепам* см. Оксазепам
Талвин см. Пентазоцин
 Тамоксифен
 ингибирование метаболизма 20
 побочные эффекты психические 215
Тегретол см. Карбамазепин
 Тейкопланин 279
 Темазепам (*Сигнопам*)
 индукция метаболизма 17
 коррекция доз
 при применении диализа 56
 при заболеваниях печени 100
 при почечной недостаточности 56
 фармакодинамика при почечной недостаточности 56
 фармакокинетика
 при заболеваниях печени 100
 при почечной недостаточности 56
 элиминация 100
 Теноксикам, влияние на всасывание 13
Тенормин см. Атенолол
 Теофиллин
 активные метаболиты 7
 взаимодействие
 с диазепамом 201
 с карбамазепином 199
 с миорелаксантами 173
 с фенитоином 200
 влияние гемосорбции 5
 влияние на всасывание 14
 дозирование 133-134
 ингибирование метаболизма 18-20
 индукция метаболизма 17
 коррекция доз
 при применении диализа 62
 при заболеваниях печени 101
 при почечной недостаточности 62
 мониторирование 7
 побочные эффекты 135
 факторы, влияющие на клиренс 134
 фармакодинамика при почечной недостаточности 62
 фармакокинетика
 при заболеваниях печени 101
 при почечной недостаточности 62
 элиминация 7, 101
 Теразозин, параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 48
 Тербуталин
 длительность действия 128
 дозирование 129, 131
 коррекция доз
 при применении диализа 62
 при почечной недостаточности 62
 параметры действия при почечной недостаточности 62
 рецепторы 128
 способы введения 128-129
 форма выпуска 129, 131
 Террамицин, взаимодействие с инсулином 309
 Терфенадин, ингибирование метаболизма

19

- Тетрациклин
 влияние на определение глюкозы 310
 влияние на печень 89
 дозирование и способ введения 294
 изменение сывороточной концентрации при диализе 294
 коррекция доз
 при применении диализа 46
 при почечной недостаточности 46, 294
 максимальная сывороточная концентрация 294
 параметры действия при почечной недостаточности 46
 побочные эффекты психические 214
 спектр активности 296-297
 эффекты у детей 148
 Тетрациклины
 влияние на всасывание 14
 параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 46
 Тетраэтиламмоний, активное выделение почками 21
Тетурам см. Дисульфирам
 Тиабендазол, побочные эффекты психические 215
 Тизанидин (*Сирдалуд*)
 Тикарциллин
 дозирование и способ введения 293
 изменение сывороточной концентрации при диализе 293
 коррекция доз
 при применении диализа 46
 при почечной недостаточности 41, 46, 293
 максимальная сывороточная концентрация 293
 параметры действия при почечной недостаточности 46
 период полувыведения при почечной недостаточности 41
 побочные эффекты психические 214
 Тикарциллин-клавуланат, параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 293
Тиклид см. Тиклопидин
 Тиклопидин (*Тиклид*)
 ингибирование метаболизма 20
 параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 59
 Тимидин, ингибирование метаболизма 20
 Тимолол
 дозирование при гипертензии 178
 коррекция доз
 при применении диализа 50
 при почечной недостаточности 50
 фармакодинамика 178, 192
 при почечной недостаточности 50
 фармакокинетика 178, 192
 при почечной недостаточности 50
 Тиопентал
 коррекция доз
 при применении диализа 55
 при заболеваниях печени 101

