

УДК 615.065:615.033.1:615.036.8

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-337>

Оригинальная статья | Original article



Клиническая фармакология антимикробных лекарственных средств: фокус на безопасность ванкомицина и линезолида

М.В. Журавлева^{1,2,✉}, Е.В. Кузнецова³, Н.Г. Бердникова², А.Б. Прокофьев^{1,2}, Т.Р. Каменева^{3,4},
Е.Ю. Демченкова^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы
«Городская клиническая больница имени И.В. Давыдовского
Департамента здравоохранения города Москвы»,
ул. Яузская, д. 11, Москва, 109240, Российская Федерация

³ Государственное бюджетное учреждение города Москвы
«Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента
Департамента здравоохранения города Москвы»,
ул. Большая Татарская, д. 30, Москва, 115184, Российская Федерация

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы
«Городская клиническая больница им. М.П. Кончаловского
Департамента здравоохранения города Москвы»,
Каштановая аллея, д. 2, стр. 1, Москва, г. Зеленоград, 124489, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Журавлева Марина Владимировна zhuravleva@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Ванкомицин и линезолид — антибактериальные препараты выбора при лечении тяжелых инфекций, вызванных патогенами с множественной лекарственной устойчивостью, в том числе метициллин-резистентным *Staphylococcus aureus* (MRSA). Однако отечественные исследования, посвященные проблеме анализа безопасности их применения, немногочисленны.

Цель. Провести сравнительный анализ безопасности ванкомицина и линезолида на основании информации московского сегмента базы данных сообщений о нежелательных реакциях Росздравнадзора.

Материалы и методы. Использована информация базы данных спонтанных сообщений, содержащей 147 извещений о нежелательных реакциях (НР) при применении ванкомицина и линезолида за 2018–2022 гг. Количество сообщений о НР, связанных с применением ванкомицина, составило 122, линезолида — 25. Проведен анализ распределения НР с последующей оценкой статистической значимости различий по полу, массе тела и возрастным группам пациентов, по условиям оказания медицинской помощи, по пути введения лекарственного препарата, по разовой и суточной дозам, по продолжительности лекарственной терапии, по кодам заболеваний/состояний в соответствии с МКБ-10, по критериям серьезности и исходу НР.

Результаты. Распределение НР при применении ванкомицина и линезолида по возрастным группам было относительно равномерным. Частота НР при применении линезолида в амбулаторных условиях была значимо выше (3 из 5 сообщений), чем при применении ванкомицина в амбулаторных условиях (21 из 129 сообщений), $p=0,0408$. При применении линезолида НР были квалифицированы по степени серьезности как госпитализация или ее продление в 5 случаях из 20, что значительно чаще, чем при применении ванкомицина: 16 из 94 сообщений ($p=0,528$).

© М.В. Журавлева, Е.В. Кузнецова, Н.Г. Бердникова, А.Б. Прокофьев, Т.Р. Каменева, Е.Ю. Демченкова, 2023

Средняя разовая доза ванкомицина составила 794 мг, суточная – 1273 мг, что было выше средней разовой дозы линезолида 467 мг ($p=0,007$) и средней суточной дозы 998 мг этого препарата ($p=0,3664$). Средняя продолжительность терапии линезолидом до возникновения НР – 5,26 сут, что достоверно больше ($p=0,0053$) средней продолжительности терапии ванкомицином – 2,44 сут. При пероральном применении линезолид достоверно чаще ($p=0,0027$) вызывал развитие НР (4 случая из 19) по сравнению с ванкомицином (5 случаев из 96).

Выводы. НР при применении ванкомицина и линезолида были предсказуемыми и специфичными для антибактериальных препаратов этого класса. Однако полученные данные и выявленные различия свидетельствуют о том, что факторы, оказывающие влияние на развитие НР при применении ванкомицина, отличались от таковых для линезолида. Аналогичные расхождения были выявлены при анализе данных литературы. Однако результаты линейного регрессионного анализа показали, что ни один из рассмотренных факторов не оказал значимого влияния на вероятность возникновения НР при применении ванкомицина и линезолида.

Ключевые слова: ванкомицин; линезолид; нежелательные реакции; фармаконадзор; антибиотики; нозокомиальные инфекции; множественная лекарственная устойчивость; применение лекарственных препаратов; спонтанные сообщения

Для цитирования: Журавлева М.В., Кузнецова Е.В., Бердникова Н.Г., Прокофьев А.Б., Каменева Т.Р., Демченкова Е.Ю. Клиническая фармакология антимикробных лекарственных средств: фокус на безопасность ванкомицина и линезолида. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(4):430–441. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-337>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022400082-4).

Конфликт интересов. М.В. Журавлева и А.Б. Прокофьев – члены редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» с 2020 и 2021 г. соответственно. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Clinical Pharmacology of Antimicrobials: Focus on the Safety of Vancomycin and Linezolid

Marina V. Zhuravleva^{1,2,✉}, Elena V. Kuznetsova³, Nadezhda G. Berdnikova², Alexey B. Prokofiev^{1,2},
Tatiana R. Kameneva^{3,4}, Elena Yu. Demchenkova^{1,2}

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8/2 Petrovsky Blvd., Moscow 127051, Russian Federation

² I.V. Davydovsky City Clinical Hospital, 11 Yauzskaya St., Moscow 109240, Russian Federation

³ Research Institute for Healthcare Organisation and Medical Management of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation, 30 Bolshaya Tatarskaya St., Moscow 115184, Russian Federation

⁴ M.P. Konchalovsky City Clinical Hospital, 2/1 Kashtanovaya Aly, Zelenograd, Moscow 124489, Russian Federation

✉ Corresponding author: Marina V. Zhuravleva zhuravleva@expmed.ru

ABSTRACT

Scientific relevance. Vancomycin and linezolid are the antibacterial agents of choice for severe infections caused by multidrug-resistant pathogens, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). However, few studies have been conducted in Russia to analyse the safety of these medicinal products.

