

ISSN 2312-7821 (Print)
ISSN 2619-1164 (Online)

БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

Safety and Risk of Pharmacotherapy

www.risksafety.ru



ГЛАВНАЯ ТЕМА:

Актуальные проблемы безопасности
антибактериальной терапии

TOM VOL. 10

№ NO. 2

2022



Безопасность и риск фармакотерапии

Bezопасnost' i risk farmakoterapii

Рецензируемый научно-практический журнал

Основан в 1994 г.

Выходит ежеквартально (четыре раза в год)

Главный редактор

Аляутдин Ренад Николаевич, д-р мед. наук, профессор, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

Архипов В.В., д-р мед. наук, доцент, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Астахова А.В., канд. мед. наук, доцент, РУДН (Москва, Россия)

Верлан Н.В., д-р мед. наук, профессор, ИГМАПО – филиал РМАНПО (Иркутск, Россия)

Гавриленко Л.Н., канд. мед. наук, доцент, БГМУ (Минск, Республика Беларусь)

Драпкина О.М., академик РАН, д-р мед. наук, профессор, НМИЦ ТПМ (Москва, Россия)

Журавлева М.В., д-р мед. наук, профессор, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Зиганшин А.У., д-р мед. наук, профессор, Казанский ГМУ (Казань, Россия)

Зиганшина Л.Е., д-р мед. наук, профессор, РМАНПО (Москва, Россия)

Зурдинова А.А., д-р мед. наук, профессор, Кыргызско-Российский Славянский Университет (Бишкек, Кыргызская Республика)

Зырянов С.К., д-р мед. наук, профессор, РУДН (Москва, Россия)

Иежица И.Н., д-р биол. наук, профессор, Международный медицинский университет (Куала-Лумпур, Малайзия)

Каспаров С.А., д-р мед. наук, профессор, Бристольский университет (Бристоль, Великобритания)

Колбин А.С., д-р мед. наук, профессор, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия)

Заместители главного редактора

Трапкова Алла Аркадьевна, канд. биол. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Романов Борис Константинович, д-р мед. наук, доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Ответственный секретарь

Корсун Лилия Владимировна, канд. биол. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Кононова С.В., д-р фарм. наук, профессор, ПИМУ (Нижний Новгород, Россия)

Крашенинников А.Е., д-р мед. наук, доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Лазарева Н.Б., д-р мед. наук, доцент, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Лепяхин В.К., чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Максимов М.Л., д-р мед. наук, доцент, ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ (Казань, Россия)

Нейман И., Ph.D., Пфайзер (Нью-Йорк, США)

Постников С.С., д-р мед. наук, профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

Прокофьев А.Б., д-р мед. наук, профессор, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Солонина А.В., д-р мед. наук, профессор, ПГФА (Пермь, Россия)

Спасов А.А., академик РАН, д-р мед. наук, профессор, ВолгГМУ (Волгоград, Россия)

Сычев Д.А., академик РАН, д-р мед. наук, профессор, РМАНПО (Москва, Россия)

Хохлов А.Л., академик РАН, д-р мед. наук, профессор, ЯГМУ (Ярославль, Россия)

Чельцов В.В., д-р мед. наук, профессор, Медицинский центр управления делами Мэра и Правительства Москвы (Москва, Россия)

Учредитель и издатель

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес учредителя и редакции

127051, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2

Редакция

Тел.: +7(499)190-18-18 (доб. 63-33, 63-34, 63-45)
e-mail: birf@expmed.ru
<https://www.risksafety.ru>

Шеф-редактор

Федотова О.Ф.

Fedotovaof@expmed.ru

тел.: +7(495)121-06-00 (доб. 63-05)

Ответственный редактор

Гойкалова О.Ю., канд. биол. наук, доцент

Научный редактор

Смирнова Ю.А., канд. фарм. наук

Редактор

Калиничев С.А., канд. фарм. наук

Редактор перевода

Балтина Л.А.

Исполнитель

ООО «НЭИКОН ИСП»: 115114, Москва,
ул. Летниковская, д. 4, стр. 5

Типография

ООО «Издательство «Триада»:
170034, Тверь, пр. Чайковского, д. 9, оф. 514

Тираж

100 экз. Цена свободная

Подписано в печать

28.06.2022

Дата выхода в свет

06.07.2022

Подписной индекс

в каталоге «Пресса России» — 57940,
в каталоге агентства «Урал-Пресс» — 57940

Журнал является уникальным изданием, информирующим специалистов в сфере охраны здоровья и фармацевтической деятельности об аспектах фармакотерапии, связанных с риском возникновения нежелательных реакций. В журнале освещаются актуальные вопросы эффективности и безопасности лекарственных препаратов, совершенствования системы фармаконадзора, разработки и оптимизации методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у пациентов, публикуются результаты изучения механизмов действия и проявлений нежелательных реакций, актуальная информация об административных решениях зарубежных регуляторных органов об ограничении обращения лекарственных препаратов, о необходимости внесения изменений в инструкции по их медицинскому применению в связи с изменением профиля безопасности.

В журнале публикуются обзоры, оригинальные статьи, клинические наблюдения, область исследований которых соответствует медицинским отраслям науки и следующим научным специальностям: Фармакология, клиническая фармакология; Психиатрия и наркология, Внутренние болезни, Кардиология, Педиатрия, Инфекционные болезни, Неврология, Геронтология и гериатрия.

Журнал индексируется в российских и международных реферативных и индексных базах данных: Chemical Abstracts (CAS), Embase, «Российский индекс цитирования» (РИНЦ), его архив включен в базы крупнейших агрегаторов научных ресурсов и библиотек EBSCO, WorldCat, DOAJ, Российская государственная библиотека, Академия Google (Google Scholar), КиберЛенинка и др.

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

Требования к оформлению статей и порядок их представления размещены на сайте www.risksafety.ru

Плата за публикацию статьи и рецензирование рукописи не взимается.

Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution International 4.0 CC-BY.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство ПИ № ФС77-82932 от 14 марта 2022 г.

© Составление, оформление. ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 2022

Safety and risk of pharmacotherapy

Bezopasnost' i risk farmakoterapii

A peer-reviewed research and practice journal

Founded in 1994

Published quarterly (four issues per year)

Editor-in-Chief

Renad N. Alyautdin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Editorial Board

Vladimir V. Arkhipov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Alla V. Astakhova, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Nadezhda V. Verlan, Dr. Sci. (Med.), Prof., Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Irkutsk, Russia)

Larisa N. Gavrilenko, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Republic of Belarus)

Oksana M. Drapkina, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (Moscow, Russia)

Marina V. Zhuravleva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Airat U. Ziganshin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

Lilia E. Ziganshina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Aida A. Zurdinova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kyrgyz-Russian Slavic University (Bishkek, Kyrgyzstan)

Sergey K. Zyryanov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Igor N. Iezhitsa, Dr. Sci. (Biol.), Prof., International Medical University (Kuala Lumpur, Malaysia)

Sergey A. Kasparov, Dr. Sci. (Med.), Prof., University of Bristol (Bristol, United Kingdom)

Alexey S. Kolbin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Deputy Editors-in-Chief

Alla A. Trapkova, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Boris K. Romanov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Executive Editor

Lilia V. Korsun, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Svetlana V. Kononova, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia)

Anatoly E. Krashenninikov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Natalia B. Lazareva, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Vladimir V. Lepakhin, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow, Russia)

Maxim L. Maximov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (Kazan, Russia)

Inessa Neyman, Ph.D., Pfizer, Inc. (New York, USA)

Sergey S. Postnikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Alexey B. Prokofiev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Anna V. Soloninina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Perm State Pharmaceutical Academy (Perm, Russia)

Alexander A. Spasov, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Dmitry A. Sychev, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Alexander L. Khokhlov, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Yaroslavl State Medical University (Yaroslavl, Russia)

Viktor V. Cheltsov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Medical Centre of the Mayor's Office and the Government of Moscow (Moscow, Russia)

Founder and publisher

Federal State Budgetary Institution "Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Postal address of the founder and editorial office

8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051

Editorial office

tel.: +7(499)190-18-18 (ext. 63-33, 63-34, 63-45)

e-mail: birf@expmed.ru
<https://www.risksafety.ru>

Managing Editor

Olga F. Fedotova

Fedotovaof@expmed.ru

тел.: +7(495)121-06-00 (ext. 63-05)

Executive Editor

Olga Yu. Goykalova, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof.

Science Editor

Yulia A. Smirnova, Science Editor, Cand. Sci. (Pharm.)

Editor

Sergey A. Kalinichev, Cand. Sci. (Pharm.)

Translation Editor

Liubov A. Baltina

Contract publisher

NEICON ISP LLC:

4/5 Letnikovskaya St., Moscow 115114

Printing company

"Triada" publishing house:

9 Tchaikovsky Ave, office 514, Tver 170034

Print run

100 copies. Free price

Passed for printing

28.06.2022

Date of publication

06.07.2022

Subscription codes

provided in the catalogues of Pressa Rossii – 57940
and Ural-Press agency – 57940

Safety and Risk of Pharmacotherapy is a unique journal providing information to healthcare and pharmacy professionals on pharmacotherapy issues related to risks of adverse reactions. It covers relevant aspects of medicines' efficacy and safety, improvement of the pharmacovigilance system, development and improvement of disease prevention and treatment methods; it publishes the results of studies investigating mechanisms and manifestations of adverse reactions, updates on the regulatory decisions to suspend, withdraw, or revoke marketing authorisations or to demand variation of patient information leaflets due to changes in the medicines' safety profiles.

The journal publishes original articles, reviews, clinical case studies related to one of the following specialist fields: Pharmacology, Clinical Pharmacology; Psychiatry and Narcology, Internal diseases, Cardiology, Paediatrics, Infectious diseases, Neurology, Gerontology and geriatrics.

The journal is indexed in Russian and international abstracting and indexing databases: Chemical Abstracts (CAS), Embase, Russian Science Citation Index (RSCI) with the archive included in major aggregator databases, such as EBSCO, WorldCat, DOAJ, Russian State Library, Google Academy (Google Scholar), CyberLeninka, etc.

The journal is included in the official List of peer-reviewed scientific journals which guarantee acknowledgement of the published research by the State Commission that grants Candidate of Science and Doctor of Science degrees.

The requirements for the layout and submission of articles are posted on the website www.risksafety.ru

There is no fee for publishing an article and reviewing a manuscript.

The content is licensed under Creative Commons Attribution International 4.0 CC-BY.

The journal is registered as mass media by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technologies and Mass Communications. Certificate PI: No. FS77-82932 dated 14 March 2022.

© Compilation, design. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 2022

ГЛАВНАЯ ТЕМА: АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ
БЕЗОПАСНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

О.В. Муслимова, Е.А. Сокова, А.Б. Прокофьев,
М.В. Журавлева, А.В. Шапченко, Т.В. Александрова
**Оценка влияния коморбидной патологии на эффектив-
ность и безопасность применения β-лактамов анти-
биотиков у пациентов с внебольничной пневмонией**

Е.А. Сокова, В.В. Архипов, А.С. Казаков, Б.К. Романов,
Р.Н. Аляутдин, М.В. Журавлева
**Оценка сигналов по безопасности азтреонама
в различных возрастных группах: отечественный
и зарубежный мониторинг**

Т.В. Александрова, О.В. Муслимова, М.В. Журавлева,
А.А. Александров, Г.И. Городецкая, Е.Ю. Демченкова,
О.А. Демидова, Е.А. Сокова, И.А. Мазеркина, Ю.А. Смирнова
**Оценка эффективности и безопасности стартовой
эмпирической антибиотикотерапии при внеболь-
ничной пневмонии у лиц среднего возраста**

О.С. Туфанова, А.Р. Касимова, С.А. Божкова
**Оценка эффективности и безопасности фармако-
терапии ванкомицином у пациентов с ортопедиче-
ской инфекцией с помощью методики терапевти-
ческого лекарственного мониторинга**

А.Б. Прокофьев, С.А. Белков, Р.Е. Казаков, Н.Г. Бердникова,
Т.А. Родина, Е.С. Мельников, А.А. Данько, Н.Е. Воронова,
Р.З. Вафина, А.В. Завтонева, Д.В. Цыганко, Е.Ю. Демченкова
**Опыт использования терапевтического лекар-
ственного мониторинга для контроля безопасности
назначения ванкомицина у пациентов с сепсисом
в условиях реанимационных отделений**

ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

В.В. Архипов, Н.И. Бурмистрова
**Автоматизированные информационные системы
как новый подход к управлению рисками фарма-
котерапии при лечении эпилепсии**

БЕЗОПАСНОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ В КЛИНИКЕ
ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

Г.А. Игнатенко, Т.Е. Курлер, Г.Г. Тарадин, И.В. Ракитская,
А.А. Калуга
**Эффективность и безопасность лечения асцита
при циррозе печени**

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Е.В. Шекунова, Е.В. Мазукина, В.А. Вавилова,
В.А. Кашкин, В.Ю. Балабаньян, М.Ф. Фазылов,
М.Н. Макарова, В.Г. Макаров
**Изучение фармакологической эффективности
и токсических свойств нового ПЭГ-содержащего
слабительного средства**

АКТУАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Безопасность антибактериальных
и противопаразитарных лекарственных препаратов**

НОВОСТИ КОКРЕЙН (COCHRANE)

**Являются ли антибиотики эффективным
средством лечения COVID-19 и вызывают ли они
нежелательные эффекты?**

РЕТРАКЦИЯ

**Ретракция статьи: Муравьев Ю.В., Гриднева Г.И.
Отношение к риску возникновения опоясывающе-
го герпеса (herpes zoster) на фоне лечения ревма-
тоидного артрита метотрексатом**

MAIN TOPIC: RELEVANT SAFETY ISSUES
OF ANTIMICROBIAL TREATMENT

O.V. Muslimova, E.A. Sokova, A.B. Prokofiev,
M.V. Zhuravleva, A.V. Shapchenko, T.V. Alexandrova
**Evaluation of the Effect of Comorbidity on the
Efficacy and Safety of β-Lactam Antibiotics in
Patients with Community-Acquired Pneumonia**

E.A. Sokova, V.V. Arkhipov, A.S. Kazakov, B.K. Romanov,
R.N. Alyautdin, M.V. Zhuravleva
**Assessment of Safety Signals for Aztreonam in
Different Age Groups: National and International
Drug Safety Monitoring**

T.V. Alexandrova, O.V. Muslimova, M.V. Zhuravleva,
A.A. Alexandrov, G.I. Gorodetskaya, E.Yu. Demchenkova,
O.A. Demidova, E.A. Sokova, I.A. Mazerkina, Yu.A. Smirnova
**Evaluation of the Efficacy and Safety of Initial
Empirical Antibiotic Therapy for Community-
Acquired Pneumonia in Middle-Aged People**

O.S. Tufanova, A.R. Kasimova, S.A. Bozhkova
**Therapeutic Drug Monitoring for Evaluation of the
Efficacy and Safety of Vancomycin in Patients with
Orthopaedic Infections**

A.B. Prokofiev, S.A. Belkov, R.E. Kazakov, N.G. Berdnikova,
T.A. Rodina, E.S. Melnikov, A.A. Danko, N.E. Voronova,
R.Z. Vafina, A.V. Zavtoniev, D.V. Tsyganko, E.Yu. Demchenkova
**Experience of Using Therapeutic Drug Monitoring
to Control the Safety of Vancomycin in Intensive
Care Unit Patients with Sepsis**

INFORMATION TECHNOLOGY

V.V. Arkhipov, N.I. Burmistrova
**Automated Information Systems as
a New Approach to Risk Management of
Pharmacotherapy in the Treatment of Epilepsy**

SAFETY OF PHARMACOTHERAPY IN INTERNAL
MEDICINE

G.A. Ignatenko, T.E. Kugler, G.G. Taradin, I.V. Rakitskaya,
A.A. Kaluga
**Efficacy and Safety of Ascites Treatment in Liver
Cirrhosis**

PRECLINICAL STUDIES

E.V. Shekunova, E.V. Mazukina, V.A. Vavilova,
V.A. Kashkin, V.Yu. Balabanyan, M.F. Fazylov,
M.N. Makarova, V.G. Makarov
**Experimental Study of the Efficacy and Safety
of a New PEG-Based Laxative**

RELEVANT INFORMATION

**Safety of Antibacterial and Antiprotozoal
Medicinal Products**

COCHRANE PUBLICATIONS

Antibiotics for the Treatment of COVID-19

RETRACTION

**Retraction of the article: Muraviev Yu., Gridneva G.
Herpes zoster in RA patient treated with
methotrexat**

УДК 615.065:615.33

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-96-109>

Обзорная статья | Review



Оценка влияния коморбидной патологии на эффективность и безопасность применения β -лактамных антибиотиков у пациентов с внебольничной пневмонией

О.В. Муслимова^{1,✉}, Е.А. Сокова^{1,2}, А.Б. Прокофьев¹, М.В. Журавлева^{1,2},
А.В. Шапченко³, Т.В. Александрова¹

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 Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет),
Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования
«Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Делегатская ул., д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Муслимова Ольга Валерьевна muslimova@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

Инфекции нижнего отдела респираторного тракта, к которым относится внебольничная пневмония (ВП), являются самой частой причиной смерти среди всех пациентов с инфекционными заболеваниями. Наличие у пациента с ВП коморбидной патологии предполагает возможность взаимного влияния и изменения течения как основного заболевания, так и коморбидных к нему заболеваний, а также изменение эффективности и безопасности проводимой лекарственной терапии. Цель работы: анализ данных литературы о структуре коморбидности при ВП и ее влиянии на эффективность и безопасность терапии β -лактамными антибиотиками. Установлено, что наиболее часто ВП возникает у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью), цереброваскулярной болезнью, хронической болезнью почек, сахарным диабетом, бронхиальной астмой, лейкоемией, анемией, деменцией, неврологическими нарушениями и онкопатологией. Самым частым возбудителем ВП независимо от возраста пациента и сопутствующей патологии является пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*), далее – внутриклеточные патогены (микоплазмы, хламидии) и гемофильная палочка, а также возбудители респираторных вирусных инфекций. С учетом этого в качестве стартовой эмпирической терапии ВП назначают в основном β -лактамные антибиотики, эффективные в отношении пневмококка. При наличии у пациентов с ВП сопутствующих хронических заболеваний и состояний спектр возбудителей пневмонии может отличаться от такового в общей популяции и включать редкие возбудители и полирезистентные штаммы. Эффективность антибиотикотерапии у пациентов с коморбидной патологией снижается, что влечет за собой утяжеление течения как ВП, так и сопутствующих заболеваний. Такому контингенту пациентов может потребоваться более длительное лечение антибактериальными препаратами, в том числе β -лактамами, или использование антибиотиков в дозах, обеспечивающих более высокую минимальную подавляющую концентрацию, что сопряжено с высоким риском развития нежелательных реакций и со снижением безопасности антибактериальной терапии.

© О.В. Муслимова, Е.А. Сокова, А.Б. Прокофьев, М.В. Журавлева, А.В. Шапченко, Т.В. Александрова, 2022

Ключевые слова: внебольничная пневмония; β -лактамы; антибиотики; коморбидность; стартовая эмпирическая терапия; антибиотикорезистентность; *Streptococcus pneumoniae*

Для цитирования: Муслимова О.В., Сокова Е.А., Прокофьев А.Б., Журавлева М.В., Шапченко А.В., Александрова Т.В. Оценка влияния коморбидной патологии на эффективность и безопасность применения β -лактамов антибиотиков у пациентов с внебольничной пневмонией. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(2):96–109. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-96-109>

Evaluation of the Effect of Comorbidity on the Efficacy and Safety of β -Lactam Antibiotics in Patients with Community-Acquired Pneumonia

O.V. Muslimova^{1,✉}, E.A. Sokova^{1,2}, A.B. Prokofiev¹, M.V. Zhuravleva^{1,2},
A.V. Shapchenko³, T.V. Alexandrova¹

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

³ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry,
20/1 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Olga V. Muslimova** muslimova@expmed.ru

ABSTRACT

Lower respiratory tract infections, which include community-acquired pneumonia (CAP), are the most common cause of death among all infectious diseases. The presence of a comorbid pathology in a patient with CAP suggests a possibility of mutual influence and changes in the course of both the underlying disease and comorbidities, as well as changes in the effectiveness and safety of ongoing drug therapy. The aim of the study was to analyse literature data on the structure of comorbidity in CAP patients and its impact on the efficacy and safety of therapy with β -lactam antibiotics. It has been established that CAP most often occurs in patients with chronic obstructive pulmonary disease, cardiovascular diseases (ischemic heart disease, arterial hypertension, and chronic heart failure), cerebrovascular disease, chronic kidney disease, diabetes mellitus, bronchial asthma, leukemia, anemia, dementia, neurological disorders, and cancer. The most common causative agent of CAP, regardless of the patient's age and comorbidity, is pneumococcus (*Streptococcus pneumoniae*), followed by intracellular pathogens (mycoplasmas, chlamydia) and *Haemophilus influenzae*, as well as respiratory viruses. With this in mind, the initial empiric therapy for CAP mainly includes β -lactam antibiotics, which are effective against pneumococcus. If patients with CAP have concomitant chronic diseases and conditions, the spectrum of pneumonia pathogens may differ from that in the general population and include rare pathogens and multidrug-resistant strains. The effectiveness of antibiotic therapy in such patients is reduced, which leads to a worsening of the course of both CAP and concomitant diseases. This patient population may require longer treatment with antibiotics, including β -lactams, or the use of antibiotics at doses that provide a higher minimum inhibitory concentration, which is associated with a high risk of adverse reactions and a decrease in the safety of antibiotic therapy.

Key words: community-acquired pneumonia; β -lactams; antibiotics; comorbidity; initial empirical therapy; antibiotic resistance; *Streptococcus pneumoniae*

For citation: Muslimova O.V., Sokova E.A., Prokofiev A.B., Zhuravleva M.V., Shapchenko A.V., Alexandrova T.V. Evaluation of the effect of comorbidity on the efficacy and safety of β -lactam antibiotics in patients with community-acquired pneumonia. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii* = *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(2):96–109. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-96-109>

Введение

Инфекции нижнего отдела респираторного тракта занимают 4 место среди 10 ведущих причин смертности в мире и являются самой частой причиной летальных исходов, вызванных инфекционными заболеваниями. В странах с высоким уровнем дохода и уровнем дохода выше среднего в первую десятку причин смерти входит лишь одна категория инфекционных заболеваний — инфекции нижних дыхательных путей, к которым относится внебольничная пневмония (ВП)¹. В России по данным статистики² в 2018 г. зарегистрировано 721 926 случаев ВП, что на 19,1% больше, чем за тот же период 2017 г.

Согласно отечественным³ и зарубежным [1, 2] национальным клиническим рекомендациям по лечению ВП β-лактамы антибиотики являются препаратами выбора для стартовой эмпирической терапии заболевания как легкой, так и тяжелой степени. Для совершенствования схем антибиотикотерапии (АБТ) при ВП постоянно изучаются факторы, способные повлиять на эффективность и безопасность лечения. К числу таких факторов относят характер коморбидной патологии у пациента.

Коморбидность — это сочетание у одного пациента двух или более хронических заболеваний, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени появления вне зависимости от активности каждого из них [3]. Коморбидная патология способствует увеличению заболеваемости, тяжести течения и смертности от ВП. Количество коморбидных заболеваний увеличивается с возрастом [4]: среди лиц 65–74 лет их распространенность достигает 62%, среди лиц ≥85 лет — 82% [5]. Наличие у пациента коморбидной патологии предполагает возможность взаимного влияния заболеваний и изменения течения как основного заболевания, так и коморбидных к нему. Кроме того, снижение эффективности и безопасности проводимой фармакотерапии может быть результатом межлекарственного взаимодействия препаратов для лечения различных заболеваний⁴ [6].

Цель работы — анализ данных литературы о структуре коморбидности при внебольничной пневмонии и влиянии коморбидной патологии на эффективность и безопасность терапии β-лактамами антибиотиками.

Структура сопутствующих заболеваний при внебольничной пневмонии

Влияние коморбидной патологии на увеличение риска возникновения ВП, а также на этиологию, особенности течения и лечения заболевания изучалось отечественными и зарубежными исследователями. Так, одной из целей российского проспективного исследования стало изучение структуры коморбидности у пациентов пожилого и старческого возраста с диагнозом ВП в 2018–2019 гг. Проведенный анализ позволил установить, что в разных возрастных группах ВП сопутствовали одни и те же заболевания, но их частота различалась. У пациентов 65–74 лет ВП наиболее часто наблюдалась на фоне артериальной гипертензии (АГ) — 47,4% случаев, хронической сердечной недостаточности (ХСН) — 45,7%, сахарного диабета (СД) — 23,7%, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) — 21,2%, ишемической болезни сердца (ИБС) — 15,2%, бронхиальной астмы (БА) — 12,7%, онкологических заболеваний — 10,2%, хронической болезни почек (ХБП) — 6,8%. В группе пациентов 75–84 лет по частоте встречаемости среди коморбидных заболеваний лидирует АГ (54,6%), далее следуют ХСН (50,9%), ИБС (25,9%), СД (21,3%), ХОБЛ (21,3%), БА (12,0%), ХБП (8,5%), онкологические заболевания (7,4%). В группе пациентов 85–94 лет сохраняется лидирующая позиция АГ (62,8%), на втором месте — ХСН (60,0%), далее следуют ИБС (24,3%), СД (14,3%), ХОБЛ (11,4%), БА (12,8%), ХБП (7,8%), онкологические заболевания (2,8%) [7].

В ретроспективном исследовании, проведенном в Германии, были изучены данные 587 пациентов в возрасте 18,1–104,2 года (средний возраст — 77,7 года), находившихся на стационарном лечении по поводу ВП. Наиболее частыми видами сопутствующей патологии были хронические заболевания легких (29,3%), СД (28,9%), деменция (28,1%), ХБП (25,7%), ХСН (21,1%), цереброваскулярные заболевания (19,7%) [8]. В проспективном популяционном когортном исследовании, проведенном в 2014–2016 гг. в США с участием 8284 пациентов старше 18 лет, по частоте встречаемости на 100 тыс. взрослого населения среди сопутствующих ВП

¹ The top 10 causes of death. WHO; 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

² Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь–декабрь 2018 г. Роспотребнадзор; 2019. https://www.rosпотребнадзор.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277

³ Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2019. https://minzdrav.midural.ru/uploads/clin_recomend%20ФФ.pdf

⁴ Там же.

заболеваний и состояний на первом месте находилась ХОБЛ (5832 случая), на втором — ХСН (3456 случаев), на третьем — инсульт (2034 случая), далее — СД (1808 случаев), курение (822 случая), ожирение (674 случая), общая заболеваемость (634 случая) [8].

Таким образом, по данным, полученным в клинических исследованиях, наиболее часто ВП развивается у пациентов с ХОБЛ, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС, АГ, ХСН), цереброваскулярными заболеваниями, ХБП, СД, БА, лейкопенией, анемией, деменцией, неврологическими нарушениями и онкопатологией. Частота коморбидных патологий, ассоциированных с ВП, различается в зависимости от возраста пациентов и региона исследования.

Возбудители внебольничной пневмонии при коморбидной патологии

Максимальная эффективность лечения ВП может быть достигнута при назначении соответствующего этиотропного препарата. Поэтому у госпитализированных пациентов после установления диагноза ВП необходимо максимально быстро (до начала АБТ!) провести отбор материала для микробиологического исследования с целью выявления возбудителя заболевания и определения его чувствительности к антибактериальным препаратам⁵.

В настоящее время самым частым возбудителем ВП во всем мире вне зависимости от возраста и сопутствующей патологии является пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*), на долю которого приходится от 30 до 50% случаев ВП установленной этиологии. Реже причиной ВП становятся внутриклеточные патогены: микоплазмы (*Mycoplasma pneumoniae*), хламидии (*Chlamydophila pneumoniae*) и гемофильная палочка (20–30% случаев верифицированной этиологии), а также респираторные вирусы (2–15% случаев) [9].

Среди возбудителей ВП наблюдаются различия в зависимости от географического региона. В международное мультицентровое исследование «Глобальная инициатива по пневмонии, вызванной метициллин-резистентным золотистым стафилококком (MRSA)» (Global initiative for meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia, GLIMP), проведенное в 222 стационарах в 54 странах, были включены 2564 пациента

с ВП в возрасте ≥ 18 лет. Из анализа были исключены иммунокомпрометированные пациенты, а также пациенты, которым не было проведено микробиологическое тестирование в течение первых 24 ч с момента госпитализации, и пациенты с нозокомиальной и вентилятор-ассоциированной пневмонией. По результатам проведенного анализа установлено, что патоген был идентифицирован лишь у 35,3% пациентов, прошедших микробиологическое тестирование. Наиболее часто выявляемым возбудителем ВП был *S. pneumoniae* (8,2%), реже — *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae* (4,1 и 3,4% соответственно). При этом пневмококковая пневмония в Испании выявлялась у 17,9% пациентов, в то время как в Индии — всего у 2,2%. В США частота ВП, вызванной *Staphylococcus aureus*, была выше частоты ВП, вызванной *S. pneumoniae* (7,5 против 4,8%). Такие изменения в структуре возбудителей ВП с точки зрения авторов анализа могут объясняться в том числе широкой распространенностью в США антипневмококковой вакцинации [10].

В рамках другого международного когортного исследования, основанного на информации базы данных GLIMP, 3217 пациентам с ВП был проведен как минимум один микробиологический тест для определения возбудителя, в том числе посева культуры крови, мокроты, культуры бронхо-альвеолярного лаважа, плевральной жидкости, исследование на вирусный генез пневмонии, тесты по выявлению пневмококковой и легионеллезной антигенурии, острофазовые серологические тесты. Выявить патоген удалось лишь в 36,5% случаев (у 1173 пациентов). При сравнении результатов, полученных для группы пациентов, у которых выявлен хотя бы один патоген, с результатами для группы пациентов, у которых возбудитель не был идентифицирован, выяснилось, что возбудителя ВП удалось идентифицировать только у пациентов с бронхоэктазами, трахеостомией, хотя бы с одним заболеванием респираторного тракта, с гипертонией, ВИЧ-инфицированных, ранее переносивших какие-либо инфекции, ранее посещавших лечебные учреждения, у пациентов с тяжелой ВП, у пациентов, находившихся в отделениях интенсивной терапии, на искусственной вентиляции легких, а также получавших вазопрессоры [11].

Очевидно, что с течением времени спектр возбудителей и соотношение выявляемых

⁵ Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2019. https://minzdrav.midural.ru/uploads/clin_recomend%20ПФ.pdf

возбудителей ВП может меняться под влиянием таких факторов, как распространение профилактической антипневмококковой вакцинации, совершенствование методов микробиологического тестирования и др.

Спектр возбудителей ВП при наличии у пациентов некоторых сопутствующих заболеваний и состояний может отличаться от распространенных в общей популяции и включать редко встречающихся возбудителей и полирезистентные штаммы (табл. 1).

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — одна из основных коморбидных патологий при ВП, характеризуется обострениями до 2–3 раз в год разной степени тяжести. Обострение ХОБЛ является одной из самых частых причин обращения пациентов за неотложной медицинской помощью, при этом обострения средней и тяжелой степени чаще всего требуют госпитализации и назначения АБТ. Наиболее часто обострения ХОБЛ возникают на фоне бактериальных и вирусных респираторных инфекций,

Таблица 1. Наиболее вероятные возбудители внебольничной пневмонии, ассоциированные с определенной коморбидной патологией или состоянием

Table 1. The most likely causative agents of community-acquired pneumonia, depending on the comorbidity

Вид коморбидности <i>Type of comorbidity</i>	Наименование возбудителя <i>Pathogenes</i>	Источник <i>Reference</i>
Хроническая обструктивная болезнь легких, курение <i>Chronic obstructive pulmonary disease, smoking</i>	<i>Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Streptococcus pneumoniae, Legionella spp.</i>	[12]
Хроническая сердечная недостаточность <i>Chronic heart failure</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	[13]
Сахарный диабет <i>Diabetes mellitus</i>	<i>Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus</i>	[12]
Бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз <i>Bronchiectasis, cystic fibrosis</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia cepacia, Staphylococcus aureus</i>	[12]
Хроническая болезнь почек со снижением скорости клубочковой фильтрации, гемодиализ <i>Chronic kidney disease with reduced glomerular filtration rate, haemodialysis</i>	<i>Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Streptococcus pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus</i>	[12]
Деменция <i>Dementia</i>	Анаэробы <i>Anaerobes</i>	[14]
Цереброваскулярная болезнь (острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе) <i>Cerebrovascular disease (pre-existing cerebrovascular accident)</i>	<i>Enterobacteriaceae (Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli), Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus (MRSA)</i>	[12]
Онкологические заболевания (химиотерапия) <i>Oncological diseases (chemotherapy)</i>	<i>Enterobacteriaceae (Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli), Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus (MRSA)</i>	[12]
Цирроз печени <i>Liver cirrhosis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa</i>	[15]
Грипп (в период эпидемии) <i>Influenza (during the epidemic)</i>	Вирусы гриппа / <i>Influenza viruses, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae</i>	Клинические рекомендации ⁶ <i>Clinical Guidelines</i> ⁶
Алкоголизм <i>Alcoholism</i>	<i>Streptococcus pneumoniae, анаэробы / Anaerobes, Enterobacteriaceae</i> (чаще / <i>mostly Klebsiella pneumoniae</i>)	Клинические рекомендации ⁷ <i>Clinical Guidelines</i> ⁷
Наркомания (внутривенное введение препаратов) <i>Intravenous drug abuse</i>	<i>Staphylococcus aureus, анаэробы / Anaerobes, Streptococcus pneumoniae</i>	Клинические рекомендации ⁸ <i>Clinical Guidelines</i> ⁸

⁶ Там же.

⁷ Там же.

⁸ Там же.

а также воздействия атмосферных поллютантов. Среди бактерий наибольшую роль при этом играют нетипируемые *Haemophilus influenzae*, *S. pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*. У пациентов с тяжелыми обострениями ХОБЛ чаще обнаруживаются грамотрицательные энтеробактерии и *P. aeruginosa*. При легком и среднетяжелом течении ХОБЛ с наличием дополнительных факторов риска, а также при тяжелом и крайне тяжелом течении ХОБЛ часто выявляются пенициллин-резистентные *S. pneumoniae* (PRSP)⁹. Пациенты с ХОБЛ получают АБТ как минимум 2 раза в год (чаще весной и осенью), причем преимущественно теми же препаратами из группы β -лактамов, которые рекомендованы для лечения ВП. Риск развития полирезистентности, таким образом, значительно возрастает.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — распространенное заболевание, высокая частота госпитализаций у пациентов с ХСН была отмечена в исследованиях, проведенных как в России, так и за рубежом. По результатам многоцентровых эпидемиологических исследований в Российской Федерации (ЭПОХА-ХСН, ЭПОХА-Госпиталь-ХСН и ЭПОХА-Декомпенсация-ХСН), число пациентов с диагнозом ХСН увеличилось в 2 раза за 16 лет в период с 1998 по 2014 г., а число пациентов с ХСН III–IV функциональных классов, характеризующейся частыми повторными декомпенсациями и госпитализациями, — в 3,4 раза за тот же период [16]. В пилотном проспективном многоцентровом обсервационном исследовании сердечной недостаточности Европейского сообщества кардиологов (European Society of Cardiology Heart Failure, ESC-HF Pilot), проведенном в 136 кардиологических центрах в 12 европейских странах, было продемонстрировано, что 31,9% пациентов с ХСН в течение года были госпитализированы повторно [17]. В отечественном ретроспективном исследовании на базе специализированного центра лечения ХСН было зафиксировано максимальное число повторных госпитализаций у одного пациента с ХСН — 7 случаев за два года [18]. А наличие у пациентов СД 2-го типа, по некоторым данным, в 5 раз увеличивает количество ежегодных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН [19]. Пациенты с острой декомпенсацией сердечной недостаточности часто необоснованно получают АБТ, что связано, как правило, с ошибочно диагностированной ВП. Дифференциальная диагностика ВП и ХСН

по рентгенологическим данным и клинической картине сложна, особенно у пациентов старческого возраста, и врачи, опасаясь возможных тяжелых осложнений (например, ухудшения течения ХСН, развития острого коронарного синдрома), назначают АБТ профилактически. Это способствует развитию полирезистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам и, в частности, к β -лактамным антибиотикам [20].

Сахарный диабет (СД) 2-го типа является еще одной часто встречающейся патологией у пациентов пожилого и старческого возраста. Для пациентов с СД характерна повышенная восприимчивость к инфекциям, что связывают с нарушением защитных функций иммунной системы, усилением клеточной адгезии микроорганизмов, наличием микро- и макроангиопатий, нейропатии, а также с повышенной частотой консервативных и хирургических вмешательств. При СД также повышается склонность к каталитическим процессам, изменяется синтез антител, снижается фагоцитарная активность макрофагов и лейкоцитов, происходит ослабление регенерационной способности всех тканей, снижается барьерная функция слизистых оболочек [21]. Пациенты с СД часто госпитализируются в связи с развитием гнойно-воспалительных осложнений и инфекций респираторного тракта и, соответственно, часто получают АБТ [22].

Цирроз печени является еще одним заболеванием, при котором часто выявляются бактериальные инфекции [23, 24]. По данным литературы, на фоне цирроза печени у пациентов наиболее часто диагностируют такие бактериальные инфекции, как спонтанный бактериальный перитонит, инфекции мочевого тракта, пневмония, бактериемия, инфекции кожи и мягких тканей. Анализ результатов проспективных исследований свидетельствует о том, что бактериальные инфекции у пациентов с циррозом развиваются как осложнение пневмонии [25]. Кроме того, многие пациенты с циррозом печени получают длительную (до 30 сут) АБТ препаратами широкого спектра действия с целью профилактики спонтанного бактериального перитонита, вызываемого преимущественно микроорганизмами семейства *Enterobacteriaceae*. Как следствие — у таких пациентов все чаще выявляются грамположительные и полирезистентные грамотрицательные бактерии, вызывающие инфекционные осложнения. Кроме того,

⁹ Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2018.

длительная профилактическая АБТ у пациентов с циррозом печени ассоциирована с развитием ВП [26].

Выбор стартовой эмпирической терапии внебольничной пневмонии

Согласно клиническим рекомендациям для успешного лечения ВП необходимо как можно раньше начинать АБТ¹⁰ [4, 5]. Всем амбулаторным пациентам с установленным диагнозом ВП рекомендуется назначение системных антибактериальных препаратов в как можно более короткие сроки — не позднее 8 ч с момента верификации диагноза. Всем пациентам с установленным диагнозом ВП, которые находятся на стационарном лечении, также рекомендуется назначение системных антибактериальных препаратов в самые короткие сроки: не позднее 4 ч с момента установления диагноза, 1 ч — при тяжелой ВП, осложненной септическим шоком¹¹. Однако на выполнение микробиологического тестирования требуется время до нескольких суток, причем выявить возбудителя пневмонии удастся менее чем в 50% случаев [27]. Поэтому в основе лечения ВП лежит эмпирическая стартовая терапия, от успеха которой зависит прогноз заболевания и его исход. На основе результатов непрерывного мониторинга возбудителей ВП, а также мониторинга их резистентности к тем или иным антибактериальным препаратам составляются рекомендации по стартовой терапии ВП.

Стартовая эмпирическая терапия формируется из препаратов, обладающих эффективностью, в первую очередь в отношении наиболее частых возбудителей ВП — *S. pneumoniae*, внутриклеточных патогенов (микоплазмы, хламидии) и гемофильной палочки. К таким препаратам относятся β-лактамы антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, азтреонам), макролиды, фторхинолоны.

Шкала риска наличия полирезистентных патогенов при внебольничной пневмонии

Резистентность возбудителей к назначаемой фармакотерапии ВП представляет

серьезную проблему и является одной из причин неудач стартовой АБТ. С целью выявления пациентов с риском инфицирования полирезистентными возбудителями ВП выбор стартовой эмпирической АБТ корректируют с учетом нескольких факторов¹²: 1) тяжесть заболевания; 2) анамнестические данные о предшествующих госпитализациях и применении антибактериальных препаратов в течение ≥2 сут за предшествующие 90 сут; 3) региональные особенности резистентности основных возбудителей ВП; 4) наличие некоторых видов коморбидной патологии; 5) пребывание в домах престарелых или других учреждениях длительного ухода; 6) внутривенное введение препаратов, наличие сеансов диализа или лечение ран в домашних условиях в предшествующие 30 сут.

Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что назначение неадекватной АБТ сопряжено с повышением риска летального исхода на фоне лечения различных воспалительных заболеваний, в том числе ВП [28, 29]. Таким образом, разработка специальных шкал и алгоритмов выбора рациональной эффективной стартовой эмпирической антибактериальной терапии с учетом факторов риска полирезистентности (одним из которых является коморбидная патология) остается актуальной задачей.

В 2012 г. S. Aliberti и соавт. предложена шкала для оценки риска наличия полирезистентных патогенов при ВП у пациентов, находящихся на стационарном лечении [30]. В отличие от других шкал, предлагавшихся ранее, шкала Aliberti учитывает наличие у пациента коморбидной патологии (ЦВБ, СД, ХОБЛ, ХБП) (табл. 2). По данным сравнительных исследований тестирование с применением шкалы Aliberti позволяет достаточно эффективно выявлять пациентов с высоким риском наличия полирезистентных возбудителей ВП [31].

Применение шкалы Aliberti в клинической практике позволит избежать неоправданно частого назначения АБП широкого спектра, а также будет способствовать выявлению пациентов, которым жизненно необходимо назначение препаратов, обладающих активностью против полирезистентных патогенов.

¹⁰ Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2019. https://minzdrav.midural.ru/uploads/clin_recomend%20PPФ.pdf

¹¹ Там же.

¹² Там же.

Таблица 2. Шкала Aliberti для оценки риска наличия полирезистентных возбудителей при внебольничной пневмонии [9, 30]

Table 2. Aliberti scale to assess the risk of multidrug-resistant pathogens in community-acquired pneumonia [9, 30]

Показатель <i>Variable</i>	Баллы <i>Score</i>
Нет факторов риска наличия полирезистентных возбудителей (включая коморбидность) <i>No risk factors for multidrug-resistant pathogens (including comorbidities)</i>	0
Наличие ≥ 1 из следующих: цереброваскулярная болезнь, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, антибиотикотерапия в предшествующие 90 сут, иммуносупрессия, лечение ран в домашних условиях, инфузионная терапия в домашних условиях (включая введение антибиотиков) <i>≥ 1 of the following: cerebrovascular disease, diabetes, chronic obstructive pulmonary disease, antimicrobial therapy in preceding 90 days, immunosuppression, home wound care, home infusion therapy (including antibiotics)</i>	0,5
Нахождение в домах престарелых или других учреждениях длительного ухода <i>Residence in a nursing home or extended-care facility</i>	3
Госпитализация ≥ 2 сут в течение предшествующих 90 сут <i>Hospitalisation for ≥ 2 days in the preceding 90 days</i>	4
Хроническая болезнь почек <i>Chronic renal failure</i>	5
Интерпретация результатов: 0,5 балла — низкий риск наличия полирезистентных возбудителей; 3–12,5 балла — высокий риск наличия полирезистентных возбудителей Interpretation: 0.5 points: low risk of multidrug-resistant pathogens; 3–12.5 points: high risk of multidrug-resistant pathogens	

Влияние коморбидности на эффективность и безопасность терапии внебольничной пневмонии β -лактамами антибиотиками

Стартовая эмпирическая терапия ВП назначается с учетом факторов риска наличия антибиотикорезистентности возбудителей ВП и чувствительности к антибактериальным препаратам возбудителей, характерных для данного региона. Критериями эффективности АБТ являются¹³: стойкое снижение температуры тела $<37,2$ °C в течение не менее 48 ч; отсутствие интоксикационного синдрома; частота дыхания <20 /мин (у пациентов без хронической дыхательной недостаточности); отсутствие гнойной мокроты (за исключением пациентов с ее постоянной продукцией); количество в крови лейкоцитов $<10 \times 10^9$ /л, нейтрофилов $<80\%$, юных форм $<6\%$. При следовании критериям достаточности АБТ ее длительность напрямую зависит от скорости наступления клинического эффекта и в большинстве случаев не превышает 5–7 сут.

В последние годы в литературе активно обсуждается возможность применения более

коротких курсов АБТ при ВП, так как излишняя длительность АБТ повышает риски развития нежелательных реакций (НР) и колонизации резистентными микроорганизмами, включая пенициллин-резистентный *S. pneumoniae* [32]. В исследовании, проведенном в Швейцарии, выяснилось, что более молодой возраст пациентов, меньшее количество коморбидных состояний, меньшая степень тяжести пневмонии, меньшая частота дыхательных движений, отсутствие гипоксемии и меньшее число тромбоцитов в плазме крови были ассоциированы с большей вероятностью достижения клинической стабильности на 3 сут лечения. В то же время короткие курсы АБТ могут быть недостаточно эффективны у пациентов пожилого и старческого возраста, пациентов с хроническими сопутствующими заболеваниями, при медленном клиническом ответе на лечение, а также в случаях ВП, вызванной *S. aureus*, *P. aeruginosa*¹⁴. Лицам старческого возраста и пациентам с коморбидной патологией, несмотря на адекватную АБТ, может потребоваться больше времени для выздоровления при ВП из-за сниженного физиологического резерва [33]. У пациентов с коморбидной патологией чаще, чем у лиц без сопутствующих

¹³ Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2019. https://minzdrav.midural.ru/uploads/clin_recomend%20ПФ.pdf

¹⁴ Там же.

заболеваний, среди возбудителей ВП встречаются полирезистентные или атипичные микроорганизмы, требующие значительно более длительного лечения. АБТ ВП, вызванной *Enterobacteriaceae* или *P. aeruginosa*, рекомендовано продолжать в течение 21–42 сут, *Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia* — не менее 14 сут, *S. aureus* — 21–28 сут, *Pneumocystis jirovecii* (ранее — *P. carinii*) — 21 сут. [27]. По некоторым данным, длительное лечение ВП, вызванной *P. aeruginosa*, β-лактамом антибактериальным препаратом цефепимом ассоциировано со снижением смертности [34].

Однако длительная АБТ при лечении ВП у пациентов с коморбидной патологией сопряжена с более высоким риском развития НР. Например, риск развития гранулоцитопении при применении карбапенемов, пенициллинов и цефалоспоринов выше у пожилых и при более длительном лечении указанными препаратами [35].

Для преодоления резистентности патогенов, вызывающих ВП, могут потребоваться более высокие минимальные подавляющие концентрации (МПК) антибактериальных препаратов и, соответственно, назначение их в более высоких дозах, что также повышает риск развития НР. Результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПеГАС 2014–2017» показали, что ампициллин характеризовался невысокой активностью в отношении исследованных штаммов пневмококков: 14,3% изолятов относились к категории резистентных, 11% — чувствительных при увеличенной экспозиции препарата; МПК ампициллина для 50% исследованных штаммов (МПК₅₀) составила 0,03 мг/л и располагалась в чувствительном диапазоне, для 90% исследованных штаммов (МПК₉₀) — 4 мг/л (диапазон резистентности). Устойчивость к цефтриаксону была выявлена у 5,4% изолятов *S. pneumoniae*; 15,6% исследованных штаммов относились к категории чувствительных при увеличенной экспозиции цефтриаксона, МПК₅₀ составила 0,03 мг/л и располагалась в чувствительном диапазоне, МПК₉₀ — 2 мг/л и располагалась в диапазоне чувствительности при увеличенной экспозиции [36].

Результаты исследований чувствительности/резистентности этиопатогенов ВП отражены в инструкциях по медицинскому применению антибиотиков. Так, например, для препарата цефтриаксон в разделе «Способ применения и дозы»

указано, что в тяжелых случаях или при инфекциях, возбудители которых обладают лишь умеренной чувствительностью к цефтриаксону, общая суточная доза может быть увеличена до 4 г (стандартная доза — 1–2 г/сут)¹⁵. В инструкции по медицинскому применению препарата меропенем отмечено, что при лечении некоторых инфекций, в частности, вызванных менее чувствительными возбудителями (такими как *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.), или при очень тяжелых инфекциях рекомендуемая доза составляет до 2 г через каждые 8 ч¹⁶. В то же время в исследовании S. Imani и соавт. показано, что нейротоксичность таких β-лактамов, как пиперациллин, меропенем, флулоклазиллин, а также нефротоксичность пиперациллина и меропенема ассоциированы с повышением средних минимальных концентраций препаратов в сыворотке крови [37].

Взаимосвязь риска развития НР при применении β-лактамов с наличием у пациентов определенных видов коморбидной патологии и их количеством была подтверждена данными многих исследований. В исследовании, проведенном в США, показано, что высокие значения индекса коморбидности Чарлсон (Charlson Comorbidity Index, CCI; представляет собой балльную систему оценки возраста и наличия определенных сопутствующих заболеваний) ассоциированы с риском как прогнозируемых, так и непрогнозируемых НР. Кроме того показано, что CCI, количество принимаемых препаратов, возраст и пол пациента являются независимыми факторами риска развития НР. Антибактериальные препараты заняли второе место после антикоагулянтов в перечне групп препаратов, наиболее часто ассоциированных с возникновением НР [38].

Применение всех β-лактамов антибиотиков ассоциировано с развитием псевдомембранозного колита, вызванного *Clostridium difficile* [39]. В исследовании, проведенном в США, показано, что CCI у лиц с диагнозом псевдомембранозный колит был достоверно выше, чем в контрольной группе (4,6–3,3 vs. 1,7–2,1, уровень статистической значимости $p < 0,01$) Риск развития псевдомембранозного колита был повышен у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, ХБП и др. [40].

В группе риска по развитию лекарственной нефротоксичности на фоне АБТ находятся пожилые пациенты с сопутствующими СД, АГ, ХСН,

¹⁵ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=82c6a91d-6be0-4a5a-b7f1-cbfe066d1ff3&t=

¹⁶ Там же.

ХБП, печеночной недостаточностью, принимающие ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, диуретики, а также пациенты с обезвоживанием [41]. Например, по результатам ретроспективного исследования по изучению режимов введения препарата из группы β -лактамов пиперациллин+тазобактам авторы пришли к выводу, что независимыми предикторами острого повреждения почек (ОПП) были совместное назначение нефротоксичных препаратов, гипотония и сердечная недостаточность. Также выяснилось, что количество случаев ОПП было выше в группе пациентов с длительным непрерывным введением препарата пиперациллин+тазобактам, чем в группе пациентов, получавших его в интермиттирующем режиме, хотя длительное введение и не было независимым фактором риска развития ОПП [42]. В американском ретроспективном исследовании на основе мультивариантного анализа показано, что при монотерапии препаратом пиперациллин+тазобактам и при терапии комбинацией ванкомицин и пиперациллин+тазобактам высокий CCI, уровень гипотензии, использование петлевых диуретиков, длительность госпитализации и более длительная терапия независимо ассоциированы с риском ОПП [41].

Риск возникновения нейротоксичности при применении β -лактамов антибиотиков возрастает при наличии такой коморбидной патологии, как нарушения функции почек, заболевания центральной нервной системы (ЦНС), в том числе инфекционные, при применении препаратов в высоких дозах, а также у пациентов пожилого и старческого возраста при совместном применении β -лактамов с нефротоксичными препаратами, с противосудорожными препаратами, при прямом введении антибактериальных препаратов в ЦНС [43]. У пациентов с ВП, имеющих почечную недостаточность (часто наблюдается при ХБП, ХСН, СД), печеночную недостаточность (при циррозе печени, кардиальном фиброзе печени), фармакокинетика антибактериальных препаратов может изменяться на уровне всасывания, распределения, метаболизма и выведения, что приводит к изменению их эффективности и безопасности.

У пациентов с коморбидной патологией повышается риск полипрагмазии. Большое количество одновременно назначаемых лекарственных средств является фактором риска развития

НР, так как возрастает частота межлекарственных взаимодействий (МЛВ)¹⁷. В одном из исследований у пациентов с ВП показано широкое распространение МЛВ на фоне полипрагмазии, при этом 53,8% выявленных случаев МЛВ были отнесены к значимым [44].

Таким образом, возраст, пол, коморбидность, снижение почечной и печеночной функций и совместно назначаемые препараты увеличивают риск возникновения НР при применении β -лактамов антибиотиков [45].

