

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИИ НЕПРЕРЫВНОГО  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

Власова Анна Викторовна

**Стратегии контроля рациональной антимикробной  
терапии в стационаре у детей**

3.3.6. - Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

3.1.21. - Педиатрия

Диссертация  
на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

**Научные консультанты:**

д.м.н., профессор, академик РАН

Д.А. Сычев

д.м.н., профессор РАН

Т.В. Куличенко

Москва – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	5
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	23
1.1. Современное состояние проблемы эффективности и безопасности применения антимикробной терапии в стационарах у детей.....	23
1.2. Фармако-эпидемиологическая оценка потребления и рационального использования антимикробных препаратов у детей .....	25
1.3. Методы оценки фармакобезопасности.....	30
1.4. Лекарственно-индуцированные заболевания печени: причины развития и пути предотвращения.....	44
1.5. Безопасное применение антибиотиков у детей, возможности фармакогеномики .....	50
1.6. Рациональное использование антимикробных препаратов в стационарах для детей: от клинической практики к организации системы управления.....	54
1.7. Инструменты для обоснованного ограничения использования антимикробных препаратов.....	55
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	60
2.1. Общая характеристика базы и этапов исследования .....	60
2.2. Пациенты и методы исследования .....	70
2.3. Методы исследования в наблюдательном протоколе.....	76
2.4. Статистическая обработка результатов исследования .....	79
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИБИОТИКОВ В ДЕТСКИХ БОЛЬНИЦАХ РЯДА СУБЪЕКТОВ РФ.....	80

3.1. Результаты клинико-фармакологической оценки потребления и рациональности использования антимикробных препаратов в детских больницах ряда субъектов РФ .....	80
3.2. Сравнительный анализ рациональности клинической практики использования антимикробных препаратов в детских стационарах III уровня .	89
3.3. Клинические наблюдения с листами назначений .....	93
ГЛАВА 4. АДАПТАЦИЯ МЕТОДА WHO-AWARE КАК ИНСТРУМЕНТА РЕАЛИЗАЦИИ СТРАТЕГИИ КОНТРОЛЯ РАЦИОНАЛЬНОСТИ ПОТРЕБЛЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ В ДЕТСКИХ БОЛЬНИЦАХ .....	96
ГЛАВА 5. СТРАТЕГИЯ УПРАВЛЕНИЯ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИЕЙ И РЕЗУЛЬТАТЫ ВНЕДРЕНИЯ В ПИЛОТНОЙ ДЕТСКОЙ БОЛЬНИЦЕ .....	104
5.1. Клинико-фармакологические инструменты управления антимикробной терапией в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» .....	104
5.2. Микробиологический мониторинг нозокомиальных инфекций. Стратегия внедрения в протоколы стартовой эмпирической антимикробной терапии у детей по профилю «педиатрия». ....	110
5.3. Синдромальная этиологическая диагностика инфекций. Стратегия внедрения для оптимизации стартовой эмпирической антимикробной терапии у детей	117
5.4. Результаты внедрения системы контроля антимикробной терапии в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» .....	127
5.5. Оценка клинической практики в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»	133
ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С АНТИМИКРОБНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ, У ДЕТЕЙ	138
6.1. Контроль безопасности антимикробной терапии в детской больнице: метод спонтанных сообщений.....	138

6.2. Контроль безопасности антимикробной терапии в детской больнице: результаты наблюдательного исследования методом глобальных триггеров .	143
6.3. Результаты оценки лекарственных назначений антибиотиков.....	147
6.4. Характеристика сопутствующей терапии.....	155
6.5. Частота и структура НР, ассоциированных с антибиотиками у детей в критических состояниях методом глобальных триггеров.....	160
6.6. Лекарственное поражение печени, ассоциированное с антибиотиками, у детей в критических состояниях.....	169
6.7. Оценка влияния фармакогенетических маркеров у детей с НР, ассоциированных с применением антибиотиков в критических состояниях...	175
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	195
ВЫВОДЫ.....	199
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	201
СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	204
Список рисунков.....	206
Список таблиц.....	212
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	215
Приложение 1.....	240
Приложение 2.....	250
Приложение 3.....	252
Приложение 4.....	256

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность исследования.** Антибиотики - наиболее часто применяемые лекарственные препараты в амбулаторных условиях у детей [20, 44, 47]. При госпитализации в стационар – антибиотики назначаются каждому четвертому ребенку [2, 47, 164]. Антибиотики у детей часто приводят к развитию нежелательных реакций (НР) [21, 140]. В структуре лекарственных препаратов, вызывающих НР у госпитализированных детей, – второе место занимают антибиотики [164, 253]. В новых условиях постоянной угрозы инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами [3, 5], создаются предпосылки для непрерывного улучшения клинической практики использования антибиотиков в детских больницах [7,9]. Проблема нерационального использования антибиотиков в настоящее время, являясь одной из основных целей глобального плана мероприятий Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по борьбе с устойчивостью микроорганизмов, может быть решена внедрением медицинской технологии управления антибиотиками. Контроль за антимикробной терапией сегодня также является ответом на запрос практического детского здравоохранения на снижение потребления антибиотиков и рисков развития лекарственных НР, ассоциированных с ними [107, 237].

В настоящее время опубликовано мало исследований, посвященных стратегиям контроля антимикробной терапии в детских больницах, по сравнению со взрослыми [220]. В России в 2017 году для взрослых разработана и внедрена программа Стратегия Контроля Антимикробной Терапии (СКАТ), в 2020 году опубликована СКАТ в лечебно-профилактических учреждениях для стран с низким и средним уровнем дохода при содействии ВОЗ [4, 231]. Однако, стратегии контроля для детских больниц не включены в базовые документы, так же не представлен раздел или иной способ адаптации с учетом имеющихся особенностей у детей. В России в рамках реализации проектов при поддержке ВОЗ были реализованы аудиты детских больниц в отдельных регионах с применением вопросника инструментария ВОЗ для детского стационара версии 2015 [14, 17].

Однако, комплексная оценка клинической практики применения антибиотиков с одномоментной оценкой тренда потребления антибиотиков у детей в России ранее не проводилась.

К настоящему времени выполнено небольшое число исследований, посвященных проблеме безопасности применения антибиотиков [8, 18]. Наиболее перспективным для развития стратегии контроля безопасности является изменение подхода с ретроспективной оценкой НР на антибиотики методом спонтанных сообщений (СС) на активную тактику выявления методом глобальных триггеров (ГТ), а также внедрение персонализированного подхода в реальную клиническую практику в медицинских информационных системах [6, 10]. В настоящее время опубликованы результаты единичных исследований, посвященных безопасности применения лекарственных при оценке методом ГТ у детей, по сравнению со взрослыми [9, 140]. Как показывают недавние исследования, антибиотики, как наиболее частая причина НР, занимают первые позиции [71], а именно первое место у госпитализированных детей при регистрации ретроспективным методом СС [10, 67], а также при активном выявлении методом ГТ [141, 259]. Имеющиеся достижения в систематизации оценки безопасности фармакотерапии не распространяются на решение проблемы у детей в критических состояниях, по причине отсутствия актуальных сведений о безопасности фармакотерапии антибиотиками у данной категории в мире и в России.

В настоящее время технология фармакогенетического тестирования - определение влияния генотипа пациента на эффективность и безопасность принимаемых лекарственных средств - наиболее доступна в реальной клинической практике. Это определяет необходимость оценить возможности ее применения для пациентов в критических состояниях.

Таким образом, эффективность и безопасность антимикробной фармакотерапии у детей могут быть значительно усилены развитием стратегий контроля и управления антимикробной терапией в стационаре. Контроль за потреблением антимикробных препаратов требует системных управленческих решений, включающих мониторинг клинической практики, оценку безопасности

фармакотерапии, внедрение методов фармакогенетического тестирования у детей. Нерешенные аспекты проблемы контроля рационального использования антибиотиков, связанные с отсутствием практического применения клинико-фармакологических инструментов для оценки потребления антибиотиков в детских больницах России в реальной клинической практике, наряду с противоречивыми и неполными данными о влиянии на выживаемость ИР, ассоциированных с антибиотиками детей в критических состояниях, определили актуальность данной работы.

### **Степень разработанности проблемы**

В настоящее время немногочисленные исследования посвящены структуре потребления антимикробных препаратов по перечням WHOAWaRe в детских больницах, единичные публикации включают оценку клинической практики точечной распространенности использования антибиотиков по валидизированным вопросам для взрослых [21]. Для взрослых стационаров предложена оценка тренда потребления антибиотиков методом WHOAWaRe на основе АТС/DDD-анализа для стационаров [53]. Наиболее детальный отчет об анализе списка WHOAWaRe в детских больницах был получен в ходе мультицентрового исследования ARPEC и GARPEC [213, 214, 228] в 6 странах Европы, Америки, Африки и Китая [246, 253]. Исследователями показано, что 36,7% госпитализаций детей сопровождается применением не менее одного антибиотика (6499 из 17693 случаев), 14-48,9% из них цефалоспорины III-IV, преобладает потребление цефтриаксона (первое место в Восточной Европе - 31,3%; в Азии - 13,0%; в Южной Европе - 9,8%, цефепима (третье место в Северной Америке - 7,8%) и меропенема (первое место в Латинской Америке - 13,1%). Выявлена высокая распространенность назначения детям парентеральных форм антибиотиков в 67-88% случаев. В России структура потребления антимикробных препаратов методом WHOAWaRe на основе АТС/DDD-анализа в детских больницах не изучалась, а публикации, включающие оценку клинической практики по вопросам ограничены [14]. В России нерешенные аспекты проблемы контроля рациональности использования антибиотиков в детских стационарах не

систематизированы, отсутствует сформированная методология контроля и управления антимикробной терапией, не разработаны принципы формирования потребности в антибиотиках и оценки клинической практики их использования.

В настоящее время опубликовано достаточно большое количество исследований распространенности регистрации НР на антибиотики у детей методом СС [44, 65, 93]. Распространенность НР на лекарственные препараты составляет от 8,5 до 29,2 на 100 госпитализированных детей, в структуре причин НР антибиотики определяют долю в 27-65% [69, 128, 200, 240]. Более 10 лет назад появились публикации о проблеме недостаточной эффективности метода СС для регистрации НР [65]. С 2007 г. развивается новый подход активной тактики выявления методом ГТ у взрослых. Однако, метод ГТ, показавший значимость у взрослых, является малоизученной проблемой у детей. Сравнительная оценка значимости дополнения точности метода СС активным выявлением НР на основе методов ГТ в реальной практике детского стационара не проводилась. В последние годы метод ГТ для активного выявления НР на лекарственные препараты активно внедряется в практику детских больниц Китая - антибиотики занимают 2 место в структуре самых частых причин НР в детском стационаре [69, 140, 240]. Для педиатрии в отечественной науке метод ГТ не используется и вместе с тем, накоплено большое количество зарубежного научного материала, который следовало бы ввести в клиническую практику оценки безопасности антибиотиков в детском стационаре [11].

Как известно, лекарственно-индуцированное заболевание (ЛИЗ) печени – самая частая серьезная НР, ассоциированная с антибиотиками, которая проявляется заболеванием печени, влияющего на исход основного заболевания [238]. Вопреки распространенному мнению о хорошей переносимости, самые часто применяемые в клинической практике у детей бета-лактамы способны вызывать фатальное ЛИЗ печени. Согласно анализу баз данных по ЛИЗ печени в 45,4% причинно-значимыми препаратами являются антибиотики [1, 187, 205, 238]. Выживаемость детей с ЛИЗ печени на фоне применения антибиотиков не была исследована из-за особенностей разработки наблюдательных протоколов изучения

выживаемости пациентов без выделения отдельной группы с развитием ЛИЗ печени на антибиотики [30, 856, 206]. В настоящем имеются ограниченные данные, описывающие особенности ЛИЗ печени на антибиотики у детей для отдельных этнических групп [151, 238, 244], но отсутствуют публикации о ЛИЗ печени у детей в критических состояниях.

Большинство исследований этиологической роли генетических факторов проведены в когортах взрослых или подростков, показав ограниченную пользу у детей [77, 142]. Исследования дали противоречивые результаты: обсуждается значение гетерозиготного варианта гена *SLCO1B1*\*5 в развитии флюк록сациллин-и ко-амоксциллин-ЛИЗ печени в популяции детей [34]. В России исследований по изучению фармакогенетических маркеров у детей с развитием НР на антибиотики не проводилось.

Для детской популяции в настоящем исследовании выделены три наиболее потенциально значимых гена, участвующих в метаболизме лекарств - *CYP3A5*, *CYP2C19* и *CYP2D6*, *SLCO1B1*, но данные или малочисленны или противоречивы, ограничивая возможности оптимизации фармакотерапии для 37% лекарственных препаратов, включая антибиотики [34, 36].

Различные аспекты проблемы нерациональной антимикробной терапии с поиском потенциальных решений в стратегиях улучшения рациональности и безопасности клинической практики, контроля за потреблением антибиотиков в многопрофильном стационаре у детей, легли в основу настоящей работы.

### **Цель исследования**

Создание стратегий разноаспектного анализа для рациональной и безопасной клинической практики применения антимикробных препаратов у детей в стационарных условиях.

### **Задачи исследования**

1. Проанализировать тренд структуры потребления антибиотиков в детских больницах ряда субъектов РФ методом WHOAWaRe на основе АТС/DDD-анализа.

2. Изучить клиническую практику использования антибиотиков по чек-листу для оценки клинической практики при аудите детских больниц ряда субъектов РФ.

3. Усовершенствовать метод WHOAWaRe для создания критериев оценки структуры потребления антибиотиков, нацеленных на соблюдение отечественных клинических рекомендаций по педиатрии.

4. Разработать и внедрить научно обоснованную модель стратегии управления антимикробной терапией на примере пилотной детской больницы.

5. Сравнить возможности регистрации методами спонтанных сообщений и глобальных триггеров нежелательных реакций, ассоциированных с антимикробными препаратами, у детей.

6. Выявить клинические, биохимические и фармакогенетические маркеры фенотипа лекарственно-индуцированного заболевания печени, ассоциированного с антибиотиками, у детей в критических состояниях и оценить влияние на выживаемость.

7. Определить прогностическую значимость выявления фармакогенетических биомаркеров для выделения потенциальной группы риска лекарственно-индуцированных заболеваний печени, ассоциированных с антибиотиками, у детей в критических состояниях.

### **Научная новизна работы**

Получены новые сведения о структуре потребления антибиотиков эталонным методом WHOAWaRe на основе АТС/DDD-анализа и о клинической практике использования антибиотиков по чек-листу при аудите детских больниц ряда субъектов РФ, отражающие проблему нерационального применения антибиотиков.

Адаптирован список антибиотиков AWaRe и оптимизированы критерии оценки структуры потребления антибиотиков с позиции соответствия отечественным клиническим рекомендациям по педиатрии.

Расширены представления о стратегиях контроля рационального использования антибиотиков путем обоснованного ограничения использования антибиотиков.

Получены новые данные о распространенности и точности регистрации нежелательных реакций, ассоциированных с антибиотиками у детей на основе метода глобальных триггеров.

Расширены представления о причинно-следственных связях между развитием лекарственно-индуцированного заболевания печени, ассоциированного с меропенемом и тигециклином и снижением выживаемости детей в критических состояниях.

Представлена характеристика динамики клинических и биохимических показателей при идиосинкразическом холестатическом гепатите, ассоциированном с применением меропенема и тигециклина у детей в критических состояниях.

Впервые разработан алгоритм персонализированного подхода для минимизации риска развития лекарственно-индуцированного заболевания печени на антибиотики на основе фармакогенетического тестирования для улучшения выживания у детей в критических состояниях.

### **Практическая значимость**

Внедрена научно обоснованная стратегия контроля рациональности антимикробной терапии в стационарных условиях у детей в пилотном проекте и показана возможность ее использования для универсальной оценки рациональности потребления и клинической практики использования антибиотиков в детских больницах ряда субъектов РФ в рамках реализации функций НМИЦ по педиатрии.

Обоснована возможность при аудите в пилотном проекте и показаны возможности их использования для унифицированной оценки по тренду потребления антимикробных препаратов методом WHOAWaRe на основе АТС/DDD-анализа и по первичной медицинской документации, используя вопросник инструментария ВОЗ.

Внедрена в пилотном проекте детской многопрофильной больницы оценка сопутствующей терапии с использованием ROP-критериев (по аналогии с критериями Бирса у взрослых).

Внедрен алгоритм персонализированного подхода для минимизации риска развития лекарственно-индуцированного заболевания печени при применении антибиотиков на основе фармакогенетического тестирования для улучшения выживания у детей в критических состояниях.

Апробирована, адаптирована и внедрена в пилотном проекте стратегия управления антибиотиками в детской больнице, как медицинская технология, повышающая рациональность применения антибиотиков у детей путем повышения приверженности врачей клиническим рекомендациям по педиатрии.

Внедрены контроль и обоснованное ограничение использования антибиотиков в пилотной детской многопрофильной больнице, достигнуто снижение частоты назначения антибиотиков: для внебольничных инфекций за счет внедрения синдромальной ПЦР диагностики вирусных инфекций и для нозокомиальных - за счет персонализации протоколов стартовой эмпирической терапии нозокомиальных инфекций на основе данных локального микробиологического мониторинга с учетом индекса лекарственной устойчивости.

### **Внедрение результатов исследования в практическое здравоохранение**

Результаты настоящего исследования внедрены в практику работы педиатрических отделений ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» педиатрического сочетанной патологии (№19), педиатрического (№23), а также отделений анестезиологии и реанимации для соматических (№29) и хирургических пациентов (№18), ) (акт внедрения от 05.08.2024г.) по вопросам оценки клинической практики использования антибиотиков за счет внедрения стратегии обоснованного ограничения использования антибиотиков у детей, с использованием принципа безопасного использования антибиотиков, основанного на клинических рекомендациях по профилю «педиатрия», метода глобальных триггеров для выявления лекарственно-индуцированных состояний у детей и локальных протоколов использования стартовой эмпирической терапии основанной на

полученных от пациентов, на результатах ежегодного локального микробиологического мониторинга стационара. Стратегии обоснованного ограничения использования антибиотиков, апробированные в пилотной детской больнице, используются в работе организационно-методического отдела по клинической фармакологии Департамента здравоохранения Москвы ГБУ «Научно-исследовательский институт менеджмента качества Департамента здравоохранения Москвы» в практической и образовательной деятельности (акт внедрения от 03.09.2024г.) в программе «Лекарственная безопасность в медицинских организациях государственной системы здравоохранения» с лекциями на тему: «Основы фармако-эпидемиологического анализа с применением инструментов, одобренных ВОЗ: DDD-анализа и WHOAWaRe анализа для оценки рациональности потребления антибиотиков в детском стационаре» и «Проблема полипрагмазии у детей», для организации экспертной работы по соблюдению клинических рекомендаций внедрены POPI критерии оценки листов назначений у детей.

Результаты исследования также используются в образовательном процессе на кафедре клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (акт внедрения от 03.09.2024г.) в авторском курсе Власовой А.В. «Фармакотерапия у детей – баланс эффективности и безопасности» для врачей-педиатров, врачей-клинических фармакологов и организаторов здравоохранения и в составе авторских программ кафедры в виде тематических лекций.

### **Методология и методы исследования**

Методологической базой исследования послужили труды отечественных и зарубежных авторов, нормативные правовые акты Российской Федерации, клинические рекомендации с использованием комплекса методов: сравнительного компаративного анализа, аналитический метод, педиатрические методы (клинико-анамнестический, лабораторный), метод экспертных оценок чек-листов клинической практики и оценочных карт методов оценки безопасности использования антибиотиков СС и ГТ, фармакоэпидемиологический,

фармакогенетический и статистический метод, в пилотном проекте детской больницы применен метод организационного эксперимента.

Объект исследования – антимикробная терапия в стационарных условиях у детей. Предмет исследования – контроль антимикробной терапии с позиций рационального использования и безопасного применения антибиотиков у детей, в том числе в критических состояниях.

Единицы наблюдения на разных этапах реализации настоящего исследования явились – чек-листы оценки клинической практики использования антибиотиков в детских больницах ряда субъектов РФ, перечень лекарственных препаратов в единицах единого справочника-каталога лекарственных препаратов (ЕСКЛП) по лекарственной форме и дозировке в форме электронных оценочных листов, отражающих потребление антибиотиков в виде сводной таблицы по каждой детской больнице субъектов РФ с формированием единой общей базы, карта наблюдательного протокола исследования для выявления ГТ, извещения о нежелательных реакциях и отсутствии терапевтического эффекта для метода СС, медицинские карты стационарного больного, протоколы лабораторных и инструментальных исследований.

Клинические базы диссертационного исследования - управление по реализации функций Национальных медицинских исследовательских центров по педиатрии ФГАУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России и ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы».

Период анализа: 2019 - 2024гг.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Исследование состояло из 2 этапов.

1-й этап: фармакоэпидемиологическое многоцентровое исследование клинической практики антимикробной терапии в многопрофильных педиатрических стационарах III уровня выполнено в 9 субъектах РФ: Республика Марий Эл, Нижегородская область, Удмуртская Республика, Самарская область,

Амурская область, Сахалинская область, Чукотский АО, Республика Хакасия, город Москва (n=9).

База исследования - управление по реализации функций Национальных медицинских исследовательских центров по педиатрии ФГАУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России.

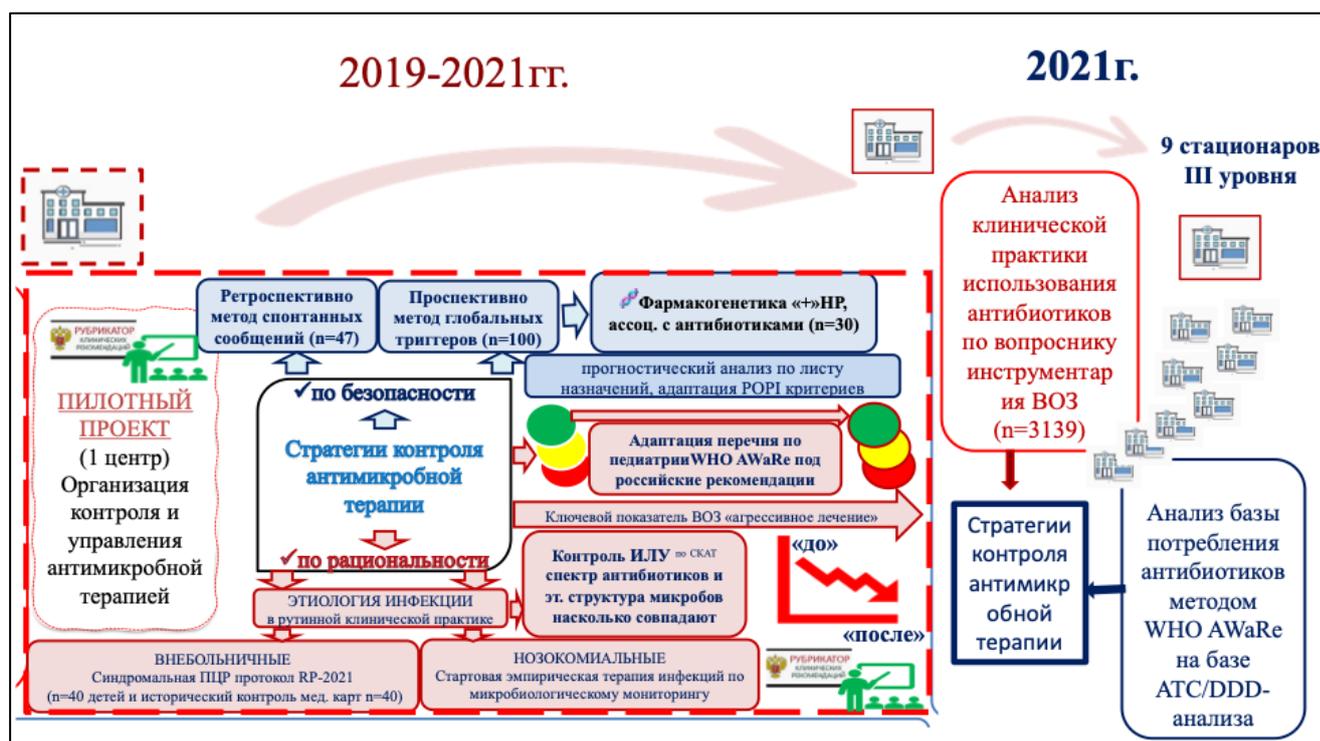


Рисунок 1. Дизайн исследования

2-й этап: пилотный проект детской больницы с разработкой и внедрением стратегий контроля и управления антимикробной терапией, как медицинской технологией, в том числе с использованием фармакогеномики и изучением безопасности антимикробной терапии путем адаптации клинко-фармакологических инструментов и оптимизации диагностических технологий (схема 1).

База исследования – пилотная детская больница ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы».

Основа для изучения в пилотной детской больнице включала работу с больными в рамках консультативного сопровождения фармакотерапии пациентов

(сбор клинико-демографических данных, заполнение регистрационной карты, оценка безопасности фармакотерапии), динамическое наблюдение за пациентами, взятие образцов биологического материала для проведения фармакогенетического тестирования, разработка и заполнение цифровых баз данных, статистическая обработка, анализ и обобщение полученных результатов.

Полученные данные проанализированы в рамках обсервационного исследования безопасности антимикробной фармакотерапии у 100 детей. Для 30 пациентов с инфекцией в критических состояниях, развивших НР при применении антибиотиков, проведено изучение влияния носительства фармакогенетических маркеров на развитие лекарственно-индуцированных состояний. Материалом исследования полиморфизмов генов являлась ДНК, выделенная из буккального мазка при отборе специальным зондом с защитой от ДНК. Изучение полиморфизмов проведено на уникальной панели iPLEX Pro PGx (Agena Bioscience), позволяющей провести детекцию наиболее релевантных вариантов в основных генах, участвующих в путях метаболизма как антимикробных препаратов, так и лекарственных средств широко применяемых для сопутствующей терапии *ABCB1*, *APOE*, *CYP1A2*, *CYP2B6*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *DRD2*, *F2*, *F5*, *GLP1R*, *MTHFR*, *OPRM1*, *PNPLA5*, *SLCO1B1*, *SULT4A1*, *VKORC1*. Выполнен расчет показателей частоты встречаемости полиморфизмов генов на соответствие равновесию Харди-Вайнберга.

В пилотной детской больнице для внедрения стратегий улучшения клинической практики применения антибиотиков у детей проведено:

2.1. неинтервенционное наблюдательное амбиспективное сравнительное исследование в 2 этапа: оценки внедрения синдромальной диагностики методом мультиплексной ПЦР тест (мПЦР) - респираторной панелью BioFire FilmArray и рутинных диагностических тестов, согласно принятым стандартам обследования пациентов с ретроспективной для группой (исторического контроля) для сравнения по первичной медицинской документации в аналогичный период календарного года;

2.2. внедрен протокол стартовой эмпирической антимикробной терапии на основе данных о локальном микробиологическом мониторинге за предшествующий год (приказы по медицинской организации (МО));

2.3. нормативно закреплено ограничение необоснованного использования резервных антибиотиков для постоянного поддержания ограничительных мер (приказы по МО);

2.4. разработан и внедрен комплексно-интегральный подход к проведению фармако-эпидемиологического анализа потребления антибиотиков методом WHOAWaRe и оценка обоснованности использования антибиотиков по вопроснику ВОЗ ежегодно 2019-2021гг. (приказы по МО).

### **Клинико-фармакологические инструменты исследования.**

Методы изучения нежелательных реакций на лекарственные препараты включали как традиционные, так и обновленных подходы. Метод спонтанных сообщений (СС) [12, 16, 22] и метод глобальных триггеров (ГТ) (англ. – «Global triggertool»), разработанный в Institute for Healthcare Improvement (IHI, USA, адаптированный для педиатрии – алгоритм GAPPS[189].

Адаптированные критерии Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions (POPI-критериев, с изменениями и дополнениями в версии 2019 г.). Метод, аналогичный критериям Бирса у взрослых. План проведения оценочных процедур POPI-критериев применения представлен в Приложении 2.

Традиционные инструменты оценки причинно-следственной связи между лекарственными препаратами и нежелательными реакциями (НР) по шкалам Наранжо (Naranjo scale) и критериям Бредфорда-Хилла (Bradford-Hill criteria), с использованием математических моделей MONARCSI, а также оценки связи применения лекарственных препаратов с лекарственно-индуцированным поражением печени (ЛИПП) по модель-схеме Venichou в формате современной шкалы SIOMS/RUCAM были использованы у детей в критических состояниях [72, 79, 80, 99, 187].

Для антибиотиков по листам лекарственных назначений методами математического моделирования проведена оценка потенциальной связи НР и их ассоциации с антибиотиками у детей в критических состояниях [178, 216, 217].

Методы фармакоэпидемиологического исследования базы данных по потребности в антибиотиках 9 детских стационаров субъектов РФ включали оценку перечня антибиотиков внутри диаграмм AWaRe, предложенному в 2020г. Bhardwaj по методу WHOAWaRe на основе АТС /DDD-анализа [54]. Перечни WHOAWaRe в эталонной версии ВОЗ применены, согласно WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Norwegian Institute of Public Health [237, 253].

Анкетирование по чек-листу для оценки клинической практики вопросника ВОЗ [14], в адаптированной версии, согласно приложению 3.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Комплексный анализ структуры потребления антибиотиков методом WHOAWaRe на основе АТС/DDD-анализа за предшествующий год и клинической практики использования антибиотиков по чек-листу позволяет оценить рациональность использования антибиотиков при аудите детских больниц.
2. Стратегия управления антимикробной терапией в стационарных условиях у детей по принципу обоснованного ограничения использования антибиотиков позволяет сократить потребление антибиотиков «Доступа» и «Контроля».
3. Метод глобальных триггеров для выявления нежелательных реакции, ассоциированных с антимикробными препаратами, у детей в критических состояниях может служить дополнением к методу спонтанных сообщений.
4. Развитие холестатического лекарственно-индуцированного заболевания печени, ассоциированного с применением антибиотиков, может оказывать влияние на выживаемость у детей в критических состояниях.
5. Фармакогенетические исследования у детей в критических состояниях позволяют определить прогностическую значимость и выделить потенциальную группу риска для предотвращения развития лекарственно-

индуцированных заболеваний печени, ассоциированных с применением антибиотиков.

### **Личный вклад соискателя**

Личный вклад автора является определяющим и заключается в его непосредственном участии во всех этапах проведения исследования и анализе его результатов. Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления диссертационного исследования, в формулировании проблемы и обосновании степени ее разработанности и заключается в 100% личной разработке методологии исследования, проведении анализа литературы, на 80% самостоятельном сборе информации, 95% обработке и анализе результатов, 100% научном обосновании и доказательной базе всех положений диссертационного исследования, 100% формировании выводов и практических рекомендаций, 75% внедрении результатов исследования в деятельность медицинской организации и организации работы в субъектах РФ Национального медицинского исследовательского центра по профилю «педиатрия», 75% сборе, обработке и анализе данных по детским больницам 9 субъектов РФ.

### **Степень достоверности полученных результатов**

В ходе исследования были разработаны, заполнены и проанализированы следующие материалы в пилотной детской больнице: протоколы клинического обследования больных и индивидуальные учетные карты пациентов, бланки результатов оценки показателей по глобальным триггерам, бланки извещений о нежелательных реакциях в АИС РЗН на лекарственные препараты, протоколы генотипирования фармакогенетических исследований по панели iPLEX Pro PGx (Agena Bioscience) «VeriDose® Core Panel» с детекцией наиболее релевантных вариантов в основных генах, участвующих в путях метаболизма лекарств: Pg-s ген ABCB1, APOE, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, DRD2, F2, F5, GLP1R, MTHFR, OPRM1, PNPLA5, SLCO1B1, SULT4A1, VKORC1, цифровые (компьютерные) базы данных для клинической и оценки по шкалам и глобальным триггерам, бланки результатов оценки ПЦР-диагностики показателей пациентов, протоколы статистического анализа полученных результатов

исследуемых пациентов, добровольные информированные согласия пациентов и/или законных представителей на соскоб буккального эпителия для проведения фармакогенетического тестирования, базы данных для проведения АТС/DDD анализа по потреблению антибиотиков за 2019-2021 гг., базы данных Microsoft Office Excel 2019 для оценки клинической практики по чек-листам. Для проведения статистической обработки результатов исследования использован пакет компьютерных программ IBM SPSS Statistics v26. Оценка различий в группах проводилась методами непараметрической статистики. При анализе были использованы непараметрические критерии  $\chi^2$  Пирсона, Крускала-Уоллиса, Манна-Уитни. Анализ зависимостей между признаками осуществлялся при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Динамика количественных переменных для сравнения наблюдений до и после лечения оценивалась при помощи непараметрического критерия Уилкоксона для связанных выборок. Для сравнения шанса получения искомых результатов в двух группах дихотомических переменных использовался метод отношения шансов. Для определения прогностической возможности переменных применяли ROC-анализ. Для сравнения количественных переменных по двум группам при нормальном распределении использовали Т-критерий Стьюдента. Для оценки выживаемости применялся метод построения кривых выживаемости Каплана-Мейера. Различия в распределениях категориальных переменных исследовали с помощью точного теста Фишера. Различия признавали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Носители разных аллелей полиморфных вариантов были разбиты на две группы: гомозиготы «дикого» типа и носители полиморфной аллели в гомо- и гетерозиготном состоянии. Распределение частот генотипов оценивалось на соответствие равновесию Харди-Вайнберга ( $p > 0,05$ ). Для исследования по протоколу RP-2021 выполняли с помощью программы Jmovi версия 2.3.16.

#### **Апробация результатов исследования**

Материалы исследования обсуждены на международных, российских, региональных и других научно-практических конференциях, совещаниях и семинарах. Основные результаты и положения диссертационного исследования были представлены

в виде устных докладов: на Российском конгрессе «Безопасность фармакотерапии 360°: NOLI NOCERE!» (16-19 мая 2023 г., г. Москва, 21-24 мая 2024 г., г. Москва), XXV и XXIV Конгрессе Педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (03-05 марта 2023г., г. Москва, 01-03 марта 2024 г., г. Москва), VII и VI Ежегодном Всероссийском конгрессе, посвященном актуальным вопросам клинической фармакологии и педиатрии «Лекарство и Дети» (20 апреля 2023г., г. Москва, 18 апреля 2024г.), X и VIII Ежегодном Всероссийском конгрессе посвященный актуальным вопросам клинической фармакологии «Вотчаловские чтения» (30 мая 2024г., г. Москва, 26 мая 2022г., г. Москва), XIX и XVIII Международном конгрессе «Рациональная фармакотерапия «Золотая осень» (12-14 октября 2024г., г. Санкт-Петербург, 12-14 октября 2023г., г. Санкт-Петербург), VI Научно-методическом форуме организаторов здравоохранения 2024 «Мегаполис будущего: Здоровье, профилактика и активное долголетие» (3 декабря 2024г., г. Москва), III Ежегодной конференции Департамента здравоохранения Москвы «Лекарство и технологии здравоохранения» (28 ноября 2024г., г. Москва), XIX съезде Педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (03-07 марта 2022 г., г. Москва), XIX научно-практической конференции «Внутрибольничные инфекции в медицинских учреждениях различного профиля: риски, профилактика, лечение осложнений» (6 апреля 2022 г., г. Москва), XXIV Международном конгрессе МАКМАХ (24-26 мая 2022 г., г. Москва), X Международном Образовательном Консенсусе по респираторной медицине в педиатрии (14-18 июня 2021г., г. Владимир).

### **Соответствие диссертации паспорту полученной специальности**

Диссертационное исследование Власовой А.В. «Стратегии контроля рациональной антимикробной терапии в стационаре у детей», в соответствии с формулой специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) п. 8 – «Фармакоэпидемиологические (ретроспективные и проспективные) исследования, включая изучение структуры назначения лекарственных средств при профилактике и лечении различных заболеваний», п. 19 – «Фармакоэкономические исследования (анализ стоимости болезни, анализ «минимизации затрат», анализ «затраты-эффективность», анализ «затраты-полезность», анализ «затраты-выгода», моделирование, ABC-, VEN- и частотный анализ в здравоохранении) и другие виды исследований»); п. 20 «Разработка и

оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности)»; п. 22 «Формулярная система лекарственных средств (формулярный список, формулярная статья) и клинические рекомендации (протоколы) и стандарты диагностики лечения различных заболеваний»; п. 16 «Изучение научных подходов к совершенствованию системы надзора. Мониторинг безопасности лекарственных средств, изучение нежелательных реакций лекарственных средств, разработка методов их профилактики и коррекции»; п. 17 «Изучение влияния лекарственных средств на качество жизни пациентов и здоровых добровольцев»; п. 10 «Проведение фармакогенетических исследований».

В соответствии с формулой специальности 3.1.21. – Педиатрия п. 3, охватывающей проблемы оптимизации научно-исследовательских подходов и практических принципов лечения антибиотиками с формированием моделей и параметров оценки безопасности ведения пациента и подходов к аудиту.

#### **Научные публикации по теме диссертации**

По теме диссертационного исследования опубликовано 14 печатных работ, в т.ч. 10 статей в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации (из них категории К1 и К2 – 9), включая 8 публикаций в изданиях, индексируемых в международной базе данных SCOPUS.

#### **Структура и объем диссертации**

Объем диссертационной работы составляет 257 страниц машинописного текста, в том числе 23 таблицы и 57 рисунков. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, материалов и методов исследования, результатов собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Список литературы включает 247 источника, в т.ч. отечественных - 26 и иностранных авторов – 221.

## ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Современное состояние проблемы эффективности и безопасности применения антимикробной терапии в стационарах у детей

В последние годы в России активно обсуждаются вопросы цифровизации здравоохранения и роль RWD (*англ.* - «real-world data», данные реальной клинической практики)/RWE (*англ.* - «real-world evidence», доказательства на основе данных реальной клинической практики) (RWD/RWE) в аспекте внедрения в систему управления здравоохранением [13]. Внимание к получению результатов из реальной клинической практики легло в основу новой концепции и показало значимость и перспективность данного направления для подходов в лечении и профилактики Новой коронавирусной инфекции [166]. В историческом аспекте и в настоящем активное внимание роли RWD уделяли клинические фармакологи [222]. Поэтому реализацию проектов по совершенствованию системы управления здравоохранением следует выстраивать на принципах RWD/RWE, том числе вопросы стратегического планирования в связи с неуклонным ростом устойчивости микроорганизмов к антимикробным препаратам.

Продолжающийся рост устойчивости микробов к АМП диктует необходимость комплексного подхода к управлению клинической практикой использования антибиотиков в стационарах у детей. Повышение качества использования антибиотиков в больницах является одной из основных целей глобального плана мероприятий ВОЗ по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам [249]. В 2014 году после серии исследований ВОЗ рекомендовала улучшить надзор за использованием антибиотиков у детей в качестве одной из своих ключевых стратегий (Global action plan on antimicrobial resistance). ВОЗ рекомендует проводить программы надзора за клинической практикой применения антибиотиков у детей в стационарах путем оценки потребления антибиотиков в пересчете на 100 пациенто-дней и соотносить показатели клинической практики при визите в детский стационар [231]. Однако

исследователи столкнулись с трудностями при разработке методологии таких программ по причине изменяющейся массы тела у детей; показано, что усредненные суточные дозы, используемые в надзоре за потреблением антибиотиков у взрослых, не подходят для использования у новорожденных и детей [43, 44]. В 2019 г. ВОЗ был предложен и впервые адаптирован метод AWaRe для описания рациональности клинической практики использования антибиотиков в стационарных условиях [228]. Однако оценочные перечни антибиотиков, входящие в руководство WHO/EMP/IAU/2019.11, не отражают реальных подходов клинической практики применения антибиотиков с учетом возраста детей, поскольку включают абстрактную группу детей от 0 до 18 лет, охватывая все возрастные периоды, в том числе период новорожденности [78]. Вместе с тем в отечественной специальной литературе сведения об оценке рациональности применения антибиотиков у детей по методам, рекомендованным ВОЗ не представлены.

В России активно обсуждается роль RWD/RWE в аспекте цифровизации здравоохранения для оценки реальной клинической практики. Так, в Общественной палате в рамках конференции «Цифровизация здравоохранения. Взгляд со стороны пациентского сообщества» был проведен семинар «Сбор RWD/RWE». Существующие фармако-эпидемиологические методы для работы с потреблением и практикой применения лекарственных препаратов путем сбора RWD/RWE первоначально стали развиваться в рамках специальности «клиническая фармакология». В мае 2021 года в рамках XII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы клинической фармакологии и лекарственного обеспечения» было проведено обсуждение на тему «RWD/RWE. Современное состояние проблемы в аспекте COVID-19».

Нерешенные аспекты проблемы в связи с отсутствием клинико-фармакологических инструментов для оценки реального потребления антибиотиков в детских стационарах России в реальной клинической практике (RWD), наряду с противоречивыми и неполными данными о влиянии на

выживаемость детей в критических состояниях безопасности антимикробной фармакотерапии, определили актуальность данной работы.

## **1.2. Фармако-эпидемиологическая оценка потребления и рационального использования антимикробных препаратов у детей**

Для реализации стратегий по сокращению избыточного и нерационального использования антибиотиков с целью устранения угрозы, создаваемой устойчивыми микроорганизмами в настоящем, происходит становление методов оценки потребления антибиотиков во всем мире [157]. Современные методы фармако-эпидемиологической оценки использования антибиотиков в стационаре, позволяют провести количественную оценку потребления и оценку рациональности применения. Начало внедрения стратегий контроля в детских стационарах было положено исследованием ВОЗ ARPEC (2016), когда для оценки клинической практики у детей был предложен метод точечных исследований распространенности использования антибиотиков в детском стационаре по вопросам (англ. - Tools for cross-sectional antimicrobial point prevalence surveys (CPPSs)) [213, 214]. В последующем в исследовании GARPEC предложен перечень WHO AWaRe для оценки рациональности потребления антибиотиков для детского стационара и реализован в странах Европы, Африки и Америки [76, 213].

**Количественная оценка потребления антибиотиков в стационарах** проводится с использованием метода DDD-анализа: Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) регулярно публикуется и обновляется установленная суточная доза (англ. «Defined Daily Dose»- DDD), для сравнения количественного использования лекарственных препаратов в разных странах. Методологически ВОЗ было предложено воспользоваться единицей измерения для количественной оценки в стационаре – число дней терапии (DDD<sub>s</sub>) на 100 дней пребывания в стационаре, показатель стал стандартизованным и показал свою ценность для оценки количественного показателя потребления лекарственных препаратов во взрослой популяции [155, 229]. Установленная суточная доза (DDD) представляет

собой предполагаемую среднюю дозу для лекарственного препарата по его основному показанию для взрослых и обычно выражается с помощью определенного знаменателя для амбулаторных пациентов – это численность населения, число дней терапии, число дней выживания; а для стационарных пациентов – это число дней терапии в стационаре, точнее число дней терапии (DDD) на 100 дней пребывания в стационаре (пациенто-дней). Преимуществами DDD-анализа является его универсальность и хорошая воспроизводимость, возможности сравнения количественного показателя потребления лекарственных препаратов по группам АТХ, по международным непатентованным наименованиям (МНН), между разными лекарственными формами в пределах одного МНН, при этом не требуется получение данных об использовании изучаемого лекарственного препарата или группы препаратов у каждого отдельно взятого пациента.

Основным ограничением метода DDD является то, что DDD не отражает фактически назначенную суточную дозу (PDD) для особых пациентов или конкретных групп пациентов [51, 174]. Следовательно, в идеальной ситуации фактическое потребление антибиотиков должно измеряться на уровне отдельного пациента, а затем агрегироваться по группам пациентов и условиям проведения оценки. Ограничением метода DDD-анализа является невозможность оценить истинное потребление лекарственных препаратов в педиатрии. Именно проблемы в допустимости изолированной оценки потребления антибиотиков в стационарах с применением только DDD-анализа, где оценка клинической практики использования антибиотиков у детей на уровне пациента недоступна, были положены в основу в 2007 году экспертами ВОЗ для поиска новых подходов к модификации метода DDD-анализа, зарекомендовавшего себя у взрослых для разработки дополнения с адаптацией к потребностям педиатрии. ВОЗ было предложено провести дополнительные исследования для решения проблем, таких как сложность измерения использования антибиотиков, поскольку дозирование антибиотиков у детей рассчитывается на массу тела. Поэтому для расчета DDD у детей было предложено исходить из средней массы тела для педиатрической

популяции [152]. В последующем было показано, что эта методология DDD с расчетом на среднюю массы тела для педиатрической популяции - сомнительна, поскольку в педиатрической популяции наблюдаются большие различия в массе тела и получение валидного показателя невозможно. Эта точка зрения поддерживается публикацией Международной рабочей группы ВОЗ по методологии статистики лекарственных средств "Руководство по классификации АТС и назначению DDD' (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Norwegian Institute of Public Health, Oslo 2008). В этом документе ВОЗ указывает, что получить данные о DDDs у детей невозможно, поскольку рекомендации по дозировке для применения у детей варьируют в зависимости от возраста, массы тела и иных условий. Кроме того, многие препараты, используемые в педиатрии, даже не одобрены для такого применения, и информация о дозировке недоступна. В ответ на негативные комментарии ВОЗ о педиатрических DDDs в 2004г. было предложено несколько альтернативных систем измерения использования антибиотиков у детей, например, оценка воздействия антибиотиков путем контроля веса пациента и количества израсходованного лекарства, применение оценки количества курсов/курсовой дозы [43]. Однако, методы оказались сложными в расчетах, и применение их в оценочной практике в настоящее время не получило развития.

Несмотря на общепризнанные ограничения DDD-анализа по установленным дозам в традиционном понимании, с 2016 г. метод DDD-анализа используется у детей для динамической оценки потребления лекарственных препаратов, позволяя отследить изменение в количественных показателях потребления по МНН и по группам АТХ. Регуляторные органы США основывают свои отчеты по оценке потребления лекарств у детей на основе электронных рецептов, при работе с регистрами пациентов в Европе, в части анализа динамики изменения потребления антибиотиков у амбулаторных пациентов в 2016г., так, по данным итальянских исследователей, педиатрические суточные стандартизованные дозы (PDDs) увеличивались с возрастом и приблизились к суточным стандартизованным дозам взрослых (DDDс) у детей в возрасте  $\geq 10$  лет [78].

Оценка рациональности применения антибиотиков с 2015 года проводится непрерывно в рамках программы ВОЗ «Глобального исследования точечной распространенности использования антибиотиков» (англ. – «Global-PPS») - это беспрецедентное исследование международного масштаба, которое началось в 2015 году с целью предоставления ключевой информации об использовании антибиотиков и устойчивости к противомикробным препаратам в больницах по всему миру. Global-PPS позволяет измерить влияние реализации программ управления АМП, направленных на усиление надлежащего использования антибиотиков в больницах, однако в РФ практический опыт реализации данного направления не представлен. Метод позволяет формировать более точные оценки клинической практики рационального использования антибиотиков, но, что более важно, также позволяет изучать непосредственно на конкретном пациенте насколько индивидуальный подход к АМТ на уровне пациента соответствует политике и установочным принципам использования АМП (национальным клиническим руководствам, рекомендациям, протоколам), на сколько способствует достижению клинически значимых результатов, включая оценку клинической эффективности в сочетании с определением устойчивости к АМП [166, 227]. Для комплексной оценки клинической практики применения антибиотиков Национальная служба здравоохранения Великобритании с 2016 года организует аудит использования АМП у детей на этапе стационарного лечения с использованием методологии аналогичной GLOBAL-PPS, применяя Национальное руководство Frequently Asked Questions Anti-Microbial Resistance [166]. Методика аудита потребления антибиотиков у детей оценивает назначение антибиотиков детям в определенном стационаре или в нескольких стационарах и проведение DDD-анализа потребления антибиотиков за год в стационаре/стационарах. Ежегодные аудиты обеспечивают основу для поддержания надлежащей практики назначения антибиотиков в стационарах для детей [61, 78, 93].

Сочетание методов количественной и качественной оценки рациональности применения антибиотиков по инициативе ВОЗ получило активное развитие в мире в предшествующее 10-летие, постепенно были разработаны принципы управления

АМП в стационарах. Однако, до настоящего времени внедрения существующих методов в детских стационарах России не проводилось.

Одной из основных целей глобального плана действий ВОЗ по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам стал усовершенствованный на основе DDD-анализа метод AWaRe. В марте 2017 года рабочая группа ВОЗ по перечню основных лекарственных средств (EML) классифицировала АМП в EML для детей (eMLC) на три группы: Access - АМП (зеленый), Watch - АМП (желтый) и Reserve - АМП (красный). Группа «Доступных» (*англ.* – «Access») содержит, как правило, АМП узкого спектра действия, рекомендуемые в качестве первого и второго ряда при наиболее распространенных инфекционных синдромах, преимущественно имеющие пероральные лекарственные формы. Группа антибиотиков «Контроля» (*англ.* – «Watch») содержит, как правило, более широкие классы АМП широкого спектра действия, в том числе цефалоспорины, имеющие исключительно парентеральные формы введения для терапии пациентов с серьезными инфекциями. Группу «Резерв» (*англ.* – «Reserve») составляют АМП, назначаемые в критических состояниях для целенаправленного применения при инфекциях, вызванных полирезистентными микроорганизмами [240]. АМП, не включенные ни в одну из групп Access, Watch - были определены как неклассифицированные. В эту группу входят все АМП, не перечисленные в eMLC, такие как цефалоспорины второго поколения (код АТС: J01DC) и комбинации противомикробных препаратов (код АТС: J01RA). Оценку потребности в антибиотиках для детских стационаров представили с учетом метода ВОЗ по перечню антибиотиков групп доступных, наблюдения и резерва (AWaRe) [103].

С 2017 года по сходной методике по инициативе ВОЗ проведено изучение потребления антибиотиков у детей, инициированное в рамках проектов ARPEC и GARPEC с использованием новой методики AWaRe и Global-PPS методов в сочетании с изучением потребления антибиотиков за несколько лет с применением классического DDD-анализа [28, 213, 214, 215].