Aim. The study aimed to compare the safety of vancomycin and linezolid using the Moscow segment of the Russian Federal Service for Surveillance in Healthcare's database for adverse drug reaction (ADR) reports.

Materials and methods. The study used information from the spontaneous reporting database for 2018–2022, which contained 147 ADR reports for vancomycin (122 reports) and linezolid (25 reports). The authors analysed the ADR distribution and assessed the statistical significance of the identified differences by sex, weight, and age of patients, conditions of medical care, route of administration, single dose, daily dose, therapy duration, ICD-10 codes, ADR severity, and ADR outcome.

Results. The distribution of adverse reactions to vancomycin and linezolid by patient age was relatively uniform. Outpatient linezolid was associated with a significantly higher rate of ADRs (3 of 5 reports) than outpatient vancomycin (21 of 129 reports; $p=0.0408$). For ADR severity, 5 of 20 ADRs reported with linezolid required hospitalisation or prolongation of hospitalisation—considerably more than with vancomycin (16 of 94 reports; $p=0.528$). The average single dose of vancomycin (794 mg) was higher than that of linezolid (467 mg; $p=0.007$); the same was noted for average daily doses (1273 mg vs 998 mg; $p=0.3664$). The mean duration of treatment with linezolid before ADR onset was 5.26 days, which was significantly longer than the mean duration of treatment with vancomycin (2.44 days; $p=0.0053$). Oral linezolid was associated with a significantly higher ADR rate (4 of 19 cases) than oral vancomycin (5 of 96 cases; $p=0.0027$).

Conclusions. The ADRs observed with vancomycin and linezolid were predictable and class-specific. According to the results of the ADR report analysis, adverse reactions to vancomycin and linezolid were associated with different factors. Similar results of the literature analysis confirmed this conclusion. However, according to the results of the linear regression analysis, none of the factors considered in this study had a statistically significant influence on the probability of developing an adverse reaction to vancomycin or linezolid.

Keywords: vancomycin; linezolid; adverse drug reactions; pharmacovigilance; antibiotics; nosocomial infections; multidrug resistance; use of medicinal products; spontaneous reports

For citation: Zhuravleva M.V., Kuznetsova E.V., Berdnikova N.G., Prokofiev A.B., Kameneva T.R., Demchenkova E.Yu. Clinical pharmacology of antimicrobials: focus on the safety of vancomycin and linezolid. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(4):430–441. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-337>

Funding. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00001-22-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D reporting No. 121022400082-4).

Disclosure. Marina V. Zhuravleva and Alexey B. Prokofiev have been members of the Editorial Board of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy* since 2020 and 2021, respectively. The other authors declare having no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Введение

Нозокомиальные инфекции представляют актуальную проблему для стационаров любого профиля, при этом наиболее уязвимыми являются хирургические отделения, отделения реанимации и интенсивной терапии, в которых концентрируются наиболее тяжелые пациенты, в том числе коморбидные, либо с иммунодефицитами, либо перенесшие оперативные вмешательства и/или инвазивные методы диагностики [1]. Структура и соотношение возбудителей нозокомиальных инфекций в каждом конкретном стационаре переменны и зависят от его профиля, контингента пациентов, используемых протоколов антибактериальной терапии. Наиболее распространенные нозокомиальные патогены с множественной лекарственной устойчивостью — грамотрицательные энтеро- и неферментирующие бактерии, стафилококки, в том числе метициллинрезистентные (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA), — ассоциированы с инфекциями с более тяжелым течением, трудно поддающимися антибактериальной терапии [2]. При этом показано,

что летальность при бактериемиях, вызываемых MRSA, достоверно выше, чем при инфекциях, вызываемых чувствительными штаммами [3].

Применение ванкомицина в клинической практике насчитывает почти шесть десятилетий. В соответствии с руководством группы экспертов Американского общества инфекционистов (Infectious Diseases Society of America, IDSA) [4], европейскими и китайскими руководствами по лечению инфекционных заболеваний и применению антибиотиков [5, 6] рекомендовано назначать ванкомицин в качестве препарата первой линии при инфекциях, вызванных MRSA.

Известно, что только не связанная с белками фракция ванкомицина обеспечивает антибактериальное действие. Изменение уровня несвязанного ванкомицина в плазме крови может быть обусловлено не только патологически, но и физиологическими факторами, такими как возраст, уровень креатинина в сыворотке крови, наличие сахарного диабета, сердечной, почечной и печеночной недостаточности, диализ, индекс массы тела [7–11]. Также показано, что при применении ванкомицина могут

развиваться НР со стороны почек, что ограничивает внутривенное использование этого антибактериального препарата у пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), а также получающих сопутствующую терапию аминогликозидами или другими нефротоксичными препаратами [12]. Описаны случаи потери слуха, зачастую необратимые, связанные с применением ванкомицина. Предвестниками ототоксической реакции могут быть головокружение и шум в ушах, — НР, о которых пациенты довольно редко сообщают врачам [13]. Ванкомицин также может вызывать острые инфузионные осложнения, в первую очередь анафилаксию и реакцию гиперемии верхней половины туловища, известную как «синдром красного человека» [14]. Также возможны макулопапулезная экзантема или крапивница с зудом или без. В редких случаях даже при пероральном применении ванкомицина, который обычно не всасывается в кишечнике, возможны местные кожные проявления, особенно у пожилых пациентов с колитом, что объясняется повышением проницаемости воспаленной слизистой кишечника [14–17].