- при почечной недостаточности 55
- поддерживающая доза 165
- стоимость 165
- фармакодинамика при почечной недостаточности 55
- фармакокинетика
 - при заболеваниях печени 101
 - при почечной недостаточности 55
- элиминация 101
- Тиреоидные гормоны, побочные эффекты психические 215
- Тиреотоксическая миопатия, действие миорелаксантов 169
- L-Тироксин
 - дозирование и побочные эффекты 303
- Тканевой активатор плазминогена, дозирование при инфаркте миокарда 196
- Тобрамицин
 - биодоступность при интраперитонеальном введении 39
 - взаимодействие с миорелаксантами 168
 - дозирование и способы введения 275, 294
 - изменение сывороточной концентрации при диализе 294
 - коррекция доз
 - при применении диализа 42
 - при заболеваниях печени 91
 - при почечной недостаточности 42, 294
 - максимальная сывороточная концентрация 294
 - максимальная концентрация для детей 155
 - механизм действия 274
 - механизмы резистентности 274
 - мониторирование уровней в сыворотке крови 275-276
 - побочные эффекты 275
 - психические 215
 - спектр активности 274
 - фармакодинамика при почечной недостаточности 42
 - фармакокинетика
 - при заболеваниях печени 91
 - при почечной недостаточности 42
 - элиминация 91
- Токаирид
 - дозирование при аритмиях 189
 - ингибирование метаболизма 19
 - коррекция доз
 - при применении диализа 52
 - при заболеваниях печени 98
 - при почечной недостаточности 52
 - побочные эффекты 189
 - показания 189
 - фармакодинамика при почечной недостаточности 52
 - фармакокинетика
 - при заболеваниях печени 98
 - при почечной недостаточности 52
 - элиминация 98
 - в зависимости от pH мочи 5
- Толазамид, параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 63
- Толбутамид
 - взаимодействие с фенитоином 200
 - влияние на всасывание 14
 - влияние на связывание с белками 16
 - ингибирование метаболизма 18-20
 - индукция метаболизма 17
 - коррекция доз
 - при применении диализа 63
 - при заболеваниях печени 102
 - при почечной недостаточности 63
 - фармакодинамика при почечной недостаточности 63
 - фармакокинетика
 - при заболеваниях печени 102
 - при почечной недостаточности 63
 - элиминация 102
- Торналат
 - дозирование и форма выпуска 131
- Торналат* см. Битолтерол
- Травматическая болезнь, действие миорелаксантов 170
- Тразодон, взаимодействие с фенитоином 200
- Трандат* см. Лабеталол
- Трентал* см. Пентоксифиллин
- Триазолам (*Хальцион*)
 - параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 56
- Триамтерен
 - активное выделение почками 21
 - дозирование 67
 - ингибирование метаболизма 19
 - коррекция доз
 - при применении диализа 54
 - при заболеваниях печени 99
 - при почечной недостаточности 54
 - место действия 67
 - период полувыведения 67
 - фармакодинамика при почечной недостаточности 54
 - фармакокинетика
 - при заболеваниях печени 99
 - при почечной недостаточности 54
 - элиминация 99
- Триамцинолон, параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 63
- Триацетилолеандомицин, взаимодействие с карбамазепином 199
- L-Трийодтиронин
 - дозирование и побочные эффекты 303
- Триметафан
 - взаимодействие с миорелаксантами 173
 - временные параметры эффекта 184
 - при неотложной антигипертензивной терапии 184
 - побочные эффекты психические 216
- Триметоприм
 - активное выделение почками 21
 - взаимодействие с циклоспорином 22
 - коррекция доз
 - при применении диализа 47
 - при заболеваниях печени 91