Закключение

Наиболее часто ВП возникает у пациентов с ХОБЛ, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС, АГ, ХСН) и цереброваскулярной болезнью, ХБП, СД, БА, анемией, деменцией, неврологическими нарушениями и онкопатологией. Частота коморбидных патологий, ассоциированных с ВП, различается в зависимости от возраста пациентов и географического региона. При этом микробный спектр возбудителей ВП при некоторых сопутствующих хронических заболеваниях и состояниях может отличаться от их спектра в общей популяции.

У пациентов с коморбидной патологией, особенно пожилого и старческого возраста, эффективность стартовой эмпирической терапии ВП, в том числе β -лактамами антибиотиками, часто снижена в связи с высоким риском наличия полирезистентности возбудителей ВП к антибактериальным препаратам. Это проявляется в виде медленного клинического ответа на лечение, что влечет за собой утяжеление течения как ВП, так и сопутствующих заболеваний, увеличение длительности пребывания пациентов в стационаре и необходимость смены антибактериального препарата.

Повышенный риск развития НР у пациентов с коморбидной патологией связывают с необходимостью проведения более длительных курсов антибактериальной терапии ВП, назначения более высоких доз β -лактамов антибиотиков, с возможным изменением фармакокинетики препаратов на всех уровнях, а также с полипрагмазией, являющейся фактором риска потенциально опасных МЛВ. Высокая вероятность развития НР на фоне АБТ при ВП у пациентов с коморбидной патологией требует более пристального мониторинга состояния таких пациентов при проведении фармакотерапии.

¹⁷ Сычев ДА. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. Учебно-методическое пособие. М.: РМАПО; 2016.

Для совершенствования алгоритмов выбора адекватной стартовой эмпирической АБТ, подбора схем и режимов дозирования антибиотиков

целесообразно продолжить изучение особенностей терапии ВП при наличии у пациента коморбидной патологии.

Литература / References

1. Piffer F, Tardini F, Cosentini R. The IDSA/ATS consensus guidelines on the management of CAP in adults. *Breathe*. 2007;4(2):110–5.
2. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009;64(Suppl III):iii1–55. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.121434>
3. Оганов РГ, Денисов ИН, Симаненков ВИ, Бакулин ИГ, Бакулина НВ, Болдueva СА и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(6):5–56. [Oganov RG, Denisov IN, Simanenkova VI, Bakulin IG, Bakulina NV, Boldueva SA, et al. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* = Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(6):5–56 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56>
4. Sharma R, Sandrock CE, Meehan J, Theriault N. Community-acquired bacterial pneumonia – changing epidemiology, resistance patterns, and newer antibiotics: spotlight on delafloxacin. *Clin Drug Investig*. 2020;40(10):947–60. <https://doi.org/10.1007/s40261-020-00953-z>
5. Оганов РГ, Симаненков ВИ, Бакулин ИГ, Бакулина НВ, Барбараш ОЛ, Бойцов СА и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):5–66. [Oganov RG, Simanenkova VI, Bakulin IG, Bakulina NV, Barbarash OL, Boytsov SA, et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* = Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(1):5–66 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>
6. Тарловская ЕИ. Коморбидность и полиморбидность – современная трактовка и насущные задачи, стоящие перед терапевтическим сообществом. *Кардиология*. 2018;58(9S):29–38. [Tarlovskaya EI. Comorbidity and polymorbidity – a modern interpretation and urgent tasks facing the therapeutic community. *Kardiologiya* = Cardiology. 2018;58(9S):29–38 (In Russ.)] <https://doi.org/10.18087/cardio.2562>
7. Зырянов СК, Ченкуров МС, Ивжиц МА, Батеко ЮА, Иванова ЕБ, Якунина МА. Исследование структуры сопутствующих заболеваний и этиологии внебольничной пневмонии у пациентов пожилого и старческого возраста. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020;(3):242–8. [Zyryanov SK, Chenkurov MS, Ivzhits MA, Batechko YuA, Ivanova EB, Yakunina MA. Etiology of community-acquired pneumonia and prevalence of comorbidities in elderly patient population. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2020;(3):242–8 (In Russ.)] <https://doi.org/10.36488/cmhc.2020.3.242-248>
8. Ramirez JA, Wiemken TL, Peyrani P, Arnold FW, Kelley R, Mattingly WA, et al. Adults hospitalized with pneumonia in the United States: incidence, epidemiology, and mortality. *Clin Infect Dis*. 2017;65(11):1806–12. <https://doi.org/10.1093/cid/cix647>
9. Андержанова АА, Мелешкина ЮА. Внебольничная пневмония. Диагностика, подходы к лечению. *Клиницист*. 2019;13(1–2):55–64. [Anderzhanova AA, Meleshkina YuA. Community-acquired pneumonia. Diagnosis, treatment approaches. *Klinitsist* = Clinician. 2019;13(1–2):55–64 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2019-13-1-2-55-64>
10. Carugati M, Aliberti S, Sotgiu G, Blasi F, Gori A, Menendez R, et al. Bacterial etiology of community-acquired pneumonia in immunocompetent hospitalized patients and appropriateness of empirical treatment recommendations: an international point-prevalence study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(8):1513–25. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03870-3>
11. Carugati M, Aliberti S, Reyes LF, Sadud RF, Irfan M, Prat C, et al. Microbiological testing of adults hospitalised with community-acquired pneumonia: an international study. *ERJ Open Res*. 2018;4(4):00096–2018. <https://doi.org/10.1183/23120541.00096-2018>
12. Цыганко ДВ, Бердникова НГ, Красных ЛМ, Меньшов ВА, Политкина СН, Антоновский ЮА. Некоторые клинико-фармакологические аспекты терапии внебольничной пневмонии. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(27):28–36. [Tsyganko DV, Berdnikova NG, Krasnykh LM, Men'shov VA, Politkina SN, Antonovsky YuA. Some clinical and pharmacological aspects of community pneumonia therapy. *Effektivnaya farmakoterapiya* = Effective Pharmacotherapy. 2019;15(27):28–36 (In Russ.)] <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-27-28-36>
13. Бобылев АА, Рачина СА, Авдеев СН, Козлов РС, Дехнич НН. Внебольничная пневмония у пациентов пожилого и старческого возраста. *Пульмонология*. 2015;25(3):261–76. [Bobylev AA, Rachina SA, Avdeev SN, Kozlov RS, Dehnich NN. Community-acquired pneumonia in elderly and very elderly patients. *Pulmonologiya* = Pulmonology. 2015;25(3):261–76 (In Russ.)] <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-3-261-276>
14. Corral JM, Pascual-Guardia S, Amati F, Aliberti S, Masclans JR, Soni N, et al. Aspiration risk factors, microbiology, and empiric antibi-

- otics for patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2021;159(1):58–72. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.06.079>
15. Viasus D, Garcia-Vidal C, Castellote J, Adamuz J, Verdaguer R, Dorca J. Community-acquired pneumonia in patients with liver cirrhosis: clinical features, outcomes, and usefulness of severity scores. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90(2):110–8. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e318210504c>
16. Фомин ИВ. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):7–13. [Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7–13 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-7-13>
17. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2013;15(7):808–17. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft050>
18. Виноградова НГ, Поляков ДС, Фомин ИВ. Риски повторной госпитализации пациентов с ХСН при длительном наблюдении в специализированном центре лечения ХСН и в реальной клинической практике. *Кардиология*. 2020;60(3):59–69. [Vinogradova NG, Polyakov DS, Fomin IV. The risks of re-hospitalization of patients with heart failure with prolonged follow-up in a specialized center for the treatment of heart failure and in real clinical practice. *Kardiologiya = Cardiology*. 2020;60(3):59–69 (In Russ.)] <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.3.n1002>
19. Joffe E, Justo D, Mashav N, Swartzon M, Gur H, Berliner S, Paran Y. C-reactive protein to distinguish pneumonia from acute decompensated heart failure. *Clin Biochem*. 2009;42(16–17):1628–34. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2009.08.007>
20. Muñoz-Rivas N, Jiménez-García R, Méndez-Bailón M, Hernandez-Barrera V, de Miguel-Diez J, Lorenzo-Villalba N, et al. Type 2 diabetes increases the risk of hospital admission for heart failure and reduces the risk of in hospital mortality in Spain (2001–2015). *Eur J Intern Med*. 2019;59:53–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.08.011>
21. Бирюкова ЕВ, Гуров АВ, Юшкина МА. Сахарный диабет и гнойно-воспалительные заболевания ЛОР-органов. *Сахарный диабет*. 2012;15(2):54–9. [Biryukova EV, Gurov AV, Yushkina MA. Diabetes mellitus and pyoinflammatory diseases of ENT organs. *Sakharny diabet = Diabetes Mellitus*. 2012;15(2):54–9 (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5519>
22. Klekotka RB, Mizgala E, Król W. The etiology of lower respiratory tract infections in people with diabetes. *Pneumonol Alergol Pol*. 2015;83(5):401–8. <https://doi.org/10.5603/PiAP.2015.0065>
23. Christou L, Pappas G, Falagas ME. Bacterial infection-related morbidity and mortality in cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(7):1510–7. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01286.x>
24. Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2008;28(1):26–42. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1040319>
25. Borzio M, Salerno F, Piantoni L, Cazzaniga M, Angeli P, Bissoli F, et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis*. 2001;33(1):41–8. [https://doi.org/10.1016/s1590-8658\(01\)80134-1](https://doi.org/10.1016/s1590-8658(01)80134-1)
26. Cuomo G, Brancacci G, Stornaiuolo G, Manno D, Gaeta GL, Mussini C, et al. Bacterial pneumonia in patients with liver cirrhosis, with or without HIV co-infection: a possible definition of antibiotic prophylaxis associated pneumonia (APAP). *Infect Dis (Lond)*. 2018;50(2):125–32. <https://doi.org/10.1080/23744235.2017.1367414>
27. Sahuquillo-Arce JM, Menéndez R, Méndez R, Amara-Elori I, Zalacain R, Capelastegui A, et al. Age-related risk factors for bacterial aetiology in community-acquired pneumonia. *Respirology*. 2016;21(8):1472–9. <https://doi.org/10.1111/resp.12851>
28. Kollef KE, Schramm GE, Wills AR, Reichley RM, Micek ST, Kollef MH. Predictors of 30-day mortality and hospital costs in patients with ventilator-associated pneumonia attributed to potentially antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Chest*. 2008;134(2):281–7. <https://doi.org/10.1378/chest.08-1116>
29. Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Vazquez-Gillamet C, Kollef MH. Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2014;18(6):596. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0596-8>
30. Aliberti S, Di Pasquale M, Zanaboni AM, Cosentini R, Brambilla AM, Seghezzi S, et al. Stratifying risk factors for multidrug-resistant pathogens in hospitalized patients coming from the community with pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2012;54(4):470–8. <https://doi.org/10.1093/cid/cir840>
31. Aliberti S, Cilloniz C, Chalmers JD, Zanaboni AM, Cosentini R, Tarsia P, et al. Multidrug-resistant pathogens in hospitalised patients coming from the community with pneumonia: a European perspective. *Thorax*. 2013;68(11):997–9. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203384>
32. Sparham S, Charles PGP. Controversies in diagnosis and management of community-acquired pneumonia. *Med J Aust*. 2017;206(7):316–9. <https://doi.org/10.5694/mja16.01463>
33. Garin N, Felix G, Chuard C, Genne D, Carballo S, Hugli O, et al. Predictors and implications of early clinical stability in patients hospitalized for moderately severe community-acquired pneumonia. *PLoS ONE*. 2016;11(6):e0157350. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157350>
34. Bauer K, West J, O'Brien J, Goff D. Extended-infusion cefepime reduces mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* infections. *An-*

- timicrob Agents Chemother.* 2013;57(7):2907–12.
<https://doi.org/10.1128/AAC.02365-12>
35. Lagace-Wiens P, Rubinstein E. Adverse reactions to beta-lactam antimicrobials. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11(3):381–99.
<https://doi.org/10.1517/14740338.2012.643866>
36. Иванчик НВ, Чагарян АН, Сухорукова МВ, Козлов РС, Дехнич АВ, Кречикова ОИ и др. Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПеГАС 2014–2017». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2019;21(3):230–7. [Ivanchik NV, Chagaryan AN, Sukhorukova MV, Kozlov RS, Dekhnich AV, Krechikova OI, et al. Antimicrobial resistance of clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates in Russia: the results of multicenter epidemiological study “PEHASus 2014–2017”. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2019;21(3):230–7 (In Russ.)]
<https://doi.org/10.36488/cmhc.2019.3.230-237>
37. Imani S, Buscher H, Marriott D, Gentili S, Sandaradura I. Too much of a good thing: a retrospective study of β-lactam concentration–toxicity relationships. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(10):2891–7.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkx209>
38. Field TS, Gurwitz JH, Harrold LR, Rotschild J, DeBellis KR, Seger AC, et al. Risk factors for adverse drug events among older adults in the ambulatory setting. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52(8):1349–54.
<https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52367.x>
39. Mavros MN, Alexiou VG, Vardakas KZ, Tsokali K, Sardi TA, Falagas ME. Underestimation of *Clostridium difficile* infection among clinicians: an international survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(9):2439–44.
<https://doi.org/10.1007/s10096-012-1587-9>
40. Zilberberg MD, Shorr AF, Wang Li, Baser O, Yu H. Development and validation of a risk score for *Clostridium difficile* infection in medicare beneficiaries: a population-based cohort study. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64(8):1690–5.
<https://doi.org/10.1111/jgs.14236>
41. Rutter WC, Burgess DR, Talbert JC, Burgess DS. Acute kidney injury in patients treated with vancomycin and piperacillin–tazobactam: A retrospective cohort analysis. *J Hosp Med.* 2017;12(2):77–82.
<https://doi.org/10.12788/jhm.2684>
42. Cotner SE, Rutter WC, Burgess DR, Wallace KL, Martin CA, Burgess DS. Influence of β-Lactam Infusion Strategy on Acute Kidney Injury. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(10):e00871–17.
<https://doi.org/10.1128/AAC.00871-17>
43. Deshayes S, Coquerel A, Verdon R. Neurological adverse effects attributable to beta-lactam antibiotics: a literature review. *Drug Saf.* 2017;40(12):1171–98.
<https://doi.org/10.1007/s40264-017-0578-2>
44. Noor S, Ismail M, Ali Z. Potential drug–drug interactions among pneumonia patients: do these matter in clinical perspectives? *BMC Pharmacol Toxicol.* 2019;20(1):45.
<https://doi.org/10.1186/s40360-019-0325-7>
45. Vardakas KZ, Kalimeris GD, Triarides NA, Falagas ME. An update on adverse drug reactions related to β-lactam antibiotics. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(5):499–508.
<https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1462334>

Вклад авторов. О.В. Муслимова — идея исследования, систематизация и анализ литературы, формулировка выводов, написание и редактирование текста; Е.А. Сокова — анализ данных литературы о безопасности антибиотикотерапии; А.Б. Прокофьев — участие в разработке концепции исследования; М.В. Журавлева — участие в разработке концепции исследования, формулировка выводов; А.В. Шапченко — систематизация и анализ данных литературы; Т.В. Александрова — анализ данных литературы, редактирование текста.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022000154-2).

Authors' contributions. Olga V. Muslimova—elaboration of the study idea, systematisation and analysis of literature, formulation of conclusions, writing and editing of the text; Elena A. Sokova—analysis of literature data on safety of antimicrobial therapy; Alexey B. Prokofiev—participation in elaboration of the study concept; Marina V. Zhuravleva—participation in elaboration of the study concept, formulation of conclusions; Anna V. Shapchenko—systematisation and analysis of literature data; Tatiana V. Alexandrova—systematisation and analysis of literature data, editing of the text.

Acknowledgements. 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 public accounting No. 121022000154-2).

Конфликт интересов. А.Б. Прокофьев и М.В. Журавлева являются членами редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Alexey B. Prokofiev and Marina V. Zhuravleva are members of the Editorial Board of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Муслимова Ольга Валерьевна, канд. мед. наук.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1009-9609>
muslimova@expmed.ru

Сокова Елена Андреевна, канд. мед. наук, доцент.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6389-2099>
sokova@expmed.ru

Прокофьев Алексей Борисович, д-р мед. наук, профессор.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>
prokofiev@expmed.ru

Журавлева Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>
zhuravleva@expmed.ru

Шапченко Анна Валерьевна, канд. мед. наук, доцент.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4856-9346>

Александрова Татьяна Владимировна, канд. мед. наук.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3855-5899>
aleksandrova@expmed.ru

Olga V. Muslimova, Cand. Sci. (Med.).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1009-9609>
muslimova@expmed.ru

Elena A. Sokova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6389-2099>
sokova@expmed.ru

Alexey B. Prokofiev, Dr. Sci. (Med.), Professor.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>
prokofiev@expmed.ru

Marina V. Zhuravleva, Dr. Sci. (Med.), Professor.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>
zhuravleva@expmed.ru

Anna V. Shapchenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4856-9346>

Tatiana V. Alexandrova, Cand. Sci. (Med.).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3855-5899>
aleksandrova@expmed.ru

Статья поступила 04.10.2021
После доработки 09.02.2022
Принята к печати 08.06.2022

Article was received 4 October 2021
Revised 9 February 2022
Accepted for publication 8 June 2022

УДК 615.065:615.03

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-110-117>

Оригинальная статья | Original article



Оценка сигналов по безопасности азтреонама в различных возрастных группах: отечественный и зарубежный мониторинг

Е.А. Сокова^{1,✉}, В.В. Архипов¹, А.С. Казаков¹, Б.К. Романов², Р.Н. Аляутдин¹, М.В. Журавлева¹

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 Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Сокова Елена Андреевна sokova904@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Азтреонам является единственным разрешенным к медицинскому применению β-лактамным антибиотиком из группы монобактамов, активным в отношении грамотрицательных аэробных бактерий, в первую очередь *Pseudomonas aeruginosa*. За более чем 35-летний период применения азтреонама и 15-летний срок нахождения на фармацевтическом рынке азтреонама лизина накопились новые данные о безопасности этих препаратов, однако в литературе сведения по этому вопросу малочисленны, несмотря на клиническую, микробиологическую эффективность азтреонама при тяжелых инфекциях и его социальную значимость при муковисцидозе.

Цель работы: анализ информации о нежелательных реакциях (НР) при применении азтреонама у пациентов различных возрастных групп по данным VigiBase и базы данных мониторинга лекарственной безопасности «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора.

Материалы и методы: информация о случаях развития НР при применении азтреонама в любой лекарственной форме из индивидуальных отчетов, включенных в базу данных VigiBase Уппсальского центра мониторинга безопасности лекарственных средств по состоянию на 15.09.2021 и Российскую базу данных спонтанных сообщений АИС «Фармаконадзор» Росздравнадзора по состоянию на 05.10.2021.

Результаты: анализ случаев НР при применении азтреонама по зарегистрированным показаниям выявил различия в частоте, видах и серьезности развития НР у пациентов различных возрастных групп. Наиболее частой НР при применении азтреонама был муковисцидоз, который отмечался в 1828 сообщениях (12,0%) и чаще регистрировался у пациентов в возрасте от 18 до 44 лет (39,2%).

Выводы: полученные данные позволили сформировать новый сигнал по безопасности азтреонама — повышенный риск неэффективности или недостаточной эффективности препарата при муковисцидозе, который рассматривался в индивидуальных отчетах, поступивших в базы данных спонтанных сообщений, как НР. Для подтверждения данного сигнала необходимо проведение дальнейшего мониторинга.

Ключевые слова: азтреонам; спонтанное сообщение; сигнал; лекарственная безопасность; эффективность; возраст; нежелательная реакция; муковисцидоз

Для цитирования: Сокова Е.А., Архипов В.В., Казаков А.С., Романов Б.К., Аляутдин Р.Н., Журавлева М.В. Оценка сигналов по безопасности азтреонама в различных возрастных группах: отечественный и зарубежный мониторинг. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(2):110–117. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-110-117>

Assessment of Safety Signals for Aztreonam in Different Age Groups: National and International Drug Safety Monitoring

E.A. Sokova^{1,✉}, V.V. Arkhipov¹, A.S. Kazakov¹, B.K. Romanov², R.N. Alyautdin¹, M.V. Zhuravleva¹

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

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Elena A. Sokova** sokova904@gmail.com

ABSTRACT

Aztreonam is the only approved monocyclic β -lactam antibiotic for human use that is active against Gram-negative aerobes, primarily *Pseudomonas aeruginosa*. Aztreonam has been used for more than 35 years, and aztreonam lysine has been on the market for 15 years. Although the medicinal products show clinical and microbiological efficacy in severe infections and are significant for cystic fibrosis patients, little information is published on their safety. In the meantime, new data have accumulated.

The aim of the study was to analyse the data on adverse reactions in patients of different age groups receiving aztreonam, collected in the safety monitoring databases VigiBase and Pharmacovigilance.

Materials and methods: the data on adverse reactions associated with aztreonam, in any dosage form, from the individual case reports submitted to VigiBase (the database of the Uppsala Monitoring Centre) before 15.09.2021 and to Pharmacovigilance (the database for spontaneous reports in the Automated Information System of the Federal Service for Surveillance in Healthcare of the Russian Federation) before 05.10.2021.

Results: the analysis of adverse reactions during the use of aztreonam for approved indications showed differences in frequency, types and severity of the adverse reactions amongst the age groups. The most common adverse reaction with aztreonam was cystic fibrosis referred to in 1828 reports (12.0%). It was recorded more often in patients aged 18–44 years (39.2%).

Conclusions: the data obtained allowed the authors to identify a new safety signal for aztreonam, namely an increased risk of inefficacy or insufficient efficacy in cystic fibrosis considered an adverse reaction in the individual reports from the databases of spontaneous reports. Confirmation of the signal requires further monitoring.

Key words: aztreonam; spontaneous report; safety signal; drug safety; efficacy; age; adverse drug reaction; cystic fibrosis

For citation: Sokova E.A., Arkhipov V.V., Kazakov A.S., Romanov B.K., Alyautdin R.N., Zhuravleva M.V. Assessment of safety signals for aztreonam in different age groups: national and international drug safety monitoring. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii* = *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(2):110–117. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-110-117>

Введение

В настоящее время азтреонам является единственным разрешенным к медицинскому применению β -лактамым антибиотиком из группы монобактамов [1]. Азтреонам уникален спектром своей активности — это селективность

в отношении грамотрицательных аэробных бактерий, в том числе резистентных к цефалоспорином и аминогликозидам. Он демонстрирует выраженный бактерицидный эффект в отношении устойчивых к тобрамицину *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Serratia* spp., *Proteus* spp.

и *Pseudomonas aeruginosa*¹. Азтреонам избирательно взаимодействует с пенициллин-связывающим белком-3 — транспептидазой, участвующей в завершающем этапе синтеза клеточной стенки бактерий и соединяющей пептидогликаны в единую структуру биополимера [2].

Азтреонам (Azactam®) для внутривенного и внутримышечного введения в 1986 г. был одобрен Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) и рядом европейских регуляторных органов [3]. В регистрационных и пострегистрационных клинических исследованиях (КИ) была продемонстрирована высокая клиническая эффективность азтреонама — 91,5%, в том числе при инфекции нижних дыхательных путей — 86,0%, а также хорошая переносимость и отсутствие серьезных нежелательных реакций (НР) препарата [4]. Клиническая (92,9%) и микробиологическая эффективность азтреонама были также показаны в педиатрической популяции [5]. На сегодняшний день в России зарегистрированы четыре воспроизведенных лекарственных препарата азтреонама под торговыми названиями Азтреабол®, АЗНАМ Дж, Азтреонам-ДЕКО, Азтреонам Эльфа, показаниями к их применению являются инфекционные процессы любой локализации, в этиологии которых преобладают грамотрицательные аэробы².

Азтреонам лизин для ингаляций (Causton®) был одобрен FDA в 2010 г., его клиническая эффективность и переносимость у пациентов с хронической инфекцией *P. aeruginosa* были доказаны в КИ с участием взрослых и детей [6–9]. В настоящее время длительное применение ингаляционных антибиотиков является стандартом лечения хронической инфекции *P. aeruginosa* у пациентов с муковисцидозом (МВ) и показано для снижения риска обострений заболеваний легких у взрослых и детей [8].

Муковисцидоз — одно из наиболее частых моногенно наследуемых заболеваний легких с полиорганной манифестацией. Пациенты с МВ — это одна из самых тяжелых категорий из пульмонологических больных. Эффективная антибактериальная терапия респираторной инфекции при МВ определяет прогноз заболевания. Азтреонам лизин является одним из наиболее часто используемых антибиотиков

для ингаляционной терапии легочных инфекций у пациентов с МВ наряду с колистином, тобрамицином и, в последнее время, левофлоксацином [10, 11]. В Российской Федерации азтреонам лизин не зарегистрирован, его назначают индивидуально при непереносимости тобрамицина, колистина или резистентности к ним³.

По данным метаанализа, проведенного О. Varannai и соавт. (2021), азтреонам лизин может быть оптимальным вариантом лечения хронической инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, в плане улучшения объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и плотности мокроты [10]. Такая терапия основана на доказательствах достоверного уменьшения плотности *P. aeruginosa* в мокроте, а также улучшения функции легких и качества жизни пациентов [7–9, 12].

Есть мнение, что лечение респираторных инфекций антибиотиками в ингаляционной форме останется основой терапии МВ и в обозримом будущем [13, 14]. Антибиотики в аэрозольной форме имеют преимущества перед системной терапией (пероральной или внутривенной), поскольку относительно высокие уровни концентрации лекарственного средства могут доставляться непосредственно в дыхательные пути, что улучшает показатели фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД), а также снижает риск системной токсичности [7, 15, 16]. По данным, полученным при проведении КИ, при терапии препаратом азтреонам лизин наиболее частыми НР являются кашель (54%), заложенность носа (16%) и хрипы (16%)⁴, которые классифицируются как легкие или умеренные НР.

За более чем 35-летний период существования азтреонама и 15-летний срок нахождения азтреонама лизина на фармацевтическом рынке накопились новые данные о безопасности препаратов, однако в литературе пострегистрационные сведения по этому вопросу малочисленны, несмотря на доказанную эффективность азтреонама для лечения тяжелых вне- и внутрибольничных инфекций, вызванных полирезистентными грамотрицательными аэробными бактериями, и социальную значимость при МВ. С другой стороны, частота, тяжесть и исходы НР при использовании различных препаратов могут варьировать в зависимости от возраста пациента, что может быть обусловлено возрастными

¹ <https://coronavirus.jhu.edu/>

² <https://grls.rosminzdrav.ru>

³ Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. Национальный консенсус. М.; 2016.

⁴ <https://reference.medscape.com/drug/causton-aztreonam-inhalation-999481>

физиологическими особенностями, наличием возрастных изменений ФК, ФД, а также рядом факторов риска [17, 18].

Цель работы – анализ информации о нежелательных реакциях при применении азтреонама у пациентов различных возрастных групп по данным VigiBase и базы данных мониторинга лекарственной безопасности «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора.

Материалы и методы

В качестве материалов для анализа использовали открытые данные индивидуальных отчетов (спонтанных сообщений) о случаях развития НР (Individual Case Safety Report, ICSR) при применении азтреонама, включенных в базу данных VigiBase⁵ Уппсальского центра мониторинга (Uppsala Monitoring Centre, UMC) Программы международного лекарственного мониторинга Всемирной организации здравоохранения (по состоянию на 15.09.2021).

Проведен ретроспективный анализ спонтанных сообщений, поступивших в базу данных мониторинга лекарственной безопасности «Фармаконадзор» Автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора о случаях развития НР при применении азтреонама (по состоянию на 05.10.2021).

Критерием отбора сообщений для целей исследования было одновременное наличие в них информации о начале применения азтреонама в любой лекарственной форме (для инъекционного и ингаляционного путей введения) и информации о развитии НР. Из исследования были исключены повторные сообщения, сообщения-дубликаты и невалидные (неполные или ошибочные) сообщения. Сообщения содержали международное непатентованное название препарата (препаратов), который был указан в качестве возможной причины данного осложнения, краткое описание НР или сведения о неэффективности лечения, исход НР, оценку ее серьезности, а также в ряде случаев указание степени достоверности причинно-следственной связи между описанной НР и применением препарата.

НР распределяли по системно-органным классам в соответствии с используемыми в базах данных классификациями Медицинского словаря регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)⁶.

⁵ www.vigiaccess.org

⁶ <https://www.meddra.org/>

⁷ Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. Национальный консенсус. М.; 2016.

Результаты и обсуждение

По данным VigiBase при применении азтреонама во всех возрастных группах было зафиксировано 15 245 случаев НР, наиболее частые из них – МВ (12,0%), сыпь (9,0%), зуд (8,0%), летальный исход (6,0%), пневмония (5,5%), а также использование препарата по показаниям, не зарегистрированным в инструкции по медицинскому применению (off-label) (5,2%) (табл. 1).

Наиболее частой НР при применении азтреонама по данным спонтанных сообщений был МВ, он отмечен в 1828 случаях (12,0%).

В литературе обсуждается вопрос о том, что в ряде случаев в сигнальную информацию могут попасть НР, связанные с основным или сопутствующими заболеваниями, при которых применялись подозреваемые препараты [19]. По мнению К.Э. Затолочной и соавт. [19], исключать подобные случаи из категории сигналов нецелесообразно, они требуют дополнительного анализа и оценки. В качестве рабочей гипотезы нами было высказано предположение о повышенном риске неэффективности или недостаточной эффективности азтреонама при МВ, которые рассматривались в сообщениях как НР. Это послужило основанием для формирования нового сигнала по безопасности азтреонама с необходимостью проведения дальнейшего мониторинга для его подтверждения.

При анализе частоты возникновения НР на фоне применения азтреонама в зависимости от возраста было выявлено, что наиболее часто НР регистрировали у пациентов в возрасте от 18 до 44 лет (39,2%) и от 45 до 64 лет (18,8%), а наименее часто – в возрастной группе до 2 лет (табл. 2).

Частота возникновения НР при применении азтреонама различалась в возрастных группах (табл. 3).

В последнее время во всем мире отмечается увеличение количества пациентов с МВ подросткового, юношеского возраста и взрослых, что свидетельствует о постепенной трансформации заболевания в хроническую патологию взрослых⁷. По данным нашего исследования, наиболее часто НР в виде МВ регистрировали у пациентов в возрасте от 12 до 17 лет (21,1%) и от 18 до 44 лет (17,0%), а в остальных возрастных группах пациентов эта НР возникала значительно реже. Пик количества НР в виде серьезных НР – летальных исходов – попадает

Таблица 1. Количество сообщений и частота нежелательных реакций при применении азтреонама во всех возрастных группах (данные Vigibase по состоянию на 15.09.2021)

Table 1. The number of spontaneous reports and the frequency of adverse reactions associated with aztreonam in all age groups (the Vigibase data submitted before 15.09.2021)

Нежелательная реакция (в терминах Медицинского словаря регуляторной деятельности) <i>Adverse drug reaction</i> (according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities)	Количество сообщений, шт. <i>Number of reports, pieces</i>	Частота, % <i>Frequency, %</i>
Муковисцидоз <i>Cystic fibrosis</i>	1828	12,0
Сыпь <i>Rash</i>	1532	9,0
Зуд <i>Itching</i>	1401	8,0
Летальный исход <i>Fatal outcomes</i>	919	6,0
Пневмония <i>Pneumonia</i>	845	5,5
Использование, не предусмотренное инструкцией <i>Off-label uses</i>	795	5,2
Одышка <i>Dyspnea</i>	774	5,1
Тошнота <i>Nausea</i>	607	4,0
Боль в грудной клетке <i>Chest pain</i>	546	3,6
Нарушение со стороны легких <i>Lung disorder</i>	447	2,9

Таблица 2. Частота всех нежелательных реакций при применении азтреонама в зависимости от возраста пациентов (данные Vigibase по состоянию на 15.09.2021)

Table 2. The frequency of all adverse reactions with aztreonam, according to patient age (the Vigibase data submitted before 15.09.2021)

Возраст пациента, лет <i>Age of patients, years</i>	Количество сообщений, шт. <i>Number of reports, pieces</i>	Частота, % <i>Frequency, %</i>
<2	160	1,0
2–11	1078	7,1
12–17	1228	8,1
18–44	5979	39,2
45–64	2862	18,8
65–74	1148	7,5
≥75	1016	6,7
Возраст неизвестен <i>Age unknown</i>	1774	11,6

на возрастные категории пациентов молодого возраста от 18 до 44 лет (6,6%) и старческого возраста ≥75 лет (7,2%). Наименьшая частота летальных исходов отмечена у детей до 2 лет

(2,3%). Важно отметить, что у пациентов с МВ патология дыхательных путей является главной причиной развития осложнений и наступления летального исхода (более чем в 90%

Таблица 3. Наиболее часто встречающиеся нежелательные реакции при применении азтреонама в различных возрастных группах (данные Vigibase по состоянию на 15.09.2021)

Table 3. The most common adverse reactions with aztreonam in different age groups (the Vigibase data submitted before 15.09.2021)

Нежелательные реакции <i>Adverse drug reactions</i>	Частота, % <i>Frequency, %</i>						
	<2 лет / years	2–11 лет / years	12–17 лет / years	18–44 года / years	45–64 года / years	65–74 года / years	≥75 лет / years
Муковисцидоз <i>Cystic fibrosis</i>	1,5	9,8	21,1	17,0	5,5	2,4	0,7
Летальный исход <i>Fatal outcomes</i>	2,3	3,1	3,1	6,6	4,4	4,9	7,2
Использование, не предусмотренное инструкцией <i>Off-label uses</i>	8,4	10,6	4,2	2,5	3,9	8,2	9,7
Пневмония <i>Pneumonia</i>	3,1	5,1	7,4	6,5	4,1	4,7	5,3
Аллергическая реакция <i>Allergic reaction</i>	41	26,9	6,9	13,0	24,3	26,1	25,0

случаев)⁸. Аллергические реакции наиболее часто возникали у детей до 2 лет (41,0%), от 2 до 11 лет (26,9%), а также у пожилых пациентов от 65 до 74 лет (26,1%). Применение азтреонама off-label, по данным Vigibase, было максимально частым у пациентов в возрастной категории от 2 до 11 лет (10,6%) и у пациентов старше 75 лет (9,7%).

При анализе спонтанных сообщений отчетственной базы данных «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора во всех возрастных группах нами было выявлено только 2 сообщения о развитии НР на фоне применения азтреонама. В первом случае у мальчика 13 лет после внутривенного капельного введения азтреонама при хронической инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, развился флебит в месте инфузии. Степень достоверности причинно-следственной связи «лекарственное средство – НР» была определена как вероятная. Во втором случае – это НР в виде заложенности уха у женщины в возрасте 61 год после внутривенного введения азтреонама в течение 2 сут, степень достоверности причинно-следственной связи в сообщении не указана.

Выводы

Результаты анализа сообщений о НР при применении азтреонама, включенных в базу данных Vigibase Уппсальского центра мониторинга, показали, что:

1) наиболее частой НР у пациентов был МВ, который отмечался в 1828 сообщениях (12,0%), что позволило сформировать новый сигнал по безопасности азтреонама, требующий дальнейшего мониторинга для подтверждения. В качестве рабочей гипотезы высказано предположение о повышенном риске неэффективности или недостаточной эффективности азтреонама при МВ, которые рассматривались в сообщениях как НР. Наиболее часто НР в виде МВ регистрировали у пациентов в возрасте от 12 до 17 лет (21,1%) и от 18 до 44 лет (17,0%);

2) наиболее часто НР регистрировали у пациентов в возрасте от 18 до 44 лет (39,2%) и от 45 до 64 лет (18,8%), а наименее часто – в возрастной группе до 2 лет;

3) максимальное количество НР с летальным исходом зафиксировано у пациентов в возрасте от 18 до 44 лет (6,6%) и в старческом возрасте – старше 75 лет (7,2%). Наименьшая частота серьезных НР в виде летального исхода отмечена у детей до 2 лет (2,3%);

4) off-label применение азтреонама наиболее часто отмечалось в возрастной категории от 2 до 11 лет (10,6%) и у пациентов старше 75 лет (9,7%).

Малочисленность сообщений о НР после применения азтреонама в базе данных мониторинга лекарственной безопасности «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора (всего 2 спонтанных сообщения) не позволила провести анализ зависимости НР от возраста и нозологии по этим данным.

⁸ Там же.

Литература / References

1. Sykes RB, Bonner DP. Aztreonam: the first monobactam. *Am J Med.* 1985;78(2A):2–10. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(85\)90196-2](https://doi.org/10.1016/0002-9343(85)90196-2)
2. Swabb EA. Review of the clinical pharmacology of the monobactam antibiotic aztreonam. *Am J Med.* 1985;78(2A):11–8. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(85\)90197-4](https://doi.org/10.1016/0002-9343(85)90197-4)
3. Biedenbach DJ, Kazmierczak K, Bouchillon SK, Sahm DF, Bradford PA. In vitro activity of aztreonam–avibactam against a global collection of Gram-negative pathogens from 2012 and 2013. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(7):4239–48. <https://doi.org/10.1128/aac.00206-15>
4. Norrby SR. Clinical experience with aztreonam in Europe: a summary of studies in Belgium, England, Finland, Ireland, the Netherlands, Norway, Portugal, and Sweden. *Rev Infect Dis.* 1985;7(4):836–9. https://doi.org/10.1093/clinids/7.supplement_4.s836
5. Fuyii R, Meguro H, Arimasu O, Sunakawa K, Ishizuka Y, Nakazawa S, et al. Bacteriological, pharmacokinetic and clinical studies on aztreonam in the pediatric field. Pediatric Study Group of Aztreonam. *Jpn J Antibiot.* 1985;38(11):3195–216. PMID: 3912524
6. Tiddens HAWM, De Boeck K, Clancy JP, Fayon M, Arets HGM, Bresnik M, et al. Open label study of inhaled aztreonam for *Pseudomonas* eradication in children with cystic fibrosis: The ALPINE study. *J Cyst Fibros.* 2015;14(1):111–9. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.06.003>
7. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros.* 2018;17(2):153–78. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006>
8. Goetz D, Ren CL. Review of cystic fibrosis. *Pediatr Ann.* 2019;48(4):e154–61. <https://doi.org/10.3928/19382359-20190327-01>
9. Hatziaorou E, Orenti A, Drevinek P, Kashirskaya N, Mei-Zahav M, De Boeck K, et al. Changing epidemiology of the respiratory bacteriology of patients with cystic fibrosis-data from the European cystic fibrosis society patient registry. *J Cyst Fibros.* 2020;19(3):376–83. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.08.006>
10. Varannai O, Gede N, Juhász MF, Szakács Z, Dembrovsky F, Németh D, et al. Therapeutic approach of chronic *Pseudomonas* infection in cystic fibrosis – a network meta-analysis. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(8):936. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10080936>
11. Elborn JS, Vataire AL, Fukushima A, Aballea S, Khemiri A, Moore C, et al. Comparison of inhaled antibiotics for the treatment of chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in patients with cystic fibrosis: systematic literature review and network meta-analysis. *Clin Ther.* 2016;38(10):2204–26. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.08.014>
12. Scott CB, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med.* 2020;8(1):65–124. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(19\)30337-6](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(19)30337-6)
13. Davies JC, Martin I. New anti-pseudomonal agents for cystic fibrosis – still needed in the era of small molecule CFTR modulators? *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(12):1327–36. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1505864>
14. Somayaji R, Nichols DP, Bell SC. Cystic fibrosis – ten promising therapeutic approaches in the current era of care. *Expert Opin Investig Drugs.* 2020;29(10):1107–24. <https://doi.org/10.1080/13543784.2020.1805733>
15. Kors van der Ent C, Elborn JS. Improving inhaled antibiotic treatment – practice defeats the proof. *J Cyst Fibros.* 2016;15(6):705–7. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.10.003>
16. Fiel SB. Aerosolized antibiotics in cystic fibrosis: current and future trends. *Expert Rev Respir Med.* 2008;2(4):479–87. <https://doi.org/10.1586/17476348.2.4.479>
17. Shi S, Klotz U. Age-related changes in pharmacokinetics. *Curr Drug Metab.* 2011;12(7):601–10. <https://doi.org/10.2174/138920011796504527>
18. Woo SD, Yoon J, Doo GE, Park Y, Lee Y, Lee SH, et al. Common causes and characteristics of adverse drug reactions in older adults: a retrospective study. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2020;21:87. <https://doi.org/10.1186/s40360-020-00464-9>
19. Затолочина КЭ, Ушкалова ЕА, Казаков АС, Зырянов СК, Поливанов ВА. Анализ нежелательных реакций у пожилых пациентов с использованием количественных методов выявления сигналов о безопасности. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2021;9(3):144–53. [Zalolochina KE, Ushkalova EA, Kazakov AS, Zyryanov SK, Polyvanov VA. Analysis of adverse reactions in elderly patients based on quantitative methods of signal detection. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2021;9(3):144–53 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-3-144-153>

Вклад авторов. Е.А. Сокова — дизайн исследования, поиск, обобщение и анализ данных литературы, написание, редактирование, оформление текста рукописи; В.В. Архипов — анализ данных литературы, редактирование текста рукописи; А.С. Казаков — сбор и анализ данных, интерпретация результатов, написание, редактирование текста рукописи; Б.К. Романов — дизайн исследования, анализ данных, редактирование текста рукописи; Р.Н. Аляутдин — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования; М.В. Журавлева — анализ данных научной литературы, критический пересмотр содержания текста рукописи.

Authors' contributions. Elena A. Sokova—elaboration of the study design, search, consolidation and analysis of literature data, writing, editing and formatting of the text of the manuscript; Vladimir V. Arkhipov—analysis of literature data, editing of the text of the manuscript; Alexander S. Kazakov—collection and analysis of data, interpretation of the results, writing and editing of the text of the manuscript; Boris K. Romanov—elaboration of the study design, analysis of data, editing of the text of the manuscript; Renad N. Alyautdin—a substantial contribution to the study concept and design; Marina V. Zhuravleva—analysis of scientific literature data and critical revision of the manuscript content.

Соответствие принципам этики. Авторы заявляют, что одобрение комитетом по этике не требовалось, поскольку проанализированные данные были основаны на ранее опубликованных обезличенных данных и в исследовании непосредственно не участвовали люди.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022000154-2).

Конфликт интересов. Р. Н. Аляутдин является главным редактором, Б. К. Романов — заместителем главного редактора, В. В. Архипов и М. В. Журавлева являются членами редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Ethics approval. According to the authors, the analysis was based on previously published anonymised data, and the study did not involve direct participation of human subjects. Hence, this work is exempt from the ethics approval process.

Acknowledgements. 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 public accounting No. 121022000154-2).

Conflict of interest. Renad N. Alyautdin is the Editor-in-Chief, Boris K. Romanov is the Deputy Editor-in-Chief, Vladimir V. Arkhipov and Marina V. Zhuravleva are members of the Editorial Board of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Сокова Елена Андреевна, канд. мед. наук, доцент.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6389-2099>
sokova904@gmail.com

Архипов Владимир Владимирович, д-р мед. наук, доцент.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1441-3418>
arkhipov@expmed.ru

Казakov Александр Сергеевич, канд. мед. наук.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2665-796X>
KazakovAS@expmed.ru

Романов Борис Константинович, д-р мед. наук, доцент.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5429-9528>
bkr@ya.ru

Аляутдин Ренад Николаевич, д-р мед. наук, профессор.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4647-977X>
Alyautdin@expmed.ru

Журавлева Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>
zhuravleva@expmed.ru

Elena A. Sokova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6389-2099>
sokova904@gmail.com

Vladimir V. Arkhipov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1441-3418>
arkhipov@expmed.ru

Alexander S. Kazakov, Cand. Sci. (Med.).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2665-796X>
KazakovAS@expmed.ru

Boris K. Romanov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5429-9528>
bkr@ya.ru

Renad N. Alyautdin, Dr. Sci. (Med.), Professor.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4647-977X>
Alyautdin@expmed.ru

Marina V. Zhuravleva, Dr. Sci. (Med.), Professor.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>
zhuravleva@expmed.ru

Статья поступила 25.10.2021
После доработки 28.01.2022
Принята к печати 08.06.2022

Article was received 25 October 2021
Revised 28 January 2022
Accepted for publication 8 June 2022

УДК 615.065:615.33:615.036.8

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-118-127>

Оригинальная статья | Original article



Оценка эффективности и безопасности стартовой эмпирической антибиотикотерапии при внебольничной пневмонии у лиц среднего возраста

Т.В. Александрова[✉], О.В. Муслимова, М.В. Журавлева, А.А. Александров, Г.И. Городецкая,
Е.Ю. Демченкова, О.А. Демидова, Е.А. Сокова, И.А. Мазеркина, Ю.А. Смирнова

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

✉ Контактное лицо: Александрова Татьяна Владимировна aleksandrova@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

β-лактамы антибиотики, в том числе цефалоспоринового ряда, являются препаратами выбора при проведении эмпирической антибактериальной терапии (АБТ) у пациентов с внебольничной пневмонией. Необоснованное и нерациональное использование антибиотиков приводит к увеличению риска развития нежелательных реакций, способствует росту антибиотикорезистентности.

Цель работы: анализ данных об эффективности и безопасности стартовой эмпирической АБТ с использованием цефалоспоринов при внебольничной пневмонии у лиц среднего возраста в условиях многопрофильных стационаров Москвы.

Материалы и методы: ретроспективное исследование информации 177 медицинских карт пациентов, госпитализированных в многопрофильные стационары Москвы (ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского ДЗМ», ГБУЗ «ГКБ № 4 ДЗМ») в период с 2017 по 2019 г., которым в качестве стартовой терапии внебольничной пневмонии была назначена моно- и/или комплексная антибактериальная терапия, которая включала антибиотик цефалоспоринового ряда. Стартовую АБТ считали эффективной при нормализации температуры тела пациента в течение 48–72 ч от начала фармакотерапии. Критериями безопасности лечения считали отсутствие НР в период пребывания пациента в стационаре.

Результаты: комбинация цефтриаксона и азитромицина — наиболее часто назначаемая схема АБТ, эффективность ее применения составила 71,9%. Второй по частоте назначения была монотерапия цефтриаксоном, ее эффективность — 77,2%; третьей — схема, включающая цефотаксим и азитромицин, которая была эффективна в 70% случаев. У пациентов, которым понадобилась смена стартовой АБТ, достоверно чаще было диагностировано тяжелое течение внебольничной пневмонии и значимо развивались осложнения заболевания. Структура коморбидности не влияла на эффективность стартовой эмпирической АБТ. Установлено, что самым распространенным возбудителем внебольничной пневмонии в данной выборке был *Streptococcus pneumoniae* (44,8% случаев). Нежелательные реакции, ассоциированные с применением антибиотиков в рамках стартовой эмпирической АБТ, выявлены у 13% пациентов, наиболее частые из них — лейкопения и диарея.

Выводы: результаты проведенного исследования свидетельствуют о целесообразности применения моно- и/или комплексной АБТ, включающей антибиотик цефалоспоринового ряда, в качестве стартовой эмпирической терапии внебольничной пневмонии ввиду ее эффективности и благоприятного профиля безопасности.

Ключевые слова: внебольничная пневмония; антибактериальные препараты; эмпирическая антибиотикотерапия; цефтриаксон; цефалоспорины; нежелательные реакции; коморбидность

© Т.В. Александрова, О.В. Муслимова, М.В. Журавлева, А.А. Александров, Г.И. Городецкая, Е.Ю. Демченкова, О.А. Демидова, Е.А. Сокова, И.А. Мазеркина, Ю.А. Смирнова, 2022

Для цитирования: Александрова Т.В., Муслимова О.В., Журавлева М.В., Александров А.А., Городецкая Г.И., Демченкова Е.Ю., Демидова О.А., Сокова Е.А., Мазеркина И.А., Смирнова Ю.А. Оценка эффективности и безопасности стартовой эмпирической антибиотикотерапии при внебольничной пневмонии у лиц среднего возраста. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(2):118–127. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-118-127>

Evaluation of the Efficacy and Safety of Initial Empirical Antibiotic Therapy for Community-Acquired Pneumonia in Middle-Aged People

T.V. Alexandrova[✉], O.V. Muslimova, M.V. Zhuravleva, A.A. Alexandrov, G.I. Gorodetskaya,
E.Yu. Demchenkova, O.A. Demidova, E.A. Sokova, I.A. Mazerkina, Yu.A. Smirnova

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Tatiana V. Alexandrova** aleksandrova@expmed.ru

ABSTRACT

β-lactam antibiotics, including cephalosporins, are the drugs of choice for empirical antibiotic therapy (ABT) in patients with community-acquired pneumonia. Unreasonable and irrational use of antibiotics leads to an increased risk of adverse reactions, contributes to the growth of antibiotic resistance.

The aim of the study was to analyse data on the efficacy and safety of initial empirical ABT using cephalosporins for community-acquired pneumonia in middle-aged patients of multidisciplinary hospitals in Moscow.

Materials and methods: the authors analysed 177 archived medical records of the patients admitted to three multidisciplinary hospitals (I.V. Davydovsky City Clinical Hospital, City Clinical Hospital 52 and City Clinical Hospital 4) in Moscow from 2017 to 2019 and prescribed mono- and/or combination therapy including a cephalosporin antibiotic as a starting therapy for community-acquired pneumonia. The initial ABT was considered effective if a patient's body temperature normalised within 48–72 h following initiation of treatment and safe if no adverse reactions developed during the period of inpatient treatment.

Results: the combination of ceftriaxone and azithromycin was the most frequently prescribed ABT regimen; its effectiveness was 71.9%. Ceftriaxone monotherapy was the second in frequency of prescription; its effectiveness amounted to 77.2%. The third regimen included cefotaxime and azithromycin and was effective in 70% of cases. The patients who needed a change in initial ABT had a significantly higher incidence of developing severe community-acquired pneumonia and complications. The study results indicate that the structure of comorbidity did not affect the effectiveness of initial empirical ABT. *Streptococcus pneumoniae* was found to be the most common causative agent of community-acquired pneumonia in the studied population (44.8% of cases). Only 13% of the patients faced adverse reactions associated with the use of antibiotics as part of the initial empirical ABT; the most common were leukopenia and diarrhoea.

Conclusions: the results of the study indicate the feasibility of mono- and/or combination ABT including a cephalosporin antibiotic as a starting empirical therapy for community-acquired pneumonia due to its effectiveness and favourable safety profile.

Key words: community-acquired pneumonia; antibacterial drugs; empirical antibiotic therapy; cephalosporins; ceftriaxone; adverse drug reactions; comorbidity

For citation: Alexandrova T.V., Muslimova O.V., Zhuravleva M.V., Alexandrov A.A., Gorodetskaya G.I., Demchenkova E.Yu., Demidova O.A., Sokova E.A., Mazerkina I.A., Smirnova Yu.A. Evaluation of the efficacy and safety of initial empirical antibiotic therapy for community-acquired pneumonia in middle-aged people. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii* = *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(2):118–127. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-118-127>

Введение

Пневмонии – группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации. Внебольничная пневмония (ВП) диагностируется в случае развития заболевания вне стационара либо в первые 48 ч с момента госпитализации пациента¹. ВП является одной из ведущих причин госпитализаций и занимает 4 место среди 10 основных причин смерти от всех инфекционных заболеваний во всем мире² [1]. В России, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), количество смертельных случаев от пневмонии в период с 1993 по 2014 г. составляло около 23,4–25 на 100 тыс. человек³. Одной из причин высокого уровня смертности является наблюдаемая во всем мире тенденция к чрезмерному и нерациональному использованию антибиотиков, что закономерно приводит к снижению эффективности и безопасности их применения, увеличивая риск развития нежелательных реакций (НР) и способствуя росту антибиотикорезистентности.

Согласно отечественным⁴ и зарубежным [2, 3] клиническим рекомендациям по лечению ВП в качестве стартовой эмпирической терапии для лечения заболевания как легкой, так и тяжелой степени препаратами выбора по-прежнему являются β-лактамы, к которым относятся подгруппы пенициллинов, цефалоспоринов, карбапенемов и монобактамов. Ключевыми препаратами для лечения госпитализированных пациентов с ВП являются цефалоспорины III поколения – цефотаксим и цефтриаксон⁵, что объясняется особенностями препаратов этой группы: широким спектром антимикробного действия, небольшой частотой резистентности микроорганизмов при их применении, низкой токсичностью, удобством дозирования, возможностью комбинации с другими антибактериальными средствами.