Альтернативой ванкомицину является линезолид, имеющий отличные от ванкомицина фармакокинетические характеристики и более благоприятный профиль безопасности¹. Многие пациенты с нозокомиальной инфекцией получают в качестве эмпирической или этиотропной терапии аминогликозиды, применение которых также может привести к развитию почечной недостаточности, что делает линезолид препаратом выбора в этой ситуации [18, 19]. Показано, что применение линезолида ассоциировано с развитием ряда НР, в том числе с периферической невропатией и невритом зрительного нерва, нарушением функции кроветворения в результате прямого воздействия препарата

на костный мозг, которое зависит от продолжительности терапии. Кроме того, линезолид является обратимым неселективным ингибитором моноаминоксидазы (МАО), и при его совместном использовании с ингибиторами МАО возможно развитие серотонинового синдрома [20–22].

Отечественные исследования, посвященные проблеме анализа безопасности при применении ванкомицина и линезолида, немногочисленны [23, 24].

Цель работы — проведение сравнительного анализа безопасности ванкомицина и линезолида на основании информации московского сегмента базы данных сообщений о нежелательных реакциях Росздравнадзора.

Материалы и методы

Для проведения ретроспективного исследования была использована база данных копий карт-извещений о НР или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата, поступивших в национальную базу спонтанных сообщений в 2018–2022 гг. из медицинских организаций города Москвы. Регистрация НР проводилась методом спонтанных сообщений. Из общего количества извещений 147 сообщений о НР были связаны причинно-следственной связью с применением ванкомицина или линезолида. Во всех выявленных случаях развития НР в медицинских организациях терапию проводили воспроизведенными препаратами ванкомицина и линезолида.

Количество сообщений о НР, связанных с применением ванкомицина, составило 122, линезолида — 25. Распределение сообщений по годам представлено в *таблице 1*. Степень достоверности причинно-следственной связи развития НР с применением антибактериального препарата оценивали по шкале Наранжо.

Таблица 1. Распределение сообщений о нежелательных реакциях при применении ванкомицина и линезолида в период 2018–2022 гг.

Table 1. Distribution of adverse drug reaction reports associated with the use of vancomycin and linezolid in 2018–2022

Лекарственный препарат	Количество сообщений, ед.					
	2018	2019	2020	2021	2022	Итого
Ванкомицин	14	25	23	26	34	122
Линезолид	3	5	10	2	5	25
Итого сообщений	17	30	33	28	39	147

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

¹ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

В ходе исследования применяли следующие методы научного анализа: аналитический, статистический, метод сравнения и сопоставления. В частности, проводили анализ распределения НР с последующей оценкой статистической значимости различий по полу, массе тела и возрастным группам пациентов, по условиям оказания медицинской помощи, по пути введения лекарственного препарата, по разовой дозе, по суточной дозе, по продолжительности лекарственной терапии, по кодам заболеваний/состояний в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-го пересмотра (МКБ-10), по критериям серьезности НР, по исходу НР.

Для оценки статистической значимости различий качественных признаков осуществляли построение таблиц сопряженности и далее применяли непараметрический критерий хи-квадрат. Для анализа таблиц сопряженности размером 2×2 также применяли точный критерий Фишера. Для оценки характера распределения количественных признаков применяли критерий Шапиро–Уилка. Для оценки статистической значимости различий количественных признаков применялся *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок. Для оценки значимости факторов использовали линейный регрессионный анализ. Пороговый уровень значимости *p* по всем критериям принимали равным 0,05. Статистическую обработку проводили в программе Statistica 10 (StatSoft, USA).

Результаты

Результаты сравнительного анализа безопасности ванкомицина и линезолида на основании информации московского сегмента базы данных сообщений о нежелательных лекарственных реакциях Росздравнадзора представлены в *таблице 2*. Установлено, что частота возникновения НР у пациентов мужского и женского пола при применении линезолида одинакова (по 12 случаев). При применении ванкомицина частота НР незначительно выше у женщин — 66 случаев по сравнению с мужчинами — 52 случая (уровень значимости различий $p=0,595$ по критерию хи-квадрат).

Установлено, что распределение НР при применении ванкомицина и линезолида по возрастным группам являлось относительно равномерным. Большая часть НР при применении ванкомицина приходилась на пациентов в возрасте от 18 до 50 лет (53 сообщения), в то время как большая часть НР при приме-

нении линезолида приходилась на пациентов возрастной группы от 1 до 18 лет (9 сообщений), однако данное различие не являлось статистически значимым (уровень значимости различий $p=0,215$ по критерию хи-квадрат). О развитии НР у детей до 1 года сообщалось в 11 случаях для ванкомицина и в 2 случаях для линезолида.

Анализ распределения НР у пациентов в зависимости от массы тела показал, что при применении как ванкомицина, так и линезолида наиболее часто НР возникали у пациентов с массой тела от 51 до 70 кг (30 и 8 сообщений соответственно). Отметим, что в группе пациентов с массой тела более 91 кг зарегистрировано 15 НР при применении ванкомицина и ни одного НР при применении линезолида, однако данное различие не является статистически значимым (уровень значимости различий $p=0,764$ по критерию хи-квадрат).