- при почечной недостаточности 47
- механизм действия 280
- объем распределения при почечной недостаточности 39
- побочные эффекты 280
 - психические 215
- распределение и элиминация 280
- спектр активности 280
- фармакодинамика при почечной недостаточности 47
- фармакокинетика
 - при заболеваниях печени 91
 - при почечной недостаточности 47
- фракция дозы, выделяемая в неизменном виде с мочой 156
- элиминация 91
- Триметоприм/сульфаметоксазол
 - биодоступность при интраперитонеальном введении 40
 - дозирование и способ введения 294
 - изменение сывороточной концентрации при диализе 294
 - коррекция дозы при почечной недостаточности 294
 - максимальная сывороточная концентрация 294
 - максимальная концентрация для детей 155
 - побочные эффекты психические 215
 - спектр активности 296-297
- Трихлорометиазид, дозирование 68
- Трициклические антидепрессанты, влияние гемосорбции 5
- Тромболитическая терапия
 - дозирование при инфаркте миокарда 196
 - противопоказания 196
- Тубокурарин
 - активные метаболиты 172
 - временные параметры действия при интубации 171
 - дозирование
 - интубационная доза 167-168, 171
 - поддерживающая доза 165
 - скорость инфузии 171
 - клиренс 172
 - коррекция доз
 - при почечной недостаточности 65
 - при применении диализа 65
 - параметры действия при почечной недостаточности 65
 - побочные эффекты 168
 - продолжительность действия 168
 - стоимость 165
- У
- Узелковый периартериит, действие миорелаксантов 169
- Урапидил, ингибирование метаболизма 19
- Урокиназа, дозирование при инфаркте миокарда 196
- Ф
- Фамотидин
 - дозирование и способы введения 234,
 - 257
- ингибирование метаболизма 19
- коррекция доз
 - при применении диализа 61
 - при заболеваниях печени 102
 - при почечной недостаточности 61
- лекарственное взаимодействие 234
- относительная эффективность 257
- передозировка 235
- побочные эффекты 234
- при желудочнокишечных заболеваниях 234-235
- фармакодинамика при почечной недостаточности 61
- фармакокинетика 234, 257
 - при заболеваниях печени 102
 - при почечной недостаточности 61
- элиминация 102
- Фармакокинетика 3
 - влияние индивидуальных особенностей 3
 - влияние медицинских факторов 3
- Фармакотерапия 4
 - индивидуальная оптимизация 4
 - у детей 147-154
 - побочные эффекты 149-154
 - уникальные эффекты 148-149
 - фармакодинамические вариации 148-154
- Фелбамат
 - взаимодействие
 - с вальпроевой к-той 203
 - с карбамазепином 199
 - с фенитоином 200
- Фелодипин
 - влияние на всасывание 15
 - ингибирование метаболизма 18, 19
 - коррекция доз
 - при применении диализа 53
 - при почечной недостаточности 53
 - суточная доза 180
 - фармакодинамика 180
 - при почечной недостаточности 53
 - фармакокинетика 180
 - при почечной недостаточности 53
- Феназопиридин, влияние на определение глюкозы 310
- Фенетурид, взаимодействие с фенитоином 200
- Фенилбутазон (*Бутадион*)
 - взаимодействие
 - с вальпроевой к-той 203
 - с фенитоином 200
 - с фенobarбиталом 201
 - влияние гемосорбции 5
 - влияние на печень 89
 - влияние на связывание с белками 16
 - ингибирование метаболизма 20
 - индукция метаболизма 17
 - коррекция доз при заболеваниях печени 96
 - побочные эффекты психические 214
 - фармакокинетика при заболеваниях печени 96

- элиминация 96
- Фенилэфрин (*Метазон*)**
 - параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 187
- Фенирамадол**, взаимодействие с фенитоином 200
- Фенитоин (*Дифенин*)**
 - активные метаболиты 6
 - взаимодействие
 - с вальпроевой к-той 203
 - с инсулином 309
 - с карбамазепином 199
 - с миорелаксантами 173
 - с фенобарбиталом 201
 - с циклоспорином 22
 - влияние на всасывание 13-15
 - влияние на связывание с белками 16
 - ингибирование метаболизма 18-20
 - индукция метаболизма 16, 17
 - коррекция доз
 - при применении диализа 60
 - при почечной недостаточности 60
 - лекарственное взаимодействие 200
 - мониторирование 6
 - объем распределения при почечной недостаточности 39
 - параметры действия при почечной недостаточности 60
 - элиминация 6
- Фенобарбитал**
 - активные метаболиты 6
 - взаимодействие
 - с вальпроевой к-той 203
 - с карбамазепином 199
 - с фенитоином 200
 - с циклоспорином 22
 - влияние на всасывание 13
 - ингибирование метаболизма 18, 19
 - индукция метаболизма 16, 17
 - коррекция доз
 - при применении диализа 55
 - при заболеваниях печени 95
 - при почечной недостаточности 55
 - лекарственное взаимодействие 201
 - мониторирование 6
 - поддерживающая доза 165
 - стоимость 165
 - фармакодинамика при почечной недостаточности 55
 - фармакокинетика
 - при заболеваниях печени 95
 - при почечной недостаточности 55
 - элиминация 6, 95
 - в зависимости от рН мочи 5
 - эффекты у детей 150
- Фенолдопам** 259
 - ингибирование метаболизма 18
 - при запорах 251
- Фенопрофен**, побочные эффекты психические 214
- Фенотерол**, параметры действия и дозирование 128, 131
- Фенотиазины**
 - взаимодействие с фенитоином 200
 - коррекция доз
 - при почечной недостаточности 57
 - при применении диализа 57
 - параметры действия при почечной недостаточности 57
- Фенпрофен**, параметры действия и дозирование при заболеваниях печени 96
- Фенсуксимид**, побочные эффекты психические 214
- Фентанил**
 - дозирование 166
 - поддерживающая доза 165
 - коррекция доз
 - при применении диализа 58
 - при заболеваниях печени 102
 - при почечной недостаточности 58
 - применение для послеоперационного обезболивания 167
 - стоимость 165
 - фармакодинамика при почечной недостаточности 58
 - фармакокинетика
 - при заболеваниях печени 102
 - при почечной недостаточности 58
 - элиминация 102
 - эффекты у детей 150
- Фентоламин**
 - взаимодействие с инсулином 309
 - временные параметры эффекта 184
 - при неотложной антигипертензивной терапии 184
- Физостигмин**, параметры действия и дозирование 210, 212
- Финлепсин** см. Карбамазепин
- Флекаинид**
 - активное выделение почками 21
 - дозирование при аритмиях 190
 - ингибирование метаболизма 18, 20
 - коррекция доз
 - при применении диализа 51
 - при почечной недостаточности 51
 - параметры действия при почечной недостаточности 51
 - побочные эффекты 190
 - показания 190
- Флудрокортизон**, индукция метаболизма 17
- Флуконазол**
 - биодоступность при интраперитонеальном введении 40
 - взаимодействие с циклоспорином 22
 - дозирование и способ введения 295
 - изменение сывороточной концентрации при диализе 295
 - ингибирование метаболизма 18
 - индукция метаболизма 17
 - коррекция доз
 - при применении диализа 47
 - при заболеваниях печени 91
 - при почечной недостаточности 47, 295
 - максимальная сывороточная концентрация 295
 - механизм действия 285
 - побочные эффекты 285