Цель работы – анализ данных об эффективности и безопасности стартовой эмпирической антибактериальной терапии с использованием

цефалоспоринов при внебольничной пневмонии у лиц среднего возраста в условиях многопрофильных стационаров Москвы.

Задачи исследования:

- выявить наиболее часто назначаемые схемы стартовой эмпирической АБТ ВП у лиц среднего возраста в условиях реальной клинической практики;
- изучить эффективность назначения стартовой эмпирической АБТ ВП у лиц среднего возраста;
- изучить безопасность АБТ ВП у лиц среднего возраста;
- изучить микробиологический профиль возбудителей ВП у лиц среднего возраста в терапевтических отделениях стационаров Москвы.

Материалы и методы

Анализ эффективности и безопасности стартовой эмпирической АБТ ВП у лиц среднего возраста в условиях терапевтических отделений медицинских учреждений Москвы выполнен в дизайне ретроспективного описательного исследования. Проведен анализ первичной медицинской документации: медицинских карт стационарного больного, листов назначения лекарственных средств и процедур (архивный материал) пациентов, госпитализированных в терапевтические стационары Москвы ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы», ГБУЗ «Городская клиническая больница имени И.В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы» и ГБУЗ «Городская клиническая больница № 4 Департамента здравоохранения города Москвы» по поводу ВП в период с 2017 по 2019 г.

Критерии включения пациентов в обзорное ретроспективное исследование:

- заключительный диагноз при выписке из стационара – ВП;
- средний возраст (от 45 до 59 лет) по классификации ВОЗ;
- наличие в схеме стартовой АБТ ВП цефалоспоринового антибиотика.

В исследование включены материалы 177 архивных медицинских карт пациентов среднего возраста. На основании данных первичной

¹ Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2019. https://minzdrav.midural.ru/uploads/clin_recomend%20ПФ.pdf

² The top 10 causes of death. WHO; 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

³ SDR, Pneumonia, per 100 000. https://gateway.euro.who.int/en/indicators/hfamdb_726-sdr-pneumonia-per-100-000/

⁴ Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2019. https://minzdrav.midural.ru/uploads/clin_recomend%20ПФ.pdf

⁵ Там же.

медицинской документации каждого пациента была заполнена специально разработанная для данного исследования индивидуальная регистрационная карта пациента, включавшая: демографические данные (пол, возраст), анамнестические данные, аллергологический анамнез, коморбидность, предшествующую АБТ, данные объективного осмотра, результаты лабораторных исследований (общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, клинический анализ мокроты до/после лечения) в динамике лечения, данные микробиологического исследования, антибиотикограмму, результаты инструментальных методов исследования (рентгенологическое исследование органов грудной клетки, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, электрокардиография, эхокардиография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости), диагнозы при поступлении и выписке (основной, сопутствующие, осложнения). Выполнен подробный анализ схем назначения стартовой эмпирической АБТ.

Коморбидность оценивали с помощью индекса коморбидности Чарлсон (Charlson Comorbidity Index, CCI)⁶, представляющего собой балльную систему оценки наличия сопутствующих заболеваний.

Эффективность проводимой терапии оценивали по динамике клинических симптомов, показателям физикального осмотра, а также по динамике показателей лабораторно-инструментальных методов обследования. Первичным критерием оценки эффективности стартовой АБТ была нормализация температуры тела пациента в течение 48–72 ч от начала фармакотерапии.

Оценка безопасности включала мониторинг и регистрацию НР на протяжении всего исследования путем оценки клинических и физикальных данных, результатов биохимического анализа крови, общих анализов крови и мочи, показателей инструментальных методов исследования до и после назначения АБТ. Критериями безопасности лечения считали отсутствие НР в период пребывания пациента в стационаре.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Microsoft Excel (Microsoft®, США) и Statistica 6.0. При проведении корреляционного анализа рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s)⁷, корреляцию считали достоверной

при уровне статистической значимости $p < 0,05$. При использовании коэффициента ранговой корреляции Спирмена условно оценивали силу связи между признаками, считая значения коэффициента $<0,3$ признаком слабой силы связи, значения более $0,3$, но менее $0,7$ — признаком умеренной силы связи, а значения $\geq 0,7$ — признаком высокой силы связи.

Результаты и обсуждение

В исследование были включены материалы 177 архивных медицинских карт пациентов с верифицированным диагнозом ВП, из них — 106 (59,89%) мужчин и 71 (40,11%) женщина в возрасте от 45 до 59 лет (средний возраст пациентов — $53,29 \pm 4,24$ года) (табл. 1). Средняя продолжительность пребывания пациентов в стационаре составила $11,05 \pm 4,23$ сут.

Установлено, что чаще всего пациентам назначалась комбинация антибиотиков цефтриаксона и азитромицина — 82 случая (46,3%), лечение было эффективно в 59 случаях (71,9%). Второй по частоте назначения явилась монотерапия цефтриаксоном, 44 случая (24,8%), лечение было эффективно в 34 случаях (77,2%); третьей — схема, включающая цефотаксим и азитромицин, — 10 случаев (5,6%), была эффективна в 7 случаях (70%) (табл. 2).

Для оценки эффективности стартовой эмпирической АБТ ВП пациенты были разделены на две группы. В группу А включены 54 пациента, у которых стартовая эмпирическая АБТ была неэффективна и потребовалась ее смена. В группу В включены 123 пациента, у которых стартовая эмпирическая АБТ была эффективна и ее коррекции не потребовалось.

Проведен сравнительный анализ факторов, которые могли повлиять на эффективность АБТ ВП у пациентов групп А и В: пол, вредные привычки, тяжесть течения ВП, наличие осложнений и коморбидных заболеваний (табл. 3). Полученные результаты оценки статистической значимости различий свидетельствуют о том, что у пациентов в группах А и В не было достоверных различий по гендерному составу, возрасту, приверженности к табакокурению, наличию предшествующей АБТ.

Неэффективность стартовой АБТ была ассоциирована с тяжелым течением ВП ($p < 0,00001$), с развитием таких осложнений, как синдром системного воспалительного ответа и экссудативный плеврит ($p = 0,0508$ и $p = 0,0126$

⁶ Charlson Comorbidity Index (CCI). <https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci>

⁷ <https://medstatistic.ru/methods/methods9.html>

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов среднего возраста с внебольничной пневмонией

Table 1. Clinical profile of middle-aged patients with community-acquired pneumonia

Показатель <i>Characteristics</i>	Мужчины, чел. (%) <i>Men, pers. (%)</i>	Женщины, чел. (%) <i>Women, pers. (%)</i>	Всего, чел. (%) <i>Total, pers. (%)</i>
Количество пациентов <i>Number of patients</i>	106 (59,89)	71 (40,11)	177 (100)
Тяжелая внебольничная пневмония <i>Severe community-acquired pneumonia</i>	38 (62,29)	23 (37,71)	61 (34,46)
Нетяжелая внебольничная пневмония <i>Non-severe community-acquired pneumonia</i>	68 (58,62)	48 (41,38)	116 (65,54)

Таблица 2. Схемы стартовой эмпирической антибиотикотерапии у пациентов с внебольничной пневмонией

Table 2. Initial empirical antibiotic regimens in patients with community-acquired pneumonia

Схема антибиотикотерапии <i>Antibiotic regimen</i>	Частота назначения, абс. (%) <i>Prescribing frequency, abs. (%)</i>
Цефтриаксон и азитромицин / <i>Ceftriaxone and Azithromycin</i>	82 (46,3)
Цефтриаксон / <i>Ceftriaxone</i>	44 (24,8)
Цефотаксим и азитромицин / <i>Cefotaxime and Azithromycin</i>	10 (5,6)
Цефотаксим / <i>Cefotaxime</i>	4 (2,2)
Цефепим / <i>Cefepime</i>	4 (2,2)
Цефотаксим и эритромицин / <i>Cefotaxime and Erythromycin</i>	4 (2,2)
Цефтриаксон и рифампицин / <i>Ceftriaxone and Rifampicin</i>	4 (2,2)
Цефепим и азитромицин / <i>Cefepime and Azithromycin</i>	4 (2,2)
Цефоперазон / <i>Cefoperazone</i>	3 (1,7)
Цефтриаксон и метронидазол / <i>Ceftriaxone and Metronidazole</i>	3 (1,7)
Цефтриаксон и левофлоксацин / <i>Ceftriaxone and Levofloxacin</i>	3 (1,7)
Цефтриаксон и эритромицин / <i>Ceftriaxone and Erythromycin</i>	3 (1,7)
Цефтриаксон и амикацин / <i>Ceftriaxone and Amikacin</i>	3 (1,7)
Цефоперазон и амикацин / <i>Cefoperazone and Amikacin</i>	2 (1,1)
Цефоперазон + сульбактам / <i>Cefoperazone+Sulbactam</i>	2 (1,1)
Цефоперазон + сульбактам и азитромицин / <i>Cefoperazone+Sulbactam and Azithromycin</i>	1 (0,6)
Цефоперазон + сульбактам и рифампицин / <i>Cefoperazone+Sulbactam and Rifampicin</i>	1 (0,6)

соответственно), а также с высоким индексом коморбидности ($p = 0,044$). Отсутствие дыхательной недостаточности, напротив, достоверно чаще встречалось у пациентов, стартовая АБТ ВП у которых была эффективна ($p = 0,0152$).

Наиболее частыми коморбидными заболеваниями у пациентов среднего возраста с ВП были артериальная гипертензия (26,64%), бронхиальная астма (7,96%), хроническая обструктивная болезнь легких (7,96%), сахарный диабет (7,61%), хроническая сердечная недостаточность (7,61%). Та или иная коморбидная патология имела

у 91% пациентов в группе А и у 73% пациентов в группе В. На долю пациентов, у которых стартовая эмпирическая АБТ была неэффективна, приходилось достоверно больше сопутствующих заболеваний ($p = 0,0121$). Наличие у пациента коморбидной патологии предполагает возможность взаимного влияния и изменения течения как основного заболевания, так и коморбидных к нему заболеваний. Результатом такого взаимодействия может быть усугубление тяжести состояния пациента, повышение риска развития осложнений, необходимость назначения

Таблица 3. Оценка значимости факторов, которые могли повлиять на эффективность стартовой антибиотикотерапии у пациентов с внебольничной пневмонией

Table 3. Statistical significance of factors potentially affecting the effectiveness of antibiotic therapy in patients with community-acquired pneumonia

Фактор <i>Factor</i>		Пациенты группы А (стартовая терапия неэф- фективна, <i>n</i> = 54), чел. (%) <i>Patients of group A (initial therapy is ineffective, n = 54), pers. (%)</i>	Пациенты группы В (стартовая терапия эффе- ктивна, <i>n</i> = 123), чел. (%) <i>Patients of group B (initial therapy is effective, n = 123), pers. (%)</i>	Статистическая значимость различий, <i>p</i> <i>Statistical significance of differences, p</i>
Пол <i>Gender</i>	Мужской / <i>Men</i>	33 (61)	73 (59)	–
	Женский / <i>Women</i>	21 (39)	50 (41)	–
Возраст, лет <i>Age, years</i>		53,35 ± 3,98	53,27 ± 4,37	–
Курение <i>Smoking</i>		29 (54)	49 (40)	–
Предшествующая антибиотикотерапия в течение >2 сут за последние 90 сут перед госпитализацией <i>Prior antibiotic therapy for >2 days in the 90 days before admission</i>		11 (20)	29 (24)	–
Тяжесть внеболь- ничной пневмонии <i>Severity of com- munity-acquired pneumonia</i>	Тяжелая <i>Severe</i>	32 (59)	30 (24)	<0,00001
	Нетяжелая <i>Not severe</i>	22 (41)	93 (76)	–
Наличие осложнений <i>Presence of complications</i>	Отсутствие дыхательной недостаточности <i>No respiratory distress</i>	5 (9)	31 (25)	0,0152
	Дыхательная недоста- точность 1 степени <i>Respiratory failure, grade 1</i>	33 (61)	62 (50)	–
	Дыхательная недоста- точность 2 степени <i>Respiratory failure, grade 2</i>	12 (22)	16 (13)	–
	Дыхательная недоста- точность 3 степени + острая дыхательная недостаточность <i>Respiratory failure, grade 3 + acute respiratory failure</i>	2 (4)	8 (6,5)	–
	Синдром системного воспа- лительного ответа <i>Systemic inflammatory response syndrome</i>	8 (15)	6 (5)	0,0508
	Экссудативный плеврит <i>Exudative pleurisy</i>	18 (33)	19 (15)	0,0126
Индекс коморбидности Чарлсон (CCI) <i>Charlson Comorbidity Index (CCI)</i>	CCI 0	4 (7,4)	18 (14,6)	–
	CCI 1	19 (35)	54 (44)	–
	CCI 2	15 (27)	34 (27,6)	–
	CCI 3	11 (20)	7 (5,7)	–
	CCI 4	0	6 (4,8)	–
	CCI 5	5 (9,2)	3 (2,4)	0,044

Примечание. *n* – количество пациентов в группе; «–» – отсутствие статистически значимых различий между группами А и В.

Note. *n*—number of patients in the group; — no significant difference between group A and group B.

комплексной терапии, включающей большее количество лекарственных препаратов, чем требовалось бы при лечении только основного заболевания. Это повышает риск полипрагмазии, а также вероятность снижения эффективности и безопасности проводимой лекарственной терапии [4].

В проведенном нами исследовании статистически значимых различий по числу отдельных коморбидных заболеваний у пациентов групп А и В не было выявлено. Проанализировать влияние отдельно взятых коморбидных заболеваний на течение ВП в данной выборке не представляется возможным в связи с ретроспективным характером исследования. Можно лишь предположить, что на эффективность стартовой эмпирической АБТ оказала влияние совокупность коморбидных заболеваний, что подтверждается анализом индекса коморбидности Чарлсон: количество пациентов с ССИ 5 баллов (максимальное значение) достоверно чаще выявляли у пациентов в группе А ($p = 0,044$), чем в группе В, тогда как ССИ от 0 до 2 баллов (наименьшие значения) чаще встречался у пациентов из группы В, которым не потребовалось замены стартовой эмпирической АБТ (табл. 3).

Сбор мокроты на бактериологический посев для выявления возбудителя ВП и его чувствительности к антибиотикам осуществлялся при поступлении в стационар до начала лечения антибактериальными препаратами и был проведен 82 пациентам (46,3% случаев). Микробиологический спектр выявленных возбудителей ВП: *Streptococcus pneumoniae* обнаружен в 44,8% случаев, *Pseudomonas aeruginosa* – в 13,7%, *Staphylococcus aureus* – в 13,7%, *Klebsiella pneumoniae* – в 6,9%, *K. pneumoniae* (extended-spectrum β -lactamase, ESBL) – в 6,9%, *Streptococcus haemolyticus* – в 6,9%, *Acinetobacter* – в 3,4%, *Proteus mirabilis* (ESBL) – в 3,4%. Помимо перечисленных патогенов в посевах мокроты довольно часто обнаруживались *Streptococcus viridans* и микроорганизмы рода *Candida*, которые не участвуют в развитии бронхитического воспаления. Выделение этих микроорганизмов из мокроты свидетельствует о контаминации материала микрофлорой верхних дыхательных путей, поэтому их наличие не рассматривалось как этиологически значимое. Возбудитель ВП был выделен у 26 пациентов, что составило 31,7% от общего числа посевов (табл. 4).

Доля выявленных возбудителей ВП в группе А (со сменой стартовой АБТ) составила 40%

Таблица 4. Микробиологический спектр возбудителей внебольничной пневмонии

Table 4. Microbiological spectrum of causative agents of community-acquired pneumonia

Возбудитель <i>Pathogen</i>	Число случаев выявления возбудителей при посеве мокроты, шт. (%) <i>Number of positive sputum cultures, abs. (%)</i>		Статистическая значимость различий, p <i>Statistical significance of differences, p</i>
	В группе А (стартовая терапия неэффективна), $n = 20$ <i>In group A (initial therapy is ineffective), n = 20</i>	В группе В (стартовая терапия эффективна), $n = 62$ <i>In group B (initial therapy is effective), n = 62</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3 (37,5)	10 (55,5)	–
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	2 (11,1)	–
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL)	1 (12,5)	1 (5,5)	–
<i>Streptococcus haemolyticus</i>	1 (12,5)	1 (5,5)	–
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	1 (5,5)	–
<i>Acinetobacter</i>	0	1 (5,5)	–
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (37,5)	1 (5,5)	0,037
<i>Proteus mirabilis</i> (ESBL)	0	1 (5,5)	–
Всего <i>Total</i>	8 (40)	18 (29)	–

Примечание. n – количество пациентов, которым проведен посев мокроты, в группе; ESBL – β -лактамазы расширенного спектра; «–» – отсутствие статистически значимых различий между группами А и В.

Note. n – number of patients in the group who underwent sputum culture; ESBL – extended-spectrum β -lactamase; – no significant difference between group A and group B.

Таблица 5. Корреляции факторов, влияющих на эффективность антибиотикотерапии у пациентов с внебольничной пневмонией

Table 5. Correlation of factors affecting the effectiveness of antibiotic therapy in patients with community-acquired pneumonia

Пары признаков <i>Pairs of features</i>	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s) <i>Spearman's rank correlation coefficient (r_s)</i>	Статистическая значимость различий, p <i>Statistical significance of differences, p</i>	Тип корреляционной связи <i>Type of correlation</i>
Индекс коморбидности Чарлсон — смена антибиотикотерапии <i>Charlson Comorbidity Index—change of antibiotic therapy</i>	0,1857	0,0133	Прямая слабой силы <i>Direct weak</i>
Смена антибиотикотерапии — тяжесть течения внебольничной пневмонии <i>Change of antibiotic therapy—severity of community-acquired pneumonia</i>	0,3185	0,000015	Прямая умеренной силы <i>Direct moderate</i>

от общего числа посевов в указанной группе. Доля выявленных возбудителей ВП в группе В (без смены стартовой схемы АБТ) составила 29% от общего числа посевов в указанной группе. То есть в группе А выявить возбудителя пневмонии удавалось недостоверно чаще, чем в группе В.

Микробиологический спектр основных выявленных возбудителей ВП (*S. pneumoniae*, *K. pneumoniae* (ESBL), *S. haemolyticus*) значимо не различался у пациентов в группах А и В. Однако количество случаев пневмококковой пневмонии было недостоверно больше в группе В. *S. aureus* достоверно чаще выявляли у пациентов в группе А ($p = 0,037$), а такие возбудители, как *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Proteus mirabilis* (ESBL), выявлены только у пациентов группы В. У двух пациентов из группы В выявлены ассоциации возбудителей *P. aeruginosa* и *S. pneumoniae*, у одного пациента — ассоциация возбудителей *K. pneumoniae* и *S. pneumoniae*.

Эффективность стартовой эмпирической терапии зависит от чувствительности возбудителя к той или иной АБТ. По данным российских исследований МАКМАХ, проведенных в период с 2017 по 2019 г. в терапевтических отделениях ЛПУ Москвы, среди лиц среднего возраста чувствительность *S. pneumoniae* к цефтриаксону составила 100%, к азитромицину — 87,5%⁸. Среди возможных причин неэффективности стартовой эмпирической АБТ следует отметить возможную резистентность *S. pneumoniae* к препаратам, наиболее часто назначаемым для стартовой АБТ по данным настоящего исследования, — цефтриаксону и азитромицину. Другая возможная причина — наличие возбудителя ВП, нечувствительного к АБТ этими препаратами.

⁸ <https://amrmap.ru/>

У 23 (13%) пациентов с ВП из 177, получавших АБТ, выявлено 25 НР, ассоциированных с применением антибиотиков: лейкопения — 9 (36%) пациентов, диарея — 7 (28%), нарушение функции печени — 6 (24%), анемия — 3 (12%). У 2 (8%) пациентов были обнаружены более чем одна НР: лейкопения и лекарственный гепатит у мужчины 53 лет; лейкопения и диарея у женщины 55 лет. У 15 пациентов из 23 (65%) НР развивались на фоне тяжелой пневмонии, у 8 пациентов (35%) — при нетяжелой пневмонии.

При проведении корреляционного анализа была установлена прямая корреляционная связь для следующих параметров: «индекс коморбидности Чарлсон (CCI) — смена АБТ» — прямая связь слабой силы (чем выше CCI, тем чаще меняли АБТ), а также «смена АБТ — тяжесть течения ВП» — прямая связь умеренной силы (табл. 5).

Закключение

Результаты проведенного ретроспективного исследования эффективности и безопасности применения стартовой эмпирической АБТ, включающей антибиотик цефалоспоринового ряда, при ВП у лиц среднего возраста в условиях реальной клинической практики показали, что наиболее часто назначалась комбинация цефтриаксона и азитромицина, эффективность применения которой составила 71,9%. На втором месте по частоте назначений была монотерапия цефтриаксоном, ее эффективность — 77,2%. Третьей — схема, включающая цефотаксим и азитромицин, была эффективна в 70% случаев.

Пациентам с тяжелым течением ВП достоверно чаще ($p < 0,0001$) была необходима смена стартовой эмпирической терапии в связи с ее неэффективностью. У пациентов, которым

потребовалась смена антибиотика, значительно чаще развивались такие осложнения ВП, как экссудативный плеврит ($p = 0,0126$) и синдром системного воспалительного ответа ($p = 0,00508$), а также достоверно чаще ВП сопровождалась коморбидной патологией ($p = 0,0121$). Прямая связь коморбидности с неэффективностью стартовой эмпирической терапии подтверждена результатами корреляционного анализа. При этом структура коморбидности не влияла на эффективность стартовой эмпирической терапии.

НР, ассоциированные с применением антибиотиков, выявлены только у 13% пациентов с ВП, причем частота развития НР была выше у пациентов с тяжелой пневмонией и у тех пациентов,

которым потребовалась смена стартовой эмпирической АБТ. Наиболее частыми НР были лейкопения и диарея.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о целесообразности применения в качестве стартовой эмпирической АБТ при ВП как монотерапии антибиотиками цефалоспоринового ряда, так и комбинированной антибактериальной терапии с применением цефалоспоринов ввиду ее эффективности и благоприятного профиля безопасности. Полученные данные будут использованы в дальнейших проспективных исследованиях применения антибактериальных препаратов при ВП у пациентов различных возрастных групп.

Литература / References

1. Sharma R, Sandrock CE, Meehan J, Theriault N. Community-acquired bacterial pneumonia – changing epidemiology, resistance patterns, and newer antibiotics: spotlight on delafloxacin. *Clin Drug Investig.* 2020;40(10):947–60. <https://doi.org/10.1007/s40261-020-00953-z>
2. Piffer F, Tardini F, Cosentini R. The IDSA/ATS consensus guidelines on the management of CAP in adults. *Breathe.* 2007;4(2):110–5.
3. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. British Thoracic Society guidelines for

the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax.* 2009;64(Suppl III):iii1–55. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.121434>

4. Тарловская ЕИ. Коморбидность и полиморбидность – современная трактовка и насущные задачи, стоящие перед терапевтическим сообществом. *Кардиология.* 2018;58(9S):29–38. [Tarlovskaya EI. Comorbidity and polymorbidity – a modern interpretation and urgent tasks facing the therapeutic community. *Kardiologiya = Cardiology.* 2018;58(9S):29–38 (In Russ.)] <https://doi.org/10.18087/cardio.2562>

Вклад авторов. Т.В. Александрова – анализ материалов медицинских карт стационарного больного, написание и редактирование текста рукописи; О.В. Муслимова – анализ материалов медицинских карт стационарного больного, формулировка выводов; М.В. Журавлева – идея исследования, анализ и интерпретация полученных данных, формулировка выводов, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; А.А. Александров – участие в разработке дизайна исследования, сбор и систематизация данных литературы; Г.И. Городецкая – анализ материалов медицинских карт стационарного больного, формулировка выводов; Е.Ю. Демченкова – статистическая обработка результатов, работа с графическими материалами; О.А. Демидова – работа с источниками литературы, редактирование текста; Е.А. Сокова – формулировка выводов, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; И.А. Мазеркина – анализ и интерпретация полученных данных; Ю.А. Смирнова – анализ полученных данных, критический пересмотр содержания рукописи.

Соответствие принципам этики. Авторы заявляют, что одобрение комитетом по этике не требовалось, поскольку были проанализированы обезличенные данные медицинских карт (архивные материалы) и в исследовании непосредственно не участвовали люди.

Authors' contributions. Tatiana V. Alexandrova—analysis of inpatient medical records, writing and editing of the text of the manuscript; Olga V. Muslimova—analysis of inpatient medical records, formulation of conclusions; Marina V. Zhuravleva—elaboration of the study idea, analysis and interpretation of the collected data, formulation of conclusions, approval of the final version of the manuscript for publication; Alexey A. Alexandrov—participation in elaboration of the study design, collection and systematisation of literature data; Galina I. Gorodetskaya—analysis of inpatient medical records, formulation of conclusions; Elena Yu. Demchenkova—statistical analysis of the results, work with graphic materials; Olga A. Demidova—work with literature sources, editing of the text; Elena A. Sokova—formulation of conclusions, approval of the final version of the article for publication; Irina A. Mazerkina—analysis and interpretation of data; Yulia A. Smirnova—analysis of data, critical revision of the manuscript content.

Ethics approval. According to the authors, the analysis was based on previously published anonymised data, and the study did not involve direct participation of human subjects. Hence, this work is exempt from the ethics approval process.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022000154-2).

Конфликт интересов. М.В. Журавлева является членом редколлегии, Ю.А. Смирнова — научным редактором журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Acknowledgements. 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 public accounting No. 121022000154-2).

Conflict of interest. Marina V. Zhuravleva is a member of the Editorial Board, Yulia A. Smirnova is the science editor of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Александрова Татьяна Владимировна, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3855-5899>
aleksandrova@expmed.ru

Муслимова Ольга Валерьевна, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1009-9609>
muslimova@expmed.ru

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

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

Александров Алексей Александрович.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6077-4273>
alexandrov@expmed.ru

Городецкая Галина Ивановна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7322-3323>
gorodetskaya@expmed.ru

Демченкова Елена Юрьевна, канд. фарм. наук.

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

Демидова Ольга Александровна, канд. фарм. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0123-3044>
demidova@expmed.ru

Сокова Елена Андреевна, канд. мед. наук, доцент.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6389-2099>
sokova@expmed.ru

Мазеркина Ирина Анатольевна, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3733-6822>
mazerkina@expmed.ru

Смирнова Юлия Анатольевна, канд. фарм. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8606-1810>
smirnovaja@expmed.ru

Tatiana V. Alexandrova, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3855-5899>
aleksandrova@expmed.ru

Olga V. Muslimova, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1009-9609>
muslimova@expmed.ru

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

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

Alexey A. Alexandrov.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6077-4273>
alexandrov@expmed.ru

Galina I. Gorodetskaya.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7322-3323>
gorodetskaya@expmed.ru

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

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

Olga A. Demidova, Cand. Sci. (Pharm.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0123-3044>
demidova@expmed.ru

Elena A. Sokova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6389-2099>
sokova@expmed.ru

Irina A. Mazerkina, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3733-6822>
mazerkina@expmed.ru

Yulia A. Smirnova, Cand. Sci. (Pharm.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8606-1810>
smirnovaja@expmed.ru

Статья поступила 13.12.2021

После доработки 04.03.2022

Принята к печати 08.06.2022

Article was received 13 December 2021

Revised 4 March 2022

Accepted for publication 8 June 2022

УДК 615.065:615.036.8

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-128-138>

Оригинальная статья | Original article



Оценка эффективности и безопасности фармакотерапии ванкомицином у пациентов с ортопедической инфекцией с помощью методики терапевтического лекарственного мониторинга

О.С. Туфанова^{1,✉}, А.Р. Касимова^{1,2}, С.А. Божкова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Академика Байкова, д. 8, Санкт-Петербург, 195427, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Льва Толстого, д. 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Туфанова Ольга Сергеевна katieva@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Ванкомицин — лекарственный препарат выбора для лечения инфекций, вызванных метициллин-резистентными штаммами стафилококков. Его применение требует индивидуального подхода к режиму дозирования и контроля за почечной функцией пациентов.

Цель работы: оценить частоту достижения целевого уровня остаточной сывороточной концентрации (ОСК) ванкомицина и частоту нарушения функции почек на фоне терапии ванкомицином у пациентов с ортопедической инфекцией с помощью методики терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ).

Материалы и методы: проведен ретроспективный анализ результатов определения ОСК ванкомицина у 457 пациентов отделения гнойной ортопедии за период 2019–2021 гг. Результаты были сгруппированы в соответствии с порядковым номером определения ОСК в рамках ТЛМ (1-е, 2-е, 3-е исследования). В каждой группе выделяли 4 подгруппы: ОСК $\leq 9,9$ мкг/мл (экстремально низкая), ОСК 10–14,9 мкг/мл (рекомендованная для лечения нетяжелых инфекций), ОСК 15–19,9 мкг/мл (рекомендованная для лечения инфекций костей и суставов), ОСК ≥ 20 мкг/мл (потенциально токсическая). Результаты, полученные в каждой группе, анализировали отдельно.

Результаты: по данным 1-го исследования, проведенного в рамках ТЛМ, ОСК ванкомицина, рекомендованная для лечения инфекций костей и суставов, была достигнута только у 9,6% пациентов. Экстремально низкая ОСК, недостаточная для лечения инфекций, выявлена у 64,8% пациентов. Результаты 2-го и 3-го определения ОСК показали, что после коррекции дозы препарата доля таких пациентов уменьшилась до 49,9 и 41,2% соответственно. Потенциально токсическая ОСК ванкомицина была выявлена у 48 (10,5%) пациентов, однако нарушения почечной функции наблюдали только у 8 (1,75%) из них. Использование ТЛМ для контроля эффективности и безопасности применения ванкомицина у пациентов с выраженными признаками нарушения почечной функции продемонстрированы на примере двух клинических случаев.

Выводы: применение ванкомицина в стандартной дозе позволило достичь ОСК, рекомендованной для лечения инфекции костей и суставов, лишь у каждого десятого пациента. Доля пациентов с экстремально низкой концентрацией препарата в крови, напротив, велика (64,8%), однако она снижается после коррекции дозы. ТЛМ ванкомицина позволяет индивидуально подходить к дозированию препарата, контролировать эффективность его применения и существенно снижать риск развития нежелательных реакций со стороны почек.

© О.С. Туфанова, А.Р. Касимова, С.А. Божкова, 2022

Ключевые слова: ванкомицин; нефротоксичность; терапевтический лекарственный мониторинг; остаточная сывороточная концентрация; нарушение функции почек

Для цитирования: Туфанова О.С., Касимова А.Р., Божкова С.А. Оценка эффективности и безопасности фармакотерапии ванкомицином у пациентов с ортопедической инфекцией с помощью методики терапевтического лекарственного мониторинга. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(2):128–138. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-128-138>

Therapeutic Drug Monitoring for Evaluation of the Efficacy and Safety of Vancomycin in Patients with Orthopaedic Infections

O.S. Tufanova^{1,✉}, A.R. Kasimova^{1,2}, S.A. Bozhkova¹

¹ R.R. Vreden National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopaedics, 8 Academician Baykov St., St. Petersburg 195427, Russian Federation

² Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 6–8 Lev Tolstoy St., St. Petersburg 197022, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Olga S. Tufanova** katieva@mail.ru

ABSTRACT

Vancomycin is a drug of choice for the infections caused by methicillin-resistant strains of staphylococci. Its use requires individualised dosing and renal function monitoring.

The aim of the study was to evaluate, using therapeutic drug monitoring (TDM), the frequency of reaching target trough serum concentrations (TSCs) and the frequency of renal function impairment in orthopaedic infection patients receiving vancomycin therapy.

Materials and methods: the authors carried out a retrospective analysis of vancomycin TSC test results of 457 patients admitted to a purulent osteology department in 2019–2021. The results were grouped according to the number of TSC determination performed as part of TDM (tests 1, 2, and 3). Each of the 3 groups was further divided into 4 subgroups according to the TSCs of vancomycin: ≤ 9.9 $\mu\text{g/ml}$ (extremely low), 10–14.9 $\mu\text{g/ml}$ (recommended for mild infections), 15–19.9 $\mu\text{g/ml}$ (recommended for bone and joint infections), ≥ 20 $\mu\text{g/ml}$ (potentially toxic). The results obtained in each group were analysed separately.

Results: according to the 1st TDM test, only 9.6% of patients achieved the TSCs of vancomycin recommended for bone and joint infections. Extremely low TSCs, insufficient for treatment of the infections, were found in 64.8% of patients. According to the 2nd and 3rd TSC determinations, dose corrections decreased the percentage of patients with extremely low TSCs to 49.9% and 41.2%, respectively. Potentially toxic TSCs of vancomycin were detected in 48 (10.5%) patients, but renal dysfunction was observed only in 8 (1.75%) of them. The authors exemplify the use of TDM to control the efficacy and safety of vancomycin in patients with pronounced signs of renal function impairment by two clinical cases.

Conclusion: with a standard dose of vancomycin, the concentrations recommended for bone and joint infections were reached only in every tenth patient. There was a large percentage of patients with extremely low serum concentrations of the medicinal product (64.8%), but it decreased after dose adjustments. Monitoring of vancomycin concentrations allows for individualised dosing, efficacy control and significant reduction of the risk of adverse kidney reactions.

Key words: vancomycin; nephrotoxicity; therapeutic drug monitoring; trough serum concentration; drug-induced renal disorder

For citation: Tufanova O.S., Kasimova A.R., Bozhkova S.A. Therapeutic drug monitoring for evaluation of the efficacy and safety of vancomycin in patients with orthopaedic infections. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii* = *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(2):128–138. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-128-138>

Введение

Инфекционные осложнения — одна из наиболее серьезных проблем в современной ортопедии. Увеличение числа ортопедических операций с использованием имплантатов обуславливает медико-социальную значимость данной патологии. Исследователи отмечают, что частота развития инфекционных осложнений после первичного эндопротезирования составляет около 2% [1]. Однако в спектре причин ревизионных вмешательств на крупных суставах на долю инфекции приходится уже 15% [2], а в структуре ранних ревизий тазобедренного сустава эта цифра достигает 64% [3].

Препаратом выбора для лечения перипротезной инфекции, вызванной метициллин-резистентными стафилококками (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA), является ванкомицин. Несмотря на то что он используется в клинической практике уже более 60 лет, все еще существуют различные взгляды относительно фармакокинетических и фармакодинамических свойств данного лекарственного препарата [4], а подходы к его оптимальному дозированию постоянно менялись [5]. Особенностью ванкомицина является то, что он имеет узкое терапевтическое окно, поэтому применение его требует обязательного лабораторного контроля, прежде всего показателей, характеризующих функции почек. Если раньше нефротоксичность данного лекарственного препарата ассоциировали с недостаточной степенью его очистки [6], то в последующем потенциальные осложнения со стороны почек стали связывать главным образом с более агрессивными схемами терапии, назначением высоких доз и длительных курсов [7].

Режимы дозирования ванкомицина, рекомендованные в разных источниках информации (инструкциях по медицинскому применению лекарственного препарата¹, справочниках по использованию лекарственных средств², рекомендациях медицинских ассоциаций [4]), различаются между собой. В руководстве «Антимикробная терапия по Джею Сэнфорду»³ указано, что ведущим критерием для определения стартовой дозы ванкомицина является масса тела пациента: данный препарат рекомендуют применять в дозе 15–20 мг/кг каждые 8–12 ч. В действующих рекомендациях по дозированию и мониторингу

ванкомицина, основанных на консенсусном заявлении Американского общества фармацевтов системы здравоохранения (American Society of Health-System Pharmacists, ASHP), Американского общества по борьбе с инфекционными заболеваниями (Infectious Diseases Society of America, IDSA) и Общества фармацевтов по инфекционным заболеваниям (Society of Infectious Diseases Pharmacists, SIDP), опубликованном в 2009 г., приведены следующие варианты выбора дозы ванкомицина:

- для пациентов с нормальной почечной функцией доза препарата рассчитывается по массе тела — 15–20 мг/кг каждые 8–12 ч [8];
- целевую клиническую эффективность обеспечивает отношение площади под фармакокинетической кривой общей суточной дозы к минимальной ингибирующей концентрации более 400 [8];
- дозирование под контролем остаточной сывороточной концентрации (ОСК) препарата, которая должна составлять 15–20 мкг/мл для пациентов в тяжелом состоянии [8];
- для пациентов в критическом состоянии следует рассмотреть вопрос о возможности применения нагрузочной дозы 25–30 мг/кг фактической массы тела для быстрого достижения терапевтической концентрации, пациентам с изначально сниженной почечной функцией для профилактики лекарственного поражения почек рекомендуются продленные инфузии препарата [8, 9].

В инструкциях по медицинскому применению препаратов с международным непатентованным наименованием (МНН) ванкомицин, зарегистрированных в Российской Федерации, указана максимальная разрешенная доза — 2 г/сут, а длительность инфузии разовой дозы — не менее 1 ч (оптимально — 2 ч) [5]. Однако в XVIII выпуске Федерального руководства по использованию лекарственных средств⁴ информация о максимальной разрешенной дозе препарата отсутствует, авторы предлагают дозировать ванкомицин по массе тела (30–40 мг/кг/сут в 2 приема) под контролем его ОСК. Перед началом терапии рекомендовано оценить исходную почечную функцию и заранее скорректировать дозу либо выбрать альтернативный вариант терапии менее нефротоксичными препаратами (линезолид, тедизолид и др.).

¹ <https://grls.rosminzdrav.ru>

² Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XVIII. М.: Видокс; 2017.

³ Гилберт Д, Меллеринг Р, Элиоулос Дж, Чемберс Г, ред. Антимикробная терапия по Джею Сэнфорду. М.: Гранат; 2013.

⁴ Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XVIII. М.: Видокс; 2017.

Существуют два подхода к режиму введения ванкомицина: прерывистая или непрерывная внутривенная инфузия препарата. Ряд европейских исследователей склоняется к большей эффективности непрерывной инфузии [10], в то время как специалисты из США часто отдают предпочтение прерывистой [8]. Каждая из стратегий имеет свои области применения, однако необходимо учитывать, что при проведении непрерывной инфузии концентрация ванкомицина в крови будет постоянной. По мнению некоторых авторов, при прерывистой инфузии пиковые концентрации ванкомицина способствуют повышению риска развития нефротоксичности, а экстремально низкие (ОСК ванкомицина <9,9 мкг/мл) — селекции резистентных форм грамположительных микроорганизмов [4, 8].

По данным зарубежных исследований признаки токсического поражения почек выявляют примерно у 8% пациентов, которые получали лечение ванкомицином [11], а при применении агрессивной терапии высокими дозами препарата вероятность развития этого осложнения повышается до 42% [12]. В подавляющем большинстве случаев нарушение функции почек обратимо, и лишь у 3% пациентов при развитии данного осложнения требуется проведение кратковременного гемодиализа [13]. Систематический обзор и метаанализ 15 клинических исследований за период с 1996 по апрель 2012 г. показал, что частота нарушений функции почек при применении ванкомицина увеличивается более чем в 2,5 раза (отношение шансов (ОШ) 2,67; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,95–3,65) у пациентов, в крови которых ОСК ванкомицина >15 мкг/мл по сравнению с пациентами, у которых ОСК <15 мкг/мл [13].

Консенсусным руководством [8] (2009 г.) рекомендовано проводить терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) ванкомицина, и ОСК ванкомицина определена как главный фактор, влияющий на дозирование препарата. ОСК ванкомицина не должна превышать 20 мкг/мл — такая концентрация является потенциально токсичной. При лечении нетяжелых инфекций рекомендуемая ОСК ванкомицина составляет 10–14,9 мкг/мл, а при лечении тяжелых инфекций (в том числе остеомиелита, менингита, эндокардита, вентилятор-ассоциированной пневмонии и др.) она должна находиться в интервале от 15 до 19,9 мкг/мл [8].

В пересмотренном консенсусном руководстве (2020 г.) приведена рекомендация вы-

борочно подходить к проведению ТЛМ ванкомицина, контроль ОСК следует проводить прежде всего у пациентов из групп риска [14]. К факторам риска развития ванкомицин-ассоциированного лекарственного поражения почек относятся применение препарата в дозе ≥ 4 г/сут, длительность терапии >6 сут, одновременный прием других нефротоксичных лекарственных средств (например, нестероидных противовоспалительных препаратов, аминогликозидов), наличие отягощенного почечного анамнеза, избыточную или недостаточную массу тела, ожирение, отрицательную динамику основного заболевания [15]. Помимо этого, риск развития нефротоксичности, выше при прерывистом режиме введения по сравнению с непрерывным, при одновременном применении с диуретиками, вазопрессорами [14].

Цель работы — оценить частоту достижения целевого уровня остаточной сывороточной концентрации ванкомицина и частоту нарушения функции почек на фоне терапии ванкомицином у пациентов с ортопедической инфекцией с помощью методики терапевтического лекарственного мониторинга.

Материалы и методы

Выполнен ретроспективный анализ результатов ТЛМ ванкомицина у пациентов, находившихся на лечении в отделении гнойной остеологии ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России по поводу перипротезной инфекции и хронического послеоперационного и посттравматического остеомиелита с 1 января 2019 г. по 31 декабря 2021 г. Анализ проводили на основании сведений в электронном журнале ТЛМ ванкомицина (создан с помощью программного обеспечения MS Office Excel 2007), в который были внесены основные идентификационные и антропометрические данные пациентов, информация о схеме дозирования препарата, результатах лабораторных исследований и др.

Статистическую обработку данных проводили с помощью MS Office Excel 2007. С учетом того, что были использованы непараметрические методы статистического анализа (критерий хи-квадрат Пирсона), результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

Ванкомицин назначали в качестве стартовой эмпирической антибактериальной терапии всем пациентам со дня хирургического вмешательства (начальная доза — 2,0 г/сут внутривенно капельно) с учетом преобладания в структуре возбудителей перипротезной инфекции

стафилококков и роста доли метициллин-резистентных штаммов. Исключение составляли пациенты со сниженной почечной функцией (расчетный клиренс креатинина по формуле Кокрофта–Голта <80 мл/мин) и низкой массой тела (индекс массы тела <18,5 кг/м²), которые получали индивидуальную антибактериальную терапию. После получения результатов интраоперационных посевов (на 5–7 сут лечения) в случае необходимости осуществляли коррекцию антибактериальной терапии.

В электронном журнале содержались записи о 457 пациентах — 289 (63,2%) мужчин и 168 (36,8%) женщин, проходивших лечение в отделении гнойной остеологии в указанные сроки, которым был назначен ванкомицин. Информация о наличии у пациентов хронической патологии и о сопутствующей фармакотерапии в данном журнале отсутствовала. Антропометрические характеристики проанализированы по данным 421 (92,2%) пациента (табл. 1). Для 36 (7,8%) пациентов такие сведения в электронном журнале отсутствовали.

Взятие крови для анализа осуществляли непосредственно перед очередным введением ванкомицина. Определение ОСК ванкомицина проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с фотометрическим детектированием в режиме градиентного элюирования на жидкостном хроматографе Shimadzu Prominence-I LC-2030C (Япония).

За целевое значение ОСК ванкомицина для пациентов с перипротезной инфекцией принимали 15–20 мкг/мл. Первое определение ОСК ванкомицина проводили всем пациентам на 3 сут терапии (перед 4-м введением препарата). Второе и третье определения ОСК выполняли, соответственно, на 6-е и 9-е сут терапии только в следующих случаях:

- если суточная доза препарата была повышена до 3–4 г на основании результатов предыдущего исследования в связи с недостижением целевой ОСК;
- при уровне сывороточного креатинина по верхней границе нормы (мужчины младше 60 лет — 106 мкмоль/л, мужчины старше 60 лет — 115 мкмоль/л, женщины — 80 мкмоль/л);
- пациентам в тяжелом состоянии;
- пациентам старшей возрастной группы;
- пациентам, которым препарат был отменен в связи с нарушением почечной функции на фоне терапии ванкомицином.

Все результаты определения ОСК в рамках ТЛМ были сгруппированы в соответствии с порядковым номером исследования (1-е, 2-е, 3-е исследования). Результаты, полученные в каждой из трех групп пациентов, анализировали отдельно. В зависимости от достигнутой ОСК ванкомицина в каждой группе пациентов были выделены четыре подгруппы: ОСК <9,9 мкг/мл рассматривали как экстремально низкую, ОСК в интервале от 10 до 14,9 мкг/мл (2-я подгруппа), которой было рекомендовано придерживаться при лечении нетяжелых инфекций [8], ОСК в интервале от 15 до 19,9 мкг/мл (3-я подгруппа) — целевой уровень ОСК ванкомицина для лечения инфекции костей и суставов. ОСК ≥20 мкг/мл рассматривали как потенциально токсическую (4-я подгруппа). У всех пациентов при выявлении потенциально токсичной ОСК ванкомицина (≥20 мкг/мл) был уточнен уровень сывороточного креатинина после начала терапии (информация получена из медицинской информационной системы «Medialog»). Были выявлены те пациенты, у которых уровень сывороточного креатинина до старта терапии ванкомицином находился в пределах

Таблица 1. Антропометрические данные пациентов с ортопедической инфекцией

Table 1. Anthropometric data of orthopaedic infection patients

Параметр <i>Parameter</i>	Медиана <i>Median</i>	Интерквартильный размах <i>Interquartile range</i>
Возраст, лет <i>Age, years</i>	57	(42; 66)
Вес, кг <i>Weight, kg</i>	80	(70; 92)
Рост, см <i>Height, cm</i>	171	(165; 178)
Индекс массы тела, кг/м ² <i>Body mass index, kg/m²</i>	27,1	(23,7; 31,2)

референтных значений, а после — резко воз-
растал.

Результаты ТЛМ ванкомицина были проана-
лизированы врачами отделения клинической
фармакологии. Решение относительно дальней-
шей тактики лечения (отмена препарата, коррек-
ция дозы, продление текущего режима дозиро-
вания) принималось индивидуально. Учитывая
наличие возможности рутинного мониторинга
ОСК ванкомицина, мировой опыт лечения ин-
фекций костей и суставов [9], международные
[8, 14] и российские рекомендации по дозированию
ванкомицина⁵, пациентам с недостижением
целевого уровня ОСК (<15 мкг/мл) суточную дозу
увеличивали до 3–4 г. При выявлении у пациен-
та потенциально токсической ОСК ванкомицина
в те же сутки определяли сывороточную кон-
центрацию креатинина.

Проанализированы истории болезни и опи-
саны клинические случаи двух пациентов с вы-
раженными признаками нарушения почечной
функции на фоне терапии ванкомицином и ее
коррекции с использованием ТЛМ.

Результаты и обсуждение

Первое исследование ОСК ванкомицина
было проведено у всех 457 (100%) пациентов
отделения гнойной остеологии, которым за ука-
занный период был назначен ванкомицин, вто-
рое — у 178 и третье — у 51. Результаты всех
определений ОСК ванкомицина обобщены в та-
блице 2.

По данным 1-го исследования, в значитель-
ной части случаев (64,8%) ОСК ванкомицина
была экстремально низкой (>9,9 мкг/мл), и не поз-
воляла обеспечить эффективность препарата

для лечения инфекции костей и суставов. После
коррекции дозы доля пациентов с низким уров-
нем ОСК уменьшилась, однако по результатам
3-го исследования оставалась достаточно вы-
сокой (41,2%). Сходные данные были получе-
ны другими отечественными исследователя-
ми: доля пациентов, у которых по результатам
первого определения ОСК не была достигнута
терапевтическая концентрация ванкомицина,
составляла 56% [16] и 66% [17], и она снижа-
лась до 20% при повышении дозы ванкомицина
до 3 г/сут [16]. Одна из возможных причин недо-
стижения терапевтической ОСК ванкомицина —
интенсивная инфузионная терапия [17], которая
часто проводится у пациентов отделения гной-
ной остеологии. В случае если целевой уровень
ОСК ванкомицина, рекомендованный для ле-
чения инфекции костей и суставов, не был до-
стигнут, суточную дозу ванкомицина повышали
до 3–4 г с обязательным лабораторным контро-
лем его концентрации в сыворотке крови.

ОСК ванкомицина 10–14,9 мкг/мл, реко-
мендуемая для лечения нетяжелых инфекций,
при 1-м исследовании была выявлена только
у 19,3% пациентов. Пациентам была проведена
коррекция режима введения или дозы. По дан-
ным 2-го и 3-го исследований доля пациентов
с такой ОСК увеличилась до 32,6 и 35,2% соот-
ветственно. Это в целом согласуется с данными
отдельных отечественных источников, в кото-
рых продемонстрировано, что после коррекции
дозы до 3 г/сут доля пациентов с ОСК ванкоми-
цина 10–14,9 мкг/мл повышалась до 41% [16].

Уровень ОСК ванкомицина, рекомендуемый
для лечения инфекции костей и суставов (15–
19,9 мкг/мл), по результатам 1-го исследования

Таблица 2. Результаты исследования остаточной сывороточной концентрации ванкомицина у пациентов с ор-
топедической инфекцией

Table 2. Results of trough serum vancomycin monitoring in orthopaedic infection patients

Остаточная сывороточная концентрация ванкомицина, мкг/мл <i>Trough serum concentration of vancomycin, mg/mL</i>	Количество пациентов, чел. (%) <i>Number of patients, pers. (%)</i>		
	1-е исследование <i>Test 1</i>	2-е исследование <i>Test 2</i>	3-е исследование <i>Test 3</i>
0–9,9	296 (64,8)	89 (49,9)	21 (41,2)
10–14,9	88 (19,3)	58 (32,6)	18 (35,2)
15–19,9	44 (9,6)	9 (5)	6 (11,8)
≥20,0	29 (6,3)	22 (12,5)	6 (11,8)
Итого <i>Total</i>	457 (100)	178 (100)	51 (100)

⁵ Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XVIII. М.: Видокс; 2017.

был достигнут только у 9,6% пациентов. После коррекции режима дозирования (данные 2-го и 3-го исследований) этот уровень ОСК достигнут у 5 и 11,8% пациентов соответственно. Полученные результаты в целом несколько ниже, чем результаты проведенного нами ранее исследования (за период с 1 января 2014 по 31 мая 2016 г.) [5], в котором целевой уровень ОСК ванкомицина 15–19,9 мкг/мл по результатам 1-го исследования был достигнут у 12,1% пациентов, а после коррекции режима дозирования – у 20,3% [5]. По данным других отечественных исследователей, доля пациентов, у которых удалось достичь терапевтической концентрации ванкомицина, необходимой для лечения инфекции костей и суставов, при его применении в рекомендованной начальной дозе 2 г/сутки также была низкой – 16,7%, а после повышения дозы до 3 г/сут их доля повысилась до 40% [16].

Данные о 48 (10,5%) пациентах (26 (54,2%) мужчин и 22 (45,2%) женщины), у которых были выявлены потенциально токсические концентрации ванкомицина в сыворотке крови

(≥ 20 мкг/мл) по результатам одного или нескольких исследований, были проанализированы дополнительно (табл. 3, 4).

При 1-м исследовании потенциально токсическая ОСК ванкомицина была выявлена у 29 пациентов (6,3% от общего числа пациентов, получавших ванкомицин). Медиана ОСК ванкомицина составила 25 мкг/мл (интерквартильный размах IQR (22; 31)), максимальная концентрация – 60 мкг/мл. Трем пациентам (ОСК ванкомицина 20,1, 20,4 и 21,1 мкг/мл) было рекомендовано продолжить терапию ванкомицином в стартовой дозе 2 г/сут; при 2-м исследовании у всех трех пациентов ОСК ванкомицина была в целевом диапазоне. Пяти пациентам (ОСК ванкомицина от 20,9 до 23,3 мкг/мл) ввиду невозможности подобрать альтернативный антибиотик (по результатам определения чувствительности) было рекомендовано снизить дозировку ванкомицина до 0,5 г дважды в сутки с последующим контролем его концентрации. ОСК продолжала оставаться потенциально токсической у 2 пациентов, у которых препарат был

Таблица 3. Антропометрические данные пациентов, у которых был обнаружен потенциально токсический уровень остаточной сывороточной концентрации ванкомицина

Table 3. Anthropometric data of patients with potentially toxic levels of trough serum vancomycin

Параметр <i>Parameter</i>	Медиана <i>Median</i>	Интерквартильный размах <i>Interquartile range</i>
Возраст, лет <i>Age, years</i>	64	(54; 69)
Вес, кг <i>Weight, kg</i>	74	(65; 97)
Рост, см <i>Height, cm</i>	170	(162; 175)
Индекс массы тела, кг/м ² <i>Body mass index, kg/m²</i>	26,8	(23,9; 30,5)

Таблица 4. Характеристика групп пациентов, у которых был обнаружен потенциально токсический уровень остаточной сывороточной концентрации ванкомицина

Table 4. Characteristics of the patient groups with potentially toxic levels of trough serum vancomycin

Параметр <i>Parameter</i>	Количество пациентов, чел. (%) <i>Number of patients, pers. (%)</i>		
	1-е исследование <i>Test 1</i>	2-е исследование <i>Test 2</i>	3-е исследование <i>Test 3</i>
Потенциально токсическая остаточная сывороточная концентрация ванкомицина (≥ 20 мкг/мл) <i>Potentially toxic trough serum vancomycin concentration (≥ 20 mg/mL)</i>	29 (6,3)	22 (12,5)	6 (11,8)
Признаки нарушения почечной функции <i>Signs of renal function impairment</i>	6 (1,3)	2 (1,1)	0 (0)

в итоге отменен. 21 пациенту (ОСК ванкомицина в интервале от 21,7 до 60 мкг/мл) ванкомицин был отменен, рекомендовано провести повторное исследование. 15 пациентам было выполнено повторное исследование, из них у 3 пациентов сохранялась потенциально токсическая ОСК ванкомицина. Таким образом, применение ТЛМ ванкомицина дает возможность индивидуально подходить к дозированию препарата.