При анализе распределения НР при применении ванкомицина и линезолида по условиям оказания медицинской помощи установлено, что основная часть извещений о НР приходилась на оказание медицинской помощи в стационарных условиях — 109 сообщений, в то время как о НР при применении препаратов в амбулаторных условиях сообщалось только в 24 случаях. При этом частота возникновения НР при применении в амбулаторных условиях линезолида была статистически значимо выше (3 из 5 сообщений), чем при применении ванкомицина (21 из 129 сообщений): уровень значимости различий по критерию хи-квадрат $p=0,013$, по точному критерию Фишера $p=0,0408$. Однако данное различие, вероятно, обусловлено небольшим объемом выборки сообщений о НР при применении линезолида в амбулаторных условиях, в связи с чем требуется уточнение достоверности различий на большей выборке.

В ходе анализа распределения НР при применении ванкомицина и линезолида для лечения заболеваний/состояний, указанных в заключительном клиническом диагнозе, по кодам МКБ-10, в соответствии с которыми осуществлялось назначение данных лекарственных препаратов, установлено, что НР при применении ванкомицина чаще возникали при лечении болезней системы кровообращения (I33.0 Острый и подострый инфекционный эндокардит; I33.9 Острый эндокардит неуточненный) — 7 сообщений; при применении линезолида НР чаще возникали при лечении инфекционных заболеваний (A00-A99) и при лечении болезней системы кровообращения (K00-K93) — по 2 сообщения

Таблица 2. Сравнительный анализ безопасности ванкомицина и линезолида по различным параметрам

Table 2. Comparative analysis of the safety of vancomycin and linezolid by various factors

Параметр	Количество сообщений о нежелательной реакции, ед.			Статистический критерий, уровень значимости различий
	ванкомицин	линезолид	всего	
1. Распределение пациентов по полу				
- мужской пол	52	12	64	хи-квадрат $p=0,595$
- женский пол	66	12	78	
2. Распределение пациентов по возрастным группам				
- дети до 1 года	11	2	13	хи-квадрат $p=0,215$
- дети от 1 до 18 лет	22	9	31	
- от 18 до 50 лет	53	7	60	
- от 51 года и старше	27	5	32	
3. Распределение пациентов по массе тела				
- менее 10 кг	9	2	11	хи-квадрат $p=0,764$
- 10–30 кг	10	4	14	
- 31–50 кг	13	6	19	
- 51–70 кг	30	8	38	
- 71–90 кг	25	4	29	
- 91 кг и более	15	0	15	
4. Распределение пациентов по условиям оказания медицинской помощи				
- стационарные	107	2	109	хи-квадрат $p=0,013^*$ точный критерий Фишера $p=0,0408^*$
- амбулаторные	21	3	24	
5. Распределение пациентов по пути введения лекарственного препарата				
- внутривенно	91	15	106	хи-квадрат $p=0,019^*$ точный критерий Фишера $p=0,00271^*$
- перорально	5	4	9	
6. Распределение по разовой дозе (мг)				
- среднее значение, мг	794	467	–	t -критерий Стьюдента для независимых выборок $p=0,007^*$
- стандартное отклонение, мг	53	62	–	
7. Распределение по суточной дозе (мг)				
- среднее значение, мг	1273	998	–	t -критерий Стьюдента для независимых выборок $p=0,3664$
- стандартное отклонение, мг	119	191	–	
8. Распределение по продолжительности лекарственной терапии				
- среднее значение, сут	2,44	5,26	–	t -критерий Стьюдента для независимых выборок $p=0,0053^*$
- стандартное отклонение, дни	0,47	1,33	–	
9. Распределение по кодам заболеваний/состояний по МКБ-10				
A00-A99 Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	5	2	7	хи-квадрат $p=0,783$
G00-G99 Болезни нервной системы	3	0	3	
J00-J99 Болезни органов дыхания	0	1	1	

Продолжение таблицы 2
Table 2 (continued)

Параметр	Количество сообщений о нежелательной реакции, ед.			Статистический критерий, уровень значимости различий
	ванкомицин	линезолид	всего	
I00-I99 Болезни системы кровообращения	7	2	9	хи-квадрат $p=0,783$
K00-K93 Болезни органов пищеварения	3	1	4	
M00-M99 Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	3	0	3	
N00-N99 Болезни мочеполовой системы	1	0	1	
O00-O99 Беременность, роды и послеродовый период	1	0	1	
T00-T99 Травмы	2	1	3	
Z00-Z99 Факторы, влияющие на состояние здоровья населения и обращения в учреждения здравоохранения	1	0	1	
10. Распределение по критериям серьезности нежелательной реакции				
- госпитализация или ее продление	16	5	21	хи-квадрат $p=0,528$
- клинически значимое событие	67	14	81	
- угроза жизни	11	1	12	
11. Распределение по исходу нежелательной реакции				
- выздоровление без последствий	67	4	71	хи-квадрат $p=0,0012^*$
- госпитализация или ее продление	1	0	1	
- клинически значимое событие	2	0	2	
- состояние без изменений	4	5	9	
- улучшение состояния	44	15	59	

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Примечание. «-» — не применимо; МКБ-10 — Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра.

* Различия статистически значимы.

соответственно. Статистически значимые различия по данному признаку отсутствовали (уровень значимости различий $p=0,783$ по критерию хи-квадрат). Следует отметить, что код заболевания/состояния по МКБ-10 был указан только в 32 сообщениях о НР из 147 сообщений, вошедших в выборку для проведения анализа.

Установлено, что при применении как ванкомицина, так и линезолида НР наиболее часто квалифицируются по степени серьезности как клинически значимое событие — 67 и 14 сообщений соответственно. При этом важно отметить, что при применении линезолида гораздо чаще НР квалифицируется по степени серьезности как госпитализация или ее продление — 5 сообщений из 20, в то время как при применении ванкомицина таким образом квалифицируется 16 из 94 сообщений, однако данное различие

не является статистически значимым (уровень значимости различий $p=0,528$ по критерию хи-квадрат).