Из 17 693 случаев госпитализации детей 6499 (36,7%) стационарные пациенты получали по крайней мере один АМП. Выявлено очень высокое

назначение детям антибиотиков широкого спектра действия, в основном цефтриаксона (первое место в Восточной Европе - 31,3%; в Азии - 13,0%; в Южной Европе - 9,8%), цефепима (третье место в Северной Америке - 7,8%) и меропенема (первое место в Латинской Америке - 13,1%). Исследование выявило тревожно высокий уровень использования резервных антибиотиков при внутрибольничных инфекциях у новорожденных (34,9%; диапазон от 14 от 2% в Африке - до 68% в Латинской Америке) по сравнению с детьми (28,3%; диапазон от 14,5% в Африке до 48,9% в Латинской Америке). Парентеральное введение было очень распространено среди детей в Азии (88%), Латинской Америке (81%) и Европе (67%). Обоснование причин назначения антибиотиков было самым низким в Латинской Америке (52%). Показатели длительной хирургической профилактики варьировались от 78% (Европа) до 84% (Латинская Америка) [242].

В России нерешенные аспекты проблемы оценки рациональности потребления антибиотиков в детских стационарах не систематизированы, отсутствует методология, требуют изучения и дальнейшей разработки. Отсутствует сформированная методология управления антимикробной терапией в педиатрических стационарах, не разработаны принципы формирования потребности в АМП, не нормирована оценка клинической практики рационального использования антибиотиков для обеспечения безопасности и качества антимикробной фармакотерапии у детей.

### **1.3. Методы оценки фармакобезопасности**

Под термином «данные реальной клинической практики» (RWD) можно определить как «данные, относящиеся к состоянию здоровья пациента и (или) к процессу оказания медицинской помощи, полученные из различных источников». Термин «доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики» (RWE) можно определить как «клинические доказательства в отношении применения и потенциальной пользы или риска применения

лекарственного препарата, полученные на основе сбора и анализа данных реальной клинической практики».

Каждый лекарственный препарат, который принимает пациент, потенциально способен вызвать нежелательную побочную реакцию (НР, *англ.* «adverse drug reaction»), однако, не всегда врач может ее распознать [24]. Вопрос безопасности фармакотерапии у детей является одной из наиболее обсуждаемых тем в педиатрии и клинической фармакологии. Это обусловлено тем, что очень часто симптомы болезни, имеющиеся у пациентов, легко спутать с проявлениями НР на лекарственные препараты, своевременная оценка и коррекция проявлений НР может способствовать снижению заболеваемости и смертности, поэтому данная проблема имеет чрезвычайно высокое значение [24]. Термин «НР» (*англ.* «adverse drug reaction») официально признан ВОЗ [23, 71]. НР на лекарственные препараты могут проявляться в различной степени, как в виде отдельных симптомов, лабораторных отклонений и/или изменений в показателях инструментальных методов исследования, так и имитировать какое-либо заболевание. Крайняя степень выраженности НР на лекарственные препараты в последние десятилетия в зарубежной литературе описывается как «лекарственно-индуцированное заболевание» (ЛИЗ, *англ.* drug-induced diseases(DID)) [24, 98, 208].

Длительное время существовало представление, что оценка НР на лекарственные препараты должна проводиться на основе оценки сообщений путем регистрации информации в заявительном порядке от медицинских работников и пациентов. В США оценка проводится на основе системы AERS с формированием отчетов FAERS. В странах-членах Программы ВОЗ Центром мониторинга в Уппсале (УМС) и Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМА) формируются отчеты по безопасности на регулярной основе. Источником формирования являются отчеты ICSR (*англ.* – «individual case safety reports») от медицинских работников и пациентов в странах-членах программы ВОЗ. УМС ведет и разрабатывает от имени ВОЗ глобальную базу данных отчетов о безопасности отдельных случаев (VigiBase) [138].

Однако в течение последнего десятилетия появились многочисленные публикации, литературные обзоры, стали выпускаться клинические руководства по ЛИЗ (DID), указывающие на неэффективность существующих оценочных подходов с применением метода спонтанных сообщений. В 2010 году вышло 2-е издание руководства по кризисному управлению под названием "Ожидание худшего", где была показана неэффективность, и обоснованы внедрение метода оценки триггеров НР и тренд на активное выявление, особенно актуален метод для госпитализированных пациентов [89, 135, 240]. Поэтому в настоящее время происходит формирование системы оценки НР методом глобальных триггеров. «Триггерами» считают основные маркеры-показатели: клинические симптомы, отклонения в лабораторных и инструментальных показателях, иные события, появление которых не может быть отнесено на счет имеющегося у пациента заболевания.

Метод глобальных триггеров – Global Trigger Tool – изначально был разработан для взрослых пациентов для проведения ретроспективного анализа, и только последние несколько лет предпринимаются попытки создания специального инструмента для педиатрии, и обсуждается возможность внедрения оценки «триггеров» для проспективного анализа. В настоящее время таковым является Global Assessment of Pediatric Patient Safety (GAPPS). В отечественной литературе публикации по адаптации метода немногочисленны. Так, впервые выделены триггеры, предложен алгоритм и приведен анализ примеров использования за рубежом исследователями в российской педиатрической практике. Показано, что подход, основанный на выявлении нежелательных событий при помощи триггеров, является гораздо эффективнее метода спонтанных сообщений в повышении безопасности пациентов и помогает в разы улучшить выявляемость нежелательных событий [95, 199].

Впервые применение глобальных триггеров алгоритма GAPPS для педиатрического стационара было выполнено в США на 3840 пациентах в 16 стационарах для ретроспективного исследования, источник информации – первичная медицинская документация. Методология GAPPS инструмента

включает ретроспективный обзор случайной выборки записей пациентов с использованием “триггеров” (англ. «ИИ» или подсказок) для выявления возможных нежелательных явлений [201, 232]. Многие больницы использовали этот инструмент для выявления нежелательных явлений, измерения уровня вреда от каждого неблагоприятного события и определения областей для улучшения в своих организациях [136, 142, 225]. Однако важно отметить, что первоначально глобальный триггерный инструмент не предназначен для выявления каждого отдельного нежелательного события в истории болезни пациента.

Существующая оценочная концепция разработана и применяется для проспективного наблюдения в рамках клинических исследований лекарственных препаратов. Система оценочных шкал была разработана первоначально для взрослых пациентов с онкологическими заболеваниями FDA CTCAE (в настоящее время актуальна версия 5,0, с 2007 была «Toxicity Grading Scale for Healthy»), сегодня применяется в многочисленных исследованиях ИР на иммунобиологические лекарственные препараты, в том числе на вакцины у детей [19, 92, 143]. Оценочные шкалы для регистрации ИР, связанные с применением лекарственных препаратов, используют в рамках клинических исследований проспективно для активного выявления, в том числе в педиатрии, однако практическая реализация этого метода в наблюдательных клинических исследованиях рутинной практики у детей в критических состояниях в настоящее время отсутствует [223].

Основным источником правил формирования оценочных процедур для изучения безопасности фармакотерапии у детей является руководство Guideline on the Investigation of Medicinal Products in the Term and Preterm Neonate. European Medicines Agency: 2007 [90]. Согласно руководству по формированию протокола проспективного клинического исследования лекарственных препаратов у детей, в протокол исследования должны быть включены результаты оценки основных показателей жизнедеятельности: масса, рост, ЧСС, ЧД, САД, оценка анамнеза заболевания, анамнеза жизни, результатов полного медицинского осмотра, с указанием сопутствующих заболеваний ранее установленных и фармакотерапии

препаратами регулярного применения; ЭКГ в 12 отведениях неоднократно: при взятии в исследование, по показаниям в динамике, измерение интервалов PR, QRS, QT, QTc. Под понятием «проявление НР» у детей в описании клинической характеристики понимают любые изменения со стороны органов и систем, по клиническим симптомам или синдромам, лабораторным отклонениям и инструментальным методам диагностики [90]. Исследователь устанавливает диагноз данного явления на основании признаков, симптомов и (или) другой клинической информации. При наличии возможности установления диагноза болезни (а не отдельных признаков/симптомов) с установленной связью с применением фармакотерапии нежелательных явления/серьезных нежелательных явлений (НЯ/СНЯ) документировались как проявление НР ассоциированной с лекарственным препаратом [48, 90, 106, 220].

Значения Глобальных Триггеров (ГТ), потребовавшие выжидательной тактики и биохимического мониторинга и дифференциальной диагностики (значения представлены в высших пороговых нормах (ВПН)):

АЛТ  $\geq 3$  ВПН и более, но менее 8 ВПН;

Билирубин  $\geq 2$  ВПН или более (или более 35% прямого);

МНО более 1,5;

Фибриноген 1,2 г/л и менее;

Заместительная почечная терапия;

Судорожный синдром, возникший впервые в жизни;

Увеличение интервала QT или QTc на 25% и более.

Значения ГТ, потребовавшие отмены предполагаемого значимого лекарственного препарата (значения представлены в ВПН):

QTc более 600 мс или увеличение интервала QT или QTc на 50% и более;

Симптомы поражения печени или гиперчувствительность;

АЛТ  $\geq 8$  ВПН.

Закон Хсяя («Х»-ая): АЛТ  $\geq 3$  ВПН и билирубин  $\geq 2$  ВПН (>35% прямой) или МНО > 1,5 [28, 39, 40, 42, 90].

Учитывается оценка связи событий: «обоснованная вероятность» связи означает, что факты, данные и/или аргументы говорят в пользу наличия причинной связи с большей вероятностью, чем в пользу ее отсутствия. Исследователь использует клиническое суждение для определения связи [90].

Риск развития НР на лекарственные препараты значительно возрастает при назначении нескольких лекарственных препаратов, любой пациент, принимающий 2 лекарства, подвергается некоторому риску [108, 118]. Исследования показывают, что частота побочных реакций на лекарственные средства увеличивается экспоненциально у пациентов, принимающих 4 или более лекарств [58, 127, 168].

Оценочные шкалы для активного выявления НР, связанных с применением лекарственных препаратов, применяемые в рамках наблюдательных исследований, в педиатрии, не являются обязательными в рутинной клинической практике, что представляется направлением для улучшения госпитальной фармакобезопасности в особой уязвимой группе пациентов, а именно популяции детей, находящихся в критических состояниях.

### **Обзор выявленных методом спонтанных сообщений нежелательных реакций, ассоциированных с антибиотиками**

Основной причиной нежелательных побочных реакций (НР), связанных с применением лекарственных препаратов у детей, являются антимикробные препараты [143, 223]. Традиционным методом оценки безопасности является метод спонтанных сообщений, имеются многочисленные публикации о результатах регистрации НР, ассоциированных с применением антибиотиков. Для проведения антимикробной фармакотерапии у детей в критических состояниях часто используются комбинации антимикробных препаратов, однако безопасность их совместного применения изучена недостаточно.

Так, исследователями проводилось изучение местных реакций, связанных с введением антимикробных препаратов [145, 163, 190]. Как представлено на рис. 1, частота локальных флебитов, связанных с применением лекарственных препаратов, наиболее высока при назначении ванкомицина – 13% и минимальна для меропенема и пиперациллина тазобактама - до 1%.

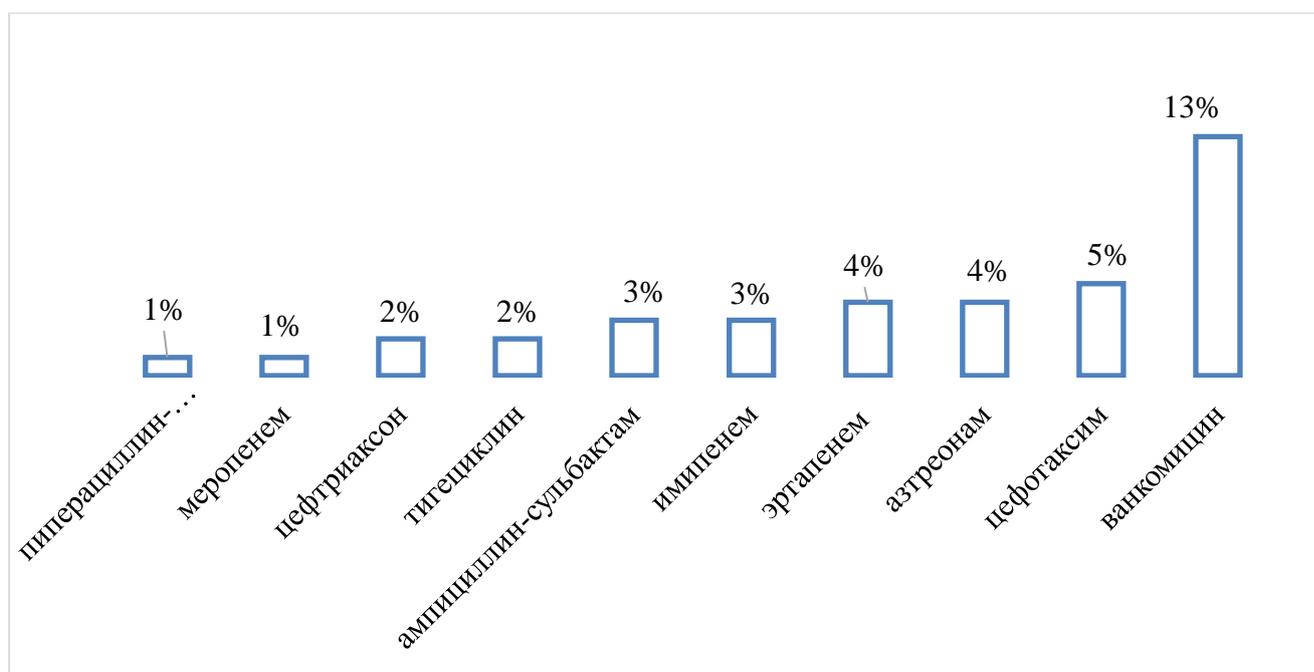


Рисунок 2. Частота локальных флебитов в месте введения для разных групп антибиотиков, % от всех назначений лекарственного препарата, адаптированные данные (Schliamsner S. E., 1988, Odio C. M., 1999, Martinez Tadeo JA, 2013)

В общей популяции взрослых пациентов были изучены вопросы безопасности фармакотерапии некоторых антибиотиков, как показано на рис. 2 и 3, наиболее часто требует отмены тигециклин - до 5% и пенициллины, активные в отношении грамположительных микробов - до 4,4% [75, 112, 161, 163, 196]. Клинические проявления, потребовавшие отмены антибиотиков различны: для тигециклина – влияние на кровоточивость за счет снижения протромбинового индекса, снижения фибриногена, для пенициллинов, активных в отношении грамположительных микробов – это аллергические реакции.

Для бета-лактамов, антимикробных препаратов, аминогликозидов, ванкомицина предложены методы терапевтического лекарственного мониторинга, и обсуждена их экономическая целесообразность [46, 169]. Однако, переносимость антибиотиков у детей в критических состояниях не изучалась.

Многочисленные публикации об НР на новые классы антибиотиков: гликоциклины, полимиксины, бета-лактамы ингибиторные молекулы и иные, которые проявляют активность против резистентных грамотрицательных

микробов, демонстрируют накапливающийся опыт во взрослой популяции, однако мало изучены в клинической практике у детей [75, 81, 115, 169].

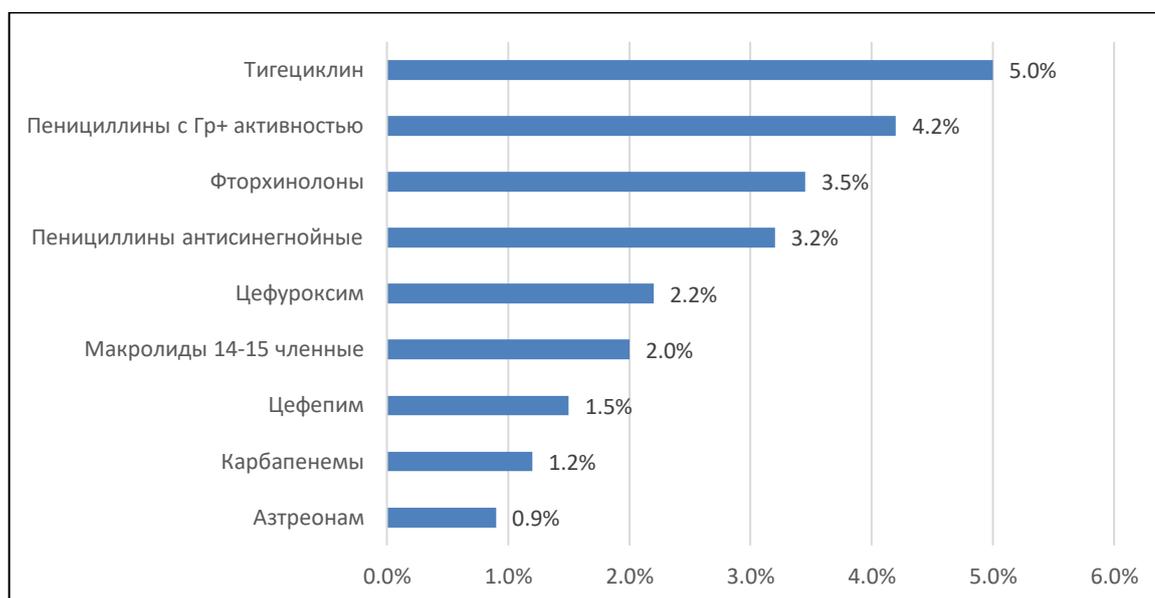


Рисунок 3. Частота развития НР, ставшей причиной отмены группы лекарственных препаратов, % от всех назначений лекарственного препарата, адаптированные данные [75, 81, 88, 148, 169].

С 1997 года в мире особое внимание к качеству исследований лекарственных препаратов у детей стало возрастать, когда были приняты нормативные документы по вопросам безопасности фармакотерапии у детей. Международный комитет с участием Канады, Японии, Европы и США организовался в Critical Path Institute, который стал включать специалистов в неонатологии, педиатрии, клинической фармакологии, специалистов сестринского ухода, что положило начало надлежащему планированию вопросов безопасности клинических исследований лекарственных препаратов у детей [223].

Исследования, представленные в FDA в период с 1997 по 2010 год, свидетельствуют, что из 428 препаратов, применение которых было изучено у детей, только 28 (7%) были исследованы у новорожденных. Авторы проанализировали реальную эффективность для 28 лекарственных препаратов в 290 отделениях неонатальной реанимации по документации 445 335

новорожденных. Из 28 лекарственных препаратов, как показали авторы, только 46% (13) наименований были разрешены к применению у младенцев и лишь 1,6% (8) прошли соответствующие клинические испытания в группе новорожденных и допущены к использованию без ограничений. Таким образом, несмотря на улучшения терапии лекарственными препаратами для детей старшего возраста, популяция младенцев и новорожденных остается «проблемной группой», для которой фармакотерапия лекарственными препаратами продолжает быть назначениями с минимальными доказательными данными и ненадлежащим соблюдением аспектов безопасности фармакотерапии [223].

Таким образом, системные методы оценки частоты и структуры нежелательных реакций у детей еще недостаточно разработаны и не имеют должного нормативного подкрепления на международном уровне. Особенно сложно оценивать эту проблему в группе младенцев и новорожденных. Поэтому разработка оценочных процедур, обеспечивающих своевременную регистрацию нежелательных реакций у детей, является важной задачей.

### **Факторы риска и частота возникновения нежелательных реакций на лекарственные препараты у детей**

АМП по-прежнему являются наиболее часто назначаемыми лекарственными препаратами во всем мире [29, 193]. Широкое применение антибиотиков предрасполагает пациентов к побочным лекарственным реакциям, включая серьезные [193, 231]. АМП стали причиной 19% госпитализаций в отделения неотложной помощи с подозрением на НР в Соединенных Штатах (США) в период с 2004 по 2006 год [193], 8% НР были связаны с госпитализацией в Греции в 2005 году [32], 6% в Испании в период с 2001 по 2006 год [61], 5% в Нидерландах в 2003 году [102] и 11% в Индии в период с 2002 по 2009 год [198]; и ответственны за значительную долю госпитализированных НР в США (10%) [225] и Южной Африке (22%) [122, 149]. Аллергические реакции на фармакотерапию составляют 79% случаев серьезных-НР (аа-ADR) в отделениях неотложной помощи США [122, 193].

Результаты систематического обзора 20 исследований НР на лекарственные препараты в педиатрии из баз данных фармаконадзора, опубликованных в последние 5 лет указывают, что во всех странах врачи были самой большой группой репортеров, кроме США, где было больше сообщений от родителей пациентов-потребителей. Исследования длились от 3 до 37 лет. При оценке результатов регистрации НР, связанных с лекарственными препаратами, был выявлен самый высокий показатель сообщений НР на лекарственные препараты, составив 1458 сообщений в год на миллион детей на Кубе. АМП и вакцины были наиболее часто упоминаемыми препаратами почти во всех исследованиях у детей [70].

В Эфиопии было проведено проспективное обсервационное исследование с участием 240 госпитализированных детей, методом анкетирования выявлены 64 НР на лекарственные препараты у 58 пациентов, с частотой около 27 (95% ДИ, 21,03–32,30) на 100 госпитализированных [240]. Аналогичные данные были получены в Японии, где отмечено 29,2 (95% ДИ, 27,7–30,7) случаев НР на лекарственные препараты на 100 госпитализаций [153]. Другое проспективное исследование в Уганде подтвердило частоту НР на лекарственные препараты у детей, составив 25 [95% ДИ: 22-29] на 100 госпитализаций [240]. НР у детей представляют реальную проблему для госпитализированных пациентов. Однако исследование, проведенное в Саудовской Аравии, сообщило, что частота НР на лекарственные препараты у госпитализированных пациентов составила 8,5 [95% ДИ, 6,8–10,4] на 100 госпитализаций [33]. Это несоответствие может быть объяснено различиями в методах, используемых для выявления НР на лекарственные препараты, так и продиктовано сложившейся клинической практикой избыточного применения антибиотиков у детей в странах Африки и Латинской Америки [103].

Проявления НР на лекарственные препараты у детей, госпитализированных в стационар по поводу педиатрических заболеваний, выявляли преобладание поражения органов ЖКТ (функциональные расстройства), и следует отметить факт назначения антибиотиков от 46 до 65% [127, 196, 199]. В Эфиопии преобладали

проявления НР со стороны желудочно-кишечного тракта (функциональные расстройства) - 27% и неврологические проявления (судороги) - 23%; реже эндокринные, метаболические и сердечно-сосудистые по 11% соответственно [240]. В Пакистане на долю НР на лекарственные препараты большая часть приходилась на симптомы поражения желудочно-кишечного тракта - одна треть (33,3%) [188]. В Индии – поражение желудочно-кишечный тракта преобладало и составило (51,7%) [185]. Также в соответствии с текущим исследованием, желудочно-кишечные (46%) и неврологические (23%) расстройства были наиболее распространенными проявлениями НР на лекарственные препараты в Уганде [120, 121, 122].

В проспективном когортном исследовании в Японии, Эфиопии и Пакистане сообщалось о значительно большей продолжительности госпитализаций у пациентов, реализовавших НР на лекарственные препараты [123, 161, 260]. Проспективный анализ в Великобритании показал, что средняя продолжительность пребывания пациентов с НР на лекарственные препараты и составила 20 дней по сравнению с 8 днями ( $p < 0,0001$ ) для тех эпизодов, которые не сопровождалась НР [83]. НР на лекарственные препараты в большинстве связаны с сочетанным применением нескольких лекарственных препаратов у детей [94, 158], что увеличивает риск нежелательных лекарственных взаимодействий.

Отсутствуют данные по частоте НР на лекарственные препараты у детей, находящихся в ОРИТ в критических состояниях. Исследования регистрации НР на лекарственные препараты у взрослых в критических состояниях немногочисленны, так частота НР на лекарственные препараты в ОРИТ у взрослых составила 23,3 % (95 % ДИ 20,4–26,5) [110].

Лекарственными препаратами, с которыми выявлена связь развития НР у взрослых в критических состояниях были лекарственные препараты, представленные в отчете без международных непатентованных наименований (МНН), только по Анатомо-терапевтическая-химическая классификация (АТХ) «противоопухолевые и иммуномодулирующие средства» у 44 (20 %) пациентов, «препараты для терапии сердечно-сосудистых заболеваний» у 44 (20 %) пациентов,

«препараты для лечения заболеваний крови и кроветворения» - 43 (20 %) и «препараты для лечения неврологических заболеваний» 43 (20 %) [110]. Исследователи отмечают сложности оценки НР методом спонтанных сообщений у взрослых в критических состояниях и вероятностный характер предположения о наиболее значимом по вкладу в реакцию лекарственном препарате, что значительно затрудняет оценку в условиях пациентов с прогрессирующей полиорганной недостаточностью.

Данные по частоте НР на лекарственные препараты в педиатрической популяции для госпитализированных различаются и оцениваются в диапазоне от 0,6% до 33,7% . Частота НР на лекарственные препараты для амбулаторных пациентов составляет от 1% до 1,5% [186]. Получены интересные данные о том, что частота госпитализации детей вследствие развития НР на лекарственные препараты оценивается в пределах от 1,8% до 17,7% из числа всех госпитализированных[69].

Вопрос оценки сопутствующей терапии для пациентов, находящихся в критических состояниях, в настоящее время недостаточно разработан для детей. Для детской популяции обсуждается методика оценки сопутствующей терапии по аналогии с критериями Бирса у взрослых – это оценочная процедура с применением критериев Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions (РОРІ-критериев в версии 2019 г.) [53].

В 2019г. опубликован отчет о первом исследовании, посвященном сравнительной оценке, фармакотерапии в отделениях экстренной педиатрии и педиатрических отделениях, основанном на РОРІ-критериях. В рамках ретроспективного анализа проведен сравнительный анализ фармакотерапии в педиатрическом стационаре: в ОРИТ было проанализировано 18 562 назначений лекарственных препаратов у 15 973 пациентов и в педиатрическом отделении 4 780 рецептов у 2 225 пациентов. Соответствие РОРІ-критериям оценивали по показателю распространенности потенциально неподходящего лекарства (*англ.* – «PIM») и потенциально пропущенного назначения (*англ.* – «PPO»). Частота распространенности потенциально неподходящего лекарства в педиатрической

ОРИТ составила 2,9%, потенциально пропущенного назначения - 2,3%, в педиатрическом отделении распространенности потенциально неподходящего лекарства в педиатрической ОРИТ составила 12,3%, потенциально пропущенного назначения - 6,1%. Респираторные и пищеварительные заболевания имели самый высокий уровень потенциально неподходящего лекарства (PIM) [52]. В данном уникальном исследовании было показано, что применение POCI-критериев является единственным доступным инструментом оценки сопутствующей терапии у детей, метод показал свою успешность для педиатрической популяции в стационаре, но не для детской популяции пациентов, находящихся в критических состояниях в ОРИТ [52].

Интересные результаты были получены в исследовании у взрослых пациентов, где определяли частоту нежелательных явлений при приеме лекарств, оценивали приоритетность связи и предотвратимость в крупной клинике на 900 коек: 977 пациентов были госпитализированы в два отделения: одно хирургическое и два отделения интенсивной терапии в течение четырех месяцев. Основными исходами были частота НР (с установленной связью), предотвратимость НР, так же оценивались потенциальные НР и ошибки при приеме лекарств. Врач и клинический фармацевт независимо определили вероятность того, что инциденты были вызваны лекарствами, оценивая приоритетность связи, серьезность и предотвратимость НР. Клинические фармацевты изучили медицинские записи 977 пациентов, выявили 361 инцидент, из которых 281 (78%) эксперты расценили как НР с установленной связью, потенциальные НР или обусловленные ошибкой при приеме лекарственных препаратов. Частота НР с установленной связью, рангом не ниже критерия «возможный», составила 8,5 на 100 госпитализаций (95% доверительный интервал (ДИ) 6,8-10,4), причем самый высокий показатель был обнаружен в отделении интенсивной терапии (21,1 на 100 госпитализаций) (95% ДИ 15,1-28,8). Из всех НР 59% были оценены как клинически значимые, 35% - как серьезные НР и 6% - представляли угрозы жизни. Тридцать процентов НР можно было предотвратить, из них 96% произошли на стадии заказа лекарственных препаратов. Частота потенциальных НР составила 13,8 на 100 госпитализаций (95%

ДИ 11,5-16,2). В целом, было выявлено 223 ошибки при приеме лекарственных препаратов: в 66 случаях (30%) выздоровление без последствий, в 132 случаях (59%) лекарственные препараты могли нанести вред и у 25 пациентов (11%) сопровождалось ущербом здоровью пациента. Главными выводами исследователей стали выявленные факты распространенности НР - частота НР составила 8,5 на 100 госпитализаций, предотвратимые НР на лекарственные препараты чаще всего возникали на стадии заказа препаратов; поэтому вмешательства по снижению НР в стационаре было предложено сосредоточить прежде всего на этапе заказа лекарственных препаратов [33].

В систематическом обзоре Smyth et al. на примере 102 исследований НР у детей показал необходимость развития систем оценки и активного выявления НР на лекарственные препараты у госпитализированных детей, предыдущие исследования сильно различались в определении критериев НР на лекарственные препараты, клинических условий и возрастного диапазона изучаемых пациентов, большая часть имела серьезные недостатки в дизайне или отчетности [130, 210]. Не представлены данные о частоте, тяжести и причинности НР или связанных с ними лекарствах и типах реакций. Объем группы наблюдения 21 проспективного педиатрического исследования госпитальной фармакобезопасности варьировал от 81 до 3 726 пациентов. Впервые получены суммарные данные о распространенности НР на лекарственные препараты у госпитализированных педиатрических пациентов - показатели варьировали от 0,6% до 16,8% [197].

Ввиду возникших неразрешенных вопросов в настоящее время запущено рандомизированное кластерное многоцентровое исследование Stepped Wedge по валидации POCI-критериев для оценки сопутствующей терапии у детей.

Важно отметить, что установлены группы лекарственных препаратов, применение которых особенно повышает риски нежелательных лекарственных взаимодействий, а именно АМП, противосудорожные препараты, препараты, влияющие на сердечно-сосудистую систему (вазопрессоры, дигоксин, варфарин и амиодарон) [172, 203, 235].

В течение последних 5 лет появился ряд публикаций, связывающих длительное применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) с рисками инфекций, вызванных *C. difficile*, а так же описано развитие колитического синдрома у пациентов, получающих ингибиторы протонной помпы (ИПП), с микроскопической картиной так называемого «микроскопического колита/коллагенового колита/лимфоцитарного колита» [129]. Риск инфекции *C. difficile* в 2 раза выше при применении ИПП в качестве препарата регулярного приема [226].

Таким образом, основные группы лекарственных препаратов с установленными экспоненциальными рисками потенциальных нежелательных лекарственных взаимодействий, которые следует учитывать при оценке, следующие: антимикробные препараты, противосудорожные, препараты, влияющие на сердечно-сосудистую систему, ингибиторы протонной помпы. У пациентов в критических состояниях с проявлениями полиорганной недостаточности риски реализации НР на лекарственные препараты возрастают, но возможности оценки вклада каждого конкретного лекарственного препарата ограничены.

#### **1.4. Лекарственно-индуцированные заболевания печени: причины развития и пути предотвращения**

НР на лекарственные препараты в том числе ЛИЗ (*англ.* «drug induced disease») у детей имеет в большинстве случаев благоприятное течение и может закончиться спонтанным выздоровлением, однако одними из самых тяжелых и необратимых поражений признаны случаи ЛИЗ печени (*англ.* «drug induced liver injury = DILI»). Лекарственно-индуцированные заболевания печени у детей являются малоизученной проблемой [37]. В последние 5 лет стали появляться публикации о ведущей роли в развитии ЛИЗ печени вследствие приема антимикробных препаратов [55, 114]. Самые часто применяемые и считавшиеся хорошо переносимыми, т.е. с приемлемым профилем безопасности, бета-лактамы АМП, флуклоксациллин и ко-амоксиклав также могут вызывать ЛИЗ

печени [86, 137, 207]. Крайней степенью выраженности ЛИЗ печени является фенотип идиосинкразического варианта поражения печени.

### **Эпидемиология**

Согласно систематическому обзору, в мире было проведено 279 исследований у взрослых, включая популяцию детей по изучению развития ЛИЗ печени: в метаанализ включены 24 112 пациентов азиатской и европейской популяции, сформированы подходы к необходимости активного выявления причинных лекарственных препаратов в развитии ЛИЗ печени с применением ретроспективного анализа на основе глобальных триггеров проявления гепатотоксичности [243]. При проведении проспективных наблюдательных исследований, ввиду различий в определениях и подходах к диагностике, детский возраст включается частично в оценочные процедуры во взрослую популяцию, поэтому до настоящего времени частота развития ЛИЗ печени у детей не известна. В Исландии было показано, что заболеваемость ЛИЗ печени в возрасте 15-29 лет составила 9 на 100 000 населения и 41 на 100 000 для пациентов 70 лет и старше, однако авторы усомнились, возраст или количество применяемых лекарств являются причиной увеличения заболеваемости в возрастном аспекте [101]. Имеются лишь спонтанные сообщения о клинических случаях ЛИЗ печени у младенцев [170, 184]. По оценкам недавних популяционных исследований, заболеваемость ЛИЗ печени у взрослых колеблется в пределах 13,9–19,1 случаев на 100 000 населения в год [192].

### **Факторы риска лекарственно-индуцированных заболеваний печени**

По данным реестров ЛИЗ печени в настоящее время доказано, что АМП остаются наиболее распространенной причиной ЛИЗ печени. Американский филиал реестра «American DILIN» сообщил в 2015 г., что антимикробные препараты были задействованы в 45,4% случаев развития ЛИЗ печени у взрослых [62]. Для популяции взрослых существуют сравнительные описания лекарственно-индуцированного поражения печени, включая наиболее детализированное описание поражения, вызванного бета-лактамами, с фенотипом холестатического гепатита. Другими распространенными классами лекарств, о которых сообщает

«American DILIN», были растительные и пищевые добавки - 16,1%, со значительным увеличением в динамике за последние 10 лет, лекарственные препараты для терапии сердечно-сосудистых заболеваний - 9,8%, лекарственные препараты для терапии неврологических заболеваний - 9,1%, противоопухолевые препараты - 5,5%, нестероидные противовоспалительные препараты составили лишь 3,7% [27, 41, 182]. Европейскими и американскими исследованиями было установлено, что из антимикробных препаратов амоксициллина-клавуланат является наиболее распространенным лекарственным препаратом, вызывающим ЛИЗ, что так же нашло подтверждение в некоторых азиатских странах, однако, в Азии растительные и пищевые добавки оказалось, вносят более весомый вклад, составляя до 70% всех случаев выявления ЛИЗ печени [49, 51, 139, 162, 190]

Исследования дали противоречивые результаты о влиянии лекарственных препаратов на развитие ЛИЗ печени у детей, но были отмечены главные кандидаты, ими названы АМП и нестероидные противовоспалительные препараты. Разнообразие данных обусловлено, прежде всего, различным подходом к использованию термина «ЛИЗ печени» у детей и включением в исследования популяций с разными проявлениями НР на лекарственные препараты от отдельных симптомов (отклонений в показателях) до манифестации ЛИЗ печени [42]. Как показывают наблюдения отдельных исследователей, в Европе ЛИЗ печени являются главной причиной острой печеночной недостаточности и, если не удастся выполнить трансплантацию печени, приводят к летальному исходу [114, 184]. Оценочные процедуры связи НР на лекарственные препараты с развитием ЛИЗ печени при оценке триггеров проводятся с применением статистических методов анализа. Так в 2020 году в ретроспективном наблюдении развития ЛИЗ печени у детей по данным медицинской документации из 1196 лекарственных препаратов-кандидатов были выделены 12 лекарственных препаратов, среди которых шансы влияния на развитие ЛИЗ печени были значительными для антибиотиков [238]. Тревожные данные о значении антибиотиков в развитии ЛИЗ печени у детей особенно актуальны, поскольку АМП оказались наиболее часто применяемыми у детей в амбулаторных условиях лекарственными препаратами в Европе [105].

Особенно повышает риски нежелательных лекарственных взаимодействий сочетанное применение антибиотиков, противосудорожных препаратов и средств, влияющих на сердечно-сосудистую систему [172, 203, 235]. Для госпитализированных в педиатрические отделения пациентов ведущими синдромами являются поражение органов ЖКТ (функциональные расстройства) - 27% и неврологические проявления (судороги) - 23% [127, 196, 199, 240]. Однако, распространенность и структура НР на лекарственные препараты у детей в критических состояниях не изучена. Генетические факторы также повышают вероятность реализации ЛИЗ печени. HLA В\*5701 повышает в восемь раз риск развития ЛИЗ, вызванного флуκλοксациллином, тогда как отсутствие этого генотипа имеет 88%-ю отрицательную прогностическую ценность [76, 77].

В настоящее время для лекарственных препаратов доступно определение рангов риска гепатотоксичности на основе базы данных в доступном контенте Совета международных организаций медицинских наук «Ливертокс» (<https://livertox.nih.gov>) [201].

### **Патогенез**

Патогенез развития идиосинкразического ЛИЗ печени остается не изученным, прежде всего обусловлен сложным влиянием лекарственного препарата, зависящего от его дозы, продолжительности терапии, метаболизма в печени, липофильности на пациента с наличием факторов риска (возраст, пол, генетические полиморфизмы). Потенциально значимый лекарственный препарат может образовывать активный метаболит, который вызывает ЛИЗ печени или может образовывать ковалентные аддукты с тканевыми белками, вызывая иммунный ответ и более отсроченные по времени проявления ЛИЗ печени, ассоциированного с преобладанием иммунного компонента в патогенезе развития заболевания [55, 76, 114].

### **Критерии диагностики**

Диагностических тестов или биомаркеров для верификации идиосинкразического ЛИЗ печени не существует, диагноз ставится после

исключения других причин заболевания печени, оценки временной связи между употреблением лекарственного препарата и изменений в биохимических печеночных показателях, поиска характерной клинической характеристики препарата и оценки улучшения печеночных тестов после отмены препарата [55, 76, 101, 114]. Биопсия печени может быть полезной, однако, данные по дифференциальной диагностике основаны на ретроспективном анализе, и в реальной клинической практике инициальные стадии аутоиммунного поражения печени дифференцировать от идиосинкразического ЛИЗ печени крайне сложно [55, 101, 121]. В условиях ограниченных возможностей современные руководства по ЛИЗ печени у взрослых предлагают проводить оценку и дифференциальную диагностику по паттерну клинических и биохимических показателей, подкрепляя клинические решения и оценку динамики поражения печени анализом биохимических паттернов. Как представлено на рис. 4, в клинической практике имеется широкая вариабельность симптомов и их тяжести у различных индивидов, независимо от значимого лекарственного препарата, вызвавшего поражение печени.

Таким образом, причины развития гепатотоксичности остаются малоизученными, отсутствуют данные о распространенности ЛИЗ печени у детей, связь проявлений гепатотоксичности с выживаемостью в критических состояниях не установлена. По-прежнему требуется поиск генетических особенностей и механизмов фенотипической реализации, способных выявить потенциальные группы риска и обеспечить проведение контролируемого дозирования лекарственных препаратов в условиях исключения потенциально-опасных комбинаций, и этот путь, очевидно, должен быть ассоциирован с прецизионной профилактикой и персонализированной медициной на основе методов тонкого изучения фармакогеномики.

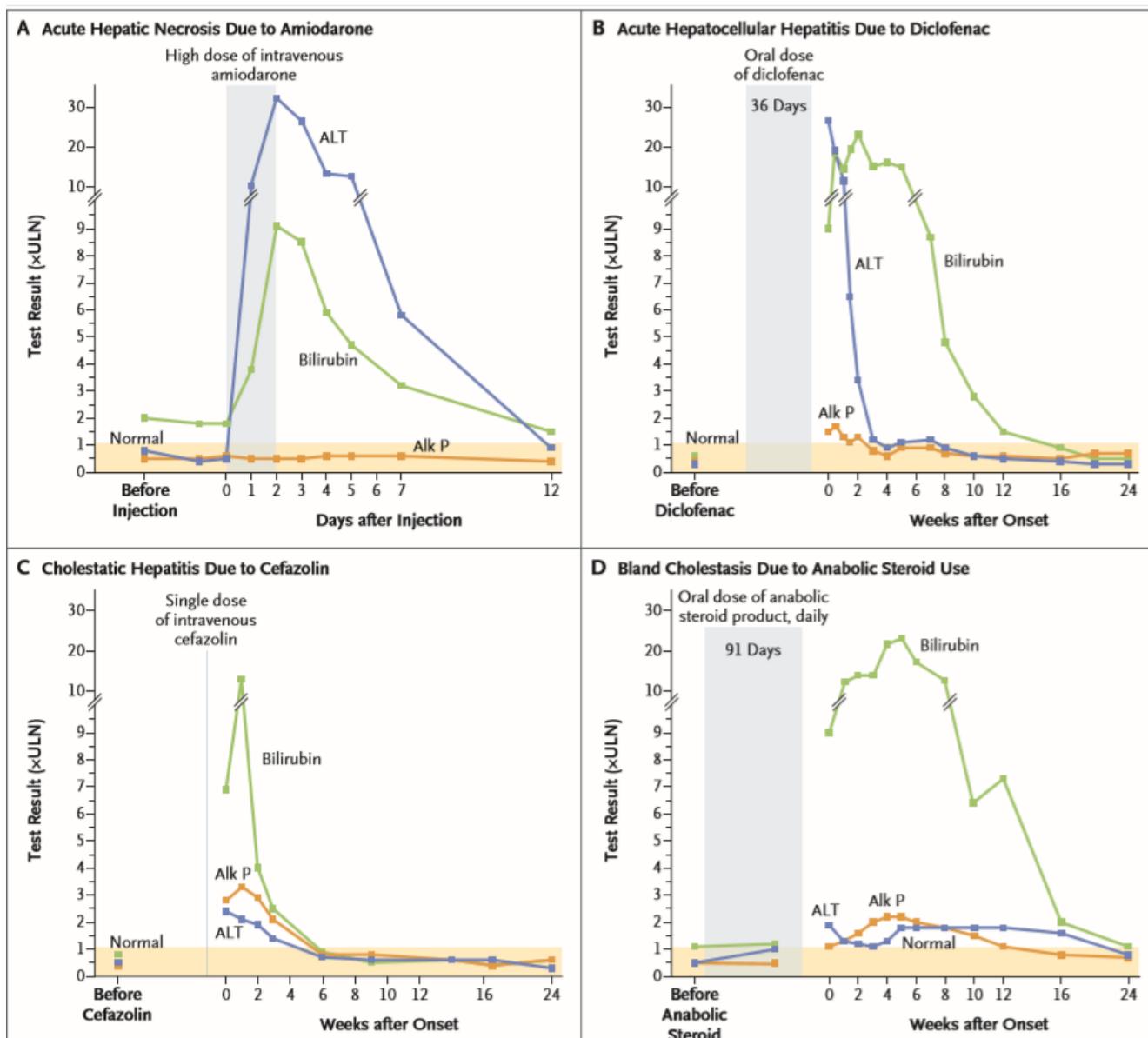


Рисунок 4. Паттерн биохимических маркеров лекарственно-индуцированного заболевания печени [101]

*Примечание:* **A** - показан пример острого некроза печени и прямого повреждения печени. У 48-летней женщины с пороком клапанов сердца в течение суток после начала внутривенного введения амиодарона (300 мг болюсно, затем 900 мг в день). Нарушения быстро регрессировали после отмены препарата. Позже она получила пероральный амиодарон без рецидива поражения печени. **B** - показан пример идиосинкразического острого гепатоцеллюлярного гепатита. 77-летняя женщина поступила с желтухой через 36 дней после начала приема диклофенака (75 мг два раза в день) по поводу остеоартрита с выраженным повышением уровня АЛТ, но минимальным повышением уровня ЩФ, выраженной желтухой, транзиторными признаками печеночной недостаточности и последующим спонтанным, но медленным регрессом. **C** - показан пример идиосинкразического холестатического гепатита. Зуд и желтуха развились у мужчины 68 лет через неделю после однократной внутривенной инфузии 1 г цефазолина во время амбулаторной ортопедической операции. У него было заметное повышение ЩФ, но умеренное повышение АЛТ, которые разрешились в течение нескольких недель после их появления. **D** - показан пример мягкого холестаза. Желтуха развилась у 39-летнего мужчины примерно через 3 месяца после того, как он начал заниматься бодибилдингом, который включал ежедневные дозы пероральных анаболических стероидов, отмечено умеренное повышение АЛТ и ЩФ, несмотря

на выраженный и длительный зуд и гипербилирубинемию. Во всех четырех случаях, результаты теста представлены как высшие пороговые нормы (ВПН), за исключением случая билирубина, для которого ВПН была установлена на уровне 1,0 мг/ децилитр (17,1 мкмоль/л).

### **1.5. Безопасное применение антибиотиков у детей, возможности фармакогеномики**

Несмотря на успехи в диагностике генетических заболеваний у детей, возможности фармакогенетического тестирования у детей ограничены. Однако, в последние годы стали появляться данные, позволяющие определить потенциальную пользу и наметить цели для будущих педиатрических фармакогенетических исследований. На примере 450 детей, имеющих хронические заболевания, требующие применения лекарственных препаратов на регулярной основе, выделили три наиболее значимых в детской популяции гена с точки зрения метаболизма лекарств - *CYP3A5*, *CYP2C19* и *CYP2D6*, показав у 48,7% детей потенциальные возможности оптимизации дозирования лекарственных препаратов [181]. Выводы о необходимости проведения фармако-генетических исследований у детей с возможностью оптимизации назначения фармакотерапии для 37% наименований лекарственных препаратов у детей были сделаны в рамках предложенного Руководства Консорциума по внедрению клинической фармакогенетики в Китае [177].

Индивидуальный подход к фармакотерапии определяет ее эффективность и зависит не только от параметров фармакокинетики и фармакодинамики лекарственного препарата, но и от фармакогенетических особенностей метаболизма и выведения некоторых лекарственных препаратов в режиме монотерапии и в комбинации [88, 167]. Исследователями обсуждается необходимость более активных фармакогенетических исследований для недавно введенных в клиническую практику антибиотиков, таких как даптомицин, тигециклин, линезолид, цефтазидим-авибактам, азтреонам и прочие [148, 234]. Расширение знаний в области фармакогенетики может быть полезным для

объяснения высокой вариабельности ответа на фармакотерапию и роль генетических полиморфизмов в развитии НР на лекарственные препараты.

За метаболизм более 50% всех лекарственных препаратов отвечает *CYP3A*, он экспрессирован в печени [165]. Изменение активности ферментов *CYP3A* влияет на метаболизм примерно половины всех окислительно метаболизируемых лекарств и уровень циркулирующих стероидов [126]. Для индивидуумов – обладателей генотипа в моно- или гетерозиготе *CYP3A5\*3* описано отсутствие экспрессии *CYP3A5* в тканях, у гомозиготных носителей генотипа *CYP3A5\*3/\*3* - *CYP3A5* в печени не экспрессирован [123]. Предположения, высказанные для взрослых, нашли подтверждение у младенцев, как впервые было показано в уникальном исследовании аутопсийного материала печени плодов человека (от 7 до 32 недель гестации), выявлена экспрессия нормально сплайсированной мРНК *CYP3A5* во всех образцах печени плода только в случае носительства гетерозиготного аллеля *CYP3A5\*3/\*3*, но не выявлена в случае наличия гомозиготного аллеля *CYP3A5\*3* [219]. По-видимому, влияние гомозиготного полиморфизма *CYP3A5\*3/\*3* может влиять на способность печени к окислительному метаболизму ксенобиотиков. Именно поэтому у детей с нейробластомой было выявлено 4,3 кратное увеличение риска смертности для гомозиготных носителей *CYP3A5\*3/\*3* по сравнению с гетерозиготными пациентами или носителями дикого типа [82]. По-видимому, показатели выживаемости могут быть обусловлены влиянием на метаболизм *CYP3A5* в печени, что подтверждают новые данные о патогенезе тяжелых форм ЛИЗ печени, обусловленных многофакторными влияниями, приводящих к ингибированию митохондрий и нарушению экспорта желчных кислот в гепатоците [31]. Клиническое значение особенностей метаболизма для конкретных антибиотиков требует уточнения.

Несмотря на увеличение числа исследований по выявлению генетических факторов риска, способствующих развитию ЛИЗ печени, точный генетический профиль этого заболевания не изучен. Несколько сообщений продемонстрировали сильное влияние генов лейкоцитарного антигена человека (HLA) на восприимчивость к ЛИЗ печени для флуоксациллина и амоксициллина-

клавуланата, авторы отмечают незначительную частоту в общей популяции данного генетического варианта [76]. Таким образом, вполне вероятно, что маркеры, не относящиеся к HLA, также могут вносить свой вклад. Переносчики лекарств играют важную роль во всасывании лекарств, степени проникновения в ткани и выведении. Измененная функция транспортера в результате генетического полиморфизма может привести к индивидуальной токсичности [84]. Примером транспортера является полипептид 1B1, транспортирующий органические анионы (OATP1B1), кодируемый геном растворимого носителя органического анионного–переносчика полипептида 1B1 (*SLCO1B1*) [159]. Этот ген экспрессируется исключительно на синусоидальной мембране печени и функционирует как посредник для захвата и выведения билирубина, желчных кислот и ксенобиотических соединений, таких как статины, пенициллины [236], а также некоторых противоопухолевых препаратов, включая иринотекан и метотрексат, из кровотока в печень [159].

На транспортные функции OATP1B1 могут оказывать значительное влияние отдельные варианты *SLCO1B1* [111, 113, 160]. Вариант rs4149056 *SLCO1B1* \*5 представляет собой несинонимичную мутацию, которая приводит к замене аминокислоты с валина (Т–аллель) на аланин (С–аллель) в кодоне 174 (рис. 5).