- распределение и элиминация 285
 спектр активности 285, 296-297
 фармакодинамика при почечной недостаточности 47
 фармакокинетика
 при заболеваниях печени 91
 при почечной недостаточности 47
 элиминация 91
- Флумазенил**, параметры действия и дозирование при заболеваниях печени 100
- Флуоксетин**
 ингибирование метаболизма 19
 параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 57
- Флуразепам**, параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 56
- Флуцитозин**
 дозирование и способ введения 295
 изменение сывороточной концентрации при диализе 295
 коррекция доз
 при применении диализа 47
 при почечной недостаточности 41, 47, 295
 максимальная сывороточная концентрация 295
 механизм действия 284
 параметры действия при почечной недостаточности 47
 период полувыведения при почечной недостаточности 41
 побочные эффекты 284
 психические 215
 распределение и элиминация 284
 спектр активности 284, 296-297
- Фолаты**
 взаимодействие
 с фенитоином 200
 с фенобарбиталом 201
- Фолиевая к-та**, побочные эффекты психические 216
- Фосиноприл**, параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 49, 181
- Фоскарнет**
 дозирование и способ введения 295
 коррекция дозы при почечной недостаточности 295
 механизм действия 287
 побочные эффекты 287
 психические 215
 распределение и элиминация 287
 спектр активности 287, 296-297
- Фосфор**
 при гипергликемическом гиперосмолярном некетонемическом синдроме 308
 при диабетическом кетоацидозе 307
- Фракция лекарственного вещества**, выделяемого с мочой в неизменном виде 2
- Фторотан** см. Галотан
- 5-Фторурацил**
 ингибирование метаболизма 19, 20
 параметры действия и дозирование при заболеваниях печени 94
 побочные эффекты психические 215
- Фуросемид** (*Лазикс*)
 взаимодействие
 с миорелаксантами 173
 с фенитоином 200
 с циклоспорином 22
 дозирование 67
 при почечной недостаточности 66
 изменения фармакодинамики в критических состояниях 9
 коррекция доз
 при применении диализа 54
 при заболеваниях печени 99
 при почечной недостаточности 54
 место действия 67
 объем распределения при почечной недостаточности 39
 период полувыведения 67
 побочные эффекты психические 216
 при внутричерепной гипертензии 220
 фармакодинамика при почечной недостаточности 54
 фармакокинетика
 при заболеваниях печени 99
 при почечной недостаточности 54
 элиминация 99
- Х**
Хальцион см. Триазолам
Хинакрин (*Акрихин*)
 активное выделение почками 21
 побочные эффекты психические 214
Хинаприл, параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 49
Хинетазон, дозирование 68
Хинидин
 взаимодействие
 с миорелаксантами 173
 с фенитоином 200
 дозирование при аритмиях 189
 ингибирование метаболизма 18-20
 индукция метаболизма 17
 коррекция доз при заболеваниях печени 98
 побочные эффекты 189
 психические 216
 показания 189
 фармакокинетика при заболеваниях печени 98
 элиминация 98
Хинидина сульфат, параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 52
Хинин
 взаимодействие с фенобарбиталом 201
 влияние на всасывание 13
 элиминация в зависимости от pH мочи 5
Хинолоновые антибиотики 276-277