У 6 пациентов (20% от числа пациентов с потенциально токсической концентрацией при проведении 1-го исследования и 1,3% от числа всех пациентов) при проведении 1-го исследования в те же сутки было зафиксировано повышение уровня сывороточной концентрации креатинина. Расчетный клиренс креатинина по формуле Кокрофта–Голта составил $30,3 \pm 12,2$ мл/мин. Этим пациентам ванкомицин был отменен с рекомендацией последующего контроля за ОСК ванкомицина через 3 сут. По результатам повторного исследования у 2 из них сохранялись токсическая ОСК препарата и повышенная сывороточная концентрация креатинина.

При 2-м исследовании потенциально токсическая ОСК ванкомицина была выявлена у 22 пациентов (12,5%) – медиана 26 мкг/мл (IQR (23; 32)). Из них у 5 пациентов ОСК была выше целевого уровня и при 1-м, и при 2-м исследованиях, причем уже после первого исследования ванкомицин был отменен. Это свидетельствует о важности проведения динамического контроля ОСК ванкомицина даже после прекращения введения препарата в связи с достижением потенциально токсических концентраций. Отметим, что у 17 пациентов из этих 22 при 1-м исследовании ОСК была ниже 20 мкг/мл (8 из них доза ванкомицина была увеличена по результатам 1-го исследования, а у 9 осталась прежней, однако они имели другие показания для проведения ТЛМ). Таким образом, по данным нашего исследования, ОСК ванкомицина может повышаться до потенциально токсического уровня даже у тех пациентов, которым не увеличивали дозу препарата. То есть, вероятно, можно говорить о кумулятивном эффекте ванкомицина.

У 2 пациентов (9% от числа пациентов с потенциально токсической ОСК ванкомицина при проведении 2-го исследования и 1,1% от числа всех пациентов, которым проводили 2-е исследование) было зафиксировано повышение сывороточной концентрации креатинина, расчетный клиренс креатинина по формуле Кокрофта–Голта у них составил 5,5 и 12,3 мл/мин. Данный

показатель стал нарастать одновременно с повышением ОСК ванкомицина. У обоих пациентов препарат был немедленно отменен.

При проведении 3-го исследования потенциально токсическая ОСК ванкомицина была выявлена у 6 пациентов (11,8%) – медиана 28 мкг/мл (IQR (23; 36)). Причем у 3 из них при проведении первых двух исследований она была ниже 20 мкг/мл, и доза препарата не повышалась. Это подтверждает тот факт, что нарушение функции почек приводит к замедлению метаболизма ванкомицина и его выведения из организма пациента, что указано в инструкции по медицинскому применению препарата⁶.

Таким образом, общее число пациентов, у которых были выявлены признаки нарушения почечной функции, составило 8 (1,7% всех пациентов и 16,7% пациентов с потенциально токсичной ОСК ванкомицина). Это гораздо ниже данных литературы [11], в соответствии с которыми признаки токсического поражения почек выявляют примерно у 8% пациентов, получающих лечение ванкомицином. В нашем исследовании у 83,3% пациентов с потенциально токсической ОСК ванкомицина не было признаков нарушения почечной функции. Вероятно, небольшое количество случаев нефропатии на фоне терапии ванкомицином обусловлено особенностями выборки пациентов: в проведенном нами исследовании принимали участие пациенты, поступающие для планового хирургического вмешательства, скомпенсированные по сопутствующей патологии.

Возможности использования методики ТЛМ для контроля эффективности и безопасности применения ванкомицина у пациентов с ортопедической инфекцией продемонстрированы на примере двух клинических случаев.

Клинические случаи

Пациент Б., 69 лет, вес 75 кг, рост 175 см (индекс массы тела 24,5). Поступил в отделение гнойной остеологии с диагнозом: глубокая инфекция в области хирургического вмешательства, хронический остеомиелит, эндопротезирование левого тазобедренного сустава от 2017 г. При амбулаторном исследовании в суставном аспирате выявлен рост MRSA. Результаты лабораторных анализов свидетельствуют о наличии воспалительного процесса: скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 49 мм/ч, С-реактивный белок – 17 мг/л, креатинин – 75 мкмоль/л (расчетный клиренс креатинина

⁶ <https://grls.rosminzdrav.ru>

по формуле Кокрофта–Голта составил 87 мл/мин). Хронических заболеваний почек в анамнезе не было. При поступлении повторно выполнена пункция левого тазобедренного сустава, идентифицирован умеренный рост *Acinetobacter* sp. (чувствительного к колистину).

Проведено ревизионное хирургическое вмешательство: удаление эндопротеза, установка антимикробного спейсера, несвободная пересадка мышечного лоскута (объем кровопотери составил 500 мл, длительность операции — 3 ч). Со дня операции была назначена антибактериальная терапия: ванкомицин 1,0 (2 раза/сут) и полимиксин В 100 мг (2 раза/сут). В первые сутки после операции уровень креатинина в сыворотке крови составил 190 мкмоль/л (расчетный клиренс креатинина — 34 мл/мин), что было расценено лечащим врачом как транзитное повышение после массивного хирургического вмешательства. На 2 сут контроль уровня креатинина не проводился, а на 3 сут после операции он составил 287 мкмоль/л (ОСК ванкомицина — 23 мкг/мл). Пациент проконсультирован врачом — клиническим фармакологом, ванкомицин был отменен, рекомендован повторный мониторинг концентрации ванкомицина и контроль уровня креатинина. При осмотре врачом-нефрологом и анестезиологом-реаниматологом была диагностирована лекарственная нефропатия, энцефалопатия, пациент переведен в отделение реанимации. Несмотря на отмену ванкомицина, уровень креатинина продолжал нарастать и на 7 сут после операции достиг максимума (431 мкмоль/л), далее наблюдалось его снижение. Через 10 сут после отмены ванкомицина его ОСК составила 7,9 мкг/мл. Пациент выписан на 26 сут после операции в стабильном состоянии, уровень креатинина при выписке 110 мкмоль/л.

Пациентка Г., 36 лет, вес 60 кг, рост 155 см (индекс массы тела 25). Поступила для проведения очередного этапа хирургического лечения с диагнозом: хронический остеомиелит костей правой голени. При поступлении — лабораторные признаки воспалительного процесса, уровень сывороточного креатинина в пределах нормы. Сопутствующих заболеваний (в том числе патологии почек) в анамнезе у пациентки не было.

Проведена радикальная хирургическая обработка очага остеомиелита правой голени, установка антимикробного спейсера (объем кровопотери 500 мл, длительность — 3 ч). В качестве эмпирической антибиотикотерапии со дня операции назначены ванкомицин 1 г 2 раза/сут

и цiproфлоксацин 0,6 г 2 раза/сут. На 1 и 2 сут после операции контроль уровня креатинина не проводился, а на 3 сут после операции были отмечены резкое повышение уровня креатинина до 227 мкмоль/л (расчетный клиренс креатинина 28,6 мл/мин), сильная слабость, тошнота, резкое снижение объема мочи, ОСК ванкомицина составила 29,8 мкг/мл. Пациентка проконсультирована врачом — клиническим фармакологом, отменены ванкомицин и цiproфлоксацин. Пациентка осмотрена врачом-нефрологом, поставлен диагноз «лекарственная нефропатия», даны соответствующие рекомендации. Через 2 сут после отмены ванкомицина его ОСК составила 26,4 мкмоль/мл, уровень креатинина в сыворотке крови — 196 мкмоль/л. Получены результаты интраоперационных посевов — рост MRSA из тканевых биоптатов и удаленной металлоконструкции. На фоне лечения достигнута некоторая положительная динамика в виде снижения уровня креатинина до 184 мкмоль/л, уменьшение отека и нормализация объема мочи. На 13 сут после операции пациентка выписана из стационара в стабильном состоянии с рекомендацией принимать на амбулаторном этапе ко-тримоксазол в дозе 0,48 г 2 раза/сут в течение 2 мес.

Заключение

Анализ результатов ТЛМ при назначении ванкомицина в стандартной дозе (2 г/сут) показал, что ОСК препарата, рекомендуемая для лечения инфекций костей и суставов, была достигнута только в 9,6% случаев. В остальных случаях концентрация ванкомицина оказалась экстремально низкой (64,8% случаев) либо достаточной только для лечения нетяжелых инфекций (19,3%). Повышение дозы препарата до 3–4 г/сут позволило уменьшить долю таких пациентов, однако ОСК, необходимая для лечения инфекций костей и суставов, не была достигнута у 41,2% пациентов.

При оценке безопасности фармакотерапии ванкомицином было выявлено 48 (10,5%) пациентов с потенциально токсичной ОСК ванкомицина, однако лишь у 8 (1,7%) из них наблюдалось нарушение почечной функции. При этом даже после отмены препарата или снижения его дозы (коррекция по результатам ТЛМ) у некоторых пациентов сохранялась потенциально токсическая концентрация препарата в крови, что подтверждает важность динамического наблюдения за данным показателем и продолжения исследований безопасности применения препарата, в том числе проспективных. Полученные данные свидетельствуют о том, что профиль

безопасности ванкомицина при применении для лечения перипротезной инфекции у пациентов, не имеющих декомпенсированной сопутствующей патологии, довольно благоприятный.

Таким образом, проведение ТЛМ ванкомицина в сочетании с лабораторной оценкой функции почек позволяет оценить эффективность его применения в стартовой дозе, провести своевременную коррекцию режима дозирования препарата при недостижении целевой ОСК, а также обеспечить выявление пациентов с высоким риском развития нефропатии.

Ограничениями данного исследования являются его ретроспективный характер и отсутствие анализа клинических исходов лечения. По данным литературы, некоторые лекарственные средства могут оказывать влияние на результат определения ОСК ванкомицина и почечную функцию. Поэтому еще одним ограничением исследования является отсутствие описания сопутствующей терапии, проводимой у пациентов, в частности препаратов для анестезиологического пособия и лекарственной терапии в послеоперационном периоде.

Литература / References

1. Божкова СА, Касимова АР, Тихилов РМ, Полякова ЕМ, Рукина АН, Шабанова ВВ, Ливенцов ВН. Неблагоприятные тенденции в этиологии ортопедической инфекции: результаты 6-летнего мониторинга структуры и резистентности ведущих возбудителей. *Травматология и ортопедия России*. 2018;24(4):20–31. [Bozhkova SA, Kasimova AR, Tikhilov RM, Polyakova EM, Rukina AN, Shabanova VV, Liventsov VN. Adverse trends in the etiology of orthopedic infection: results of 6-year monitoring of the structure and resistance of leading pathogens. *Travmatologiya i ortopediya Rossii = Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2018;24(4):20–31 (In Russ.)] <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2018-24-4-20-31>
2. Bozic KJ, Lau E, Kurtz S, Ong K, Rubash H, Vail TP, Berry DJ. Patient-related risk factors for periprosthetic joint infection and postoperative mortality following total hip arthroplasty in Medicare patients. *J Bone Joint Surg Am*. 2012;94(9):794–800. <https://doi.org/10.2106/JBJS.K.00072>
3. Тихилов РМ, Шубняков ИИ, Коваленко АН, Цыбин АВ, Сементковский АВ, Карпукhin AC, Башинский ОА. Современные тенденции в ортопедии: ревизии вертлужного и бедренного компонентов. *Травматология и ортопедия России*. 2012;4:5–16. [Tikhilov RM, Shubnyakov II, Kovalenko AN, Tsybin AV, Sementkovskiy AV, Karpukhin AS, Bashinskiy OA. Modern trends in orthopedics: revision of the acetabular and femoral components. *Travmatologiya i ortopediya Rossii = Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2012;4:5–16 (In Russ.)]
4. Elbarbry F. Vancomycin dosing and monitoring: critical evaluation of the current practice. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2018;43(3):259–68. <https://doi.org/10.1007/s13318-017-0456-4>
5. Борисов АМ, Галанкин ТЛ, Божкова СА, Вербицкая ЕВ, Касимова АР, Королева ЕМ. Терапевтический лекарственный мониторинг ванкомицина у пациентов с инфекционными осложнениями в клинике травматологии и ортопедии: анализ клинической практики. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020;22(1):60–6. [Borisov AM, Galankin TL, Bozhkova SA, Verbitskaya EV, Kasimova AR, Koroleva EM. Therapeutic drug monitoring of vancomycin in patients with infectious complications in traumatology and orthopedics. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2020;22(1):60–6 (In Russ.)] <https://doi.org/10.36488/cmhc.2020.1.60-66>
6. Hazlewood KA, Brouse SD, Pitcher WD, Hall RG. Vancomycin-associated nephrotoxicity: grave concern or death by character assassination? *Am J Med*. 2010;123(2):182.e1–7. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.05.031>
7. Moellering Jr RC. Vancomycin: a 50-year reassessment. *Clin Infect Dis*. 2006;42 Suppl 1:S3–4. <https://doi.org/10.1086/491708>
8. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering Jr RC, Craig WA, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adults: summary of consensus recommendations from the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2009;29(11):1275–9. <https://doi.org/10.1592/phco.29.11.1275>
9. Álvarez R, López Cortés LE, Molina J, Cisneros JM, Pachón J. Optimizing the clinical use of vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(5):2601–9. <https://doi.org/10.1128/aac.03147-14>
10. van Maarseveen EM, Gipmans S, Vasbinder E, Petjak M, van Zanten ARH. Switching from intermittent to continuous infusion of vancomycin in critically ill patients: toward a more robust exposure. *Ther Drug Monit*. 2016;38(3):398–401. <https://doi.org/10.1097/ftd.0000000000000295>
11. Burgess LD, Drew RH. Comparison of the incidence of vancomycin-induced nephrotoxicity in hospitalized patients with and without concomitant piperacillin-tazobactam. *Pharmacotherapy*. 2014;34(7):670–6. <https://doi.org/10.1002/phar.1442>
12. Mergenhagen KA, Borton AR. Vancomycin nephrotoxicity: a review. *J Pharm Pract*. 2014;27(6):545–53. <https://doi.org/10.1177/0897190014546114>
13. van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced ne-

- phrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(2):734–44. <https://doi.org/10.1128/aac.01568-12>
14. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Executive summary: therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a revised consensus guideline and review of the American society of health-system pharmacists, the infectious diseases society of America, the pediatric infectious diseases society, and the society of infectious diseases pharmacists. *Pharmacotherapy.* 2020;40(4):363–7. <https://doi.org/10.1002/phar.2376>
 15. Vardakas KZ, Mavros MN, Roussos N, Falagas ME. Meta-analysis of randomized controlled trials of vancomycin for the treatment of patients with gram-positive infections: focus on the study design. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(4):349–63. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2011.12.011>
 16. Золовкина АГ, Супрун ЕА. Мониторинг концентрации ванкомицина в сыворотке крови. *Лабораторная служба.* 2018;7(3–2):109–10. [Zolovkina AG, Suprun EA. Monitoring of vancomycin concentration in blood serum. *Laboratornaya sluzhba = Laboratory Service.* 2018;7(3–2):109–10 (In Russ.)]
 17. Костицына МА, Загородникова КА. Факторы, влияющие на вариабельность концентраций ванкомицина в реальной клинической практике. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2017;19(3):229–34. [Kostitsyna MA, Zagorodnikova KA. Factors affecting a variability of serum vancomycin concentrations in clinical practice. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2017;19(3):229–34 (In Russ.)]

Вклад авторов. О.С. Туфанова — обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ истории болезни, написание текста рукописи; А.Р. Касимова — оценка и интерпретация результатов, написание текста рукописи; С.А. Божкова — концепция и дизайн исследования, критический пересмотр текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

Согласие пациентов. Получено информированное добровольное согласие пациентов на обработку персональных данных и их использование с научной и образовательной целью, в том числе на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Authors' contributions. Olga S. Tufanova—a survey of related publications, collection and analysis of medical history data, writing of text of the manuscript; Alina R. Kasimova—evaluation and interpretation of the results, writing of text of the manuscript; Svetlana A. Bozhkova—elaboration of the study concept and design, critical revision of the text of the manuscript and approval of the final version of the manuscript for publication.

Informed consent. The patients gave informed consent for the processing of their protected personal and health information, as well as for its use and anonymised publication for scientific and educational purposes.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Туфанова Ольга Сергеевна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4891-4963>
katieva@mail.ru

Касимова Алина Рашидовна, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6284-7133>
kasi-alina@yandex.ru

Божкова Светлана Анатольевна, д-р мед. наук, доцент.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2083-2424>
clinpharm-rniito@yandex.ru

Olga S. Tufanova.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4891-4963>
katieva@mail.ru

Alina R. Kasimova, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6284-7133>
kasi-alina@yandex.ru

Svetlana A. Bozhkova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2083-2424>
clinpharm-rniito@yandex.ru

Статья поступила 17.01.2022

После доработки 30.03.2022

Принята к печати 08.06.2022

Article was received 17 January 2022

Revised 30 March 2022

Accepted for publication 8 June 2022

УДК 615.065:615.033.1:615.036.8

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-139-150>

Клиническое наблюдение | Clinical observation



Опыт использования терапевтического лекарственного мониторинга для контроля безопасности назначения ванкомицина у пациентов с сепсисом в условиях реанимационных отделений

А.Б. Прокофьев¹, С.А. Белков^{1,2}, Р.Е. Казаков^{1,✉}, Н.Г. Бердникова², Т.А. Родина¹, Е.С. Мельников¹,
А.А. Данько², Н.Е. Воронова², Р.З. Вафина², А.В. Завтонец², Д.В. Цыганко², Е.Ю. Демченкова¹

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

✉ Контактное лицо: Казаков Руслан Евгеньевич kazakov@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

Ванкомицин назначают пациентам в тяжелом состоянии при терапии инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами, однако при превышении терапевтической концентрации препарата в плазме крови он может оказывать нефротоксическое действие.

Цель работы: продемонстрировать возможность использования терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) для снижения риска развития нефропатии у пациентов с сепсисом в условиях реанимационных отделений.

Материалы и методы: проведен ретроспективный анализ 4 клинических случаев пациентов с сепсисом, находившихся в реанимационных отделениях ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского» в 2021 г., которым был назначен ванкомицин. Количественное определение ванкомицина в плазме крови пациентов при проведении ТЛМ было выполнено методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием.

Результаты: на примере 4 клинических случаев пациентов с сепсисом показано, что при назначении ванкомицина в дозе, адекватной для конкретного случая, концентрация препарата в плазме крови может выходить за пределы терапевтического диапазона. В одном случае при развитии острого повреждения почек у пациента на фоне сепсиса проведение ТЛМ концентрации ванкомицина позволило предотвратить прогрессирование нарушений функции почек у пациента, в 3 случаях — проконтролировать достижение терапевтической концентрации препарата либо провести своевременную коррекцию дозы препарата для ее достижения.

Выводы: своевременная коррекция дозы ванкомицина путем проведения ТЛМ концентрации препарата в плазме крови позволяет достигать высокого антимикробного эффекта у пациентов с сепсисом, минимизировать нефротоксическое действие препарата. Исследования целесообразности применения ТЛМ как инструмента персонализации при лечении пациентов в тяжелом состоянии будут продолжены.

Ключевые слова: ванкомицин; клинический случай; токсическая нефропатия; сепсис; терапевтический лекарственный мониторинг

Для цитирования: Прокофьев А.Б., Белков С.А., Казаков Р.Е., Бердникова Н.Г., Родина Т.А., Мельников Е.С., Данько А.А., Воронова Н.Е., Вафина Р.З., Завтоньев А.В., Цыганко Д.В., Демченкова Е.Ю. Опыт использования терапевтического лекарственного мониторинга для контроля безопасности назначения ванкомицина у пациентов с сепсисом в условиях реанимационных отделений. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(2):139–150. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-139-150>

Experience of Using Therapeutic Drug Monitoring to Control the Safety of Vancomycin in Intensive Care Unit Patients with Sepsis

A.B. Prokofiev¹, S.A. Belkov^{1,2}, R.E. Kazakov^{1,✉}, N.G. Berdnikova², T.A. Rodina¹, E.S. Melnikov¹, A.A. Danko², N.E. Voronova², R.Z. Vafina², A.V. Zavtoniev², D.V. Tsyganko², E.Yu. Demchenkova¹

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

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

✉ Corresponding author: **Ruslan E. Kazakov** kazakov@expmed.ru

ABSTRACT

Vancomycin is prescribed to patients in serious condition with infections caused by Gram-positive microorganisms; however, if the therapeutic plasma concentration of the medicinal product is exceeded, it can have a nephrotoxic effect.

The aim of the study was to demonstrate the possibility of using therapeutic drug monitoring (TDM) to reduce the risk of developing nephropathy in intensive care unit patients with sepsis.

Materials and methods: the study comprised a retrospective analysis of four clinical cases of patients with sepsis admitted to intensive care units of I.V. Davydovsky City Clinical Hospital in 2021 and treated with vancomycin. TDM of vancomycin plasma levels was performed by reverse-phase high-performance liquid chromatography with mass spectrometric detection.

Results: using the four cases of septic patients, the study demonstrated that vancomycin at adequate case-specific doses may result in plasma concentrations beyond the therapeutic range. TDM of vancomycin concentrations helped to prevent further deterioration of renal dysfunction in one septic patient having developed acute kidney injury and to control the achievement of therapeutic vancomycin concentrations or timely adjust the dose to that effect in the other three cases.

Conclusions: a timely correction of vancomycin dosing with plasma TDM allows for achieving high antimicrobial efficacy in patients with sepsis and minimising the nephrotoxic effect of the medicinal product. Studies of the feasibility of using TDM as a treatment personalisation tool for patients in serious condition will continue in the future.

Key words: vancomycin; clinical case; toxic nephropathy; sepsis; therapeutic drug monitoring

For citation: Prokofiev A.B., Belkov S.A., Kazakov R.E., Berdnikova N.G., Rodina T.A., Melnikov E.S., Danko A.A., Voronova N.E., Vafina R.Z., Zavtoniev A.V., Tsyganko D.V., Demchenkova E.Yu. Experience of using therapeutic drug monitoring to control the safety of vancomycin in intensive care unit patients with sepsis. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii* = *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(2):139–150. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-139-150>

Введение

Ванкомицин является гликопептидным антибиотиком, активным в отношении грамположительных бактерий, в том числе метициллинрезистентного *Staphylococcus aureus* (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA). Препарат выводится из организма практически полностью через почки, и серьезной нежелательной реакцией, связанной с его применением, является нарушение функции почек¹, в большинстве случаев имеющее обратимый характер. Степень нарушения, как правило, определяется по изменению уровня креатинина в плазме крови или клиренса креатинина в сравнении с их исходными значениями или по снижению диуреза [1]. При изучении потенциальных механизмов нефротоксичности ванкомицина было показано, что препарат способен влиять на митохондриальные процессы, а также вызывает состояние окислительного стресса в клетках проксимальных канальцев и их дозозависимую пролиферацию [2, 3].

Клиническую значимость нефротоксичности ванкомицина сложно оценить из-за различий в подходах к диагностике ванкомицин-ассоциированной нефропатии, отсутствия четких критериев нормализации функции почек, ограниченных данных о клинических исходах пациентов при наличии такого осложнения. Изучению особенностей нефротоксического действия ванкомицина посвящены несколько метаанализов. Так, в метаанализе 15 исследований было показано, что при концентрации ванкомицина в плазме крови ≥ 15 мг/л нефротоксичность проявлялась в среднем через 4–17 сут после начала терапии. При этом частота нарушений функции почек при применении ванкомицина у пациентов в отделениях интенсивной терапии варьировалась в широком диапазоне (от 5 до 43%) с дальнейшим восстановлением функции почек у 44–75% пациентов в течение 1 нед. после отмены препарата [1, 4]. Было отмечено, что скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов, которым не проводился мониторинг концентраций ванкомицина в плазме крови, была значительно ниже, чем при его проведении, и, следовательно, у таких пациентов риск нарушения функции почек был выше (отношение рисков (OR) 0,25, уровень статистической значимости $p < 0,05$) [5].

Риск ванкомицин-ассоциированного нарушения функции почек повышается при высоком уровне препарата в плазме крови (>20 мг/л),

применении его в высокой дозе (>4 г/сут), длительной терапии (>7 сут), сопутствующей терапии другими нефротоксичными препаратами [6, 7], ожирении и вазопрессорной поддержке [7]. У пациентов без предрасполагающих факторов ванкомицин редко оказывал нефротоксическое действие [8].

Как правило, после отмены ванкомицина функция почек восстанавливается [8], однако при остром повреждении почек (ОПП), развившемся в период применения препарата, прогноз может быть неблагоприятным. Результаты исследований свидетельствуют о том, что пациенты с диагностированным повреждением почек на фоне терапии ванкомицином дольше остаются в стационаре, чаще нуждаются в лечении дополнительными препаратами, в том числе антибиотиками, а также в диализе, у них отмечена более высокая летальность, чем у пациентов, у которых не наблюдалось ОПП [9, 10].

Консенсусным руководством по применению ванкомицина Американского общества по инфекционным болезням (Infectious Diseases Society of America), Американского общества фармацевтов систем здравоохранения (American Society of Health-System Pharmacists) и Обществом фармацевтов-инфекционистов (Society of Infectious Diseases Pharmacists) при терапии осложненных инфекций, вызванных *S. aureus* у взрослых, рекомендовано дозировать препарат таким образом, чтобы его концентрация в плазме крови составляла не менее 15–20 мг/л [11]. Достижение такой целевой концентрации ванкомицина определяет эффективность препарата у пациентов с инфекциями, вызванными MRSA [11, 12]. Недостаточная концентрация препарата в плазме крови может стать причиной неэффективности целевой терапии ванкомицином, появления бактериальной резистентности, повышения уровня летальности вследствие генерализации инфекционного процесса [13]. Дальнейшее повышение концентрации ассоциировано с более высокой вероятностью нарушения функции почек [12, 14, 15].

Мониторинг эффективности терапии было предложено проводить путем определения отношения площади под фармакокинетической кривой ванкомицина (AUC) к минимальной подавляющей концентрации (МПК) для чувствительных к препарату микроорганизмов. В 2009 г. Консенсусное руководство по применению ванкомицина включало рекомендацию о том,

¹ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

что целевым отношением AUC/MPK является ≥ 400 , оно должно быть достижимо у пациентов с минимальными концентрациями препарата в плазме крови 15–20 мг/л при условии, что MPK для инфекционного патогена составляет ≤ 1 мг/л [11, 12, 14–16]. Однако целевого значения $AUC/MPK \geq 400$ трудно достичь путем дозирования у пациентов с нормальной функцией почек, если $MPK \geq 2$ мг/л, так как в этом случае риск развития нефропатии превышает эффективность антибактериальной терапии [17]. В 2020 г. Консенсусное руководство по применению ванкомицина [11] было пересмотрено на основании результатов проведенного исследования, свидетельствующих об увеличении рисков ванкомицин-индуцированной нефротоксичности при концентрации препарата в плазме крови 15–20 мг/л без повышения эффективности лечения серьезных инфекций, вызванных MRSA. Для достижения максимальной клинической эффективности и минимизации риска нарушения функции почек было предложено поддерживать отношение AUC/MPK в пределах 400–600 [18].

Помимо неблагоприятного влияния на почки в отношении ванкомицина также следует учитывать: узкий терапевтический

диапазон, медленную бактерицидную активность, а также необходимость контроля сопутствующей терапии нефротоксичными препаратами [19, 20]. Но, несмотря на то что показана эффективность терапии инфекций, вызванных MRSA, рядом препаратов (даптомицин, линезолид, цефтаролин, телаванцин) [21, 22] без необходимости коррекции режима дозирования у пациентов с почечной недостаточностью, экономическая составляющая по-прежнему делает ванкомицин незаменимым в реальной клинической практике.

Для достижения целевых фармакокинетических и фармакодинамических параметров ванкомицина и, соответственно, для повышения клинической эффективности этого препарата и снижения риска нефротоксичности применяют терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) [23].

В реанимационных отделениях ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского» ванкомицин назначается довольно часто — проведенный анализ медицинской документации (архивного материала) показал, что этот препарат использовали при лечении 747 (13%) из 5785 пациентов, госпитализированных в 2020 г. (табл. 1). Наиболее

Таблица 1. Частота назначения ванкомицина пациентам реанимационных отделений ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского» в 2020 г.

Table 1. Frequency of vancomycin prescribing to patients admitted to the intensive care units of I.V. Davydovsky City Clinical Hospital in 2020

Реанимационные отделения <i>Intensive care units</i>	Всего пациентов, чел. <i>Total patients, pers.</i>	Из них пациентов, получавших ванкомицин <i>Of these, patients treated with vancomycin</i>	
		чел. / <i>pers.</i>	%
Реанимационное отделение для больных хирургического профиля <i>Intensive care unit for surgical patients</i>	752	158	21
Отделение реанимации и интенсивной терапии для больных терапевтического профиля <i>Intensive care unit for non-surgical patients</i>	272	68	25
Отделение реанимации и интенсивной терапии для больных с коронавирусной инфекцией <i>Intensive care unit for patients with coronavirus infection</i>	238	76	32
Отделение анестезиологии и реанимации кардиохирургического отделения <i>Anaesthesia and intensive care unit of the cardiac surgery department</i>	220	88	40
Палата интенсивной терапии отделения нарушений мозгового кровообращения <i>Intensive care ward of the department of cerebral circulation disorders</i>	1336	120	9
Блок кардиореанимации <i>Cardiac resuscitation unit</i>	2967	237	8
Всего <i>Total</i>	5785	747	13

часто препарат назначали пациентам в реанимационных отделениях кардиохирургического (40% случаев), хирургического (21%), терапевтического (25%) профилей и в реанимационном отделении для пациентов с COVID-19 (32%).

Цель работы — продемонстрировать возможность использования терапевтического лекарственного мониторинга для снижения риска развития нефропатии у пациентов с сепсисом в условиях реанимационных отделений.

Материалы и методы

Выполнен ретроспективный анализ четырех клинических случаев пациентов с сепсисом, находившихся в реанимационных отделениях ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского» в 2021 г., которым был назначен ванкомицин.

В схемах лечения пациентов был использован ванкомицин отечественного производства, порошок для приготовления раствора для инфузий 1 г во флаконе. Содержимое одного флакона растворяли в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида, введение осуществляли внутривенно (в/в) капельно в течение не менее 60 мин. Первоначальную дозу ванкомицина назначали пациентам в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата².

Необходимо отметить, что при сепсисе ванкомицин не используется в качестве монотерапии. В состав комплексной терапии пациентов реанимационных отделений помимо антибиотиков были включены препараты для лечения сопутствующих заболеваний. Однако анализ фармакокинетического профиля ванкомицина показал, что риск клинически значимых межлекарственных взаимодействий

ванкомицина на фоне полипрагмазии является минимальным, и применение у пациентов других лекарственных средств не повлияло на концентрацию ванкомицина в плазме крови.

Количественное определение ванкомицина в плазме крови пациентов при проведении ТЛМ было выполнено методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС, система жидкостной хроматографии Nexera с тройным квадрупольным масс-спектрометром LCMS-8040, Shimadzu, Япония). Для обеспечения правильности и прецизионности определения концентрации ванкомицина использовали эремомицин в качестве внутреннего стандарта. Хроматографическое разделение проводили на колонке Jupiter C18, 50×4,6 мм, 5 мкм, 300 Å (Phenomenex, США) с универсальной предколонкой C18, 4×3,0 мм (Phenomenex, США) при температуре термостата 40 °С. Подвижная фаза: элюент А (0,1% (об.) муравьиная кислота / деионизированная вода) и элюент В (0,1% (об.) муравьиная кислота / ацетонитрил). Режим элюирования градиентный (табл. 2). Объем вводимой пробы — 3 мкл.

Ионизацию проводили методом электро-распыления с регистрацией положительно заряженных ионов. Параметры детектирования в режиме мониторинга множественных реакций подобраны экспериментально (табл. 3).

Пробоподготовку плазмы крови осуществляли путем осаждения белков экспериментально подобранным осадителем — 50% раствором трифторуксусной кислоты (99%, Acros Organics) в воде. Для этого к 400 мкл исследуемой плазмы крови добавляли 10 мкл раствора внутреннего стандарта (раствор эремомицина

Таблица 2. Состав подвижной фазы при хроматографировании (скорость потока 1,0 мл/мин)

Table 2. Mobile phase gradient throughout a chromatographic run at a flow rate of 1.0 mL/min

Время анализа, мин <i>Analysis time, min</i>	Объемная доля элюента В, % <i>Volume fraction of eluent B, %</i>
0,0→0,50	2
0,50→2,00	2→20
2,00→2,10	20→100
2,10→3,50	100
3,50→3,90	100→2
3,90→5,00	2

² <https://grls.rosminzdrav.ru/>

Таблица 3. Параметры детектирования ванкомицина и эремомицина в режиме мониторинга множественных реакций (MRM)

Table 3. Detection parameters for vancomycin and eremomycin in multiple reaction monitoring (MRM) mode

Определяемое вещество <i>Analyte</i>	Ион-предшественник, m/z <i>Precursor ion, m/z</i>	Фрагментный ион, m/z <i>Fragment ion, m/z</i>	Энергия соударений, В <i>Collision energy, V</i>
Ванкомицин <i>Vancomycin</i>	725,70	144,00	-18,0
Эремомицин (внутренний стандарт) <i>Eremomycin (internal standard)</i>	520,00	144,10	-12,0
	520,00	100,00	-25,0

с концентрацией 800 мкг/мл), встряхивали на шейкере типа Vortex в течение 15 с. Добавляли 200 мкл раствора осадителя, встряхивали в течение 1 мин, после чего центрифугировали 15 мин со скоростью 15 000 об/мин. Надосадочную жидкость переносили в вials, которые помещали в автосамплер хроматографа, и проводили хроматографический анализ.

Подтвержденный аналитический диапазон методики составил от 1 до 100 мкг/мл. Валидация методики проведена в соответствии с требованиями управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA)³. Методика позволяет проводить прямое определение количества ванкомицина в плазме крови.

Отбор образцов крови у пациента осуществляли дважды, временной интервал между отборами был обоснован информацией о фармакокинетике ванкомицина [24]. Интервалы дозирования ванкомицина могут быть различными (8, 12 и 24 ч), поэтому для достижения сопоставимости данных процесс забора образцов крови был стандартизирован: первый отбор образцов крови проводили через 1 ч после окончания инфузии (вблизи максимального значения концентрации ванкомицина), второй — через 7 ч. На основании полученных результатов рассчитывали значения AUC/МПК и принимали решение о возможном изменении терапии.

Клинические случаи

Пациентка Л., 58 лет, находилась в реанимационном отделении с диагнозом: остеомиелит и гнойный артрит левого грудинно-ключичного сочленения, осложнившиеся параартикулярной флегмоной, гнойным затеком в субплевральное пространство слева. Кроме того, у пациентки имели место морбидное ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия. Ранее пациентка находилась на стационарном лечении

по поводу COVID-19, двусторонней пневмонии, обусловленной вирусно-бактериальной ассоциацией и осложнившейся эмпиемой плевры.

Ведение пациента осуществлялась в соответствии с актуальными стандартами лечения. В данной публикации мы не приводим весь объем проведенных лечебных мероприятий, поскольку основной задачей было описание ТЛМ ванкомицина. Из раневого отделяемого и крови высеян *S. aureus*, чувствительный к ванкомицину, МПК < 2 мкг/мл. Назначен ванкомицин по 1 г в/в капельно 1 раз/сут под контролем ТЛМ, а также цефепим по 2 г в/в капельно 2 раза/сут СКФ, рассчитанная по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study), составила 28 мл/мин/1,73 м². Через двое суток у пациентки развилась клиничко-лабораторная картина вторичного гнойного менингита и сепсиса, было отмечено прогрессирующее снижение СКФ до 13 мл/мин/1,73 м² с дальнейшим развитием анурии, потребовавшим сеанса заместительной почечной терапии. При прогрессировании ОПП, развившегося на фоне сепсиса, концентрация ванкомицина, назначенного в адекватной для данной клинической ситуации дозе (1 г в/в 1 раз/сут), стала заметно нарастать ко 2 сут заболевания, а к 5 сут во второй временной точке взятия образца крови повысилась с 13,8 до 35,1 мкг/мл (табл. 4). Ванкомицин отменен, пациентка переведена на меропенем и рифампицин. Несмотря на проводимый комплекс лечебных мероприятий, пациентка скончалась.

Причину повышения концентрации ванкомицина в плазме крови не всегда возможно определить. ОПП у пациентов в тяжелом состоянии может развиваться как вследствие нефротоксического действия препарата, так и на фоне различных клинических состояний (сепсис, сочетанные травмы, ожоги) и заболеваний (хроническая болезнь почек и др.) [13]. В рассмотренном клиническом случае у пациентки наблюдалось развитие

³ Guidance for industry: Bioanalytical method validation. Washington, DC: FDA, CDER; 2018.

Таблица 4. Динамика концентрации ванкомицина в плазме крови у пациентки Л. при применении ванкомицина в дозе 1 г внутривенно 1 раз/сут

Table 4. Changes in plasma vancomycin concentrations in patient L. receiving intravenous vancomycin once a day at a dose of 1 g

Срок проведения терапевтического лекарственного мониторинга (сутки от начала введения ванкомицина) <i>Days of therapeutic drug monitoring (days from the start of vancomycin administration)</i>	Концентрация ванкомицина, мкг/мл <i>Vancomycin concentration, µg/mL</i>		AUC/МПК <i>AUC/MIC</i>
	через 1 ч <i>after 1 h</i>	через 7 ч <i>after 7 h</i>	
3	33,5	13,8	274
5	114,6	35,1	768

Примечание. AUC — площадь под фармакокинетической кривой ванкомицина; МПК — минимальная подавляющая концентрация препарата.

Note. AUC—area under the concentration–time curve of vancomycin; MIC—minimum inhibitory concentration of the medicinal product.

Таблица 5. Динамика концентрации ванкомицина в плазме крови пациента П. при применении ванкомицина в дозе 1 г 1 раз/сут

Table 5. Changes in plasma vancomycin concentrations in patient P. receiving vancomycin once a day at a dose of 1 g

Срок проведения терапевтического лекарственного мониторинга (сутки от начала введения ванкомицина) <i>Days of therapeutic drug monitoring (days from the start of vancomycin administration)</i>	Концентрация ванкомицина, мкг/мл <i>Vancomycin concentration, µg/mL</i>		AUC/МПК <i>AUC/MIC</i>
	через 1 ч <i>after 1 h</i>	через 7 ч <i>after 7 h</i>	
3	24,3	20,4	441
5	9,4	8,6	195
7	20,2	11,7	337

Примечание. AUC — площадь под фармакокинетической кривой ванкомицина; МПК — минимальная подавляющая концентрация препарата.

Note. AUC—area under the concentration–time curve of vancomycin; MIC—minimum inhibitory concentration of the medicinal product.

ОПП на фоне сепсиса с повышением концентрации препарата в плазме крови. Продолжение лечения ванкомицином могло привести к дальнейшему прогрессированию ОПП, поэтому по результатам ТМЛ препарат был отменен.

Пациент П., 57 лет, находился на стационарном лечении в хирургическом и реанимационном отделениях с диагнозом: цирроз печени, класс С по классификации Чайлда–Пью, осложнившийся синдромом портальной гипертензии, кровотечением из расширенных вен пищевода, тяжелая постгеморрагическая анемия, хроническая алкогольная интоксикация с поливисцеропатией, энцефалопатией, полинейропатией. У пациента на фоне пролежня крестцовой области и острого гнойного пансинусита развился сепсис и септический шок. При проведении микробиологических исследований в разные сроки были высеваны в диагностически значимых титрах: из всех локусов, включая кровь, — *K. pneumoniae* MBL, также в моче определялись

E. faecalis 10⁵ КОЕ/мл, в мокроте и материалах бронхоальвеолярного смыва — *P. mirabilis* 10⁸ КОЕ/мл и *S. pneumoniae* 10⁶ КОЕ/мл. Назначена комбинированная антибиотикотерапия с проведением в дальнейшем коррекции: цефоперазон+сульбактам, тигециклин, линезолид с последующей заменой последнего на ванкомицин. Ванкомицин вводили по 1 г 1 раз/сут в соответствии с клиренсом креатинина, СКФ (расчет по формуле MDRD) — 46 мл/мин/1,73 м². В течение 2 сут (18.02.2021 и 19.02.2021) осуществлялся ТМЛ концентрации препарата в плазме крови (табл. 5).

При проведении ТМЛ на 3 сут концентрация ванкомицина во второй временной точке взятия образца крови (через 7 ч после введения препарата) снизилась незначительно и оставалась в пределах терапевтического диапазона. При следующем проведении ТМЛ, на 5 сут, несмотря на применение препарата по прежней схеме, его концентрация в обеих точках была более чем в 2 раза ниже, чем при первом

определении, и не достигала нижней границы целевого диапазона при сохранении СКФ на прежнем уровне — 48 мл/мин/1,73 м². На основании результатов ТЛМ доза препарата была увеличена до 1 г 2 раза/сут, при этом была достигнута терапевтическая концентрация ванкомицина в крови. Пациент в дальнейшем выписан из стационара.

Пациент 3., 60 лет, находился на стационарном лечении в плановом порядке в блоке кардиореанимации и кардиохирургии с диагнозом: переходящая атриовентрикулярная блокада III степени, имплантация двухкамерного электрокардиостимулятора, инфекционный эндокардит имплантированного устройства, полное удаление системы электрокардиостимуляции торакоскопическим доступом с санацией ложа. С учетом нормальной СКФ (расчет по формуле MDRD) — 78 мл/мин/1,73 м² со дня поступления пациента в стационар начата антибактериальная терапия меропенемом и ванкомицином (по 1 г 2 раза/сут в/в капельно). Пациенту дважды проводили ТЛМ концентрации ванкомицина в плазме крови (табл. 6).

В течение указанного периода наблюдения уровень креатинина в плазме крови был в норме, а концентрация ванкомицина — в пределах терапевтического диапазона (15–20 мг/л). Роста микроорганизмов в крови и раневом отделяемом не было обнаружено. Пациент выписан из стационара. Представленные данные являются примером адекватного назначения ванкомицина.

Пациент Ш., 61 год, госпитализирован в реанимационное отделение с диагнозом: вторичный бактериальный менингит (накануне оперативное лечение: шваннома G1 WHO VIII справа),

сопутствующая нозокомиальная левосторонняя полисегментарная пневмония и тромбоэмболия легочной артерии. В качестве стартовой антибиотикотерапии использовали цефоперазон+сульбактам 2 г 2 раза/сут в/в (4 г в сут по цефоперазону) и ванкомицин по 1 г 2 раза/сут в/в капельно. На фоне проводимой терапии была отмечена положительная клиничко-лабораторная динамика менингита. Учитывая присоединившуюся нозокомиальную пневмонию, проведена смена антибиотикотерапии согласно результатам бактериологического исследования посева: в материалах бронхиальных смывов определялась *K. pneumoniae* ESBL 10⁶ КОЕ/мл, в крови — *A. baumannii*. В этой связи пациент был переведен на терапию меропенемом 2 г 3 раза/сут в виде продленной инфузии на 3 ч в сочетании с тигециклином 100 мг в/в 2 раза/сут. На фоне проводимой терапии было отмечено прогрессирование клиничко-лабораторной картины сепсиса. Произведена коррекция антибиотикотерапии: продолжено введение меропенема в прежней дозе, тигециклин заменен на ванкомицин по 1 г в/в капельно 1 раз в 3 сут с учетом снижения СКФ (расчет по формуле MDRD) до 39 мл/мин/1,73 м², согласно рекомендациям⁴. Данные ТЛМ концентрации ванкомицина в плазме крови пациента представлены в таблице 7.

Грамположительных бактерий в исследуемых локусах обнаружено не было. На фоне проводимой терапии клиничко-лабораторная и рентгенологическая картина пневмонии и сепсиса разрешились. К 15 сут СКФ увеличилась до 71 мл/мин/1,73 м², в связи с чем доза ванкомицина была увеличена до 1 г 2 раза/сут. При этом концентрация ванкомицина в плазме крови сохранялась в пределах целевых терапевтических значений. Пациент выписан из стационара.

Таблица 6. Динамика концентрации креатинина и ванкомицина в плазме крови пациента 3. при применении ванкомицина в дозе 1 г 2 раза/сут

Table 6. Changes in plasma creatinine and vancomycin levels in patient Z. receiving vancomycin twice a day at a dose of 1 g

Срок проведения терапевтического лекарственного мониторинга (сутки от начала введения ванкомицина) <i>Days of therapeutic drug monitoring (days from the start of vancomycin administration)</i>	Уровень креатинина, ммоль/л <i>Creatinine level, mmol/L</i>	Концентрация ванкомицина, мкг/мл <i>Vancomycin concentration, µg/mL</i>		AUC/МПК <i>AUC/MIC</i>
		через 1 ч <i>after 1 h</i>	через 7 ч <i>after 7 h</i>	
3	100	17,6	9,6	285
6	96	20,2	13,9	376

Примечание. AUC — площадь под фармакокинетической кривой ванкомицина; МПК — минимальная подавляющая концентрация препарата.

Note. AUC—area under the concentration–time curve of vancomycin; MIC—minimum inhibitory concentration of the medicinal product.

⁴ Гилберт Д., Меллеринг Р., Элиопулос Дж., Чемберс Г., ред. Антимикробная терапия по Джею Сэнфорду. М.: Гранат; 2013.

Таблица 7. Динамика изменения скорости клубочковой фильтрации и концентрации ванкомицина в плазме крови пациента Ш. при применении ванкомицина в дозе 1 г 1 раз в 3 сут

Table 7. Changes in the glomerular filtration rate and plasma vancomycin concentrations in patient Sh. receiving vancomycin once every 3 days at a dose of 1 g

Сутки проведения терапевтического лекарственного мониторинга (от начала введения ванкомицина) <i>Days of therapeutic drug monitoring (from the start of vancomycin administration)</i>	Скорость клубочковой фильтрации (расчет по формуле MDRD), мл/мин/1,73 м ² <i>Glomerular filtration rate (according to the MDRD equation), mL/min/1,73 m²</i>	Концентрация ванкомицина, мкг/мл <i>Vancomycin concentration, mg/mL</i>		AUC/МПК <i>AUC/MIC</i>
		через 1 ч <i>after 1 h</i>	через 7 ч <i>after 7 h</i>	
3	38	36,48	24,46	1193
4	50	21,80	14,89	118
11	49	20,83	11,60	340
15	71	35,50	17,20	538

Примечание. MDRD – исследование изменения диеты при заболеваниях почек (Modification of Diet in Renal Disease Study); AUC – площадь под фармакокинетической кривой ванкомицина; МПК – минимальная подавляющая концентрация препарата.

Note. MDRD – Modification of Diet in Renal Disease Study; AUC – area under the concentration–time curve of vancomycin; MIC – minimum inhibitory concentration of the medicinal product.

В представленном случае у пациента на фоне адекватной терапии сепсиса и улучшения клинических показателей нарастала СКФ, что позволило перейти на более интенсивную схему введения ванкомицина. При коррекции дозы ванкомицина ключевое значение имел ТЛМ.

Анализ результатов 4 случаев применения ТЛМ концентрации ванкомицина в плазме крови показал, что при назначении препарата по стандартной схеме его концентрация выходит за пределы терапевтического диапазона. Сходные результаты были получены в других исследованиях. Например, по данным H.M. Al-Dorzi и соавт. [6], применение ванкомицина сопровождалось очень высокой частотой ошибок при дозировании: доза препарата была корректной только у 22,1% пациентов, недостаточной – у 70,7%, передозировку наблюдали у 7,2%. При этом дозирование других антибиотиков (пиперацillin+тазобактам, меропенем, имипенем, цефтриаксон, ципрофлоксацин, колистин, гентамицин) осуществлялось надлежащим образом в более чем 70% случаев. Ошибочное дозирование ванкомицина наиболее часто отмечено у пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком, что связано с низкой СКФ при этих состояниях [6]. То есть необходим персонализированный подход к применению ванкомицина, учитывающий как результаты проведения ТЛМ концентрации препарата, так и функциональное состояние почек (как в начале терапии, так и его изменение на фоне антибиотикотерапии), а также наличие у пациента коморбидных состояний.

Выводы

1. Значительные различия концентрации ванкомицина в плазме крови пациентов с сепсисом при назначении препарата по стандартной схеме свидетельствуют о том, что существует необходимость в дополнительных способах персонализации лечения для достижения терапевтической концентрации препарата.

2. Применение ТЛМ ванкомицина в плазме крови в сочетании с контролем динамики биохимических показателей, отражающих функцию почек, позволяет контролировать безопасность его применения у пациентов с сепсисом, в том числе при нарушениях функции почек и на фоне сопутствующих заболеваний и состояний, а также своевременно корректировать дозу препарата для достижения высокого антимикробного эффекта и минимизации нефротоксического действия.

3. Своевременная коррекция дозы ванкомицина у коморбидных пациентов с сепсисом и нарушениями функции почек на основании контроля за СКФ и динамики содержания ванкомицина в плазме крови может способствовать снижению риска нефротоксичности при его применении, в том числе в сочетании с другими лекарственными средствами.

Исследования целесообразности применения ТЛМ для контроля эффективности и безопасности терапии ванкомицином, а также как инструмента персонализации при лечении пациентов в тяжелом состоянии будут продолжены.