Было обнаружено, что *SLCO1B1*\*5 является сильным предиктором миопатии, вызванной статинами [60, 139]. Мета-анализ выявил значительное влияние *SLCO1B1*\*5 на повышенный уровень билирубина в сыворотке [59, 109, 202]. В исследованиях на животных показано более низкое поглощение печенью некоторых тестируемых лекарств (правастатин, ловастатин и рифампицин) у носителей мутированного гена *SLCO1B2*, ближайшего ортологичного гена *SLCO1B1* и *SLCO1B3* человека по сравнению с контрольной группой – носителями дикого генотипа [84].

Накопление ксенобиотиков в плазме вызывает дальнейшее ингибирование поглощения и выведения желчных кислот печенью, что лежит в основе развития повреждения печени [116, 136].

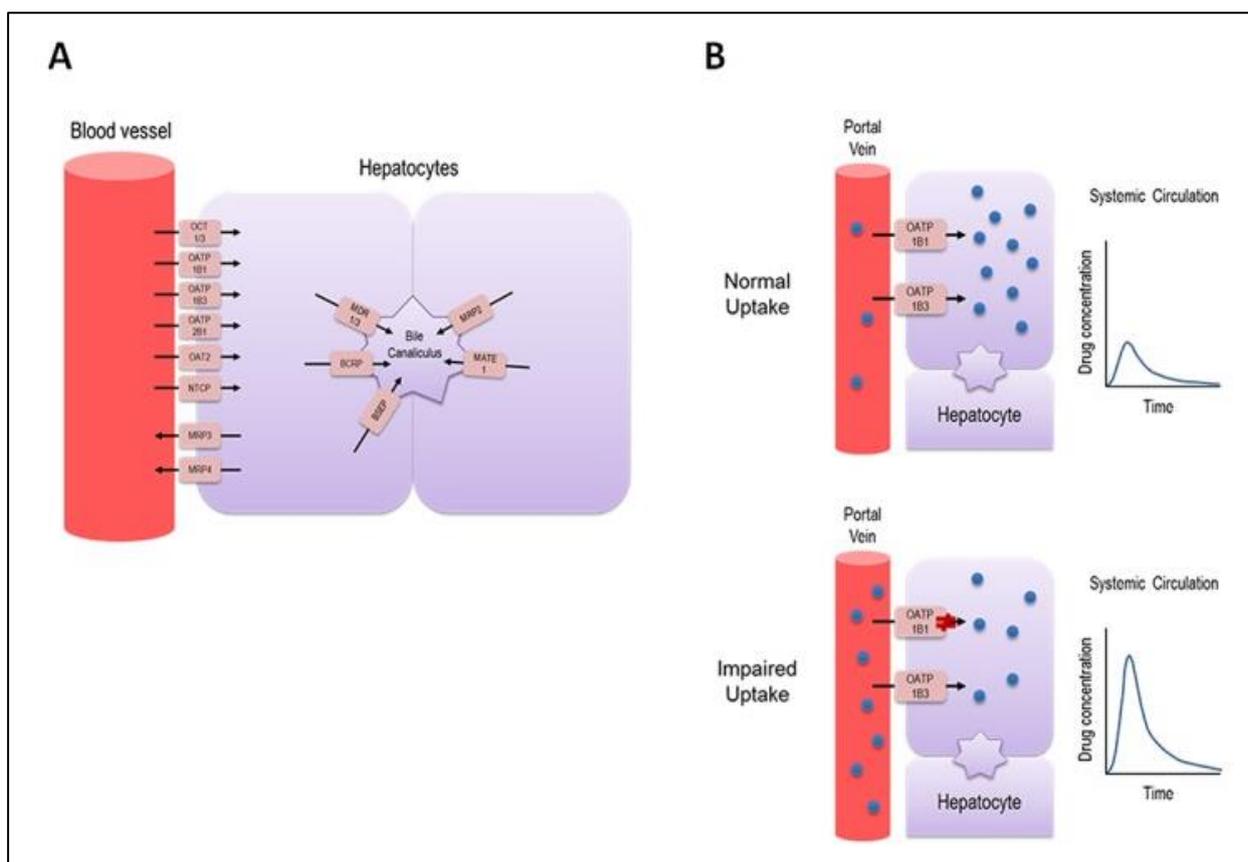


Рисунок 5. Механизм распределения лекарственных препаратов *in vivo* при генетическом варианте полиморфизма *SLCO1B1* [132]

*Примечание:* краткое описание транспортеров, экспрессируемых в гепатоцитах человека, участвующих в поглощения и выведения лекарств (А), и иллюстрация влияния генетической вариации *SLCO1B1* на распределение лекарств *in vivo* (В). У индивидуумов, несущих дисфункциональный генетический вариант в *SLCO1B1*, изменения структуры транспортера приводят к нарушению поглощения субстратов лекарств гепатоцитами по сравнению с индивидуумами - носителями дикого типа *SLCO1B1*, что приводит к значительному увеличению концентрации в плазме лекарственных препаратов, это может увеличить риск нежелательных побочных эффектов. BCRP (белок устойчивости к раку молочной железы); BSEP (насос для переноса желчных солей); MRP (белок-переносчик); NTCP (полипептид, совместно транспортирующий натрий таурохолат); OAT (переносчик органических анионов); OATP (полипептид, транспортирующий органические анионы); OCT (переносчик органических катионов).

Хотя оба переносчика *SLCO1B1* и *SLCO1B3* могут способствовать захвату пенициллина и метаболизму в печени [236], данные о функциональной значимости полиморфизмов в гене *SLCO1B1* и *SLCO1B3* в реализации феномена лекарственной гепатотоксичности ограничены.

В заключении следует отметить противоречивые и неполные данные о фармакогенетических особенностях в системе молекул - транспортеров у детей и в

системе цитохрома Р-450. Знания об их влиянии на переносимость фармакотерапии и выживаемость детей в критических состояниях позволят улучшить безопасность и эффективность назначаемых препаратов и их комбинаций, что, безусловно, представляет огромный научный и практический интерес.

В 2022 г. группой исследователей изучалась фармакогенетика гепатотоксичности у детей на амоксициллин-клавуланат в арабской популяции, отмечена высокая частота выявления генотипа *SLCO1B1*\*1/\*5 [34]. Требуются дополнительные исследования для выявления фармакогенетических особенностей у пациентов с ЛИЗ печени, ассоциированного с применением антибиотиков у детей.

Таким образом, изменения в структуре белка, обеспечивающего транспорт органических анионов *OATP1B1*, которые опосредуют поглощение и выведение конъюгированного билирубина через синусоидальные мембраны клеток печени в желчь, также могут оказывать влияние на развитие ЛИЗ печени у детей предположительно с генотипом *SLCO1B1*\*1/\*5.

### **1.6. Рациональное использование антимикробных препаратов в стационарах для детей: от клинической практики к организации системы управления**

Несмотря на частое упоминание термина в клинических руководствах и многочисленных публикациях, определение понятия «рациональная антимикробная терапия» в отечественной и зарубежной литературе отсутствует. Понятие «рациональный» (лат. *rationalis*, фр. *rationnel*; от лат. *ratio*, *onis* - разум) - разумный, основанный на разуме, не допускающий ничего без обсуждения (источник «Словарь иностранных слов, вошедших в состав русского языка» - Чудинов А.Н., 1910).

Понятие «клиническая практика» предусматривает выполнение действий, направленных на восстановление здоровья пациента для достижения ожидаемого благоприятного исхода. Первоначально понятие относится к описанию

обоснованности участия пациента в клиническом исследовании. Близкое по названию, но различающееся по смыслу понятие «надлежащая клиническая практика» (*англ.* – «GCP») — международный стандарт этических норм и качества научных исследований, описывающий правила разработки, проведения, ведения документации и отчётности об исследованиях, которые подразумевают участие человека в качестве испытуемого [245]. Различия в определении важных понятий, необходимых сегодня для описания подходов к фармакотерапии у взрослых и детей, создают неоднозначность понимания у врачей и пациентов.

Нормативные документы содержат информацию о необходимости включения результатов, полученных в реальной клинической практике в регистрационные досье лекарственных препаратов. Особенно ценным является получение данных об использовании антибиотиков у детей и о НР, связанных с их применением.

### **1.7. Инструменты для обоснованного ограничения использования антимикробных препаратов**

В 2012 году ВОЗ обозначил серьезную угрозу от возрастания резистентности микробов к антибиотикам, обусловленную отсутствием новых антибиотиков и низким уровнем текущих разработок в области создания новых препаратов, которые были бы эффективными в борьбе с инфекциями. Как видно на рис. 5, неправильное или чрезмерное использование антибиотиков, нарушение их дозирования, отсутствие и/или недостаточное использование экспресс-диагностики или тестов на месте оказания медицинской помощи (*англ.* – «point of care»/«РОС»), а также недостаточный контроль за инфекциями являются ключевыми факторами развития мульти- и панрезистентности к антибиотикам [157].

Диагностика занимает особое место в управлении антибиотикотерапией. Связь диагностики с управлением антибиотиками схематично представлена на рис. 6. Актуальным является новый принцип так называемой «синдромальной

диагностики», который заключается в том, что при наличии у пациента совокупности симптомов какого-либо инфекционного заболевания (например, респираторной инфекции или нейроинфекции) врач назначает определенный комплекс исследований, в том числе ПЦР-тест, направленный на одновременную идентификацию нескольких мишеней. Мишенями могут быть бактерии, вирусы, грибы и гены устойчивости к антибиотикам.

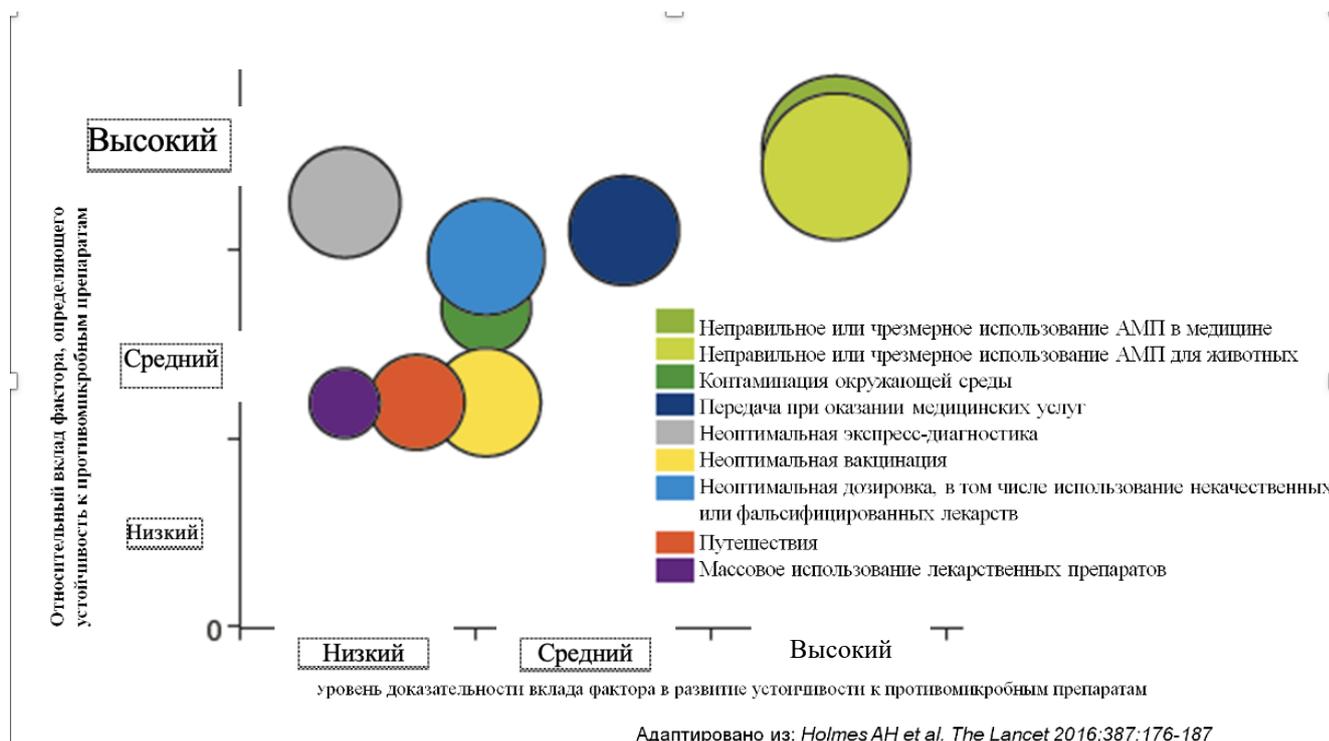


Рисунок 6. Факторы, способствующие микробной резистентности к антибиотикам [100]

Проводится традиционная диагностика и синдромальная ПЦР, и выдается развернутый результат, который с большой вероятностью и быстро позволяет установить этиологический агент и, как следствие, в кратчайшие сроки принять решение об оптимизации антимикробной терапии, оценить, нужно ли изолировать пациента, можно ли группировать инфекционных больных и т.п.

Синдромальный подход – это эффективное дополнение традиционных тестов, когда в качестве диагностики пациенту назначается один развернутый ПЦР-тест, который перекрывает широкий перечень возможных этиологических агентов и, тем самым, повышает вероятность быстрой и точной этиологической

расшифровки. В настоящее время в мире одобрены синдромальные ПЦР-панели для диагностики инфекций респираторного, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы, а также инфекций кровотока (рис. 7 и 8). В ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» синдромальный принцип доступен для диагностики нейроинфекций и респираторных инфекций (рис. 7 и 8) и применяется с 2020 г. для нейроинфекций, позволяющей в течение одного часа провести детекцию 14 ключевых возбудителей менингита/энцефалита, включая 6 бактерий, 7 вирусов и криптококков и 23 респираторных патогена за 45 минут.

Опыт по использованию синдромальных панелей и синдромальной ПЦР для диагностики позволили изменить подходы к изменению стартовой эмпирической антимикробной терапии нейроинфекций, позволив сократить необоснованное назначение антибиотиков в пользу противовирусных препаратов от 12 до 60% случаев [64], длительность антимикробной терапии сокращалась в среднем на 19-48 часов [56, 94, 100, 158, 242].



Рисунок 7. Диагностика инфекций: от традиционного к синдромальному подходу

Изменение эмпирической терапии, в т.ч. сокращение необоснованного назначения антибиотиков или противовирусных наблюдалось в 9-60% случаев [57, 87, 117, 119, 125, 130, 131, 147, 178, 218]. Таким образом, методы быстрой диагностики способствуют быстрому информированному изменению терапевтических тактик, включая назначение или отмену антибиотиков,

сокращение длительность терапии в целом и оптимизацию сроков постановки этиологически-обоснованного диагноза некоторых инфекционных заболеваний при внебольничных инфекциях.



Рисунок 8. Диагностика респираторных инфекций: от традиционного к синдромальному подходу.

## Инструменты для оценки рационального использования антимикробных препаратов

Под рациональной антимикробной фармакотерапией следует понимать терапию, назначенную в соответствии с установленным диагнозом, правильным лекарственным препаратом, в правильной дозировке, в правильном режиме дозирования на основе клинических рекомендаций с целью достижения ожидаемого благоприятного воздействия на пациента [103, 213, 214, 215].

Данные о резистентности к антибиотикам основных этиологически значимых микроорганизмов для внебольничных инфекций могут быть получены в национальных руководствах (клинических рекомендациях) и микробиологических базах данных, по результатам национальных исследований. Данные о показателях резистентности для нозокомиальных инфекций собираются по результатам микробиологического локального мониторинга бактериальной флоры в стационаре.

Важным компонентом оценки клинической практики потребления антибиотиков служит оценка медицинской документации в подразделениях детского стационара с выявлением особенностей назначения и применения антибиотиков [15, 26]. Для изучения клинической практики использования антибиотиков применяются различные чек-листы, направленные на оценку точечной распространенности использования антибиотиков в соответствии с установленным диагнозом, в предписанной дозировке и режиме дозирования и должна основываться на национальных руководствах (клинических рекомендациях) [154].

Таким образом, в России опыт применения клинико-фармакологических инструментов для оценки технологии рационального применения антибиотиков у детей ограниченный, поэтому развитие и внедрение оценочных технологий здравоохранения в клиническую практику и их адаптация на основе отечественных клинических рекомендаций могли бы способствовать разработке эффективной стратегии контроля за потреблением антибиотиков у детей в России.

Нерешенная в настоящее время проблема устойчивости микроорганизмов к антибиотикам, ассоциированная с нерациональной антимикробной терапией, свидетельствует о существенном дефиците наших знаний о принципах управления антимикробной терапией, несмотря на значительное число проведенных исследований [15, 20, 25]. Расширение представлений об инструментах оценки потребления антимикробных препаратов в детских стационарах и создание системы управления процессом их использования, является сегодня перспективной темой научных исследований в детском здравоохранении [103, 104, 165].

В настоящем формируется направление на внедрение клинических рекомендаций в клиническую практику детских больниц, с целью повышения качества оказания медицинской помощи в стационарных условиях у детей, однако инструментов для контроля динамики данного процесса не представлено и анализ опыта зарубежных исследователей и их прогресс в этом направлении особенно интересен, поэтому анализ успешных и ошибочных решений поможет создать стратегии, подходящие под запросы отечественной системы здравоохранения.

## **ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Общая характеристика базы и этапов исследования**

Методологической базой исследования послужили труды отечественных и зарубежных авторов, нормативные правовые акты Российской Федерации, клинические рекомендации с использованием комплекса методов: сравнительного компаративного анализа, аналитический метод, педиатрические методы (клинико-anamnestический, лабораторный), метод экспертных оценок чек-листов клинической практики и оценочных карт методов оценки безопасности использования антибиотиков спонтанных сообщений (СС) и глобальных триггеров (ГТ), фармакоэпидемиологический, фармакогенетический и статистический метод, в пилотном проекте детской больницы применен метод организационного эксперимента.

Объект исследования – антимикробная терапия в стационарных условиях у детей. Предмет исследования – контроль антимикробной терапии с позиций рационального использования и безопасного применения антибиотиков у детей, в том числе в критических состояниях.

Клинические базы диссертационного исследования - управление по реализации функций Национальных медицинских исследовательских центров по педиатрии ФГАУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России и ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы».

Период анализа: 2019 - 2024гг.

Диссертационное исследование выполнено в два этапа (рис. 8):

1 этап: фармакоэпидемиологическое многоцентровое исследование клинической практики антимикробной терапии в многопрофильных педиатрических стационарах III уровня выполнено в 9 субъектах РФ

Дальневосточного, Приволжского Федеральных округов, Сибирского Федерального округа и Центрального Федерального Округа.

Клиническая база исследования - управление по реализации функций Национальных медицинских исследовательских центров по педиатрии ФГАУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России. В соответствии с утвержденным планом работы, в рамках организационно-методического сопровождения проекта группой врачей-клинических фармакологов и педиатров - экспертов-аналитиков в детских больницах субъектов России: Республика Марий Эл, Нижегородская область, Удмуртская Республика, Самарская область, Амурская область, Сахалинская область, Чукотский АО, Республика Хакасия. Получены данные о потребности в антибиотиках в виде заполненной регионами структурированной базы в формате Excel с данными о количестве и структуре используемых антибиотиков. Во время выездных мероприятий эксперты-аналитики анализировали по чек-листу для оценки клинической практики медицинские карты стационарного больного и предоставляли чек-листы, переведенные в таблицу в формате Excel экспертам-аналитикам врачам-клиническим фармакологам управления функций НМИЦ по педиатрии ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России с 2020 по 2021 гг.

Для анализа получены данные по потреблению антибиотиков в якорных детских больницах от органов управления здравоохранением 9 субъектов РФ и данные первичной медицинской документации тех же детских больниц по 3139 медицинским картам стационарного больного, собранным на местах экспертам-аналитикам управления функций НМИЦ по педиатрии ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава по чек-листу для оценки клинической практики (рис. 9).

Методы фармакоэпидемиологического исследования базы данных по потребности в антибиотиках 9 детских стационаров субъектов РФ включали оценку перечня антибиотиков внутри диаграмм AWaRe, предложенному в 2020г. Bhardwaj по методу WHOAWaRe на основе АТС /DDD-анализа [54]. Перечни WHOAWaRe в эталонной версии ВОЗ применены, согласно WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Norwegian Institute of Public Health [237, 253].

Анкетирование по чек-листу для оценки клинической практики вопросника ВОЗ [14], в адаптированной версии, согласно приложению 3.

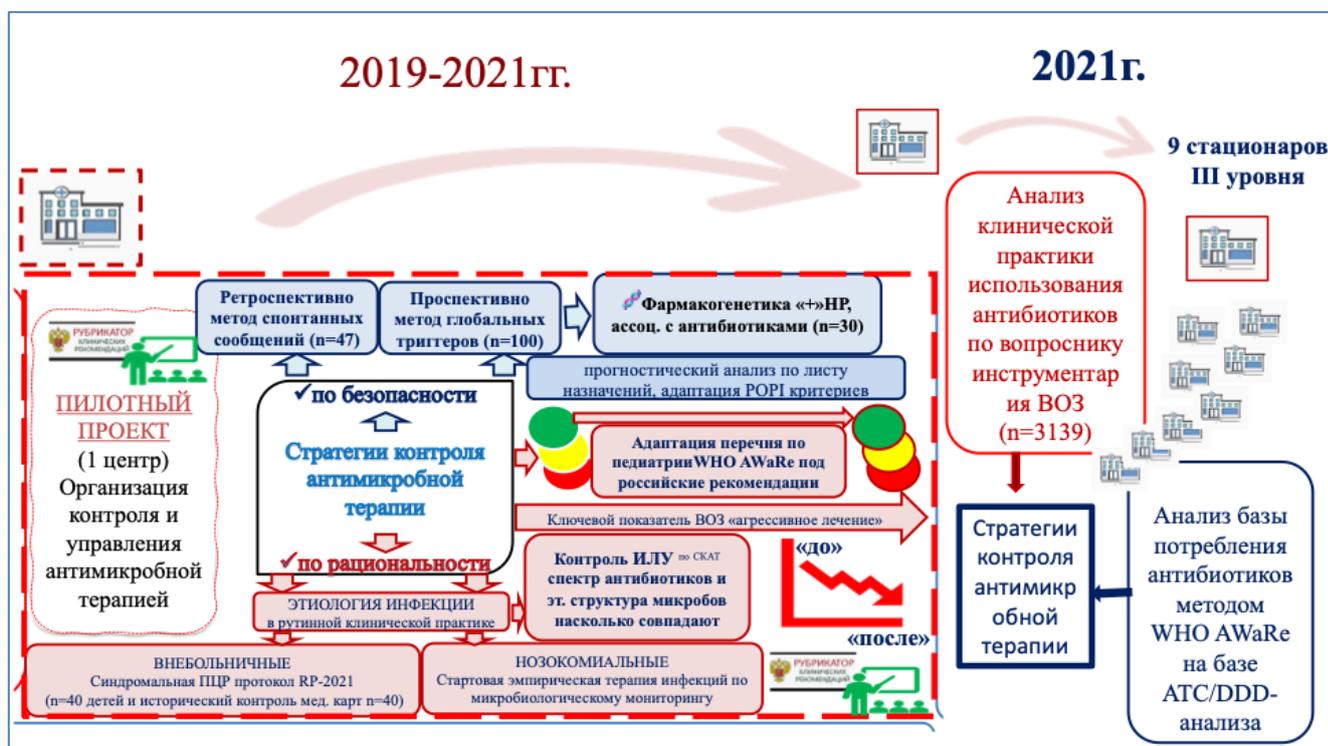


Рисунок 9. Дизайн фармакоэпидемиологического исследования антимикробной терапии

2 этап: пилотный проект в многопрофильном стационаре для детей с внедрением стратегии контроля и управления антимикробной терапией, как медицинской технологией, в том числе с использованием фармакогеномики и для изучения безопасности антимикробной терапии путем адаптации клинко-фармакологических инструментов и оптимизации диагностических технологий (рис. 10):

2.1. в обсервационном исследовании безопасности фармакотерапии проведено сравнение традиционного метода спонтанных сообщений у 47 пациентов и нового метода глобальных триггеров у 100 детей. Для проспективной группы наблюдения из 30 пациентов с инфекционными заболеваниями в критических состояниях, развивших НР на антибиотики, проанализировано

влияние носительства фармакогенетических маркеров на развитие лекарственно-индуцированных состояний. Материалом исследования полиморфизмов генов являлась ДНК, выделенная из буккального мазка при отборе специальным зондом с защитой от ДНК. Изучение полиморфизмов генов выполнено на уникальной панели iPLEX Pro PGx (Agena Bioscience), позволяющей провести детекцию наиболее релевантных вариантов в основных генах, участвующих в путях метаболизма как антимикробных препаратов, так и лекарственных средств широко применяемых для сопутствующей терапии: *ABCB1, APOE, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, DRD2, F2, F5, GLP1R, MTHFR, OPRM1, PNPLA5, SLCO1B1, SULT4A1, VKORC1*. Выполнен расчет показателей частоты встречаемости полиморфизмов генов на соответствие равновесию Харди-Вайнберга.

- 2.2. разработка и внедрение стратегии улучшения клинической практики применения антибиотиков в многопрофильном стационаре у детей выполнены на основании:
  - 2.2.1. неинтервенционного наблюдательного амбиспективного сравнительного исследования эффективности внедрения синдромальной диагностики с использованием мультиплексной ПЦР тест (мПЦР) - респираторной панели BioFire FilmArray и рутинных диагностических тестов, согласно принятым стандартам обследования пациентов. Для сравнения выполнен ретроспективный анализ первичной медицинской документации пациентов, обследованных только стандартными тестами в аналогичный период – группа исторического контроля;
  - 2.2.2. постоянного исполнения протокола стартовой эмпирической антимикробной терапии, основанного на данных о локальном микробиологическом мониторинге за предшествующий год при сплошной выборке и предполагающего непрерывное усовершенствование с пересмотром не реже

чем 1 раз в 6-12 месяцев, по мере накопления информации по антибиотикорезистентности (приказы по МО);

2.2.3. постоянного поддержания ограничительных мер для минимизации применения, ограничении необоснованного использования антибиотиков контроля и резервных (приказы по МО);

2.2.4. выполнения фармако-эпидемиологического анализа потребления антибиотиков за 12 месяцев методом WHOAWaRe с оценкой медицинских карт стационарного больного по чек-листу для оценки клинической практики (приказы по МО).

Клиническая база пилотного детского стационара – ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» многопрофильных детский стационар с 1200 койным фондом.

### **Дизайн фармакоэпидемиологического исследования потребления антибиотиков в многопрофильных стационарах у детей**

Наблюдательное многоцентровое исследование клинической практики антимикробной терапии в многопрофильных педиатрических стационарах III уровня выполнено в 9 субъектах РФ. Реализация проведена на базе управления функций НМИЦ по педиатрии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России с 2020 по 2021 гг. в рамках организационно-методического сопровождения проекта группой врачей-клинических фармакологов и педиатров - экспертов-аналитиков.

Как представлено на рис. 9, на базе ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» реализован проект по управлению антибиотиками по эффективности и безопасности их использования с оценкой антимикробной терапии, как медицинской технологии «до» и «после» внедрения управленческих решений. Дизайн исследования представлен на рис. 9.

Создана базы данных в Microsoft Office Excel 2019 для сбора данных о потребности в антибиотиках в единицах Единого структурированного каталога лекарственных препаратов (ЕСКЛП) детских стационаров III уровня. Формат электронной базы был направлен региональным органам управления

здравоохранением субъектов РФ для заполнения информации о потребности в лекарственных препаратах в детских больницах Субъектов РФ и запрошена информация о педиатрических койках, количестве пациенто-дней, для которых получены данные о потребности в антибиотиках за 2 года.



Рисунок 10. Дизайн исследования пилотного проекта детской больницы

Таблица 1 - Стратегии контроля антимикробной терапии в пилотной детской больнице

1 этап Систематизация планирования закупки антибиотиков

<i>период</i>	<i>инструмент</i>	<i>предмет</i>	<i>формат орг. мероприятия</i>
с 2019 ежегодно	АТC/DDD анализ тренда потребления антибиотиков «до» внедрения по АТХ J01	соотнесение нозологий внебольничных, нозокомиальных инфекций и	формирование обновленной структуры потенциальной потребности в антибиотиках под клинические рекомендации
	расчет индекса лекарственной устойчивости по результатам мониторинга возбудителей нозокомиальных инфекций для отд. АйР, откуда дети переводятся по профилю «педиатрия»	длительности госпитализации с перечнем необходимых антибиотиков (1-4 линии) «до»	совещание при руководителе с утверждением плана закупок обновленной структуры потенциальной потребности в антибиотиках на последующий год

Таблица 1 - продолжение

## 2 этап Формирование приверженности к клиническим рекомендациям

<i>период</i>	<i>инструмент</i>	<i>предмет</i>	<i>формат орг. мероприятия</i>
с 2020 ежегод но	суммарная резистентность граммотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций для отд. АйР, откуда дети переводятся по профилю «педиатрия»	протокол стартовой эмпирической антимикробной терапии с учетом потенциальной этиологической структуры внебольничных патогенов и антибиотикорезистентности нозокомиальных для отд. АйР, откуда дети переводятся по профилю «педиатрия»	врачебная комиссия с утверждением протокола стартовой эмпирической антимикробной терапии на календарный год
	внедрение синдромальной ПЦР диагностики внебольничных инфекций для госпитализированных по профилю «педиатрия»		
	внедрение оценки качества соблюдения рекомендаций по чек-листу для оценки клинической практики «до» внедрения	формирование приверженности к принципам депрескрайбинга, дэскалации и ступенчатой терапии с учетом клинических рекомендаций	врачебная комиссия по результатам аудита клинической практики по чек-листу.
	клинические разборы	формирования приверженности к клиническим рекомендациям	обучение принципам рациональной антибиотикотерапии

## 3 этап Оптимизация клинических процессов под клинические рекомендации

<i>период</i>	<i>инструмент</i>	<i>предмет</i>	<i>формат орг. мероприятия</i>
с 2019 ежегод но	контроль адекватности исполнения заявки на закупку антибиотиков	стандартизация процедур ухода за пациентом, обработки рук медицинских работников, мониторинга резистентности антисептиков, микробного мониторинга объектов внешней среды, сверка фактически потребляемых и закупаемых антибиотиков, контроль соблюдения преаналитического этапа лабораторной диагностики	нормативная документация по производственному контролю, профилактике ИСМП, закупочной деятельности
	ограничительные приказы для контроля выдачи антибиотиков «Контроля» и «Резерва»		
	учет временных ключевых событий по получению данных ПЦР и микробиологической диагностики инфекций		

## 4 этап Контроль рационального применения антибиотиков в рутинной практике

<i>период</i>	<i>инструмент</i>	<i>предмет</i>	<i>формат орг. мероприятия</i>
2021	AWaRe на основе АТC/DDD анализ тренда динамики потребления антибиотиков «до» и «после» внедрения стратегии	Аудит потребления антибиотиков и клинической практики в сравнении «до» и «после»	стратегии поддержания приверженности к клиническим рекомендациям, предложения в цифровой контур КИС ЕМИАС
	Чек-листы для оценки клинической практики		

## **Дизайн пилотного проекта по внедрению алгоритма управления антимикробной терапией в детской больнице**

На базе 1 центра в 2019-2021гг. реализован пилотный проект по внедрению алгоритма управления антимикробной терапией для принятия решений по улучшению практики рационального и безопасного применения антибиотиков. Реализация пилотного проекта проведена по направлениям (рис. 9):

1) диагностические технологии - оптимизация этиологической диагностики внебольничных инфекций с изучением результатов внедрения принципа синдромальной ПЦР диагностики и нозокомиальных инфекций с проведением локального микробиологического мониторинга нозокомиальных инфекции для формирования протоколов стартовой эмпирической терапии для конкретного профиля;

В ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» синдромальный принцип работает с 2020г. на традиционной ПЦР (время получения результата несколько часов), в рамках настоящего проекта диагностический метод дополнен в 2021г. панелью для быстрой диагностики респираторных инфекций для сравнения влияния времени получения результата этиологической расшифровки патогена на обоснованность назначения и длительность применения антибиотика. Синдромальная панель для диагностики острых респираторных инфекций работает на классическом назофарингеальном мазке и позволяет за 45 минут идентифицировать 22-23 патогена, включая вирусы гриппа и парагриппа, старые сезонные коронавирусы и новый коронавирус, рино-, адено-, метапневмовирусы, респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), а также атипичные бактерии – *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* и возбудителей коклюша/паракоклюша.

2) оценочные технологии потребления антибиотиков в фармако-эпидемиологическом исследовании методом WHOAWaRe и применения антибиотиков на основе данных первичной медицинской документации;

3) создание концепции и реализация управленческих решений

саморегулирующейся системы улучшения клинической практики применения антибиотиков: приказы руководителя МО для оптимизации клинических процессов, формирование приверженности к клиническим рекомендациям (внедрение методов этиологической диагностики внебольничных инфекций и протоколов стартовой эмпирической терапии на основе данных ежегодно обновляемого локального микробиологического мониторинга, расчет индекса лекарственной устойчивости), систематизация планирования закупок антибиотиков представлена в таб. 1;

- 4) обсервационное трехгодичное исследование и сравнительный анализ двух методов выявления НР, ассоциированных с антибиотиками - метода спонтанных сообщений (СС) и метода глобальных триггеров (ГТ). У детей с НР, ассоциированными с антибиотиками проведено фармакогенетическое исследование (*ABCB1, APOE, CYP1A, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, F2, F5, GLP1R, MTHFR, OPRM1, PNPLA5, SLCO1B1, SULT4A1, VKORC1*). Оценка лекарственных назначений в электронной медицинской карте стационарного больного выполнена по электронной медицинской документации в КИС ЕМИАС по PORI критериям.

#### **Внедрение синдромальной ПЦР диагностики внебольничных инфекций для оптимизации антимикробной терапии**

Неинтервенционное наблюдательное исследование эффективности синдромальной диагностики внебольничных инфекций по протоколу RP-2021 проведено на базе ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» в 2 этапа (рис. 11).

Первый этап - проспективный включал набор 40 пациентов с февраля по июнь сезона 2022г. Выполнялся мультиплексный ПЦР тест (мПЦР) респираторной панелью BioFireFilmArray на 22 мишени (далее РП BioFire) и для сравнения ПЦР-тесты АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL на 13 мишеней (ПЦР), согласно принятым стандартам обследования пациентов с острыми респираторными инфекциями в стационаре. Стандартные тесты назначались на усмотрение лечащего врача.

Второй этап включал в себя проведение ретроспективного исследования для группы сравнения по первичной медицинской документации у пациентов, которым

выполнялись только стандартные тесты ПЦР-тесты АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL на 13 мишеней (ПЦР) в аналогичный период с февраля по июнь 2021 – группа исторического контроля. Данные о 40 пациентах для исторического контроля были взяты из системы КИС ЕМИАС.

Критерии включения проспективного и ретроспективного этапов: пациенты старше 1 месяца и младше 5 лет, поступившие в приемное отделение с симптомами острой респираторной инфекции с продолжительностью симптомов менее 7 дней с подозрением на инфекцию нижних дыхательных путей (бронхиолиты, пневмонии, бронхиты, трахеобронхиты, грипп и грипподобные заболевания, обострение бронхиальной астмы). Критерии исключения: высокая вероятность стрептококкового фарингита; пациенты со значительными сопутствующими заболеваниями, такими как злокачественные новообразования, ВИЧ, иммуносупрессия или трансплантация органов и/ гемопозитических стволовых клеток; подтвержденный случай COVID-19.



Рисунок 11. Дизайн разнонаправленного наблюдательного сравнительного исследования возможностей синдромальной ПЦР-диагностики у детей

Подходящим под критерии пациентам выполнялось 2 нозофарингеальных мазка (НФМ): одна пробирка с пробой НФМ отправлялась на исследование с помощью мультиплексной ПЦР панели РП BioFire, вторая – на стандартную ПЦР диагностику на респираторные вирусы (далее ПЦР стандарт ОРВИ). В направлении на исследование с помощью РП BioFire фиксировалось время взятия

НФМ. В лаборатории фиксировалось время поступления НФМ, время получения результата исследования и время передачи лечащему врачу. Результат исследования РП BioFire отправлялся врачам через мессенджер. Результаты выполненного стандартного ПЦР исследования на ОРВИ отображались в системе ЕМИАС. Лечащий врач принимал решение о назначении антимикробной терапии по совокупности всех полученных клинических данных.

Оценивалась длительность антимикробной терапии, доля пациентов, получивших антибиотики (%); доля пациентов, получивших антибиотики <48 часов (%); продолжительность госпитализации (дни); продолжительность нахождения в отделении анестезиологии-реанимации (дни) сравнивались между группами до внедрения ПЦР и после внедрения мультиплексной м-ПЦР РП BioFire. Частота выявления возбудителя (%) и сроки получения результатов тестов (часы) сравнивались в исследовании мультиплексной м-ПЦР РП BioFire со стандартными методами ПЦР.

## **2.2. Пациенты и методы исследования**

Проведено обсервационное разнонаправленное исследование безопасности антибиотиков у детей в реальной клинической практике, выполнен сравнительный анализ распространенности и структуры проявлений НР на антибиотики у детей при ретроспективной регистрации у госпитализированных, в том числе в критических состояниях в течение 3 лет. Методом спонтанных сообщений (СС) зарегистрировано 181 извещение о НР и отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта на лекарственные препараты за 3 года, в том числе 47 из них на антибиотики в реальной клинической практике по данным электронной медицинской документации для 55361 ребенка, госпитализированного по профилю «педиатрия» в 1200-коечном детском многопрофильном стационаре за указанный период времени.

Для тактики активного поиска НР на антибиотики был использован метод глобальных триггеров (ГТ) (*англ.* – «Global trigger tool»), разработанный в Institute

for Healthcare Improvement (IHI, USA). Первоначально суть метода ГТ заключалась в ретроспективном анализе законченных историй болезни на предмет наличия особых «триггеров». «Триггером» считается элемент, который косвенно указывает на наличие нежелательных реакций: например, изменение дозы препарата, внезапная отмена препарата, назначение лекарства – корректора побочных эффектов, дополнительные обследования. Более распространенный метод СС у взрослых оказался в 10 раз менее эффективным, по сравнению с методом ГТ. В педиатрии используется адаптированный вариант ГТ – алгоритм GAPPS [68, 204]. В данном исследовании перечень «триггеров» был применен в тактике активного наблюдения согласно перечню Глобальных триггеров у детей (представлен на стр. 229), апробированного на детском контингенте, и рекомендованного к практическому применению, в том числе на основе имеющегося отечественного опыта у подростков.

Все пациенты имели показания к антибиотикам в соответствии с установленными критериями соответствия стандартному случаю определения инфекции, вызванной резистентными микроорганизмами. Включение в исследование в момент развития инфекции, как представлено на рис. 12.

Оценка синдрома органной дисфункции у детей в критических состояниях проводилась по адаптированной шкале Pediatric SOFA (pSOFA) [146].

Диагностика системной воспалительной реакции выполнялась с учетом маркеров системного воспаления в динамике – С-реактивного белка и прокальцитонина [211]. Критерии выявления НР на антибиотики у детей в критических состояниях и определение связи с фармакотерапией представлены в Приложении 1 диссертации. Для каждого лекарственного препарата проводилось уточнение связи возникновения НР с фармакотерапией.

Антибиотикотерапия оценивалась как основной вид терапии с учетом информации о локализации нозокомиальной инфекции, подтвержденной микробиологическими методами, эмпирически назначенных антимикробных препаратов в отделении АиР, повторных курсах антимикробных препаратов,

длительности антимикробной терапии со сроками деэскалации или фиксацией невозможности ее проведения. Проводился анализ листов назначений у 100 детей в отделении АиР ежедневно, у каждого пациента фиксировались все изменения состояния, ежедневно проводилась событийная оценка с активным отслеживанием глобальных триггеров на предмет выявления лекарственно-индуцированных состояний. Проводился анализ приоритетности связи при появлении «триггера» с антибиотиками.

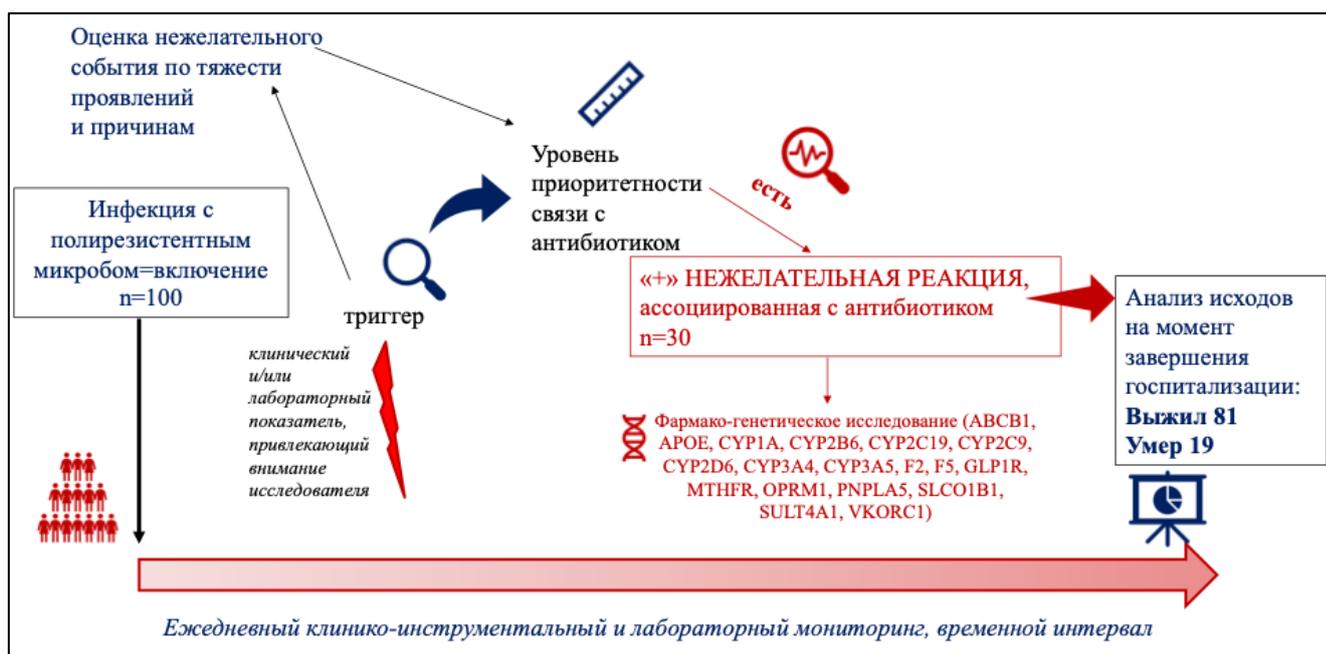


Рисунок 12. Дизайн проспективного наблюдательного исследования

Оценка сопутствующей терапии (не антимикробными лекарственными препаратами) у детей в критических состояниях проводилась по листам назначений двумя методами:

1. Адаптированные критерии Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions (POPI-критериев, с изменениями и дополнениями в версии 2019 г.). Метод, аналогичный критериям Бирса у взрослых. План проведения оценочных процедур POPI-критериев применения представлен в Приложении 2 диссертации.

2. Оценка групп лекарственных препаратов с установленными экспоненциальными рисками потенциальных нежелательных лекарственных взаимодействий, которые следует учитывать при оценке влияния нежелательных лекарственных взаимодействий: противосудорожные, препараты, влияющие на сердечно-сосудистую систему, ингибиторы протонной помпы [21, 141, 199, 233]. Для лекарственных препаратов с потенциальными рисками нежелательных лекарственных взаимодействий проводился статистический анализ влияния сочетанного применения с антимикробной терапией и рассчитывались показатели шансов реализации НР.

Всем пациентам с НР, ассоциированными с антибиотиками, было проведено фармакогенетическое тестирование с использованием панели iPLEX Pro PGx (Agena Bioscience) модификация панели «VeriDose® Core Panel» для 68 SNP/INDEL методом ПЦР для амплификации целевых последовательностей. После амплификации добавлялась щелочная фосфатаза креветки (SAP) для дефосфорилирования любых оставшихся свободных дезоксирибонуклеотидов, чтобы предотвратить их вмешательство в реакцию удлинения iPLEX Pro. Данные обрабатывались с помощью MassARRAYTyper и программного обеспечения PGx Report. Данная модификация панели «VeriDose® Core Panel» позволяет провести детекцию наиболее релевантных вариантов в основных генах, участвующих в метаболизме лекарств: *Pg-s ген ABCB1, APOE, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, DRD2, F2, F5, GLP1R, MTHFR, OPRM1, PNPLA5, SLCO1B1, SULT4A1, VKORC1.*

Создание протоколов стартовой эмпирической антимикробной терапии на основе результатов микробиологического мониторинга на основе программы СКАТ и методика расчета индекса лекарственной устойчивости (ИЛУ) [4].

Метод WHOAWaRe на основе АТС /DDD-анализа применялся в эталонной версии ВОЗ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Norwegian Institute of Public Health [237, 253].

Эталонная версия категоризации ВОЗ включает перечень основных лекарственных средств (EML) и стратификацию антибиотиков в EML для детей (eMLC) на три группы: «Access» - антибиотики «Доступа» (зеленый), «Watch» - антибиотики «Контроля» (желтый) и «Reserve» - резервные антибиотики (красный). Метод WHOAWaRe на основе АТС /DDD-анализа применялся в эталонной версии ВОЗ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Norwegian Institute of Public Health [221, 237].

В эталонной версии ВОЗ перечень антибиотиков в категории «Доступа» содержит антибиотики узкого спектра, рекомендуемые в качестве первого и второго выбора преимущественно в оральных формах. В категории «Контроля» содержит, как правило, более широкий спектра действия, в том числе цефалоспорины, имеющие исключительно парентеральные формы введения для терапии пациентов с серьезными инфекциями.

Группу «Резерва» составляют антибиотики, назначаемые в критических состояниях при инфекциях, вызванных полирезистентными микроорганизмами. Антибиотики, не включенные ни в одну категоризацию eMLC из групп «Access», «Watch» и «Reserve» были определены как неклассифицированные, такие как цефалоспорины второго поколения (код АТС: J01DC) и комбинации противомикробных препаратов для системного применения (код АТС: J01RA) [103, 104]. Для сравнительного изучения структуры потребления антибиотиков в детских стационарах не подходило точное исследование назначенной дозы и длительности курса, поэтому применен метод WHOAWaRe на основе АТС/DDD-анализа, предложенный для стационара [173].

Традиционный DDD-анализ разрешено использовать у детей в качестве стандартизированного измерительного инструмента для общих сравнений, с оговорками или ограничениями, связанными с использованием DDD для взрослых (источник сайт ВОЗ с методологией DDD анализа: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/about-ddd> раздел «DDD для детей»).

Таблица 2 - Адаптация перечня WHOAWaRe под клинические рекомендации

МНН Лекарственных препаратов	WHO2019	Клинические рекомендации РФ
азитромицин	Watch	Контроля
амикацин	Access	Резерва
амоксициллин	Access	Доступа
амоксициллин + клавулановая кислота оральный и парентеральный	Access	Доступа
ампициллин+сульбактам	Access	Доступа
ванкомицин	Watch	Контроля
имипенем + циластатин	Watch	Контроля
кларитромицин	Watch	Контроля
клиндамицин	Access	Доступа
ко-тримоксазол	Access	Доступа
колистиметат натрия*	Reserve	Резерва
левофлоксацин	Watch	Контроля
линезолид оральный	Reserve	Контроля
линезолид парентеральный	Reserve	Резерва
мидекамицин	Watch	Контроля
меропенем	Watch	Контроля
метронидазол	Access	Доступа
моксифлоксацин	Watch	Контроля
пиперациллинатазобактам	Watch	Контроля
полимиксин В	Reserve	Резерва
тигециклин	Reserve	Резерва
фосфомицин оральный	Reserve	Доступа
фосфомицин парентеральный	Reserve	Резерва
фуразидин	Access	Доступа
цефазолин	Access	Контроля
цефепим	Watch	Контроля
цефиксим	Watch	Контроля
цефоперазон + сульбактам	Watch	Контроля
цефотаксим	Watch	Контроля
цефтазидим	Watch	Контроля
цефтазидим+авибактам	Reserve	Резерва
цефтриаксон	Watch	Контроля
цефуроксим	Watch	Контроля
ципрофлоксацин	Watch	Контроля
эртапенем	Watch	Контроля

Примечание: \* - полимиксин В оценивается по тем же категориям, что и колистиметат натрия.

Внутри каждой категории «Watch», «Access», «Reserve» («Доступа», «Контроля» и «Резерв») было суммировано потребление по МНН для каждого антибиотика в единицах измерения число дней терапии в стандартизованной

взрослой дозе на 100 пациенто-дней или пациенто-дней и выполнено графическое представление результатов, согласно описанному исследователями [54].

В России в рамках реализации федерального проекта «Развитие сети национальных медицинских исследовательских центров и внедрение инновационных медицинских технологий» были проведены аудиты детских больниц в ряде регионов для оценки использования антибиотиков у госпитализированных детей.

Анализ первичной документации включил 3139 медицинских карт стационарного больного с обезличиванием персональных данных на момент визита в стационар, при этом был использован чек-лист для оценки клинической практики, содержащий критерии оценки фармакотерапии инструментария ВОЗ. Чек лист представлен в Приложении 3 диссертации. Оценка рациональности назначения АМТ в чек-листах основывалась на соблюдении отечественных клинических рекомендаций.

### **2.3. Методы исследования в наблюдательном протоколе.**

Традиционные методы наблюдения: оценка анамнеза, антропометрия: масса и рост, оценка физического развития. Определение уровней С-реактивного белка и прокальцитонина: в настоящее время получено достаточно убедительных доказательств того, что применение прокальцитонина повышает точность диагностики бактериальных инфекций у детей по сравнению такими методами, как определение уровня СРБ, число лейкоцитов, число тромбоцитов и СОЭ [183]. Исследования выполнены на автоматическом биохимическом анализаторе серии AU 5800, производства Beckman Coulter, США с использованием реагентов и расходных материалов того же производителя с количественным определением показателей. Для проведения внутрилабораторного контроля качества использовались контрольные материалы производства BioRad, США. Материалом для исследования служили образцы венозной крови из периферической вены с

помощью закрытых систем для взятия венозной крови «S-Monovette, производства Sarstedt, Германия с активатором свертывания.