НР развивались при применении ванкомицина в средней разовой дозе 794 мг, что значительно выше по сравнению со средним значением разовой дозы линезолида — 467 мг (рис. 1А). Данное различие являлось статистически значимым ($p=0,007$, t -критерий Стьюдента для независимых выборок). Установленный факт может свидетельствовать о том, что при применении ванкомицина не следует превышать рекомендованные инструкцией по применению разовые дозировки препарата для различных возрастных категорий пациентов и для различных показаний к применению.

При анализе распределения суточных доз (мг) ванкомицина и линезолида при возникновении

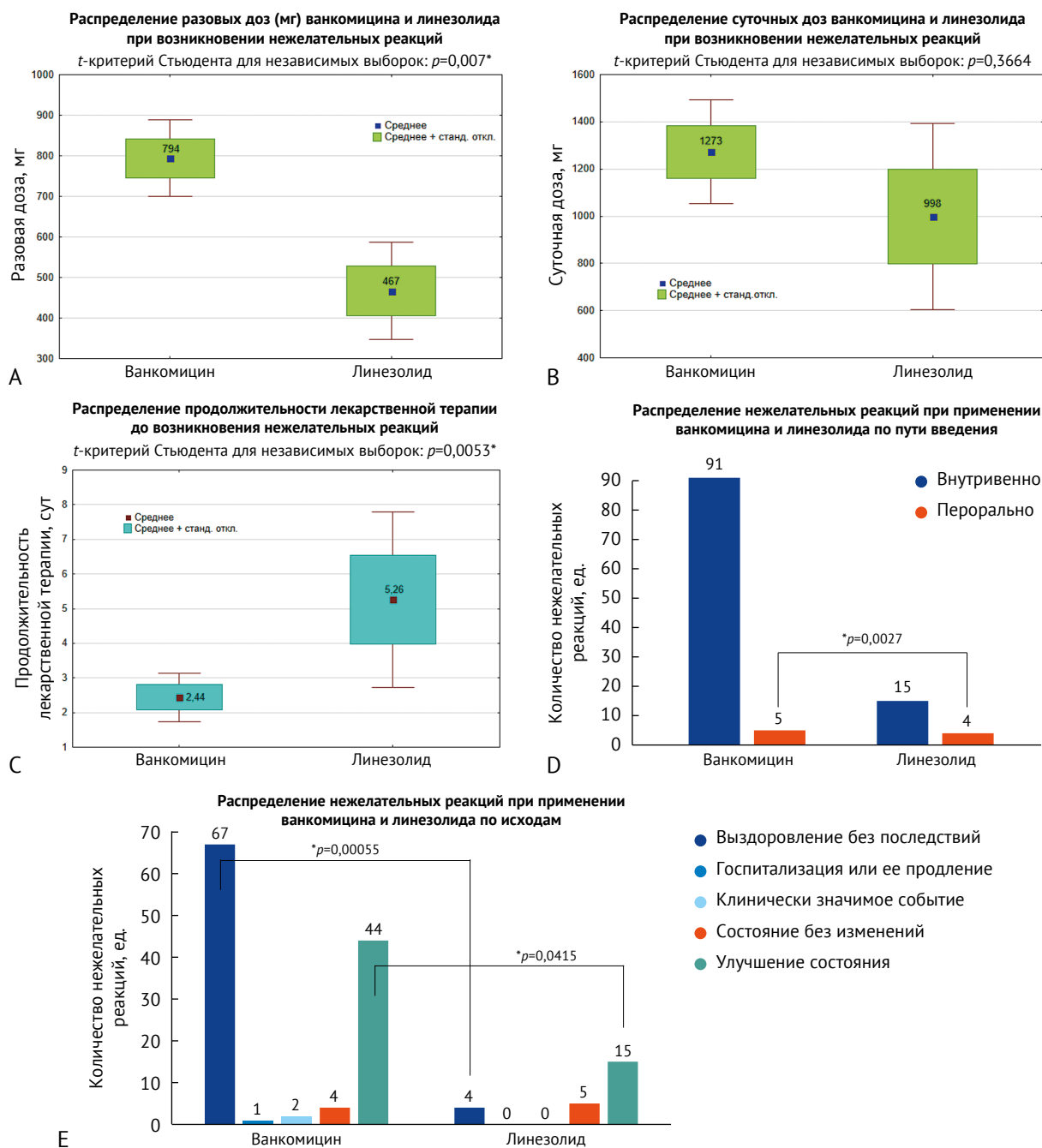


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / Figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 1. Основные различия, выявленные в ходе сравнительного анализа безопасности ванкомицина и линезолида. А — распределение средних значений разовых доз (мг) препаратов при возникновении нежелательной реакции (НР); В — распределение средних значений суточных доз (мг) препаратов при возникновении НР; С — распределение продолжительности лекарственной терапии до возникновения НР; Д — распределение НР при применении препаратов по пути введения; Е — распределение НР при применении препаратов по исходам.

* Различия статистически значимы

Fig. 1. Key differences identified by comparing the safety of vancomycin and linezolid. A, distribution of average single doses (mg) of vancomycin and linezolid in the event of an adverse drug reaction (ADR); B, distribution of average daily doses (mg) of vancomycin and linezolid in the event of an ADR; C, distribution of treatment duration before ADR onset; D, distribution of ADRs during the use of vancomycin and linezolid by route of administration; E, distribution of ADRs during the use of vancomycin and linezolid by outcome.