Литература / References

1. van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(2):734–44. <https://doi.org/10.1128/AAC.01568-12>
2. King DW, Smith MA. Proliferative responses observed following vancomycin treatment in renal proximal tubule epithelial cells. *Toxicol In Vitro*. 2004;18(6):797–803. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2004.03.013>
3. Elyasi S, Khalili H, Hatamkhani S, Dashti-Khavidaki S. Prevention of vancomycin induced nephrotoxicity: a review of preclinical data. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(4):747–54. <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1406-3>
4. Ponce D, Zorzenon CDPF, Dos Santos NY, Teixeira UA, Balbi AL. Acute kidney injury in intensive care unit patients: a prospective study on incidence, risk factors and mortality. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2011;23(3):321–6. <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2011000300010>
5. Iwamoto T, Kagawa Y, Kojima M. Clinical efficacy of therapeutic drug monitoring in patients receiving vancomycin. *Biol Pharm Bull*. 2003;26(6):876–9. <https://doi.org/10.1248/bpb.26.876>
6. Al-Dorzi HM, Eissa AT, Al-Harbi SA, Aldabbagh T, Khan RM, Arabi YM. Antibiotic dosing errors in critically ill patients with severe sepsis or septic shock. In: 36th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine: Brussels, Belgium. 15–18 March 2016. *Crit Care*. 2016;20(Suppl 2):94. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1208-6>
7. Wong-Beringer A, Joo J, Tse E, Beringer P. Vancomycin-associated nephrotoxicity: a critical appraisal of risk with high-dose therapy. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;37(2):95–101. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.10.013>
8. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(9):1243–55. <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1259-9>
9. Shen WC, Chiang YC, Chen HY, Chen TH, Yu FL, Tang CH, Sue YM. Nephrotoxicity of vancomycin in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Nephrology (Carlton)*. 2011;16(8):697–703. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2011.01488.x>
10. Hall RG, Giuliano CA, Haase KK, Hazlewood KA, Frei CR, Forcade NA, et al. Empiric guideline-recommended weight-based vancomycin dosing and mortality in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2012;12(104):1–5. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-104>
11. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschaher JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis*. 2009;49(3):325–7. <https://doi.org/10.1086/600877>
12. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med*. 2006;166(19):2138–44. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.19.2138>
13. Murphy JE, Gillespie DE, Bateman CV. Predictability of vancomycin trough concentrations using seven approaches for estimating pharmacokinetic parameters. *Am J Health Syst Pharm*. 2006;63(23):2365–70. <https://doi.org/10.2146/ajhp060047>
14. Bosso JA, Nappi J, Rudisill C, Wellein M, Bookstaver PB, Swindler J, Mauldin PD. Relationship between vancomycin trough concentrations and nephrotoxicity: a prospective multicenter trial. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(12):5475–9. <https://doi.org/10.1128/AAC.00168-11>
15. Kalil AC, Murthy MH, Hermesen ED, Neto FK, Sun J, Rupp ME. Linezolid versus vancomycin or teicoplanin for nosocomial pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2010;38(9):1802–8. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181eb3b96>
16. Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, Micek ST, Kollef MH. A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Clin Ther*. 2007;29(6):1107–15. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.06.014>
17. Patel N, Pai MP, Rodvold KA, Lomaestro B, Drusano GL, Lodise TP. Vancomycin: we can't get there from here. *Clin Infect Dis*. 2011;52(8):969–74. <https://doi.org/10.1093/cid/cir078>
18. Костицына МА, Загородникова КА, Ряснянский ВЮ, Мурзина АА. Вариабельность концентраций ванкомицина у пациентов с сохранной функцией почек и с почечной недостаточностью при его применении в рутинной клинической практике. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2016;8(4):67–74. [Kostitsyna MA, Zagorodnikova KA, Rysnyanskiy VYu, Murzina AA. Variability of vancomycin concentrations in patients with normal renal function and renal failure measured in routine clinical practice. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova = Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2016;8(4):67–74 (In Russ.)]
19. Lodise TP, Patel N, Lomaestro BM, Rodvold KA, Drusano GL. Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2009;49(4):507–14. <https://doi.org/10.1086/600884>

20. Kullar R, Davis SL, Levine DP, Rybak MJ. Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. *Clin Infect Dis*. 2011;52(8):975–81. <https://doi.org/10.1093/cid/cir124>
21. Holmes NE, Turnidge JD, Munchhof WJ, Robinson JO, Korman TM, O'Sullivan MV, et al. Vancomycin AUC/MIC ratio and 30-day mortality in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(4):1654–63. <https://doi.org/10.1128/AAC.01485-12>
22. Holubar M, Meng L, Deresinski S. Bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: new therapeutic approaches. *Infect Dis Clin North Am*. 2016;30(2):491–507. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2016.02.009>
23. Álvarez R, López Cortés LE, Molina J, Cisneros JM, Pachón J. Optimizing the clinical use of vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(5):2601–9. <https://doi.org/10.1128/AAC.03147-14>
24. Jeffres MN. The whole price of vancomycin: toxicities, troughs, and time. *Drugs*. 2017;77(11):1143–54. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0764-7>

Вклад авторов. А.Б. Прокофьев – концепция и дизайн работы, сбор, анализ, интерпретация и критический пересмотр результатов работы и содержания рукописи, ответственность за все аспекты работы; С.А. Белков – сбор, анализ, интерпретация результатов, надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с достоверностью данных; Р.Е. Казаков – написание и редактирование рукописи, надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с целостностью всех частей статьи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; Н.Г. Бердникова – участие в разработке концепции работы, поиск и анализ данных литературы, анализ результатов, решение вопросов, связанных с достоверностью данных; Т.А. Родина – участие в разработке концепции и дизайна работы, анализ образцов методом ВЭЖХ-МС/МС; Е.С. Мельников – сбор и анализ данных литературы, анализ результатов, анализ образцов методом ВЭЖХ-МС/МС; А.А. Данько, Н.Е. Воронова, Р.З. Вафина и А.В. Завтонец – анализ медицинской документации и интерпретация данных; Д.В. Цыганко и Е.Ю. Демченкова – критический пересмотр содержания рукописи, решение вопросов, связанных с целостностью всех частей статьи.

Согласие пациентов. Получено информированное согласие пациентов (их законных представителей) на использование их медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в обезличенной форме в научных целях.

Благодарности. 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. А.Б. Прокофьев является членом редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Authors' contributions. Alexey B. Prokofiev—elaboration of the work concept and design, collection, analysis, interpretation and critical revision of the results of the work and the manuscript content, responsibility for all aspects of the work; Sergey A. Belkov—collection, analysis, and interpretation of the results, appropriate study and solution of issues related to data reliability; Ruslan E. Kazakov—writing and editing of the manuscript, appropriate study and solution of issues related to the integrity of the article, approval of the final version of the article for publication; Nadezhda G. Berdnikova—participation in elaboration of the study concept and design, search and analysis of literature data, analysis of the results, solution of issues related to data reliability; Tatiana A. Rodina—participation in elaboration of the study concept and design, HPLC-MS/MS analysis; Evgeny S. Melnikov—collection and analysis of literature data, analysis of the results, HPLC-MS/MS analysis; Andrei A. Danko, Natalia E. Voronova, Regina Z. Vafina and Alexander V. Zavtoniev—collection and analysis of medical records, interpretation of data; Dmitry V. Tsyganko and Elena Yu. Demchenkova—critical revision of the manuscript content, solution of issues related to the integrity of the article.

Informed consent. The patients (or their legally authorised representatives) gave informed consent for the anonymised use of their protected health information (diagnostic testing, treatment and observation results) for scientific purposes.

Acknowledgements. 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 public accounting No. 121022400082-4).

Conflict of interest. Alexey B. Prokofiev is a member of the Editorial Board of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

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

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

Белков Сергей Александрович, д-р мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5587-5918>

evgenol-cinc@mail.ru

Казаков Руслан Евгеньевич, канд. биол. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0802-4229>

kazakov@expmed.ru

Бердникова Надежда Георгиевна, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2036-7403>

berdnad@mail.ru

Родина Татьяна Александровна, канд. хим. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0528-3068>

rodina@expmed.ru

Мельников Евгений Сергеевич, канд. фарм. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8993-4808>

melnik11@list.ru

Данько Андрей Андреевич, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2963-5312>

andreida@mail.ru

Воронова Наталья Евгеньевна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9191-8893>

nataljavnva@rambler.ru

Вафина Регина Закировна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8910-0646>

v-reg.80@yandex.ru

Завтоньев Александр Валентинович.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5975-4072>

monkey_92@mail.ru

Цыганко Дмитрий Викторович.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2978-3371>

riverdrinking@mail.ru

Демченкова Елена Юрьевна, канд. фарм. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1972-4386>

demchenkova@expmed.ru

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

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

Sergey A. Belkov, Dr. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5587-5918>

evgenol-cinc@mail.ru

Ruslan E. Kazakov, Cand. Sci. (Biol.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0802-4229>

kazakov@expmed.ru

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2036-7403>

berdnad@mail.ru

Tatiana A. Rodina, Cand. Sci. (Chem.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0528-3068>

rodina@expmed.ru

Evgeny S. Melnikov, Cand. Sci. (Pharm.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8993-4808>

melnik11@list.ru

Andrei A. Danko, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2963-5312>

andreida@mail.ru

Natalia E. Voronova.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9191-8893>

nataljavnva@rambler.ru

Regina Z. Vafina.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8910-0646>

v-reg.80@yandex.ru

Alexander V. Zavtoniev.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5975-4072>

monkey_92@mail.ru

Dmitry V. Tsyganko.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2978-3371>

riverdrinking@mail.ru

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1972-4386>

demchenkova@expmed.ru

Статья поступила 12.10.2021

После доработки 01.04.2022

Принята к печати 08.06.2022

Article was received 12 October 2021

Revised 1 April 2022

Accepted for publication 8 June 2022

УДК 615.065:004.45

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-247>

Обзорная статья | Review



Автоматизированные информационные системы как новый подход к управлению рисками фармакотерапии при лечении эпилепсии

В.В. Архипов[✉], Н.И. Бурмистрова

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

✉ Контактное лицо: **Архипов Владимир Владимирович** arkhipov@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

Эпилепсия — распространенное социально значимое заболевание, и использование информационных систем и программного обеспечения для сопровождения пациентов с эпилепсией является перспективным направлением развития мобильной и электронной медицины. Цель работы: анализ данных о существующих информационных системах, устройствах и программных приложениях, используемых для сопровождения пациентов с эпилепсией и управления рисками фармакотерапии при лечении этого заболевания, и оценка перспектив разработки информационных систем для сопровождения пациентов с эпилепсией. Результаты расширенного поиска и систематизации данных литературы и информации сети Интернет свидетельствуют о высоком интересе к мобильному и электронному здравоохранению. Мобильные приложения для сопровождения пациентов с эпилепсией достаточно широко представлены среди инструментов электронного здравоохранения. Использование приложений позволяет осуществлять мониторинг припадков, фиксировать периодичность приема препаратов, получать консультации по неотложной помощи при припадке, коррекции схемы фармакотерапии и в целом способствует снижению рисков фармакотерапии антиконвульсантами, соблюдению пациентами комплаенса и повышению компетенций участников лечебного процесса. Проведенный анализ удобства и функциональности приложений Epilepsy Journal, Seizure Tracker, Helpilepsy, Seizure First Aide, разработчиками которых являются зарубежные компании, существенных различий не показал. Выявлены следующие недостатки указанных мобильных приложений: отсутствие русификации (за исключением Epilepsy Journal), возможности бесплатного использования без рекламы, использование не в полном объеме возможностей мобильных устройств по видеорегистрации и взаимодействию с геолокационными системами. Мировые тенденции в развитии мобильной медицины свидетельствуют об актуальности разработки отечественных программных продуктов для сопровождения пациентов с эпилепсией с учетом выявленных недостатков существующих зарубежных мобильных приложений.

Ключевые слова: эпилепсия; информационные системы; антиконвульсанты; нейросети; электронная медицина; мобильная медицина; мобильные приложения для здравоохранения

Для цитирования: Архипов В.В., Бурмистрова Н.И. Автоматизированные информационные системы как новый подход к управлению рисками фармакотерапии при лечении эпилепсии. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(2):151–160. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-247>

Automated Information Systems as a New Approach to Risk Management of Pharmacotherapy in the Treatment of Epilepsy

V.V. Arkhipov✉, N.I. Burmistrova

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Vladimir V. Arkhipov** arkhipov@expmed.ru

ABSTRACT

Epilepsy is a fairly common disease which challenges social life, therefore the use of information systems and software to support patients with epilepsy is a promising trend in electronic and mobile medicine. The aim of the study was to analyse data on the existing information systems, devices, and mobile applications used to support patients with epilepsy and control risks associated with pharmacotherapy, and to assess the prospects for the development of information systems to support patients with epilepsy. The results of an advanced search and systematisation of literature and Internet data suggest a high demand for mobile and e-health. Mobile applications for patients with epilepsy have a large share of e-health tools. The applications help to monitor seizures, record the frequency of taking medications, receive advice on emergency treatment of seizures, adjust the dosage regimen, and, in general, help to reduce the risks of anticonvulsant therapy, increase patient compliance and the competence of the participants in the treatment process. The analysis of the convenience and functionality of the foreign-produced mobile applications: Epilepsy Journal, Seizure Tracker, Helpilepsy, Seizure First Aide, did not reveal any significant differences between them. The following shortcomings of the mobile applications were identified: lack of Russian language support (except Epilepsy Journal), lack of advertisement blocking options in free applications, incomplete use of video recording capabilities and location-based systems. Global trends in the development of mobile medicine suggest the need for Russian-produced software that would address the identified shortcomings of the existing foreign applications and help support patients with epilepsy.

Key words: epilepsy; information systems; anticonvulsants; neural networks; electronic medicine; mobile medicine; mobile health applications

For citation: Arkhipov V.V., Burmistrova N.I. Automated information systems as a new approach to risk management of pharmacotherapy in the treatment of epilepsy. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(2):151–160. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-247>

Введение

Ведущей тенденцией в развитии современного здравоохранения становится внедрение ценностно-ориентированной модели оказания медицинской помощи. В соответствии с данной моделью оценка эффективности системы здравоохранения и ее финансирование основываются на достигнутых успехах в повышении качества жизни пациентов и уровне удовлетворения их потребностей [1].

Переход к персонализированной ценностно-ориентированной модели оказания медицинской помощи становится возможным только на основе внедрения новых информационных технологий, соответствующих новому технологическому

укладу [2]. В Российской Федерации (РФ) в настоящее время уже имеются базисные предпосылки для развития электронного здравоохранения. Разработана и внедрена Единая медицинская информационно-аналитическая система (ЕМИАС) города Москвы, которая является первым реализованным региональным сегментом единой государственной информационной системы здравоохранения РФ [2, 3]. ЕМИАС позволяет управлять потоками и осуществлять маршрутизацию нуждающихся в медицинской помощи, выписывать электронные рецепты, вести персонифицированный учет пациентов с социально значимыми заболеваниями. Внедрение этой системы способствовало повышению

качества и доступности медицинской помощи в государственных учреждениях здравоохранения г. Москвы.

Примером эффективного использования нейросетевых технологий можно считать разработанное в России программное обеспечение «Система нейросетевая Care Mentor AI для диагностики новой коронавирусной инфекции COVID-19 по данным компьютерной томографии»¹. Использование данного программного обеспечения позволяет при проведении большого объема исследований методом компьютерной томографии выявить специфические изменения, характерные для вирусной пневмонии.

В повседневной жизни наряду с персональными компьютерами широко используются разнообразные мобильные устройства: видеорекамеры, регистраторы, смартфоны, планшеты, часы, смарт-браслеты и фитнес-часы. Мобильные приложения для этих устройств становятся все более разнообразными и активно применяются для контроля артериального давления, уровня глюкозы в крови, пищевого поведения, физической нагрузки, измерения частоты сердечных сокращений, пульсоксиметрии, аудиометрии, отслеживания ритмов сна и бодрствования [4, 5].

Применение инструментов мобильной медицины для людей с судорожными припадками и их эквивалентами имеет большую медико-социальную значимость [6]. Многочисленные медико-социальные исследования, проведенные в США, Австралии, КНР среди пациентов и медицинских работников, показали, что использование приложений для мобильных телефонов обладает наибольшим потенциалом в развитии мобильной медицины [7–9]. Особенно актуально их применение для эффективного обеспечения контроля состояния и сопровождения лечения пациентов с эпилепсией [10–12].

Основным методом лечения эпилепсии является фармакотерапия, что предусматривает ежедневный прием противосудорожных препаратов (ПЭП) на протяжении длительного периода времени, часто — на протяжении всей жизни. Длительное лечение с применением одного или нескольких ПЭП существенно повышает риски нежелательных реакций, требует контроля дозировок, соблюдения приверженности и преемственности лечения. Использование специальных программ для мобильных устройств целесообразно для мониторинга состояния пациентов и его изменения на фоне

проводимой фармакотерапии ПЭП, для уточнения характера и частоты возникновения приступов, соблюдения пациентами комплаенса и режима дня [13–15]. Специализированные мобильные приложения уже нашли применение в США и Австралии [16, 17]. Эффективность их применения отражена в увеличении приверженности лечению, в облегчении поддержания дистанционного контроля за развитием приступов, что приобрело особую значимость в связи с пандемией COVID-19 [18–20]. Таким образом, разработка и внедрение новых мобильных устройств, информационных систем и программного обеспечения для сопровождения пациентов с эпилепсией являются перспективными направлениями развития электронной медицины.

Цель работы — анализ данных о существующих информационных системах, устройствах и программных приложениях, используемых для сопровождения пациентов с эпилепсией и управления рисками фармакотерапии при лечении этого заболевания, и оценка перспектив разработки информационных систем для сопровождения пациентов с эпилепсией.

Задачи исследования:

1) провести на основании данных из доступных источников литературы и сети Интернет анализ существующих информационных систем, устройств и программ для сопровождения пациентов с эпилепсией;

2) рассмотреть перспективы разработки отечественных программных продуктов для оценки эффективности и безопасности фармакотерапии ПЭП и возможностей их внедрения в отечественное здравоохранение.

На первом этапе исследования был проведен поиск информации в сети Интернет, базах данных PubMed®, Scopus, eLIBRARY.RU по применению существующих методов оценки эффективности и безопасности противосудорожных препаратов в РФ и за рубежом, а также об информационных системах для сопровождения пациентов с эпилепсией по следующим ключевым словам: «эпилепсия», «противосудорожные препараты», «информационные системы», «нейросети», «электронная медицина», «мобильная медицина», «программы и мобильные приложения для здравоохранения».

При вводе запроса в поисковую систему по ключевым словам на момент написания статьи было получено более 1 млн результатов поисковой выдачи, что свидетельствует о глобальном

¹ Регистрационное удостоверение на медицинское изделие РЗН 2021/14406.

интересе к нейросетям и проблемам мобильного (mHealth) и электронного (eHealth) здравоохранения. Данная проблематика была затронута в большинстве проанализированных публикаций и сообщений, при этом количество публикаций в отечественных изданиях значительно уступает зарубежным. Предварительный анализ результатов поисковой выдачи показал, что внедрение мобильной медицины позволяет осуществлять мониторинг состояния пациента, проводить диагностику, коррекцию терапии с использованием возможностей сети Интернет, стационарных и мобильных компьютерных устройств, а также сенсоров и датчиков, фиксированных непосредственно на пациенте, в комплексе со специализированными медицинскими приложениями и программами для получения, анализа и хранения информации. Для дальнейшего изучения были отобраны публикации, посвященные разработке и внедрению информационных систем, а также приложений для смартфонов для сопровождения пациентов с эпилепсией.

Информационные системы и устройства для сопровождения пациентов с эпилепсией

Проведенный информационный поиск позволил выявить следующие информационные системы, которые могут использовать пациенты с судорожными состояниями.

Программа ÉPI-TAVIE позволяет осуществлять специализированное веб-вмешательство, направленное на улучшение навыков самоконтроля. Пациентам с эпилепсией предлагается проконсультироваться с виртуальной медсестрой, которая рассказывает о принципах лечения эпилепсии и навыках, необходимых для контроля за течением заболевания. Степень усвоения навыков оценивается с помощью вопросника, состоящего из блоков об оказании первой помощи при судорожных приступах, оценки собственного состояния, удовлетворенности терапией, необходимости соблюдения режима приема препаратов. Отзывы пользователей свидетельствуют о пользе данной программы для повышения качества жизни при эпилепсии [21].

Программа MedWatch предназначена для медицинских работников, пациентов и потребителей и позволяет управлять рисками фармакотерапии. Создана на базе автоматизированной информационной системы (АИС) Управления по контролю за качеством

продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA), применяется для автоматизации отчетности о безопасности медицинских продуктов [22]. При помощи данной программы медицинские работники (включая фармацевтов) могут предоставить информацию о пациентах, у которых возникли нежелательные реакции, в том числе на фоне фармакотерапии ПЭП [23, 24]. Существует также программа самоуправления эпилепсией WebEase, которая помогает пациентам соблюдать режимы приема лекарственных препаратов, сна и бодрствования [25].

Среди существующих мобильных устройств можно отметить браслет-сигнализатор Empatica Embrace, который имеет несколько датчиков, позволяющих фиксировать эпилептический приступ по изменениям электропроводности кожи и изменению периодичности амплитуды мышечных сокращений. Искусственный интеллект использует алгоритм обнаружения приступа, а результаты обрабатываются при помощи специальной программы [26].

Отметим также программный алгоритм для картирования кортико-кортикальных связей, представляющих предполагаемые сети эпилепсии в головном мозге, который позволяет точнее определять локализацию нарушений и степень заболевания у пациентов [27].

Мобильные приложения для смартфонов для сопровождения пациентов с эпилепсией

Анализ мобильных приложений для смартфонов является частой практикой в сфере информационных технологий. Он может быть направлен либо на сравнение приложений между собой для выявления приложения, оптимального (по мнению автора) для конкретной группы пациентов, либо для описания характеристик какого-либо одного приложения. В частности, можно привести пример проведенного в 2018 г. обзора приложений для контроля эпилепсии в приложении Apple App Store с применением рейтинга Mobile App Rating Scale (MARS) [28].

В связи с тем что информационные системы и, в частности, мобильные приложения постоянно совершенствуются, необходимо актуализировать информацию о них путем проведения дополнительного обзора. В настоящее время самыми популярными платформами для смартфонов являются IOS и Android, поэтому анализ интерфейса и возможностей существующих

приложений для пациентов с эпилепсией был проведен параллельно на двух смартфонах с поддержкой данных операционных систем.

Для поиска и последующей установки приложения для смартфона на базе IOS в поисковой строке магазина приложений Apple App Store вводили ключевое слово «эпилепсия» на русском и «epilepsy» на английском языках. Для поиска и установки этих приложений на базе платформы Android в Google Play были проведены аналогичные действия. На момент написания статьи (начало 2021 г.) по поисковому запросу «эпилепсия» в русской транскрипции мобильные приложения обнаружены не были. Среди приложений, найденных по запросу «epilepsy», выделили четыре, отличающиеся объемом скачивания, но одинаково доступные для пользователей смартфонов на базе операционных систем IOS и Android: Epilepsy Journal² (50 000+ скачиваний), Seizure Tracker (название для IOS – Seizure Log³ (10 000+ скачиваний), Helpilepsy⁴ (5000+ скачиваний), Seizure First Aide⁵ (1000+ скачиваний). Производителями всех четырех приложений являются зарубежные компании. Информация о количестве скачиваний была получена с домашней страницы каждого приложения в сервисе Google Play.

Сопоставление набора возможностей и функций данных приложений для IOS и Android представлено в виде таблиц 1–4. Анализ приложений, представленных на платформах IOS и Android, проводили по следующим критериям: наличие русского языка, возможность быстрого сообщения о развитии приступа, возможность отправлять отчет лечащему врачу, доступность (платное или бесплатное для пользователей), дополнительные возможности. Таблицы расположены в порядке уменьшения количества скачиваний пользователями.

Приложение Epilepsy Journal (табл. 1) имеет достаточно продуманный интерфейс, характеризуется простотой использования. При возникновении приступа пациент нажимает на специальную кнопку. При этом автоматически включается таймер, предоставляются дата и время начала приступа. Есть возможность составить перечень препаратов для неотложной медицинской помощи, а также зарегистрировать время их фактического приема. Приложение имеет ряд возможностей для настройки вида кнопки записи о приступе и изменения внешнего вида темы. Можно выбрать тип приступа из имеющегося списка, возможную причину приступа, данные о предшествующей его развитию ауре,

Таблица 1. Возможности приложения Epilepsy Journal, представленного на платформах IOS и Android

Table 1. The Epilepsy Journal application features available on IOS and Android platforms

Возможности приложения <i>Application features</i>	IOS	Android
Доступность интерфейса на русском языке <i>Availability of the Russian-language interface</i>	Да <i>Yes</i>	Да <i>Yes</i>
Возможность нажатия кнопки «Запись приступа» при возникновении приступа <i>"Seizure Record" button</i>	Да <i>Yes</i>	Да <i>Yes</i>
Возможность отправить отчет врачу из приложения <i>Option for sharing a report with a physician right from the application</i>	Да <i>Yes</i>	Да <i>Yes</i>
Наличие рекламы / Возможность отключить рекламу <i>In-app advertising/advertisement blocking option</i>	Да / Да <i>Yes / Yes</i>	Да / Да <i>Yes / Yes</i>
Наличие раздела в интерфейсе для записи наименований принимаемых препаратов <i>A dedicated tab to record the drugs taken</i>	Да <i>Yes</i>	Да <i>Yes</i>
Возможность индивидуальной настройки интерфейса <i>User interface customisation options</i>	Да <i>Yes</i>	Да <i>Yes</i>
Оповещение близких пациента о приступе <i>Notification of the patient's relatives about a seizure</i>	Нет <i>No</i>	Нет <i>No</i>
Стоимость приложения <i>Application cost</i>	Бесплатно <i>Free</i>	Бесплатно <i>Free</i>

² <https://www.epilepsy-journal.com/>

³ <https://www.seizuretracker.com/>

⁴ <https://helpilepsy.com/>

⁵ <https://play.google.com/store/apps/details?id=org.epilepsyfoundationmn.seizureaide&hl=ru>

Таблица 2. Возможности приложения Seizure Tracker / Seizure Log, представленного на платформах IOS и Android**Table 2.** The Seizure Tracker/Seizure Log application features available on IOS and Android platforms

Возможности приложения <i>Application features</i>	IOS	Android
Доступность интерфейса на русском языке <i>Availability of the Russian-language interface</i>	Нет <i>No</i>	Нет <i>No</i>
Возможность нажатия кнопки «Запись приступа» при возникновении приступа <i>"Seizure Record" button</i>	Да <i>Yes</i>	Да <i>Yes</i>
Возможность отправить отчет врачу из приложения <i>Option for sharing a report with a physician right from the application</i>	Нет <i>No</i>	Нет <i>No</i>
Наличие рекламы <i>In-app advertising</i>	Нет <i>No</i>	Нет <i>No</i>
Наличие раздела в интерфейсе для записи наименований принимаемых препаратов <i>A dedicated tab to record the drugs taken</i>	Да <i>Yes</i>	Да <i>Yes</i>
Возможность индивидуальной настройки интерфейса <i>User interface customisation options</i>	Нет <i>No</i>	Нет <i>No</i>
Оповещение близких пациента о приступе <i>Notification of the patient's relatives about a seizure</i>	Нет <i>No</i>	Нет <i>No</i>
Стоимость приложения <i>Application cost</i>	Бесплатно <i>Free</i>	Бесплатно <i>Free</i>

Таблица 3. Возможности приложения Helpilepsy, представленного на платформах IOS и Android**Table 3.** The Helpilepsy application features available on IOS and Android platforms

Возможности приложения <i>Application features</i>	IOS	Android
Доступность интерфейса на русском языке <i>Availability of the Russian-language interface</i>	Нет <i>No</i>	Нет <i>No</i>
Возможность нажатия кнопки «Запись приступа» при возникновении приступа <i>"Seizure Record" button</i>	Нет <i>No</i>	Нет <i>No</i>
Возможность отправить отчет врачу из приложения <i>Option for sharing a report with a physician right from the application</i>	Да <i>Yes</i>	Да <i>Yes</i>
Наличие рекламы <i>In-app advertising</i>	Нет <i>No</i>	Нет <i>No</i>
Наличие раздела в интерфейсе для записи наименований принимаемых препаратов <i>A dedicated tab to record the drugs taken</i>	Да <i>Yes</i>	Да <i>Yes</i>
Возможность индивидуальной настройки интерфейса <i>User interface customisation options</i>	Нет <i>No</i>	Нет <i>No</i>
Оповещение близких пациента о приступе <i>Notification of the patient's relatives about a seizure</i>	Нет <i>No</i>	Нет <i>No</i>
Стоимость приложения <i>Application cost</i>	Бесплатно <i>Free</i>	Бесплатно <i>Free</i>

добавить сведения о месте, где приступ произошел. Предусмотрена возможность для размещения дополнительных заметок и примечаний. В приложении доступны графический анализ частоты приступов за определенный промежуток времени, возможность для записи наименований принимаемых препаратов и их дозировок, установка напоминаний об их применении

и о необходимости визита к врачу. Доступен выбор русского языка интерфейса.

Seizure Tracker (для IOS название Seizure Log) (табл. 2) – приложение с достаточно ограниченным функционалом. Отличительной особенностью данного приложения является возможность произвести видеозапись приступа и зафиксировать время его начала и окончания. Видео можно

Таблица 4. Возможности приложения Seizure First Aide, представленного на платформах IOS и Android**Table 4.** The Seizure First Aide application features available on IOS and Android platforms

Возможности приложения <i>Application features</i>	IOS	Android
Доступность интерфейса на русском языке <i>Availability of the Russian-language interface</i>	Нет <i>No</i>	Нет <i>No</i>
Возможность нажатия кнопки «запись приступа» при возникновении приступа <i>"Seizure Record" button</i>	Да <i>Yes</i>	Да <i>Yes</i>
Возможность отправить отчет врачу из приложения <i>Option for sharing a report with a physician right from the application</i>	Нет <i>No</i>	Нет <i>No</i>
Наличие рекламы <i>In-app advertising</i>	Нет <i>No</i>	Нет <i>No</i>
Наличие раздела в интерфейсе для записи наименований принимаемых препаратов <i>A dedicated tab to record the drugs taken</i>	Нет <i>No</i>	Нет <i>No</i>
Возможность индивидуальной настройки интерфейса <i>User interface customisation options</i>	Нет <i>No</i>	Нет <i>No</i>
Оповещение близких пациента о приступе <i>Notification of the patient's relatives about a seizure</i>	Нет <i>No</i>	Нет <i>No</i>
Стоимость приложения <i>Application cost</i>	Бесплатно <i>Free</i>	Бесплатно <i>Free</i>

синхронизировать с учетной записью пользователя на специализированном сайте приложения и оперативно отправить врачу. Есть возможность дополнить сообщение личными комментариями об особенностях приступа. Отсутствует возможность выбора русского языка интерфейса. Из-за ограниченных возможностей данного приложения его применение при проведении клинических исследований нецелесообразно.

Приложение Helpilepsy (табл. 3) имеет удобный интерфейс. Отдельная кнопка для экстренного нажатия при приступе в интерфейсе не предусмотрена, но есть возможность аудио- и видеозаписи приступа. При добавлении информации о приступе автоматически фиксируется время, которое можно впоследствии откорректировать. Интерфейс предусматривает выбор типа припадков, времени их продолжительности, позволяет внести информацию о способствующих возникновению приступа триггерах и реакциях, имевших место по окончании приступа.

Приложение позиционирует себя как ежедневник, в который можно внести данные об изменении в состоянии пациента, особенностях протекания приступов, состоянии после их завершения. Предусмотрен блок для записи наименований принимаемых препаратов, фиксации данных о сменах их дозировки, побочных реакциях, а также возможность установки напоминания о времени приема препаратов. Есть возможность

сделать запись о предстоящей встрече с лечащим врачом, а также установить напоминание о плановых визитах. Пользователь может ежедневно делать заметки о настроении, качестве сна. Предусмотрена возможность направления врачу данных из приложения и их дистанционного просмотра (при предоставлении доступа к ним пациентом). Отсутствует возможность выбора русского языка интерфейса. Возможно применение данного приложения в клинической практике в качестве дополнительного инструмента при оценке рисков фармакотерапии ПЭП.

Приложение Seizure First Aide (табл. 4) состоит из двух блоков, которые размещены на главной странице приложения. Первый блок – информационный, в нем описаны принципы оказания первой помощи при судорожном припадке, представлены видеоролики о пяти наиболее часто встречающихся видах приступов. Второй блок предназначен для быстрого сообщения о развитии приступа, в нем имеется виртуальная кнопка вызова скорой помощи при возникновении припадков и кнопка звонка на горячую линию для получения экстренной консультации. Отсутствует возможность выбора русского языка интерфейса. Данное приложение имеет скорее информационный, вспомогательный характер, и поэтому его применение в клинических исследованиях ограничено.

Проведенный обзор представленных приложений свидетельствует о востребованности

таких программных продуктов среди пациентов, а также о важности их внедрения в клиническую практику. Лечение эпилепсии — длительный процесс, включающий контроль фармакотерапии, соблюдения приверженности и преемственности лечения, соответственно, разработка отечественных информационных систем с учетом современных информационных технологий для повышения качества жизни пациентов представляется актуальной задачей.

Заключение

Проведенные авторами расширенный поиск, систематизация и анализ информации о достижениях современных информационных технологий и международном опыте применения информационных систем, устройств и мобильных приложений в области сопровождения пациентов с эпилепсией показали, что их использование позволяет обеспечить динамический мониторинг приступов и рисков фармакотерапии при эпилепсии. Мобильные приложения для сопровождения пациентов с эпилепсией представлены в магазинах приложений App Store и Google Play и могут быть установлены на мобильных устройствах на платформах IOS и Android. При анализе удобства и функциональности приложений Epilepsy Journal, Seizure Tracker (название для IOS — Seizure Log), Helpilepsy, Seizure First Aide для смартфонов с разными операционными системами существенных различий выявлено не было. Показано, что применение пациентами с эпилепсией мобильных приложений позволяет

осуществлять мониторинг приступов и передавать сообщения об их развитии, вести записи наименований принимаемых препаратов, получать консультативную помощь по коррекции фармакотерапии, что способствует соблюдению комплаенса, снижает риски терапии антиконвульсантами, а также повышает компетенции пациентов и других участников лечебного процесса. Выявленными недостатками данных приложений являются: отсутствие русификации (за исключением Epilepsy Journal), большой объем рекламных материалов, использование не в полном объеме возможностей мобильных устройств по видеорегистрации и взаимодействию с геолокационными системами, ограниченные функциональные возможности использования указанных приложений при проведении клинических исследований.

На момент написания статьи на рынке отечественных программных продуктов наблюдается дефицит информационных систем и мобильных приложений для сопровождения пациентов с эпилепсией и управления рисками фармакотерапии при этом заболевании. Полученные в исследовании данные свидетельствуют о целесообразности разработки качественных отечественных программных продуктов в этой области с учетом выявленных недостатков представленных зарубежных мобильных приложений. Внедрение достижений мобильной медицины в практику отечественного здравоохранения будет способствовать повышению лекарственной безопасности и в целом улучшению качества жизни пациентов с эпилепсией.

Литература / References

1. Porter ME, Heppelmann JE. How smart, connected products are transforming competition. *Harv Bus Rev*. 2014;92(11):64–88.
2. Меньшиков СМ, Клименко ЛА. *Длинные волны в экономике: Когда общество меняет кожу*. 2-е изд. М.: ЛЕНАНД; 2014. [Menshikov SM, Klimenko LA. *Long Waves in the Economy: When Society Changes Its Skin*. 2nd ed. Moscow: LENAND; 2014 (In Russ.)]
3. Журавлева МВ, Кукес ВГ, Прокофьев АБ, Архипов ВВ, Олефир ЮВ, Сереброва СЮ и др. Эффективность и безопасность применения лекарственных средств: значение и возможности клинической фармакологии. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2015;2:20–4. [Zhuravleva MV, Kukes VG, Prokofiev AB, Arkhipov VV, Olefir YuV, Serebrova SYu, et al. Efficacy and safety of medicines: the value and opportunities of clinical pharmacology. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2015;2:20–4 (In Russ.)]
4. Hilliard ME, Hahn A, Ridge AK, Eakin MN, Riekert KA. User preferences and design recommendations for an mHealth app to promote cystic fibrosis self-management. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2014;2(4):e44. <https://doi.org/10.2196/mhealth.3599>
5. Liu X, Wang R, Zhou D, Hong Z. Feasibility and acceptability of smartphone applications for seizure self-management in China: Questionnaire study among people with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2016;55:57–61. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.11.024>
6. Leenen LAM, Wijnen BFM, de Kinderen RJA, van Heugten CM, Evers SMAA, Majoie MHJM. Are people with epilepsy using eHealth-tools? *Epilepsy Behav*. 2016;64(Pt A):268–72. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.08.007>

7. Lorig KR, Holman H. Self-management education: history, definition, outcomes, and mechanisms. *Ann Behav Med.* 2003;26(1):1–7. https://doi.org/10.1207/s15324796abm2601_01
8. Arnhold M, Quade M, Kirch W. Mobile applications for diabetics: a systematic review and expert-based usability evaluation considering the special requirements of diabetes patients age 50 years or older. *J Med Internet Res.* 2014;16(4):e104. <https://doi.org/10.2196/jmir.2968>
9. Kumar N, Khunger M, Gupta A, Garg N. A content analysis of smartphone-based applications for hypertension management. *J Am Soc Hypertens.* 2015;9(2):130–6. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2014.12.001>
10. Goh G, Tan NC, Malhotra R, Padmanabhan U, Barbier S, Allen JC, et al. Short-term trajectories of use of a caloric-monitoring mobile phone app among patients with type 2 diabetes mellitus in a primary care setting. *J Med Internet Res.* 2015;17(2):e33. <https://doi.org/10.2196/jmir.3938>
11. Elger CE, Hoppe C. Diagnostic challenges in epilepsy: seizure under-reporting and seizure detection. *Lancet Neurol.* 2018;17(3): 279–88. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30038-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30038-3)
12. Kusmakar S, Member S, Karmakar CK, Yan B, Brien TJO, Muthuganapathy R, et al. Automated detection of convulsive seizures using a wearable accelerometer device. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2019;66(2):421–32. <https://doi.org/10.1109/tbme.2018.2845865>
13. Ouwens M, van der Burg S, Faber M, van der Weijden T. *Shared decision making and self-management.* Nijmegen; Scientific Institute for Quality of Healthcare; 2012.
14. Groenewegen A, Tofighy A, Ryvlin P, Steinhoff BJ, Dedeken P. Measures for improving treatment outcomes for patients with epilepsy – results from a large multinational patient-physician survey. *Epilepsy Behav.* 2014;34:58–67. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.02.033>
15. Barlow J, Wright C, Sheasby J, Turner A, Hainsworth J. Self-management approaches for people with chronic conditions: a review. *Patient Educ Couns.* 2002;48(2):177–87. [https://doi.org/10.1016/s0738-3991\(02\)00032-0](https://doi.org/10.1016/s0738-3991(02)00032-0)
16. Pandher PS, Bhullar KK. Smartphone applications for seizure management. *Health Informatics J.* 2016;22(2):209–20. <https://doi.org/10.1177/1460458214540906>
17. Le S, Shafer PO, Bartfeld E, Fisher RS. An online diary for tracking epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2011;22(4):705–9. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.08.035>
18. Paschal AM, Rush SE, Sadler T. Factors associated with medication adherence in patients with epilepsy and recommendations for improvement. *Epilepsy Behav.* 2014;31:346–50. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.10.002>
19. Маслова НН, Скоробогатова ВА. Комплаенс в эпилептологии: современный взгляд на проблему и стратегии ее оптимизации. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2020;12(1):74–81. [Maslova NN, Skorobogatova VA. Compliance in epileptology: a modern view of the problem and strategies for its optimization. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* 2020;12(1):74–81 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2020.12.1.74-81>
20. Miller WR, Von Gaudecker J, Tanner A, Buelow JM. Epilepsy self-management during a pandemic: experiences of people with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2020;111:107238. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107238>
21. Côté J, Beaudet L, Auger P, Rouleau G, Chicoine G, Léger V, et al. Evaluation of a web-based virtual nursing intervention to support self-management among adults with epilepsy: a mixed-methods study. *Epilepsy Behav.* 2021;114(Pt A):107581. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107581>
22. Craigle V. MedWatch: the FDA safety information and adverse event reporting program. *J Med Libr Assoc.* 2007;95(2):224–5. <https://doi.org/10.3163/1536-5050.95.2.224>
23. Fei Y, Shi R, Song Z, Wu J. Metabolic control of epilepsy: a promising therapeutic target for epilepsy. *Front Neurol.* 2020;11:592514. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.592514>
24. Белоусова ЕД. Влияние антиэпилептических препаратов на когнитивные функции: в фокусе — перампанел. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2016;8(3):6–10. [Belousova ED. Impact of antiepileptic drugs on cognitive functions: focus on perampanel. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* 2016;8(3):6–10 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2016.8.3.006-010>
25. Dilorio C, Bamps I, Walker R, Escoffery C. Results of a research study evaluating Web-Ease, an online epilepsy self-management program. *Epilepsy Behav.* 2011;22(3):469–74. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.07.030>
26. Regalia G, Onorati F, Lai M, Caborni C, Picard RW. Multimodal wrist-worn devices for seizure detection and advancing research: Focus on the Empatica wristbands. *Epilepsy Res.* 2019;153:79–82. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2019.02.007>
27. Neal EG, Maciver S, Vale FL. Multimodal, noninvasive seizure network mapping software: a novel tool for pre-operative epilepsy evaluation. *Epilepsy Behav.* 2018;81:25–32. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.01.033>
28. Escoffery C, McGee R, Bidwell J, Sims C, Thropp EK, Frazier C, Mynatt ED. A review of mobile apps for epilepsy self-management. *Epilepsy Behav.* 2018;81:62–9. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.12.010>

Вклад авторов. В.В. Архипов — поиск и анализ данных литературы, анализ и критический пересмотр содержания и результатов работы, утверждение окончательной версии рукописи для публикации, написание и редактирование текста рукописи; Н.И. Бурмистрова — концепция и дизайн исследования, поиск и анализ данных литературы, интерпретация результатов исследования, написание и редактирование текста рукописи.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

Конфликт интересов. В.В. Архипов является членом редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии», Н.И. Бурмистрова заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Authors' contributions. Vladimir V. Arkhipov—search, collection, and analysis of literature data, analysis and revision of the paper contents and the study results, approval of the final version of the paper for publication, writing and editing of the text; Nataliia I. Burmistrova—elaboration of the study concept and design, search, collection, and analysis of literature data, interpretation of the study results, writing and editing of the text.

Acknowledgements. 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 public accounting No. 121021800098-4).

Conflict of interest. Vladimir V. Arkhipov is a member of the Editorial Board of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy*, Nataliia I. Burmistrova declares no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Об авторах / Authors

Архипов Владимир Владимирович, д-р мед. наук, доцент.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1441-3418>

arkhipov@expmed.ru

Бурмистрова Наталия Игоревна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9182-6307>

zykova@expmed.ru

Vladimir V. Arkhipov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1441-3418>

arkhipov@expmed.ru

Nataliia I. Burmistrova.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9182-6307>

zykova@expmed.ru

Статья поступила 04.10.2021

После доработки 17.11.2021

Принята к печати 11.03.2022

Online first 15.04.2022

Article was received 4 October 2021

Revised 17 November 2021

Accepted for publication 11 March 2022

Online first 15 April 2022

УДК 616.381-003.217:616.36-004-08
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-161-175>

Обзорная статья | Review



Эффективность и безопасность лечения асцита при циррозе печени

Г.А. Игнатенко¹, Т.Е. Куглер^{1,✉}, Г.Г. Тарадин^{1,2}, И.В. Ракитская¹, А.А. Калуга¹

¹ Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», пр. Ильича, д. 16, Донецк, 283003, Донецкая Народная Республика

² Государственное учреждение «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака», Ленинский пр., д. 47, Донецк, 283045, Донецкая Народная Республика

✉ Контактное лицо: Куглер Татьяна Евгеньевна kugler2@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цирроз печени — одна из основных проблем здравоохранения во всем мире, и асцит часто является его первым и основным проявлением. Несмотря на достижения современной гепатологии, наличие асцита ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и высокой летальностью. Цель работы: анализ данных об эффективности и безопасности методов лечения асцита с учетом патофизиологических особенностей заболевания. Результаты анализа данных научной литературы и зарубежных рекомендаций по лечению асцита показали, что для лечения асцита при циррозе печени применяют медикаментозные и хирургические способы лечения, которые затрагивают основные патогенетические звенья развития этого состояния. Лечение неосложненного асцита зависит от степени тяжести его клинических проявлений: асцит 1-й степени не требует лечения, терапия асцита 2–3-й степени направлена на уменьшение потребления натрия и стимуляцию его выведения с помощью диуретиков. Эффект диуретиков следует оценивать при помощи ежедневного контроля массы тела. Для того чтобы избежать серьезных нарушений электролитного баланса и снизить риск острого повреждения почек на фоне фармакотерапии диуретиками, необходимо проведение тщательного мониторинга уровней креатинина и электролитов в сыворотке крови. Дополнительным фармакологическим инструментом для увеличения диуреза является применение вазоконстрикторов. Парацентез с удалением большого объема жидкости — метод выбора для лечения пациентов с асцитом 3-й степени и при рефрактерном асците. Выявлено, что наиболее опасным последствием парацентеза является циркуляторная дисфункция, для предотвращения которой объем удаляемой жидкости следует ограничить (5–6 л за одну процедуру) и использовать плазмозаменители. При неэффективности парацентеза следует рассмотреть возможность применения новых малоинвазивных методов лечения: трансюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования и автоматической низкотоковой системы удаления асцитической жидкости. Учитывая неблагоприятный прогноз, все пациенты с рефрактерным асцитом должны рассматриваться как кандидаты на трансплантацию печени, которая в настоящее время является единственным эффективным методом лечения. Индивидуализированный подход к выбору метода лечения асцита при циррозе и дальнейшее изучение способов снижения частоты побочных эффектов медикаментозных и малоинвазивных хирургических методов лечения позволят повысить эффективность и безопасность терапии.

Ключевые слова: цирроз печени; асцит; диуретики; нежелательные реакции; парацентез; трансплантация печени; трансюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование; ALFA-помпа

Для цитирования: Игнатенко Г.А., Куглер Т.Е., Тарадин Г.Г., Ракитская И.В., Калуга А.А. Эффективность и безопасность лечения асцита при циррозе печени. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(2):161–175. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-161-175>

© Г.А. Игнатенко, Т.Е. Куглер, Г.Г. Тарадин, И.В. Ракитская, А.А. Калуга, 2022

Efficacy and Safety of Ascites Treatment in Liver Cirrhosis

G.A. Ignatenko¹, T.E. Kugler^{1,✉}, G.G. Taradin^{1,2}, I.V. Rakitskaya¹, A.A. Kaluga¹

¹ M. Gorky Donetsk National Medical University,
16, Illich Ave, Donetsk 283001, Donetsk People's Republic

² V.K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery,
47, Leninsky Ave, Donetsk 283045, Donetsk People's Republic

✉ Corresponding author: Tatyana E. Kugler kugler2@mail.ru

ABSTRACT

Cirrhosis is one of the major health problems worldwide; and ascites is often its first and foremost manifestation. Despite the advances in modern hepatology, the presence of ascites is associated with a poor prognosis and high mortality. The aim of the study was to analyse data on the efficacy and safety of ascites treatment options, taking into account the pathophysiology of the condition. The analysis of literature and international guidelines on ascites management showed that cirrhotic ascites is treated with medication or surgery that interfere with pathogenetic mechanisms underlying the condition. Treatment of uncomplicated ascites depends on the severity of clinical manifestations. Patients with grade 1 ascites do not require treatment. Therapy for grade 2–3 ascites is aimed at reducing sodium intake and promoting its excretion with diuretics. The effect of diuretics should be assessed by daily monitoring of body weight. Close monitoring of serum creatinine and electrolyte levels is necessary to avoid severe electrolyte imbalance and mitigate the risk of diuretic-associated acute kidney injury. Another medical option to increase diuresis is the use of vasoconstrictors. Large volume paracentesis is the treatment of choice for patients with grade 3 ascites and refractory ascites. The most dangerous complication of paracentesis is circulatory dysfunction, which is prevented by limiting the volume of fluid removed to 5–6 liters per procedure and using plasma substitutes. If paracentesis is ineffective, new minimally invasive methods of treatment should be considered: transjugular intrahepatic portosystemic shunting and automated low-flow ascitic fluid removal system. However, given the poor prognosis, all patients with refractory ascites should be considered candidates for liver transplantation, which is currently the only effective treatment. The efficacy and safety of therapy may be enhanced by a personalised approach to choosing the treatment for ascites in cirrhosis, as well as further investigation of means to mitigate adverse reactions to medication and minimally invasive surgery.

Key words: liver cirrhosis; ascites; diuretics; paracentesis; liver transplantation; adverse reactions; transjugular intrahepatic portosystemic shunt; Alfapump

For citation: Ignatenko G.A., Kugler T.E., Taradin G.G., Rakitskaya I.V., Kaluga A.A. Efficacy and safety of ascites treatment in liver cirrhosis. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(2):161–175. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-161-175>

Введение

Заболевания гепатобилиарной системы представляют одну из важнейших проблем клинической гастроэнтерологии. Неуклонный рост распространенности вирусных гепатитов, алкогольной болезни печени и неалкогольной жировой болезни печени приводит к неизбежному увеличению уровня заболеваемости циррозом печени (ЦП) [1–4]. Асцит является наиболее частым осложнением ЦП, ежегодно развивающимся у 5–10% пациентов [5]. Он ассоциируется с заметным ухудшением качества жизни, риском развития спонтанного бактериального перитонита (СБП), гепаторенального синдрома (ГРС)

и существенным снижением выживаемости пациентов [3]. К наиболее надежным факторам прогнозирования неблагоприятного прогноза при развитии асцита относятся гипонатриемия, низкое артериальное давление (АД), повышенный уровень креатинина в сыворотке крови и низкий уровень натрия в моче [2].

Консервативные и хирургические методы лечения асцита имеют ряд ограничений, таких как резистентность к проводимой терапии, осложнения и противопоказания к применению. Кроме этого, технологическая сложность и стоимость некоторых подходов (например, трансплантации печени) ограничивает их использование в широкой терапевтической практике.

Цель работы — анализ данных об эффективности и безопасности различных методов лечения асцита с учетом патофизиологических особенностей заболевания.

Определение

Асцит определяется как патологическое скопление более 25 мл жидкости в брюшной полости. В 75% случаев асцит обусловлен ЦП [6], реже — злокачественными новообразованиями (10%), застойной сердечной недостаточностью (3%), туберкулезом (2%) или панкреатитом (1%) [7]. Развитие асцита, независимо от его причины, имеет важное прогностическое значение, так как ассоциируется с высокой летальностью (50% летальность в течение 2 лет у пациентов с алкогольным ЦП, 50% летальность в течение 5 лет у пациентов с ЦП вирусного генеза, 80% летальность пациентов с фульминантным гепатитом, продолжительность жизни пациентов с асцитом вследствие злокачественных новообразований определяется несколькими неделями) [8].

Классификация

В настоящее время выделяют неосложненный и осложненный асцит. Для оценки степени выраженности неосложненного асцита используют классификацию, представленную в рекомендациях Европейской ассоциации по изучению болезней печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) [2] (табл. 1).

По определению Международного клуба по изучению асцита (International Ascites Club), асцит, который не может быть устранен или быстро рецидивирует после парацентеза с удалением большого количества жидкости, несмотря на проведение оптимальной диуретической

терапии, обозначают как рефрактерный (резистентный) (РА). Наличие РА ассоциируется с развитием/усугублением артериальной гипотензии, гипонатриемии, ГПС и плохим прогнозом (выживаемость больных обычно не более 36 мес.) [3]. В 1996 г. Международный клуб по изучению асцита разделил пациентов с РА на две подгруппы [5]: асцит, резистентный к интенсивной терапии диуретиками (спиронолактон 400 мг/сут, фуросемид 160 мг/сут в течение не менее 1 нед. и диета с ограничением соли менее 5,2 г/сут), и асцит, не контролируемый диуретиками (асцит, который невозможно устранить или предотвратить ранний рецидив из-за развития осложнений диуретической терапии, которые ограничивают их применение).

В 2003 г. были предложены следующие критерии диагностики РА [9].

1. Длительность терапии: пациенты получают максимальные дозы диуретиков (спиронолактон 400 мг/сут и фуросемид 160 мг/сут) в течение не менее недели на фоне ограничения приема соли менее 5,2 г/сут.

2. Недостаточный ответ на диуретики: среднее снижение массы тела менее 0,8 кг в течение 4 сут + количество натрия, выделяемое почками, меньше поступающего.

3. Ранний рецидив асцита: рецидив асцита 2-й или 3-й степени в течение 4 нед. после начала лечения.

4. Развитие осложнений, индуцированных применением диуретической терапии: печеночная энцефалопатия, повышение уровня сывороточного креатинина на 100% до значений >180 мкмоль/л, гипонатриемия (снижение уровня натрия в сыворотке крови более чем на 10 ммоль/л или уровень натрия <125 ммоль/л),

Таблица 1. Классификация неосложненного асцита и стратегия его лечения [2]

Table 1. Grading of uncomplicated ascites and suggested treatment [2]

Степень асцита <i>Grade of ascites</i>	Определение <i>Definition</i>	Лечение <i>Treatment</i>
1	Легкий асцит, определяемый только с помощью ультразвукового исследования <i>Mild ascites only detectable by ultrasound</i>	Не требует лечения <i>No treatment</i>
2	Умеренный асцит, который проявляется небольшим симметричным увеличением живота <i>Moderate ascites evident by moderate symmetrical abdominal distension</i>	Ограничение потребления соли и диуретическая терапия <i>Restriction of sodium intake and diuretics</i>
3	Большой, напряженный асцит с выраженным увеличением живота <i>Large or gross ascites with marked abdominal distension</i>	Парацентез с удалением большого объема жидкости и последующим ограничением потребления соли и диуретическая терапия <i>Large-volume paracentesis followed by restriction of sodium intake and diuretics</i>

гипокалиемия или гиперкалиемия (содержание калия в крови <3 или >6 ммоль/л).