Микробиологические исследования: сбор биоматериала от пациентов для микробиологического исследования в ОРИТ проводился в рамках рутинного выполнения мониторинговых исследований в соответствии с утвержденным протоколом. Микробиологические исследования проводились по показаниям: перед оперативным вмешательством для высокотехнологичных профилей; при переводе пациентов с хроническими заболеваниями из иных круглосуточных стационаров; для пациентов в ОРИТ и длительном пребывании еженедельно в установленные дни; при подозрении на инфекцию области хирургического вмешательства. Перечень: ректальные мазки; при предполагаемом эндотрахеальном наркозе и/или ИВЛ: трахеальный аспират; в ОРИТ все инвазивные имплантируемые устройства: посев еженедельно; при подозрении на инфекцию в области хирургического вмешательства: посев из локуса инфекции/зоны оперативного вмешательства. Методы культивирования и микробиологической диагностики все стерильные образцы (крови, ликвора, интраоперационные аспираты из грудной и брюшной полости, из мочевых путей) были инокулированы во флаконы для гемокультивирования, инкубировали на анализаторе гемокультур ВАСТЕС 9050 (Becton Dickinson, США) до момента регистрации микробного роста. Для идентификации изолятов применяли микроскопическое исследование, посев на селективные и хромогенные питательные среды, иммунохимические и биохимические методы, включая использование автоматического биологического анализатора Vitek 2 (BioMerieux, Франция). Видовую идентификацию проводили на масс-спектрометре MALDI-TOF-MS (Bruker Daltonics, Германия) и в баканализаторе Vitek 2 (BioMerieux, Франция).

Для определения чувствительности к антимикробным препаратам использовали диско-диффузионный метод, метод E-тестов для определения МПК на среде Мюллера-Хинтона и автоматизированный метод на баканализаторе Vitek 2 Compact (BioMerieux, Франция). Для выявления генов, кодирующих продукцию

карбапенемаз, применяли наборы с гибридационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс@ MDR MBL-FL» (IMP, NDM, VIM), «АмплиСенс@ MDR KPC/OXA-48-FL» (KPC, OXA-48), «АмплиСенс@ MDR Ab-OXA-FL» (OXA-23, OXA-40, OXA-58), производства ЦНИИЭ Роспотребнадзора.

Результаты чувствительности интерпретировали по МУК 4.2. 1890-04, EUCAST 2019. К категории «нечувствительный» относили изоляты, обладающие умеренным и высоким уровнем резистентности.

Исследование биохимических показателей: выполнено на автоматическом биохимическом анализаторе серии AU 5800, производства Beckman Coulter, США с использованием реагентов и расходных материалов того же производителя. Для проведения внутри лабораторного контроля качества использовались контрольные материалы производства BioRad, США. Материалом для исследования служили образцы венозной крови. Взятие крови осуществлялось утром натощак из периферической вены с помощью закрытых систем для взятия венозной крови «S-Monovette, производства Sarstedt, Германия с активатором свертывания.

Материалом исследования полиморфизмов генов являлась ДНК, выделенная из буккального мазка при отборе специальным зондом с защитой от ДНК (Mathew С.С., 1984). После амплификации добавлялась щелочная фосфатаза креветки (SAP) для дефосфорилирования любых оставшихся свободных дезоксинуклеотидов, чтобы предотвратить их вмешательство в реакцию удлинения iPLEX Pro. Реакция удлинения iPLEX Pro – метод, позволяющий детектировать вставки, делеции, замены или другие полиморфизмы в амплифицируемой ДНК за счет ферментативного присоединения нуклеотида к исследуемому фрагменту. Праймер удлиняется на один нуклеотид, завершающий удлинение праймера. В результате реакции удлинения iPLEX Pro получаем аллелоспецифичные продукты разной массы в зависимости от анализируемой последовательности. Аналиты наносятся на вспомогательную матрицу – чип SpectroCHIP®, который загружается в масс-спектрометр MassARRAY MALDI-TOF для получения данных. Сокристаллы аналита/матрицы облучаются лазером, вызывая их десорбцию и ионизацию. В режиме реального времени создается спектр с относительной интенсивностью по

оси Y и массой/зарядом по оси X. Данные обрабатывались с помощью MassARRAY Typer и ПО PGx Report. Формировался один подробный отчет для всех образцов, отображающий результаты для SNP и CNV. В исследовании использовалась модификация панели «VeriDose® Core Panel». Было исследовано 68 SNP/INDEL, включавших в себя 5 анализов CNV. Панель iPLEX Pro PGx (Agena Bioscience) «VeriDose® Core Panel» позволяет провести детекцию наиболее релевантных вариантов в основных генах, участвующих в путях метаболизма лекарств: Pg-s ген *ABCB1*, *APOE*, *CYP1A2*, *CYP2B6*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *DRD2*, *F2*, *F5*, *GLP1R*, *MTHFR*, *OPRM1*, *PNPLA5*, *SLCO1B1*, *SULT4A1*, *VKORC1*.

#### **2.4. Статистическая обработка результатов исследования**

Для структурирования информации о больных, включенных в исследование, была создана реляционная база данных в компьютерной системе разработки баз данных Microsoft Office Excel 2019. Для установления значимости параметров как предикторов безопасности фармакотерапии, применялись методы параметрической и непараметрической статистики. Для проведения статистической обработки результатов исследования использован пакет компьютерных программ IBM SPSS Statistics v26. Оценка различий в группах проводилась методами непараметрической статистики. При анализе были использованы непараметрические критерии  $\chi^2$  Пирсона, Крускала-Уоллиса, Манна-Уитни. Анализ зависимостей между признаками осуществлялся при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена, для сравнения наблюдений до и после лечения непараметрическим критерием Уилкоксона для связанных выборок. Для сравнения шанса получения искомых результатов в двух группах дихотомических переменных использовался метод отношения шансов. Для определения прогностической возможности переменных применяли ROC-анализ. Для исследования по протоколу RP-2021 выполняли с помощью программы Jamovi версия 2.3.16.

### **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИБИОТИКОВ В ДЕТСКИХ БОЛЬНИЦАХ РЯДА СУБЪЕКТОВ РФ**

#### **3.1. Результаты клинико-фармакологической оценки потребления и рациональности использования антимикробных препаратов в детских больницах ряда субъектов РФ**

В 2021 году была проведена сравнительная оценка потребления антимикробных препаратов (антибиотиков) в педиатрических стационарах III уровня в девяти субъектах Российской Федерации с использованием анализа АТС/DDD. Показатель числа дней терапии для группы АТХ «J01 Антибактериальные препараты для системного использования» составил 214,93 на 100 пациенто-дней. Это указывает на то, что в среднем каждый госпитализированный ребенок получал как минимум два антибиотика. Согласно данным, представленным на рисунке 13, наивысшие показатели потребления антибиотиков в детских больницах были зафиксированы в 2021 году в Самарской области и Удмуртской Республике (число дней терапии в стандартизированной дозе ЧДТ - 1073,47 и 505,45 на 100 п/д соответственно), менее высокие в Республике Хакасия и Амурской области (ЧДТ 101,27 и 95,83 на 100 п/д соответственно). Минимальные уровни потребления антибиотиков (рис. 13) были зафиксированы в Нижегородской области, где показатель составил 15,2 ЧДТ на 100 пациенто-дней. Пилотная многопрофильная детская больница в г. Москве также продемонстрировала низкий уровень — 25,4 ЧДТ на 100 п/д. В Сахалинской области данный показатель составил 32,14, а в Республике Марий-Эл — 33,23 ЧДТ на 100 п/д. Чукотский автономный округ показал более высокий результат — 53,40 ЧДТ на 100 п/д.

Анализ потребления антибиотиков по методу АТС/DDD за 2021 год выявил значительные колебания: цифры различались в 70,6 раз. В частности, в Самарской области показатель составил 1073,47 ЧДТ на 100 пациентов-дней, тогда как в Нижнем Новгороде он был лишь 15,2 ЧДТ на 100 п/д. Это свидетельствует о резких

различиях в клинической практике применения антибиотиков при одинаковой структуре заболеваний в педиатрии.

Качественные показатели потребления антибиотиков в ряде детских больниц России в 2021 году были определены с помощью анализа АТС/DDD методом WHOAWaRe. Антибиотики были классифицированы по версии WHO 2019 года, а их перечень представлен в приложении 1. Результаты оценки рациональности использования антибиотиков в многопрофильных детских больницах России можно увидеть на рис. 13 и 14.

В среднем по данным девяти регионов Российской Федерации на препараты категории «Доступа» (Access) приходилось 44,2%, в то время как препараты категории «Контроля» (Watch) составили 49,2%. Препараты категории «Резерва» (Reserve) составили лишь 0,88%. В соответствии с целевыми нормативами ВОЗ, доля препаратов категории «Доступа» должна составлять 60%, тогда как для категории «Контроля» рекомендуемая частота применения находится в пределах 35-40%, а для группы «Резерва» — не более 5%.

По данным органов здравоохранения субъектов РФ, структура потребления антибиотиков в якорных стационарах в 2021 году, проанализированная методом WHOAWaRe, показала три основных паттерна.

Первый характеризуется превышением целевого показателя ВОЗ в 60% для категории «Доступа». Это было зафиксировано в многопрофильных детских больницах Самарской области (категория «Доступа» - 74,9%, «Контроля» - 25,4%, «Резерва» - 0,1%) и Сахалинской области (категория «Доступа» - 74,8%, «Контроля» - 24,8%, «Резерва» - 0,2%). В Амурской области также отмечено превышение рекомендуемого значения для антибиотиков «Доступа» на уровне 73,5% вместе с высокой частотой использования препаратов категории «Резерва», составивших 7,2%, а доля антибиотиков категории «Контроля» составила 19,4%.

Как показано на рис. 15, при оценке категории «Доступа» преобладали препараты, имеющие только парентеральные лекарственные формы. В Самарской области в 2021г. преобладало потребление цефазолина 554,7 ЧДТ на 100 пациенто-дней, в Амурской и Сахалинской области преобладало потребление амикацина

(60,8 и 18,8 ЧДТ на 100 п-д соответственно). Действительно, при категоризации методом WHO2019 в категорию «Доступа» попадает амикацин, не предусмотренный Российскими клиническими рекомендациями как препарат 1-2 линии для лечения основных нозологий у детей. Следует отметить, что включение аминогликозидов в категорию «Доступа» по версии WHO2019 было продиктовано особенностями структуры детских стационаров в странах-членах ВОЗ, включающих оказание помощи в периоде новорожденности.

В результате выполненного анализа было отмечено ограничение в использовании методологии WHOAWaRe для оценки антибиотикотерапии в детской больнице в России. В частности, категоризация аминогликозидов в группу «Доступа» не соответствует критериям рационального использования этой группы препаратов.

Второй паттерн можно охарактеризовать значительным преобладанием категории «Контроля» - более 88%. Значительное преобладание в структуре категории «Контроля» был выявлен в Чукотском АО («Доступа» - 0,5%, «Контроля» - 99,5%, «Резерва» - 0%), в Республике Удмуртия («Доступа» - 2,8%, «Контроля» - 95,9%, «Резерва» - 1,3%) и в Нижнем Новгороде («Доступа» - 10,9%, «Контроля» - 88,6%, «Резерва» - 0,4%).

Как представлено на рис. 16, при оценке категории «Контроля» преобладали парентеральные формы, характеризующиеся антисинегнойной активностью. Паттерн второго вида структуры потребления антибиотиков в стационарах III уровня характеризовался в Республике Удмуртия преобладанием потребления цефтазидима 237,6 ЧДТ на 100 п/д и пиперациллина тазобактама 219,4 ЧДТ на 100 п/д, в Чукотской АО преобладанием Цефепима – 52,7 ЧДТ на 100 п/д, в Нижегородской области - преобладаем потребления пиперациллина тазобактама - 6,8 ЧДТ на 100 п/д. Сопоставление полученных данных с категоризацией по методу WHO2019 в категорию «Контроля» включены препараты с антисинегнойной активностью, не предусмотренные Российскими клиническими рекомендациями как препараты 3 линии для основных нозологических форм -

респираторных и мочевых инфекций у детей, что так же нерационально для педиатрии.

Третий паттерн отражает позитивную тенденцию и в диаграмме он выглядит как сбалансированное соотношение трех категорий антибиотиков (рис. 17), подобная структура потребления была выявлена в г. Москве («Доступа» - 37,3%, «Контроля» - 59,29%, «Резерва» - 3,41%), в Республике Марий Эл («Доступа» - 30,28%, «Контроля» - 69,42%, «Резерва» - 0,30%) и в Республике Хакасия («Доступа» - 30,95%, «Контроля» - 67,39%, «Резерва» - 1,66%). Особенностью структуры категории «Доступа» для вышеупомянутых субъектов РФ является наиболее выраженное разнообразие антибиотиков, имеющих пероральные лекарственные формы и входящих в 1,2 линию терапии.

При анализе клинической практики потребления антибиотиков в многопрофильных детских больницах в субъектах РФ нами выявлены ограничения категоризации антибиотиков по версии WHO2019 метода WHOAWaRe для педиатрических пациентов в РФ:

Ранжирование антибиотиков в категории «Доступа», «Контроля» и «Резерва» методом WHOAWaRe по версии 2019г. показало несоответствие действующим в РФ клиническим рекомендациям для детей. Так в категорию «Доступа» включен амикацин, имеющий только парентеральный путь введения, не рекомендованный в качестве препарата первой линии. Отнесение препаратов с антисинегнойной активностью «цефтазидим» и «цефепим» к препаратам «Контроля» можно признать обоснованным, однако преобладание или замена данными препаратами всей группы антибиотиков «Контроля» не может быть считаться рациональным потреблением для педиатрии.

Структуры потребления антибиотиков в детских больницах ряда субъектов Российской Федерации в 2021 году показала значительное разнообразие клинической практики при схожих нозологических формах. Третий паттерн в г. Москве, в Республике Марий Эл и в Республике Хакасия следует рассматривать как позитивный и целевой вариант структуры потребления антибиотиков в многопрофильных детских больницах РФ.

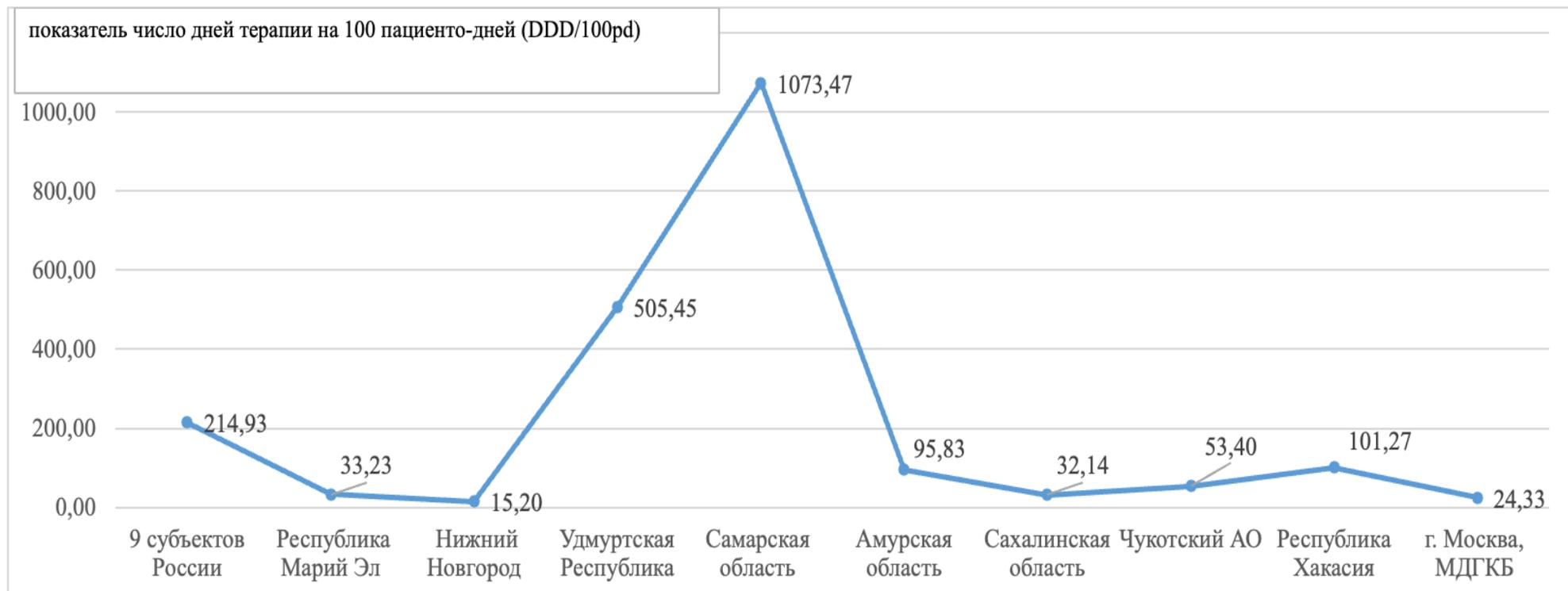


Рисунок 13. Результаты количественной оценки потребления антибиотиков методом DDD-анализа в многопрофильных больницах ряда субъектов РФ за 2021г., число дней терапии в стандартизованной суточной дозе на 100 пациенто-дней

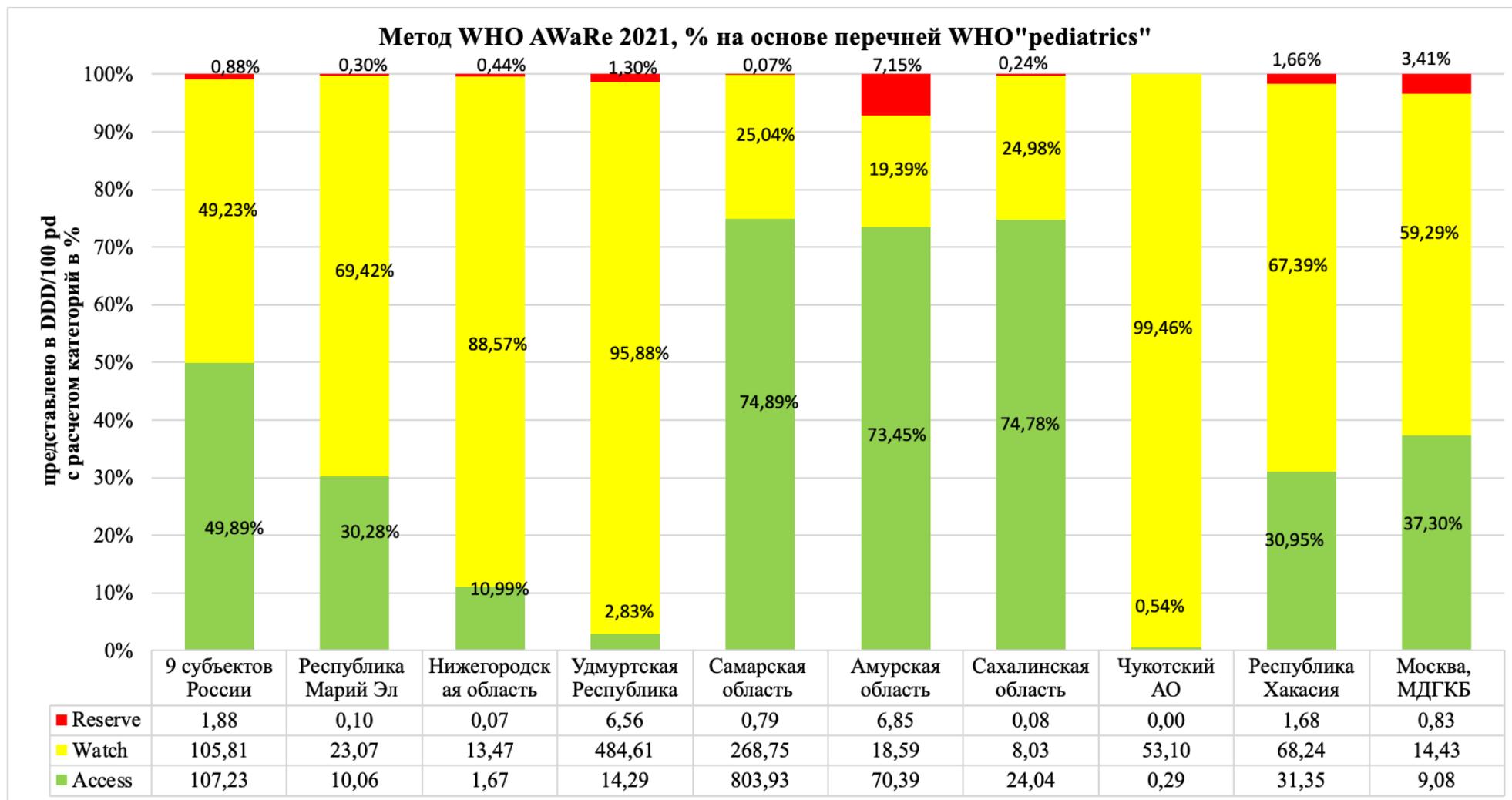


Рисунок 14. Результаты оценки рациональности потребления антибиотиков методом WHO AWaRe на основе категоризации версия WHO2019 в многопрофильных детских больницах ряда субъектов РФ за 2021г., Число дней терапии в стандартизованной суточной дозе на 100 пациенто-дней с расчетом категорий «Доступа», «Контроля» и «Резерва», %

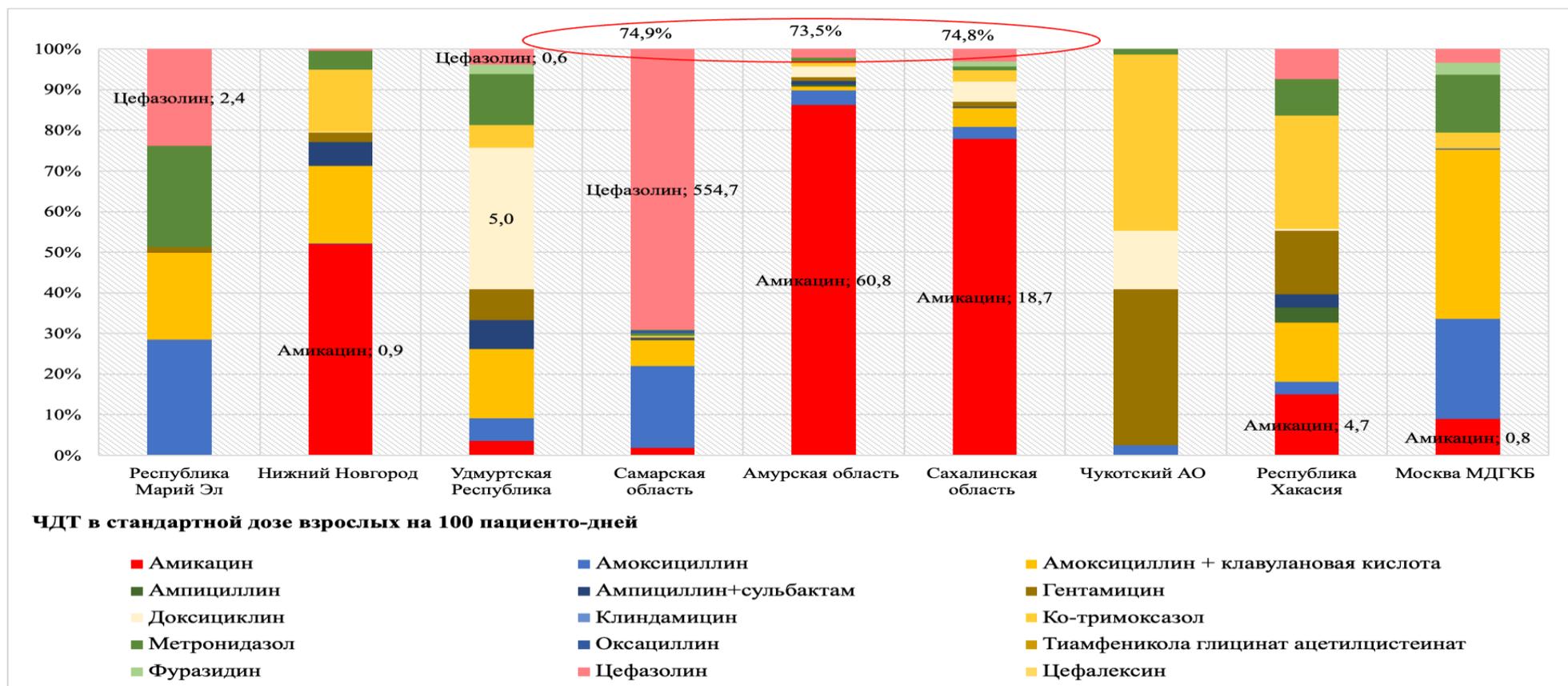


Рисунок 15. Потребление часто назначаемых МНН для антибиотиков категории «Доступа» WHO AWaRe 2019 в многопрофильных детских больницах 9 субъектов РФ за 2021г., Число дней терапии в стандартизованной суточной дозе на 100 пациенто-дней, графически представлен % показателя соотношения по названиям антибиотиков

*Примечание:* показатель на графике рассчитан в ЧДТ в стандартной дозе взрослых на 100 пациенто-дней, выражен в %, подпись на графике соответствует абсолютному значению ЧДТ в стандартизованной дозе на 100 пациенто-дней (например: столбик Сахалинская область, подпись «Амикацин; 60,8» ЧДТ в стандартизованной дозе на 100 пациенто-дней).

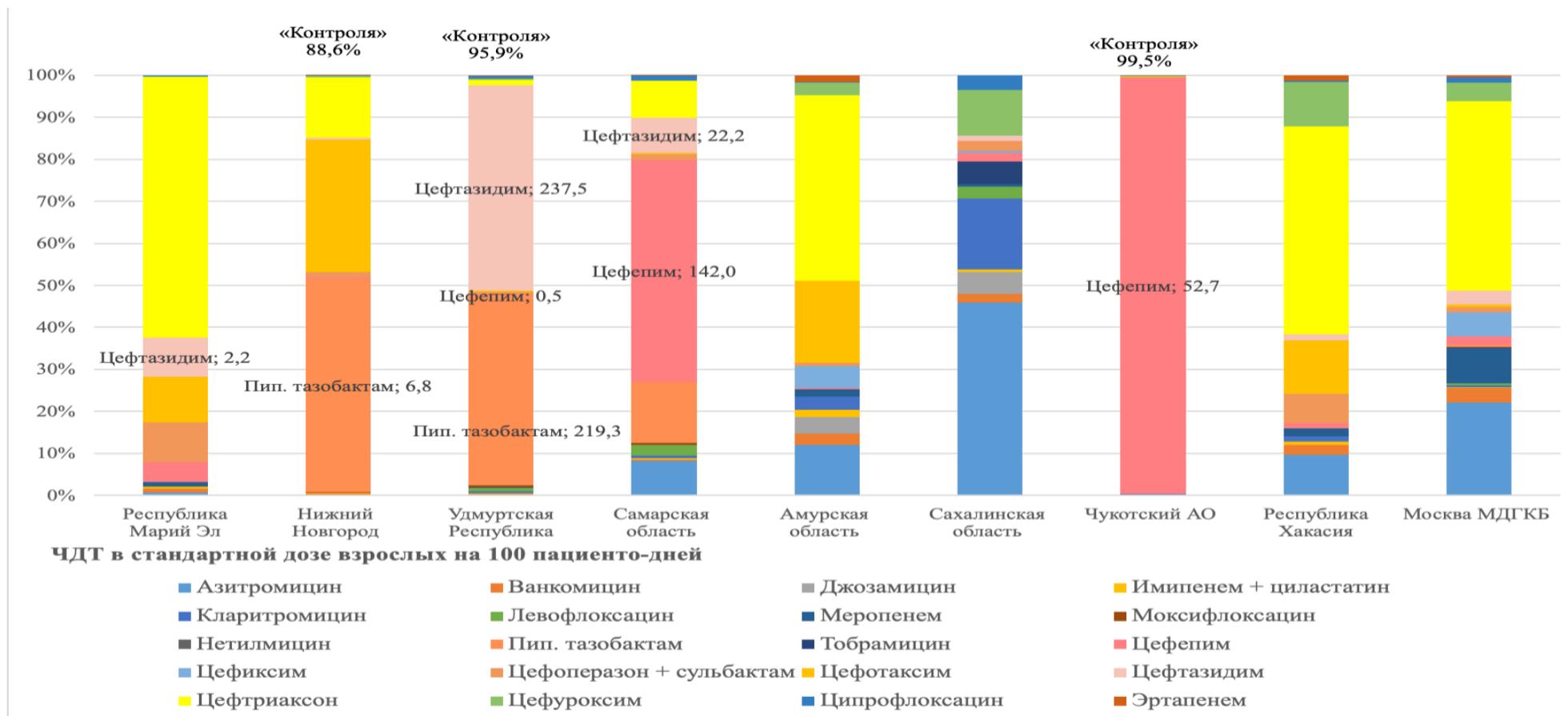


Рисунок 16. Характеристика преобладающих МНН для антибиотиков «Контроля» для AWaRe WHO в многопрофильных детских больницах 9 субъектов РФ за 2021г., число дней терапии в стандартизованной суточной дозе на 100 пациенто-дней, графически представлен % показателя соотношения по названиям антибиотиков

*Примечание:* показатель на графике рассчитан в ЧДТ в стандартной дозе взрослых на 100 пациенто-дней, выражен в %, подпись на графике соответствует абсолютному значению ЧДТ в стандартизованной дозе на 100 пациенто-дней (например: столбик Чукотский АО, подпись «Цефепим; 52,7» ЧДТ в стандартизованной дозе на 100 пациенто-дней).

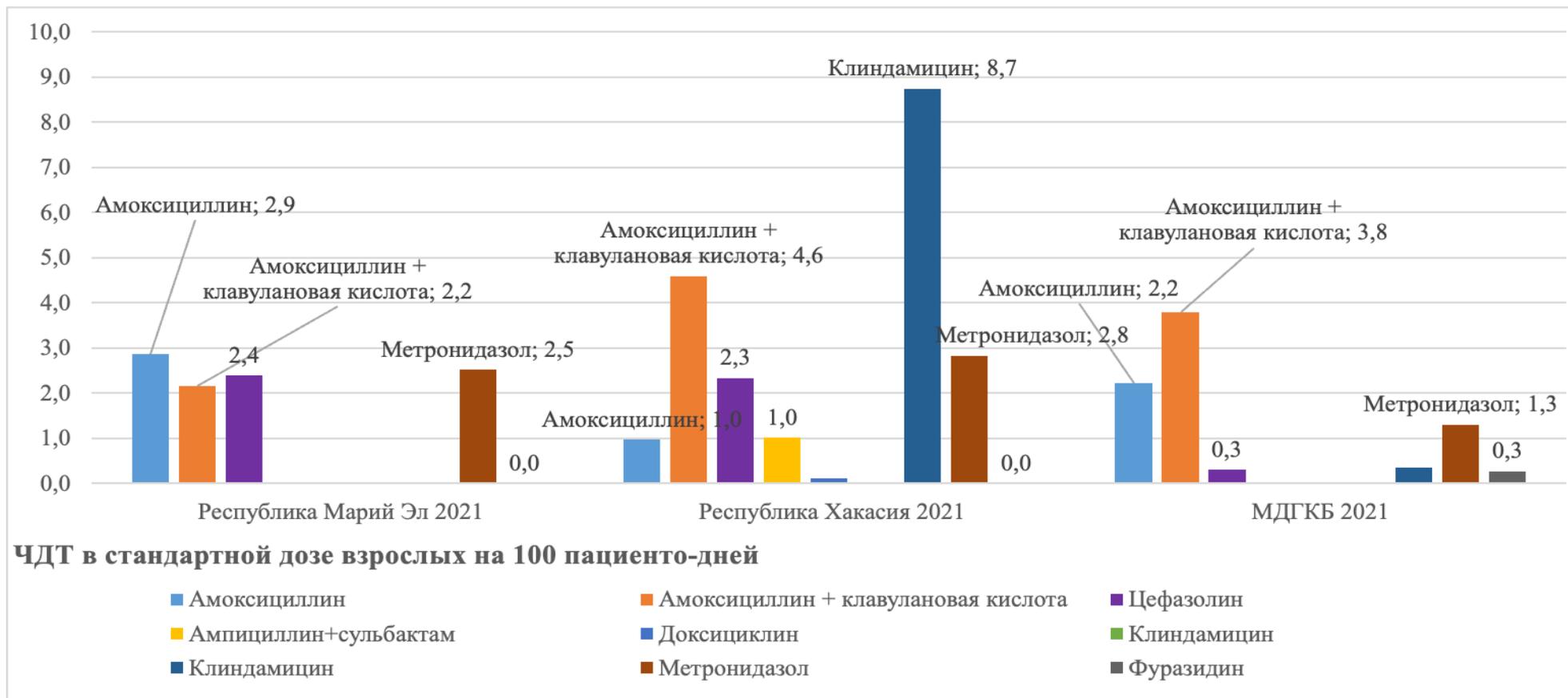


Рисунок 17. Наиболее оптимальная структура потребления антибиотиков «Доступа» методом WHOAWaRe в многопрофильных детских больницах 3 субъектов РФ за 2021г., число дней терапии в стандартизованной суточной дозе на 100 пациенто-дней

*Примечание:* показатель на графике рассчитан в ЧДТ в стандартной дозе взрослых на 100 пациенто-дней, выражен в %, подпись на графике соответствует абсолютному значению ЧДТ в стандартизованной дозе на 100 пациенто-дней (например: столбик Республика Марий-Эл, подпись «Амоксициллин; 2,9» ЧДТ в стандартизованной дозе на 100 пациенто-дней).

### **3.2. Сравнительный анализ рациональности клинической практики использования антимикробных препаратов в детских стационарах III уровня**

Проведена сравнительная оценка клинической практики методом точечной оценки использования антибиотиков в якорных детских стационарах субъектов РФ с использованием чек-листа для оценки клинической практики. Определение основных понятий чек-листа представлено в Приложении 3. Результаты анализа 3139 медицинских карт стационарного больного на выездных мероприятиях НМИЦ показали значительные различия в показателях клинической практики в пилотных субъектах РФ в 2020-2021 гг.

На рис. 17 показано, что в якорных стационарах различных субъектов РФ уровень «Причинения необоснованной боли» значительно варьировал: наиболее высокие показатели были зафиксированы в Самарской области (47%) и Республике Марий-Эл (46%). Показатель «Полипрагмазии», то есть назначения двух или более лекарственных препаратов без достаточных оснований, оказался максимальным в Амурской области (57,5%) и Самарской области (52,9%). По показателю «Несоответствие лечения диагнозу» лидировали Самарская область (46,6%) и Амурская область (46,5%).

В ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» после реализации пилотного проекта все показатели были наименьшими среди представленных данных по другим стационарам. Однако даже здесь уровень «Причинения необоснованной боли» составил 11,4%, «Полипрагмазия» – 14,3%, а «Несоответствие лечения диагнозу» – 12,9%. Статистически значимые различия не были обнаружены.

В детских больницах субъектов РФ были отмечены различия в особенностях клинической практики. На рис.18 видно, что частота «причинения необоснованной боли» была сходной в Самарской области и Республике Марий-Эл (47% и 46% случаев соответственно), в то время как в Удмуртской Республике этот показатель

был вдвое ниже (26,9%), а в г. Москве в 4 раза ниже (11,4%). «Полипрагмазия», определяемая как назначение двух и более лекарственных средств без достаточной доказательной базы, была наиболее распространена в Амурской области (57,5%) и Самарской области (52,9%). «Несоответствие лечения диагнозу» также отмечалось чаще всего в Самарской области (46,6%) и Амурской области (46,5%). Однако в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» после внедрения пилотного проекта, уровень показателей был значительно ниже: полипрагмазия составляла 14,3%, несоответствие лечения диагнозу отмечено лишь в 12,9%, однако различия были статистически незначимыми.

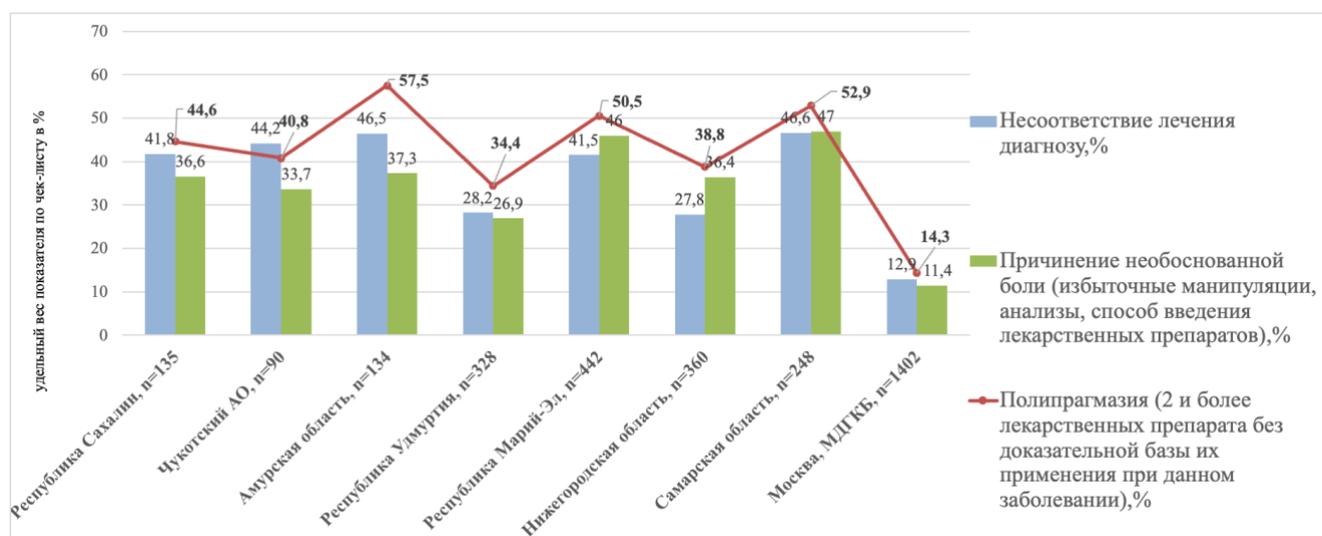


Рисунок 18. Сравнительная характеристика показателей клинической практики, отражающих ятрогенный риск в многопрофильных детских больницах ряда субъектов РФ, % негативного показателя по чек-листу

*Примечание:* удельный вес показателя по чек-листу в % по данным 3139 медицинских карт стационарного больного в тех же детских больницах ряда субъектов за 2020-2021гг. по чек-листу оценки клинической практики.

На рис. 19 показано, что «Неадекватное использование глюкокортикостероидов» чаще всего отмечалось в Самарской области (21,5%) и Республике Марий-Эл (15,3%). «Нерациональная антибиотикотерапия» (неправильный выбор антибиотиков, способ введения, длительность курса и т.д.) отличалась высокой частотой повсеместно, кроме г. Москвы, показатель составил

49,8% в Самарской области и 49,5% в Республике Марий-Эл. В то же время «Неадекватная инфузионная терапия» составила 38,7% в Самарской области и 37,1% в Амурской области.

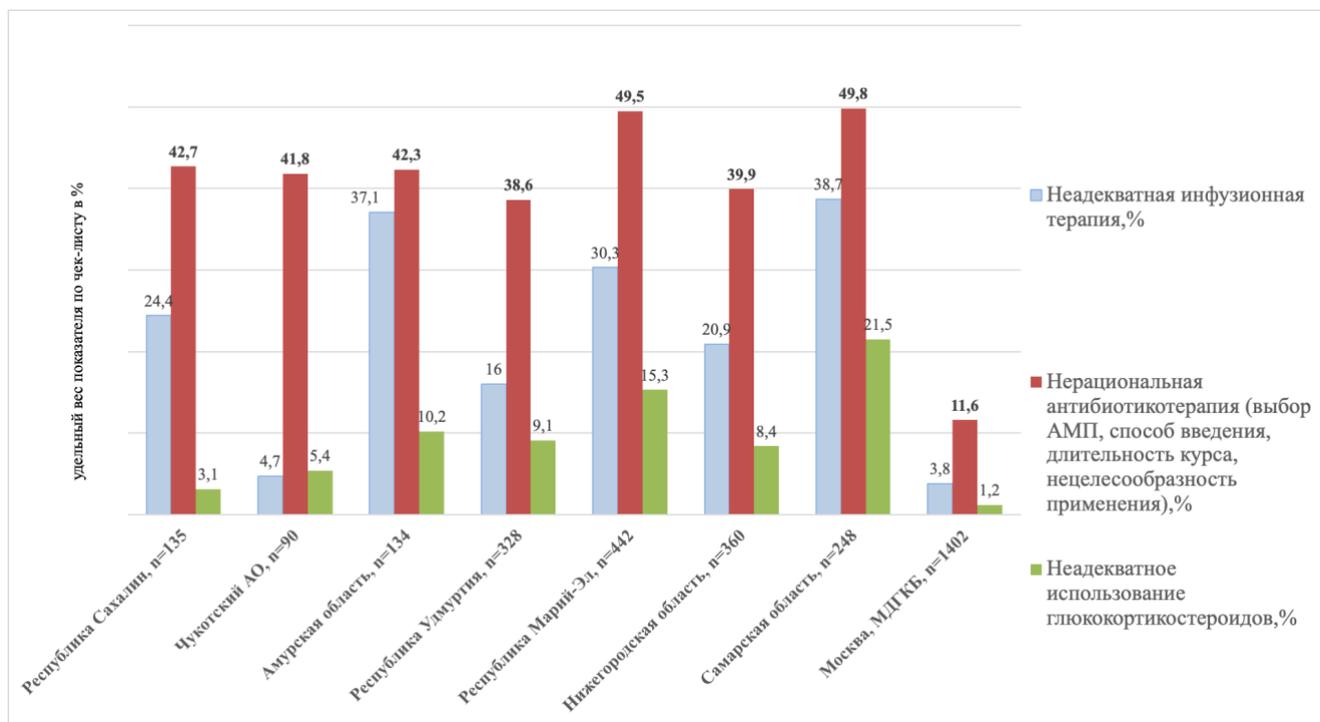


Рисунок 19. Сравнительная характеристика показателей клинической практики, отражающих нерациональное применение антибиотиков в многопрофильных детских больницах ряда субъектов РФ, % негативного показателя по чек-листу

*Примечание:* удельный вес показателя по чек-листу в % по данным 3139 медицинских карт стационарного больного в тех же детских больницах ряда субъектов за 2020-2021 гг. по чек-листу оценки клинической практики.

Проведен детальный анализ клинической практики фармакотерапии в инфекционных (n=829) и соматических (n=548) отделениях детских больниц. Как показано на рис. 20, показатель «Причинение необоснованной боли», учитывающий избыточные манипуляции, анализы и методы введения лекарств, в инфекционных отделениях составил 56,17%, тогда как в соматических — 24,96%. Частота «Полипрагмазии», то есть назначения двух и более препаратов без достаточных доказательств их эффективности для конкретного заболевания, в

инфекционных отделениях достигла 69%, а в соматических — 29,33%. Показатель «Несоответствие лечения диагнозу» в инфекционных отделениях составил 58,18%, а в соматических — 28,12%.

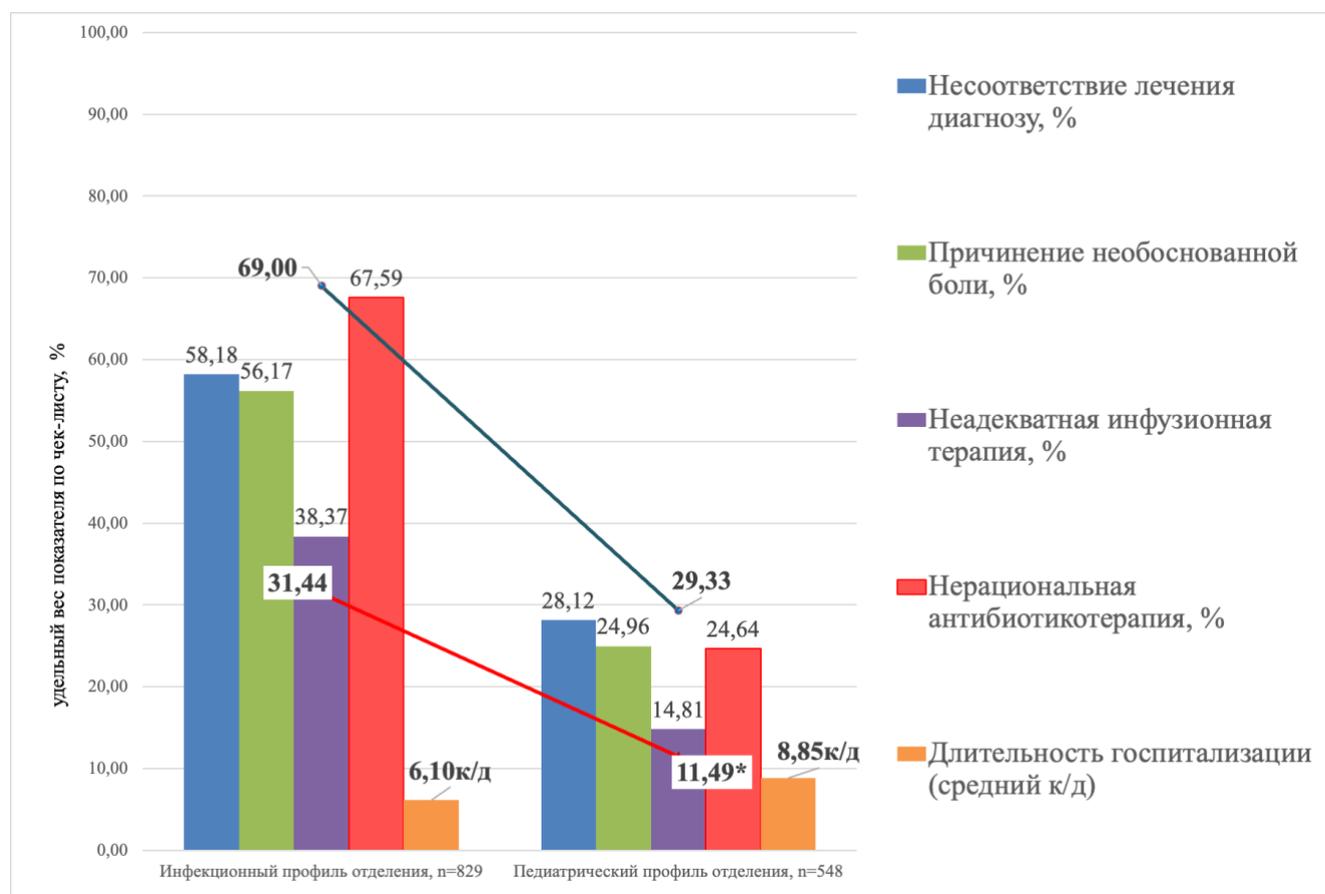


Рисунок 20. Клиническая практика нерационального использования антибиотиков для инфекционного (n=829) и соматического (n=548) профилей в ряде детских больниц РФ, % негативного показателя по чек-листу

*Примечание:* удельный вес негативного показателя по чек-листу в % по данным 3139 медицинских карт стационарного больного в тех же детских больницах ряда субъектов за 2020-2021гг. по чек-листу оценки клинической практики.

Наиболее значительный показатель «Нерациональная антибиотикотерапия» (выбор антибактериального препарата, способ введения, длительность курса и нецелесообразность применения) в инфекционных отделениях составил 67,59%, что более чем в три раза превышает аналогичный показатель в соматических отделениях (24,64%). Кроме того, «Неадекватная инфузионная терапия» была отмечена в 38,37% случаев в инфекционных отделениях и в 14,81% в соматических.

Средняя продолжительность госпитализации составила 6,1 пациенто-дня в инфекционных отделениях против 8,85 пациенто-дней в соматических. Статистически значимые различия были выявлены только по ключевому показателю «Агрессивное лечение», которое включает необоснованную госпитализацию, полипрагмазию и причинение необоснованной боли. Этот показатель составил 31,44% в инфекционных отделениях и 11,49% в соматических, что подтверждается высокой корреляцией ( $r=0,743$ ) на уровне  $p=0,05$  (двухсторонняя).

В результате анализа первичной медицинской документации в детских больницах различных субъектов РФ были выявлены заметные различия в клинической практике, особенно в отношении показателя «Нерациональная антибиотикотерапия» (выбор антимикробных препаратов, способ введения, длительность курса и нецелесообразность применения).

Значительные различия в клинической практике использования антибиотиков по первичной медицинской документации подтвердили данные, полученные при оценке потребления антибиотиков в детских больницах ряда субъектов Российской Федерации по данным фармакоэпидемиологического анализа методом WHOAWaRe на основе АТС/DDD-анализа.

### **3.3. Клинические наблюдения с листами назначений**

Клинические примеры листов назначений, полученные в реальной клинической практике во время выездных мероприятий Национального медицинского центра в одной из детских больниц субъектов представлены в оригинале (рис. 21 и 22), оба листа с полипрагмазией и необоснованной комбинированной антимикробной терапией были назначения детям с тонзиллофарингитом:

## Клинические наблюдения

Д.з. 8.05  
Д.п. 11.05  
не пел... инфекционный

2019 15.05  
Лист Назначения  
к истории болезни № 1754

Ф.И.О. Иванов Вес 14 кг.  
+ 27,60.