* Differences are statistically significant

НР установлено, что при применении ванкомицина среднее значение суточной дозы (мг) составляет 1273 мг, что выше по сравнению со средним значением суточной дозы (мг) линезолида — 998 мг (рис. 1В), однако данное различие не является статистически значимым ($p=0,3664$, t -критерий Стьюдента для независимых выборок). Установленный факт согласуется с описанным выше фактом, полученным при анализе распределения разовых доз.

Также установлено, что средняя продолжительность лекарственной терапии линезолидом до возникновения НР составляет 5,26 сут, что значительно больше по сравнению со средней продолжительностью лекарственной терапии ванкомицином — 2,44 сут (рис. 1С). Данное различие является статистически значимым ($p=0,0053$, t -критерий Стьюдента для независимых выборок). Таким образом, при применении ванкомицина НР наступает значительно раньше (на 2,82 сут раньше) по сравнению с линезолидом. Данный факт необходимо учитывать при планировании длительности цикла антибактериальной терапии как в амбулаторных, так и в стационарных условиях в целях предотвращения НР.

Анализ распределения НР при применении ванкомицина и линезолида по путям их введения пациентам показал, что при пероральном применении линезолид чаще вызывал НР (4 случая из 19) по сравнению с ванкомицином (5 случаев из 96) (рис. 1Д). Данное различие является статистически значимым ($p=0,0027$, точный критерий Фишера) и прежде всего может быть обусловлено малой выборкой сообщений о НР при применении линезолида, в связи с чем требуется уточнение данного различия на большей выборке.

При анализе распределения НР при применении ванкомицина и линезолида по исходам установлено, что НР при применении ванкомицина значительно чаще (67 из 118 случаев) сопровождаются выздоровлением без последствий по сравнению с линезолидом (4 из 24 случаев) — данное различие является статистически значимым ($p=0,00055$, точный критерий Фишера). Также установлено, что НР при применении линезолида значительно чаще (15 из 24 случаев) сопровождаются улучшением состояния по сравнению с ванкомицином (44 из 118 случаев) — данное различие является статистически значимым ($p=0,0415$, точный критерий Фишера).

На заключительном этапе исследования для оценки значимости влияния различных

факторов на вероятность возникновения НР был применен линейный регрессионный анализ. Однако по результатам анализа установлено, что ни один из факторов не характеризовался значимым влиянием на вероятность возникновения НР при применении ванкомицина или линезолида. Вероятно, требуется исследование на большей выборке сообщений о НР с сопоставимым количеством сообщений по каждому из этих лекарственных препаратов.

Обсуждение

В ходе исследования проведен поэтапный сравнительный анализ выборки спонтанных сообщений о возникновении НР при применении ванкомицина и линезолида с целью уточнения сходств и различий по факторам, влияющим на возникновение НР при применении данных лекарственных препаратов. По результатам исследования установлено, что общая частота возникновения НР была значительно выше при применении ванкомицина по сравнению с применением линезолида, однако значимость данного различия оценить не представляется возможным, поскольку необходимо учитывать частоту назначения каждого из препаратов всем пациентам во всех медицинских организациях города Москвы. Только при условии сопоставимости частот назначений данных препаратов можно будет сделать вывод о различиях в общей частоте возникновения НР. Обратим внимание, что по данным литературы частота развития НР на фоне применения ванкомицина и линезолида существенно различается по результатам разных исследований: сообщалось как о сравнимой частоте [25], так и о превалировании количества НР при использовании ванкомицина или линезолида [13, 26].

В ходе проведенного нами исследования установлено, что при применении ванкомицина НР возникали в более ранние сроки, чем при применении линезолида. То есть при терапии ванкомицином существует риск не завершить курс антибактериальной терапии в связи с развитием НР, что косвенно может свидетельствовать о большей безопасности линезолида в реальной клинической практике. Однако по данным метаанализа М. Pletz et al. [27] при лечении нозокомиальной пневмонии, вызванной MRSA, применение линезолида значительно чаще сопровождалось тромбоцитопенией и поражениями желудочно-кишечного тракта по сравнению с терапией ванкомицином, однако в отношении нарушений функций почек

значимых различий не было выявлено. Таким образом, полученные нами данные частично согласуются, а частично расходятся с данными научной литературы.

Ванкомицин и линезолид до сих пор остаются лекарственными препаратами, применение которых в реальной клинической практике, несмотря на многолетнее использование, требует особого внимания, что обусловлено особенностями их фармакокинетики и фармакодинамики. Прогнозировать концентрацию этих препаратов в сыворотке крови и, соответственно, их клиническую эффективность и безопасность, зависящие от многих переменных, весьма затруднительно. Персонализацию режима дозирования ванкомицина и линезолида возможно реализовать на основе терапевтического лекарственного мониторинга.

Заключение

Результаты проведенного сравнительного анализа продемонстрировали, что все выявленные при применении ванкомицина и линезолида

НР были предсказуемыми и специфичными для антибактериальных препаратов этого класса. Однако полученные данные и выявленные различия свидетельствуют о том, что одни факторы больше характерны для развития НР при применении ванкомицина, а другие факторы — при применении линезолида. Аналогичные расхождения наблюдаются при анализе данных литературы. Проведение линейного регрессионного анализа не позволило выявить факторы, значимо влияющие на вероятность возникновения НР при применении ванкомицина и линезолида. Вероятно, это является следствием использования метода спонтанных сообщений, который, с одной стороны, достаточно информативен и экономически необременителен для медицинских организаций, а с другой стороны — получаемые с его помощью данные формируют неравномерные выборки по различным характеристикам. Необходимо проведение дальнейших исследований безопасности ванкомицина и линезолида на выборках из различных баз данных НР, полученных разными методами.