- влияние на всасывание 13
 - ингибирование метаболизма 20
 - коррекция доз
 - при применении диализа 45
 - при почечной недостаточности 45
 - механизм действия 276
 - параметры действия при почечной недостаточности 45
 - спектр активности 276-277
 - эффекты у детей 148
 - Хлоралгидрат
 - влияние гемосорбции 5
 - влияние на связывание с белками 16
 - параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 56
 - Хлорамбуцил, побочные эффекты психические 215
 - Хлорамфеникол (*Левомецетин*)
 - взаимодействие
 - с фенитоином 200
 - с фенобарбиталом 201
 - влияние на определение глюкозы 310
 - дозирование и способ введения 294
 - изменение сывороточной концентрации при диализе 294
 - ингибирование метаболизма 18
 - индукция метаболизма 16
 - коррекция доз
 - при применении диализа 46
 - при заболеваниях печени 92
 - при почечной недостаточности 46, 294
 - максимальная сывороточная концентрация 294
 - максимальная концентрация для детей 155
 - объем распределения при почечной недостаточности 39
 - побочные эффекты психические 214
 - фармакодинамика при почечной недостаточности 46
 - фармакокинетика
 - при заболеваниях печени 92
 - при почечной недостаточности 46
 - фракция дозы, выделяемая в неизменном виде с мочой 156
 - элиминация 92
 - Хлордиазепоксид (*Элениум*)
 - взаимодействие с фенитоином 200
 - ингибирование метаболизма 20
 - коррекция доз при заболеваниях печени 100
 - фармакокинетика при заболеваниях печени 100
 - элиминация 100
 - Хлорметиазол, параметры действия и дозирование при заболеваниях печени 102
 - Хлоротиазид
 - влияние на всасывание 13, 14
 - дозирование 68
 - Хлорохин (*Делагил*)
 - влияние гемосорбции 5
 - ингибирование метаболизма 19
 - побочные эффекты психические 214
 - Хлорпромазин (*Аминазин*)
 - взаимодействие с фенобарбиталом 201
 - влияние на всасывание 13
 - влияние на печень 89
 - ингибирование метаболизма 18
 - индукция метаболизма 16
 - коррекция доз
 - при применении диализа 57
 - при почечной недостаточности 57
 - параметры действия при почечной недостаточности 57
 - при рвоте 252
 - Хлорпропамид
 - ингибирование метаболизма 18
 - параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 63
 - Хлорталидон (*Оксодолин*)
 - дозирование 68
 - Хлортиазид, параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 54
 - Хлорфенирамин, взаимодействие с фенитоином 200
 - Холестирамин, влияние на всасывание 13, 14
 - Холинергическая стимуляция, эффекты 209
 - Холинергические препараты 212
 - Холиномиметики, эффекты 209
 - Хроническая сердечная недостаточность, применение вазодилататоров 176
- Ц
- Церебральный вазоспазм, предотвращение 209
 - Цереброваскулярные заболевания ишемические, ведение 207
 - Церукал* см. Метоклопрамид
 - Цефазолин
 - биодоступность при интраперитонеальном введении 40
 - дозирование и способ введения 293
 - изменение сывороточной концентрации при диализе 293
 - коррекция доз
 - при применении диализа 43
 - при заболеваниях печени 92
 - при почечной недостаточности 43, 293
 - максимальная сывороточная концентрация 293
 - объем распределения при почечной недостаточности 39
 - фармакодинамика при почечной недостаточности 43
 - фармакокинетика
 - при заболеваниях печени 92
 - при почечной недостаточности 43
 - фракция дозы, выделяемая в неизменном виде с мочой 156
 - элиминация 92
 - Цефаклор, параметры действия и дозирование при заболеваниях печени 92
 - Цефалексин, влияние на всасывание 13
 - Цефалоспорины 270-273