Дата назначения	Медикаменты	Дата отмены	Дата назначения	Процедуры и исследования	Дата отмены
11.05	Синер А3 (в 1/2 стакана)		11.05	бак. перифон 8/8, сер	
	маленькая чашка		11.05	III чашки x 2 в день. 11.05	
	5 мл		11.05	III 8/8, кан	12.05
				III 8/8, кан	12.05
11.05	Солонские 10 кап 2/3		11.05	Антибиотики 8/8	
	гели			10.05.06	
13.05	Антибиотики 10 кап 2/3		12.05	S. Motamisol 10.05.06	
13.05	Антибиотики 10 кап 2/3			S. Drotaverini 10.05.06	
13.05	Антибиотики 10 кап 2/3			S. Chlorpyrifos 10.05.06	
13.05	Антибиотики 10 кап 2/3		12.05	S. Nalce 10.05.06	
13.05	Антибиотики 10 кап 2/3		13.05	S. Dexametazon 10.05.06	
13.05	Антибиотики 10 кап 2/3		12.05	S. Nalce 10.05.06	
13.05	Антибиотики 10 кап 2/3		13.05	S. Codein 10.05.06	
13.05	Антибиотики 10 кап 2/3		14.05	10.05.06	
13.05	Антибиотики 10 кап 2/3		15.05	10.05.06	
13.05	Антибиотики 10 кап 2/3		12.05	S. Nalce 10.05.06	
13.05	Антибиотики 10 кап 2/3		13.05	S. He 10.05.06	
13.05	Антибиотики 10 кап 2/3		14.05	10.05.06	
13.05	Антибиотики 10 кап 2/3		15.05	10.05.06	
13.05	Антибиотики 10 кап 2/3		16.05	Урализол 10.05.06	

Рисунок 21. Демонстрация листа назначений ребенка 3г. 6 мес, диагноз «Тонзиллофарингит», госпитализирован в инфекционное отделение (субъект Самарская область).

Примечание: согласно листу назначений пациент получил 21 лекарственных препарат, включая системные глюкокортикостероиды по поводу диагноза «Тонзиллофарингит».



## **ГЛАВА 4. АДАПТАЦИЯ МЕТОДА WHOAWARE КАК ИНСТРУМЕНТА РЕАЛИЗАЦИИ СТРАТЕГИИ КОНТРОЛЯ РАЦИОНАЛЬНОСТИ ПОТРЕБЛЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ В ДЕТСКИХ БОЛЬНИЦАХ**

В этом разделе нашей работы мы обсуждаем возможности применения инструмента контроля потребления антимикробных препаратов в детских больницах в Российской Федерации. Для реализации этой задачи мы рассмотрели адаптацию метода, рекомендованного Всемирной организацией здравоохранения WHOAWaRe.

Адаптация перечней антибактериальных препаратов категорий «Доступа», «Контроля» и «Резерва» при использовании метода WHOAWaRe представляется нам обоснованной в связи с тем, что перечни, рекомендованные ВОЗ, включают анализ потребления антибиотиков при лечении пациентов как неонатального, так и педиатрического профилей. Вполне логично, что в странах с низкими ресурсами системы здравоохранения действительно целесообразно рассматривать общее потребление антибиотиков у всех пациентов вне зависимости от возраста. Учитывая доступность разнообразных антимикробных препаратов в современных условиях в нашей стране, сохраняющуюся низкую приверженность клиническим рекомендациями в различных субъектах РФ, а также существенные обоснованные различия в рекомендациях по выбору антибактериальных препаратов в неонатологии и при лечении пациентов старше 1 месяца жизни, мы настаиваем на необходимости и целесообразности применения разной категоризации перечней антибиотиков «Доступа», «Контроля» и «Резерва» для неонатологии и педиатрии.

С целью редактирования перечня антибиотиков, рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения по методу WHOAWaRe для педиатрии и приведения его в соответствие российским клиническим рекомендациям 2019-2021 гг. по лечению таких заболеваний, как «острый бронхит», «инфекции мочевых путей у детей», «острый тонзиллит и фарингит», «острый средний отит», «острый синусит» и «пневмония», была создана обновленная версия списка антибиотиков, адаптированная к требованиям современной педиатрической практики. В новый список антибиотиков категории «Доступа» включены антибиотики первой и

второй линии терапии, в категорию «Контроля» — препараты третьей линии, а в категорию «Резерв» — резервные антибиотики, основываясь на отечественных клинических рекомендациях за 2019-2021 гг. Измененный (адаптированный) перечень представлен в приложении 4.

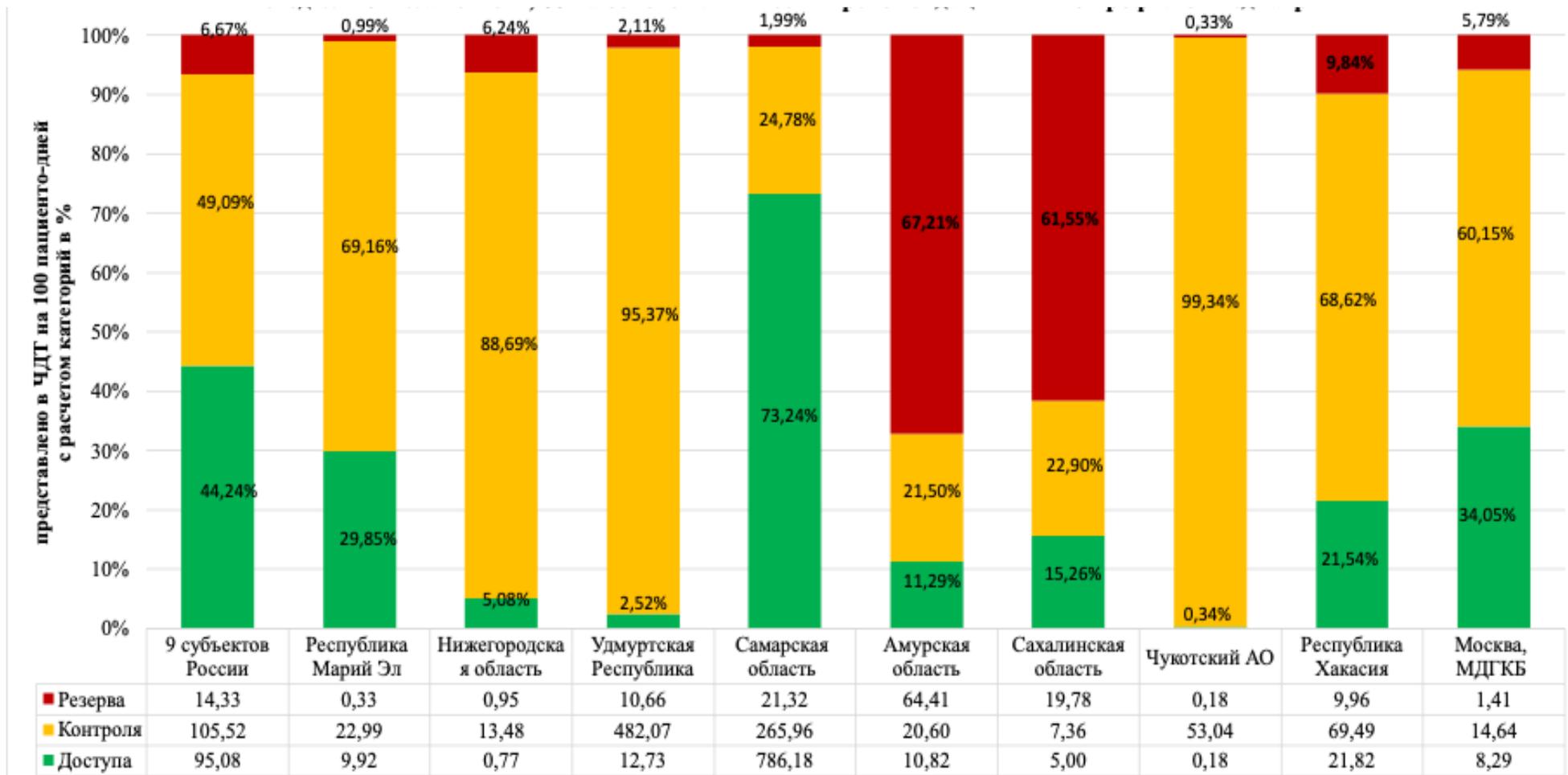
Таким образом, в настоящей работе для оценки потребления антибиотиков в пилотных многопрофильных больницах субъектов РФ были использованы адаптированные нами перечни антибиотиков «Доступа», «Контроля» и «Резерва» (приложение 4).

Характеристика среднего потребления антибиотиков в пилотных детских больницах, а также результаты сравнительной оценки потребления антибиотиков в пилотных регионах РФ представлены на рис. 23.

Хотя структура потребления антибиотиков в девяти регионах РФ в 2021 году продемонстрировала в целом стабильные показатели (категория «Доступа» составила 44,24%, категория «Контроля» — 49,09%, а категория «Резерва» — 6,67%), между некоторыми детскими больницами в этих регионах удалось выявить значительные различия.

Проведена оценка тренда структуры потребления антибиотиков в якорных детских больницах РФ с применением метода WHOAWaRe на основе клинических рекомендаций 2019-2021 гг. Выявлено (см. рис. 24), что соотношение назначения всех форм антибактериальных препаратов к оральной форме категории «Доступа» в ряде субъектов РФ в среднем составило 4:1.

При этом в детской больнице Республики Удмуртия удельный вес оральных лекарственных форм в структуре потребления был наименьшим, соотношение составило 18:1. Напротив, в детских больницах Республики Марий-Эл, Сахалинской области и в г. Москве соотношение потребления всех форм к оральной составило 1:1, в больнице Республики Хакасия показатель также оказался невысоким и составил 2:1.



Количественные результаты DDD-анализа 2021г.										
ЧДТ/100п/д	214,93	33,23	15,20	505,45	1073,47	95,83	32,14	53,40	101,27	24,33

Рисунок 23. Потребление антибиотиков в пилотных детских больницах в 2021 году на основе адаптированных перечней антимикробных препаратов по методу WHOAWaRe для педиатрии, число дней терапии в стандартизованной суточной дозе на 100 пациенто-дней

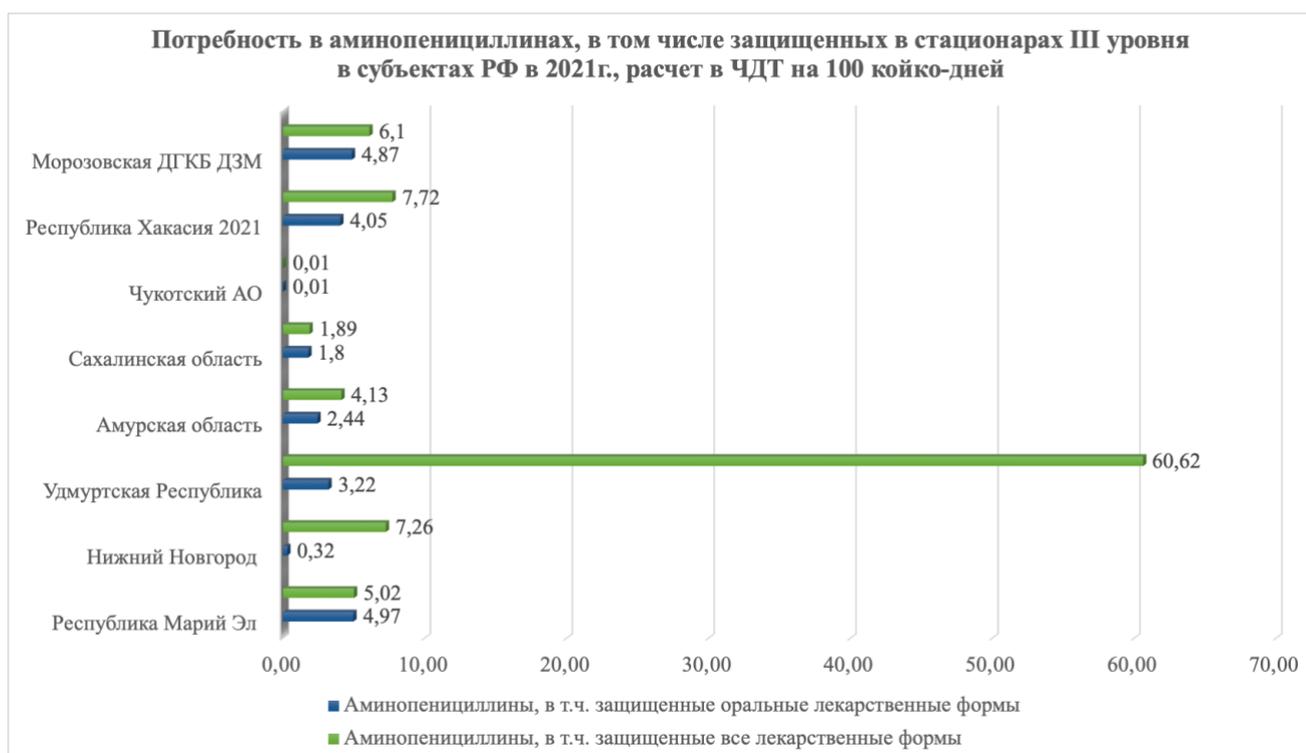


Рисунок 24. Структура потребления антибиотиков «Доступа» в многопрофильных детских больницах ряда субъектов РФ за 2021г., число дней терапии в стандартизованной суточной дозе на 100 пациенто-дней

Учитывая структуру госпитализаций детей в РФ, преобладание нетяжелых и умеренно тяжелых форм наиболее распространенных инфекционных болезней в детском возрасте даже у госпитализированных в стационар, нам представляется важной оценка потребления оральных форм антимикробных препаратов. В связи с этим оценка обоснованности назначения антибиотиков категории «Доступа» предполагает уточнение доли потребляемых энтеральных лекарственных форм аминопенициллинов (защищенных и незащищенных) в детских больницах как важного индикатора, характеризующего особенности клинической практики применения антибиотиков этой категории. Акцент на оральных формах аминопенициллинов обусловлен тем, что это основной препарат выбора при большинстве бактериальных инфекций детского возраста.

Оценка структуры потребления антибиотиков в якорных больницах РФ категории «Контроля» представлена на рис. 25. Преобладание препаратов этой категории было значительным в больнице Республики Удмуртия и Самарской

области. В детской больнице Удмуртии в структуре потребления антибиотиков «Контроля» преобладали цефтазидим (237,55 ЧДТ на 100 п/д) и цефотаксим (219,34 ЧДТ на 100 п/д), в Самарской области – цефепим (142,05 ЧДТ на 100 п/д) и цефотаксим (38,81 ЧДТ на 100 п/д). В больнице Чукотского АО весь спектр антибиотиков «Контроля» ограничивался цефепимом (52,7 ЧДТ на 100 п/д).

Следует отметить, что цефтазидим и цефепим относятся к цефалоспорином с антисинегнойной активностью, и их преобладание в структуре потребления «Контроля» является индикатором нерациональной клинической практики, отчетливо указывая на несоблюдение клинических рекомендаций. Примечательно, что антисинегнойные цефалоспорины не были представлены в структуре антибиотиков «Контроля» в Республике Марий-Эл, в Нижнем Новгороде, в Амурской и Сахалинской области, а также в Республике Хакасия и в г. Москве.

На основе измененного инструмента оценки, наблюдается существенный рост доли антибиотиков категории «Резерва» (рис. 26): с 0,98% (0,8 ЧДТ в стандартизованной суточной дозе на 100 п/д) до 6,7% (1,8 ЧДТ в стандартизованной суточной дозе на 100 п/д). Особенно следует отметить Амурскую и Сахалинскую области, где доля антибиотиков «Резерва» в 2021 году достигла 67,2% и 61,6% соответственно, что однозначно высвечивает неадекватное потребление антимикробных препаратов и дефекты клинической практики. Анализ перечня назначавшихся антибиотиков категории «Резерва» показал чрезмерное потребление аминогликозидов, составившее в больнице Амурской области 61,3 ЧДТ на в стандартизованной суточной дозе 100 п/д, а в Сахалинской области — 19,5 ЧДТ в стандартизованной суточной дозе на 100 п/д.

Это означает, что каждый второй госпитализированный ребенок в Амурской области и каждый пятый в Сахалинской получал аминогликозиды, что не соответствует Российским клиническим рекомендациям. Предложенная в данной работе классификация антибиотиков предлагает более точный подход к выявлению негативных тенденций в их нерациональном потреблении, чем традиционный метод WHO2019..

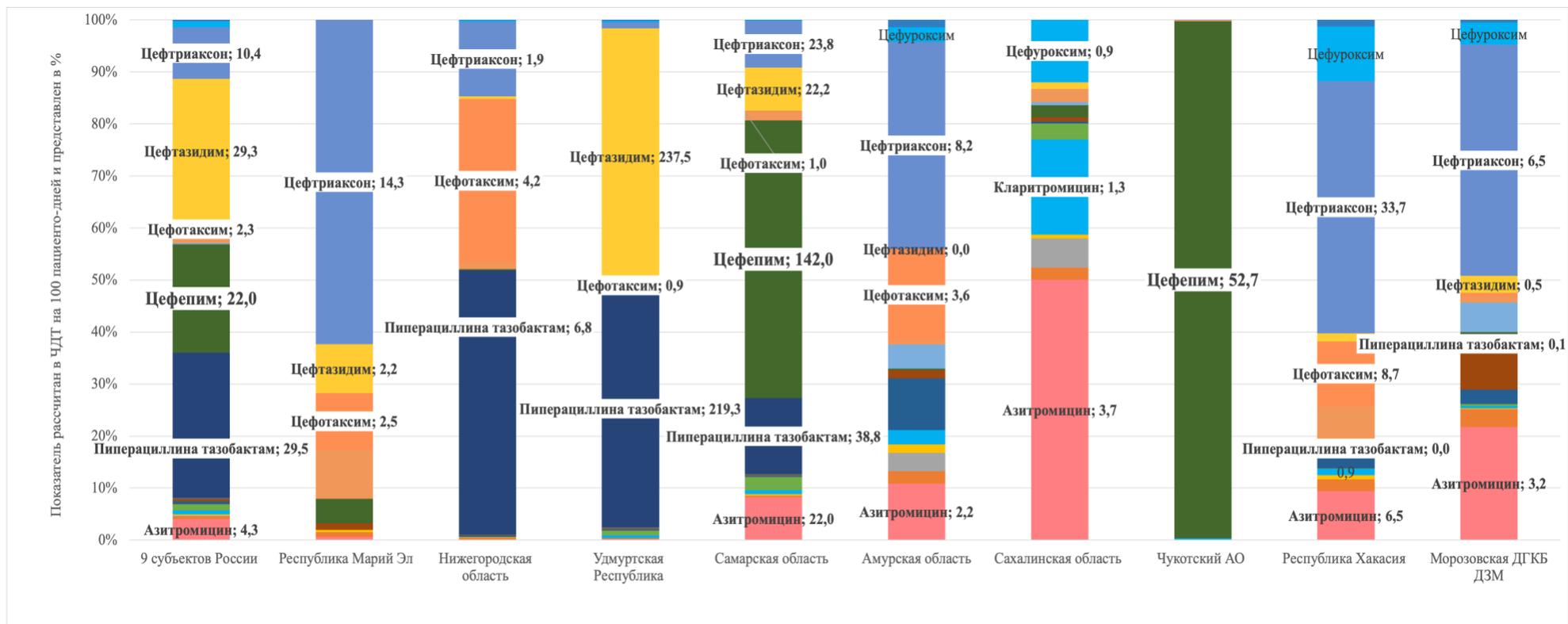


Рисунок 25. Структура потребления антибиотиков категории «Контроля» в детских больницах пилотных регионов в 2021 гг. Категоризация антимикробных препаратов выполнена в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями, число дней терапии в стандартизированной суточной дозе на 100 пациенто-дней

*Примечание:* показатель на графике рассчитан в ЧДТ в стандартной дозе взрослых на 100 пациенто-дней, выражен в %, подпись на графике соответствует абсолютному значению ЧДТ в стандартизированной дозе на 100 пациенто-дней (например: столбик 9 субъектов России, подпись «Пиперациллин тазобактам; 29,5» ЧДТ в стандартизированной дозе на 100 пациенто-дней).

Это означает, что каждый второй госпитализированный ребенок в Амурской области и каждый пятый в Сахалинской получал аминогликозиды, что не соответствует Российским клиническим рекомендациям. Предложенная в данной работе классификация антибиотиков предлагает более точный подход к выявлению негативных тенденций в их нерациональном потреблении, чем традиционный метод WHO2019.

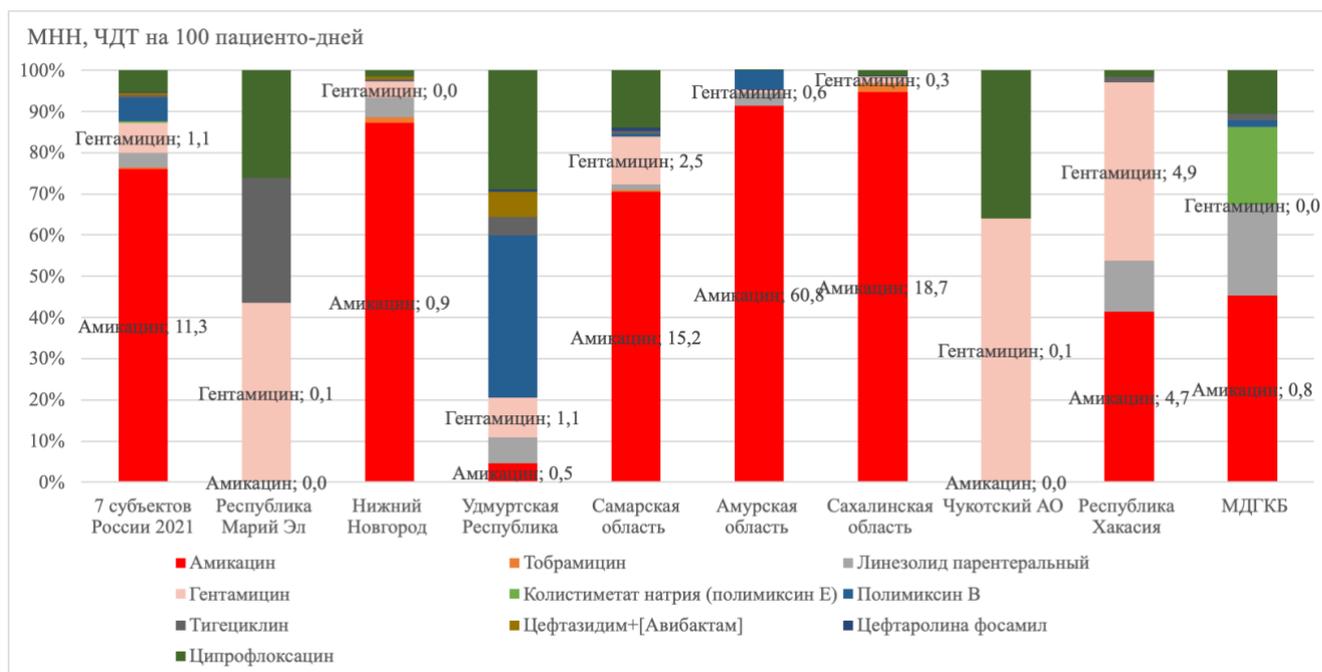


Рисунок 26. Структура потребления антибиотиков в детских больницах в 2021г. при категоризации по Российским клиническим рекомендациям в категории «Резерва», число дней терапии в стандартизованной суточной дозе на 100 пациенто-дней

*Примечание:* подписи на диаграммах - число дней терапии в стандартизованной суточной дозе на 100 пациенто-дней, удельный вес каждого антибиотика в структуре категории «Резерва» представлен графически в %.

В исследовании была предложена обновленная категоризация антибиотиков, адаптированная для педиатрического профиля в соответствии с российскими клиническими рекомендациями 2019-2021 годов. Наш подход позволил более точно описать проблемы нерационального потребления антибактериальных препаратов в детских больницах пилотных субъектов Российской Федерации.

Отмечено значительное увеличение доли антибиотиков категории «Резерва» с 0,9% до 6,7%, особенно в Амурской и Сахалинской областях, где их доля достигла 67,2% и 61,6%. Эти результаты стали возможны благодаря применению предложенной в работе категоризации, выявляющей индикаторы нерациональной практики использования антибиотиков в детских больницах. Рекомендуется проводить дополнительную оценку в тех случаях, когда доля антибиотиков категории «Резерв» превышает 5%, при этом общее использование этих препаратов не должно превышать 10%.

Таким образом, в фармакоэпидемиологическом ретроспективном исследовании клинической практики применения антибиотиков в многопрофильных детских больницах в 9 субъектах РФ показана структура потребления, отражающая проблему нерационального использования антибиотиков в 2021г. взаимодополняющими методами, рекомендованными ВОЗ и адаптированным перечнем антибиотиков в Приложении 4. Анализ структуры тренда потребления антибиотиков в детской больнице с использованием метода WHOAWaRe при наличии нерациональной клинической практики показал, что в категории «Доступа» отсутствуют оральные лекарственные формы антибиотиков. При этом перечень «Контроля» значительно преобладает над категорией «Доступа», а доля препаратов из категории «Резерв» составляет 10% или более.

Таким образом, адаптирован список антибиотиков AWaRe и оптимизированы критерии оценки тренда структуры потребления антибиотиков под отечественные клинические рекомендации: «Доступа» - 1,2 линия терапии на основе отечественных клинических рекомендаций, «Контроля» - 3 линия и «Резерв» - резервные по педиатрии. Характеристика структуры тренда потребления антибиотиков методом WHOAWaRe в детской больнице при нерациональной клинической практике: в перечне «Доступа» не представлены оральные лекарственные формы антибиотиков; перечень «Контроля» преобладает в структуре над «Доступа» и удельный вес «Резерв» составляет 10% и более.

## **ГЛАВА 5. СТРАТЕГИЯ УПРАВЛЕНИЯ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИЕЙ И РЕЗУЛЬТАТЫ ВНЕДРЕНИЯ В ПИЛОТНОЙ ДЕТСКОЙ БОЛЬНИЦЕ**

Термин «данные реальной клинической практики» (RWD) обозначает информацию, касающуюся состояния здоровья пациента и/или процессов медицинского обслуживания, собранную из разных источников. В свою очередь, «доказательства, основанные на данных реальной клинической практики» (RWE) можно определить как клинические доказательства, касающиеся применения лекарственного препарата и его потенциальной пользы или риска, основанные на сборе и анализе данных из реальной практики. В данном пилотном проекте была проведена оценка данных из реальной клинической практики с использованием существующих традиционных инструментов управления, а также предложены новые методы для оптимизации применения антимикробных препаратов в многопрофильных детских больницах с акцентом на рациональность и безопасность. Внедрение новых подходов к управлению антимикробной терапией имеет важное значение для дальнейшего развития системы управления и оценки медицинских технологий, что позволит расширить клинико-фармакологические инструменты для организаторов здравоохранения и клинических фармакологов.

### **5.1. Клинико-фармакологические инструменты управления антимикробной терапией в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»**

В рутинной клинической практике врача-клинического фармаколога в многопрофильных больницах применяются клинико-фармакологические инструменты: АВС/ven анализ, частотный анализ, так же клинический фармаколог анализирует результаты микробиологического мониторинга бактериальной флоры и на его основе формирует локальные протоколы для антимикробной терапии нозокомиальных инфекций. Инструменты, позволяющие в стационарных условиях оптимизировать процесс принятия решений о рациональности антимикробной

терапии в части планирования и реализации потребности в антибиотиках на основе клинических рекомендаций в настоящее время не разработаны.

В рамках пилотного проекта мы разработали нормативные документы МО, которые обеспечивают переход от традиционных методов к новым подходам в течение трех лет (с 2019 по 2021 годы) для оптимизации клинической практики применения антимикробной терапии, основываясь на российских клинических рекомендациях. Включенный перечень приказов МО в рамках реализации пилотного проекта:

ПРИКАЗЫ 2020г.

№ 75/10 от 11.02.2020г. «Изменение к приказу о порядке назначения и выписывания лекарственных препаратов в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»»; № 136/10 от 02.03.2020 «Изменение к приказу о порядке назначения и выписывания лекарственных препаратов в ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ»»; № 177/10 от 25.03.2020г «Об утверждении локального протокола эмпирической антимикробной терапии в ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ»»; №226/10 от 22.04.2020 «О создании неснижаемого запаса лекарственных препаратов для оказания экстренной и неотложной помощи в АИР ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ»»; № 248/10 от 30.04.2020г. «О программе мониторинга безопасности лекарственных препаратов в ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ»»; № 251/10 «О совершенствовании оказания помощи детям с острым нарушением мозгового кровообращения в острейший период, проведение тромболиза в ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ»»;

№ 266/10 «О временном порядке назначения и выписывания препарата гепарин в ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ до выхода отменяющего его приказа;

№ 441/10 «О внесении изменений в приказ по фармаконадзору и представлению сведений о нежелательных реакциях на лекарственные препараты для лечения инфекций и при применении незарегистрированных в РФ лекарственных препаратов в ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ»»; № 466/10 «Об утверждении локального протокола режим дозирования антимикробных препаратов для новорожденных и младенцев до 60 дневного возраста»; № 664/10 «О дальнейшем совершенствовании работы по фармаконадзору и

предоставление сведений о нежелательных реакциях и отсутствие ожидаемого терапевтического эффекта на лекарственные препараты»; № 665/10 «О порядке назначения и выписывания лекарственных препаратов в ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ»»; № 666/10 «О перечне медикаментов, подлежащих предметно-количественному учету в аптеке и отделениях, в ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ на 2020 год»; № 678/10 «О внесении изменений в приказ ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ №207/10 от 06.04.2020г. О создании врачебной комиссии и подкомиссии»;

№ 679/10 «О внесении изменений в приказ №665/10 от 24.12.2019 г. О порядке назначения и выписывания лекарственных препаратов»; № 710/10 «О создании неубывающего запаса дорогостоящих лекарственных препаратов на праздничные дни с 01.01.2021г по 10.01.2021г»; Распоряжение №27/14 «О проведении аудита клинической практики надлежащей обоснованности показаний к фармакотерапии и выбора способов сосудистой катетеризации при принятии решения о ее использовании в отделениях стационара».

#### ПРИКАЗЫ 2021г.

№679/10 «О внесении изменений в приказ №665/10 от 24.12.2019 г. О порядке назначения и выписывания лекарственных препаратов»; № 24/10 «О порядке назначения и выписывания лекарственных препаратов, в том числе подлежащих учету и контролю в ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ на 2021г.»; № 27/10 «О создании неубывающего запаса лекарственных препаратов для оказания экстренной и неотложной помощи в отделениях ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ»; № 25/10 «О порядке оформления назначений лекарственных препаратов в ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ на 2021г.»; № 122/10 «Об утверждении протокола применения антибиотиков для периоперационной и постэкспозиционной антибиотикопрофилактики для пациентов I и II типа в ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ»; № 04/14 «О проведении аудита клинической практики надлежащего применения антимикробных препаратов в ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ»; № 23/10 «О перечне лекарственных препаратов, подлежащих предметно-количественному учету 2021г.»; Распоряжение №12/14 «О подготовке годовой заявки на потребность в лекарственных препаратах на 2022г. по различным источникам

финансирования»; № 57/10 «Об утверждении формулярного перечня лекарственных препаратов на 2020 год в ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ»; № 855/10 «О порядке назначения и выписывания лекарственных препаратов при оказании первичной специализированной медицинской помощи в ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ».

Этапы внедрения новых подходов к управлению антимикробной терапией (АМТ) в детской больнице ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» представлены в таблице. Оценка медицинской технологии применения антимикробных препаратов была реализована в три этапа (таб. 19):

I этап: Подготовительный (2019 год) - на этом этапе обеспечивалось получение данных с использованием рутинных клинико-фармакологических инструментов. Целью было оценить медицинскую технологию применения антимикробной терапии в детской больнице с точки зрения клинической практики и безопасности, используя как количественные, так и качественные методы. Оценка клинической практики применения антибиотиков с использованием количественных методов показала, что определить рациональность лечения не представляется возможным. В то же время качественная оценка, основанная на экспертизе историй болезни, оказалась трудоемкой и имела ограничения, что затрудняло сравнительный анализ однотипных нозологий в педиатрическом профиле. Оценка безопасности применения антибиотиков методом спонтанных сообщений осуществляется через пассивную регистрацию данных. Активный метод выявления потенциальных проблем возможен лишь в рамках консультативного сопровождения фармакотерапии.

II этап 2020 год - адаптация существующих новых подходов и методов оценки клинической практики и безопасности применения антибиотиков. На этапе внедрения проведена адаптация DDD-анализа, метода AWaRe с категоризацией по критериям ВОЗ, показаны недостатки и необходимость адаптации под Российские клинические рекомендации в сочетании с внедрением адаптированного для детей метода точечной оценки распространенности использования антибиотиков (так называемый метод «Global PPS»). Внедрен комплексный подход к оценке

безопасности на всех этапах оказания стационарной помощи, в том числе у детей в критических состояниях, с применением Global – GGT триггеров ЛИЗ в проспективном наблюдательном протоколе.

Таблица 3 - Этапы внедрения клинико-фармакологических инструментов для управления антимикробной терапией в пилотной больнице.

Годы	Клиническая практика		Безопасность	
	количественный	качественный	пассивная регистрация	активные методы выявления
2019	DDD-анализ	Экспертиза историй болезни	Классический метод спонтанных сообщений	Консультативное сопровождение фармакотерапии
оценка 2019г.	легко применить, но нет оценки рациональности	трудоемкий метод, нет возможности сравнительной оценки	опоздание с принятием клинических решений, только вне АИР	своевременная коррекция, подходит для АИР, но нет возможности сравнительной оценки
2020	AWaRe по ВОЗ	Global PPS (по ВОЗ)	Классический метод спонтанных сообщений	Консультативное сопровождение фармакотерапии на основе Global – GGT, определены триггеры ЛИЗ
оценка 2020г.	легко применить, имеется оценка рациональности, но количественная оценка тоже значима	легко применить, имеется оценка рациональности сравнительной оценки	Ограничения для применения в условиях АИР (сообщения единичные)	подходит для АИР, сравнительная оценка и быстрое принятие клинических решений
2021	DDD-анализ + AWaRe по ВОЗ	Global PPS (по ВОЗ) + категоризация AWaRe на основе клинических рекомендаций	Классический метод спонтанных сообщений	Консультативное сопровождение фармакотерапии с применением Global – GGT триггерами ЛИЗ (+фармакогеномика)
оценка 2021г.	Комплексный подход позволяет оценивать достаточности и рациональность (Инструменты оценки качества клинической практики)		Комплексный подход позволяет оценивать безопасность на всех этапах оказания стационарной помощи, в том числе у детей в критических состояниях (Инструменты оценки безопасности клинической практики)	

III этап 2021 год - проведена комплексная оценка достаточности и рациональности использования антибиотиков на основе новых клинико-фармакологических инструментов - DDD-анализа, метода AWaRe с адаптацией категоризации на основе Российских клинических рекомендаций в сочетании с внедрением метода точечной оценки распространенности использования антибиотиков. Комплексный подход к оценке безопасности на всех этапах оказания стационарной помощи, в том числе у детей в критических состояниях, в сочетании с методами фармакогеномики, позволили сформировать новый подход и показали его преимущества в улучшении клинической практики и безопасности применения антибиотиков как методики управления антимикробной терапией в детской больнице. Мы разработали обновленную систему оценочных процедур для медицинской технологии, направленную на улучшение клинической практики и безопасности антимикробной терапии в детской больнице, как показано на рис. 27.



Рисунок 27. Управление антимикробной терапией в детской больнице

Таким образом, традиционный метод пассивной регистрации НР, ассоциированной с антибиотиками, как технология оценки безопасности антибиотиков применима для многопрофильных детских больниц, но не вполне

удовлетворяет потребности уязвимых пациентов в критических состояниях. Предложенные нами обновленные клинико-фармакологические инструменты позволяют перейти от традиционных к новым подходам для оптимизации клинической практики и оценки безопасности использования антибиотиков у детей в многопрофильном детской больнице.

## **5.2. Микробиологический мониторинг нозокомиальных инфекций. Стратегия внедрения в протоколы стартовой эмпирической антимикробной терапии у детей по профилю «педиатрия».**

По данным многоцентровых международных исследований, адекватная антибиотикотерапия достоверно влияет на результаты лечения пациентов, снижая уровень летальности 2-2,5 раза. В формуляр включается не менее 20 антибиотиков разных групп с учётом их антимикробного спектра, относительной безопасности и стоимости. В зависимости от профильности отделений на основании клинических протоколов фармакотерапии АМП обеспечиваются аптекой МО в разных соотношениях, чтобы необходимый АМП был назначен больному ребёнку при наличии показаний немедленно. Следует выделить два направления в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» для улучшения этиологической диагностики инфекций - существующую систему микробиологического мониторинга и новый подход к точечной этиологической диагностике инфекций с применением методов синдромальной диагностики.

Внедрение системы мониторинга – это комплекс мероприятий, включающий микробиологическое исследование посевов биоматериала от пациентов АИР по показаниям: при переводе пациентов с хроническими заболеваниями из иных круглосуточных стационаров; для пациентов в отделении АИР на длительном пребывании еженедельно в установленные дни. Перечень посевов мониторинга: ректальные мазки для вновь переведенных пациентов; при ИВЛ - трахеальный аспират; все инвазивные имплантируемые устройства при замене или удалении. Биоматериал на микробиологию отбирался еженедельно; при подозрении на

инфекцию посева из локуса инфекции обязателен до введения 1-й дозы антибиотиков во всех подразделениях многопрофильного стационара.

Локальный мониторинг резистентности микроорганизмов от пациентов ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» формируется в программе «Микроб». Результаты микробиологического мониторинга ежегодно представляются на врачебной комиссии с утверждением протокола стартовой эмпирической терапии для нозокомиальных инфекций различных локализаций, в том числе у пациентов в критических состояниях по профилю «педиатрия». Формуляр антибиотиков интерпретируется клиническими фармакологами и создается на основе полученных результатов в программе «Микроб» с учетом рекомендаций Программы SKAT (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи 2019.

В ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» с 2020 года ежегодно обновляется протокол стартовой эмпирической антимикробной терапии. Этот протокол основывается на данных, собранных за предыдущий год, с использованием полной выборки локального микробиологического мониторинга, и предполагает постоянное совершенствование по мере накопления информации о антибиотикорезистентности. Созданы дифференцированные режимы антимикробной терапии, которые учитывают факторы риска наличия полирезистентных патогенов у пациентов. В схемы терапии включаются антимикробные препараты (АМП) с уровнем чувствительности  $\geq 80\%$  к пяти наиболее распространённым возбудителям инфекций в данной области. В связи с изменением уровня микробной резистентности протокол антимикробной терапии подлежит пересмотру каждые 6-12 месяцев.

Факторы высокого риска выделения полирезистентных возбудителей:

- антибактериальная терапия в течение предшествующих 90 дней до госпитализации;
- высокая распространённость антимикробной резистентности у основных возбудителей во внебольничных условиях или в конкурентных отделениях стационаров;

- госпитализация на 2 и более дней за предшествующие 90 дней;
- пребывание в домах длительного ухода (для детей-инвалидов и детских домах, в паллиативном профиле);
- проведение инфузионной терапии на дому;
- хронический диализ в течение предшествующих 30 дней;
- лечение ран в домашних условиях;
- наличие члена семьи с заболеванием, вызванным полирезистентными возбудителем;
- наличие иммунодефицитного состояния и/или иммуносупрессивная терапия.

Традиционно ротацией антибиотиков в стационаре принято называть периодическую замену одной группы препаратов на другую, базирующуюся на данных микробиологического мониторинга в стационаре. При осуществлении ротации руководствуются следующим методом – при повышении суммарной резистентности грамотрицательных микробов к основным Лечебным антибиотикам на 50% и более – препарат выводится из обращения сроком от 6 месяца до 1 года в данном АиР и в отделениях, куда переводится пациент после пребывания в данном АиР.

Рассматривается целесообразность ротации и антибиотики-кандидаты для плановой ротации с кратностью 1 раз в 12 месяцев на основе результатов локального микробиологического мониторинга для каждого профиля отдельно, в том числе для педиатрического. Внеплановая ротация не требовалась. Принцип формирования формулярного списка антибиотиков на каждый последующий год рассмотрен на примере 2021г.

На рис. 28 представлен удельный вес микрофлоры у пациентов в отделении АиР по профилю «педиатрия» за 2021 год. Удельный вес грамположительных микроорганизмов составил 57%, грамотрицательных – 22%, неферментирующих грамотрицательных бактерий (НФГОМ) – 15%, из которых *P. aeruginosae* составил 10%.

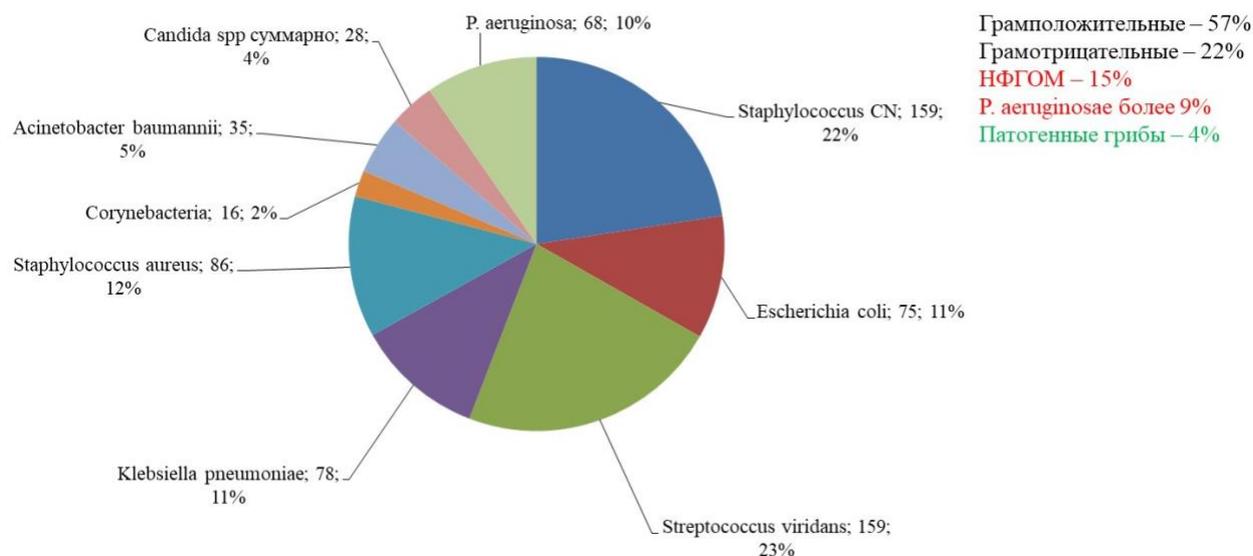


Рисунок 28. Удельный вес ведущей микрофлоры по профилю «педиатрия» на примере 2021 г., % (коллекция микроорганизмов 1128 штаммов)

Удельный вес патогенных грибов составил 4%. Значительная доля НФГОМ, особенно *P. aeruginosae*, подчеркивает необходимость включения антибиотиков с антисинегнойной активностью в терапевтические протоколы для данного профиля.

На рис. 29 показан основной показатель, определяющий выбор группы антибиотиков для протокола стартовой эмпирической терапии пациентов с нозокомиальными инфекциями в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» - «суммарная резистентность грамотрицательных микробов».

Как следует из представленных на рисунке данных, резистентность к антибиотикам, выделенным красным (цефепим и цефтриаксон), превышает 80%, что свидетельствует о необходимости ограничить их применение в АИР для пациентов по профилю «педиатрия» до получения новых данных о снижении резистентности в течение 6-12 месяцев. Суммарная резистентность грамотрицательных микробов менее 20% означает, что лекарственный препарат включается в основной перечень антибиотиков для стартовой эмпирической антимикробной терапии в АИР для пациентов по профилю «педиатрия» и для всех отделений, по профилю, куда переводится для продолжения лечения (рис. 30).

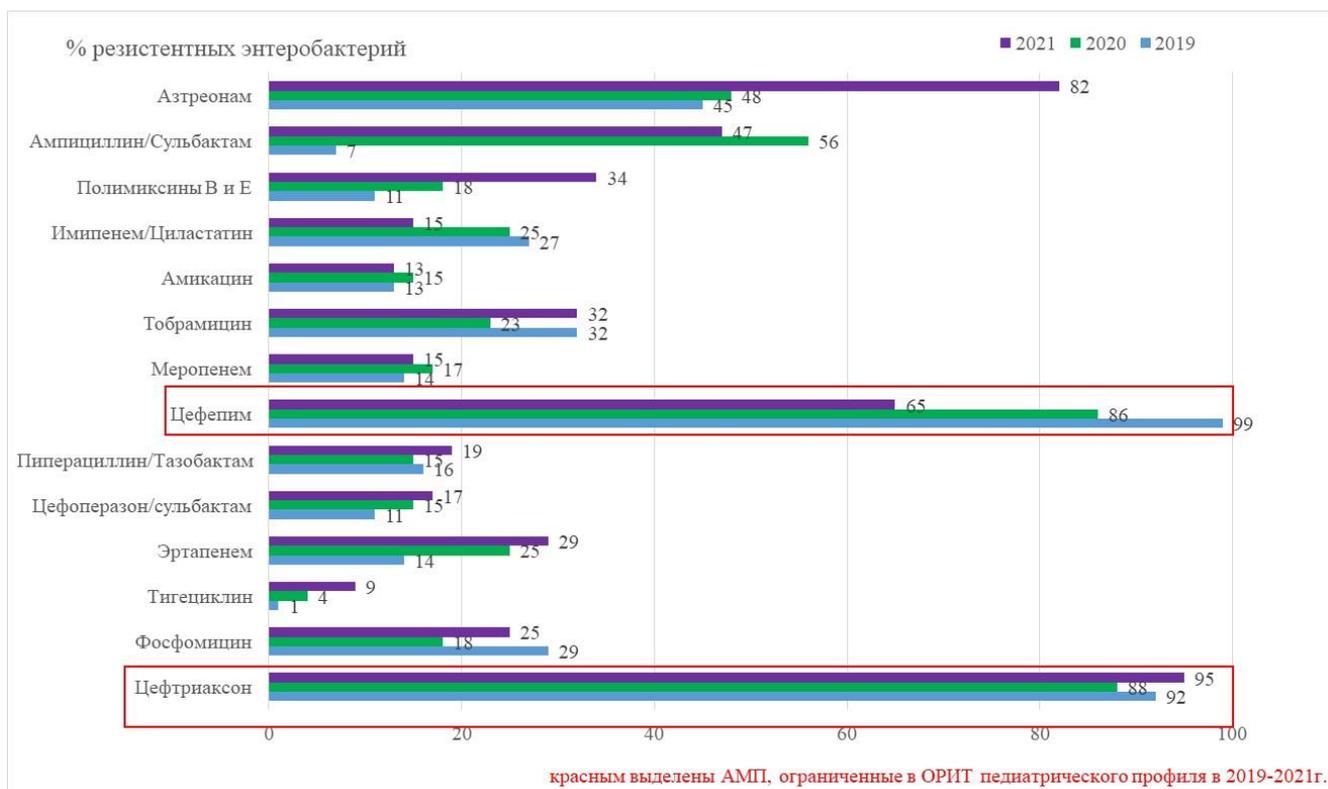


Рисунок 29. Сравнительные результаты микробиологического мониторинга в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» за 2019-2021гг.,%

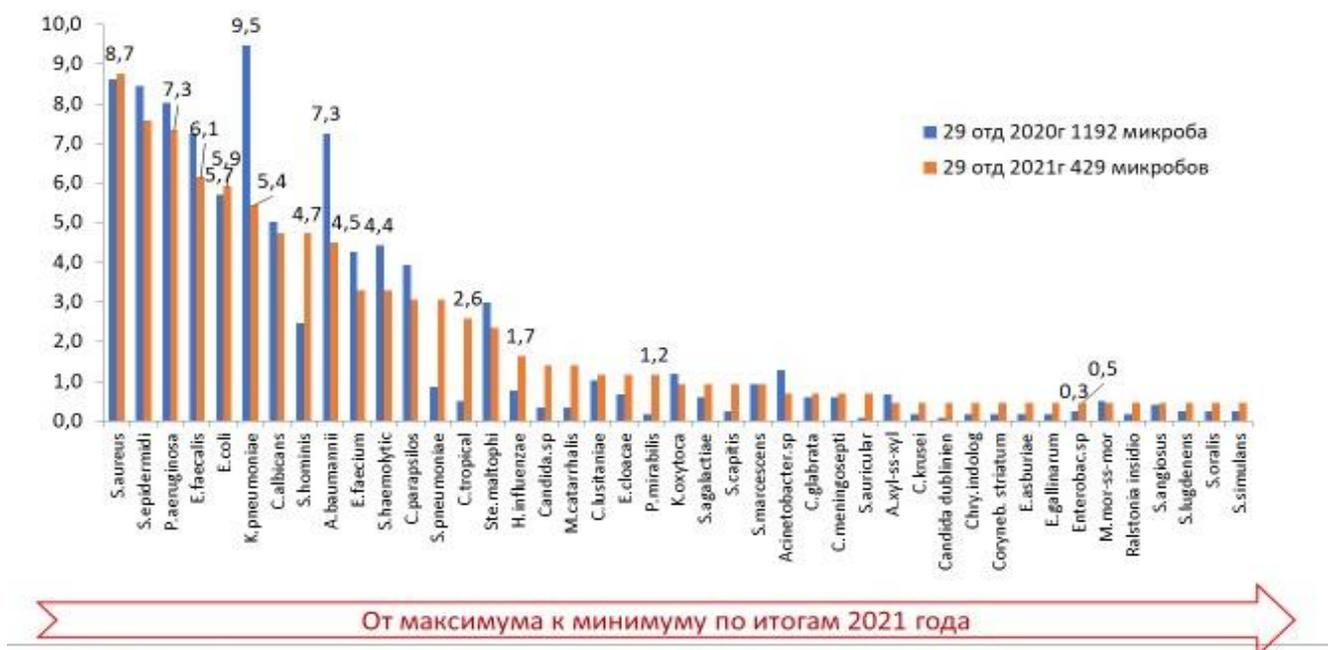


Рисунок 30. Удельный вес микробов в педиатрическом отделении AiP в 2020-2021гг. по результатам микробиологического мониторинга биоматериала из стерильных локусов, %

Как представлено на рис. 30 – суммарная резистентность грамотрицательных микробов менее 20% отмечена для антибиотиков: пиперациллина тазобактама, цефоперазона сульбактама, меропенема, тигециклина, амикацина и в 2021г. для полимиксина (в 2020-2019гг показатель был выше 20%), поэтому данные антибиотиков включены в протокол стартовой эмпирической антимикробной терапии.