Литература / References

1. Dhingra-Kumar N, Brusaferro S, Arnoldo L. Patient safety in the world. In: Donaldson L, Ricciardi W, Sheridan S, Tartaglia R, eds. *Textbook of patient safety and clinical risk management*. Cham (CH); 2021. P. 93–8.
https://doi.org/10.1007/978-3-030-59403-9_8
2. Габриэлян НИ, Шарапченко СО, Кисиль ОВ, Кормилицина ВГ, Драбкина ИВ, Сафонова ТБ и др. Проблема глобального развития антибиотикоустойчивости возбудителей нозокомиальных инфекций. *Терапевтический архив*. 2020;92(11):110–6.
Gabrielyan NI, Sharapchenko SO, Kisil OV, Kormilitsina VG, Drabkina IV, Safonova TB, et al. The problem of global development of antibiotic resistant nosocomial pathogens. *Therapeutic Archive*. 2020;(11):110–6 (In Russ.).
<https://doi.org/10.26442/00403660.2020.11.000783>
3. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2003;36(1):53–9.
<https://doi.org/10.1086/345476>
4. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2011;52(3):e18–55.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciq146>
5. Chastre J, Blasi F, Masterton RG, Rello J, Torres A, Welte T. European perspective and update on the management of nosocomial pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after more than 10 years of experience with linezolid. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 4:19–36.
<https://doi.org/10.1111/1469-0691.12450>
6. Ye ZK, Chen YL, Chen K, Zhang XL, Du GH, He B, et al. Therapeutic drug monitoring of vancomycin: a guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(11):3020–5.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkw254>
7. Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50(2):99–110.
<https://doi.org/10.2165/11539220-000000000-00000>
8. Grace E. Altered vancomycin pharmacokinetics in obese and morbidly obese patients: what we have learned over the past 30 years. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(6):1305–10.
<https://doi.org/10.1093/jac/dks066>
9. Rice TL. Simplified dosing and monitoring of vancomycin for the burn care clinician. *Burns*. 1992;18(5):355–61.
[https://doi.org/10.1016/0305-4179\(92\)90032-p](https://doi.org/10.1016/0305-4179(92)90032-p)
10. Kees MG, Wicha SG, Seefeld A, Kees F, Kloft C. Unbound fraction of vancomycin in intensive care unit patients. *J Clin Pharmacol*. 2014;54(3):318–23.
<https://doi.org/10.1002/jcph.175>

11. Roberts JA, Pea F, Lipman J. The clinical relevance of plasma protein binding changes. *Clin Pharmacokinet.* 2013;52(1):1–8.
<https://doi.org/10.1007/s40262-012-0018-5>
12. Басалай ОН, Бушма МИ. Токсические нефропатии: патогенез, лечение, профилактика. *Медицинские новости.* 2017;(8):7–10.
Basalai ON, Bushma MI. Toxic nephropathy: pathogenesis, treatment, prevention. *Meditsinskie novosti.* 2017;(8):7–10 (In Russ.). EDN: [ZDUQBT](https://doi.org/10.1177/106002809402800505)
13. Bruniera FR, Ferreira FM, Saviolli LRM, Bacci MR, Feder D, da Luz Gonçalves Pedreira M, et al. The use of vancomycin with its therapeutic and adverse effects: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(4):694–700. PMID: 25753888
14. Bergeron L, Boucher FD. Possible red-man syndrome associated with systemic absorption of oral vancomycin in a child with normal renal function. *Ann Pharmacother.* 1994;28(5):581–4.
<https://doi.org/10.1177/106002809402800505>
15. Baumgartner LJ, Brown L, Geier C. Hypersensitivity reaction following administration of low-dose oral vancomycin for the treatment of clostridium difficile in a patient with normal renal function. *J Pharm Pract.* 2017;30(6):650–2.
<https://doi.org/10.1177/0897190016668437>
16. Barron J, Lattes A, Marcus EL. Rash induced by enteral vancomycin therapy in an older patient in a long-term care ventilator unit: case report and review of the literature. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14:73.
<https://doi.org/10.1186/s13223-018-0293-2>
17. Pettit NN, DePestel DD, Fohl AL, Eyer R, Carver PL. Risk factors for systemic vancomycin exposure following administration of oral vancomycin for the treatment of *Clostridium difficile* infection. *Pharmacotherapy.* 2015;35(2):119–26.
<https://doi.org/10.1002/phar.1538>
18. Wang X, Wang Y, Yao F, Chen S, Hou Y, Zheng Z, et al. Pharmacokinetics of linezolid dose adjustment for creatinine clearance in critically ill patients: a multicenter, prospective, open-label, observational study. *Drug Des Devel Ther.* 2021;15:2129–41.
<https://doi.org/10.2147/DDDT.S303497>
19. Sazdanovic P, Jankovic SM, Kostic M, Dimitrijevic A, Stefanovic S. Pharmacokinetics of linezolid in critically ill patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12(6):595–600.
<https://doi.org/10.1517/17425255.2016.1170807>
20. Hashemian SMR, Farhadi T, Ganjparvar M. Linezolid: a review of its properties, function, and use in critical care. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:1759–67.
<https://doi.org/10.2147/DDDT.S164515>
21. Tsuji Y, Holford NHG, Kasai H, Ogami C, Heo YA, Higashi Y, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid-induced thrombocytopenia in hospitalized patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(8):1758–72.
<https://doi.org/10.1111/bcp.13262>
22. Bayram N, Düzgöl M, Kara A, Özdemir FM, Devrim İ. Linezolid-related adverse effects in clinical practice in children. *Arch Argent Pediatr.* 2017;115(5):470–5.
<https://doi.org/10.5546/aap.2017.eng.470>
23. Ших ЕВ, Морозова ТЕ, Дроздов ВН, Лазарева НБ, Шацкий ДА, Андрущишина ТБ и др. Антибактериальная терапия инфекционного эндокардита, вызванного *Enterococcus faecalis*. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2019;15(4):586–92.
Shikh EV, Morozova TE, Drozdov VN, Lazareva NB, Shatsky DA, Andrushchyshina TB, et al. Antimicrobial treatment of infective endocarditis, caused by *Enterococcus faecalis*. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2019;15(4):586–92 (In Russ.).
<https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-4-586-592>
24. Власова АВ, Смирнова ЕВ, Горев ВВ, Сычев ДА. Нежелательные реакции детей на антимикробные препараты: ограничения метода спонтанных сообщений и возможности метода глобальных триггеров лекарственно-индуцированных состояний. *Фарматека.* 2023;30(1–2):18–31.
Vlasova AV, Smirnova EV, Gorev VV, Sychev DA. Adverse reactions in children to antimicrobials: limitations of the spontaneous reporting method and the possibilities of the global trigger method for drug-induced conditions. *Farmateka.* 2023;30(1–2):18–31 (In Russ.).
<https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.1-2.18-31>
25. Ioannidou M, Apostolidou-Kiouti F, Haidich AB, Nio-pas I, Roilides E. Efficacy and safety of linezolid for the treatment of infections in children: a meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 2014;173(9):1179–86.
<https://doi.org/10.1007/s00431-014-2307-5>
26. Kaplan SL, Deville JG, Yogev R, Morfin MR, Wu E, Adler S, Edge-Padbury B, Naberhuis-Stehouwer S, Bruss JB. Linezolid versus vancomycin for treatment of resistant Gram-positive infections in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(8):677–86.
<https://doi.org/10.1097/01.inf.0000078160.29072.42>
27. Pletz MW, Burkhardt O, Welte T. Nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) pneumonia: linezolid or vancomycin? Comparison of pharmacology and clinical efficacy. *Eur J Med Res.* 2010;15(12):507–13.
<https://doi.org/10.1186/2047-783x-15-12-507>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *М.В. Журавлева* — концепция и дизайн работы, сбор и анализ данных литературы, интерпретация и критический пересмотр результатов исследования, содержания рукописи, ответственность за все аспекты работы; *Е.В. Кузнецова* — участие в разработке концепции работы, сбор и анализ данных литературы, информации карт-извещений, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация результатов, написание текста рукописи; *Н.Г. Бердникова* — участие в разработке концепции работы, сбор и анализ данных литературы, анализ результатов; *А.Б. Прокофьев* — написание и редактирование текста рукописи, формулировка выводов, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; *Т.Р. Каменева* — концепция и дизайн исследования, редактирование текста рукописи; *Е.Ю. Демченкова* — критический пересмотр содержания рукописи, решение вопросов, связанных с целостностью всех частей статьи.