- активное выделение почками 21
- биодоступность при интраперитонеальном введении 40
- влияние на определение глюкозы 310
- дозирование и способы введения 293
- изменение сывороточной концентрации при диализе 293
- коррекция доз
 - при применении диализа 43-44
 - при почечной недостаточности 41, 43-44, 293
- максимальная сывороточная концентрация 293
- параметры действия при почечной недостаточности 41, 43-44
- побочные эффекты 272-273
 - психические 214
- распределение и элиминация 272
- спектр активности 271-272, 296-297
- Цефалотин**
 - дозирование и способ введения 293
 - изменение сывороточной концентрации при диализе 293
 - коррекция доз
 - при применении диализа 44
 - при заболеваниях печени 92
 - при почечной недостаточности 44, 293
 - максимальная сывороточная концентрация 293
 - фармакодинамика при почечной недостаточности 44
 - фармакокинетика
 - при заболеваниях печени 92
 - при почечной недостаточности 44
 - элиминация 92
- Цефамандол**
 - биодоступность при интраперитонеальном введении 40
 - дозирование и способ введения 293
 - изменение сывороточной концентрации при диализе 293
 - коррекция доз
 - при применении диализа 43
 - при заболеваниях печени 92
 - при почечной недостаточности 43, 293
 - максимальная сывороточная концентрация 293
 - фармакодинамика при почечной недостаточности 43
 - фармакокинетика
 - при заболеваниях печени 92
 - при почечной недостаточности 43
 - элиминация 92
- Цефменоксим**, параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 43
- Цефметазол**, параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 43
- Цефокситин**
 - биодоступность при интраперитонеальном введении 40
 - дозирование и способ введения 293
 - изменение сывороточной концентрации
 - при диализе 293
 - коррекция доз
 - при применении диализа 44
 - при заболеваниях печени 92
 - при почечной недостаточности 44, 293
 - максимальная сывороточная концентрация 293
 - спектр активности 296-297
 - фармакодинамика при почечной недостаточности 44
 - фармакокинетика
 - при заболеваниях печени 92
 - при почечной недостаточности 44
 - фракция дозы, выделяемая в неизменном виде с мочой 156
 - элиминация 92
- Цефоницид**
 - объем распределения при почечной недостаточности 39
 - параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 44
- Цефоперазон**
 - биодоступность при интраперитонеальном введении 40
 - коррекция доз
 - при применении диализа 44
 - при заболеваниях печени 92
 - при почечной недостаточности 41, 44
 - период полувыведения при почечной недостаточности 41
 - фармакодинамика при почечной недостаточности 44
 - фармакокинетика
 - при заболеваниях печени 92
 - при почечной недостаточности 44
 - фракция дозы, выделяемая в неизменном виде с мочой 156
 - элиминация 92
- Цефоперазон-сулбактам**, параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 293
- Цефотаксим**
 - биодоступность при интраперитонеальном введении 40
 - дозирование и способ введения 293
 - изменение сывороточной концентрации при диализе 293
 - коррекция доз
 - при применении диализа 44
 - при заболеваниях печени 92
 - при почечной недостаточности 44, 293
 - максимальная сывороточная концентрация 293
 - спектр активности 296-297
 - фармакодинамика при почечной недостаточности 44
 - фармакокинетика
 - при заболеваниях печени 92
 - при почечной недостаточности 44
 - фракция дозы, выделяемая в неизменном виде с мочой 156
 - элиминация 92