Суммарная резистентность грамотрицательных микробов от 20% до 80% позволяет оставить антибиотики как препараты для лечения нозокомиальных инфекций с установленной чувствительностью микроба, как представлено на рисунке – суммарная резистентность грамотрицательных микробов от 20% до 80% в 2021г. к АМП: азтреонам, имипенем циластатин, тобрамицин, эртапенем, фосфомицин.

Стратегия проведения ротации антибиотиков в стационаре с 2020г. по клиническим рекомендациям СКАТ в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» заключается в планировании эмпирической антибактериальной терапии для отделений по профилю «педиатрия».

Для отделений педиатрического профиля учитывается значимость этиологической роли энтеробактерий, НФГОМ (синегнойной палочки и ацинетобактерий), устойчивых к карбапенемам, к наиболее , вной тенденции последних лет следует отнести появление устойчивости к карбапенемам, связанной с продукцией различных карбапенемаз (NDM-типа, VIM-типа, OXA-48-типа, KPC-типа).

В ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» проводится динамическая оценка индекса лекарственной устойчивости для стерильных локусов биоматериала от пациентов за предшествующий год и определяется динамика. Как представлено на рис. 31, для ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» в 2021г. по данным мониторинга стерильных локусов основным направлением роста индекса лекарственной устойчивости для определенных микробов был отмечен для НФГОМ: для *A. baumannii* на фоне

снижения удельного веса в структуре с 7% до 4,5%, отмечен значительный рост индекса лекарственной устойчивости (с 0,25 в 2020г. до 0,43 в 2021г.).

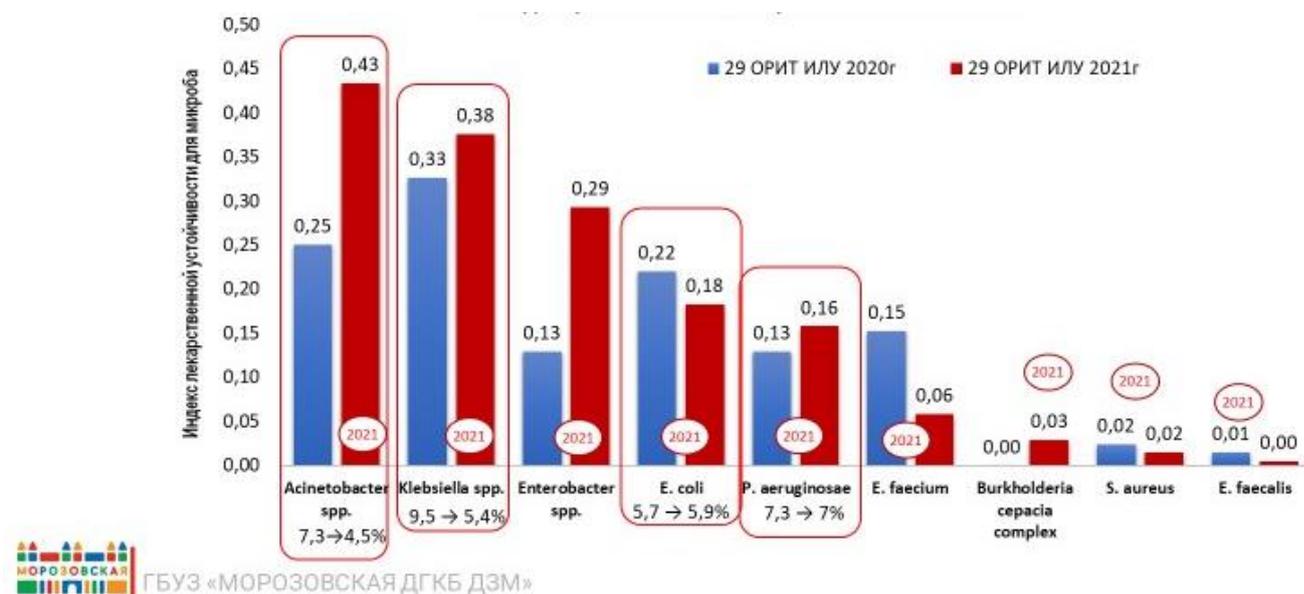


Рисунок 31. Индекс лекарственной устойчивости ко всем антибиотикам для лечения инфекций, вызванных определенным микробом в педиатрической АиР в сравнении 2020-2021гг. (СКАТ 2019)

*Примечание:* результаты представлены для наиболее часто выделяемых микробов по удельному весу в %.

Для *Klebsiella spp.* на фоне снижения удельного веса в структуре с 9,5% до 5,4%, отмечена стабилизация индекса лекарственной устойчивости (с 0,33 в 2020г. до 0,38 в 2021г.), для *P. aeruginosae* удельный вес в структуре в пределах 7%, но тенденция к нарастанию индекса лекарственной устойчивости (с 0,13 в 2020г. до 0,16 в 2021г.), для *A. baumannii* на фоне снижения удельного веса в структуре с 7% до 4,5%, отмечен значительный рост индекса лекарственной устойчивости (с 0,25 в 2020г. до 0,43 в 2021г.), для *E. coli* на фоне стабилизации удельного веса в структуре с 5,7% до 5,7%, отмечена так же стабилизация индекса лекарственной устойчивости (с 0,22 в 2020г. до 0,18 в 2021г.), иные микроорганизмы представлены в структуре с низким удельным весом имели невысокую значимость для индекса лекарственной устойчивости и не учитывались при оценке на

соответствующий период при формировании протокола стартовой эмпирической антимикробной терапии.

Таким образом, с 2020 года в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» на основании данных локального микробиологического мониторинга создан формуляр антибиотиков для лечения нозокомиальных инфекций в отделении АИР для педиатрических пациентов и для всех отделений, куда детей переводят для продолжения терапии. Формулярный перечень антибиотиков составлен с учетом суммарной резистентности грамотрицательных микробов и индекса лекарственной устойчивости, основываясь на результатах микробиологических исследований биоматериала за предыдущий год в отделении АиР.

Мониторинг и контроль резистентности для определенных микроорганизмов, включая расчет индекса лекарственной устойчивости на основе образцов из стерильных участков, показал, что для *A. baumannii* в 2021 году, несмотря на снижение удельного веса в структуре с 7% до 4,5%, наблюдается значительное увеличение индекса лекарственной устойчивости — с 0,25 в 2020 году до 0,43 в 2021 году.

Таким образом, показатели, такие как «удельный вес микробов», «индекс лекарственной устойчивости» и «суммарная резистентность грамотрицательных микробов», имеют ключевое значение для формирования протокола стартовой эмпирической антимикробной терапии на каждый календарный год, особенно по профилю «педиатрия» и для всех отделений, куда поступают дети для дальнейшего лечения.

### **5.3. Синдромальная этиологическая диагностика инфекций. Стратегия внедрения для оптимизации стартовой эмпирической антимикробной терапии у детей**

Управление диагностикой включает эффективное использование лабораторных тестов для оптимизации терапии пациента, что способствует улучшению клинических результатов и снижению распространения устойчивости

к противомикробным препаратам. Этот процесс требует тесного сотрудничества между клиническими лабораториями, фармацевтами и врачами-инфекционистами для назначения необходимых тестов и оперативного преобразования диагностической информации в соответствующие лечебные мероприятия.

Согласно данным, представленным на рис. 32, начиная с 2019 года, в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» для детей помимо традиционных методов диагностики стали доступны синдромальные этиологические тесты с использованием ПЦР. В 2019 году было проведено 38 исследований, в 2020 году количество ПЦР тестов увеличилось до 129, а в 2021 году было выполнено 63 теста панелями для синдромальной диагностики. Результативность метода ПЦР для диагностики внебольничных патогенов у детей в 2019-2021 гг. составила от 5,3% до 5,6%, в части детекции микроорганизмов. ПЦР методом значительно превосходил традиционные культуральные методы диагностики, удельный вес положительных результатов (результативность) была значительно ниже и составляла в 2019-2021 гг. по профилю «педиатрия» 0,03-0,09%.

В рутинной клинической практике временной фактор детекции микроорганизма является одним из важнейших при оценке подходов к фармакотерапии, наряду со значимостью этиологической дифференциации микроба при различных нозологических формах.

В рамках проспективного пилотного проекта в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» был внедрен синдромальный подход к диагностике респираторных инфекций у детей. На примере 40 пациентов с синдромом дыхательной недостаточности все они были госпитализированы в экстренном порядке. Большинство из них - 27 пациентов (67,5%) - были доставлены с помощью медицинской эвакуации, в то время как 13 пациентов (32,5%) прибыли самостоятельно. При поступлении к пациентам чаще всего фиксировались следующие жалобы: кашель у 31 пациента (77,5%), лихорадка  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$  у 29 пациентов (72,5%), одышка или затрудненное дыхание у 19 пациентов (47,5%), а также заложенность носа у 11 пациентов (27,5%).

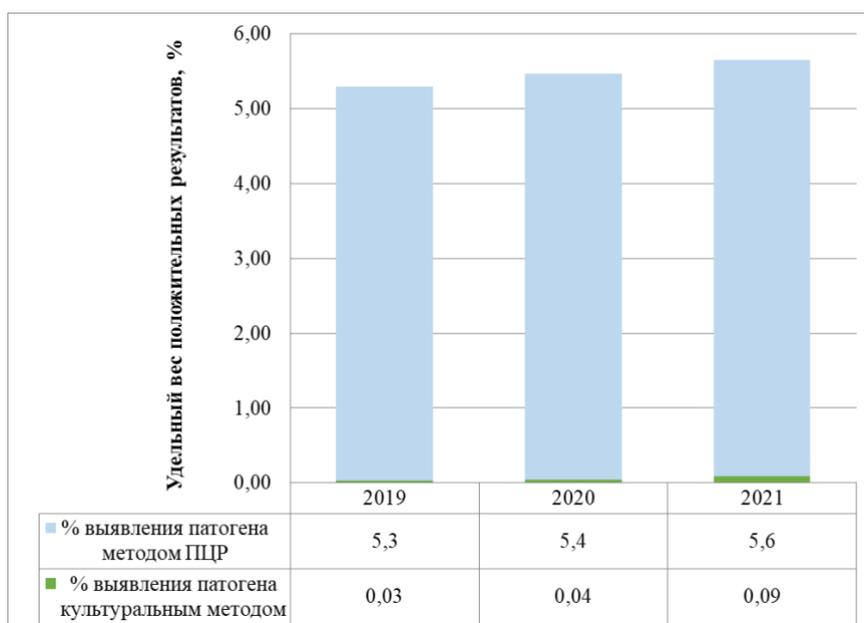


Рисунок 32. Показатели охвата традиционными культуральными и ПЦР методами диагностики этиологии инфекций у детей в 2019-2021гг.,%

Характеристика пациентов представлена в таб. 4. Проведен сравнительный анализ результативности стандартной ПЦР диагностики и респираторной панели (РП) BioFire FilmArray у 40 пациентов. Пациенты женского пола составили 57,5 % (n=23), мужского пола – 42,5% (n=17). Медиана возраста 1,9 лет (0,7-2,6). Минимальный возраст составил 0,1 года, а максимальный 4,8 лет.

Таблица 4 - Характеристики пациентов при поступлении в стационар.

Возраст (года) median, IQR	1,9 (0,6-2,6)
Пол (женский), % (n)	57,5% (24)
Пол (мужской), % (n)	42,5% (17)
Диагноз при поступлении:	
Острый обструктивный бронхит, %(n)	47,5% (19)
Острый бронхиолит, %(n)	10% (4)
Пневмония, %(n)	20% (8)
Острая респираторная инфекция*	12,5% (5)
Другое**	10 % (4)
Дыхательная недостаточность, % (n)	60% (24)
SaO <sub>2</sub> ,% (median, IQR)	94,5% (91,8-98)

Примечание: \* - включая 1 случай гриппа В.

\*\* - БЛД, фебрильные судороги, эпилепсия, кистозный фиброз.

Стандартная ПЦР-диагностика выявила патоген у 47,5% пациентов (n=19), в то время как система BioFire FilmArray обнаружила его у 55% пациентов (n=22) при тестировании McNemar  $p=0,405$ , что свидетельствует об отсутствии достоверных различий. Медиана уровня насыщения кислородом кровью при поступлении у 40 пациентов составила 94,5%, колеблясь от минимальных значений 83% до максимальных 99%. Биоматериал от пациентов был собран в 12,5% случаев (n=5) из назофарингеального мазка в приемном отделении, в 12,5% (n=5) — в отделении АИР, а в 75% случаев (n=30) — в профильных отделениях: пульмонологическом, инфекционном и педиатрическом.

Таблица 5 - Характеристика маркеров воспаления и парциального напряжения кислорода на момент госпитализации с проявлениями дыхательной недостаточности.

Показатель	Возраст, годы (n=40)	СРБ, мг/л (n=38)	SpO <sub>2</sub> , % (n=40)
данные не получены	0	2	0
median, IQR	1,85 (0,1-4,8)	12,2 (0,1-189)	94,5 (83-99)
Шапиро – Вилк W	0,894	0,624	0,915
Шапиро – Вилк p	<0,001	< 0,001	<0,005
25-й перцентиль	0,675	3,42	91,8
50-й перцентиль	1,85	12,4	94,5
75-й перцентиль	2,63	29,9	98

Стандартные методы диагностики включали следующие тесты (рис. 33): ПЦР для определения SARS-CoV-2, ПЦР для респираторных вирусов, тесты на антигены SARS-CoV-2, антигены гриппа А/В, ПЦР для определения гриппа А и В, а также анализ антител (IgM и IgG) к *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*, и антитела (IgM и IgG) к SARS-CoV-2.

Все эти патогены включены в панель РП BioFire FilmArray, которая основывается на принципе синдромальной диагностики. Этот метод позволяет одновременно тестировать на множество патогенов, вызывающих респираторные инфекции, и получать результаты в течение 45 минут после загрузки материала в

анализатор. При сравнении методов отмечены различия в выявлении патогенов: РП BioFire FilmArray чаще определяла риновирусы, энтеровирусы, аденовирусы и вирус парагриппа 1 типа. С помощью этой панели также был зафиксирован один случай *B. Pertussis* (рис. 33), что позволило оперативно диагностировать коклюш. В то же время стандартная ПЦР-диагностика выявила два случая бокавируса, которые не включены в список патогенов, обнаруживаемых с помощью РП BioFire FilmArray.

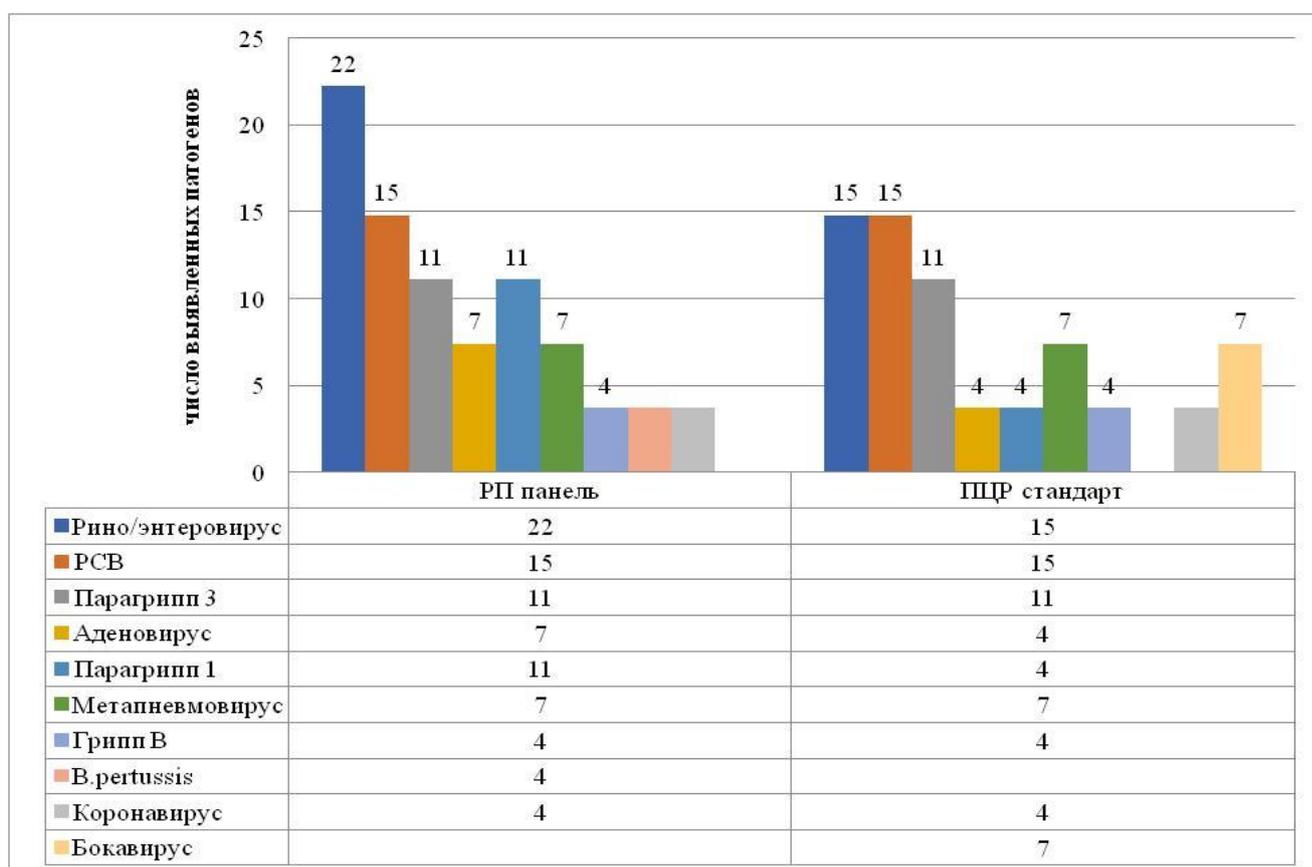


Рисунок 33. Сравнительный анализ спектра выделенных патогенов из дыхательных путей у 40 пациентов при применении разных методик ПЦР-диагностики, абс.

*Примечание:* РП панель - BioFire FilmArray, стандартная ПЦР

Как представлено на рис. 34, антимикробная терапия была назначена 19 пациентам (47,5%). Медиана продолжительности лечения составила 6 дней (IQR 1-21). Установка внутривенного катетера для инфузии антимикробных препаратов

потребовалась 13 пациентам (68%) из числа тех, кому была назначена антимикробная терапия.

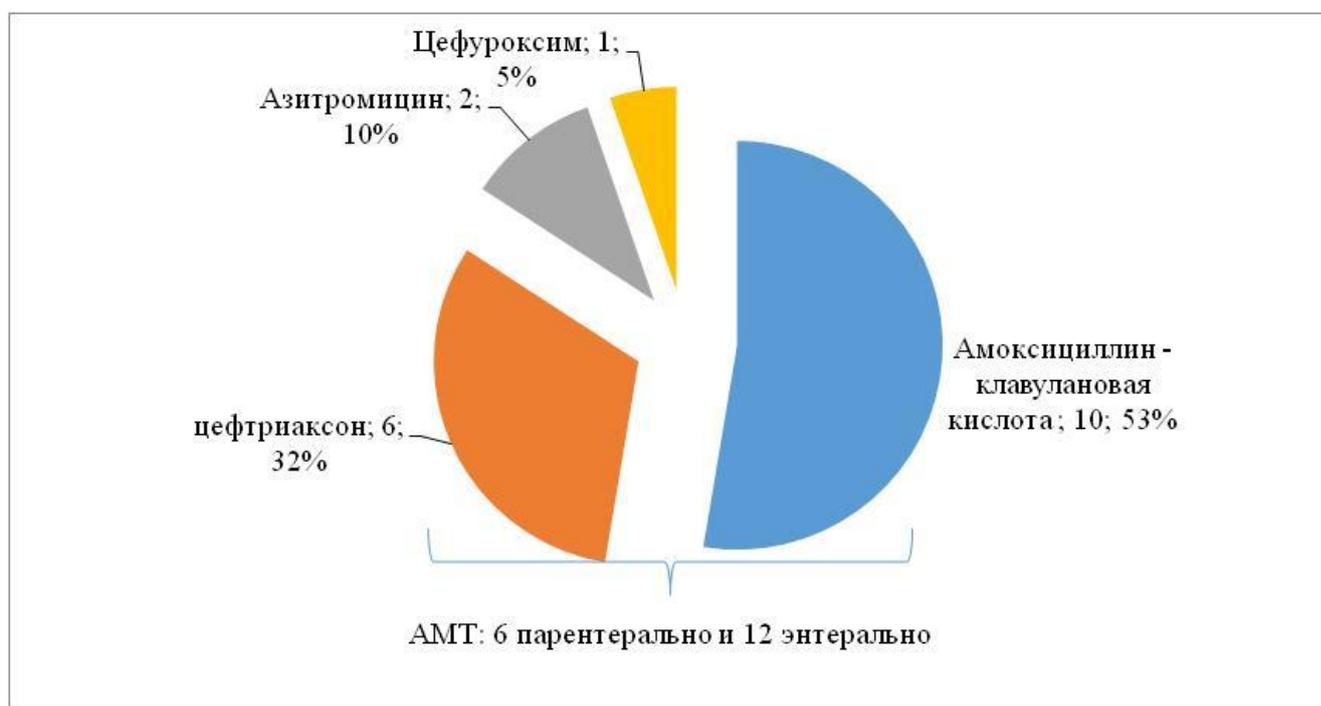


Рисунок 34. Спектр антибиотиков, назначенных 19 из 40 пациентов, госпитализированных с клиническими проявлениями дыхательной недостаточности, %

Основным препаратом выбора стал амоксициллин с клавуланатом в пероральной форме. Один пациент с диагностированным гриппом В получил терапию Осельтамивиром, начатую в первые 24 часа после поступления. У троих пациентов антибиотики были отменены в течение суток на основании результатов детекции вирусов. Среднее время от взятия назофарингеального мазка до получения результата для врача составило  $3,13 \pm 1,69$  часа при использовании синдромальной панели BioFire FilmArray, в то время как стандартная ПЦР диагностика на респираторные вирусы заняла в среднем  $28,4 \pm 21,07$  часа ( $p < 0,001$ ). Среднее время для ПЦР-исследования на SARS-CoV-2 составило  $7,57 \pm 3,81$  часа от момента взятия назофарингеального мазка до получения результата врачом, при этом все результаты оказались отрицательными. ПЦР-диагностика выполнялась в

лечебном учреждении по ускоренному протоколу 24/7. Среди детей, у которых были взяты пробы на антитела к SARS-CoV-2, у 68% (n=21) были положительные результаты на IgG. Среднее время, затраченное на диагностику респираторных инфекций с использованием стандартных методов, составило  $54,2 \pm 28,7$  часа. В то же время, при использовании синдромальной панели BioFire FilmArray, среднее время диагностики составило  $3,13 \pm 1,69$  часа, что значительно меньше по сравнению со стандартными методами ( $p < 0,001$ ).

В данной главе представлен опыт ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» по переходу от традиционного к синдромальному подходу в диагностике. Использование классических и новых методов, включая разные варианты синдромальной ПЦР с панелями, направлено на снижение назначения антибиотиков у детей при этиологической диагностике нозокомиальных и внебольничных инфекций. Результативность синдромальной ПЦР для диагностики внебольничных патогенов у детей в 2019-2021 годах составила от 5,3% до 5,6%. Этот метод значительно превосходил традиционные культуральные методы диагностики, которые показывали значительно более низкий удельный вес положительных результатов, равный 0,03-0,09% по профилю «педиатрия» за тот же период.

Был проведён анализ, который оценил влияние внедрения методов ускоренной диагностики с использованием ПЦР-панелей для синдромальной диагностики на рациональность применения антибиотиков при внебольничных инфекциях у детей. В исследовании сформированы две группы: первая группа наблюдения (40 пациентов), участвующих в проспективном наблюдении «после внедрения синдромальной ПЦР», и вторая группа сравнения (40 пациентов) с историческим контролем «до внедрения синдромальной ПЦР». Демографические характеристики обеих групп представлены в таб. 6. В первой группе наблюдения 19 пациентов (47,5%) получили стартовую эмпирическую антимикробную терапию, при этом медиана уровня С-реактивного белка (СРБ) составила 36,1 мг/л (диапазон 2-189 мг/л). В то же время, во второй группе с историческим контролем

уровень СРБ составил 16,4 мг/л (диапазон 1,2-78 мг/л), что позволяет сделать вывод о статистически значимой разнице между группами ( $p < 0,05$ ).

Таблица 6 - Характеристика пациентов в группах наблюдения, антибактериальной терапии и продолжительности госпитализации

Показатели	1 группа «проспективное наблюдение после внедрения синдромальной ПЦР», (n=40)	2 группа «исторический контроль до внедрения синдромальной ПЦР», (n=40)	P- value
Возраст (года), медиана	1,9 (0,7-2,6)	1,3 (0,6-2,4)	0,248
Пол (девочки), % (n) (мальчики), % (n)	57,5% (23) 42,5% (17)	1,3 (0,6-2,4) 47,5% (19)	0,502 0,508
Длительность антибиотиков на один 1 случай в течении госпитализации, дни; медиана для n=19 в 1 группе и n=29 во 2 группе	6 (4,5-9)	6 (5-7)	0,782
С-реактивный белок, мг/л; медиана для n=38 в 1 группе и n=40 во 2 группе	36,1 (189-2)	16,4 (78-1,2)	0,048
Доля пациентов с антибиотиками, %	47,5% (19)	72,5% (29)	0,039
Доля пациентов, получивших антибиотики <48 часов (%)	15,8% (3)	3,4% (1)	0,286
Продолжительность госпитализации, медиана, дни	5 (4-7,3)	6 (5-9)	0,036
Продолжительность нахождения в ОРИТ, медиана, дни	5 (3-18,5)	2,5 (2,01-3,19)	0,343

Антибиотики были назначены 13 пациентам в пероральной форме и 6 пациентам — в парентеральной. Как видно на рис. 35, амоксициллин с клавуланатом стал препаратом выбора для 10 пациентов (53%), которым была назначена пероральная форма. В течение суток, основываясь на результатах синдромальной ПЦР, антибиотик амоксициллина клавуланат был отменен у 3 пациентов из-за выявления вирусов, пациент с гриппом В получил противовирусную терапию осельтамивиром в первые 24 часа. Медиана

продолжительности антимикробной терапии составила 6 дней (диапазон от 1 до 21 дня). Установка внутривенного катетера для проведения антимикробной терапии и инфузий была необходима у 6 пациентов (32%) с пневмонией из общей группы, состоящей из 8 пациентов.

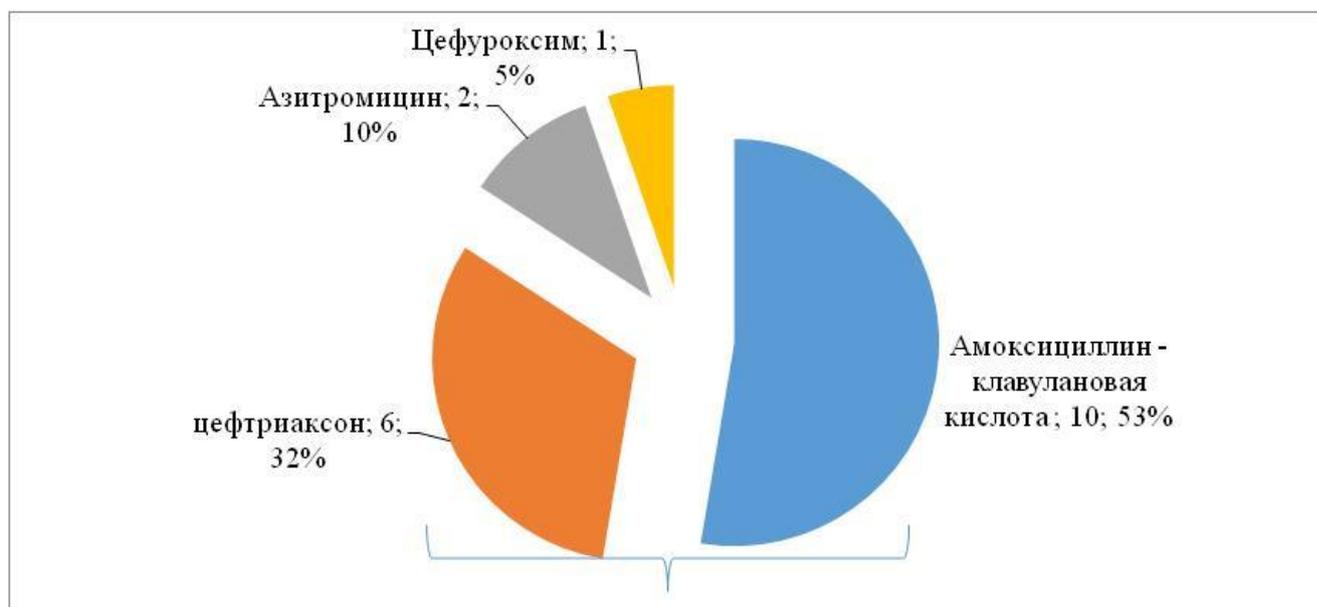


Рисунок 35. Спектр антибиотиков, назначенных 19 из 40 пациентов, госпитализированных с клиническими проявлениями дыхательной недостаточности, %

*Примечание:* 13 получили оральные лекарственные формы и 6 парентеральные антибиотики.

Длительность антибактериальной терапии была схожей между группами «до внедрения синдромальной ПЦР» и «после внедрения синдромальной ПЦР»: медиана составила 6 дней (интервал 4,5-9) в 1 группе «после внедрения синдромальной ПЦР» и 6 дней (интервал 5-7) во 2 группе «до внедрения синдромальной ПЦР» ( $p=0,782$ ). В обеих группах минимальное время приема антибиотиков составило 1 день, а максимальное — 58 дней в 1 группе (случай муковисцидоза) и 14 дней во 2 группе.

В 1 группе пациенты «после внедрения синдромальной ПЦР» реже получали антибиотики — 47,5% ( $n=19$ ), в то время как во 2 группе «до внедрения синдромальной ПЦР» этот показатель составил 72,5% ( $n=29$ ), что является статистически значимым различием ( $p=0,039$ ), как показано в таб. 6. Среди

пациентов, получивших антибиотики, в 1 группе длительность их применения менее 48 часов составила 15,8% (3 пациента), в то время как во 2 группе исторического контроля лишь 3,4% (1 пациент) смогли прекратить курс после выявления вируса. Однако разница между группами не была статистически значимой ( $p=0,286$ ). В исследовании не наблюдалось значительных отличий в длительности антибактериальной терапии между 1 и 2 группами, которая составила в среднем 6 дней. Доля пациентов, получивших короткий курс антибиотиков, также была схожей: в 1 группе — 15,8% (3 пациента) по сравнению с 3,4% (1 пациент) во 2 группе, что не достигло статистической значимости ( $p=0,286$ ). Таким образом, в данном исследовании наблюдалась статистически значимая разница только в доле пациентов, получивших одну дозу антибиотиков или короткий курс (менее 48 часов), в группе, использующей быструю мПЦР диагностику «после внедрения синдромальной ПЦР», по сравнению с 2 группой «исторический контроль до внедрения синдромальной ПЦР». В нашем исследовании, учитывая сочетанные бактериальные пневмонии и случаи пациента с муковисцидозом, экспресс-метод диагностики вирусов не сыграл решающей роли в принятии решения о прекращении антибиотикотерапии.

Результаты исследования показали, что внедрение синдромальной ПЦР-диагностики респираторных инфекций в стационаре у детей может способствовать обоснованному ограничению применения антибиотиков при внебольничных инфекциях. В первой группе «после внедрения синдромальной ПЦР» получили антибиотики только 47,5% ( $n=19$ ) детей, в то время как во второй группе сравнения с историческим контролем этот показатель составил 72,5% ( $n=29$ ), различия были статистически значимыми. Преимущества применения панели экспресс ПЦР диагностики не оказались убедительными, поэтому в дополнение к клиническим суждениям при принятии решения врачу о необходимости воздержаться от применения антибиотиков важным дополнением является результат, полученный при ПЦР диагностике любым доступным методом, применение экспресс мПЦР панели приветствуется, но не является абсолютно необходимым дополнением.

#### **5.4. Результаты внедрения системы контроля антимикробной терапии в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»**

Проведена комплексная оценка практики с использованием современных инструментов оценки качества, включая DDD-анализ и метод WHOAWaRe на основе АТС/DDD-анализа, с адаптацией перечней антибиотиков к Российским клиническим рекомендациям. В ходе анализа данных по пилотной детской больнице ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» сформулирован новый подход к категоризации антибиотиков в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями, опубликованными в 2021 году. Сравнительный анализ клинической практики применения антибиотиков у детей "до" реализации проекта в 2019 году и "после" в 2021 году показал, что потребление антибиотиков уменьшилось в 2,7 раза. Абсолютный показатель DDDs снизился с 65,99 в 2019 году до 24,34 в 2021 году на 100 п/д. Методом WHOAWaRe был проведен сравнительный анализ клинической практики применения антибиотиков у детей в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» до реализации проекта в 2019 году и после его выполнения в 2021 году. Результаты анализа представлены на рис. 32. В 2019 году доля антибиотиков категории «Доступа» составляла 29,18% (19,55 ЧДТ на 100 п/д), тогда как в 2021 году этот показатель увеличился до 34,1% (8,29 ЧДТ на 100 п/д). Антибиотики категории «Контроля» в 2019 году составляли 41,13% (27,55 ЧДТ на 100 п/д), в 2021 году их доля возросла до 60,1% (14,64 ЧДТ на 100 п/д). Важно отметить, что в 2021 году не было обнаружено «неклассифицируемых» антибиотиков по классификации ВОЗ, тогда как в 2019 году их доля составляла 25,68% (17,2 ЧДТ на 100 п/д). В 2021 году доля антибиотиков категории «Резерв» увеличилась до 5,79%, в то время как в 2019 году этот показатель составлял 2,52%. Однако по абсолютным значениям потребления, измеряемым в DDDs, объем использования в 2021 году оказался ниже: составил 1,41 ЧДТ на 100 п/д, в то время как в 2019 году он составлял 1,69 ЧДТ на 100 п/д.

Полученные результаты показывают, что в 2021 году, в отличие от 2019 года, наблюдается несоответствие в динамике потребления антибиотиков по категориям

согласно методу WHO AWaRe. Хотя процентное соотношение было изменено, объемы потребления в каждой категории значительно снизились, что свидетельствует о двухкратном уменьшении в оценках, проведенных с использованием DDD-анализа. Таким образом, категория антибиотиков «Доступа» демонстрирует незначительные изменения в процентном соотношении — 29,18% в 2019 году и 24,1% в 2021 году. Однако при оценке по методу DDD-анализа наблюдается резкое снижение их абсолютного показателя: с 19,55 ЧДТ на 100 пациента-дней в 2019 году до 8,29 ЧДТ на 100 пациента-дней в 2021 году, что соответствует снижению в два раза. Для категории антибиотиков «Контроля» также наблюдается аналогичная тенденция: процентное соотношение в 2019 году составило 41,13%, а в 2021 году увеличилось до 60,1%. Однако при оценке по методу DDD-анализа абсолютный показатель потребления снизился с 27,65 ЧДТ на 100 пациента-дней в 2019 году до 14,44 ЧДТ на 100 пациента-дней в 2021 году, что также соответствует снижению в два раза.

Результаты внедрения системы управления антимикробной терапией показывают не только улучшение соотношений потребления антибиотиков по методу AWaRe, но и количественные показатели по ЧДТ на 100 пациента-дней в DDD-анализе. В частности, наблюдается двукратное снижение потребления антибиотиков в категориях «Доступа» и «Контроля» после реализации системы управления в 2021 году. Учитывая выявленные особенности, мы провели детальный анализ количественных и качественных показателей потребления антибиотиков "до" и "после" внедрения системы управления (рис. 36).

Мы сосредоточили внимание на основных аспектах оценочных мероприятий, чтобы избежать неправильной интерпретации результатов. Как показано на рис. 37 и 38, до внедрения системы управления в медицинской организации, ампициллин сульбактам преобладал в структуре потребления аминопенициллинов по профилю «педиатрия», составив 11,44 ЧДТ на 100 п/д.

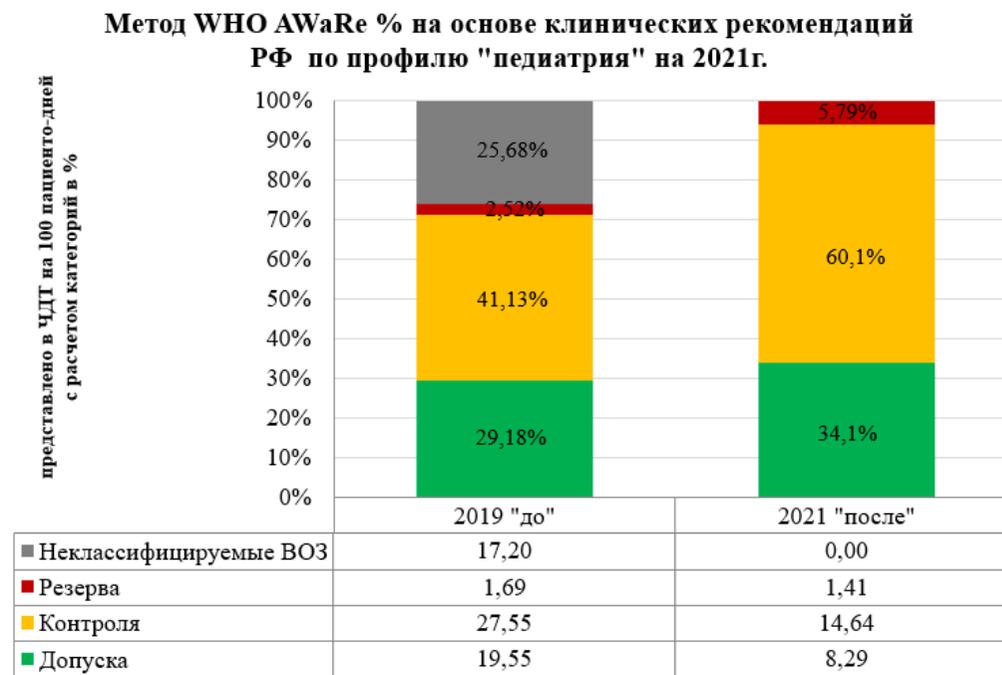
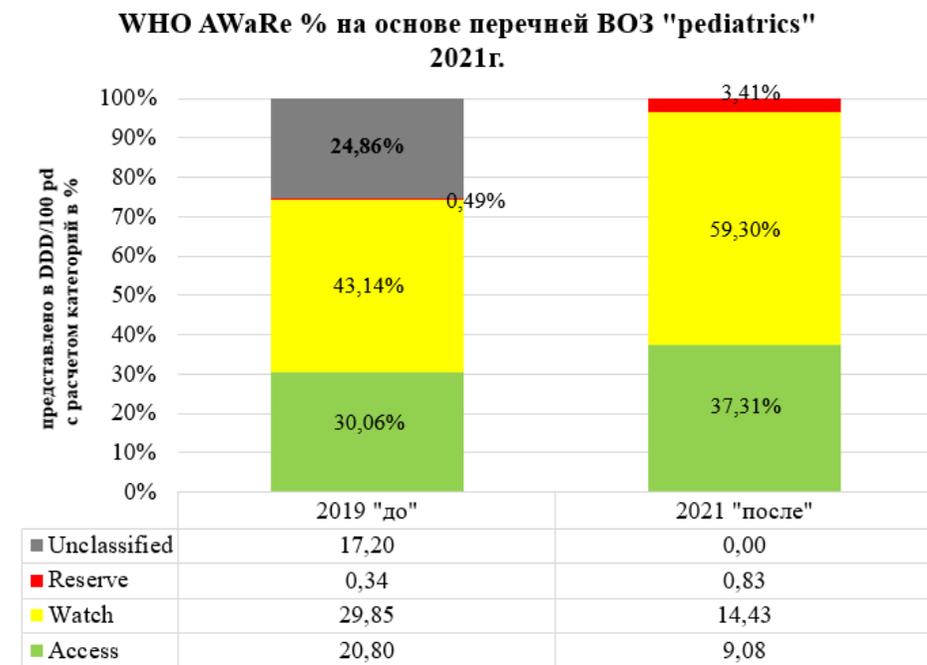


Рисунок 36. Сравнительный анализ клинической практики применения антибиотиков методом WHO AWaRe при применении разных критериев категоризации до и после внедрения системы управления антимикробной терапией в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», число дней терапии в стандартизованной суточной дозе на 100 пациенто-дней

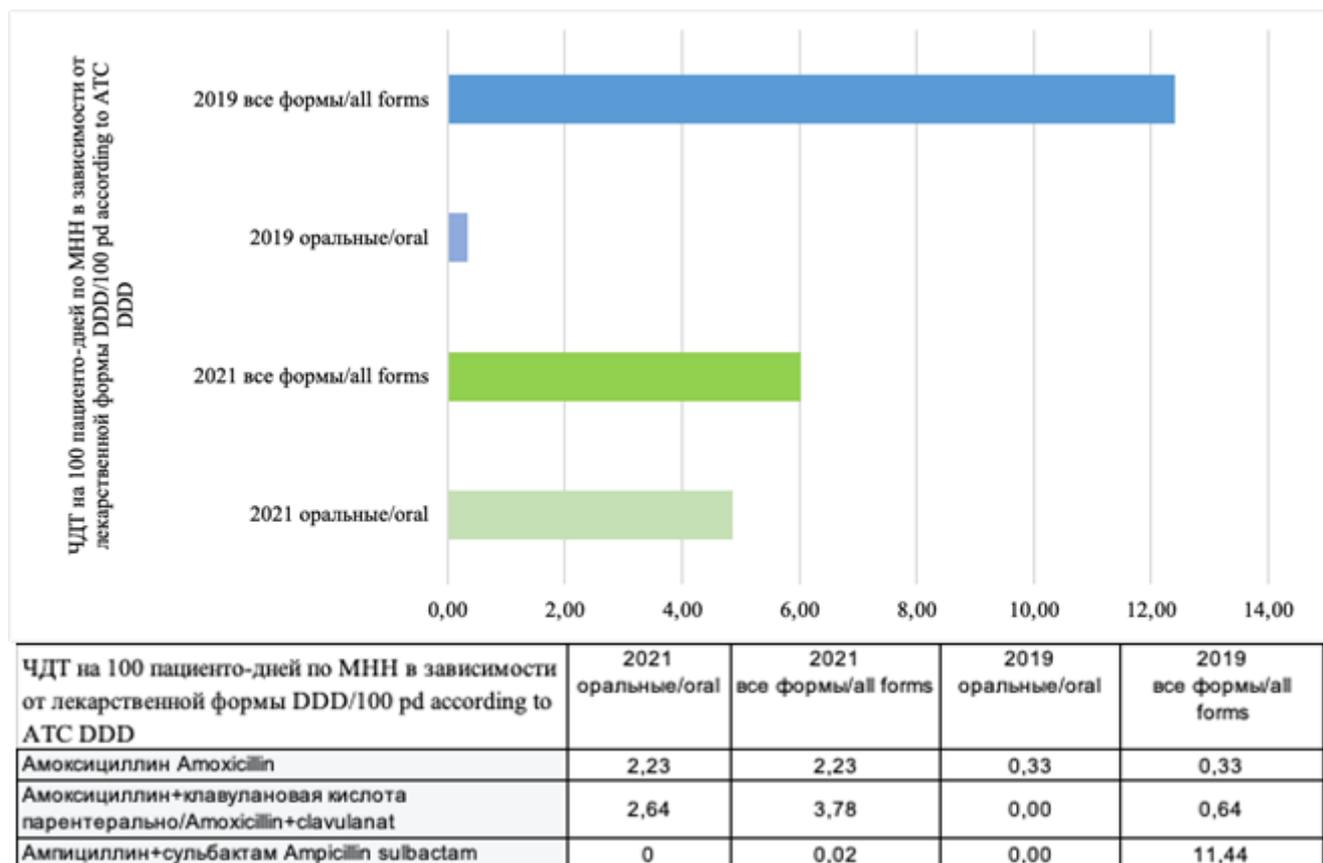


Рисунок 37. Динамика изменения применения защищенных аминопенициллинов «до» и «после» в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», число дней терапии в стандартизованной суточной дозе на 100 пациенто-дней

После внедрения в 2021 году структура потребления изменилась — амоксициллин и амоксициллин клавуланат стали доминировать, причем оральные формы значительно превосходили парентеральные. Это отразилось на показателях: 2,46 ЧДТ на 100 п/д для оральных форм амоксициллина клавуланата и 3,78 ЧДТ на 100 п/д для всех форм в сравнении с 1,14 ЧДТ на 100 п/д для парентеральной формы. Таким образом, при анализе по МНН антибиотиков категории «Резерв» (рис. 38 и 39) было отмечено снижение объема потребления в DDDs в 2021 году до 1,41 ЧДТ на 100 п/д, тогда как в 2019 году этот показатель составил 1,69 ЧДТ на 100 п/д. Хотя процентное увеличение до 5,79% в 2021 году по сравнению с 2,52% в 2019 году зафиксировано, оно не сопровождалось ростом в абсолютном значении потребления в DDDs.

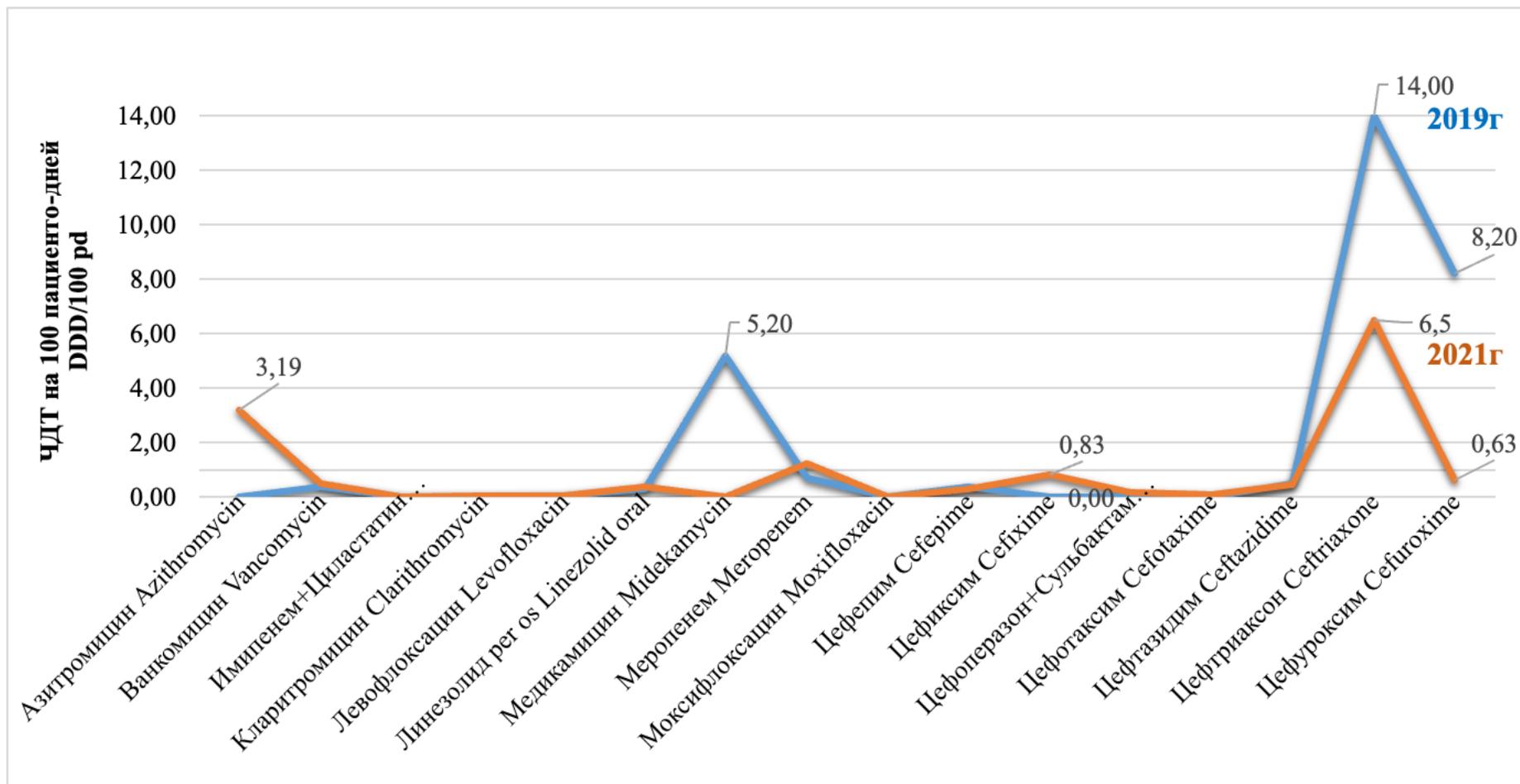


Рисунок 38. Динамика изменения клинической практики применения антибиотиков категории «Контроль» до и после внедрения системы управления антимикробной терапией в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», число дней терапии в стандартизованной суточной дозе на 100 пациенто-дней

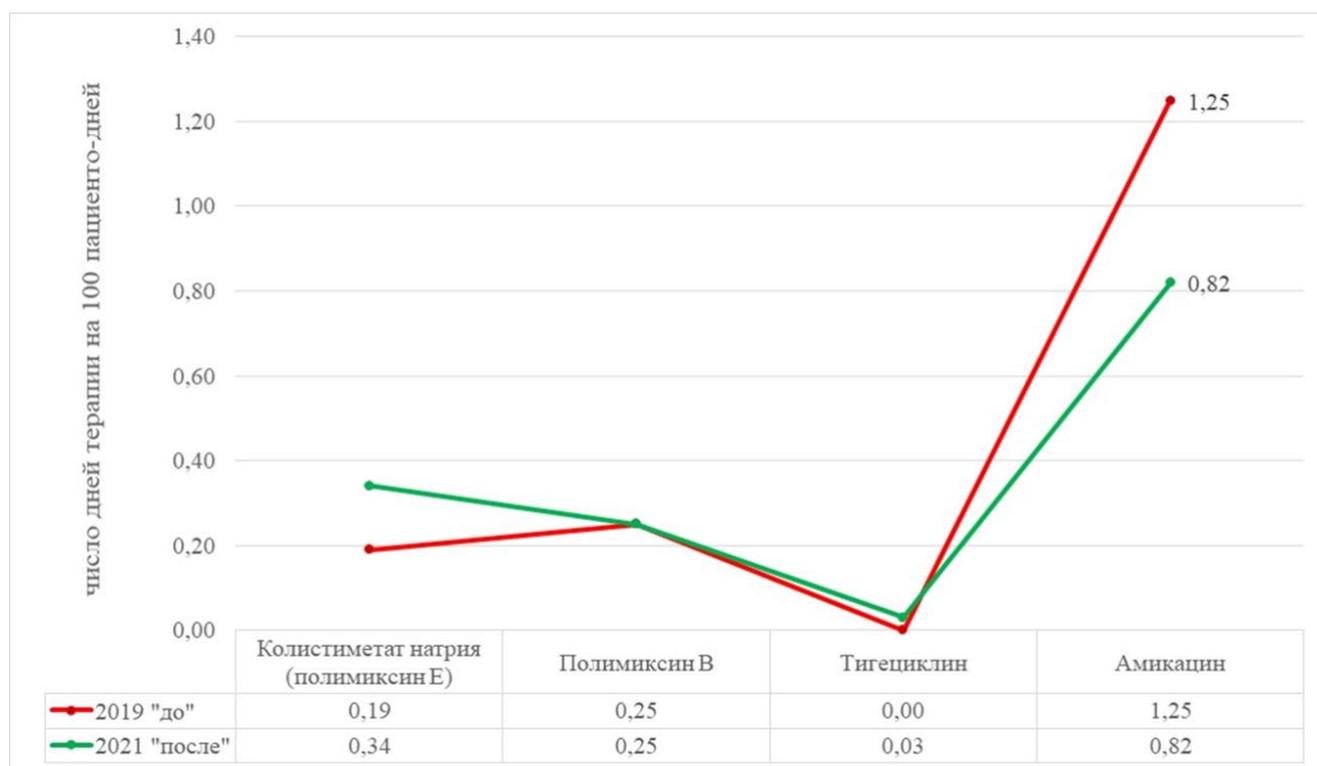


Рисунок 39. Динамика изменения клинической практики применения антибиотиков категории «Резерв» до и после внедрения принципов управления антимикробной терапией в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», число дней терапии в стандартизованной суточной дозе на 100 пациенто-дней

Важно отметить, что в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» проводится антимикробная терапия детям с муковисцидозом, что необходимо учитывать при анализе данных. В данной детской больнице получает лечение 300 детей с кистозным фиброзом, в рамках динамического наблюдения, именно они составляют основную группу потребителей антибиотиков категории «Резерва» по педиатрии, показатели потребления антибиотиков в абсолютных значениях остаются стабильными и не увеличиваются с 2019 по 2021 год в данной категории.