Соответствие принципам этики. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами медицинских исследований с участием человека, изложенными в Хельсинкской декларации. Исследование было одобрено локальным комитетом по этике ГБУ «Городская клиническая больница им. М.П. Кончаловского ДЗМ», протокол от 18.05.2022 № 02-05/2022.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Marina V. Zhuravleva* conceptualised and designed the study, collected and analysed the literature, interpreted the study results, critically reviewed the manuscript, and agreed to be accountable for the integrity of all parts of the work. *Elena V. Kuznetsova* participated in the development of the study concept, collected and analysed literature data and adverse drug reaction reporting forms, conducted statistical data processing, analysed the results, and drafted the manuscript. *Nadezhda G. Berdnikova* participated in the development of the study concept, collected and analysed literature data, and analysed the results. *Alexey B. Prokofiev* drafted and edited the manuscript, formulated the conclusions, approved the final version of the manuscript for publication. *Tatiana R. Kameneva* developed the study concept and design and edited the manuscript. *Elena Yu. Demchenkova* critically reviewed the manuscript and solved questions related to the integrity of the work.

Ethics approval. The study was conducted in accordance with the ethical principles of medical research involving humans, as set out in the Declaration of Helsinki. The study was approved by the local ethics committee at M.P. Konchalovsky City Clinical Hospital (Protocol No. 02-05/2022 of 18 May 2022).

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Журавлева Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>
zhuravleva@expmed.ru

Кузнецова Елена Викторовна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1262-4430>
kuznetsovaEV11@zdrav.mos.ru

Бердникова Надежда Георгиевна, канд. мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2036-7403>
berdnad@mail.ru

Прокофьев Алексей Борисович, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>
prokofiev@expmed.ru

Каменева Татьяна Рудольфовна, канд. мед. наук, доцент

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3957-5015>
tkamenek@mail.ru

Демченкова Елена Юрьевна, канд. фарм. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1972-4386>
demchenkova@expmed.ru

Marina V. Zhuravleva, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>
zhuravleva@expmed.ru

Elena V. Kuznetsova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1262-4430>
kuznetsovaEV11@zdrav.mos.ru

Nadezhda G. Berdnikova, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2036-7403>
berdnad@mail.ru

Alexey B. Prokofiev, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>
prokofiev@expmed.ru

Tatiana R. Kameneva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3957-5015>
tkamenek@mail.ru

Elena Yu. Demchenkova, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1972-4386>
demchenkova@expmed.ru

Поступила 21.09.2022

После доработки 11.08.2023

Принята к публикации 30.08.2023

Online first 02.10.2023

Received 21 September 2022

Revised 11 August 2023

Accepted 30 August 2023

Online first 2 October 2023