- Цефотетан
параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 44
параметры действия и дозирование при заболеваниях печени 92
- Цефтазидим
дозирование и способ введения 293
изменение сывороточной концентрации при диализе 293
коррекция доз
при применении диализа 44
при заболеваниях печени 92
при почечной недостаточности 44, 293
максимальная сывороточная концентрация 293
фармакодинамика при почечной недостаточности 44
фармакокинетика
при заболеваниях печени 92
при почечной недостаточности 44
фракция дозы, выделяемая в неизменном виде с мочой 156
элиминация 92
- Цефтизоксим
биодоступность при интраперитонеальном введении 40
параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 44
- Цефтриаксон
биодоступность при интраперитонеальном введении 40
дозирование и способ введения 293
изменение сывороточной концентрации при диализе 293
коррекция доз
при применении диализа 44
при заболеваниях печени 92
при почечной недостаточности 41, 44, 293
максимальная сывороточная концентрация 293
период полувыведения при почечной недостаточности 41
спектр активности 296-297
фармакодинамика при почечной недостаточности 44
фармакокинетика
при заболеваниях печени 92
при почечной недостаточности 44
фракция дозы, выделяемая в неизменном виде с мочой 156
элиминация 92
- Цефуроксим
биодоступность при интраперитонеальном введении 40
коррекция доз
при применении диализа 44
при заболеваниях печени 92-93
при почечной недостаточности 44
объем распределения при почечной недостаточности 39
фармакодинамика при почечной недостаточности 44
фармакокинетика
при заболеваниях печени 92-93
при почечной недостаточности 44
фракция дозы, выделяемая в неизменном виде с мочой 156
элиминация 92-93
- Цизаприд, параметры действия и дозирование 244
- Циклобензаприн, побочные эффекты психические 216
- Циклосерин, побочные эффекты психические 214
- Циклоспорин
взаимодействие с миорелаксантами 173
влияние на всасывание 15
ингибирование метаболизма 18-20
индукция метаболизма 16
параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 63
побочные эффекты психические 215
- Циклотиазид, дозирование 68
- Циклофосфамид
взаимодействие с миорелаксантами 173
параметры действия и дозирование при заболеваниях печени 94
- Циластатин 273
параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 47
- Циметидин
активное выделение почками 21
взаимодействие
с диазепамом 201
с карбамазепином 199
с фенитоином 200
влияние на всасывание 13-15
дозирование 232, 257
изменения фармакодинамики в критических состояниях 10
ингибирование метаболизма 19
индукция метаболизма 16
коррекция доз
при применении диализа 61
при заболеваниях печени 102
при почечной недостаточности 41, 61
лекарственное взаимодействие 232
максимальная концентрация для детей 155
относительная эффективность 257
передозировка 232
период полувыведения при почечной недостаточности 41
побочные эффекты и противопоказания 231
психические 215
при желудочнокишечных заболеваниях 231-232
фармакодинамика при почечной недостаточности 61
фармакокинетика 231, 257
при заболеваниях печени 102
при почечной недостаточности 61
фракция дозы, выделяемая в неизменном виде с мочой 156
элиминация 102
- Ципрофлоксацин

- активное выделение почками 21
- биодоступность при интраперитонеальном введении 40
- ингибирование метаболизма 20
- коррекция доз
 - при применении диализа 45
 - при заболеваниях печени 93
 - при почечной недостаточности 45
- механизм действия 276
- побочные эффекты психические 214
- спектр активности 276-277
- фармакодинамика при почечной недостаточности 45
- фармакокинетика
 - при заболеваниях печени 93
 - при почечной недостаточности 45
- элиминация 93
- Цирроз печени, действие миорелаксантов 173
- Цитарабин, побочные эффекты психические 215
- Цитозин-арабинозид, параметры действия и дозирование при заболеваниях печени 94
- Э
- Эдрофоний
 - выведение 187
 - длительность действия 210
 - дозирование 210
 - при суправентрикулярной тахикардии 187
 - побочные эффекты 187, 213
 - применение 213
- Экзосурф, дозирование 158
- Элениум см. Хлордиазепоксид
- Эналаприл
 - временные параметры эффекта 185
 - дозирование
 - при неотложной антигипертензивной терапии 185
 - суточная доза 181
 - коррекция доз
 - при применении диализа 49
 - при заболеваниях печени 98
 - при почечной недостаточности 49
 - фармакодинамика при почечной недостаточности 49
 - фармакокинетика 181
 - при заболеваниях печени 98
 - при почечной недостаточности 49
 - элиминация 98
- Эндокринные расстройства, фармакотерапия 301-311
- Энкаинид
 - дозирование при аритмиях 190
 - коррекция доз
 - при применении диализа 51
 - при почечной недостаточности 51
 - параметры действия при почечной недостаточности 51
 - побочные эффекты 190
 - показания 190
- Эноксацин, ингибирование метаболизма 20
- Эпилептические припадки при неотложных состояниях, причины 199
- Эпилептический статус
 - изменения физиологических параметров 205
 - применение пертобарбитала 204
 - протокол купирования 203
- Эпинефрин (*Адреналин*)
 - длительность действия 128
 - дозирование при заболеваниях легких 129
 - максимальная концентрация для детей 155
 - приготовление растворов 195
 - для детей 157
 - рецепторы 128
 - способы введения 128-129
 - форма выпуска 129
- Эритромицин
 - механизм действия 277
 - взаимодействие
 - с карбамазепином 199
 - с циклоспорином 22
 - влияние на всасывание 15
 - влияние на печень 89
 - дозирование и способ введения 245
 - ингибирование метаболизма 18
 - коррекция доз
 - при применении диализа 45
 - при заболеваниях печени 93
 - при почечной недостаточности 45
 - лекарственное взаимодействие 246
 - максимальная концентрация для детей 155
 - механизм действия 245
 - объем распределения при почечной недостаточности 39
 - побочные эффекты 245, 278
 - при желудочнокишечных заболеваниях 245-246
 - распределение и элиминация 277
 - спектр активности 277, 296-297
 - фармакодинамика при почечной недостаточности 45
 - фармакокинетика 245
 - при заболеваниях печени 93
 - при почечной недостаточности 45
 - фракция дозы, выделяемая в неизменном виде с мочой 156
 - элиминация 93
- Эритромицин лактобионат
 - параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 294
 - побочные эффекты психические 215
- Эсмолол
 - дозирование
 - при аритмиях 190
 - при суправентрикулярной тахикардии 187
 - коррекция доз
 - при применении диализа 49
 - при заболеваниях печени 98
 - при почечной недостаточности 49