Дети с муковисцидозом госпитализируются для проведения курсовой внутривенной антимикробной терапии по показаниям на регулярной основе в педиатрические отделения ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» помимо амбулаторной службы динамического наблюдения.

## 5.5. Оценка клинической практики в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»

Проведена сравнительная оценка клинической практики в рамках пилотного проекта по профилю «педиатрия». Использовались чек-листы для оценки клинической практики у детей. Основные понятия чек-листа можно найти в Приложении 3. Проанализировано 2000 медицинских карт стационарных больных за период с 2019 по 2021 годы, из которых 598 карт были изучены до внедрения проекта в 2019 году, а 1402 карты — в рамках проекта в 2020-2021 годах. Чек-лист для оценки клинической практики предоставляет возможность оценить клиническую практику в детских больницах более широко, охватывая ряд показателей.

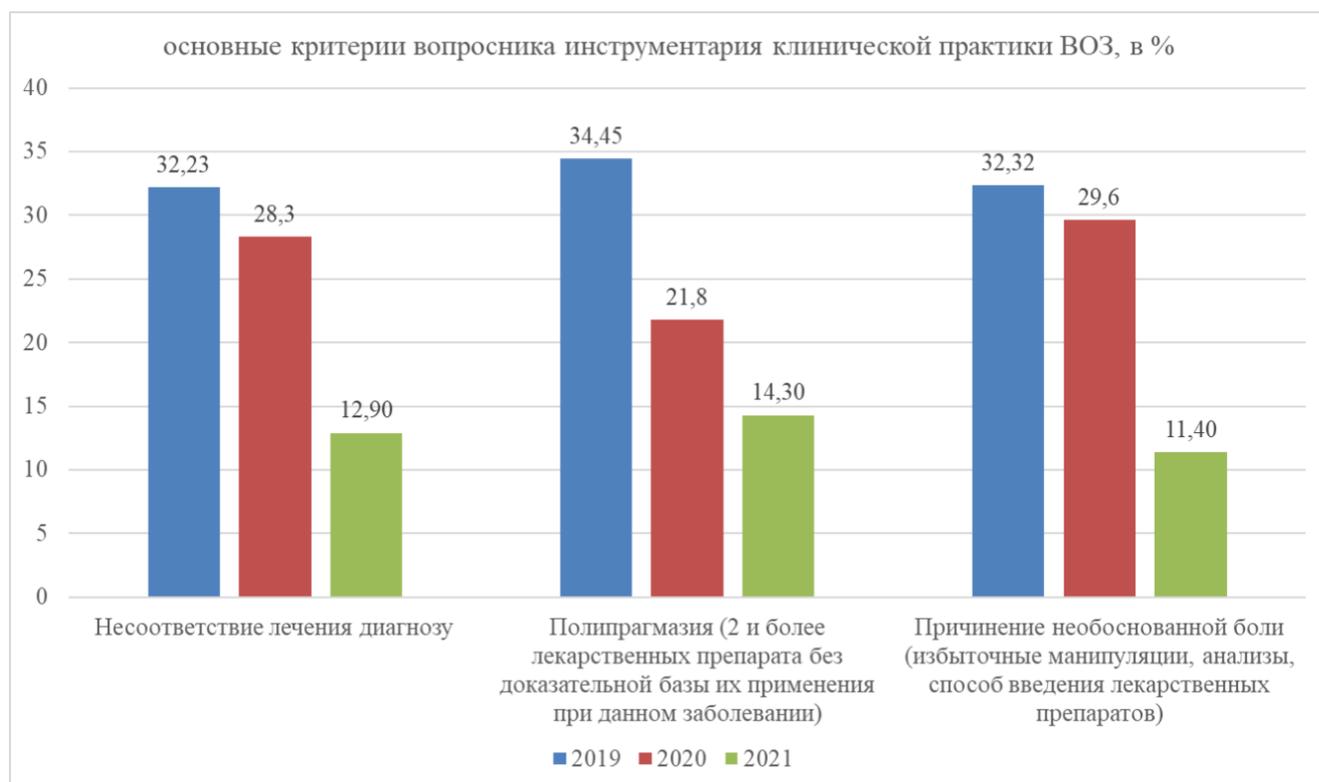


Рисунок 40. Результаты исследования клинической практики по инструментарии ВОЗ в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» за 2019-2021гг., удельный вес негативной оценки показателя, %

*Примечание:* 2019г. показатели до внедрения проекта, 2021г. показатели по итогам внедрения системы управления антимикробной терапией.

Как показано на рис. 40 и 41, наблюдаются значительные изменения клинической практики в ГБУЗ «МДГКБ ДЗМ» по профилю «педиатрия» с 2019 года до внедрения системы управления антимикробной терапией и по итогам 2021 года.

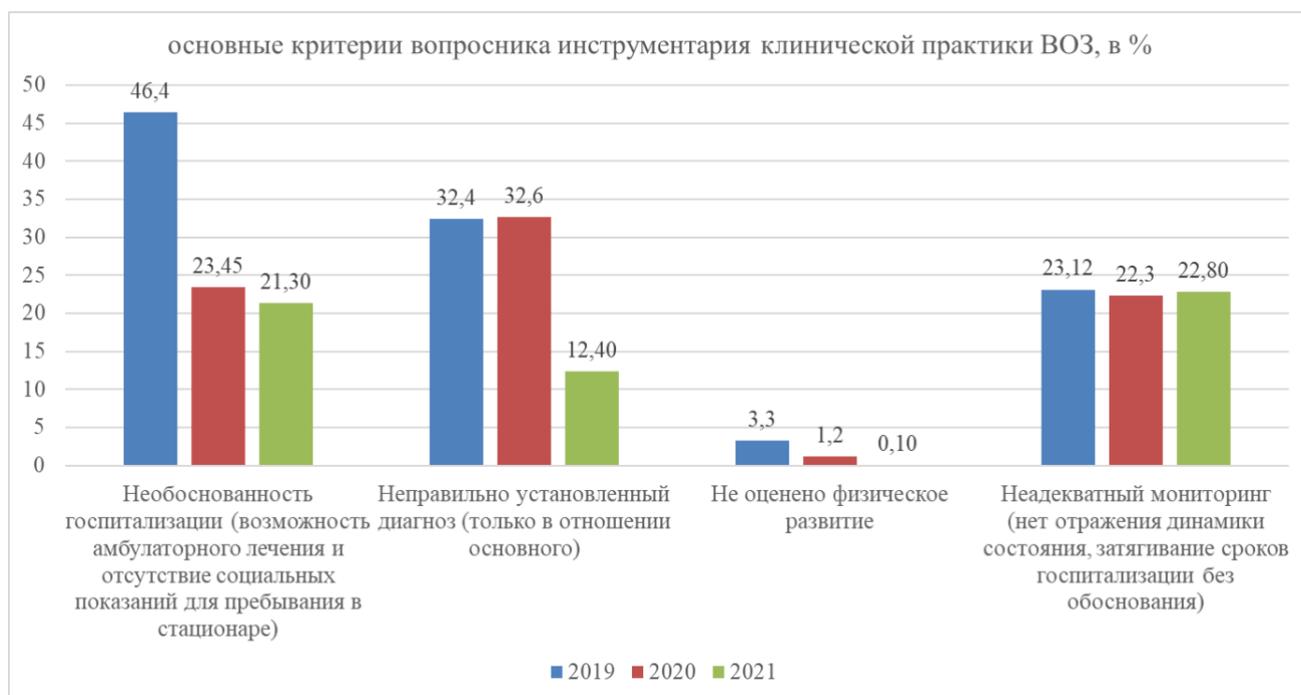


Рисунок 41. Результаты исследования клинической практики по инструментарию ВОЗ в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» за 2019-2021гг. (n=2000 мед. карт стационарного больного), удельный вес негативной оценки показателя, %

*Примечание:* 2019г. показатели до внедрения проекта, 2021г. показатели по итогам внедрения системы управления антимикробной терапией.

Процент «Необоснованности госпитализации» снизился с 46,4% в 2019 году до 21,3% в 2021 году. Показатель «Неправильно установленный диагноз» также уменьшился с 32,4% до 12,4% за тот же период. Однако уровень «Неадекватного мониторинга» оставался высоким, составляя 23,12% в 2019 году и 22,8% в 2021

году. В пилотной МО после внедрения проекта значительно снизились показатели: «Причинение необоснованной боли» уменьшился с 32,32% в 2019 году до 11,4% в 2021 году. Показатель «Полипрагазмия» также сократился с 34,45% до 14,3%, а «Несоответствие лечения диагнозу» снизился с 32,23% до 12,9% за тот же период.



Рисунок 42. Результаты исследования клинической практики по инструментарию ВОЗ в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» за 2019-2021гг. (n=2000 мед. карт стационарного больного), удельный вес негативной оценки показателя, %

*Примечание:* 2019г. показатели до внедрения проекта, 2021г. показатели по итогам внедрения системы управления антимикробной терапией.

В ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» (рис. 42) в Москве за время внедрения проекта значительно снизились показатели: «Неадекватная инфузионная терапия» уменьшилась с 45,33% в 2019 году до 3,8% в 2021 году, «Нерациональная антибиотикотерапия» сократился с 35,32% до 11,60%. «Неадекватное использование глюкокортикостероидов» за тот же период также значительно снизилось с 10,33% до 1,2%. Как показано на рис. 43, ключевой показатель «Агрессивное лечение», который достигал 4,8% в 2019 году, не был зафиксирован в 2021 году после внедрения проекта.

Кроме того, наблюдается снижение среднего срока пребывания пациентов по профилю «педиатрия». Таким образом, реализация проекта по Системе управления антимикробной терапией в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» положительно сказалась на улучшении рационального подхода к клинической практике применения антибиотиков у детей, как показывают данные анализа первичной медицинской документации.

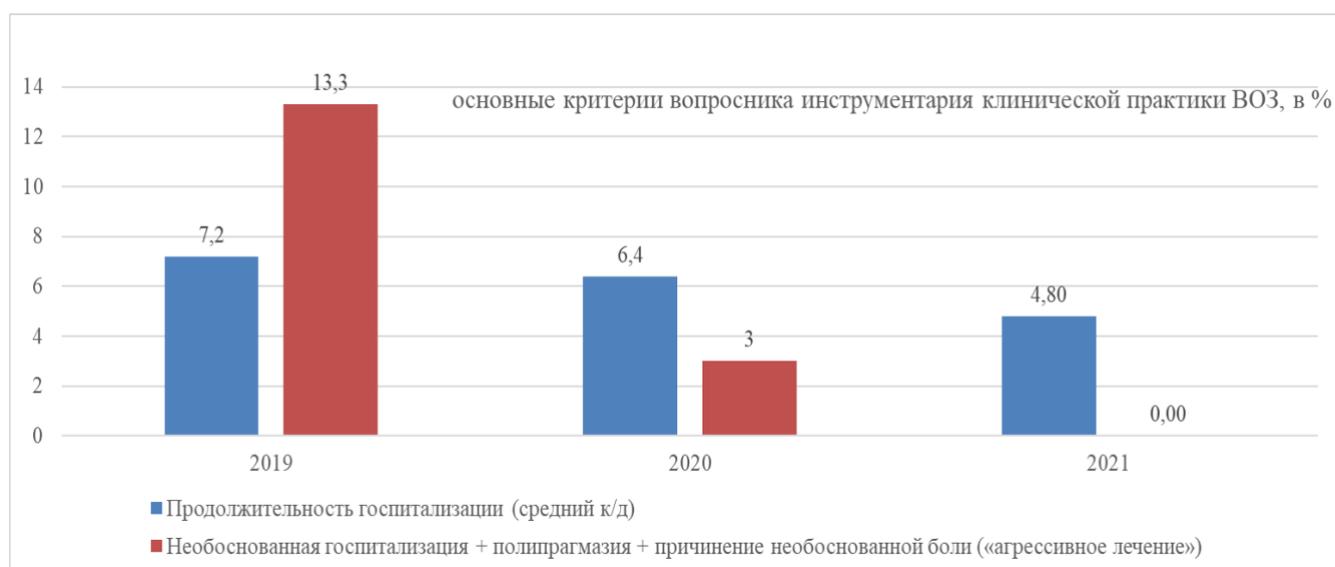


Рисунок 43. Результаты исследования клинической практики по инструментарию ВОЗ в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» за 2019-2021гг., удельный вес негативной оценки показателя, %

*Примечание:* 2019г. показатели до внедрения проекта, 2021г. показатели по итогам внедрения системы управления антимикробной терапией.

Таким образом, в рамках пилотного проекта в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» была последовательно внедрена система оценки рациональности применения антибиотиков, переходя от традиционных методов к более современным инструментам, таким как DDD-анализ и метод WHOAWaRe с категоризацией согласно Российским клиническим рекомендациям. Одновременно с этими инициативами внедрялся микробиологический мониторинг, создавались формуляры антибиотиков и протоколы стартовой эмпирической антимикробной

терапии. Также происходило переход от традиционных методов диагностики к синдромальной ПЦР, включая экспресс-методы для выявления этиологии внебольничных инфекций и генов резистентности, а также применение комбинированных подходов для диагностики респираторных инфекций. Оптимизация диагностики способствовала улучшению антимикробной терапии, следуя принципу минимальной достаточности, что позволило сократить нерациональное применение антибиотиков у детей.

Таким образом, в рамках данного пилотного проекта разработаны, адаптированы и внедрены новые клинико-фармакологические инструменты в практике многопрофильной детской больницы. Эти инструменты обеспечивают переход от традиционных методов к современным подходам, направленным на оптимизацию клинической практики и повышение безопасности использования антибиотиков у детей. Также были установлены принципы формирования подходов к оптимизации назначения антибиотиков для лечения нозокомиальных и внебольничных инфекций.

Данный проект подчеркнул важность конкретных показателей для протокола стартовой эмпирической терапии в области педиатрии. К таким критериям относятся «удельный вес микробов», «индекс лекарственной устойчивости» и «суммарная резистентность грамотрицательных микробов». Эти показатели являются ключевыми для формирования протокола стартовой эмпирической антимикробной терапии и помогают оптимизировать подходы к лечению. В проекте описан практический опыт перехода от традиционного подхода к синдромальному в диагностике инфекций. Использование различных вариантов синдромальной ПЦР с применением специальных панелей не позволило значительно сократить сроки назначения антибиотиков у детей, но улучшило этиологическую диагностику как нозокомиальных, так и внебольничных инфекций. Обнаружено, что синдромальная ПЦР значительно эффективнее традиционных культуральных методов диагностики при выявлении внебольничных патогенов у детей, что подтверждает её преимущество в клинической практике для обоснованного ограничения использования антибиотиков. На примере 40 пациентов,

госпитализированных с дыхательной недостаточностью в 1,5 раза реже требовалось назначать антибиотики и у 3 пациентов удалось отменить необоснованно назначенный антибиотик в течение 1 суток, благодаря внедрению экспресс диагностики респираторных инфекций методом мПЦР.

## **ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С АНТИМИКРОБНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ, У ДЕТЕЙ**

### **6.1. Контроль безопасности антимикробной терапии в детской больнице: метод спонтанных сообщений**

В пилотном проекте в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» за 2019-2021г. выполнен ретроспективный анализ извещений об нежелательных реакциях, предположительно возникших на лекарственные препараты при оказании неотложной медицинской помощи по профилю «педиатрия» и выполнена оценка приоритетности связи с лекарственными препаратами с возникшей побочной. Для оценки причинно-следственной связи применен алгоритм Наранжо и Karch. Для установления лекарственно-индуцированного заболевания была использована модель-схема Venichou, которая предполагает анализ взаимосвязи между действием лекарственного препарата и возникшей побочной реакцией. Это осуществляется с учетом этиологических и диагностических признаков по определенному алгоритму, детали которого более подробно изложены в Приложении 1.

Как показано на рис. 44, в период с 2019 по 2021 год при предоставлении неотложной медицинской помощи в области «педиатрия» было зарегистрировано 189 сообщений о нежелательных явлениях. Из них 181 сообщение соответствовало критериям нежелательной реакции с приоритетностью связи, классифицируемой как «определенная», «вероятная» или «возможная». Из 189 зарегистрированных сообщений о нежелательных явлениях для 8 случаев связь с применением

подозреваемого лекарства была оценена как «сомнительная» и не была классифицирована как нежелательные реакции, связанные с лекарственным препаратом. Из числа сообщений, 47 (25%) касались антибиотиков, которые были подозреваемыми лекарственными препаратами.

Частота сообщений о нежелательных реакциях, связанных с применением антибиотиков, была выше, чем для других групп лекарственных средств. В порядке убывания частоты, после антибиотиков следовали: препараты для лечения нервной системы, НПВС, средства для сердечно-сосудистой системы, контрасты, дорназа альфа, месалазин, иммунобиологические препараты, панкреатин, витамины и микроэлементы, антикоагулянты, гемостатические средства, факторы свертывания крови и вакцины. Более подробно были проанализированы результаты выявления нежелательных реакций, связанных с применением антимикробных лекарственных препаратов, с целью установить их предполагаемую значимость.

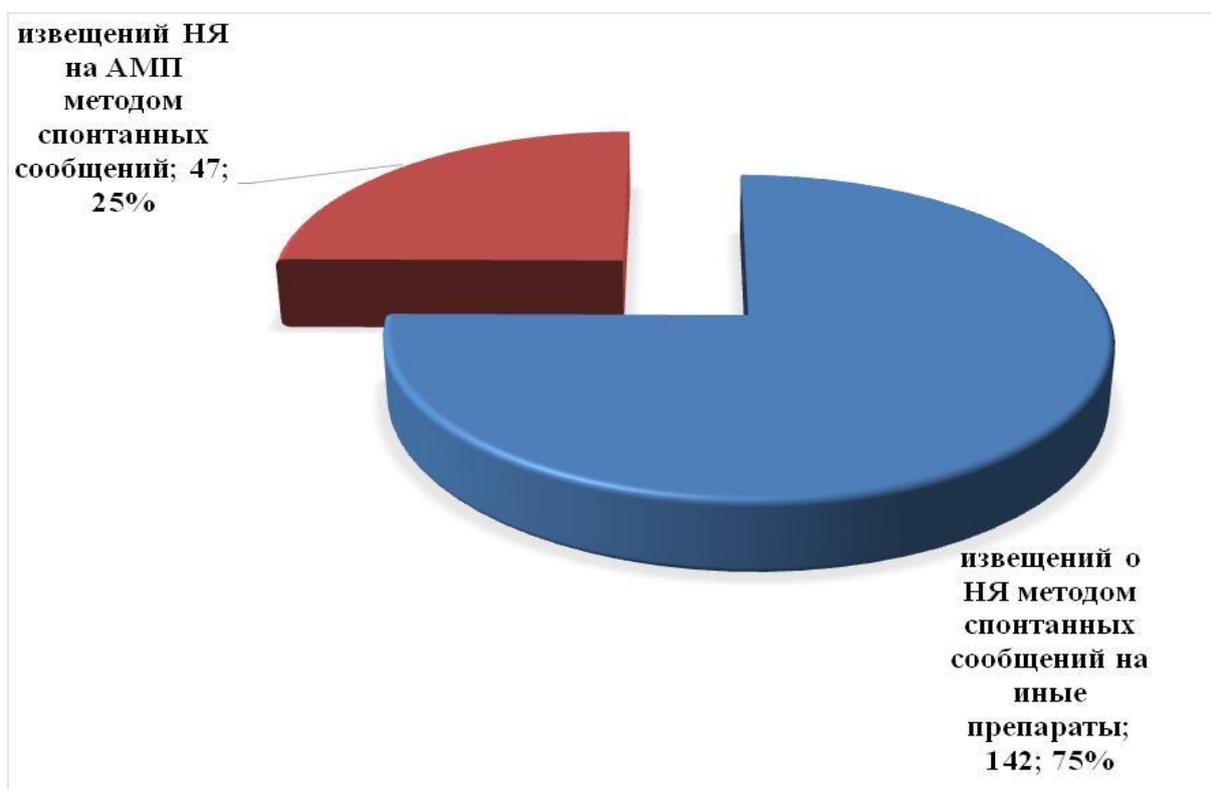


Рисунок 44. Удельный вес спонтанных сообщений о НР, ассоциированных с применением антибиотиков в структуре НР при оказании неотложной медицинской помощи за 2019-2021гг., абс/%

На рис. 45 отображены проявления нежелательных реакций и установление связи между клиническими проявлениями и конкретными подозреваемыми лекарственными препаратами, определенные методом спонтанных сообщений у госпитализированных пациентов в рамках оказания неотложной медицинской помощи по профилю «педиатрия».

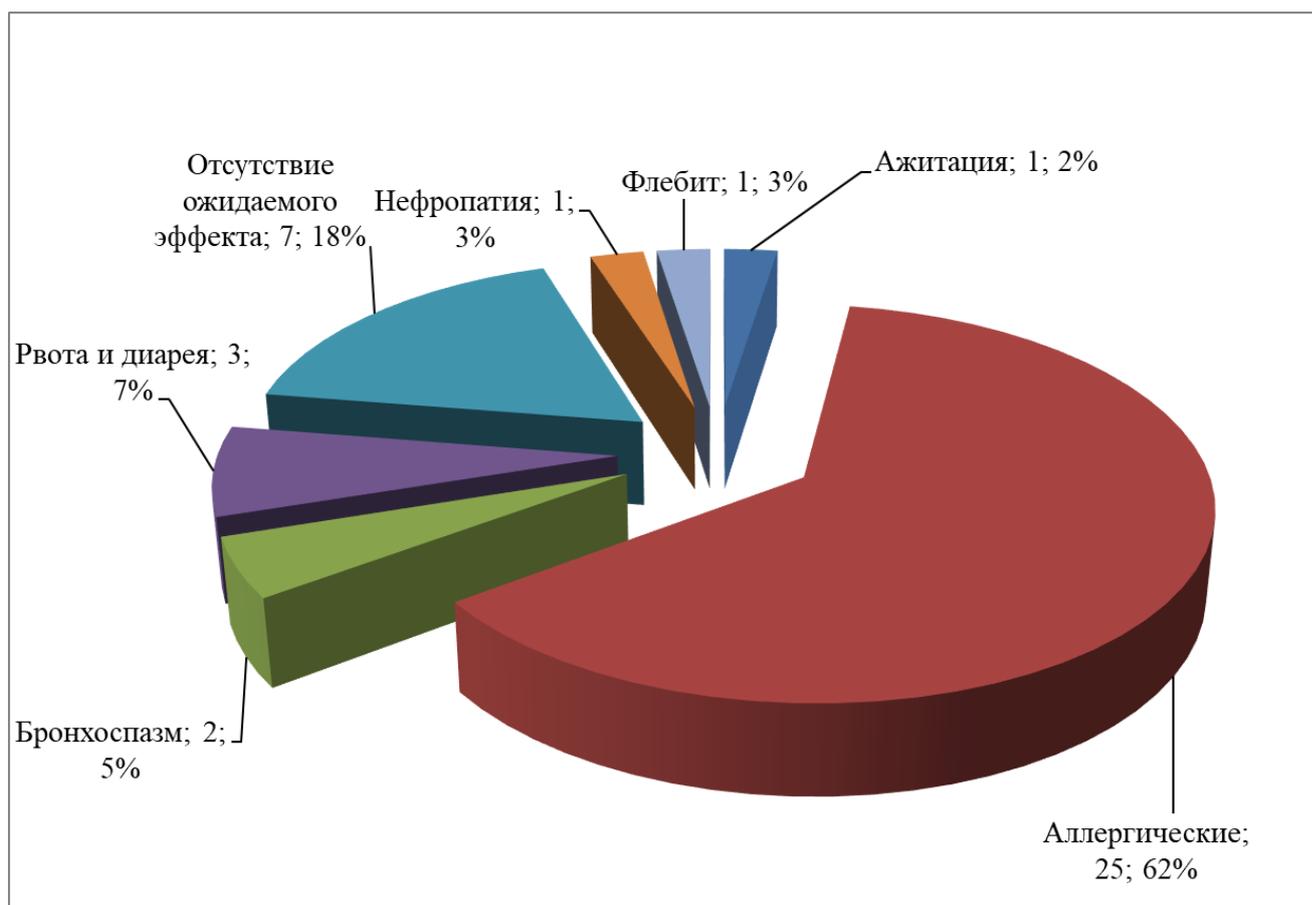


Рисунок 45. НР и установление связи с конкретным подозреваемым лекарственным препаратом методом спонтанных сообщений у госпитализированных пациентов (n=47), абс/%

Наиболее распространёнными НР были аллергические реакции, зарегистрированные у 25 пациентов (62%), с уровнем приоритетности связи, классифицированным как «определенная». На втором месте по частоте находилось проявление «отсутствие ожидаемого эффекта», зафиксированное в 7 случаях (18%), с низкой оценкой приоритетности связи как «сомнительная». Об отсутствии

ожидаемого терапевтического эффекта сообщали родители пациентов с муковисцидозом, или направляли письменные запросы о неэффективности по своему усмотрению. При врачебной оценке событий у этих пациентов не было установлено показаний к назначению антибиотиков. Подозреваемыми в неэффективности антимикробными препаратами у детей с муковисцидозом были: цефтриаксон, ампициллин/сульбактам, азитромицин, левофлоксацин, имипенем/циластатин, ингаляционный тобрамицин и линезолид. Реже наблюдались НР, как симптомы, такие как бронхоспазм, нефропатия, флебит и агитация.

Таблица 7 - Оценка проявлений высокой приоритетности связи НЯ с антибиотиками (n=40).

Проявление НЯ	число НЯ (n=47)	Связь с антибиотиками	МНН антибиотиков
Ажитация	1	определенная	цефтриаксон
Аллергические	25	определенная	цефалоспорины и ванкомицин
Бронхоспазм	2	определенная	колистимет
Рвота и диарея	10	вероятная	амоксициллин клавуланат
Отсутствие ожидаемого эффекта	7	сомнительная	цефтриаксон, ампициллин сульбактам, азитромицин, левофлоксацин, имипенем циластатин, тобрамицин инг., линезолид
Нефропатия	1	вероятная	амикацин
Флебит	1	вероятная	ванкомицин

В 2019-2021 годах в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» был зарегистрирован 55361 пациент, из которых для 40 (85,1%) извещений о нежелательных реакциях была установлена «определенная» связь с использованием антибиотиков. Для 7 (14,9%) пациентов связь была оценена как «сомнительная» из-за отмеченного «отсутствия ожидаемого эффекта». Критериям нежелательных реакций соответствовали 40 (85,1%) спонтанных сообщений, как показано на рис. 46.

За три года количество сообщений о нежелательных реакциях на лекарственные препараты составило 181, что соответствует частоте 0,32 (95% ДИ:

0,22-0,33) на 100 госпитализированных пациентов. Серьезные нежелательные реакции, связанные с применением антибиотиков, были зарегистрированы у 15 (31,9%) из 47 пациентов. Из 47 сообщений, только 40 имели уровень приоритетности связи с подозреваемым антибиотиком, соответствующий как минимум критерию «возможный». Важно отметить, что среди представленной когорты пациентов не было зарегистрировано ни одного спонтанного сообщения о нежелательных реакциях, связанных с применением антибиотиков из отделения АиР. Эти результаты свидетельствуют о недостаточной приверженности к методу спонтанных сообщений как инструменту для контроля безопасности антибиотиков в детской больнице, включая детей в критических состояниях.

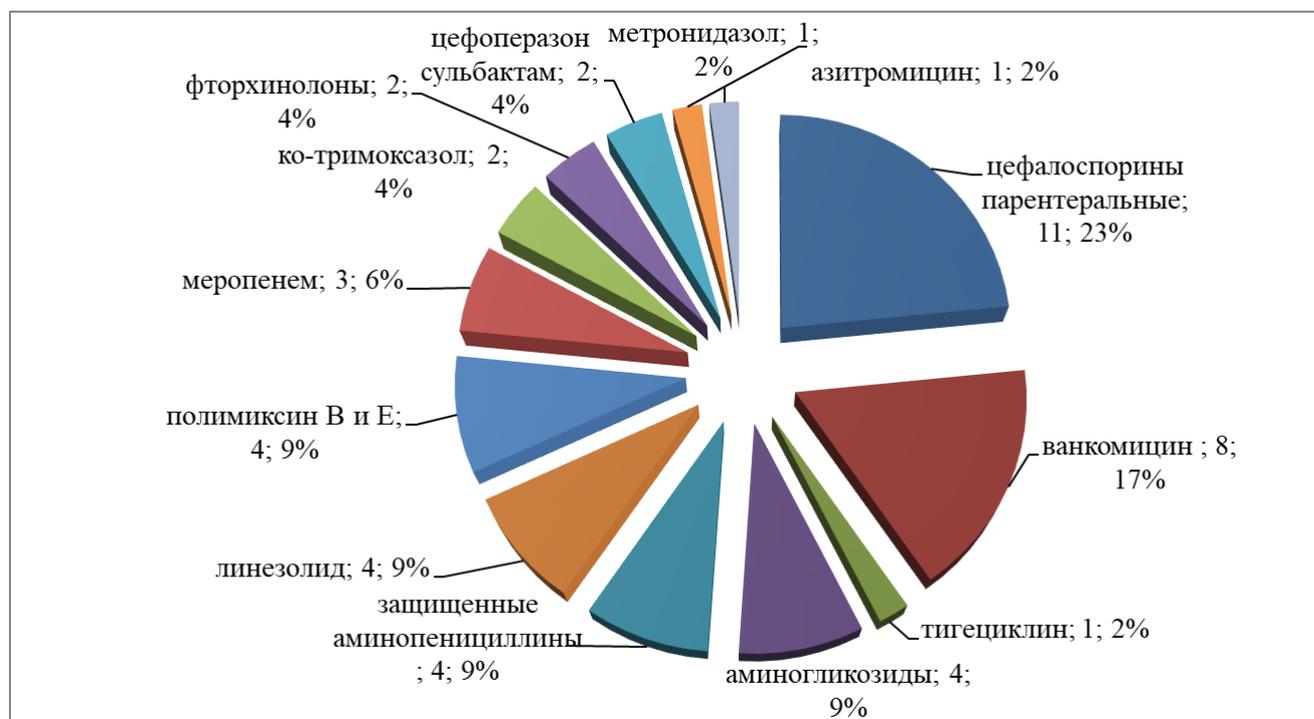


Рисунок 46. Спектр антимикробных лекарственных препаратов, вызвавших НР у госпитализированных пациентов (n=47), абс/%

Таким образом, распространенность нежелательных реакций, связанных с применением антибиотиков, при ретроспективной регистрации методом спонтанных сообщений у детей составила 0,32 (95% ДИ: 0,22-0,33) на 100 госпитализированных. Результаты показывают, что выявление нежелательных

реакций с помощью этого метода имеет относительно низкий уровень точности в 60% (95% ДИ: 54,69-65,03), высокую чувствительность 90,9% (95% ДИ: 78,33-97,47) и специфичность 55,7% (95% ДИ: 50,01-61,20). Вопросы оценки безопасности технологий применения антибиотиков, которые являются наиболее часто назначаемыми лекарственными препаратами для детей, требуют внедрения риск-ориентированного подхода для предотвращения лекарственно-индуцированных повреждений органов.

## **6.2. Контроль безопасности антимикробной терапии в детской больнице: результаты наблюдательного исследования методом глобальных триггеров**

В пилотном проекте в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» за 2019-2021г. выполнен проспективный наблюдательный протокол у 100 детей в отделении АиР с нозокомиальной инфекцией.

Таблица 8 - Возрастная характеристика пациентов с инфекциями в ОРИТ

	среднее	СКО	медиана	количество	% по столбцу
возраст, мес	53,82	61,98	17,5	-	-
возраст, год	4,49	5,17	1,46	-	-
масса при рождении для детей 1 года жизни	2,92	0,69	3	-	-
до года	-	-	-	36	36%
год и старше	-	-	-	64	64%

*Примечание:* СКО – среднеквадратичное отклонение

Возрастная характеристика представлена в таб. 8, возраст детей составил 4,49 (5,17) лет, из них дети в возрасте до 1 года составили 36 (36%), с 1 года и старше – 64 (64%) ребенка.

В исследовании, охватывающем детей с нозокомиальными инфекциями, наблюдались 44 мальчика в возрасте  $4,89 \pm 5,26$  лет и 56 девочек в возрасте  $3,97 \pm 5,05$  лет. Дети до 1 года составили 36% от общего числа. Пациенты имели

следующие локализации инфекций: 41 с ВАП, 30 с КАИК 19 с ИОХВ, 7 с нозокомиальной ИМВП и 3 с ИКМТ.

Таблица 9 - Возрастная характеристика пациентов с инфекциями в отделении АиР в зависимости от пола

показатель	Девочки n=56					Мальчики n=44				
	средне е	СКО	мед иана	коли чест во	% по столб цу	средн ее	СКО	медиа на	коли- честв о	% по столб цу
возраст, месяцев	58,65	63,18	29,5	-	-	47,68	60,6	15,5	-	-
возраст, год	4,89	5,26	2,46	-	-	3,97	5,05	1,29	-	-
масса при рождении для детей 1 года жизни	2,71	0,72	2,9	-	-	3,12	0,62	3,12	-	-
до года	19				33,9%	17				38,6%
год и старше	37				66,1%	27				61,4%

Примечание: СКО – среднеквадратичное отклонение

У детей с ВАП из трахеи выделены микробы рода *Enterobacterales* у 16 (40%) из 41 пациента, 12 (30%) из которых продемонстрировали продукцию бета-лактамаз расширенного спектра, а 4 (10%) — карбапенемаз ОХА-48 или NDM. Из 41 пациента с ВАП у 11 (27%) был выделен *Acinetobacter complex*, из которых у 2 были панрезистентные штаммы, в то время как у 9 (23%) выделялся *Pseudomonas aeruginosa*. Среди 30 пациентов с КАИК карбапенемазопродуцирующие микробы были определены у 7 (34%), включая синегнойную палочку у 2 и энтеробактерии у 5. Также у 9 (30%) пациентов были выделены грамположительные микробы — коагулазонегативные стафилококки у 6 (20%) и золотистые стафилококки у 3 (10%).

Этиологическая структура ИОХВ у 19 пациентов включает *S. parapsilosis* у 6 (27%), *Enterobacterales* и коагулазонегативные стафилококки. В других случаях были выделены синегнойная палочка, *A. xylosoxidans* и *E. faecium* фенотип VRE. Среди 7 детей с нозокомиальной инфекцией мочевых путей полирезистентная

кишечная палочка была определена у 1 пациента, также как и *S. marcescens*. Другая резистентная клебсиелла с карбапенемазами ОХА-48 обнаружена у 2 детей, а *S. glabrata* — также у 2. Наконец, у 3 детей с ИКМТ выявлены *C. parapsilosis* у 2 пациентов и *E. faecium* фенотип VRE у 1.

Среднеквадратичное отклонение (СКО) и медиана в скобках (медиана) при оценке синдрома органной дисфункции у детей на момент включения в исследование по шкале Pediatric SOFA составила  $4,78 \pm 1,12$  (4) баллов. Как представлено на рис. 47, по шкале Pediatric SOFA для пациентов с ВАП средняя (медиана)  $5,18 \pm 1,02$  (3) баллов, при КАИК  $5,12 \pm 1,21$  (3) баллов, ИОХВ  $4,69 \pm 1,32$  (3) баллов, ИМВП  $4,35 \pm 0,92$  (2) баллов и ИКМТ  $4,56 \pm 1,12$  (4) балла. Следует подчеркнуть, что в исследование не были включены пациенты, имеющие прогрессирующие заболевания печени и хронические болезни почек в терминальной стадии.

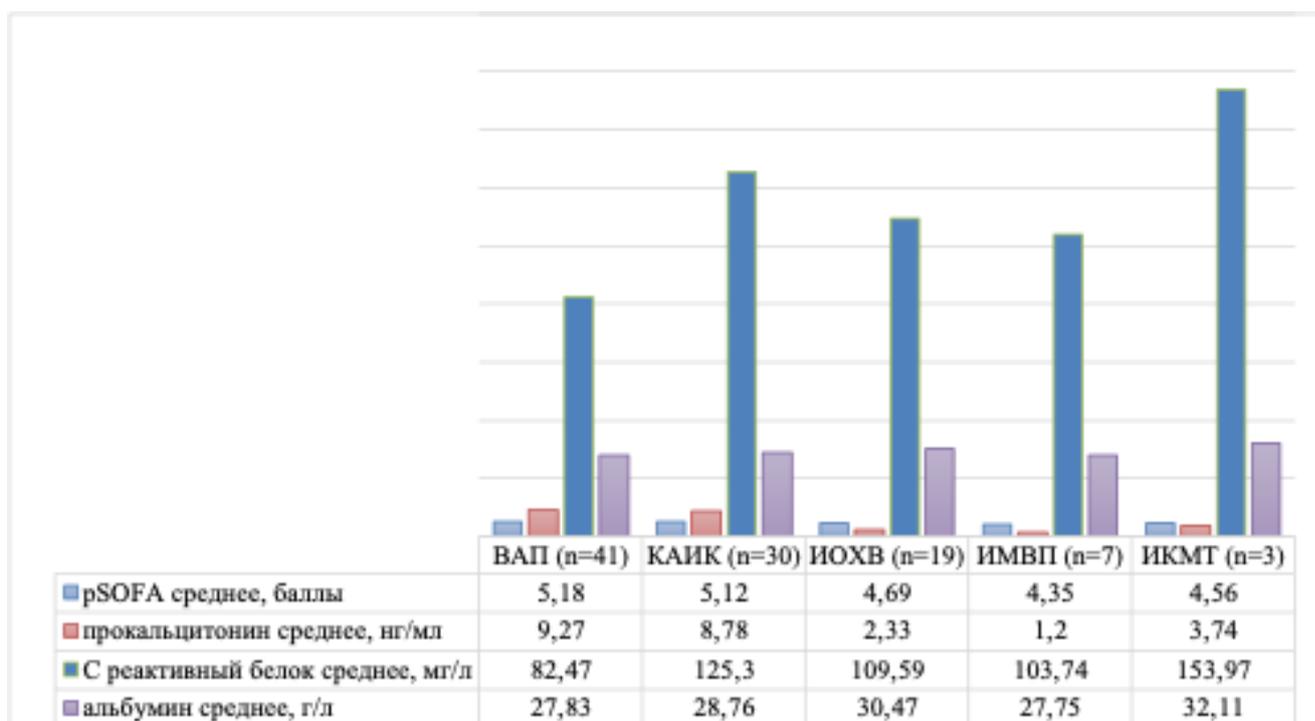


Рисунок 47. Характеристика пациентов, абс.

Примечание: дана средняя по шкале pSOFA, по показателям крови для прокальцитонина, С-реактивного белка и альбумина.

В группе пациентов с ВАП прокальцитонин составил  $9,27 \pm 2,02$  нг/мл, СРБ  $82,47 \pm 6,12$  мг/л и в группе пациентов с КАИК уровень прокальцитонина  $8,78 \pm 1,12$  нг/мл, СРБ -  $125,3 \pm 11,02$  мг/л. У пациентов с ИОХВ системный воспалительный ответ с уровнем прокальцитонина  $2,33 \pm 1,02$  нг/мл и СРБ  $109,59 \pm 11,02$  мг/л, у детей с нозокомиальной ИМВП прокальцитонин  $1,2 \pm 0,52$  нг/мл и СРБ  $103,74 \pm 11,12$  мг/л. У детей с ИКМТ прокальцитонин -  $3,74 \pm 1,2$  нг/мл и СРБ  $153,97 \pm 14,12$  мг/л. Показатели органной дисфункции по pSOFA от 4,35 до 5,18 баллов (медиана 4), что соответствует показателю от 22 до 37% вероятности неблагоприятного исхода и указывает на вовлеченность не более 1-2 систем в составе синдрома органной дисфункции. От момента включения в исследование длительность лечения нозокомиальных инфекций у 41 ребенка с ВАП составила 26,46 (14,5-26,9) суток, у 30 детей с КАИК - 23,83 (13,4-26,8) суток, у 19 детей с ИОХВ – 18,26 (12,2-22,1) суток, у 7 детей с мочевой инфекцией 23,44 (17,5-24,3) суток и у 3 детей с инфекцией кожи и мягких тканей (ИКМТ) – 18,33 (15,5-21,2) суток.

У 85 (85%) детей стартовая антимикробная терапия оказалась успешной. У 64 (75,3%) из них в ходе деэскалации терапии была осуществлена смена лечения на 8,28 (14,51) сутки. После выписки из реанимационного отделения информация о деэскалации антимикробной терапии не фиксировалась. У 15 (15%) детей деэскалация не проводилась из-за неэффективности лечения, и у 12 (12%) детей потребовалось назначение второго курса антимикробной терапии из-за изменения клинически значимого микроорганизма, хотя локализация инфекции оставалась прежней, что указывало на «ускользание» эффекта от терапии. У трех (3%) детей, из-за этого же эффекта и изменения локализации инфекции, потребовалось назначение третьего курса антимикробных препаратов; в этих случаях изначально была диагностирована КАИК, а затем развилась ВАП. В данном наблюдательном исследовании на протяжении трех недель в среднем у каждого пациента происходило 1-2 изменения в курсе антимикробной терапии, использовались комбинации препаратов с антибактериальной и антимикотической активностью.

### 6.3. Результаты оценки лекарственных назначений антибиотиков

Было проведено исследование, направленное на анализ влияния лекарственных назначений антибиотиков на потенциальные риски развития нежелательных реакций (НР) у детей с нозокомиальными инфекциями в критическом состоянии. Для этого использовался метод двухэтапного ретроспективного когортного анализа, который позволил оценить риски, связанные с антибиотиками, на основании данных о назначениях. В ходе анализа было зарегистрировано 288 назначений антимикробных препаратов на 100 детей с нозокомиальной инфекцией, находившихся на госпитализации. Исследование включало этапы антибиотикопрофилактики для оперированных пациентов и стартовую эмпирическую антимикробную терапию до их включения в основное наблюдение.

На первом этапе в первой когорте, где наблюдались НР, у 30 детей было сделано 92 назначения антибиотиков (в среднем 3,1 назначения на пациента). Во второй когорте, где НР не наблюдались, у 70 детей было 193 назначения (в среднем 2,74 назначения на пациента). Результаты анализа лекарственных назначений антимикробных препаратов в обеих когортах представлены в таб. 10.

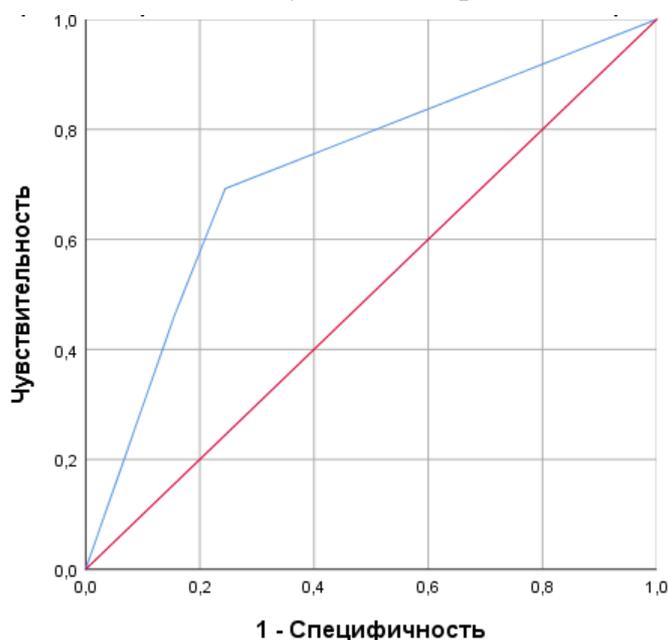
Выявлено, что назначение таких антибиотиков, как пиперациллин с тазобактамом, фосфомицин *per os*, ко-тримоксазол, цефазолин, амикацин, ампициллин с сульбактамом и цефепим, не оказало влияния на риск возникновения потенциальных НР, ассоциированных с антибиотиками у детей в критических состояниях, вызванных нозокомиальными инфекциями.

В таблице 6 представлен анализ потенциальных рисков нежелательных реакций (НР) на антимикробные препараты. Наивысший риск был зафиксирован для тигециклина (ОШ: 4,07, 95% ДИ: 1,32-6,97), ванкомицина (ОШ: 3,24, 95% ДИ: 2,29-8,11) и меропенема (ОШ: 1,41, 95% ДИ: 1,01-3,36). Для пациентов, не учитывая сопутствующую терапию, был проведен ROC-анализ, чтобы определить

наиболее значимые факторы риска возникновения НР на антибиотики у детей, находящихся в критическом состоянии, для этих препаратов.

Удовлетворяющая критериям статистической значимости Кривая ROC-анализа для ванкомицина представлена на рис. 48. В исследовании было установлено, что среди 100 пациентов, получавших антимикробные препараты без учета сопутствующей терапии, ванкомицин стал независимым фактором, повышающим потенциальный риск возникновения нежелательных реакций (НР) на антибиотики у детей в критических состояниях.

ROC-кривая, представленная на графике рис. 48, демонстрирует влияние использования ванкомицина на риск возникновения НР, ассоциированных антибиотиками у детей в критических состояниях. Это позволяет визуализировать, а также оценить значение его чувствительности и специфичности в данной выборке. В результате анализа становится очевидным, что назначение ванкомицина является значимым независимым фактором риска НР, ассоциированных антибиотиками у детей в критических состояниях.



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок 48. ROC – кривая влияния применения ванкомицина на риски развития НР на антибиотики у детей в критических состояниях по результатам анализа лекарственных назначений антимикробных препаратов

С учетом того, что более половины участников исследования составляли дети с ВАП или КАИК в критических состояниях, была сформулирована гипотеза о том, что развитие НР на антибиотики может зависеть не столько от применения ванкомицина, сколько от выраженного системного воспалительного ответа, вызванного инфекцией. Поэтому на первом этапе когортного анализа был проведен специальный ретроспективный анализ, в котором выделили дополнительные подгруппы пациентов в зависимости от назначения ванкомицина. В результате был собран клинико-лабораторный профиль для первой подгруппы «с ванкомицином», включающей 31 пациента.

В 1 подгруппе "с ванкомицином" из 31 ребенка нозокомиальные инфекции проявлялись у 18 детей (58,1%) КАИК, у 7 детей (22,6%) — ИОХВ (включая абсцесс задней черепной ямки у 5 пациентов и гнойный медиастинит у 1 пациента), и у 6 (19,4%) ВАП. В микробиологическом анализе 1 подгруппы детей, получавших ванкомицин, 18 пациентов (58,1%) продемонстрировали наличие грамположительных микробов: среди них были коагулазонегативные стафилококки (3 случая) и энтерококки (2 случая). Грамотрицательные микробы были выявлены у 13 пациентов (41,9%), из которых у 9 был отмечен *PDR P. aeruginosae*, а у 4 — *PDR K. pneumoniae*. В 1 подгруппе «с ванкомицином» у детей, получавших ванкомицин, среднее значение по шкале pSOFA составило  $6,1 \pm 1,2$  с медианой 5 баллов.

В первой подгруппе «с ванкомицином» среди 31 пациента НР на антибиотики наблюдались у 10 человек (32,3%). У двоих детей были зафиксированы лабораторные отклонения в виде эозинофилии, а у пятерых проявления гепатотоксичности, выражавшиеся в повышении уровня АЛТ выше трех верхних пределов нормы и снижении протромбина до 53% на фоне дефицита витамин К-зависимых факторов.