Патофизиологические аспекты

В течение многих лет ведущей теорией развития асцита была гипотеза системной артериальной вазодилатации, согласно которой структурные изменения в архитектуре печени приводят к увеличению внутрипеченочного сосудистого сопротивления. В результате повышения венозного давления увеличивается капиллярное гидростатическое давление, что приводит к транссудации жидкости в интерстициальное пространство. Кроме того, возникшая портальная гипертензия (ПГ) приводит к выработке вазоактивных веществ, наиболее важным из которых является оксид азота, следствием чего является спланхическая вазодилатация. Из-за обструкции портального кровотока некоторые вазодилататоры передаются в системный кровоток через портосистемные шунты. Последующее снижение АД фиксируется барорецепторами, что в качестве компенсаторного механизма вызывает активацию эндогенных сосудосуживающих систем — симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также выработки антидиуретического гормона. Однако при этом не наступает нормализация внутрипортального давления, а развивается гипердинамическое состояние как внутрипеченочного, так и системного кровотока с увеличением сердечного выброса, снижением периферического сосудистого сопротивления, приводящее к снижению эффективного артериального объема крови. Поскольку системная артериальная вазодилатация прогрессирует по мере развития заболевания, сердечный выброс не может увеличиваться дальше и АД начинает снижаться, что приводит к увеличению задержки натрия и воды, действуя вышеупомянутые сосудосуживающие системы. Продолжающаяся активация этих систем приводит к почечной вазоконстрикции. Возникающая в результате почечная дисфункция, наблюдаемая у пациентов с ЦП, известна как ГРС [3, 10–17].

М. Bernadі и соавт. [16] предположили, что системное воспаление также может играть важную роль в развитии асцита и других осложнений ПГ. Основным механизмом, приводящим к системному воспалению при прогрессирующем ЦП в отсутствие активной бактериальной инфекции, является транслокация бактерий из просвета кишечника в брыжеечные лимфатические узлы

и другие органы и ткани [10, 17]. Бактериальные продукты или молекулярные структуры, связанные с патогенами, взаимодействуют с соответствующими рецепторами и способствуют образованию и высвобождению провоспалительных цитокинов. В частности, было показано, что уровни провоспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ)-6, фактор некроза опухоли-альфа, ИЛ-7, ИЛ-5, ИЛ-12) и хемоаттрактантных элементов повышены при ЦП в сравнении со здоровыми людьми и увеличиваются по мере прогрессирования цирроза [18]. Высвобождение провоспалительных цитокинов и последующий воспалительный ответ усиливают выработку оксида азота, тем самым усугубляя существующую системную вазодилатацию [16]. М. Mandorfer и соавт. [19] показали, что повышение уровня С-реактивного белка на 10 мг/л ассоциировано с увеличением риска смерти на 53% у пациентов с выраженной ПГ.

Диагностика

Важным этапом в диагностике асцита является установление этиологии основного заболевания, приведшего к развитию ЦП [2]. Обследование больного с асцитом должно включать физикальный осмотр, общеклинические исследования крови и мочи, лабораторную оценку функции печени и почек, электролитов крови, проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости, фиброгастродуоденоскопии и парацентеза с обязательным анализом асцитической жидкости (АЖ) [2, 3]. При биохимическом исследовании в АЖ обычно определяют уровни общего белка, альбумина, глюкозы, амилазы, лактатдегидрогеназы, триглицеридов. Всем пациентам необходимо выполнять посев АЖ на стерильность. Для исследования на аэробную и анаэробную культуру АЖ следует немедленно поместить во флаконы с питательной средой и отправить в лабораторию. Во многих исследованиях установлено, что немедленный посев на гемокультуру позволяет идентифицировать микроорганизм в 72–90% случаев СБП [1]. Когда диагноз ЦП не является клинически очевидным, асцит вследствие ПГ можно легко дифференцировать от других с помощью сывороточно-асцитического альбуминового градиента. Если этот показатель ≥ 11 г/л, асцит является следствием ПГ с вероятностью 97% [2]. Определение общей концентрации белка в АЖ необходимо для установления риска развития СБП, поскольку у пациентов с концентрацией белка <15 г/л повышен

риск СБП и им требуется назначение антибиотикотерапии в качестве профилактической меры [2]. Для исключения СБП необходим также подсчет нейтрофилов. Диагностическим критерием СБП является содержание нейтрофилов в АЖ >250 клеток/ мм^3 ($0,25 \times 10^9/\text{л}$) [20].

Лечение

Согласно рекомендациям EASL 2010 г. [2], лечение неосложненного асцита зависит от степени тяжести его клинических проявлений (табл. 1). Поскольку у пациентов с асцитом 2–3-й степени наблюдается задержка натрия, терапия направлена на уменьшение его потребления и стимуляцию выведения с помощью диуретиков. Потребление натрия следует снизить до 80–120 ммоль/сут, что соответствует 4,6–6,9 г соли/сут. Более строгие ограничения нежелательны, так как могут привести к снижению суточной нормы калорий, что негативно отразится на состоянии пациента [2, 10, 17]. Парацентез с удалением большого объема жидкости — метод выбора для лечения пациентов с асцитом 3-й степени. Целью терапии является достаточная мобилизация жидкости из брюшной полости, предотвращение рецидива асцита, улучшение качества жизни пациента и увеличение выживаемости, в том числе путем применения препаратов, влияющих на патогенетические звенья асцита.

Для лечения РА используют такие подходы, как парацентез с удалением большого объема жидкости, трансъюгулярное внутривенное портосистемное шунтирование (transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS), назначение вазоконстрикторов, улучшающих эффективность диуретической терапии, использование автоматической низкопоточковой системы удаления асцитической жидкости (ALFApump). Однако, учитывая неблагоприятный прогноз, все пациенты с РА должны рассматриваться как кандидаты на трансплантацию печени, которая в настоящее время является единственным эффективным методом лечения [2, 10, 21, 22].

Диуретики

Диуретики занимают главное место в лечении пациентов с асцитом. При терапии асцита используют пероральные диуретики начиная с низких или умеренных дозировок у «стабильных» больных, то есть при отсутствии кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода, значимой почечной дисфункции и активной бактериальной инфекции [2]. Эффект диуретиков следует оценивать при помощи ежедневного

контроля массы тела и тщательного мониторинга уровней креатинина и электролитов в плазме крови, чтобы избежать серьезных нарушений электролитного баланса и снизить риск острого повреждения почек (ОПП) [6].

Диуретическую терапию рекомендуется начинать с приема спиронолактона — антагониста рецепторов альдостерона. Спиронолактон способствует повышенной реабсорбции натрия в дистальных канальцах почек. Таким образом, спиронолактон ускоряет натрийурез и более эффективен, чем петлевые диуретики, у пациентов с цирротическим асцитом. Начальная доза составляет 100 мг/сут, постепенно ее увеличивают до достижения адекватного натрийуреза. Эффект спиронолактона проявляется через 3–5 сут лечения, а максимальная рекомендуемая доза составляет 400 мг/сут. Однако в большинстве случаев необходимо дополнительное применение петлевых диуретиков (например, фуросемида), чтобы противодействовать калийсберегающим эффектам антагонистов альдостерона. В случае недостаточного ответа на спиронолактон (определяемого снижением массы тела <2 кг/нед.) петлевые диуретики следует добавлять поэтапно каждые 2–3 сут до достижения максимальной дозы 160 мг/сут.

Исследования показали, что у пациентов с рецидивирующим асцитом комбинация антагониста альдостерона и петлевых диуретиков является предпочтительной схемой, поскольку комбинированная терапия усиливает натрийуретический эффект. Монотерапия фуросемидом не рекомендуется, так как его эффективность у пациентов с ЦП невысока. Чтобы уменьшить риск развития ОПП, печеночной энцефалопатии и гипонатриемии, дозу диуретика следует скорректировать так, чтобы потеря веса не превышала 500 г/сут для пациентов без периферических отеков и 1 кг/сут для пациентов с отеками. После достижения положительного результата следует подбирать минимально эффективную дозировку диуретиков, чтобы снизить риск осложнений. Кроме того, при алкогольном ЦП полное воздержание от алкоголя является ключевым элементом терапии [6, 23–25].

Все пациенты, получающие диуретики, должны находиться под наблюдением ввиду высокой частоты развития нежелательных реакций, распространенность которых колеблется от 19 до 33%. У госпитализированных пациентов с ЦП и асцитом, принимающих диуретики, печеночная энцефалопатия наблюдается в 25% случаев, снижение функции почек — в 14–20%,

гипонатриемия — в 8–30% и гиперкалиемия — в 11% [25, 26]. Длительный прием спиронолактона часто вызывает развитие гинекомастии у мужчин, снижение либидо и нарушение менструального цикла у женщин [27].

Рекомендации EASL 2010 г. по ведению пациентов с декомпенсированным ЦП [2] определяют гипонатриею как уровень сывороточного натрия <130 ммоль/л (<125 ммоль/л — тяжелая степень). Ее основные клинические проявления: слабость, апатия, раздражительность, головокружение, артериальная (в том числе постуральная) гипотензия, тошнота, рвота [10]. Гипонатриемия ассоциирована с более высокой распространенностью РА, печеночной энцефалопатии, ГРС и повышением показателя смертности. При ЦП наблюдается как гиповолемическая, так и гиперволемическая гипонатриемия. Гиповолемическая гипонатриемия возникает в результате чрезмерной терапии диуретиками и характеризуется длительным отрицательным балансом натрия с заметной потерей внеклеточной жидкости. Ее лечение требует увеличения объема плазмы с помощью инфузий физиологического раствора и прекращения приема диуретиков. Гиперволемическая гипонатриемия чаще встречается из-за неосмотической гиперсекреции вазопрессина и усиленной реабсорбции натрия в проксимальных отделах нефрона. Введение гипертонического раствора натрия хлорида (3%) может уменьшить гипонатриею. Чтобы предотвратить быстрое повышение уровня натрия в сыворотке крови и риск развития осмотического миелолиза, рекомендовано контролировать повышение уровня натрия в сыворотке до 5 ммоль/л в первый час с пределом 8–10 ммоль/л каждые 24 ч до тех пор, пока концентрация натрия в сыворотке крови не достигнет 130 ммоль/л [25, 26].

При отсутствии ответа на терапию диуретиками следует исключить возможность развития ложного РА — нарушения функции почек вследствие ятрогенных причин. Прием нестероидных противовоспалительных препаратов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов рецепторов ангиотензина II может вызвать снижение синтеза простагландинов, снижение перфузии почек и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), применение аминокликозидов, дипиридамола, контрастных веществ — нефротоксический эффект, празозин — задержку натрия и воды. Патологические состояния, сопряженные с потерей жидкости, в частности рвота, диарея, кровотечение, также

вызывают дисфункцию почек и снижают эффективность диуретической терапии [10, 25, 28].

Вазоконстрикторы

Использование мидодрина (агониста α_1 -адренорецепторов) у пациентов с асцитом без азотемии приводит к значительному повышению экскреции натрия с мочой и снижению уровней ренина и альдостерона в плазме [25, 28]. Результаты рандомизированного клинического исследования (РКИ) с участием пациентов с РА (мидодрин 7,5 мг 3 раза/сут по сравнению со стандартной медикаментозной терапией) показали, что через 3 мес. 94% пациентов (по сравнению с 50% в группе контроля) имели полный или частичный контроль асцита с тенденцией к увеличению выживаемости в группе мидодрина [25]. Эффективность мидодрина также оценивалась в систематическом обзоре и метаанализе 10 РКИ, в 6 из которых мидодрин в дозе 15 мг/сут рассматривался как новый препарат для лечения РА у пациентов с ЦП, а в 4 — как альтернатива инфузиям альбумина при проведении парацентеза с удалением большого объема жидкости. Результаты показали, что мидодрин терапевтически эффективен, но не оказывает статистически значимого влияния на выживаемость по сравнению с плацебо (отношение шансов (ОШ) = 0,81, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,23–2,91). При использовании мидодрина в качестве альтернативы альбумину при парацентезе большого объема смертность была значительно выше, чем при применении альбумина (ОШ = 10,76, 95% ДИ 1,35–85,97). Однако не было статистически значимой разницы в развитии вызванной парацентезом циркуляторной дисфункции (ЦД) между группой мидодрина и группой альбумина (ОШ = 1,69, 95% ДИ 0,43–6,72) [29]. По результатам РКИ, проведенного A.S. Hanafy и соавт. [30], при добавлении к диуретической терапии мидодрина (15 мг/сут) и рифаксимины (1,1 г/сут) было зафиксировано увеличение диуреза, улучшение системной и почечной гемодинамики, что впоследствии привело к улучшению показателей выживаемости.

Клонидин — агонист α_2 -адренергических рецепторов, который имеет симпатингибирующие эффекты и подавляет РААС у пациентов с ЦП. Комбинированный прием клонидина и диуретиков ассоциирован с более ранним диуретическим ответом и меньшим количеством осложнений [30, 31]. В исследовании Y.Y. Yang и соавт. [32] 270 пациентов с РА были рандомизированы на две группы лечения: первая получала только диуретическую терапию, вторая — диуретики

в комбинации с клонидином. У пациентов с хорошим ответом на клонидин наблюдался лучший натрийурез и диурез, а также значительное уменьшение окружности живота, уровней ренина, альдостерона и норадреналина в плазме крови. Общий ответ на комбинированную терапию составил 55–60%. Соответственно клонидин может быть дополнительным фармакологическим инструментом для увеличения диуреза при РА, при котором большую роль играют РААС и симпатическая нервная система. Но, несмотря на положительные результаты вышеупомянутых исследований, добавление клонидина или мидодрина к диуретической терапии при РА не рекомендуется в соответствии с действующими рекомендациями EASL [33].

Терлипрессин — синтетический аналог вазопрессина с более продолжительным действием и лучшим профилем безопасности, является препаратом выбора для лечения острого кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода [34] и ГРС 1-го типа у пациентов с ЦП [35]. Вызывает сокращение артерий, в частности артериол органов брюшной полости, стимулируя специфические рецепторы V_1 на гладкомышечных клетках сосудов [36]. Было обнаружено, что внутривенное болюсное введение 2 мг терлипрессина увеличивает СКФ и экскрецию натрия с мочой, а также снижает активность ренина и уровень норадреналина в плазме крови пациентов с ЦП и рефрактерным или неосложненным асцитом [37].

Октреотид, синтетический аналог соматостатина, который также используется для лечения острого кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, сам по себе не улучшает функцию почек у пациентов с ЦП и асцитом, но его комбинация с диуретиками увеличивает СКФ и выведение натрия и воды в основном через подавление активированной РААС [38].

Если развивается эволемическая или гиперволемическая (дилационная) гипонатриемия (уровень натрия в сыворотке <125 ммоль/л), пациентам с ЦП и РА следует прекратить прием диуретиков и ограничить потребление жидкости до 1 л/сут. Коррекция гипонатриемии возможна с помощью толваптана — селективного перорального антагониста V_2 -рецепторов вазопрессина. Толваптан подавляет действие антидиуретического гормона, увеличивая выведение свободной воды и тем самым способствуя повышению уровня натрия в сыворотке без значительного влияния на выведение натрия и калия

[39]. В метаанализ, проведенный группой экспертов во главе с I. Bellos [40], были включены 9 исследований с участием в общей сложности 736 пациентов. Его результаты продемонстрировали, что пациенты с РА, отвечающие на лечение толваптаном, имеют значительно более высокие показатели общей выживаемости (отношение рисков (ОР) = 0,42, 95% ДИ 0,31–0,58). Однако, учитывая, что результаты многоцентровых клинических исследований III фазы еще не получены, рекомендуется назначать толваптан только тогда, когда необходимость в лечении превышает риск его применения. Терапию следует проводить в условиях стационара под контролем уровня натрия в сыворотке крови — в течение первых 8–12 ч, а затем ежедневно. Толваптан применяют 1 раз/сут начиная с 15 мг, при необходимости доза может быть увеличена до 60 мг [10].

Неселективные β -адреноблокаторы

В настоящее время дискуссионным остается вопрос, целесообразно ли использовать неселективные β -адреноблокаторы (β -АБ) у пациентов с декомпенсированным ЦП и асцитом, хотя они являются препаратами выбора для предотвращения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода [10]. К неселективным β -АБ относятся пропранолол, карведилол, тимолол, надолол, соталол, пиндолол, окспренолол, блокирующие β_1 - и β_2 -адренорецепторы. Их эффект связан со снижением давления в воротной вене вследствие вазоконстрикции чревной сосудистой сети и снижения сердечного выброса. Кроме того, неселективные β -АБ снижают бактериальную транслокацию и риск СБП, увеличивая общую выживаемость независимо от риска кровотечений. Также предполагается, что неселективные β -АБ уменьшают вероятность развития гепатоцеллюлярной карциномы [41].

Представляет интерес гипотеза «терапевтического окна», высказанная A. Krag и соавт. [42], которая постулирует, что лечение неселективными β -АБ при терминальной стадии цирроза способствует значительному снижению сердечного выброса, необходимого для поддержания АД, нарушая перфузию органов. Исследователи предполагают, что «терапевтическое окно» пользы от применения неселективных β -АБ «открывается» при развитии варикозного расширения вен пищевода 2-й степени и «закрывается» при наличии РА. Однако были высказаны опасения по поводу корректности методологии первоначального обсервационного исследования [43], и последующие исследования показали

одинаковую или лучшую выживаемость у пациентов с РА, получающих неселективные β -АБ [25]. Недавний систематический обзор и мета-анализ 3 РКИ и 8 наблюдательных исследований пропранолола, карведилола, надолола и метопролола с участием 3145 пациентов с декомпенсированным ЦП и асцитом не выявил причин для отказа от β -АБ [10]. По данным исследования S. Chirapongsathorn и соавт., использование β -АБ не было связано с повышением показателей общей смертности у пациентов с РА (ОР = 0,95, 95% ДИ 0,67–1,35) [44]. Однако следует проводить тщательный мониторинг АД, функции почек и инфекционный скрининг для выявления случаев, требующих снижения дозы неселективных β -АБ или их полной отмены [10]. В соответствии с рекомендациями EASL 2018 г. по ведению пациентов с декомпенсированным ЦП [33] необходимо прекращение приема β -АБ у пациентов с гипотонией (систолическое АД <90 мм рт. ст.), сепсисом, кровотечением, ОПП или СБП с последующей попыткой повторного назначения β -АБ после клинической стабилизации [33]. Дозы должны быть титрованы и повторно оценены для всех пациентов, особенно с декомпенсированным ЦП и ухудшающейся печеночной недостаточностью [25].

Парацентез

Парацентез с удалением большого объема жидкости (в англоязычной литературе — large-volume paracentesis) является терапией первой линии у пациентов с РА и ассоциируется с меньшей частотой развития таких осложнений, как ОПП и нарушения электролитного баланса, чем диуретическая терапия [17]. Данная манипуляция предполагает одномоментный забор АЖ в объеме 5 л и более (в среднем 4–6 л). Частота тяжелых внутрибрюшных кровотечений при проведении парацентеза не превышает 1% [45]. Поэтому использование свежемороженой плазмы или концентрата тромбоцитов для восполнения объема циркулирующей крови может быть рекомендовано только в отдельных клинических случаях, а не в качестве стандартной терапии. Например, их можно использовать в случае тяжелого нарушения функции печени, оцениваемого с помощью шкал Чайлда–Пью и MELD (Model for End-Stage Liver Disease), а также у пациентов с тяжелой тромбоцитопенией [10]. Бактериальная инфекция (сепсис) является важным фактором риска геморрагических осложнений у пациентов с ЦП [46]. Однако в недавнем ретроспективном одноцентровом исследовании типа «случай–контроль» было

показано, что ОПП является наиболее значимым предиктором таких осложнений после проведения парацентеза [47].

Наиболее опасным последствием парацентеза является ЦД, которая служит важным независимым предиктором неблагоприятного исхода. Сразу после удаления большого объема жидкости происходит увеличение венозного возврата из-за снижения внутрибрюшного давления, что приводит к системной артериальной вазодилатации с активацией различных нейrogормональных вазоконстрикторных систем [17]. ЦД диагностируется с учетом концентрации ренина в плазме крови, которая увеличивается на 50% от исходных значений или превышает 4 нг/мл в час через 5–6 сут после процедуры. Один из простейших способов предотвратить ЦД — ограничить объем удаляемой жидкости до 5–6 л за одну процедуру. Частота развития ЦД после парацентеза достигает 80% без применения плазмозаменителей и снижается до 15–35% при их использовании. Наиболее эффективным плазмозаменителем считают человеческий альбумин из-за его длительного периода полураспада (21 сут) [48]. Альбумин применяют в количестве 8 г на 1 л удаленной АЖ. Результаты метаанализа, проведенного M. Bernardi и соавт. [49], показали, что применение альбумина превосходит альтернативные методы лечения по снижению риска развития ЦД (ОШ = 0,39, 95% ДИ 0,27–0,55), гипонатриемии (ОШ = 0,58, 95% ДИ 0,39–0,87) и смертности (ОШ = 0,64, 95% ДИ 0,41–0,98) после проведения парацентеза большого объема. Положительный эффект от инфузий альбумина связан не только с повышением онкотического давления во внутрисосудистом пространстве, но и с противовоспалительными и антиоксидантными свойствами альбумина [50]. Было показано, что длительное применение альбумина снижает смертность у пациентов с РА. В одноцентровом нерандомизированном исследовании M. Di Pascoli и соавт. [51] оценивали прогноз пациентов с РА, получавших 40 г альбумина 2 раза/нед. по сравнению со стандартной медикаментозной терапией. Двухлетняя смертность (первичная конечная точка исследования) оказалась значительно ниже в группе альбумина (41,6% против 65,5%, уровень статистической значимости $p = 0,032$). При анализе причин госпитализации установлено, что у пациентов, получавших альбумин, снижалась частота возникновения печеночной энцефалопатии, асцита, СБП и других инфекций. Кроме того, наблюдалась незначительная

тенденция к снижению частоты развития ГРС. Длительное введение альбумина улучшает выживаемость у более тяжелых пациентов, таких как пациенты с РА, и может быть перспективным вариантом терапии отдельных категорий пациентов, особенно кандидатов на трансплантацию печени.

В качестве альтернативы инфузиям альбумина японские авторы предложили бесклеточную и концентрированную реинфузионную терапию асцита (Cell-free and concentrated ascites re-infusion therapy, CART), которая направлена на поддержание уровня сывороточного альбумина путем фильтрации и концентрирования удаленной АЖ с последующей внутривенной реинфузией собранных белков. В ретроспективном наблюдательном исследовании К. Kozaki и соавт. [52] выполнили 24 процедуры у 11 пациентов с декомпенсированным ЦП и показали эффективность и безопасность CART. Несмотря на то что CART снижает потребность в альбумине, ограничением применения этого метода является высокая стоимость оборудования для ее проведения. К осложнениям такого метода лечения относятся повышение температуры тела, снижение АД и тромбоцитопения.

Таким образом, у больных с РА и/или с ГРС 2-го типа абдоминальный парацентез большого объема сегодня рассматривается как терапия выбора. При недостаточной эффективности парацентеза возможно проведение TIPS.

Трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование (TIPS)

Большое количество исследований показало, что РА можно успешно лечить с помощью TIPS [53]. TIPS — эндоваскулярная процедура создания внутрипеченочного шунта с использованием стента, который соединяет ветвь воротной вены с ветвью печеночной вены в паренхиме печени с целью декомпрессии портальной системы. Внутрипеченочный шунт функционирует как portoкавальный анастомоз между воротной и печеночной венами. Примерно через 4–6 нед. после установки TIPS наблюдается снижение ПГ, что приводит к снижению нейрогормональной активации, в дальнейшем — к усилению почечного кровотока и в итоге к улучшению почечной функции и выведения натрия и воды, способствуя устранению асцита. TIPS более эффективен, чем парацентез большого объема при контроле асцита и может привести к устранению асцита в 77,6% случаев [17, 54].

В то же время действующие клинические руководства [2, 25, 33] рассматривают TIPS

как второстепенный метод лечения РА и рекомендуют использовать его только в случае часто рецидивирующего РА (необходимость в парацентезе >3 раз/мес.). Причиной тому является развитие печеночной энцефалопатии, связанной с TIPS, и высокая смертность пациентов с декомпенсированным ЦП [10]. Печеночная энцефалопатия — частое осложнение портосистемного шунтирования, частота его развития *de novo* или ухудшение уже имеющейся энцефалопатии после проведения TIPS достигает 25–45%, симптомы проявляются через 2–3 нед. после выполнения TIPS [17, 28].

Разработка новых технологий, в частности саморасширяющихся стентов, покрытых политетрафторэтиленом, сокращает количество типичных осложнений, связанных с TIPS [55]. Меньшее количество осложнений способствует увеличению годичной выживаемости у пациентов, перенесших TIPS без трансплантации печени, по сравнению с теми, кто получил повторные курсы парацентеза в сочетании с инфузиями альбумина [56]. Более того, установлено, что стенты диаметром 10 мм контролируют асцит лучше, чем стенты диаметром 8 мм, и их применение не связано с увеличением частоты печеночной энцефалопатии [57].

Тщательный отбор кандидатов на TIPS среди пациентов с ЦП и РА также улучшает результаты операции. Неблагоприятный исход после TIPS обнаружен у пациентов с ЦП класса С по шкале Child–Pugh [10] со следующими характеристиками: 1) оценка по шкале MELD >25 баллов и портосистемный градиент <8 мм рт. ст.; 2) значение международного нормализованного отношения (МНО) >2; 3) общий уровень билирубина в сыворотке крови >50 ммоль/л и количество тромбоцитов <75×10⁹/л; 4) уровень сывороточного креатинина >170 мкмоль/л; 5) СКФ <90 мл/мин и количество тромбоцитов <125×10⁹/л; 6) рецидив печеночной энцефалопатии; 7) диастолическая дисфункция (соотношение показателей скорости раннего быстрого (пик Е) и позднего предсердного (пик А) наполнения желудочков (Е/А) ≤1). Наконец, проспективное исследование 2020 г. показало, что сердечная декомпенсация происходит примерно у 20% пациентов после установки TIPS. Авторы сообщили, что комбинация мозгового натрийуретического пептида (BNP) <40 пг/мл и N-терминального пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP) <125 пг/мл до проведения TIPS наряду с исключением диастолической дисфункции при эхокардиографии значительно снизила риск сердечной

декомпенсации [58]. Кроме того установлено, что риск смертности снижается при увеличении количества процедур, проводимых в отдельном учреждении. Так, значимое снижение смертности наблюдалось в клинических учреждениях, где проводили не менее 20 процедур в год [59].

Автоматическая низкопоточковая система удаления асцитической жидкости (ALFArump®)

ALFArump® — технология, которая была разработана для лечения РА у лиц с ЦП в клинике Sequana Medical AG (Швейцария). Система состоит из имплантируемой подкожно программируемой помпы, работающей от аккумулятора, двух подсоединенных к ней катетеров, беспроводного зарядного устройства, а также блока, с помощью которого происходит сбор данных, которые в дальнейшем передаются в специализированный центр. Устройство имплантируется хирургическим путем, обычно под местной анестезией, процедура занимает от 30 до 60 мин. Принцип работы заключается в том, что по катетеру, расположенному в брюшной полости, выкачивается АЖ, которая затем по второму катетеру поступает в мочевой пузырь и выводится естественным путем. ALFArump® оснащена внутренними датчиками для контроля давления в брюшной полости и мочевом пузыре, которые останавливают насос, когда нет АЖ или когда мочевой пузырь полон. Аппарат полностью автоматизирован и программируется лечащим врачом в зависимости от потребностей пациента. ALFArump® перемещает АЖ в мочевой пузырь небольшими порциями (обычно 5–10 мл) каждые 5–10 мин, от 0,5 до 2,5 л в день без необходимости введения альбумина. Для удобства пациентов помпа обычно включается только тогда, когда они бодрствуют [5, 6, 10, 25].

Первоначально в двух многоцентровых исследованиях безопасности и эффективности системы ALFArump® [60, 61] сообщалось о значительном сокращении количества и объема парацентезов у пациентов с ЦП и РА. Однако побочные эффекты, непосредственно связанные с работой устройства, возникали в 39% случаев [25]. Результаты РКИ С. Bureau и соавт. [62] также продемонстрировали, что использование системы ALFArump® приводит к уменьшению или устранению необходимости в парацентезе (ОР = 0,13, 95% ДИ 13,0–22,0, $p < 0,001$). Общее количество инфекционных осложнений в сравнении между группами было одинаковым. Однако у пациентов, имеющих систему ALFArump®, было значительно больше случаев ОПП. Такое негативное влияние на функцию почек, возможно,

связано со снижением СКФ и заметной активацией эндогенных вазоконстрикторных систем.

Высокая частота осложнений со стороны мочевыводящей системы была отмечена и в метаанализе A. Lepida и соавт., показавшем к тому же, что 62% пациентов не нуждались в парацентезе после установки помпы [63]. По результатам проведенного метаанализа, ОПП развилось у 30% пациентов, при этом уровень креатинина повысился в среднем на 23 мкмоль/л после введения помпы. СБП и инфекции мочевыводящих путей были диагностированы у 27 и 20% пациентов соответственно. Установка ALFArump® не имела статистически значимого влияния на выживаемость пациентов с ЦП.

В заключение стоит отметить, что система ALFArump® демонстрирует высокую эффективность, значительно снижает потребность в проведении парацентеза большого объема, тем самым улучшая качество жизни пациентов с РА, давая им возможность вести более активный образ жизни, не требующий еженедельного посещения врача для проведения инвазивных процедур [63, 64]. Однако остается неясным — имеет ли этот метод значительное преимущество перед проведением парацентеза в повышении выживаемости пациентов с ЦП и РА. В настоящее время ALFArump® не может считаться стандартом оказания медицинской помощи, но может быть использована у пациентов, ожидающих трансплантацию печени и имеющих противопоказания к TIPS [10]. Алгоритм принятия решения о проведении малоинвазивных процедур при РА представлен на рисунке 1.

Трансплантация печени

Всех пациентов с асцитом следует рассматривать как потенциальных кандидатов на трансплантацию печени. После трансплантации печени происходит быстрый регресс признаков ПГ, однако на устранение асцита уходит от 3 до 6 мес. Причина этого до конца не выяснена, но некоторые исследования показали, что системная вазодилатация и гипердинамическое кровообращение сохраняются в течение нескольких месяцев после трансплантации. Приоритет получения трансплантата печени основан на оценке по шкале MELD. Пациентам с РА, СБП и/или ГРС следует отдавать предпочтение, учитывая терминальную стадию их заболевания [65].

Заключение

Лечение ЦП и его осложнений остается сложной терапевтической задачей. Несмотря на успехи современной гепатологии, развитие

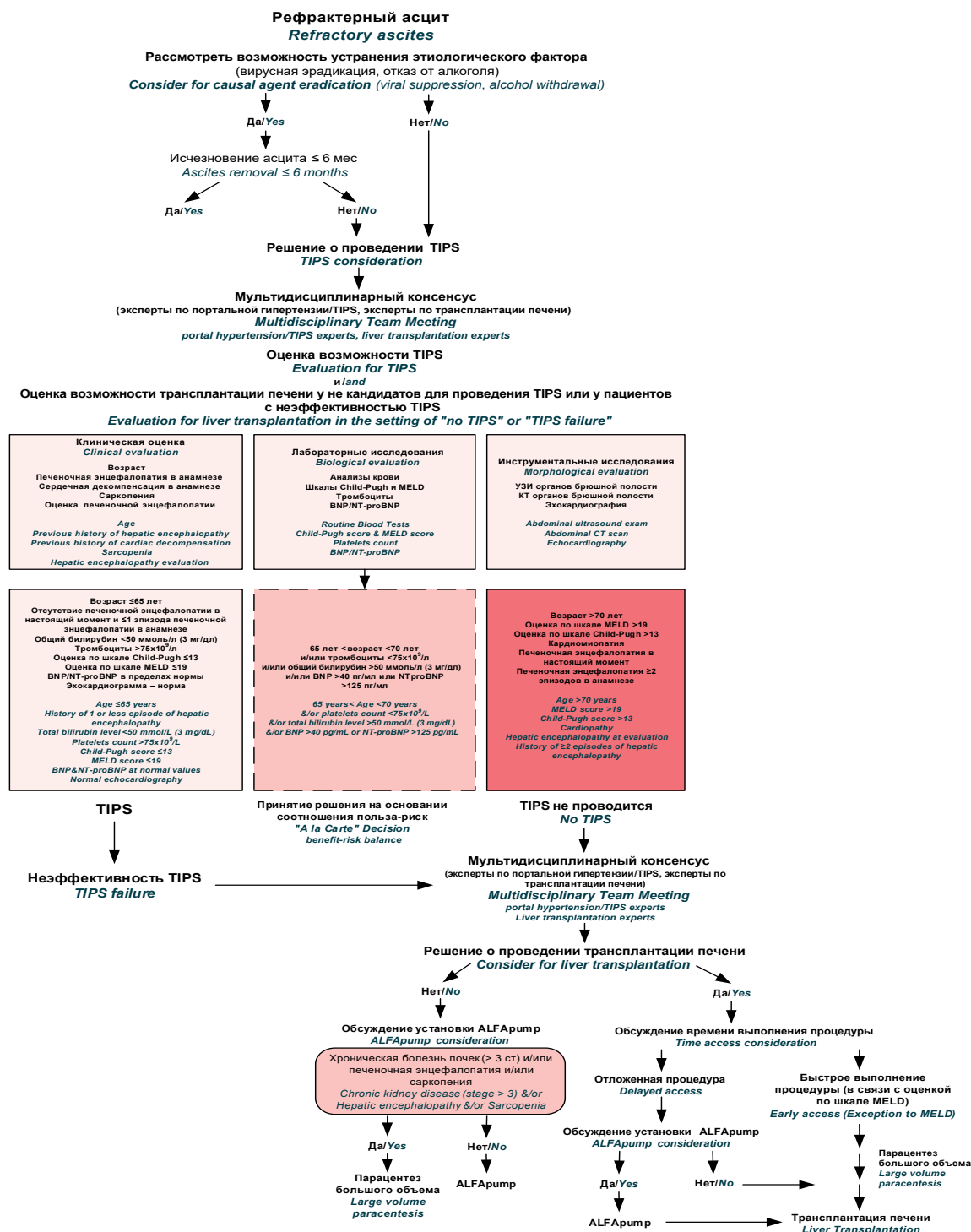


Рис. 1. Алгоритм проведения малоинвазивных процедур при рефрактерном асците (по M. Rudler [57] с изменениями): TIPS – трансъюгулярное внутривенное портосистемное шунтирование; MELD – балльная шкала для оценки терминальной стадии заболевания печени; BNP – мозговой натрийуретический пептид; NT-proBNP – N-терминальный пропептид натрийуретического гормона; УЗИ – ультразвуковое исследование; КТ – компьютерная томография

Fig. 1. Algorithm for selection of minimally invasive procedures for refractory ascites (adapted from M. Rudler [57]). TIPS – transjugular intrahepatic portosystemic shunts; MELD – model for end-stage liver disease; BNP – brain natriuretic peptide; NT-proBNP – N-terminal pro-brain natriuretic peptide; CT – computed tomography

асцита по-прежнему связано с плохим прогнозом и высоким уровнем смертности. Будущие исследования должны быть ориентированы на различные методы лечения ЦП, затрагивающие все патогенетические звенья развития асцита. Подавляющее большинство пациентов с РА следует рассматривать в качестве кандидатов на трансплантацию печени, поскольку она по-прежнему остается основным методом лечения ЦП. Однако ввиду отсутствия ее широкой доступности следует активно применять медикаментозные и альтернативные хирургические способы лечения асцита. При назначении диуретиков необходим строгий контроль гемодинамических и биохимических показателей с целью предотвращения нарушений электролитного

баланса. Дозы β -АБ необходимо титровать и повторно оценивать у всех пациентов, особенно у пациентов с декомпенсированным ЦП. Следует продолжать изучение способов снижения частоты побочных эффектов малоинвазивных методов лечения, включая парацентез большого объема и TIPS. Использование системы ALFArump® является многообещающим методом, но его безопасность и эффективность необходимо оценивать в крупномасштабных РКИ. Индивидуализированный подход и проведение мультидисциплинарных консенсусов при выборе тактики лечения поможет оптимизировать терапию асцита при ЦП, что приведет к увеличению выживаемости и повышению качества жизни пациентов.

Литература / References

1. Ивашкин ВТ, Маевская МВ, Павлов ЧС, Федосына ЕА, Бессонова ЕН, Пирогова ИЮ, Гарбузенко ДВ. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(4):71–102. [Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, Fedosyina EA, Bessonova EN, Pirogova IYu, Garbuzenko DV. Treatment of liver cirrhosis complications: Clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and Russian gastroenterological association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(4):71–102 (In Russ.)]
2. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol*. 2010;53(3):397–417. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.05.004>
3. Дядык АИ, Куглер ТЕ, Маловичко ИС, Яровая НФ, Ракитская ИВ. Принципы диуретической терапии при лечении больных циррозом печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(5):48–56. [Dyadyk AI, Kugler TE, Malovichko IS, Yarovaya NF, Rakitskaya IV. Principles of diuretic therapy at liver cirrhosis. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(5):48–56 (In Russ.)]
4. Gordon FD. Ascites. *Clin Liver Dis*. 2012;16(2):285–99. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2012.03.004>
5. Zhao R, Lu J, Shi Y, Zhao H, Xu K, Sheng J. Current management of refractory ascites in patients with cirrhosis. *J Int Med Res*. 2018;46(3):1138–45. <https://doi.org/10.1177/0300060517735231>
6. Pedersen JS, Bendtsen F, Møller S. Management of cirrhotic ascites. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015;6(3):124–37. <https://doi.org/10.1177/2040622315580069>
7. Reynolds TB. Ascites. *Clin Liver Dis*. 2000;4(1):151–68. [https://doi.org/10.1016/s1089-3261\(05\)70101-x](https://doi.org/10.1016/s1089-3261(05)70101-x)
8. Hasan M, Akbar SMF, Al Mahtab M, Kumar PJ. *Textbook of hepato-gastroenterology*. 1st edition. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2015.
9. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology*. 2003;38(1):258–66. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50315>
10. Garbuzenko DV, Arefyev NO. Current approaches to the management of patients with cirrhotic ascites. *World J Gastroenterol*. 2019;25(28):3738–52. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i28.3738>
11. Arroyo V, Fernandez J. Relationship between systemic hemodynamics, renal dysfunction, and fluid retention in cirrhosis. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2013;2(3):120–2.
12. Solà E, Ginès P. Renal and circulatory dysfunction in cirrhosis: current management and future perspectives. *J Hepatol*. 2010;53(6):1135–45.
13. Bernardi M, Domenicali M. The renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis. In: Ginès P, Arroyo V, Rodés J, Schrier RW, eds. *Ascites and renal dysfunction in liver disease: pathogenesis, diagnosis and treatment*. Malden: Blackwell; 2005. P. 43–54.
14. Ginès P, Cárdenas A, Schrier RW. Liver disease and the kidney. In: Schrier RW, ed. *Diseases of the kidney and urinary tract*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. P. 2179–2205.
15. Arroyo V, Terra C, Ginès P. Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome. *J Hepatol*. 2007;46(5):935–46. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.02.001>
16. Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and

- organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol.* 2015;63(5):1272–84. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.07.004>
17. Neong SF, Adebayo D, Wong F. An update on the pathogenesis and clinical management of cirrhosis with refractory ascites. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;13(4):293–305. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1555469>
18. Dirchwolf M, Podhorzer A, Marino M, Shulman C, Cartier M, Zunino M, et al. Immune dysfunction in cirrhosis: Distinct cytokines phenotypes according to cirrhosis severity. *Cytokine.* 2016;77:14–25. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.10.006>
19. Mandorfer M, Schwabl P, Paternostro R, Pomej K, Bauer D, Thaler J, et al. Von Willebrand factor indicates bacterial translocation, inflammation, and procoagulant imbalance and predicts complications independently of portal hypertension severity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(7):980–8. <https://doi.org/10.1111/apt.14522>
20. Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, Inadomi JM. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol.* 2000;32(1):142–53. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(00\)80201-9](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(00)80201-9)
21. Adebayo D, Neong SF, Wong F. Refractory ascites in liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(1):40–7. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0185-6>
22. Wong F, Bendel E, Sniderman K, Frederick T, Haskal ZJ, Sanyal A, et al. Improvement in quality of life and decrease in large-volume paracentesis requirements with the automated low-flow ascites pump. *Liver Transpl.* 2020;26(5):651–61. <https://doi.org/10.1002/lt.25724>
23. Piano S, Tonon M, Angeli P. Management of ascites and hepatorenal syndrome. *Hepatol Int.* 2018;12(Suppl 1):122–34. <https://doi.org/10.1007/s12072-017-9815-0>
24. Biecker E. Diagnosis and therapy of ascites in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2011;17(10):1237–48. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i10.1237>
25. Aithal GP, Palaniyappan N, China L, Harmala S, Macken L, Ryan JM, et al. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut.* 2021;70(1):9–29. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321790>
26. Tzamaloukas AH, Malhotra D, Rosen BH, Raj DSC, Murata GH, Shapiro JJ. Principles of management of severe hyponatremia. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(1):e005199. <https://doi.org/10.1161/jaha.112.005199>
27. Дядык АИ, Тарадин ГГ, Сулиман ЮВ, Зборовский СР, Меркурьев ВИ. Диуретики при хронической болезни почек. *Архивъ внутренней медицины.* 2020;10(1):10–20. [Dyadyk AI, Taradin GG, Suliman YuV, Zborovskiy SR, Merkuriev VI. Diuretics in chronic kidney disease. *Arkiv vnutrenney meditsiny = Russian Archives of Internal Medicine.* 2020;10(1):10–20 (In Russ.)] <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-1-10-20>
28. Kasztelan-Szczerbinska B, Cichoz-Lach H. Refractory ascites – the contemporary view on pathogenesis and therapy. *Peer J.* 2019;7:e7855. <https://doi.org/10.7717/peerj.7855>
29. Guo TT, Yang Y, Song Y, Ren Y, Liu ZX, Cheng G. Effects of midodrine in patients with ascites due to cirrhosis: Systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis.* 2016; 17(1):11–9. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12304>
30. Hanafy AS, Hassaneen AM. Rifaximin and midodrine improve clinical outcome in refractory ascites including renal function, weight loss, and short-term survival. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(12):1455–61. <https://doi.org/10.1097/meg.0000000000000743>
31. Lenaerts A, Codden T, Meunier JC, Henry JP, Ligny G. Effects of clonidine on diuretic response in ascitic patients with cirrhosis and activation of sympathetic nervous system. *Hepatology.* 2006;44(4):844–9. <https://doi.org/10.1002/hep.21355>
32. Yang YY, Lin HC, Lee WP, Chu CJ, Lin MW, Lee FY, et al. Association of the G-protein and α -adrenergic receptor gene and plasma norepinephrine level with clonidine improvement of the effects of diuretics in patients with cirrhosis with refractory ascites: a randomised clinical trial. *Gut.* 2010;59(11):1545–53. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.210732>
33. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018;69(2):406–60. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>
34. Zhou X, Tripathi D, Song T, Shao L, Han B, Zhu J, et al. Terlipressin for the treatment of acute variceal bleeding: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(48):e13437. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000013437>
35. Colle I, Laterre PF. Hepatorenal syndrome: the clinical impact of vasoactive therapy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;12(2):173–88. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1417034>
36. Møller S, Hansen EF, Becker U, Brinch K, Henriksen JH, Bendtsen F. Central and systemic haemodynamic effects of terlipressin in portal hypertensive patients. *Liver.* 2000;20(1):51–9. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0676.2000.020001051.x>
37. Krag A, Møller S, Henriksen JH, Holstein-Rathlou NH, Larsen FS, Bendtsen F. Terlipressin improves renal function in patients with cirrhosis and ascites without hepatorenal syndrome. *Hepatology.* 2007;46(6):1863–71. <https://doi.org/10.1002/hep.21901>
38. Kalambokis G, Economou M, Fotopoulos A, Bokharhii JA, Katsaraki A, Tsianos EV. Renal effects of treatment with diuretics, octreotide or both, in non-azotemic cirrhotic patients with ascites. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(8):1623–9. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh871>
39. Zhang X, Wang SZ, Zheng JF, Zhao WM, Li P, Fan CL, et al. Clinical efficacy of tolvaptan for treatment of refractory ascites in liver cirrhosis patients. *World J Gastroenterol.* 2014;20(32):11400–5. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i32.11400>

40. Bellos I, Kontzoglou K, Psyrri A, Pergialiotis V. Tolvaptan response improves overall survival in patients with refractory ascites: a meta-analysis. *Dig Dis*. 2020;38(4):320–8. <https://doi.org/10.1159/000503559>
41. Rodrigues SG, Mendoza YP, Bosch J. Beta-blockers in cirrhosis: evidence-based indications and limitations. *JHEP Rep*. 2019;2(1):100063. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.12.001>
42. Krag A, Wiest R, Albillos A, Gluud LL. The window hypothesis: haemodynamic and non-haemodynamic effects of β -blockers improve survival of patients with cirrhosis during a window in the disease. *Gut*. 2012;61(7):967–9. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301348>
43. Brito-Azevedo A. Diuretic window hypothesis in cirrhosis: Changing the point of view. *World J Gastroenterol*. 2019;25(26):3283–90. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i26.3283>
44. Chirapongsathorn S, Valentin N, Alahdab F, Krittanawong C, Erwin PJ, Murad MH, Kamath PS. Nonselective β -blockers and survival in patients with cirrhosis and ascites: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(8):1096–104.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.01.012>
45. De Gottardi A, Thévenot T, Spahr L, Morard I, Breson-Hadni S, Torres F, et al. Risk of complications after abdominal paracentesis in cirrhotic patients: a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(8):906–9. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.05.004>
46. Montalto P, Vlachogiannakos J, Cox DJ, Pastacaldi S, Patch D, Burroughs AK. Bacterial infection in cirrhosis impairs coagulation by a heparin effect: a prospective study. *J Hepatol*. 2002;37(4):463–70. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(02\)00208-8](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(02)00208-8)
47. Hung A, Garcia-Tsao G. Acute kidney injury, but not sepsis, is associated with higher procedure-related bleeding in patients with decompensated cirrhosis. *Liver Int*. 2018;38(8):1437–41. <https://doi.org/10.1111/liv.13712>
48. Kim JH. What we know about paracentesis induced circulatory dysfunction? *Clin Mol Hepatol*. 2015;21(4):349–51. <https://doi.org/10.3350/cmh.2015.21.4.349>
49. Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology*. 2012;55(4):1172–81. <https://doi.org/10.1002/hep.24786>
50. Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ. Does the evidence support a survival benefit of albumin infusion in patients with cirrhosis undergoing large-volume paracentesis? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11(3):191–2. <https://doi.org/10.1080/17474124.2017.1275961>
51. Di Pascoli M, Fasolato S, Piano S, Bolognesi M, Angeli P. Long-term administration of human albumin improves survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Liver Int*. 2019;39(1):98–105. <https://doi.org/10.1111/liv.13968>
52. Kozaki K, Ilnuma M, Takagi T, Fukuda T, Sanpei T, Terunuma Y, et al. Cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy for decompensated liver cirrhosis. *Ther Apher Dial*. 2016;20(4):376–82. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12469>
53. Bai M, Qi XS, Yang ZP, Yang M, Fan DM, Han GH. TIPS improves liver transplantation-free survival in cirrhotic patients with refractory ascites: an updated meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(10):2704–14. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i10.2704>
54. Allegretti AS, Ortiz G, Cui J, Wenger J, Bhan I, Chung RT, et al. Changes in kidney function after transjugular intrahepatic portosystemic shunts versus large-volume paracentesis in cirrhosis: a matched cohort analysis. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(3):381–91. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.02.041>
55. Bercu ZL, Fischman AM, Kim E, Nowakowski FS, Patel RS, Schiano TD, et al. TIPS for refractory ascites: a 6-year single-center experience with expanded polytetrafluoroethylene-covered stent-grafts. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;204(3):654–61. <https://doi.org/10.2214/ajr.14.12885>
56. Bureau C, Thabut D, Oberti F, Dharancy S, Carbonell N, Bouvier A, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts with covered stents increase transplant-free survival of patients with cirrhosis and recurrent ascites. *Gastroenterology*. 2017;152(1):157–63. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.09.016>
57. Miraglia R, Maruzzelli L, Tuzzolino F, Petridis I, D'Amico M, Luca A. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts in patients with cirrhosis with refractory ascites: comparison of clinical outcomes by using 8- and 10-mm PTFE-covered stents. *Radiology*. 2017;284(1):281–8. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017161644>
58. Rudler M, Mallet M, Sultanik P, Bouzbib C, Thabut D. Optimal management of ascites. *Liver Int*. 2020;40(Suppl 1):128–35. <https://doi.org/10.1111/liv.14361>
59. Sarwar A, Zhou L, Novack V, Tapper EB, Curry M, Malik R, Ahmed M. Hospital volume and mortality after transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation in the United States. *Hepatology*. 2018;67(2):690–9. <https://doi.org/10.1002/hep.29354>
60. Bellot P, Welker MW, Soriano G, von Schaewen M, Appenrodt B, Wiest R, et al. Automated low flow pump system for the treatment of refractory ascites: a multi-center safety and efficacy study. *J Hepatol*. 2013;58(5):922–7. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.12.020>
61. Stirnimann G, Berg T, Spahr L, Zeuzem S, McPherson S, Lammert F, et al. Treatment of refractory ascites with an automated low-flow ascites pump in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(10):981–91. <https://doi.org/10.1111/apt.14331>
62. Bureau C, Adebayo D, Chalret de Rieu M, Elkrief L, Valla D, Peck-Radosavljevic M, et al. Alfapump® system vs. large volume paracentesis for refractory ascites: A multicenter randomized controlled study. *J Hepatol*. 2017;67(5):940–9. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.06.010>

63. Lepida A, Marot A, Trépo E, Degre D, Moreno C, Deltenre P. Systematic review with meta-analysis: automated low-flow ascites pump therapy for refractory ascites. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(9):978–87. <https://doi.org/10.1111/apt.15502>
64. Wong F, Bendel E, Sniderman K, Frederick T, Haskal ZJ, Sanyal A, et al. Improvement in quality of life and decrease in large-volume paracentesis requirements with the automated low-flow ascites pump. *Liver Transpl.* 2020;26(5):651–61. <https://doi.org/10.1002/lt.25724>
65. Senousy BE, Draganov PV. Evaluation and management of patients with refractory ascites. *World J Gastroenterol.* 2009;15(1):67–80. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.67>

Вклад авторов. Г.А. Игнатенко — утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; Т.Е. Куглер — анализ данных литературы, обобщение материала, написание текста рукописи, формулировка выводов; Г.Г. Тарадин — существенный вклад в концепцию работы, обобщение материала и критический пересмотр его содержания; И.В. Ракитская — написание отдельных разделов рукописи; А.А. Калуга — работа с данными литературы, написание отдельных разделов рукописи.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки. Авторы выражают благодарность Е.Н. Поляничковой за оказанную помощь в работе с графическим материалом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Authors' contributions. Grigoriy A. Ignatenko—approval of the final version of the article for publication; Tatyana E. Kugler—analysis of literature data, consolidation of the material, writing of the text of the manuscript, formulation of conclusions; Gennadiy G. Taradin—a substantial contribution to the concept of the work, consolidation and critical revision of the material; Irina V. Rakitskaya—writing of several sections of the manuscript; Aleksander A. Kaluga—work with literature and writing of several sections of the manuscript.