- побочные эффекты 187, 190
- показания 190
- фармакодинамика 192
 - при почечной недостаточности 49
- фармакокинетика 192
 - при заболеваниях печени 98
 - при почечной недостаточности 49
- элиминация 98
- Эспераль* см. Дисульфирам
- Эстрогены
 - взаимодействие с фенитоином 200
 - побочные эффекты психические 215
- Этакринат, максимальная концентрация для детей 155
- Этакриновая к-та
 - влияние на связывание с белками 16
 - дозирование 67
 - коррекция доз
 - при применении диализа 54
 - при почечной недостаточности 54
 - параметры действия при почечной недостаточности 54
 - период полувыведения 67
 - побочные эффекты психические 216
- Этамбутол
 - активное выделение почками 21
 - дозирование и способ введения 294
 - изменение сывороточной концентрации при диализе 294
 - коррекция доз
 - при применении диализа 42
 - при почечной недостаточности 42, 294
 - механизм действия 282
 - объем распределения при почечной недостаточности 39
 - параметры действия при почечной недостаточности 42
 - побочные эффекты 282
 - психические 214
 - распределение и элиминация 282
 - спектр активности 296-297
- Этанол
 - взаимодействие
 - с диазепамом 201
 - с фенитоином 200
 - с циклоспорином 22
 - влияние на всасывание 14, 15
 - ингибирование метаболизма 18
 - индукция метаболизма 17
- Этаноламина олеат, при желудочно-кишечных кровотечениях 248
- Этинтидин, ингибирование метаболизма 19
- Этионамид, побочные эффекты психические 214
- Этомидат, параметры действия и дозирование при почечной недостаточности 64
- Этопозид
 - параметры действия и дозирование при заболеваниях печени 94
 - побочные эффекты психические 215
- Этосуксимид
 - взаимодействие
 - с вальпроевой к-той 203
 - с карбамазепином 199
 - с фенитоином 200
 - коррекция доз
 - при применении диализа 60
 - при почечной недостаточности 60
 - параметры действия при почечной недостаточности 60
 - побочные эффекты психические 214
- Этхлорвинол, влияние гемосорбции 5
- Эуноктин* см. Нитразепам
- Эуфиллин* см. Аминофиллин
- Эфедрин
 - дозирование при брадикардии 188
 - побочные эффекты 188
 - элиминация в зависимости от рН мочи 5
- Эхотиофат 213
- Ю
- Юникард* см. Дилевалол
- Я
- Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, фармакотерапия 223-236

Медицинская литература
2021

Справочное издание

Чернов Б.

**ФАРМАКОТЕРАПИЯ НЕОТЛОЖНЫХ
СОСТОЯНИЙ**

(версия для электронных библиотек)

Медицинские редакторы русского перевода:

М. К. Кевра, Ю. В. Алексеенко

Редакторы: *Ф. И. Плешков, Б. И. Чернин*

Подготовка оригинала-макета:

Б. И. Чернин, Ф. И. Плешков, Ю. В. Алексеенко

Обложка *Ф. И. Плешкова*

ООО «Медицинская литература»
129515, г. Москва, ул. Цандера, д. 12
При участии издателя Б. И. Чернина
СГРИИРПИ №1/79 от 05.11.2013
Ул. Кирова, 1-3, 210001, г. Витебск