Acknowledgements. The study was performed without external funding. The authors express their gratitude to Elena N. Polyanchikova for her assistance with graphic material.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Игнатенко Григорий Анатольевич, член-корреспондент НАМН Украины, д-р мед. наук, профессор.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3611-1186>
secretary@dnmu.ru

Куглер Татьяна Евгеньевна, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5547-6741>
kugler2@mail.ru

Тарадин Геннадий Геннадиевич, канд. мед. наук, доцент.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3984-8482>
taradin@inbox.ru

Ракитская Ирина Валериевна, канд. мед. наук, доцент.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2694-6614>
rakyskaya@ya.ru

Калуга Александр Александрович.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1489-9382>
torezaka@rambler.ru

Grigoriy A. Ignatenko, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Dr. Sci. (Med.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3611-1186>
secretary@dnmu.ru

Tatyana E. Kugler, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5547-6741>
kugler2@mail.ru

Gennadiy G. Taradin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3984-8482>
taradin@inbox.ru

Irina V. Rakitskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2694-6614>
rakyskaya@ya.ru

Alexander A. Kaluga.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1489-9382>
torezaka@rambler.ru

Статья поступила 15.12.2021

После доработки 17.02.2022

Принята к печати 08.06.2022

Article was received 15 December 2021

Revised 17 February 2022

Accepted for publication 8 June 2022

УДК 615.246.4:615.076.9

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-176-195>

Оригинальная статья | Original article



Изучение фармакологической эффективности и токсических свойств нового ПЭГ-содержащего слабительного средства

Е.В. Шекунова¹, Е.В. Мазукина^{1,✉}, В.А. Вавилова¹, В.А. Кашкин¹, В.Ю. Балабаньян²,
М.Ф. Фазылов³, М.Н. Макарова¹, В.Г. Макаров¹

¹ Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ»,
ул. Заводская, д. 3, к. 245, Всеволожский район, г.п. Кузьмолковский,
Ленинградская обл., 188663, Российская Федерация

² Федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»,
Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1, Москва, 119991, Российская Федерация

³ Общество с ограниченной ответственностью «Гелеспон»,
Большой б-р, д. 42, стр. 1, Москва, 121205, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Мазукина Елизавета Владимировна mazukina.ev@doclinika.ru

РЕЗЮМЕ

Для подготовки кишечника к диагностическим процедурам наиболее часто используют препараты, содержащие полиэтиленгликоль (ПЭГ), в том числе препарат Moviprep®. Разработан новый комбинированный препарат ПЛНВ-next, близкий по составу к препарату Moviprep®.

Цель работы: изучение фармакологической эффективности и токсических свойств препарата ПЛНВ-next.

Материалы и методы: фармакологическую эффективность четырех составов препарата ПЛНВ-next изучали в сравнении с препаратом Moviprep® при однократном введении в терапевтической дозе аутобредным крысам, оценивая слабительный эффект. Регистрировали латентный период появления жидкого стула, количество болюсов дефекации и пятен диареи за 6 ч. Токсические свойства препарата ПЛНВ-next изучали для состава с максимальным количеством компонентов, предусмотренным патентом на изобретение. Для изучения токсичности при однократном применении препарат вводили внутривентрикулярно крысам в дозах 4,2 г/кг (высшая терапевтическая доза, ВТД), 21 г/кг (5 ВТД), 42 г/кг (10 ВТД) и хорькам в дозах 4,2 г/кг (ВТД) и 21 г/кг (5 ВТД). Для изучения токсических свойств при многократном применении препарат вводили в течение 14 сут в дозах 4,2 г/кг (ВТД, крысы и хорьки), 21 г/кг (5 ВТД, крысы) и 12,6 г/кг (3 ВТД, хорьки). Для оценки общетоксических свойств были изучены параметры фармакологической безопасности в отношении сердечно-сосудистой, центральной нервной и дыхательной систем.

Результаты: препарат ПЛНВ-next во всех исследуемых составах оказывал слабительный эффект, сопоставимый с эффектом препарата Moviprep®. При изучении токсических свойств препарата ПЛНВ-next у крыс изменений в общем состоянии не наблюдалось, кроме слабительного эффекта. У хорьков отмечено угнетение поведения, диарея, а при введении в дозах, превышающих терапевтическую, — у 75–90% животных наблюдали рвотные позывы и рвоту. Однократное введение препарата вызвало у животных повышение концентрации ионов натрия в крови относительно исходных значений: у крыс — в дозах 5 ВТД и 10 ВТД, у хорьков — 5 ВТД. При многократном введении препарата увеличение концентрации ионов натрия в крови у крыс выявлено при применении в обеих исследуемых дозах. У хорьков при однократном введении препарата в дозе 5 ВТД наблюдалось снижение концентрации ионов калия в крови. Все обнаруженные изменения носили умеренный характер. Токсические эффекты препарата ПЛНВ-next не отличались от эффектов, которые были установлены в проведенных ранее исследованиях токсических свойств препарата Moviprep® на крысах и собаках.

Выводы: препарат ПЛНВ-next оказывает выраженный слабительный эффект и обладает благоприятным профилем безопасности.

© Е.В. Шекунова, Е.В. Мазукина, В.А. Вавилова, В.А. Кашкин, В.Ю. Балабаньян, М.Ф. Фазылов, М.Н. Макарова, В.Г. Макаров, 2022

Ключевые слова: доклинические исследования; слабительное средство; полиэтиленгликоль; безопасность; токсичность; однократное введение; многократное введение; крысы; хорьки

Для цитирования: Шекунова Е.В., Мазукина Е.В., Вавилова В.А., Кашкин В.А., Балабаньян В.Ю., Фазылов М.Ф., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Изучение фармакологической эффективности и токсических свойств нового ПЭГ-содержащего слабительного средства. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(2):176–195. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-176-195>

Experimental Study of the Efficacy and Safety of a New PEG-Based Laxative

E.V. Shekunova¹, E.V. Mazukina^{1,✉}, V.A. Vavilova¹, V.A. Kashkin¹, V.Yu. Balabanyan², M.F. Fazylov³, M.N. Makarova¹, V.G. Makarov¹

¹ Research-and-manufacturing company “HOME OF PHARMACY”,
3/245 Zavodskaya St, Kuzmolovsky urban-type settlement, Vsevolozhsky district,
Leningrad region 188663, Russian Federation

² Lomonosov Moscow State University,
27/1 Lomonosov Ave, Moscow 119991, Russian Federation

³ Gelespon company,
42/1 Bolshoi Blvd, Moscow 121205, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Elizaveta V. Mazukina** mazukina.ev@doclinika.ru

ABSTRACT

Bowel-cleansing PEG-based agents, including Moviprep®, are commonly used to prepare the large intestine for diagnostic examinations. PLNV-next is a newly developed fixed combination medicinal product with a composition similar to that of Moviprep®.

The aim of the study was to estimate the pharmacological efficacy and toxicity of PLNV-next.

Materials and methods: the study evaluated pharmacological efficacy of four formulations of PLNV-next in comparison with Moviprep® after a single administration in a therapeutic dose to outbred rats. The evaluation was carried out based on the laxative effect of the medicinal products. The authors recorded diarrhoea onset latency and the number of defecation boluses and diarrhoea spots produced during the 6-hour observation period. Toxicity of PLNV-next was studied in the formulation containing maximum amounts of the ingredients according to the patent. In the single-dose toxicity study, PLNV-next was administered intragastrically to rats at doses of 4.2 g/kg (maximum human therapeutic dose, MHTD), 21 g/kg (5 MHTD), and 42 g/kg (10 MHTD) and to ferrets at doses of 4.2 g/kg (MHTD) and 21 g/kg (5 MHTD). In the repeated-dose toxicity study, PLNV-next was administered for 14 days at 4.2 g/kg (rats and ferrets), 21 g/kg (5 MHTD, rats), and 12.6 g/kg (3 MHTD, ferrets). Additionally, the repeated-dose toxicity study evaluated safety pharmacology parameters for the cardio-vascular, respiratory and central nervous systems.

Results: all PLNV-next formulations tested exerted a laxative effect equivalent to that of Moviprep®. No clinical signs of toxicity were observed in rats, with the exception of the laxative effect. Ferrets demonstrated decreased behavioral activity and diarrhoea. Nausea or emesis were noted in 75–90% of the ferrets receiving the doses exceeding the MHTD. A single administration of PLNV-next affected blood sodium concentrations: a slight increase was noted in the 5 MHTD and 10 MHTD groups of rats and in the 5 MHTD group of ferrets. The repeated-dose toxicity study in rats revealed a slight increase in sodium levels with both test doses. After a single administration of 5 MHTD to ferrets, the authors observed a decrease in potassium levels. All the changes were mild and within physiological ranges. PLNV-next toxic effects observed in the rat and ferret studies were similar to those reported in rat and dog toxicity studies of Moviprep®.

Conclusion: PLNV-next exerts a marked laxative effect and has a favourable safety profile.

Key words: preclinical study; laxative; polyethylene glycol; safety; toxicity; single dose toxicity; repeated dose toxicity; rats; ferrets

For citation: Shekunova E.V., Mazukina E.V., Vavilova V.A., Kashkin V.A., Balabanyan V.Yu., Fazylov M.F., Makarova M.N., Makarov V.G. Experimental study of the efficacy and safety of a new PEG-based laxative. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(2):176–195. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-176-195>

Введение

Эффективность колоноскопии, а именно максимально полное выявление патологических изменений кишечника, во многом зависит от качества очистки кишечника. Неадекватная подготовка кишечника к исследованию затрудняет диагностику. Препарат для очистки кишечника перед проведением колоноскопии должен быть эффективным, безопасным, в том числе не влиять на водно-электролитный баланс организма, должен хорошо переноситься пациентом и быть удобным в применении [1]. Поскольку ни один из существующих препаратов не удовлетворяет в полной мере всем описанным критериям, разработка новых лекарственных средств, в том числе комбинированных, является актуальной задачей.

Наиболее часто для подготовки кишечника к диагностическим процедурам используют большие объемы растворов, содержащих полиэтиленгликоль (ПЭГ) и фосфат натрия. Применение водно-электролитного раствора ПЭГ для очистки кишечника было впервые предложено G.R. Davis в 1980 г. [2], изотонический раствор для перорального применения не переваривался и не всасывался в кишечнике. Позднее как альтернативу этому препарату, который необходимо применять в больших объемах, было предложено использовать меньшие объемы раствора фосфата натрия [3].

ПЭГ, или макрогол, является осмотическим слабительным. Поскольку ПЭГ не подвергается в кишечнике абсорбции, при его применении не происходит существенных изменений водно-электролитного баланса [1]. Терапевтическая схема с применением 4 л препарата ПЭГ является общепринятой, однако дискомфорт, возникающий в результате потребления большого объема жидкости, и неприятный вкус приводят к тому, что препарат неохотно применяется пациентами [4]. Разработанные альтернативные препараты для применения в меньших объемах

также имеют различные недостатки, и тем не менее результаты исследований показывают, что пациенты предпочитают те препараты, которые можно применять в объеме меньшем, чем 4 л [5–8]. В связи с этим были разработаны новые препараты, содержащие комбинацию ПЭГ и других осмотических или стимулирующих опорожнение кишечника компонентов, которые применяются в меньших объемах [9–13]. Например, комбинация ПЭГ и аскорбиновой кислоты, которая не подвергается значительной абсорбции, действует как осмотическое слабительное в просвете кишечника и позволяет снизить требуемый для достижения эффекта объем ПЭГ с 4 до 2 л [10, 14, 15]. Эта комбинация лучше переносится пациентами, вызывает меньшее число побочных эффектов, а эффективность ее применения в объеме 2 л сопоставима с эффективностью ПЭГ в объеме 4 л [5].

Одним из широко применяемых в клинической практике ПЭГ-содержащих комбинированных препаратов низкого объема является Moviprep®. Препарат содержит ПЭГ 3350, сульфат натрия, хлорид натрия, хлорид калия, аскорбат натрия и аскорбиновую кислоту. Все ингредиенты препарата Moviprep® считаются активными, поскольку влияют на его общую осмолярность. Общая доза препарата разделяется на два приема, по 1 л на каждый прием¹. Клинический сравнительный анализ показал более высокую эффективность, безопасность и лучшую переносимость препарата Moviprep® (Moviprep®; Norgine Pharmaceuticals) в объеме 2 л, чем раствора ПЭГ (KleanPrep; Norgine Pharmaceuticals) в стандартном объеме 4 л [16].

Результатом поиска более эффективных и безопасных комбинированных слабительных препаратов на основе ПЭГ явилась разработка комбинированного препарата ПЛНВ-next, содержащего такие активные вещества, как ПЭГ, сульфат натрия, хлорид натрия, хлорид калия, бикарбонат натрия и аскорбиновую кислоту [17].

¹ Drug Approval Package. Moviprep (PEG 3350, sodium sulfate, sodium chloride, potassium chloride, sodium ascorbate, and ascorbic acid) for oral solution. Company: Salix Pharmaceuticals. NDA: 21881. Approval Date: 08/02/2006. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/021881_moviprep_toc.cfm

В соответствии с патентом предусмотрена вариабельность количественного содержания действующих веществ. Состав активных веществ препарата ПЛНВ-next близок к таковому препарата Moviprer®, однако принцип их разделения для каждого приема несколько отличается (табл. 1). Так, для первого и второго приемов препарата Moviprer® готовят идентичные по составу растворы. ПЛНВ-next также нужно принимать дважды, но составы первой и второй дозы различаются (табл. 1). Вторая доза ПЛНВ-next, кроме ПЭГ и аскорбиновой кислоты, содержит бикарбонат натрия (компонент, который отсутствует в составе препарата Moviprer®). При растворении бикарбонат реагирует с аскорбиновой кислотой с образованием аскорбата натрия и углекислого газа. Предполагается, что в присутствии в растворе углекислого газа эффективность препарата увеличивается.

Цель работы — экспериментальное изучение фармакологической эффективности и токсических свойств препарата ПЛНВ-next.

Для достижения поставленной цели были решены следующие задачи:

- сравнительное изучение эффективности (слабительного действия) препаратов ПЛНВ-next (четыре состава) и Moviprer® на крысах;
- изучение токсических свойств препарата ПЛНВ-next при однократном и многократном введениях на крысах;
- изучение токсических свойств препарата ПЛНВ-next при однократном и многократном введениях на хорьках.

Материалы и методы

Оценка эффективности ПЛНВ-next была проведена на крысах. Изучение токсических свойств препарата проводили на крысах и на хорьках. Выбор хорьков в качестве второго вида животных (негрызуны) был обусловлен тем, что на хорьках можно оценить наиболее часто возникающие нежелательные эффекты препаратов данной группы, а именно тошноту, рвоту.

Изучение эффективности

Животные

В исследовании были использованы половозрелые самцы и самки аутбредных крыс с массой тела $248,8 \pm 7,7$ г (самцы) и $217,0 \pm 2,0$ г (самки). Крыс содержали в контролируемых условиях окружающей среды вивария группами по 3 особи одного пола в стандартных клетках для содержания грызунов.

Дизайн эксперимента

Был изучен слабительный эффект 4-х составов препарата ПЛНВ-next (табл. 2) в сравнении с препаратом Moviprer®, поскольку состав активных веществ наиболее близок к составу активных веществ тестируемого препарата. Состав 3 ПЛНВ-next не содержал бикарбонат натрия, при приготовлении раствора состава 3 не образовывался углекислый газ (состав без газации).

Общее количество животных в эксперименте — 30 самцов и 30 самок. Было сформировано 6 групп животных (по 5 самцов и 5 самок в каждой): контрольная, 4 группы, которые получали разные составы препарата ПЛНВ-next, и группа препарата сравнения — Moviprer®. Все продукты вводили в объеме, эквивалентном объему для человека (2 л), что составило 30 мл/кг. Исследуемые препараты вводили животным внутримышечно за два приема по 15 мл/кг с интервалом 30 мин. Суммарная масса активных компонентов терапевтической дозы состава 1 ПЛНВ-next составляет 280 г, при растворении в 2 л воды вводимая доза составила 4,2 г/кг. Составы 2, 3 и 4 вводили в суммарной дозе 3,8, 3,8 и 3,4 г/кг соответственно. Препарат Moviprer® животные получали в суммарной дозе 3,7 г/кг. Контрольные животные получали воду очищенную в эквивалентном объеме.

Методика тестирования

За 12 ч до введения препаратов животных лишали корма, доступ к воде при этом не ограничивали. Непосредственно после введения исследуемых препаратов крыс перемещали в индивидуальные клетки. Дно клетки было выстлано фильтровальной бумагой. Осмотр на предмет выявления болюсов дефекации проводили через 30 мин после введения второй части препаратов и затем каждые 30 мин. Фиксировали латентный период появления жидкого стула. За 6 ч подсчитывали общее количество стула (количество болюсов) и количество жидкого стула, оставляющего мокрое каловое пятно на бумаге (количество пятен диареи).

Изучение токсических свойств

Животные

В исследовании были использованы половозрелые самцы и самки аутбредных крыс с массой тела 180–210 г на начало эксперимента и половозрелые самцы и самки хорьков с массой тела 1650–2040 г (самцы) и 820–1070 г (самки) на начало эксперимента.

Крыс содержали в контролируемых условиях окружающей среды вивария группами по 3 особи

Таблица 1. Составы и схемы приема препаратов Moviprep® и ПЛНВ-next

Table 1. Moviprep® and PLNV-next formulations and dosing regimens

Схема приема <i>Dosing regimen</i>	Состав препарата <i>Medicinal product composition</i>	
	Moviprep®	ПЛНВ-next <i>PLNV-next</i>
Первый прием <i>First dose</i>	Саше А <i>Активные вещества</i> ПЭГ 3350 — 100 г Сульфат натрия — 7,5 г Хлорид натрия — 2,691 г Хлорид калия — 1,015 г <i>Вспомогательные вещества</i> Аспартам (Е951) — 0,233 г Ацесульфам калия — 0,117 г Ароматизатор лимонный V3938-1 N1 — 0,34 г + Саше Б <i>Активные вещества</i> Аскорбиновая кислота — 4,700 г Аскорбат натрия — 5,900 г Pouch A <i>Active ingredients</i> PEG 3350: 100 g Sodium sulfate: 7.5 g Sodium chloride: 2.691 g Potassium chloride: 1.015 g <i>Excipients</i> Aspartame (E951): 0.233 g Acesulfame potassium: 0.117 g Lemon flavouring V3938-1 N1: 0.34 g + Pouch B <i>Active ingredients</i> Ascorbic acid: 4.700 g Sodium ascorbate: 5.900 g	Саше 1 ПЭГ 3350 — 125 г Сульфат натрия — 11 г Хлорид натрия — 2,5 г Хлорид калия — 1,5 г Pouch 1 PEG 3350: 125 g Sodium sulfate: 11 g Sodium chloride: 2.5 g Potassium chloride: 1.5 g
Второй прием <i>Second dose</i>	Саше А <i>Активные вещества</i> ПЭГ 3350 — 100 г Сульфат натрия — 7,5 г Хлорид натрия — 2,691 г Хлорид калия — 1,015 г <i>Вспомогательные вещества</i> Аспартам (Е951) — 0,233 г Ацесульфам калия — 0,117 г Ароматизатор лимонный V3938-1 N1 — 0,34 г + Саше Б <i>Активные вещества</i> Аскорбиновая кислота — 4,7 г Аскорбат натрия — 5,9 г Pouch A <i>Active ingredients</i> PEG 3350: 100 g Sodium sulfate: 7.5 g Sodium chloride: 2.691 g Potassium chloride: 1.015 g <i>Excipients</i> Aspartame (E951): 0.233 g Acesulfame potassium: 0.117 g Lemon flavouring V3938-1 N1: 0.34 g + Pouch B <i>Active ingredients</i> Ascorbic acid: 4.7 g Sodium ascorbate: 5.9 g	Саше 2 ПЭГ 3350 — 50 г Хлорид натрия — 3,5 г Хлорид калия — 1,5 г Бикарбонат натрия — 25 г + Саше 3 L-аскорбиновая кислота — 60 г Pouch 2 PEG 3350: 50 g Sodium chloride: 3.5 g Potassium chloride: 1.5 g Sodium bicarbonate: 25 g + Pouch 3 L-ascorbic acid: 60 g

Продолжение таблицы 1

Table 1 (continued)

Схема приема <i>Dosing regimen</i>	Состав препарата <i>Medicinal product composition</i>	
	Moviprep®	ПЛНВ-next <i>PLNV-next</i>
Суммарное количество активных веществ (за два приема) <i>Total amounts of active ingredients (two doses)</i>	ПЭГ 3350 — 200 г Натрия сульфат — 15 г Натрия хлорид — 5,382 г Калия хлорид — 2,03 г Аскорбиновая кислота — 9,4 г Аскорбат натрия — 11,8 г <i>PEG 3350: 200 g Sodium sulfate: 15 g Sodium chloride: 5.382 g Potassium chloride: 2.03 g Ascorbic acid: 9.4 g Sodium ascorbate: 11.8 g</i>	ПЭГ 3350 — 175 г Натрия сульфат — 11 г Натрия хлорид — 6 г Калия хлорид — 3 г L-аскорбиновая кислота — 60 г Бикарбонат натрия — 25 г <i>PEG 3350: 175 g Sodium sulfate: 11 g Sodium chloride: 6 g Potassium chloride: 3 g L-ascorbic acid: 60 g Sodium bicarbonate: 25 g</i>

Примечание. ПЭГ — полиэтиленгликоль.

Note. PEG—polyethylene glycol.

Таблица 2. Составы препарата ПЛНВ-next для изучения слабительного действия

Table 2. PLNV-next formulations used to study its laxative effect

Название компонента <i>Name of ingredient</i>	Состав, г <i>Formulation, g</i>			
	1 ^A	2 ^B	3 ^C	4 ^D
ПЭГ 3350 <i>PEG 3350</i>	175,0	175,0	175,0	140,0
Натрия сульфат <i>Sodium sulfate</i>	11,0	11,0	11,0	9,0
Натрия хлорид <i>Sodium chloride</i>	6,0	6,0	6,0	5,5
Калия хлорид <i>Potassium chloride</i>	3,0	3,0	3,0	2,2
L-аскорбиновая кислота <i>L-ascorbic acid</i>	60,0	40,0	60,0	50,3
Бикарбонат натрия <i>Sodium bicarbonate</i>	25,0	16,0	Нет <i>No</i>	20,4

Примечание. ^A — состав 1, максимальное количество компонентов, предусмотренное патентом; ^B — состав 1 со сниженным содержанием бикарбоната натрия и аскорбиновой кислоты; ^C — состав 1 без бикарбоната натрия (без углекислого газа); ^D — сниженное содержание активных веществ по сравнению с составом 1.

Note. ^A—formulation 1, maximum amounts of components according to the patent; ^B—formulation 1 with decreased amounts of sodium bicarbonate and ascorbic acid; ^C—formulation 1 without sodium bicarbonate (without carbon dioxide); ^D—formulation 1 with decreased amounts of active ingredients.

одного пола в стандартных клетках для содержания грызунов, животные получали стандартный корм и воду очищенную *ad libitum* (за исключением случаев, когда животных лишали корма на 16 ч перед каждым взвешиванием и эвтаназией).

Хорьков содержали в металлических клетках группами по 2–4 особи, на подстиле. Животные получали сухой полнорационный корм и воду

очищенную *ad libitum*. В каждой клетке содержания располагались гамаки для сна. Хорьков содержали в контролируемых условиях окружающей среды вивария.

Оценка токсических свойств ПЛНВ-next при однократном введении проведена в соответствии с клинической схемой применения. Для более полной оценки возможных

токсических эффектов также были изучены токсические эффекты при многократном (в течение 14 сут) внутривенном введении ПЛНВ-next крысам и хорькам (период отсроченного наблюдения — 30 сут). Исследование также включало оценку параметров фармакологической безопасности в отношении

сердечно-сосудистой системы (ССС), центральной нервной системы (ЦНС) и дыхательной системы.

Экспериментальные дизайны исследований по изучению токсических свойств при однократном и многократном введении представлены в таблицах 3 и 4.

Таблица 3. Схема эксперимента по изучению токсических свойств ПЛНВ-next при однократном введении

Table 3. Experimental design of the PLNV-next single-dose toxicity study

Дизайн исследования, процедуры <i>Study design, procedures</i>	Исследование на крысах <i>Rat study</i>	Исследование на хорьках <i>Ferret study</i>
Группы <i>Groups</i>	4 группы, по 8 самцов и по 8 самок в каждой <i>4 groups, 8 rats/sex/group</i>	2 группы, по 4 самца и по 4 самки в каждой <i>2 groups, 4 ferrets/sex/group</i>
Дозы ПЛНВ-next <i>PLNV-next doses</i>	0 г/кг; 4,2 г/кг (ВТД); 21 г/кг (5 ВТД); 42 г/кг (10 ВТД) <i>0 g/kg; 4.2 g/kg (1 MHTD); 21 g/kg (5 MHTD); 42 g/kg (10 MHTD)</i>	4,2 г/кг (ВТД); 21 г/кг (5 ВТД) <i>4.2 g/kg (1 MHTD); 21 g/kg (5 MHTD)</i>
Измерение массы тела <i>Weighing</i>	До введения, сутки 2, далее еженедельно <i>Before treatment, Day 2 and then weekly</i>	
Введение ПЛНВ-next <i>PLNV-next administration</i>	Сутки 1 <i>Day 1</i>	
Клинический осмотр <i>Detailed clinical examination</i>	Еженедельно <i>Weekly</i>	2, 7, 14 сутки после введения <i>Days 2, 7, 14 following administration</i>
Клиническое наблюдение <i>Clinical observation</i>	Ежедневно <i>Daily</i>	
Измерение потребления воды и корма <i>Food and water consumption measurements</i>	На 2–3 сутки, далее еженедельно <i>Days 2–3, then weekly</i>	За 7–6 суток до введения препарата, сутки 2–3, 7–8, 13–14 после введения <i>7–6 days before treatment, Days 2–3, 7–8, 13–14 after treatment</i>
Электрокардиография, артериальное давление, частота дыхательных движений <i>Electrocardiography, blood pressure, respiratory rate</i>	Не проводили <i>Not applicable</i>	За 6 суток до введения, сутки 1 (через 4–6 ч после введения), сутки 14 <i>6 days before treatment, Day 1 (4–6 h after treatment), Day 14</i>
Общий анализ мочи <i>Urinalysis</i>	Сутки 1 (50% животных) и сутки 13 (50% животных) <i>Day 1 (50% of the animals) and Day 13 (50% of the animals)</i>	За 6 суток до введения, сутки 2, сутки 13 <i>6 days before treatment (baseline), Day 2, Day 13</i>
Клинический анализ крови и показатели гемостаза <i>Haematology and coagulation tests</i>	Сутки 2 (50% животных) и сутки 15 (50% животных) <i>Day 2 (50% of the animals) and Day 15 (50% of the animals)</i>	За 7 суток до введения, сутки 2, сутки 14 <i>7 days before treatment (baseline), Day 2, Day 14</i>
Биохимический анализ крови, pH крови <i>Clinical chemistry blood test, blood pH</i>	Сутки 2 (50% животных) и сутки 15 (50% животных) <i>Day 2 (50% of the animals) and Day 15 (50% of the animals)</i>	За 7 суток до введения, сутки 2, сутки 14 <i>7 days before treatment (baseline), Day 2, Day 14</i>
Эвтаназия, некропсия, взвешивание органов (50% животных) <i>Euthanasia, gross necropsy, organ weighing (50% of the animals)</i>	Сутки 2 <i>Day 2</i>	Не проводили <i>Not applicable</i>
Эвтаназия, некропсия, взвешивание органов <i>Euthanasia, gross necropsy, organ weighing</i>	Сутки 15 <i>Day 15</i>	Сутки 15 <i>Day 15</i>

Примечание. ВТД — высшая терапевтическая доза.

Note. MHTD — maximum human therapeutic dose.

Таблица 4. Схема эксперимента по изучению токсических свойств ПЛНВ-next при многократном введении

Table 4. Experimental design of the PLNV-next repeated-dose toxicity study

Дизайн исследования, процедуры <i>Study design, procedures</i>	Исследование на крысах <i>Rat study</i>	Исследование на хорьках <i>Ferret study</i>
Группы <i>Groups</i>	3 группы, по 12 самцов и 12 самок в каждой <i>3 groups, 12 rats/sex/group</i>	3 группы, по 6 самцов и 6 самок в каждой <i>3 groups, 6 ferrets/sex/group</i>
Дозы ПЛНВ-next <i>PLNV-next doses</i>	0 г/кг; 4,2 г/кг (ВТД); 21 г/кг (5 ВТД) <i>0 g/kg; 4.2 g/kg (1 MHTD); 21 g/kg (5 MHTD)</i>	0 г/кг; 4,2 г/кг (ВТД); 12,6 г/кг (3 ВТД) <i>0 g/kg; 4.2 g/kg (1 MHTD); 12.6 g/kg (3 MHTD)</i>
Измерение массы тела <i>Body weight</i>	До введения, далее еженедельно <i>Before treatment, then weekly</i>	
Введение ПЛНВ-next <i>PLNV-next administration</i>	Сутки 1–14, ежедневно <i>Days 1–14, daily</i>	
Клинический осмотр <i>Detailed clinical examination</i>	Еженедельно <i>Weekly</i>	
Клиническое наблюдение <i>Clinical observation</i>	Ежедневно <i>Daily</i>	
Измерение потребления воды и корма <i>Food and water consumption measurements</i>	Еженедельно <i>Weekly</i>	
Оценка фармакологической безопасности в отношении центральной нервной системы: тест «открытое поле» <i>Central nervous system safety pharmacology: open-field test</i>	Сутки 14 (50% животных) и сутки 43 (50% животных) <i>Day 14 (50% of the animals), Day 43 (50% of the animals)</i>	Не проводили <i>Not applicable</i>
Оценка фармакологической безопасности в отношении центральной нервной системы: тест Ирвина <i>Central nervous system safety pharmacology: Irwin test</i>	Сутки 12 (50% животных) и сутки 42 (50% животных) <i>Day 12 (50% of the animals), Day 42 (50% of the animals)</i>	Не проводили <i>Not applicable</i>
Общий анализ мочи <i>Urinalysis</i>	Сутки 14 (50% животных) и сутки 43 (50% животных) <i>Day 14 (50% of the animals), Day 43 (50% of the animals)</i>	Сутки 13 (50% животных), сутки 30 (50% животных) и сутки 43 (50% животных) <i>Day 13 (50% of the animals), Day 30 (50% of the animals), Day 43 (50% of the animals)</i>
Электрокардиография, артериальное давление <i>Electrocardiography, blood pressure</i>	Сутки 13 (50% животных) и сутки 44 (50% животных) <i>Day 13 (50% of the animals), Day 44 (50% of the animals)</i>	Сутки 14 (50% животных) и сутки 44 (50% животных) <i>Day 14 (50% of the animals), Day 44 (50% of the animals)</i>
Частота дыхательных движений <i>Respiratory rate</i>	Не проводили <i>Not applicable</i>	Сутки 14 (50% животных) и сутки 44 (50% животных) <i>Day 14 (50% of the animals), Day 44 (50% of the animals)</i>
Клинический анализ крови и показатели гемостаза <i>Haematology and coagulation tests</i>	Сутки 14 (50% животных) и сутки 44 (50% животных) <i>Day 14 (50% of the animals), Day 44 (50% of the animals)</i>	За 5 суток до введения, сутки 14, сутки 31, сутки 44 <i>Five days before treatment, Day 14, Day 31, Day 44</i>
Биохимический анализ крови, pH крови <i>Clinical chemistry blood test, blood pH</i>	Сутки 15 (50% животных) и сутки 45 (50% животных) <i>Day 15 (50% of the animals), Day 45 (50% of the animals)</i>	За 5 суток до введения, сутки 14, сутки 31, сутки 44 <i>Five days before treatment, Day 14, Day 31, Day 44</i>
Эвтаназия, некропсия, взвешивание органов, гистология <i>Euthanasia, gross necropsy, organ weighing, pathomorphology</i>	Сутки 15 (50% животных) и сутки 45 (50% животных) <i>Day 15 (50% of the animals), Day 45 (50% of the animals)</i>	Сутки 15 (50% животных) и сутки 45 (50% животных) <i>Day 15 (50% of the animals), Day 45 (50% of the animals)</i>

Примечание. ВТД — высшая терапевтическая доза.

Note. MHTD—maximum human therapeutic dose.

Способ введения и выбор дозы

Для изучения токсических свойств был использован состав ПЛНВ-next, содержащий максимальное количество компонентов, заявленное в патенте [17]. Введение осуществляли за 2 приема, по 15 мл/кг на одно введение (разовая доза для растворов Саше 1 (первый прием) и Саше 2 и 3 (второй прием)) с интервалом 2 ч, внутримышечно. Дробное введение препарата было приближено к однократному режиму применения препаратов со сходным фармакологическим профилем. Интервал 2 ч сопоставим с клинической схемой применения, допускающей возможность однократного режима применения². Высшая терапевтическая доза (ВТД) ПЛНВ-next – 280 г, которую растворяли в 2 л воды. Эквивалентный объем для введения животным составлял 30 мл/кг, или 4,2 г/кг³. Суточная доза жидкости 30 мл/кг примерно соответствовала объему приема раствора препарата (2 л) в клинической практике. Такую же дозу применяли при исследовании токсических свойств препарата Moviprep®⁴.

Анализ мочи

Для сбора мочи каждое животное помещали в индивидуальную метаболическую клетку. Время сбора мочи – 4 ч. Исследование физико-химического состава мочи проводили с помощью диагностических тест-полосок «West Medica Produktions und Handels GmbH» и мочевого анализатора «DocUReader2» («77 Elektronik Kft», Венгрия). Определяли pH мочи, удельный вес, содержание глюкозы, билирубина, белка, уробилиногена, лейкоцитов, эритроцитов, кетонов, нитритов.

Микроскопическое исследование мочевого осадка проводили при обнаружении в моче эритроцитов и лейкоцитов в количествах, превышающих физиологические нормы для данного вида животных. При микроскопии осадка оценивали организованные (эритроциты, лейкоциты, эпителий, цилиндры) и неорганизованные (соли, слизи) компоненты мочи. Определяли количество элементов в поле зрения.

Клинический анализ крови и показатели гемостаза

У крыс кровь отбирали из хвостовой вены, у хорьков – из локтевой вены в пробирки для взятия проб капиллярной крови с ЭДТА-К₂ (дву-

калиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты). Показатели (количество эритроцитов, уровень гемоглобина, гематокрит, количество лейкоцитов, количество тромбоцитов, лейкоцитарную формулу) определяли в цельной крови с антикоагулянтом на гематологическом анализаторе «Mythic 18 Vet» (Orphee, Швейцария).

Измерение параметров гемостаза (протромбиновое время (ПВ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) проводили на коагулометре АПГ4-02-П (ЗАО НПП «Техномедика», Россия).

Измерение водородного показателя крови проводили с помощью портативного рН-метра «HI 8314» («Hanna Instruments», США) в образцах цельной крови, которую отбирали из локтевой вены у хорьков или из сердца у крыс.

Биохимический анализ крови

Биохимические показатели крови определяли в сыворотке крови на биохимическом анализаторе «Random Access A-25» («BioSystems», Испания) с использованием реагентов фирмы «BioSystems» (Испания). Для исследования использовали кровь, которую отбирали из сердца (в процессе эвтаназии) у крыс или локтевой вены у хорьков в вакуумные пластиковые пробирки. Для получения сыворотки кровь центрифугировали 15 мин при 3000 об/мин. Полученную сыворотку переносили во вторичные пробирки, которые затем загружали в анализатор. В сыворотке определяли следующие параметры: активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), уровни креатинина, мочевины, общего белка, альбумина, холестерина, триглицеридов, глюкозы, отношение альбумин/глобулин (расчетные значения), глобулин (расчетные значения). Также в сыворотке определяли концентрации ионов калия, натрия и хлора.

Для определения концентрации ионов в сыворотке крови хорьков были использованы наборы Натрий-Витал, Хлориды-Витал, Калий-Витал (АО «Витал Девелопмент Копорэйшен», Россия). Определение концентрации ионов калия выполнено турбидиметрическим методом в соответствии с инструкцией к набору реагентов Калий-Витал с помощью автоматического биохимического анализатора А-25. Для определения концентрации ионов натрия и хлора методика была адаптирована для 96-луночного

² Drug Approval Package. Moviprep (PEG 3350, sodium sulfate, sodium chloride, potassium chloride, sodium ascorbate, and ascorbic acid) for oral solution. Company: Salix Pharmaceuticals. NDA: 21881. Approval Date: 08/02/2006. https://www.accessdata.fda.gov/drug-satfda_docs/nda/2006/021881_moviprep_toc.cfm

³ Center for drug evaluation and research. Application number 21-881. Pharmacology review(s). Moviprep. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/021881s000_PharmR.pdf

⁴ Там же.

планшета. Измерение оптической плотности проводили на микропланшетном анализаторе «ClarioStar» BMG LABTECH (Германия).

Оценка фармакологической безопасности

Оценка функционального состояния ЦНС (исследование на крысах)

Возможное влияние препарата на функциональную активность ЦНС изучали путем оценки индивидуального поведения в тесте «открытое поле» [18], а также по результатам проведения батареи тестов Ирвина (по S. Irwin [19] (с незначительными модификациями)), рекомендованных для оценки фармакологической безопасности руководством ICH S7A⁵.

Регистрация электрокардиографии (ЭКГ), артериального давления (АД) и частоты дыхательных движений (ЧДД)

Для регистрации ЭКГ хорьков предварительно наркотизировали изофлюраном с помощью ветеринарного наркозного аппарата «Zoomed Minor Vet» (ЗАО «Ист Медикал», Россия), крыс наркотизировали смесью препаратов «Золетил 100» и «Ксила». Регистрацию ЭКГ проводили у всех животных с помощью компьютерного электрокардиографа для ветеринарии «Полиспектр-8Е» (ООО «Нейрософт», Россия). ЭКГ анализировали в отведении II.

После регистрации ЭКГ у животных было измерено артериальное давление (АД) неинвазивным методом. У хорьков измерение проводили при помощи прибора для измерения артериального давления у лабораторных животных Zoomed BPM-1 (Zoomed, Россия). У крыс измерение АД проводили у наркотизированных животных непосредственно после регистрации ЭКГ при помощи прибора для измерения артериального давления у лабораторных животных «Система измерения давления «Систола» (ООО «Нейробиотикс», Россия).

Регистрацию ЧДД (хорьки) проводили с помощью пневмографа (AD Instruments, Австралия) с пьезодатчиком.

Эвтаназия

В соответствии с Директивой 2010/63/EU⁶ хорьков эвтаназировали путем передозировки анестетиками (смесь препаратов «Золетил 100» и «Ксила») с последующим удалением жизненно важных внутренних органов (конечный этап эвтаназии), крыс — с применением диоксида

углерода (CO₂) с последующим обескровливанием полостей сердца.

Патоморфологическое исследование

Плановое патоморфологическое исследование включало в себя некропсию, макроскопическое исследование и взвешивание внутренних органов. Взвешивали сердце, легкие с трахеей, тимус, печень, селезенку, почки, надпочечники, головной мозг, семенники или яичники. Для последующего анализа данных рассчитывали массовые коэффициенты органов как отношение массы органа к массе тела, выраженное в процентах.

Для последующего гистологического исследования материал готовили по общепринятой методике, срезы окрашивали гематоксилином и эозином [20, 21]. Выполнен гистологический анализ следующих органов и тканей: аорта, сердце, трахея, легкие с бронхами, тимус, пищевод, желудок, тонкая кишка, толстая кишка, поджелудочная железа, печень, селезенка, почки, мочевой пузырь, надпочечники, семенники, яичники, подчелюстные лимфатические узлы, щитовидная железа, головной мозг.

Для оценки местнораздражающего действия (МРД) препарата проводили гистологическое исследование тканей, непосредственно контактирующих с препаратом (желудок, кишечник).

Анализ данных

Для всех данных была применена описательная статистика, данные проверены на соответствие закону нормального распределения. Межгрупповые различия анализировали параметрическими или непараметрическими методами, в зависимости от типа распределения. Для оценки данных с признаками нормального распределения был использован дисперсионный анализ (ANOVA) с последующим межгрупповым сравнением с использованием теста Тьюки. Для данных, не подчиняющихся закону нормального распределения — критерий Краскела–Уоллиса. Сравнение групп проводили критерием Манна–Уитни. Возможные корреляционные связи оценивали с помощью ранговой корреляции Спирмена. Различия были определены при уровне статистической значимости $p \geq 0,05$. Статистический анализ выполняли с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, США).

⁵ CPMP/ICH/539/00. Note for guidance on safety pharmacology studies for human pharmaceuticals. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-s-7-safety-pharmacology-studies-human-pharmaceuticals-step-5_en.pdf

⁶ Директива 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях. СПб.; 2012.

Результаты и обсуждение

Изучение эффективности

Существенных отличий исследованных параметров между самцами и самками не было, поэтому данные, полученные на крысах обоего пола, объединены. Препараты ПЛНВ-next (четыре состава) и Moviprep® оказали слабительный эффект. Статистически значимых отличий между группами, получавшими исследуемые препараты, по показателю «латентный период наступления диареи» не выявлено (табл. 5).

По другим показателям, характеризующим успешность очищения кишечника (количество пятен диареи и количество болюсов дефекации), все исследованные составы ПЛНВ-next показали эффективность, сопоставимую с эффективностью препарата Moviprep®, но введение состава 4 привело к значимому увеличению общего количества актов дефекации относительно группы, получавшей Moviprep®. Состав 3 (без газации) был менее эффективен по сравнению с составом 4 (табл. 5).

На основании полученных данных можно заключить, что все исследованные составы препарата ПЛНВ-next оказали слабительный

эффект, сопоставимый с эффектом препарата сравнения, для состава 4 наблюдалось увеличение интенсивности опорожнения кишечника относительно препарата сравнения. Состав 1 (максимальное количество компонентов, предусмотренное патентом) показал эффективность, значимо не отличающуюся от таковой состава 4. Состав 3 ПЛНВ-next 3 (без газации) был менее эффективен по отношению к составу 4. Выявленная меньшая эффективность состава 3 ПЛНВ-next без газонасыщения сопоставима с полученными ранее клиническими данными, где показано, что использование газированного растворителя для ПЭГ (напиток газированный «Кока-Кола Zero») приводило к усилению слабительного действия относительно эффекта ПЭГ, растворенного в обычной питьевой воде [22].

Изучение токсических свойств

Исследования на крысах

ПЛНВ-next не оказывал влияния на клиническое состояние животных как при однократном, так и при многократном введении, за исключением слабительного эффекта, обусловленного

Таблица 5. Влияние введения крысам исследуемых препаратов ПЛНВ-next и Moviprep® на латентный период наступления диареи, количество пятен диареи и болюсов дефекации ($n = 12$)

Table 5. Influence of the test and reference medicinal products on diarrhoea onset latency, number of diarrhoea spots and defecation boluses ($n = 12$)

Препарат Product		Латентный период наступления диареи, $M \pm SEM$, с Diarrhoea latency, $M \pm SEM$, s	Количество болюсов дефекации, $Me (Q1; Q3)$ Number of defecation boluses, $Me (Q1; Q3)$	Количество пятен диареи, $Me (Q1; Q3)$ Number of diarrhoea spots, $Me (Q1; Q3)$	Общее количество актов дефекации, $Me (Q1; Q3)$ Total number of defe- cations, $Me (Q1; Q3)$
Вода очищенная Purified water		Не применимо Not applicable	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 1,0)
ПЛНВ-next PLNV-next	Состав 1 Formulation 1	166,0 $\pm$ 21,0	2,5 (1,0; 4,0) ^{A,B}	3,0 (1,5; 5,5)	5,5 (3,5; 8,0) ^A
	Состав 2 Formulation 2	84,0 $\pm$ 18,2	0,0 (0,0; 0,5) ^{B,C}	4,0 (4,0; 5,0) ^B	5,0 (4,0; 6,5) ^{A,C}
	Состав 3 Formulation 3	162,0 $\pm$ 26,7	0,0 (0,0; 1,0) ^C	4,0 (2,5; 7,0)	4,5 (3,0; 7,0) ^{A,C}
	Состав 4 Formulation 4	141,0 $\pm$ 21,9	2,5 (0,5; 5,0) ^A	6,0 (4,0; 7,0) ^B	9,0 (5,0; 11,0) ^{A,B}
Moviprep®		171,0 $\pm$ 35,7	1,0 (1,0; 1,5)	3,0 (1,0; 4,0)	4,0 (3,0; 6,0) ^A

Примечание. n – количество животных в группе; $M \pm SEM$ – среднее значение и стандартная ошибка среднего, $Me (Q1; Q3)$ – медиана и интерквартильный размах; ^A – значимое отличие от группы контроля (критерий Манна–Уитни, $p < 0,05$); ^B – значимое отличие от группы препарата Moviprep® (критерий Манна–Уитни, $p < 0,05$); ^C – значимое отличие от группы, получавшей состав 4 препарата ПЛНВ-next (критерий Манна–Уитни, $p < 0,05$).

Note. n – number of animals per group; $M \pm SEM$ – mean and standard error of the mean, $Me (Q1; Q3)$ – median and interquartile range; ^A – significant difference vs control group (Mann–Whitney test, $p < 0.05$); ^B – significant difference vs Moviprep® group (Mann–Whitney test, $p < 0.05$); ^C – significant difference vs formulation 4 group (Mann–Whitney test, $p < 0.05$).

фармакологическим профилем препарата. Гибели животных в ходе экспериментов не зафиксировано. ПЛНВ-пехт не повлиял на динамику массы тела и потребление корма и воды.

Отсутствие влияния на клиническое состояние животных (за исключением наличия слабительного эффекта) было продемонстрировано и при двухнедельном изучении токсических свойств препарата Moviprep® на крысах. Однако при длительном применении максимальной дозы препарата Moviprep® (около 4,8 ВТД, 20 г/кг, 30 мл/кг) погибло 2 животных, причина гибели не установлена⁷. Многократное введение ПЛНВ-пехт в аналогичных дозах не привело к гибели животных.

Исследования на хорьках

Как при однократном, так и при многократном введении в течение первых 2–4 ч у животных отмечали угнетение поведения, выраженность которого увеличивалась с увеличением дозы. Препарат оказал дозозависимый слабительный эффект. Кроме этого, у животных отмечены рвотные позывы и рвота. После однократного введения препарата в дозе, соответствующей 5 ВТД, рвота наблюдалась в течение 4 ч после введения почти у 90% животных.

В группе минимальной дозы (ВТД) у 50% животных отмечены только рвотные позывы.

Аналогичные признаки (снижение активности, рвотные позывы, рвота) были выявлены в исследовании с многократным введением препарата. В дозе ВТД рвота наблюдалась однократно у двух животных. В группах, получавших препарат в максимальной исследованной дозе (5 ВТД), рвоту регистрировали более часто (до 75% животных).

Влияния препарата на динамику массы тела самцов и самок хорьков не установлено.

При анализе влияния однократного введения препарата на потребление корма и воды было установлено, что у самок в группе животных, получавших исследуемые препараты в максимальной дозе, на 2 сут после введения препарата потребление корма снизилось относительно исходного уровня. Отсроченных эффектов не наблюдалось.

При многократном введении у самок и самцов, получавших препарат в обеих дозах, на 13–14 сут эксперимента снизилось потребление воды по сравнению с контролем (однофакторный дисперсионный анализ, фактор «группа» значим, $p < 0,05$, табл. 6). В период отсроченного

Таблица 6. Потребление корма и воды хорьками в период введения ПЛНВ-пехт ($M \pm SEM$, $n = 6$)

Table 6. Ferret water and feed consumption during 14-day PLNV-next administration study, g/animal/day ($M \pm SEM$, $n = 6$)

Группа Group	Доза препарата ПЛНВ-пехт, г/кг PLNV-next dose, g/kg	Пол Sex	Корм, г/животное/сут Feed, g/animal/day		Вода, г/животное/сут Water, g/animal/day	
			Сутки 5–6 Days 5–6	Сутки 13–14 Days 13–14	Сутки 5–6 Days 5–6	Сутки 13–14 Days 13–14
1	0	Самцы Males	65 ± 2	62 ± 2	143 ± 14	188 ± 16
		Самки Females	35 ± 1	30 ± 1	164 ± 14	155 ± 9
2	4,2	Самцы Males	78 ± 7	59 ± 6	127 ± 10	103 ± 6 ^A
		Самки Females	31 ± 10	33 ± 1	140 ± 27	102 ± 13 ^A
3	12,6	Самцы Males	58 ± 6	54 ± 4	125 ± 22	83 ± 5 ^A
		Самки Females	28 ± 4	34 ± 2	99 ± 10	113 ± 9 ^A

Примечание. $M \pm SEM$ — среднее значение и стандартная ошибка среднего; n — количество животных в группе; ^A — $p < 0,05$, статистически значимое отличие от группы контроля (тест Тьюки).

Note. $M \pm SEM$ —mean and standard error of the mean; n —number of animals per group; ^A— $p < 0.05$, significant difference vs control group (Tukey's test).

⁷ Moviprep. Center for drug evaluation and research. Application number 21-881. Pharmacology review(s). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/021881s000_PharmR.pdf

наблюдения отличий от контрольной группы не выявлено.

По опыту клинического применения, тошнота и рвота входят в число наиболее часто встречаемых нежелательных реакций при использовании ПЭГ-содержащих слабительных. Тошнота и рвота отмечены в числе нежелательных реакций в клинических исследованиях препарата Moviprep®⁸. Данные признаки регистрировали на этапе проведения доклинических исследований препарата Moviprep® на собаках. Это подтверждает целесообразность использования для оценки профиля безопасности ПЭГ-содержащих слабительных видов животных, у которых присутствует рвотный рефлекс. При изучении токсических свойств собаки получали препарат Moviprep® перорально 2 нед. в дозах 5, 10 и 20 г/кг, в объеме 40 мл/кг. Помимо рвоты, препарат вызывал диарею, в группе максимальной дозы — саливацию. Влияния на динамику массы тела собак и потребление корма не выявлено. Эпизоды тошноты и рвоты у собак наблюдались при введении всех доз препарата Moviprep®, в то время как ПЛНВ-next в исследовании на хорьках вызвал рвоту только при применении в максимальной дозе (12,6 г/кг — 3 ВТД). Это позволяет предположить, что при клиническом применении ПЛНВ-next такие побочные виды действия, как тошнота и рвота, будут менее частыми, чем при применении других ПЭГ-содержащих комбинированных слабительных.

Клинический анализ крови и гемостаз

В исследованиях на крысах и хорьках как при однократном, так и при многократном введении клинически значимого влияния ПЛНВ-next на показатели, определяемые при клиническом анализе крови, а также на параметры гемостаза (АЧТВ и ПВ) не выявлено. Влияния на pH крови также не установлено, показатель был стабилен на протяжении всего эксперимента (в диапазонах 6,69–7,03 у крыс и 7,31–7,55 у хорьков).

Отсутствие влияния препарата ПЛНВ-next на показатели клинического анализа крови и параметры гемостаза согласуется с данными, полученными при изучении токсических свойств препарата Moviprep® на крысах и собаках⁹.

Анализ мочи

В исследованиях на крысах и хорьках как при однократном, так и при многократном введении клинически значимого влияния ПЛНВ-next на показатели общего анализа мочи не выявлено. В фармакологическом обзоре¹⁰ при двухнедельном введении крысам Moviprep® представлены данные о небольшом увеличении относительной плотности мочи и увеличении массовых коэффициентов почек относительно контроля, но гистологических изменений структуры органов выявлено не было.

Биохимический анализ крови

Исследования на крысах. Данные были обработаны с применением однофакторного дисперсионного анализа (отдельно для каждого дня эксперимента, отдельно для самцов и самок). У крыс в результате однократного и многократного введения ПЛНВ-next во всех дозах клинически значимых изменений биохимических показателей не выявлено.

ПЛНВ-next оказал влияние на концентрацию ионов натрия. При однократном введении увеличение концентрации ионов по сравнению с группой контроля наблюдалось у самцов при применении в средней и максимальной дозах (до 30% от уровня контроля, табл. 7). При многократном введении увеличение концентрации ионов натрия отмечено на обеих дозах после периода восстановления (до 40% от уровня контроля, табл. 8). У самок увеличение концентрации ионов натрия наблюдалось непосредственно после окончания введений в группе максимальной дозы (табл. 6). Обнаруженные статистически значимые изменения концентрации ионов хлора (табл. 7 и 8) были незначительными, без дозозависимости, и признаны клинически незначимыми. Концентрация ионов калия не изменилась (табл. 7 и 8).

Исследования на хорьках. Данные были обработаны с применением дисперсионного анализа с повторными измерениями (отдельно для самцов и самок). Влияние препарата было выявлено только на концентрации электролитов, остальные биохимические показатели не изменились после введения препарата.

При однократном введении концентрация калия снизилась до 30% относительно

⁸ Moviprep (PEG 3350, sodium sulfate, sodium chloride, potassium chloride, sodium ascorbate, and ascorbic acid) for oral solution. Company: Salix Pharmaceuticals. NDA: 21881. Approval Date: 08/02/2006. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/021881_moviprep_toc.cfm

⁹ Moviprep. Center for drug evaluation and research. Application number 21-881. Pharmacology review(s). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/021881s000_PharmR.pdf

¹⁰ Там же.

Таблица 7. Концентрация ионов натрия, калия и хлора в крови крыс после однократного введения препарата ПЛНВ-next ($M \pm SEM$, $n = 4$)

Table 7. Effect of single PLNV-next administration on blood electrolyte concentrations in rats ($M \pm SEM$, $n = 4$)

Сутки исследования <i>Day of research</i>	Доза препарата ПЛНВ-next, г/кг <i>PLNV-next dose, g/kg</i>	Концентрация ионов в крови, ммоль/л <i>Concentration of blood electrolytes, mmol/L</i>					
		Na ⁺		K ⁺		Cl ⁻	
		Самцы <i>Males</i>	Самки <i>Females</i>	Самцы <i>Males</i>	Самки <i>Females</i>	Самцы <i>Males</i>	Самки <i>Females</i>
2	0 (контрольная группа / <i>control group</i>)	151 ± 3,7	160 ± 3,7	6,6 ± 0,29	8,2 ± 0,37	94 ± 2,3	113 ± 3,7
	4,2	157 ± 2,9	163 ± 6,4	7,2 ± 0,51	8,6 ± 0,79	89 ± 3,6	116 ± 4,2
	21	156 ± 8,4	164 ± 4,3	7,1 ± 0,39	9,4 ± 0,34	92 ± 1,1	103 ± 3,2
	42	178 ± 3,5 ^A	158 ± 3,5	7,4 ± 0,88	8,5 ± 0,46	89 ± 1,6	108 ± 1,1
15	0 (контрольная группа / <i>control group</i>)	156 ± 1,5	164 ± 4,0	8,1 ± 0,59	6,6 ± 0,73	105 ± 2,0	107 ± 6,3
	4,2	161 ± 4,5	172 ± 4,4	8,3 ± 0,65	7,0 ± 0,55	102 ± 1,9	116 ± 1,6
	21	200 ± 16,5 ^A	176 ± 2,9	7,6 ± 0,38	7,4 ± 0,19	98 ± 1,2 ^A	119 ± 1,4
	42	201 ± 7,9 ^A	177 ± 4,3	7,7 ± 0,31	6,1 ± 0,52	104 ± 1,1	113 ± 1,3

Примечание. $M \pm SEM$ — среднее значение и стандартная ошибка среднего; n — количество животных в группе; ^A — $p < 0,05$, статистически достоверные отличия от контрольной группы (тест Тьюки).

Note. $M \pm SEM$ —mean and standard error of the mean; n —number of animals per group; ^A— $p < 0.05$, significant difference vs control group (Tukey's test).

Таблица 8. Концентрация ионов натрия, калия и хлора в крови крыс после многократного введения препарата ПЛНВ-next ($M \pm SEM$, $n = 6$)

Table 8. Electrolyte concentrations in the blood of rats after repeated PLNV-next administration ($M \pm SEM$, $n = 6$)

Сутки исследования <i>Day of research</i>	Доза препарата ПЛНВ-next, г/кг <i>PLNV-next dose, g/kg</i>	Концентрация ионов в крови, ммоль/л <i>Concentration of blood electrolytes, mmol/L</i>					
		Na ⁺		K ⁺		Cl ⁻	
		Самцы <i>Males</i>	Самки <i>Females</i>	Самцы <i>Males</i>	Самки <i>Females</i>	Самцы <i>Males</i>	Самки <i>Females</i>
15	0 (контрольная группа / <i>control group</i>)	153 ± 4,3	121 ± 2,1	7,8 ± 0,37	7,0 ± 0,32	86 ± 0,5	82 ± 2,7
	4,2	116 ± 6,6 ^A	123 ± 5,3	6,8 ± 0,34	6,5 ± 0,23	84 ± 0,8 ^A	80 ± 0,7
	21	134 ± 6,6	164 ± 5,0 ^A	7,0 ± 0,45	7,7 ± 0,60	83 ± 0,4 ^A	85 ± 1,6
45 (отсроченное наблюдение / <i>recovery period</i>)	0 (контрольная группа / <i>control group</i>)	174 ± 8,12	133 ± 1,1	8,4 ± 0,61	7,3 ± 0,33	82 ± 1,2	82 ± 1,3
	4,2	240 ± 26,3 ^A	137 ± 3,0	7,7 ± 0,33	8,3 ± 0,49	85 ± 1,2	92 ± 1,8
	21	193 ± 12,2	132 ± 2,3	8,2 ± 0,25	8,1 ± 0,70	87 ± 5,7	85 ± 0,9

Примечание. $M \pm SEM$ — среднее значение и стандартная ошибка среднего; n — количество животных в группе; ^A — $p < 0,05$, статистически достоверные отличия от контрольной группы (тест Тьюки).

Note. $M \pm SEM$ —mean and standard error of the mean; n —number of animals per group; ^A— $p < 0.05$, significant difference vs control group (Tukey's test).

Таблица 9. Концентрация ионов натрия, калия и хлора в крови хорьков после однократного введения препарата ПЛНВ-next ($M \pm SEM$, $n = 4$)

Table 9. Electrolyte concentrations in the blood of ferrets after single PLNV-next administration ($M \pm SEM$, $n = 4$)

Доза препарата ПЛНВ-next, г/кг <i>PLNV-next dose, g/kg</i>	Сутки исследования <i>Day of research</i>	Концентрация ионов в крови, ммоль/л <i>Concentration of blood electrolytes, mmol/L</i>					
		Na ⁺		K ⁺		Cl ⁻	
		Самцы <i>Males</i>	Самки <i>Females</i>	Самцы <i>Males</i>	Самки <i>Females</i>	Самцы <i>Males</i>	Самки <i>Females</i>
4,2	0 (исходный уровень / <i>baseline</i>)	146 ± 11,7	154 ± 4,4	6,4 ± 0,43	6,2 ± 0,42	90 ± 4,5	90 ± 3,2
	2	150 ± 8,5	158 ± 13,2	6,7 ± 0,31	7,6 ± 0,48	106 ± 1,5	106 ± 0,7 ^A
	14	161 ± 8,4	145 ± 5,5	6,6 ± 0,48	5,2 ± 0,21	99 ± 2,7	87 ± 1,5
21	0 (исходный уровень / <i>baseline</i>)	138 ± 1,8	135 ± 4,7	6,0 ± 0,49	6,8 ± 0,26	104 ± 7,9	115 ± 6,3
	2	152 ± 4,2 ^B	159 ± 6,0 ^B	4,7 ± 0,08	5,1 ± 0,32 ^A	120 ± 10,7	107 ± 1,1 ^A
	14	145 ± 8,0	150 ± 3,0	4,9 ± 0,25	5,0 ± 0,47 ^A	95 ± 4,4	92 ± 2,5 ^A

Примечание. $M \pm SEM$ — среднее значение и стандартная ошибка среднего; n — количество животных в группе; ^A — $p < 0,05$, статистически достоверные отличия от исходного уровня, (тест Тьюки); ^B — $p < 0,05$, статистически достоверные отличия от исходного уровня (t -test для зависимых переменных).

Note. $M \pm SEM$ — mean and standard error of the mean; n —number of animals per group; ^A— $p < 0.05$, significant difference vs baseline level (Tukey's test); ^B— $p < 0.05$, significant difference vs baseline level (dependent t -test).

исходного уровня. Концентрация ионов натрия в крови увеличилось через сутки после однократного введения максимальной исследованной дозы 21 г/кг (табл. 9). Отсроченных эффектов не установлено. Отмеченные изменения не выходили за пределы физиологических норм для хорьков (калий — 3,4–7,7 ммоль/л, натрий — 137–162 ммоль/л [23]).

По результатам изучения ионов в крови хорьков по окончании периода многократного введения изменения не выявлены, за исключением ионов хлора. Выявленные статистически значимые изменения концентраций ионов хлора носили разнонаправленный характер (табл. 10), находились в пределах исходных значений, полученных в рамках данного эксперимента, и не рассматривались как клинически значимые.

В экспериментах по изучению токсических свойств препарата Moviprep® на крысах и собаках влияние на концентрацию ионов было минимальным. У самок крыс групп средней (10 г/кг) и максимальной (20 г/кг) доз отмечено незначительное снижение (не более 3% от уровня контроля) концентрации ионов хлора, изменений

концентрации ионов натрия не наблюдалось. У собак выявлены малозначительные изменения только по концентрации ионов натрия¹¹: в группе максимальной дозы (20 г/кг) снижение по сравнению с контролем на 1–2%. То есть в сравнении с эффектами препарата Moviprep® ПЛНВ-next оказал более выраженное влияние на концентрацию ионов, особенно на концентрацию ионов натрия у крыс. У крыс и хорьков наблюдалось увеличение концентрации ионов натрия в крови в результате введения препарата в дозах, превышающих терапевтические. Выявленное влияние может быть обусловлено повышенным по сравнению с препаратом Moviprep® содержанием в составе препарата ПЛНВ-next аскорбата натрия и добавлением бикарбоната натрия (табл. 1). Это частично подтверждено наличием значимой корреляционной связи между количеством поступившего в организм в составе препарата натрия и концентрацией натрия в крови. Так, у самцов крыс на второй день после однократного введения препарата коэффициент ранговой корреляции Спирмена составил 0,7 ($p < 0,05$). Непосредственно после окончания многократного введения коэффициент ранговой

¹¹ Moviprep. Center for drug evaluation and research. Application number 21-881. Pharmacology review(s). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/021881s000_PharmR.pdf

Таблица 10. Концентрация ионов натрия, калия и хлора в крови хорьков после многократного введения препарата ПЛНВ-next по окончании периода введения, сутки 14 ($M \pm SEM$, $n = 6$)

Table 10. Electrolyte concentrations in the blood of ferrets in the recovery period after repeated PLNV-next administration, day 14 ($M \pm SEM$, $n = 6$)

Доза препарата ПЛНВ-next, г/кг <i>PLNV-next dose, g/kg</i>	Концентрация ионов в крови, ммоль/л <i>Concentration of blood electrolytes, mmol/L</i>					
	Na ⁺		K ⁺		Cl ⁻	
	Самцы <i>Males</i>	Самки <i>Females</i>	Самцы <i>Males</i>	Самки <i>Females</i>	Самцы <i>Males</i>	Самки <i>Females</i>
0 (контрольная группа / <i>control group</i>)	158 ± 2,4	157 ± 2,7	4,9 ± 0,24	5,3 ± 0,16	96 ± 1,3	95 ± 1,4
4,2	142 ± 2,6	140 ± 5,1	6,1 ± 0,37	5,5 ± 0,11	90 ± 1,5	89 ± 3,8
12,6	162 ± 5,3	148 ± 3,5	5,2 ± 0,08	5,3 ± 0,08	86 ± 1,1 ^A	85 ± 2,4

Примечание. $M \pm SEM$ — среднее значение и стандартная ошибка среднего; n — количество животных в группе; ^A — $p < 0,05$, статистически достоверные отличия от группы контроля (тест Тьюки).

Note. $M \pm SEM$ — mean and standard error of the mean; n — number of animals per group; ^A — $p < 0.05$, significant difference vs control group (Tukey's test).

корреляции Спирмена составил 0,7 для самцов и 0,9 для самок.

Следует отметить, что наблюдаемые в результате введения ПЛНВ-next изменения концентрации ионов не привели к каким-либо изменениям функциональной активности ССС и ЦНС (см. соответствующие разделы ниже).

Оценка фармакологической безопасности в отношении сердечно-сосудистой системы (исследование на крысах и хорьках)

В исследовании на крысах с многократным введением ПЛНВ-next при оценке параметров ЭКГ и АД, выполненной по окончании периода введения и после периода восстановления, не было выявлено влияния препарата на все исследованные показатели.

В исследованиях на хорьках влияния препарата на показатели ЭКГ и на АД также не обнаружено. На ЭКГ (II отведение) у всех протестированных хорьков четко прослеживались положительные зубцы P, R, T. Амплитуда и продолжительность отрицательных зубцов Q и S обладали большей индивидуальной вариабельностью. Морфология сердечных циклов животных, получавших препарат, была аналогичной таковой, наблюдаемой у животных группы контроля.

Оценка фармакологической безопасности в отношении ЦНС (исследование на крысах)

При оценке индивидуального поведения животных на 14 и 43 сут эксперимента различий в ориентировочно-исследовательской активности в группах животных, получавших препарат, по сравнению с контрольной группой не выявлено.

При проведении теста Ирвина незначительные отличия от нормы по ряду поведенческих параметров выявлены во всех группах самцов и самок, включая контрольную. Изменения носили разнонаправленный характер и могут рассматриваться как индивидуальные особенности поведенческой активности животных в условиях данного эксперимента.

По совокупности полученных данных при оценке фармакологической безопасности показано, что ПЛНВ-next как в период многократного внутрижелудочного введения, так и по окончании периода отсроченного наблюдения не оказал влияния на естественную активность животных, их моторно-аффективные, сенсорно-моторные реакции и рефлексы.

Патоморфологическое исследование

Исследования на крысах. В эксперименте с однократным введением препарата патологических изменений внутренних органов не обнаружено. Препарат не оказал влияния на массовые коэффициенты органов крыс. Признаков МРД не выявлено.

При многократном введении по окончании периода введения обнаружено статистически значимое снижение массовых коэффициентов печени в группе самок крыс, получавших ПЛНВ-next в максимальной дозе, в сравнении с контрольной группой ($4,0 \pm 0,17$ в контроле в сравнении с $3,4 \pm 0,04$ в группе максимальной дозы). По окончании восстановительного периода у самцов группы максимальной дозы в сравнении с группой контроля массовые коэффициенты

печени были статистически значимо повышены ($3,90 \pm 0,06$ и $3,30 \pm 0,13$ соответственно), аналогичная тенденция отмечена у самок. Выявленные изменения были умеренными и не выходили за пределы внутрилабораторных референтных значений [24]. Влияния препарата на массовые коэффициенты остальных органов не установлено. При гистологическом исследовании изменений ткани внутренних органов не выявлено, признаков МРД не обнаружено.

Исследования на хорьках. Патологических изменений во внешнем виде и строении внутренних органов животных не обнаружено. Препарат не оказал влияния на массовые коэффициенты органов самцов и самок. Признаков МРД не выявлено. При гистологическом исследовании на обоих этапах эксперимента с многократным введением препарата в единичных случаях выявлены диффузно расположенные очаги воспалительной инфильтрации в печени. Данная патология обнаружена на 15 сут эксперимента у одного самца группы минимальной дозы и на 45 сут эксперимента — у одного самца из контрольной группы и одного самца из группы максимальной дозы препарата. Согласно данным литературы, лимфоцитарный гепатит является достаточно распространенным у хорьков, однако редко диагностируется, так как протекает без клинических проявлений и, по мнению ряда исследователей, является вариантом физиологической нормы для данного вида животных [25]. В данном исследовании патология встречалась в единичных случаях во всех группах, включая контрольную, что позволяет считать выявленные изменения не связанными с действием препарата.

Таким образом, патоморфологический анализ не выявил наличия изменений внутренних органов у животных, получавших ПЛНВ-next. В исследованиях препарата Moviprep® при двухнедельном введении единственным выявленным отклонением было увеличение по сравнению с группой контроля массовых коэффициентов почек у крыс группы максимальной дозы (20 г/кг). На основании этих данных, а также на основании изменений биохимических показателей крови крыс почки рассматриваются как орган-мишень токсического действия препарата Moviprep® [25]. Препарат ПЛНВ-next не оказал токсического влияния на почки, клинически значимых изменений уровня мочевины не установлено, массовые коэффициенты не отличались от показателей группы контроля,

а при патоморфологическом исследовании изменений в почках не обнаружено.

Закключение

Результаты экспериментального изучения фармакологической эффективности препарата ПЛНВ-next, предназначенного для подготовки кишечника к диагностическим процедурам, показали, что все четыре исследованных состава при однократном введении крысам оказали слабительный эффект, сопоставимый с эффектом препарата Moviprep®. Наибольшую интенсивность слабительного действия — выше, чем у препарата сравнения Moviprep® — наблюдали при введении состава 4 препарата ПЛНВ-next (содержание активных компонентов ниже, чем максимальное количество, предусмотренное патентом). Эффективность состава 1 (максимальное количество компонентов, предусмотренное патентом) значимо не отличалась от таковой состава 4. Состав 3 ПЛНВ-next (без газации) был менее эффективен, чем состав 4.

При изучении токсических свойств препарата ПЛНВ-next (состав с максимальным количеством компонентов) на крысах и хорьках при однократном и многократном (14 сут) внутрижелудочном введении было выявлено, что ПЛНВ-next вызывает увеличение концентрации ионов натрия в крови. Обнаруженный эффект может быть обусловлен увеличенным по сравнению с Moviprep® содержанием в составе препарата ПЛНВ-next аскорбата натрия и добавлением бикарбоната натрия. Изменения концентрации натрия в крови крыс и хорьков носили умеренный характер, отмечены при введении доз, превышающих терапевтические, и не выходили за рамки физиологических норм. Изменения концентрации ионов не приводили к нарушению функциональной активности ССС и ЦНС. При патоморфологическом анализе не было выявлено изменений внутренних органов.

Все выявленные нежелательные реакции при введении животным препарата ПЛНВ-next были предвиденными. Сопоставление с данными, полученными при изучении токсикологических свойств препарата сравнения Moviprep®, показало, что применение препарата ПЛНВ-next сопровождалось меньшей выраженностью побочного действия. Такие эффекты, как диарея у крыс и хорьков, тошнота и рвота у хорьков, носили дозозависимый характер, с минимальным проявлением при применении в терапевтической дозе. Это позволило предположить, что препарат обладает профилем безопасности, сопоставимым с таковым препарата Moviprep®.

Литература / References

1. Connor A, Tolan D, Hughes S, Carr N, Tomson C. Consensus guidelines for the safe prescription and administration of oral bowel-cleansing agents. *Gut*. 2012;61(11):1525–32. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300861>
2. Davis GR, Santa Ana CA, Morawski SG, Fordtran JS. Development of a lavage solution associated with minimal water and electrolyte absorption or secretion. *Gastroenterology*. 1980;78(5):991–5. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(80\)90781-7](https://doi.org/10.1016/0016-5085(80)90781-7)
3. Vanner SJ, MacDonald PH, Paterson WG, Prentice RS, Da Costa LR, Beck IT. A randomized prospective trial comparing oral sodium phosphate with standard polyethylene glycol-based lavage solution (Golytely) in the preparation of patients for colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 1990;85(4):422–7. PMID: 2183591
4. Sharara AI, Daroub H, Georges C, Shayto R, Nader R, Chalhoub J, Olabi A. Sensory characterization of bowel cleansing solutions. *World J Gastrointest Endosc*. 2016;8(15):508–16. <https://doi.org/10.4253/wjge.v8.i15.508>
5. Harrison NM, Hjelkrem MC. Bowel cleansing before colonoscopy: Balancing efficacy, safety, cost and patient tolerance. *World J Gastrointest Endosc*. 2016;8(1):4–12. <https://doi.org/10.4253/wjge.v8.i1.4>
6. Barkun AN, Martel M, Epstein IL, Hallé P, Hilsden RJ, James PD, et al. The Bowel CLEANSing National Initiative: a low-volume same-day polyethylene glycol (PEG) preparation vs low-volume split-dose PEG with bisacodyl or high-volume split-dose PEG preparations – a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(12):2068–76. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000760>
7. Spadaccini M, Frazzoni L, Vanella G, East J, Radaelli F, Spada C, et al. Efficacy and tolerability of high- vs low-volume split-dose bowel cleansing regimens for colonoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(7):1454–65. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.10.044>
8. Sharma P, Burke CA, Johnson DA, Cash BD. The importance of colonoscopy bowel preparation for the detection of colorectal lesions and colorectal cancer prevention. *Endosc Int Open*. 2020;8(5):E673–83. <https://doi.org/10.1055/a-1127-3144>
9. Zhang S, Zheng D, Wang J, Wu J, Lei P, Luo Q, et al. Simethicone improves bowel cleansing with low-volume polyethylene glycol: a multicenter randomized trial. *Endoscopy*. 2018;50(4):412–22. <https://doi.org/10.1055/s-0043-121337>
10. Tajika M, Tanaka T, Ishihara M, Hirayama Y, Oonishi S, Mizuno N, et al. Optimal intake of clear liquids during preparation for afternoon colonoscopy with low-volume polyethylene glycol plus ascorbic acid. *Endosc Int Open*. 2017;5(6):E416–23. <https://doi.org/10.1055/s-0043-106185>
11. Ponchon T, Boustière C, Heresbach D, Hagege H, Tarrerias AL, Halphen M. A low-volume polyethylene glycol plus ascorbate solution for bowel cleansing prior to colonoscopy: the NORMO randomised clinical trial. *Dig Liver Dis*. 2013;45(10):820–6. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2013.04.009>
12. Sagawa T, Sato K, Tomizawa T, Mizuide M, Yasuoka H, Shimoyama Y, et al. A prospective randomized controlled trial of AJG522 versus standard PEG+E as bowel preparation for colonoscopy. *Biomed Res Int*. 2015;2015:521756. <https://doi.org/10.1155/2015/521756>
13. Soh JS, Kim KJ. Combination could be another tool for bowel preparation? *World J Gastroenterol*. 2016;22(10):2915–21. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i10.2915>
14. Shin SY, Ga KS, Kim IY, Park YM, Jung DH, Kim JH, et al. Predictive factors for inadequate bowel preparation using low-volume polyethylene glycol (PEG) plus ascorbic acid for an outpatient colonoscopy. *Sci Rep*. 2019;9(1):19715. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56107-5>
15. Corporaal S, Kleibeuker JH, Koornstra JJ. Low-volume PEG plus ascorbic acid versus high-volume PEG as bowel preparation for colonoscopy. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(11):1380–6. <https://doi.org/10.3109/00365521003734158>
16. Kelly NM, Rodgers C, Patterson N, Jacob SG, Mainie I. A prospective audit of the efficacy, safety, and acceptability of low-volume polyethylene glycol (2 L) versus standard volume polyethylene glycol (4 L) versus magnesium citrate plus stimulant laxative as bowel preparation for colonoscopy. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(7):595–601. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3182432162>
17. Балабаньян ВЮ, Фазылов МФ, Нестерук ВВ. Способ очищения кишечника и набор для его осуществления. Патент Российской Федерации № 2709495; 2019. [Balabanyan VYu, Fazylov MF, Nesteruk VV. Method for intestine cleansing and kit for its implementation. Patent of the Russian Federation No. 2709495; 2019 (In Russ.)]
18. Пошивалов ВП. *Фармакоэтология*. СПб: Copy-Service; 1997. [Poshivalov VP. *Pharmacoethology*. Saint-Petersburg: Copy-Service; 1997 (In Russ.)]
19. Irwin S. Comprehensive observational assessment: Ia. A systematic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiologic state of the mouse. *Psychopharmacologia*. 1968;13(3):222–57. <https://doi.org/10.1007/bf00401402>
20. Гущин ЯА, Мужикян АА. Влияние фиксирующих жидкостей на микроскопическую структуру органов мелких лабораторных животных. *Международный вестник ветеринарии*. 2014;(3):88–95. [Gushchin YA, Muzhikyan AA. Effect of fixing liquids on microscopic structure of small laboratory animals. *Mezhdunarodnyj vestnik veterinarii = International Bulletin of Veterinary Medicine*. 2014;(3):88–95 (In Russ.)]
21. Мужикян АА, Макарова МН, Гущин ЯА. Особенности гистологической обработки органов

- и тканей лабораторных животных. *Международный вестник ветеринарии*. 2014;(2):103–9. [Muzhikyan AA, Makarova MN, Gushchin YA. Features of histological processing of organs and tissues of laboratory animals. *Mezhdunarodny vestnik veterinarii = International Bulletin of Veterinary Medicine*. 2014;(2):103–9 (In Russ.)]
22. Seow-En I, Seow-Choen F. A prospective randomized trial on the use of Coca-Cola Zero® vs water for polyethylene glycol bowel preparation before colonoscopy. *Colorectal Dis*. 2016;18(7):717–23. <https://doi.org/10.1111/codi.13243>
23. Heatley JJ, Russell KE. *Exotic animal laboratory diagnosis*. John Wiley & Sons; 2020. <https://doi.org/10.1002/9781119108610>
24. Луговик ИА, Макарова МН. Токсикологические исследования. Референтные интервалы массовых коэффициентов внутренних органов на выборке, состоящей из 1000 аутбредных крыс. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2021;(1):3–11. [Lugovik IA, Makarova MN. Toxicological studies. Reference intervals of mass coefficients of internal organs in a sample of 1000 rats. *Laboratory animals for science*. 2021;(1):3–11 (In Russ)] <https://doi.org/10.29296/2618723X-2021-01-01>
25. Huynh M, Laloi F. Diagnosis of liver disease in domestic ferrets (*Mustela putorius*). *Vet Clin North Am Exot Anim Pract*. 2013;16(1):121–44. <https://doi.org/10.1016/j.cvex.2012.10.003>

Вклад авторов. Е.В. Шекунова — планирование эксперимента, анализ литературы, написание текста рукописи; Е.В. Мазукина — проведение экспериментов по изучению токсических свойств на хорьках, сбор и анализ данных, участие в написании рукописи; В.А. Вавилова — проведение экспериментов по изучению токсических свойств на крысах, сбор и анализ данных; В.А. Кашкин — планирование и проведение экспериментов по изучению эффективности, анализ данных, анализ литературы; В.Ю. Балабаньян — участие в разработке концепции и дизайна исследования, обсуждение результатов; М.Ф. Фазылов — участие в разработке концепции и дизайна исследования, обсуждение результатов; М.Н. Макарова — участие в написании рукописи и критический пересмотр ее содержания, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; В.Г. Макаров — критический пересмотр содержания и утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

Соответствие принципам этики. Все исследования были выполнены в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств») и рекомендациями Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. Исследования были одобрены на заседаниях биоэтической комиссии (БЭК) АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», протоколы заседаний БЭК № 4.1/20, 3.5/20, 1.5/20, 4.5/20, 2.5/20.

Благодарности. Исследования были проведены при финансовой поддержке компании-резидента фонда Сколково ООО «Гелеспон».

Author's contributions. Elena V. Shekunova—planning of the experiments, analysis of literature, writing of the text of the manuscript; Elizaveta V. Mazukina—execution of the ferret toxicity experiments, collection and analysis of data, participation in writing of the text of the manuscript; Valeria A. Vavilova—execution of the rat toxicity experiments, collection and analysis of data; Vladimir A. Kashkin—planning and execution of the efficacy experiments, analysis of data, analysis of literature; Vadim Yu. Balabanyan—participation in elaboration of the study concept and design, discussion of the results; Marat F. Fazylov—participation in elaboration of the study concept and design, discussion of the results; Marina N. Makarova—participation in writing of the manuscript and critical revision of its content, approval of the final version of the manuscript for publication; Valery G. Makarov—critical revision of the manuscript content and approval of the final version of the manuscript for publication.

Ethics approval. All the experiments were performed according to the principles of good laboratory practice (Eurasian Economic Commission Council decision No.81 of 03.11.2016 on approval of the Rules of good laboratory practice of the Eurasian Economic Union) and the recommendations of Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22.09.2010 on the protection of animals used for scientific purposes. The studies were approved by the Bioethics Committee of the research-and-manufacturing company “HOME OF PHARMACY” (Approvals Nos. 4.1/20, 3.5/20, 1.5/20, 4.5/20, 2.5/20).

Acknowledgements. The study reported in this publication was supported by Gelespon (Skolkovo resident company).

Конфликт интересов. М.Ф. Фазылов является сотрудником ООО «Гелеспон». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Marat F. Fazylov is an employee of Gelespon company. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Шекунова Елена Васильевна, канд. биол. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2689-6891>
shekunova.ev@doclinika.ru

Мазукина Елизавета Владимировна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1448-921X>
mazukina.ev@doclinika.ru

Вавилова Валерия Александровна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1009-3963>
vavilova.va@doclinika.ru

Кашкин Владимир Александрович, д-р мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7202-0233>
kashkinv@gmail.com

Балабаньян Вадим Юрьевич, д-р фарм. наук, доцент.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5744-7060>
bal.pharm@mail.ru

Фазылов Марат Феликсович.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4204-8347>
maratfazylov@gmail.com

Макарова Марина Николаевна, д-р мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>
makarova.mn@doclinika.ru

Макаров Валерий Геннадьевич, д-р мед. наук, профессор.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2447-7888>
makarov.vg@doclinika.ru

Elena V. Shekunova, Cand. Sci. (Biol.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2689-6891>
shekunova.ev@doclinika.ru

Elizaveta V. Mazukina.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1448-921X>
mazukina.ev@doclinika.ru

Valeria A. Vavilova.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1009-3963>
vavilova.va@doclinika.ru

Vladimir A. Kashkin, Dr. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7202-0233>
kashkinv@gmail.com

Vadim Yu. Balabanyan, Dr. Sci. (Pharm.), Associate Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5744-7060>
bal.pharm@mail.ru

Marat F. Fazylov.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4204-8347>
maratfazylov@gmail.com

Marina N. Makarova, Dr. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>
makarova.mn@doclinika.ru

Valery G. Makarov, Dr. Sci. (Med.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2447-7888>
makarov.vg@doclinika.ru

Статья поступила 01.11.2021

После доработки 21.01.2022

Принята к печати 08.06.2022

Article was received 1 November 2021

Revised 21 January 2022

Accepted for publication 8 June 2022

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-196-199>

Справочная информация / Reference information



Безопасность антибактериальных и противопROTOZOYных лекарственных препаратов

РЕЗЮМЕ

Анализ административных решений зарубежных регуляторных органов об ограничении обращения антибактериальных и противопROTOZOYных лекарственных препаратов и/или о необходимости внесения изменений в инструкции по их медицинскому применению в связи с изменением профиля безопасности, проведенный экспертами ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, позволил выявить 16 административных решений, содержащих информацию о следующих лекарственных средствах, зарегистрированных в России: эртапенем, цефтриаксон, цефазолин, амоксициллин, цефоперазон+сульбактам, пиперацillin+тазобактам, клиндамицин, тейкопланин, рифампицин, ко-тримоксазол, гидроксихлорохин.

Ключевые слова: нежелательные реакции; пострегистрационные исследования; профиль безопасности; лекарственные препараты; антибактериальные средства; противопROTOZOYные средства; инструкции по медицинскому применению; фармаконадзор

Для цитирования: Шубникова Е.В., Букатина Т.М., Дружинина А.А., Журавлева Е.О., Вельц Н.Ю., Кутехова Г.В. Безопасность антибактериальных и противопROTOZOYных лекарственных препаратов. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(2):196–199. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-196-199>

Safety of Antibacterial and Antiprotozoal Medicinal Products

ABSTRACT

The experts of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products analysed administrative decisions of foreign regulatory authorities on the recalls of antibacterial and antiprotozoal medicinal products and/or the need for labelling updates due to changes in the safety profile. The analysis revealed 16 decisions containing information on the following medicines registered in Russia: ertapenem, ceftriaxone, cefazolin, amoxicillin, cefoperazone+sulbactam, piperacillin+tazobactam, clindamycin, teicoplanin, rifampin, co-trimoxazole, hydroxychloroquine.

Key words: adverse drug reactions; post-marketing studies; safety profile; medicinal products; antibacterials; antiprotozoals; labelling; pharmacovigilance

For citation: Shubnikova E.V., Bucatina T.M., Druzhinina A.A., Zhuravleva E.O., Velts N.Yu., Kutekhova G.V. Safety of antibacterial and antiprotozoal medicinal products. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(2):196–199. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-196-199>

β-лактамы антибиотиков

β-лактамы антибиотиков — группа антибиотиков, имеющих в структуре β-лактамы кольцо. Ингибируют синтез клеточной стенки микробных клеток путем связывания с активным

центром пенициллинсвязывающих белков — ферментов, участвующих в синтезе основного компонента наружной мембраны (пептидогликана) как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов. К β-лактамам

относятся пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы. Отдельную группу составляют комбинированные препараты, состоящие из β -лактаминового антибиотика и ингибитора β -лактамаз (клавулановая кислота, сульбактам, тазобактам) и получившие название «ингибиторозащищенные β -лактамы» [1].

Эртапенем. В марте 2022 г. Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов (ИМП ЛП), содержащих эртапенем, информацией о риске развития энцефалопатии¹.

Цефтриаксон. В декабре 2021 г. Управление по контролю за оборотом лекарственных средств и изделий медицинского назначения Австралии (Therapeutic Goods Administration, TGA) на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении ИМП ЛП, содержащих цефтриаксон, информацией о риске развития гепатита². В 2021 г. Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) рекомендовал дополнить ИМП ЛП, содержащие цефтриаксон, информацией о риске развития гепатита³.

Цефазолин. В октябре 2021 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении ИМП ЛП, содержащих цефазолин, информацией о риске

развития острого генерализованного экзантематозного пустулеза⁴.

Амоксициллин. В декабре 2021 г. регуляторный орган Канады (Health Canada), а в мае 2022 г. — Управление медицинских наук Сингапура (Health Sciences Authority, HSA) на основании результатов пострегистрационных исследований сообщили о риске развития асептического менингита при применении лекарственных средств, содержащих амоксициллин⁵.

Цефоперазон+сульбактам. В сентябре 2021 г. Агентство по лекарственным средствам и медицинским изделиям Японии (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA) на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении ИМП ЛП, содержащих цефоперазон+сульбактам, информацией о риске развития острого коронарного синдрома, связанного с аллергической реакцией⁶.

Пиперациллин+тазобактам. В 2021 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении ИМП ЛП, содержащих пиперациллин+тазобактам, информацией о риске развития нервно-мышечной блокады⁷, в апреле 2022 г. — о риске развития гемофагоцитарного лимфоцитоза⁸.

Антибактериальные препараты других групп

Клиндамицин — полусинтетический антибиотик, производное линкомицина, ингибирует синтез белка в клетках бактерий, нарушая процесс удлинения белковой цепочки путем связывания с 50S субъединицей рибосомы. Клиндамицин

¹ INVANZ (NDA-021337) (ERTAPENEM SODIUM) Safety-related labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 03/17/2022 (SUPPL-51). FDA; 2022. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1798>

² PRAC recommendations on signals (EMA/PRAC/319259/2021). Adopted at the 7–10 June 2021 PRAC meeting. EMA; 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/document-prac-recommendations-signals-adopted-7-10-june-2021-prac-meeting_en.pdf

³ Ceftriaxone and risk of hepatitis and encephalopathy. Medicines safety. TGA; 2021. <https://www.tga.gov.au/publication-issue/ceftriaxone-and-risk-hepatitis-and-encephalopathy>

⁴ CEFAZOLIN AND DEXTROSE (NDA-050779) (CEFAZOLIN SODIUM) Safety-related labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 10/08/2021 (SUPPL-31). FDA; 2021. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=2361>

⁵ Summary Safety Review — Amoxicillin-containing products. Health Canada; 2021. <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/summary-safety-review-detail.php?lang=en&linkID=SSR00276>

⁶ Amoxicillin and risk of aseptic meningitis. HSA; 2022. <https://www.hsa.gov.sg/announcements/safety-alert/amoxicillin-and-risk-of-aseptic-meningitis>

⁷ Summary of investigation results Cefoperazone sodium/sulbactam sodium. October 12, 2021. PMDA; 2022. <https://www.pmda.go.jp/files/000243228.pdf>

⁸ ZOSYN 05/26/2020 (SUPPL-96) PIPERACILLIN SODIUM; TAZOBACTAM SODIUM. Safety-related labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 04/08/2022 (SUPPL-47) FDA; 2022. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=262>

⁸ ZOSYN (NDA-050684) (PIPERACILLIN SODIUM; TAZOBACTAM SODIUM). Safety-related Labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). FDA; 2022. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=261>

способен ингибировать процесс связывания аминокислотной т-РНК и реакцию транслокации, которая происходит после прикрепления молекулы аминокислоты к рибосоме. Активен в отношении аэробных грамположительных микроорганизмов и широкого спектра анаэробных бактерий. Применяется для лечения тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными к клиндамицину микроорганизмами [2].

В феврале 2022 г. TGA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении ИМП ЛП, содержащих клиндамицин (в капсулах и инъекционных формах), информацией о риске развития острой почечной недостаточности⁹. В мае 2022 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении ИМП ЛП, содержащих клиндамицин, информацией о риске развития острой почечной недостаточности, полиартрита, DRESS-синдрома¹⁰.

Тейкопланин — гликопептидный антибиотик, нарушает синтез клеточной стенки путем блокирования формирования бактериальной мембраны за счет связывания с ацил-D-аланил-D-аланином мукопептида. Активен в отношении стафилококков, стрептококков, микрококков, энтерококков, коринебактерий, а также пептококков и грамположительных анаэробов [3].

В мае 2022 г. PMDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении ИМП ЛП, содержащих тейкопланин, информацией о риске развития острого генерализованного экзантематозного пустулеза¹¹.

Рифампицин — полусинтетический антибиотик, оказывает бактерицидное действие, подавляя синтез РНК бактерий путем ингибирования ДНК-зависимой РНК-полимеразы. Высокоактивен в отношении *Mycobacterium tuberculosis*, является противотуберкулезным препаратом I ряда. Применяется для лечения туберкулеза, инфекционно-воспалительных

заболеваний, вызванных чувствительными к рифампицину возбудителями (в том числе остеомиелит, пневмония, пиелонефрит, лепра, менингококковое носительство) [4].

В мае 2022 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении ИМП ЛП, содержащих рифампицин, информацией о риске развития интерстициального заболевания легких, пневмонита, эозинофильной пневмонии, фиброза легких, острого респираторного дистресс-синдрома¹².

Ко-тримоксазол [сульфаметоксазол+триметоприм] — комбинированное противомикробное синтетическое средство широкого спектра действия. Сульфаметоксазол оказывает бактериостатическое действие, которое связано с ингибированием процесса утилизации парааминобензойной кислоты (ПАБК) и нарушением синтеза дигидрофолиевой кислоты в бактериальных клетках. Триметоприм ингибирует фермент, который участвует в метаболизме фолиевой кислоты, превращая дигидрофолат в тетрагидрофолат. Таким образом, блокируются две последовательные стадии биосинтеза пуринов и, следовательно, нуклеиновых кислот, которые необходимы для роста и размножения бактерий. Ко-тримоксазол применяется для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными к нему микроорганизмами (инфекции дыхательных путей, мочевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта, кожи и мягких тканей, септицемия) [5].

В октябре 2021 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении ИМП ЛП, содержащих ко-тримоксазол, информацией о риске развития острого генерализованного экзантематозного пустулеза, острого фебрильного нейтрофильного дерматоза (синдром Свита), синдрома удлиненного интервала QT, желудочковой тахикардии типа «пируэт» (torsade de pointes)¹³.

⁹ Clindamycin capsules and injections — acute kidney injury. Medicines Safety Update. 3 February 2022. TGA; 2022. <https://www.tga.gov.au/publication-issue/clindamycin-capsules-and-injections-acute-kidney-injury>

¹⁰ CLEOCIN (NDA-050680) (CLINDAMYCIN PHOSPHATE) Safety-related labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 05/17/2022 (SUPPL-19) FDA; 2022. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1253>

¹¹ Revision of precautions. Teicoplanin. May 13, 2022. PMDA; 2022. <https://www.pmda.go.jp/files/000246370.pdf>

¹² RIFADIN (NDA-050420) (RIFAMPIN) Safety-related labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 01/29/2022 (SUPPL-87). FDA; 2022. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1041>

¹³ SULFAMETHOXAZOLE AND TRIMETHOPRIM (NDA-018598). (SULFAMETHOXAZOLE; TRIMETHOPRIM). Safety-related labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 10/15/2021 (SUPPL-54). FDA; 2022. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=2539>

Противопротозные препараты

Гидроксихлорохин — противомаларийный препарат, производное 4-аминохинолина, оказывает иммунодепрессивное, противовоспалительное, противомаларийное, противопроtoзное действие. Оказывает шизонто- и гамонтоцидное действие в отношении всех видов плазмодия (кроме *Plasmodium falciparum*). Уплотняет лизосомальные мембраны и препятствует выходу лизосомальных ферментов, нарушает редупликацию ДНК, синтез РНК и утилизацию гемоглобина эритроцитарными формами плазмодия. Обладает противовоспалительными и иммунодепрессивными свойствами, подавляет свободнорадикальные процессы, ослабляет активность протеолитических ферментов (протеазы и коллагеназы), лейкоцитов, хемотаксис лимфоцитов. Применяется при лечении малярии, ревматоидного артрита, ювенильного ревматоидного артрита, красной волчанки [6].

Результаты ретроспективного обсервационного исследования показали, что одновременное применение гидроксихлорохина с азитромицином у пациентов с ревматоидным артритом связано с повышенным риском развития серьезных сердечно-сосудистых событий и летальных исходов¹⁴. В феврале 2022 г. регуляторный орган Великобритании (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении ИМП ЛП, содержащих гидроксихлорохин, информацией о риске развития сердечно-сосудистых событий и летальных исходов при одновременном применении с макролидами у пациентов с ревматоидным артритом.

В мае 2022 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении ИМП ЛП, содержащих гидроксихлорохин, информацией о риске развития фосфолипидоза¹⁵.

Литература / References

1. Bush K, Bradford PA. β -lactams and β -lactamase inhibitors: an overview. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016;6(8):a025247. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025247>
2. Tenson T, Lovmar M, Ehrenberg M. The mechanism of action of macrolides, lincosamides and streptogramin B reveals the nascent peptide exit path in the ribosome. *J Mol Biol.* 2003;330(5):1005–14. [https://doi.org/10.1016/s0022-2836\(03\)00662-4](https://doi.org/10.1016/s0022-2836(03)00662-4)
3. Zeng D, Debabov D, Hartsell TL, Cano RJ, Adams S, Schuyler JA, et al. Approved glycopeptide antibacterial drugs: mechanism of action and resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016;6(12):a026989. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a026989>
4. Wehrli W. Rifampin: mechanisms of action and resistance. *Rev Infect Dis.* 1983;5 Suppl 3:S407–11. https://doi.org/10.1093/clinids/5.supplement_3.s407
5. Schrezenmeier E, Minato Y, Dawadi S, Kordus SL, Sivanandam A, Aldrich CC, Baughn AD. Mutual potentiation drives synergy between trimethoprim and sulfamethoxazole. *Nat Commun.* 2018;9(1):1003. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03447-x>
6. Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(3):155–66. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0372-x>

Информацию подготовили эксперты
Управления экспертизы безопасности лекарственных средств
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России
Шубникова Е.В., Букатина Т.М., Дружинина А.А.,
Журавлева Е.О., Вельц Н.Ю., Кутехова Г.В.

¹⁴ Hydroxychloroquine, chloroquine: increased risk of cardiovascular events when used with macrolide antibiotics; reminder of psychiatric reactions. MHRA; 2022. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/hydroxychloroquine-chloroquine-increased-risk-of-cardiovascular-events-when-used-with-macrolide-antibiotics-reminder-of-psychiatric-reactions>

¹⁵ PLAQUENIL (NDA-009768) (HYDROXYCHLOROQUINE SULFATE). Safety-related labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 05/04/2022 (SUPPL-56). FDA; 2022. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabeling-changes/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=815>

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-200-201>



Являются ли антибиотики эффективным средством лечения COVID-19 и вызывают ли они нежелательные эффекты?

РЕЗЮМЕ

Эта статья представляет собой переведенное резюме на простом языке Кокрейновского обзора, который ранее уже публиковался в Кокрейновской базе данных систематических обзоров. Оригинальная публикация: Popp M, Stegemann M, Riemer M, Metzendorf MI, Romero CS, Mikolajewska A, et al. Antibiotics for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Version published: 22 October 2021. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015025>

Ключевые слова: COVID-19; антибиотики; азитромицин; линкомицин; кларитромицин

Antibiotics for the treatment of COVID-19

ABSTRACT

This article is the Russian translation of the Plain Language Summary (PLS) of the Cochrane Review previously published in the Cochrane Database of Systematic Reviews. Original publication: Popp M, Stegemann M, Riemer M, Metzendorf MI, Romero CS, Mikolajewska A, et al. Antibiotics for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Version published: 22 October 2021. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015025>

Key words: COVID-19; antibiotics; azithromycin; lincomycin; clarithromycin

Ключевые сообщения

- Антибиотик азитромицин не является эффективным средством лечения COVID-19.
- Мы не знаем, являются ли другие антибиотики, кроме азитромицина, эффективными средствами лечения COVID-19, поскольку исследований недостаточно.
- Мы обнаружили 19 текущих исследований, в которых изучаются антибиотики для COVID-19. Мы обновим этот обзор, если результаты этих исследований изменят наши выводы.

Что такое антибиотики?

Антибиотики — это дешевые и распространенные лекарства, используемые для лечения бактериальных инфекций. Однако недавние лабораторные исследования показали, что некоторые антибиотики замедляют размножение некоторых вирусов, включая SARS-CoV-2, вирус, вызывающий COVID-19. В лабораторных испытаниях один из антибиотиков, азитромицин, снижал активность вируса и уменьшал воспаление, поэтому его изучали как потенциальный метод лечения COVID-19. Нам нужны веские доказательства, прежде чем назначать антибиотики при COVID-19, потому что чрезмерное или неправильное использование антибиотиков может привести к «устойчивости к противомикробным препаратам (антимикробной резистентности)», когда микроорганизмы, вызывающие инфекцию, изменяются, так что антибиотики перестают на них действовать.

Что мы хотели выяснить?

Мы хотели узнать, снижают ли антибиотики смертность, тяжесть заболевания и продолжительность инфекции у людей с COVID-19, влияют ли они на качество жизни или вызывают нежелательные эффекты. Мы включили исследования, в которых антибиотики сравнивали с плацебо (фиктивным лечением), отсутствием лечения, обычным лечением, другим антибиотиком или вариантами лечения COVID-19, которые, как известно, в некоторой степени работают, например ремесивиром или дексаметазоном. Мы исключили варианты лечения, которые, как нам известно, не работают при COVID-19, например гидроксихлорохин, или их влияние на эту болезнь неизвестно.

Мы оценили влияние антибиотиков на людей с COVID-19 по следующим исходам:

- число умирающих людей;
- уменьшились ли или усугубились ли симптомы COVID-19 у людей;
- нежелательные эффекты;
- нарушения сердечного ритма;
- качество жизни.

Что мы сделали?

Мы провели поиск на предмет исследований, в которых изучали антибиотики в лечении людей с COVID-19 в больнице или амбулаторно.

Мы сравнили и обобщили результаты исследований и оценили нашу уверенность в доказательствах, основываясь на общих критериях, таких как методы и размеры исследований.

Что мы обнаружили?

Мы нашли 11 исследований с участием 11 281 человека, в которых изучали антибиотики для лечения COVID-19. Во всех 11 исследованиях изучили азитромицин. В девяти исследованиях (10 807 человек) азитромицин сравнивали с отсутствием лечения, плацебо или обычным лечением. В двух исследованиях азитромицин сравнивали с другим антибиотиком: линкомицином (1 исследование, 24 человека) и кларитромицином (1 исследование, 450 человек), однако в них не представили данные, которые мы могли бы использовать в этом обзоре, поэтому наши результаты относятся только к азитромицину.

Семь исследований включили людей с умеренной и тяжелой формой COVID-19 в больнице, а четыре исследования включили амбулаторных пациентов с легкой формой COVID-19. В исследованиях использовали разные дозы азитромицина и продолжительность лечения была разная.

Мы нашли 19 текущих исследований. Мы не классифицировали 15 завершённых исследований, потому что ждем дополнительной информации от авторов или они еще не опубликованы.

Основные результаты

Умеренная или тяжелая форма COVID-19.

Азитромицин по сравнению с обычным лечением не приводит к большему или меньшему числу смертей в течение 28 дней после лечения (4 исследования, 8600 человек).

По сравнению с обычным лечением или плацебо азитромицин, вероятно:

- не ухудшает (1 исследование, 7311 человек) или
- не улучшает состояние пациентов (3 исследования, 8172 человека);
- не увеличивает или не уменьшает число серьезных нежелательных явлений (4 исследования, 794 человека) и нарушений сердечного ритма (4 исследования, 7865 человек).

Азитромицин может несколько усилить несерьезные нежелательные эффекты по сравнению с обычным лечением (3 исследования, 355 человек).

Качество жизни не изучали ни в одном исследовании.

Амбулаторные пациенты с легкой формой COVID-19. По сравнению с обычным лечением или плацебо азитромицин может незначительно влиять или вовсе не влиять на:

- число людей, умерших в течение 28 дней после лечения (3 исследования, 876 человек);
- либо ухудшение состояния людей в течение 28 дней после лечения (3 исследования, 876 человек);
- либо улучшение состояния (уменьшение симптомов COVID-19) у людей в течение 14 дней после лечения (1 исследование, 138 человек).

Мы не знаем, увеличивает ли азитромицин или уменьшает серьезные нежелательные эффекты по сравнению с обычным лечением или плацебо (2 исследования, 454 участника).

Ни в одном исследовании не сообщили о несерьезных нежелательных явлениях, проблемах с сердечным ритмом или качестве жизни.

Каковы ограничения этих доказательств?

Мы очень уверены в доказательной базе по азитромицину для госпитализированных пациентов с COVID-19. Однако мы менее уверены в доказательствах по азитромицину у амбулаторных пациентов, в основном потому, что было проведено мало исследований, которые имели ряд недостатков, поэтому мы не смогли сделать надежные выводы. Мы нашли соответствующие доказательства только по одному антибиотику — азитромицину, поэтому мы не знаем, как влияют другие антибиотики на лечение COVID-19. Мы будем продолжать поиск новых исследований, чтобы восполнить этот пробел в доказательствах. По нашим данным, азитромицин не является эффективным средством лечения COVID-19, особенно учитывая опасность развития устойчивости к противомикробным препаратам (антимикробной резистентности). Азитромицин или любой другой антибиотик не следует использовать для лечения COVID-19 вне хорошо спланированных исследований.

Насколько актуальны эти доказательства?

Доказательства актуальны на 14 июня 2021 г.

Перевод: Зиганшин Айрат Усманович

Редактирование: Зиганшина Лилия Евгеньевна

Координация проекта по переводу на русский язык: Кокрейн Россия — Cochrane Russia на базе Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО)

По вопросам, связанным с этим переводом, пожалуйста, обращайтесь по адресу:

cochranerussia@gmail.com

Ссылка: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD015025/full/ru>

Опубликовано с разрешения правообладателя John Wiley & Sons, Ltd

Ретракция статьи: Муравьев Ю.В., Гриднева Г.И.
Отношение к риску возникновения опоясывающего
герпеса (herpes zoster) на фоне лечения
ревматоидного артрита метотрексатом

Retraction of the article: Muraviev Yu., Gridneva G. Herpes
zoster in RA patient treated with methotrexat

Статья Муравьев Ю.В., Гриднева Г.И. Отношение к риску возникновения опоясывающего герпеса (herpes zoster) на фоне лечения ревматоидного артрита метотрексатом. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2014;(4):18–22. <https://www.risksafety.ru/jour/article/view/317> ретрагирована (отозвана) в связи с выявлением дублирующей публикации: Муравьев Ю.В., Гриднева Г.И. Отношение к риску возникновения опоясывающего герпеса (herpes zoster) на фоне лечения ревматоидного артрита метотрексатом. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2014;(1):27–30.

Инициатор ретракции — редакция журнала «Безопасность и риск фармакотерапии».
Протокол заседания редакционной коллегии № 2 от 21.04.2022.



БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК **ФАРМАКОТЕРАПИИ**

ISSN 2312-7821



9 772312 782004