При этом, хотя гепатотоксичность сопровождалась лабораторными отклонениями, клинические проявления лекарственно-индуцированного поражения печени не наблюдались. Из 10 детей, у которых наблюдались НР на антибиотики при применении ванкомицина, у 3 пациентов были отмечены

признаки нефротоксичности, связанной с его использованием, включая снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Один из этих пациентов потребовал заместительной почечной терапии. Также у одного ребенка, получавшего ванкомицин в сочетании с ципрофлоксацином, были выявлены кардиотоксические эффекты, такие как двукратное увеличение интервала QTc и стойкая артериальная гипотензия. Эти проявления НР были интерпретированы как связанные с ципрофлоксацином.

Таблица 10 - Влияние лекарственных назначений на потенциальный риск развития НР, ассоциированных с антибиотиками при развитии критического состояния у детей

Лекарственные назначения (n)	Данные о количестве назначений ЛП (n)				Отношение рисков
	1 когорта «исход НР+», 30 детей	2 когорта «исход НР-», 70 детей	1 когорта «исход НР+», 30 детей	2 когорта «исход НР-», 70 детей	
	Фактор риска есть (препарат назначен)		Фактор риска нет (препарат не назначен)		
пиперациллин тазобактам (n=105)	36	69	57	126	ОШ: 1,15, 95% ДИ: 0,69-1,92
фосфомицин per os (n=195)	64	131	29	64	ОШ: 1,078, 95% ДИ: 0,63-1,83
ко-тримоксазол (n=194)	63	131	30	64	ОШ: 1,03, 95% ДИ: 0,61-1,74
цефазолин (n=199)	63	136	30	59	ОШ: 0,91, 95% ДИ: 0,54-1,55
амикацин (n=196)	62	134	31	61	ОШ: 0,91, 95% ДИ: 0,54-1,54
ампициллин сульбактам (n=196)	63	133	30	62	ОШ: 0,9, 95% ДИ: 0,58-1,66
цефепим (n=111)	33	78	60	117	ОШ: 0,83, 95% ДИ: 0,49-1,38

*Примечание:* изучение фактора риска назначения антимикробного препарата (АМП), «Исход НР+» - у 30 пациентов с реализацией нежелательных реакций (НР) на антибиотики при наступлении критического состояния, всего 92 назначения; «Исход НР-» - у 70 пациентов без реализации НР на антибиотики при наступлении критического состояния, всего 193 назначения.

В 1 подгруппе «с ванкомицином» из 31 пациента уровень прокальцитонина крови составил  $4,3 \pm 1,22$  нг/мл, а уровень С-реактивного белка (СРБ) достиг  $93,9 \pm 11,6$  мг/л. Из этой группы 9 пациентов скончались во время госпитализации.

Во 2 подгруппе «без ванкомицина» проведен анализ клинической характеристики, и единственным заметным отличием является более высокий уровень прокальцитонина в крови в 1,5 раза у пациентов из подгруппы «с ванкомицином» по сравнению с подгруппой «без ванкомицина», составивший  $4,3 \pm 1,22$  нг/мл против  $2,85 \pm 0,92$  нг/мл соответственно. В 2 подгруппе «без ванкомицина» анализ 69 пациентов показал, что уровень прокальцитонина крови составил  $2,85 \pm 0,92$  нг/мл (с медианой 0,5 нг/мл), а уровень С-реактивного белка (СРБ) составил  $107,17 \pm 1,6$  мг/л (с медианой 71,35 мг/л). В то время как в 1 подгруппе «с ванкомицином» коэффициенты распределения для прокальцитонина и уровня СРБ составили 0,97 и 0,63 соответственно.

Таким образом, при сравнении количественных показателей между двумя подгруппами, 1 подгруппой «с ванкомицином» и 2 подгруппой «без ванкомицина», с учетом ненормального распределения данных, метод критерия Манна-Уитни не выявил статистически значимых различий. При оценке исходов госпитализации у 31 пациента, получивших ванкомицин, умерли 9, у 69 пациентов во 2 подгруппе не получивших ванкомицин, умерли 10 детей. Статистической значимости на потенциального риска развитие летального исхода у детей при применении ванкомицина выявлено не было.

В ходе ретроспективного когортного анализа лекарственных назначений у детей выяснено, что у пациентов, получивших ванкомицин, был зафиксирован более высокий риск потенциальных НР (ОШ: 3,24, 95% ДИ: 2,29-8,11). Однако на результаты анализа могут влиять различные факторы. Во-первых, в группе пациентов, получавших ванкомицин, наблюдался более выраженный системный воспалительный ответ при нозокомиальной инфекции: уровень прокальцитонина в этой группе был в 1,5 раза выше. Кроме того, у 58,1% пациентов была зарегистрирована КАИК, а у 19,4% - ВАП. Также 58,1% из них показали высеv этиологически значимых грамположительных микробов, таких как коагулазонегативные стафилококки и энтерококки, что отличает их от подгруппы, не получавшей ванкомицин. Вместе с тем, вероятность более высокого риска потенциальных НР у пациентов могла быть связана с использованием меропенема,

так как он применялся в рамках комбинированной терапии вместе с ванкомицином в 58,1% случаев.

Таблица 11 - Влияние лекарственных назначений на потенциальный риск развития НР, ассоциированных с антибиотиками при развитии критического состояния у детей

Лекарственные назначения (n)	Данные о количестве назначений ЛП (n)				Отношение рисков
	1 когорта «исход НР+» 30 детей	2 когорта «исход НР-» 70 детей	1 когорта «исход НР+» 30 детей	2 когорта «исход НР-» 70 детей	
	Фактор риска есть (препарат назначен)		Фактора риска нет (препарат не назначен)		
тигециклин (n=14)	9	5	34	178	ОШ: 4,07, 95% ДИ: 1,32-6,97
ванкомицин (n=41)	24	17	36	171	ОШ: 3,24, 95% ДИ: 2,29-8,11
меропенем (n=55)	24	31	69	164	ОШ: 1,41, 95% ДИ: 1,01-3,36
микафунгин (n=24)	9	15	84	180	ОШ: 1,29, 95% ДИ: 0,54-3,06
линезолид (n=119)	42	77	51	118	ОШ: 1,26, 95% ДИ: 0,77-2,08
каспофунгин (n=197)	65	132	28	63	ОШ: 1,108, 95% ДИ: 0,65-1,89
эртапенем (n=195)	64	131	29	64	ОШ: 1,08, 95% ДИ: 0,63-1,83
полимиксин (n=118)	39	79	54	116	ОШ: 1,06, 95% ДИ: 0,64-1,75
рифампицин (n=193)	63	130	30	65	ОШ: 1,05, 95% ДИ: 0,62-1,78
амфотерицин В дезоксихолат (n=85)	63	131	30	64	ОШ: 1,03, 95% ДИ: 0,61-1,74
ципрофлоксацин (n=193)	63	130	30	65	ОШ: 1,0, 95% ДИ: 0,47-2,13
флуконазол (n=204)	66	138	27	57	ОШ: 1,01, 95% ДИ: 0,59-1,74
азтреонам (n=103)	33	70	60	125	ОШ: 0,98, 95% ДИ: 0,59-1,65
позаконазол (n=194)	31	63	62	132	ОШ: 0,96, 95% ДИ: 0,56-1,61
цефтазидим авибактам (n=195)	62	133	31	62	ОШ: 0,93, 95% ДИ: 0,55-1,58
цефоперазон сульбактам (n=113)	35	78	58	117	ОШ: 0,91, 95% ДИ: 0,55-1,51
моксифлоксацин (n=2)	1	1	1	191	н/д

*Примечание:* изучение фактора риска назначения антимикробного препарата (АМП), «Исход НР+» - у 30 пациентов с реализацией нежелательных реакций (НР) на антибиотики при наступлении критического состояния, всего 92 назначения; «Исход НР-» - у 70 пациентов без реализации НР на антибиотики при наступлении критического состояния, всего 193 назначения; н/д – нет статистической значимости мало наблюдений.

На втором этапе когортного анализа, как показано в таб. 11, был проведен сравнительный анализ назначений антибиотиков среди 40 детей с сопутствующей терапией. Из 30 детей в первой когорте (исход НР+) было выделено 12 пациентов, которым выполнили 39 назначений антимикробных препаратов, что составило в среднем 3,25 назначения антибиотиков на одного пациента. Во второй когорте (исход НР-) из 70 детей без НР было выделено 28 пациентов, которые получили 135 назначений антимикробных препаратов, что составляет в среднем 4,82 назначения антибиотиков на пациента.

В результате анализа лекарственных назначений антибиотиков для 40 детей с сопутствующей терапией, как указано в таб. 12, было отмечено, что наибольший относительный риск возникновения нежелательных реакций (НР) на антибиотики наблюдался для тигециклина (ОШ: 7,24, 95% ДИ: 0,64-8,21) и меропенема (ОШ: 1,84, 95% ДИ: 1,01-3,36).

Таким образом, на втором этапе данного когортного исследования была обнаружена самая высокая вероятность возникновения нежелательных реакций (НР) на антибиотики для тигециклина и меропенема среди пациентов, получавших сопутствующую терапию.

В рамках проспективного наблюдательного исследования, посвященного оценке потенциальных рисков нежелательных реакций (НР) на лекарства у детей, получавших сопутствующую терапию, был выявлен самый высокий относительный риск НР, связанный с применением антибиотиков. Наибольшее значение относительного риска наблюдалось при использовании тигециклина (ОШ: 7,24, 95% ДИ: 0,64-8,21) и меропенема (ОШ: 1,84, 95% ДИ: 1,01-3,36), что подчеркивает необходимость тщательного мониторинга при назначении данных антибиотиков в педиатрии.

Таблица 12 – Влияние лекарственных назначений на потенциальный риск развития НР, ассоциированных с антибиотиками при развитии критического состояния у детей на 2 этапе у 40 детей с сопутствующей терапией

Лекарственные назначения (n)	Данные о количестве назначений ЛП у пациентов с сопутствующей терапией (n)				Отношение рисков
	из 1 когорты «исход НР+», 12 детей	из 2 когорты «исход НР-», 28 детей	из 1 когорты «исход НР+», 12 детей	из 2 когорты «исход НР-», 28 детей	
	Фактор риска есть (препарат назначен)		Фактора риска нет (препарат не назначен)		
тигециклин (n=10)	9	1	19	134	ОШ: 7,24, 95% ДИ: 0,64-8,21
меропенем (n=25)	5	20	14	115	ОШ: 1,84, 95% ДИ: 1,01-3,36
флуконазол (n=125)	30	95	9	40	ОШ: 1,4, 95% ДИ: 0,61-3,22
ванкомицин (n=23)	10	13	29	122	ОШ: 1,24, 95% ДИ: 0,81-3,12
азтреонам (n=61)	15	46	24	89	ОШ: 1,21, 95% ДИ: 0,58-2,53
Эртапенем (n=118)	27	91	12	44	ОШ: 1,09, 95% ДИ: 0,5-2,35
колистиметат (n=66)	15	51	24	84	ОШ: 1,03, 95% ДИ: 0,5-2,14
амфотерицин (n=116)	26	90	13	45	ОШ: 1,0, 95% ДИ: 0,47-2,13
ципрофлоксацин (n=116)	26	90	13	45	ОШ: 1,05, 95% ДИ: 0,62-1,78
цефоперазон сульбактам (n=68)	15	53	24	82	ОШ: 0,97, 95% ДИ: 0,47-2,01
цефтазидим авибактам (n=117)	26	91	13	44	ОШ: 0,97, 95% ДИ: 0,45-2,06
позаконазол (n=117)	26	91	13	44	ОШ: 0,97, 95% ДИ: 0,45-2,06

*Примечание:* изучение фактора риска назначения антимикробного препарата (АМП), «Исход НР+» - у 12 пациентов с реализацией нежелательных реакций (НР) на антибиотики при наступлении критического состояния, всего 39 назначения; «Исход НР-» - у 28 пациентов без реализации НР на антибиотики при наступлении критического состояния, всего 135 назначения.

В результате применения предложенных методов анализа лекарственных назначений по листам назначений, зафиксированных в электронных медицинских картах, удалось выявить дополнительную информацию о повышении потенциальных рисков нежелательных реакций (НР) при комбинированном использовании антибиотиков. Это открывает перспективы для внедрения риск-

ориентированного подхода при оценке назначения антимикробных препаратов для конкретных пациентов в стационарных условиях.

#### **6.4. Характеристика сопутствующей терапии**

Характеристика пациентов по основному заболеванию представлена в таблице 8. Среди 49 педиатрических пациентов, в зависимости от основного диагноза, 19 детей были госпитализированы в отделение АиР по поводу тяжелой пневмонии. Из них 12 детей страдали от внебольничной пневмонии, а 7 — от аспирационной. У детей с пневмонией также наблюдалось сочетанное заболевание — эпилепсия, при этом использовались препараты регулярного применения, такие как вальпроаты в низкой или средней дозе на догоспитальном этапе, а также их комбинация с ламотриджином. Из 30 детей с множественными пороками развития, включая нарушения со стороны почек, желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы, в качестве регулярных препаратов применялись ингибиторы протонной помпы. Эти препараты были назначены на догоспитальном этапе и продолжены на этапе включения в исследование.

Среди пациентов с основным диагнозом хирургические заболевания после операций значительное количество составили те, у кого были диагностированы множественные пороки развития. В этой группе находились 22 ребенка, перенесшие операции: 9 из них прошли процедуру установки гастростомы, а 13 — реконструктивные операции на желудочно-кишечном тракте. Послеоперационный период у 6 детей требовал применения НПВП для обезболивания более трех суток, а 12 детей продолжали использовать ингибиторы протонной помпы как препараты регулярного назначения.

У 20 детей с врожденными пороками сердца в послеоперационном периоде, не подвергавшихся искусственному кровообращению, наблюдалась необходимость в длительном обезболивании с использованием НПВП у 3

пациентов более трех суток. Один ребенок получал спиронолактон в качестве постоянного препарата, а у 3 детей применялись ингибиторы протонной помпы как регулярный препарат. В группе пациентов с заболеваниями периода новорожденности было 9 детей. Сопроводительная терапия включала два вазопрессора, назначенных 6 детям в связи с инфекционным заболеванием, а также диуретики, применяемые у 8 детей (см. таб. 13).

Таблица 13 – Характеристика пациентов по основному заболеванию (не инфекционному)

Сопутствующие заболевания (состояния)	Число пациентов (n=100)	Терапия сопутствующего заболевания, количество детей	Не антимикробная терапия на момент включения в отделение АиР
Заболевания периода новорожденности	9(9%)	нет	два вазопрессора по причине инфекционного заболевания – 6 детей, диуретики – 8 детей
Врожденные пороки сердца в послеоперационном периоде без искусственного кровообращения	20(20%)	из них: НПВП – 3, Диуретики – 1, ИПП – 3.	два вазопрессора по причине инфекционного заболевания – 12 детей, диуретики – 20 детей
Хирургические заболевания после оперативного лечения	22(22%)	из них: НПВП – 6, ИПП – 12.	два вазопрессора по причине инфекционного заболевания – 8 детей, диуретики – 8 детей
Соматические педиатрические заболевания (эпилепсия, множественные пороки развития)	49(49%)	из них: антиконвульсанты – 20, НПВП – 8, ИПП – 29.	два вазопрессора по причине инфекционного заболевания – 18 детей, диуретики – 20 детей

Длительность нахождения детей в отделении анестезиологии и реанимации (АиР) варьировала в зависимости от типа инфекции, составив в среднем от 18 до 26 дней. Наибольшее время пребывания наблюдалось у пациентов с вентиляторной ассоциированной пневмонией (ВАП), которое составило в среднем 26,46 дней. Для детей с катетер-ассоциированной инфекцией крови (КАИК) средняя длительность

пребывания составила 23,83 дня, а для осложненной инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) — 23,43 дня. Пациенты с хирургической инфекцией (ИОХВ) провели в отделении около 18,26 дней, а с инфекциями кожи и мягких тканей (ИКМТ) — 18,33 дня. В целом, средний срок нахождения в отделении АиР составил около трех недель.

Для оценки влияния сопутствующей терапии на назначения лекарственных препаратов использовался метод, похожий на критерии Бирса, адаптированный для взрослых, и ROPi-критерии, предназначенные для детей. Это единственный инструмент, который позволяет выявить потенциально неприемлемые назначения в сопутствующей терапии для детей и продемонстрировал свою эффективность в стационарных условиях отделения неотложной педиатрии. Персонализированная оценка не антимикробной терапии по критериям ROPi для 100 пациентов в отделении представлена в таб. 14.

В соответствии с данными, приведенными в таблице 9, 40 из 100 детей, включенных в исследование, получали сопроводительную терапию. У 17 пациентов (17%) потребовалась коррекция назначения НПВП, у 9 пациентов (9%) была необходима корректировка лечения болевого синдрома, а у 2 детей (2%) возникла необходимость в изменении в связи с симптомами тошноты, рвоты и гастроэзофагеального рефлюкса.

В рамках данного исследования была проанализирована частота потенциально неприемлемых назначений в отделении АиР с использованием адаптированной версии ROPi-критериев для сопутствующей терапии.

В общей сложности было зарегистрировано 305 сопутствующих назначений, что в среднем составляет 3,05 назначения на пациента. При этом частота потенциально неприемлемых назначений составила 31 (10,5%), из которых 29 (9,5%) относились к категории потенциально ненадежных лекарств, а 3 (1%) — к потенциально пропущенным лекарствам. Результаты наблюдательного исследования, проведенного с использованием критериев ROPi у детей в отделении АиР, показали следующее: на 100 включенных пациентов было сделано 305

сопутствующих назначений, что соответствует в среднем 3,05 назначения на одного пациента.

Таблица 14 – Персонализированная оценка не антимикробной терапии по критериям ROP1 для 100 пациентов отделения АиР

Критерий оценки	Имеется, 1балл (да/нет), число пациентов с 1балл		
<b>НПВП в качестве жаропонижающих:</b>			
первая линия НЕ парацетамол через рот	1	да	3
первая линия парацетамол ректально	1	нет	0
первая линия - два жаропонижающих (парацетамол+ ибупрофен)	1	нет	0
ибупрофен перорально раствор вводится в разовой дозе 10мг/кг 3р/д	1	нет	0
назначена комбинация 2 НПВП (кроме парацетамол ректально)	1	да	14
<i>значение 1 и более – требуется коррекция терапии</i>		итого	17
<b>Лечение болевого синдрома:</b>			
не назначен раствор сахара или глюкозы перорально за 2 мин до венепункции у новорожденных и младенцев до 4 месяцев	1	да	9
при назначении Морфина более 48 часов НЕ назначено осмотическое слабительное	1	нет	0
<i>значение 1 и более - требуется коррекция назначений</i>		итого	9
<b>Витамины (5):</b>			
на грудном вскармливании Витамин D в дозе 1000-1200 МЕ/день	1	да	9
на искусственном вскармливании до 18 месяцев при наличии витамина D в молочной смеси 600-800 МЕ/день	1	нет	0
дети от 18 месяцев до 5 лет и подростки 10-18 лет в зимний период два приема в квартал дозы Витамина D 80 000-100 000 МЕ/день (5)	1	нет	0
<i>значение 1 и более – не требуется коррекция назначений</i>		итого	9
<b>Тошнота, рвота, гастроэзофагеальный рефлюкс:</b>			
назначен метоклопрамид	1	нет	0
назначен домперидон	1	да	2
ингибитор протонной помпы (ИПП) в форме для внутривенного введения используется перорально или через зонд	1	нет	0
ингибиторы протонного насоса или H-2 гистаминоблокаторы назначены при следующих патологиях: Гастроэзофагеальный рефлюкс, диспепсия (тошнота, рвота)	1	нет	0
назначение ингибиторов протонного насоса у пациентов без факторов риска в качестве профилактики при коротком курсе НПВП	1	нет	0
H-2 гистаминоблокаторы длительно	1	нет	0
<i>значение 1 и более - требуется коррекция назначений</i>		итого	2

Частота потенциально неприемлемых назначений составила 10,5%, при этом 9,5% случаев относились к потенциально неподходящим лекарствам, а 1% — к потенциально пропущенным. Потенциально неприемлемые назначения преобладали у пациентов с респираторными инфекциями.

В таб. 15 отражены результаты дополнительного анализа клинической практики использования фуросемида для краткосрочного лечения пациентов в критическом состоянии, а также применения вазопрессорной терапии в случаях, не связанных с низким сердечным выбросом неинфекционной этиологии.

Таблица 15 - Потребность в сопутствующей терапии в критическом состоянии в ОРИТ у 40 пациентов для препаратов, имеющих значимость по данным литературного обзора как дополнительный метод оценки

Характеристика сопутствующих заболеваний/состояний	Число пациентов	Количество пациентов на сопутствующей терапии из числа пациентов с сопутствующим заболеванием/состоянием
Заболевания периода новорожденности	9	два вазопрессора по причине инфекционного заболевания – 6 детей, диуретики – 8 детей
Врожденные пороки сердца в послеоперационном периоде без АИК	20	два вазопрессора по причине инфекционного заболевания – 12 детей, диуретики – 20 детей
Хирургические заболевания после оперативного лечения	22	два вазопрессора по причине инфекционного заболевания – 8 детей, диуретики – 8 детей
Соматические педиатрические заболевания	40	два вазопрессора по причине инфекционного заболевания – 18 детей, диуретики – 20 детей

Дополнительная оценка потенциальной значимости сопутствующей терапии была проведена у 40 пациентов, которые получали ряд препаратов: вазопрессоры, диуретики, противосудорожные средства, препараты группы НПВС и ИПП на протяжении 3 дней и более. Это исследование проводилось для статистического анализа влияния на переносимость фармакотерапии. При анализе не обнаружено статистически значимого влияния совместного применения этих препаратов с антибиотиками. Таким образом, выявлены трудности в выборе инструментов для

оценки комбинаций лекарственных назначений в реальной клинической практике у детей, находящихся в критическом состоянии.

### 6.5. Частота и структура НР, ассоциированных с антибиотиками у детей в критических состояниях методом глобальных триггеров.

В течение периода наблюдения за 100 пациентами с инфекцией, применяя метод оценки триггеров НР, связанных с антибиотиками, такие триггеры были зарегистрированы у 30 пациентов (30%). Демографические характеристики представлены в таб. 16.

Таблица 16 - Демографическая характеристика пациентов с НР при оценке глобальных триггеров в отделении АиР

характеристика пациентов нормальной переносимостью антибиотиков									
	девочки			мальчики			всего		
	Среднее	СКО	Медиана	Среднее	СКО	Медиана	Среднее	СКО	Медиана
Возраст, месяцы	55,73	62,38	29	44,1	54,94	19	50,24	58,86	19
Возраст, годы	4,64	5,2	2,42	3,67	4,58	1,58	4,19	4,9	1,58
характеристика пациентов с НР на антибиотики									
	девочки			мальчики			всего		
	Среднее	СКО	Медиана	Среднее	СКО	Медиана	Среднее	СКО	Медиана
Возраст, месяцы	64,33	66,04	30	58,5	77,2	12	62,19	69,07	15
Возраст, годы	5,36	5,5	2,5	4,87	6,43	1	5,18	5,76	1,25

*Примечание:* СКО – среднеквадратичное отклонение

Нарушения реакции (НР), связанные с антибиотиками, возникали на второй неделе пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии, в среднем на 9-й день наблюдения. Клинические проявления НР представлены в таблице 12. У 30 детей в критическом состоянии изменения в показателях органных

функций не удалось связать с основным заболеванием или инфекцией. Выявление изменений глобальных триггеров при достаточно высокой вероятности влияния антибиотиков, а также понимание причин возникновения поражения органа или системы, при наличии подозрений на наличие значительной причинно-следственной связи с лекарственными средствами, отнесенными к категориям А или В по критериям ВОЗ (согласно Приложению 1), расценивалось как клинически значимое.

Клинически значимыми проявлениями у пациентов с инфекцией стали следующие: поражение печени у 19 пациентов (18 из которых отнесены к категории А и 1 к категории В), сердечные нарушения у 2 пациентов (по 1 случаю в каждой категории), нефротоксичность у 3 пациентов (с 2 случаями категории А и 1 категорией В), неврологические расстройства у 2 пациентов (также по 1 случаю в каждой категории), гастроэнтерологические проявления, включая синдром панкреатита, у 2 пациентов (оба случая отнесены к категории В) и гематологические изменения в виде эозинофилии у 2 пациентов (оба случая также в категории В).

Триггеры гепатотоксичности оценивались по критериям Venichou, включая клинические проявления, такие как желтушность слизистых оболочек и кожи, методы визуализации, уровни биохимических маркеров, нарушения коагуляции и дефицит витамин К-зависимых факторов. Степень выраженности признаков поражения печени варьировала. Из 19 пациентов у 11 (категория А по критериям ВОЗ) наблюдались признаки печеночной недостаточности крайней степени выраженности, соответствующие критериям «Х»-ая, что было расценено как тяжелое лекарственно-индуцированное поражение печени. У остальных 6 пациентов проявления рассматривались как изолированные лабораторные отклонения.

Как указано в таб. 17, анализ причинно-следственной связи с учетом клинических проявлений и хронологического аспекта для антибиотиков выявил следующее: у 2 пациентов была отмечена «вероятная» связь с цефоперазоном сульбактамом, в 9 случаях установлена «возможная» или «вероятная» связь с

такими антибиотиками, как ванкомицин, тигециклин, меропенем, флуконазол, азтреонам и цефтазидим-авибактам. У пациентов, у которых наблюдались клинические проявления органных поражений, были следующие лекарственные препараты: триггеры, вызывающие поражение сердца у 1 пациента, связаны с удлинением интервала QTc на 25% по сравнению с исходным значением. У 2 пациентов сердечные проявления проявились в виде двукратного увеличения интервала QTc и устойчивой артериальной гипотензии, что произошло на фоне применения ципрофлоксацина и моксифлоксацина. Проявления нефротоксичности у 3 пациентов были связаны со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в результате применения ванкомицина, что потребовало проведения заместительной почечной терапии для двоих из них. Неврологические проявления у 2 пациентов проявились в виде судорожного пароксизма, причину которого невозможно было объяснить активностью эпилепсии после исключения нейроинфекции. У одного пациента клинически неврологические проявления, по мнению исследователя, были «определенно» связаны с применением колистиметата в виде ингаляций и внутривенно, а у другого пациента судороги, по всей видимости, были вызваны приемом позаконазола.

Тяжесть проявлений наблюдалась лишь у 11 пациентов с лекарственно-индуцированным заболеванием печени. Гастроэнтерологические проявления зарегистрированы у 2 пациентов, у которых развилась гиперферментемия панкреатических ферментов на фоне применения тигециклина и позаконазола. Для пациентов с предполагаемыми нежелательными реакциями на антимикробные препараты был проведен дифференциальный диагноз в соответствии с критериями Benichou. Обнаружено также 6 пациентов с клиническими проявлениями, у которых развилась гиперферментемия панкреатических ферментов после нейрохирургических процедур в области задней черепной ямки. Течение панкреатита у этих детей не было квалифицировано как лекарственно-индуцированное поражение поджелудочной железы, и пациенты не были включены в анализ группы наблюдения, поскольку на развитие панкреатита могли повлиять дислокационные позиционные факторы в процессе проведения операций

в вертикальном положении. Гематологические изменения, выраженные в виде эозинофилии, были наблюдаемы у 2 пациентов и, вероятно, были связаны с применением ванкомицина в обоих случаях.

Таблица 17. Причинно-следственная связь с учетом манифестации клинических проявлений и хронологического фактора НР на антибиотиков

НР на лекарственный препарат	Подозреваемый антимикробный лекарственный препарат	тяжесть	Оценка причинно-следственной связи по Наранжо	n=30 (100%)
гепатотоксичность	тигециклин, меропенем, цефоперазон сульбактам, ванкомицин, флуконазол, азтреонам, цефтазидим-авибактам	11	«вероятные» - 18, «возможные» - 1;	19(63%)
нефротоксичность	ванкомицин	0	«определенные» - 2, «вероятные» - 1	3(10%)
сердечно-сосудистые проявления	ципрофлоксацин, моксифлоксацин	0	«определенные» - 1, «вероятные» - 1	2 (7%)
нейротоксичность	колистиметат натрия, позаконазол	0	«определенные» - 1, «вероятные» - 1	2 (7%)
панкреатотоксичность	тигециклин, позаконазол	0	«вероятные» - 2	2 (7%)
лабораторные отклонения в гемограмме (эозинофилия)	ванкомицин	0	«возможные» - 2	2 (7%)

Структура НР, связанных с применением антибиотиков, была рассчитана на группу госпитализированных детей в критическом состоянии за весь период наблюдения. При оценке причинно-следственной связи у 30 пациентов (см. рис. 49) были выявлены следующие клинически значимые проявления: поражение печени у 19 детей (из которых у 18 случаев связь была «определенной», а у 1 – «вероятной»), сердца – у 2 случаев («вероятная» связь), нефротоксичность у 3 пациентов (2 с «определенной» и 1 с «вероятной» связью), неврологические проявления у 2 детей (1 с «определенной» и 1 с «вероятной» связью),

гастроэнтерологические проявления с синдромом панкреатита у 2 случаев («вероятные») и гематологические изменения в виде эозинофилии у 2 пациентов («возможные»).

Оценка причинно-следственной связи с конкретным лекарственным препаратом у пациентов с клиническими проявлениями гепатотоксичности была проведена в соответствии с критериями Benichou. Триггеры гепатотоксичности анализировались на основе клинических проявлений, данных, полученных с помощью методов визуализации, а также увеличения биохимических маркеров. При этом также учитывались нарушения коагуляции и дефицит витамин К-зависимых факторов.

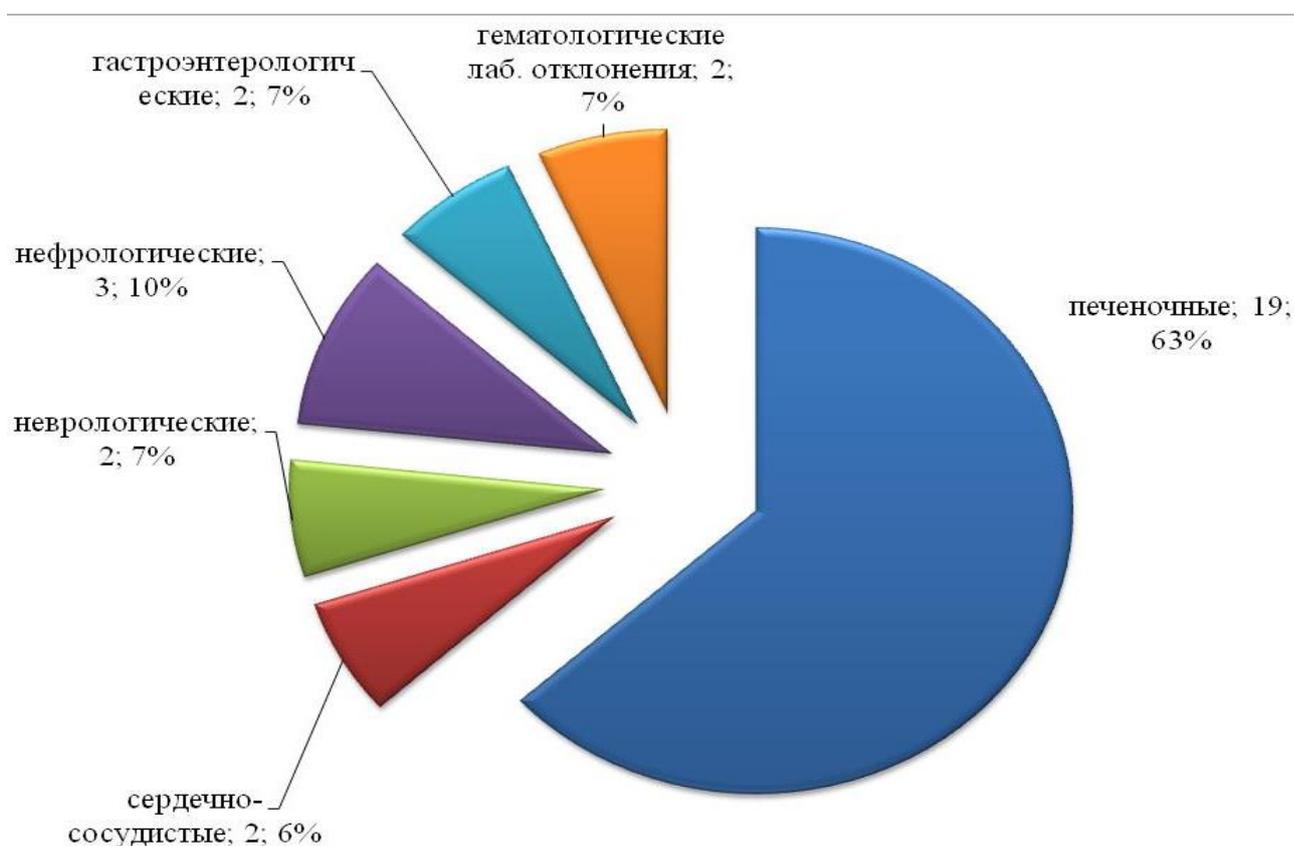


Рисунок 49. Клинические проявления изменений со стороны органов и систем при НР у детей с инфекцией в критических состояниях методом ГТ, абс/%

Степень выраженности поражения печени различалась: из 19 пациентов у 11, согласно модели Benichou, было диагностировано заболевание печени,

соответствующее критериям «Х», что расценивалось как лекарственно-индуцированное заболевание (ЛИЗ) печени.

Оценка причинно-следственной связи с конкретным лекарственным препаратом у пациентов с клиническими проявлениями гепатотоксичности была проведена в соответствии с критериями Venichou. Триггеры гепатотоксичности анализировались на основе клинических проявлений, данных, полученных с помощью методов визуализации, а также увеличения биохимических маркеров. При этом также учитывались нарушения коагуляции и дефицит витамин К-зависимых факторов. Степень выраженности поражения печени различалась: из 19 пациентов у 11, согласно модели Venichou, было диагностировано заболевание печени, соответствующее критериям «Х», что расценивалось как лекарственно-индуцированное заболевание (ЛИЗ) печени. Среди 11 пациентов с лекарственно-индуцированным заболеванием (ЛИЗ) печени подозреваемыми лекарственными препаратами, согласно модели Venichou, были: тигециклин и меропенем (с высокой вероятностью связи), а также цефоперазон сульбактам, ванкомицин, флуконазол, азтреонам и цефтазидим-авибактам (с умеренной вероятностью связи).

Распространённость НР, ассоциированных с антибиотиками, у детей в критических состояниях составила 1,28 (95% доверительный интервал: 1,22–1,36) на 100 госпитализированных в отделение АиР. Структура проявлений НР и подозреваемых лекарственных препаратов для 30 детей с нозокомиальными инфекциями в критических состояниях, оценённых методом ГТ, включает гепатотоксичность у 19 пациентов (63%) (среди подозреваемых препаратов: цефоперазон сульбактам, ванкомицин, тигециклин, меропенем, флуконазол, азтреонам, цефтазидим-авибактам), нефротоксичность у 3 пациентов (10%, ванкомицин), сердечно-сосудистые проявления у 2 пациентов (7%, ципрофлоксацин, моксифлоксацин), нейротоксичность у 2 пациентов (7%, колестиметат, позаконазол), гастроэнтерологические проявления у 2 пациентов (7%), и лабораторные отклонения (ванкомицин) у 2 пациентов (7%).

Расчёт эпидемиологических показателей распространённости лекарственных поражений с причинно-следственной связью с антибиотиками у детей в

критических состояниях был проведён для популяции из 2283 пациентов, госпитализированных в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» в отделение АИР по хирургическим и педиатрическим профилям в период с 2019 по 2021 годы, на 100 госпитализированных в отделение АиР. Распространённость неблагоприятных реакций (НР) на antimicrobные препараты на 100 госпитализированных в АИР составила: гепатотоксичность — 0,83 (19 пациентов), нефротоксичность — 0,09 (3 пациента), кардиотоксичность — 0,09 (2 пациента), нейротоксичность — 0,09 (2 пациента), панкреатит — 0,09 (2 пациента) и гематологические отклонения — 0,09 (2 пациента).

Оценка влияния неблагоприятных реакций (НР), ассоциированных с антибиотиками, на развитие неблагоприятных исходов у детей в критических состояниях демонстрирует следующие результаты, представленные на рис. 46. Из 100 детей с клиническими проявлениями инфекции, находящихся в критическом состоянии, 19 пациентов скончались. Среди 81 выжившего ребёнка с инфекцией НР, ассоциированные с антибиотиками, были обнаружены у 19 (23,4%). Как показано на рис. 50, среди 30 детей в критическом состоянии с инфекцией, у которых развились НР, связанные с антибиотиками, умерли 12. В то же время, из 70 пациентов, у кого НР, ассоциированных с применением антибиотиков, не наблюдались, скончались лишь 7 человек.

Риск летального исхода у пациентов в критических состояниях с инфекцией был в 6 раз выше при наличии неблагоприятных реакций (НР) на антибиотики, что достоверно подтверждено методом глобальных триггеров (ОШ: 6,0, 95% ДИ: 2,06-17,48).

Для оценки состояния пациентов в течение времени был проведен анализ выживаемости с применением кривой Каплана-Мейера, результаты которого представлены на рис. 51. У детей с инфекцией в критических состояниях неблагоприятные реакции (НР), ассоциированные с антибиотиками, развивались с 3-й по 8-ю неделю пребывания в отделении.

Распространённость НР, ассоциированных с антибиотиками, у детей в критических состояниях составила 1,28 (95% доверительный интервал: 1,22–1,36) на 100 госпитализированных в отделение АиР.

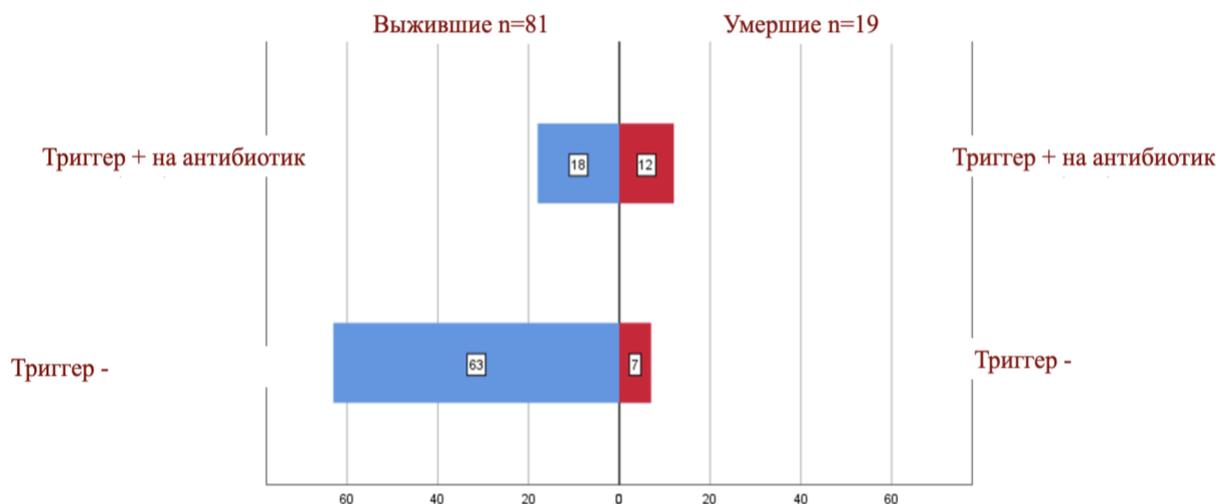


Рисунок 50. Число случаев выживших, в зависимости от присутствия триггера НР у детей с инфекцией в АиР, абс.

В структуре НР, ассоциированных с антибиотиками методом ГТ превалировала гепатотоксичность, точность выявления НР, ассоциированных с антибиотиками методом ГТ, составила 97% (95% доверительный интервал: 95,86-97,37), при этом чувствительность метода достигла 81,1% (95% ДИ: 64,84-92,04), а специфичность составила 97,0% (95% ДИ: 96,14-97,60). Риск летального исхода у пациентов с НР, ассоциированными с антибиотиками, был достоверно выше (в 6 раз) (OR: 6,0, 95% ДИ: 2,06-17,48).

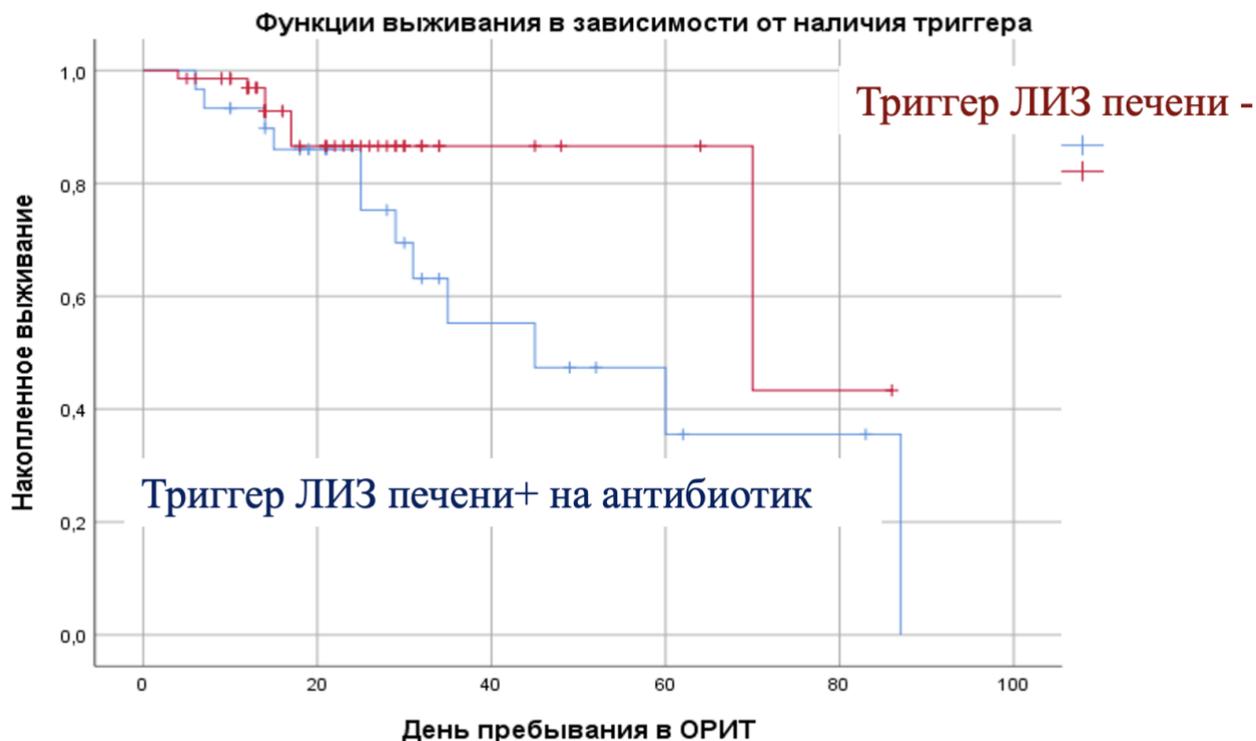


Рисунок 51. Кривая выживаемости Каплана-Мейера для детей в критических состояниях в зависимости от наличия проявлений НР, ассоциированной с антибиотиками

Таким образом, на практике в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» было выявлено, что текущие методы спонтанной регистрации нежелательных реакций не обеспечивают эффективного управления безопасностью антимикробной терапии у детей в отделении АиР. Активное выявление ГТ лекарственно-индуцированных заболеваний у самых уязвимых пациентов в критических состояниях в рамках клинической практики с консультативным сопровождением фармакотерапии врачом-клиническим фармакологом продемонстрировало свои преимущества в оригинальном наблюдательном протоколе исследования. Метод ГТ обеспечил комплексную оценку влияния антимикробной фармакотерапии на прогрессирование синдрома полиорганной недостаточности, а также оценку результатов течения заболевания и связь с переносимостью лечения инфекций у детей в критических состояниях. Этот подход способствовал формированию

управления рисками на основе новаторских методов оценки безопасности антимикробной терапии для данной группы пациентов.

#### **6.6. Лекарственное поражение печени, ассоциированное с антибиотиками, у детей в критических состояниях**

Из 100 пациентов с инфекцией в ОРИТ, у 19 детей были обнаружены проявления гепатотоксичности. У 8 из этих детей лабораторные отклонения в биохимических показателях фиксировались без клинических симптомов (рис. 51). Эти изменения соответствовали критериям закона «Х»-ая: уровень АЛТ составлял от 3 до 8 верхних пределов нормы (ВПН), билирубин равнялся 2 ВПН (>35% прямой), либо МНО превышало 1,5, при уровне АЛТ  $\geq 3$  ВПН или фибриногене ниже 1,2 г/л.

У 11 пациентов критерии установления ЛИЗ заболевания печени с иктеричностью кожных покровов и слизистых на фоне крайней выраженности биохимических отклонений – АЛТ  $\geq 8$  ВПН, билирубин  $> 2$  ВПН (>35% прямой), МНО  $> 1,5$ , АЛТ  $\geq 3$  ВПН и более, фибриноген 1,2 г/л и менее.

Проведен анализ распространенности впервые возникшей гепатотоксичности на антибиотики при пересчете на 100 000 госпитализированных, распространенность гепатотоксичности составила 12,9 на 100 000, а ЛИЗ печени 7,5 на 100 000 детей.

Для определения фенотипа биохимических отклонений у 11 пациентов, имевших паттерн ЛИЗ печени, был проведен анализ всех биохимических показателей суммарно в динамике в течение 6 недель от момента манифестации и построен график, представленный на рис. 52. Средние показатели каждого из 11 пациентов еженедельно переводились в высшие пороговые нормы (ВПН), за исключением билирубина, для которого билирубина ВПН была установлена на уровне 17,1 мкмоль/л.

У 11 пациентов в возрасте 5,18 (5,76±1,25) лет клиническая картина соответствовала паттерну идиосинкразического холестатического гепатита.

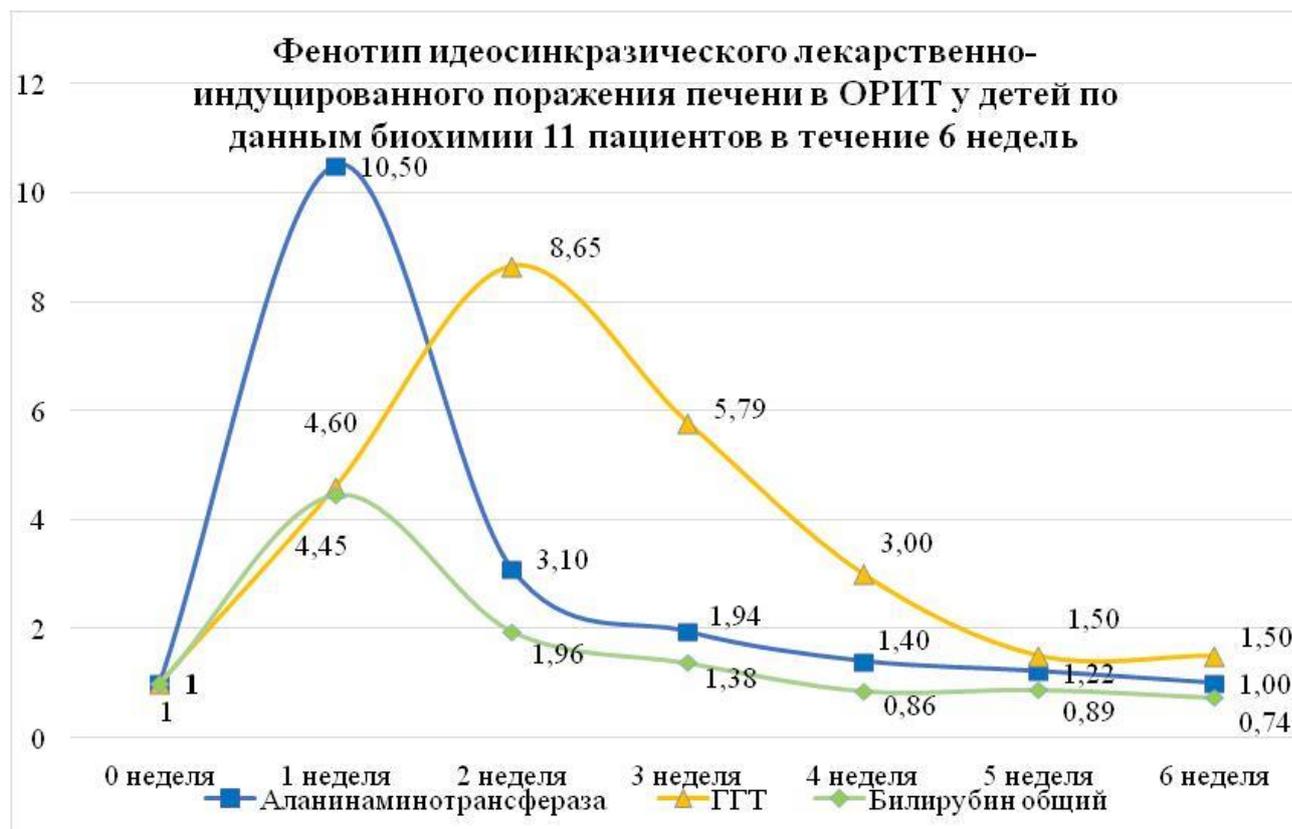


Рисунок 52. Фенотип идиосинкразического лекарственно-индуцированного поражения печени в отделении АиР у детей

*Примечание:* график построен таким образом, что каждая точка на кривой представляет собой среднюю за неделю от момента манифестации ЛИЗ печени у каждого из 11 пациентов под наблюдением в течение последующих 6 недель. Результаты теста представлены как высшие пороговые нормы (ВПН) для аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамат-трансферазы (ГГТ), за исключением билирубина, для которого ВПН была установлена на уровне 17,1 мкмоль/л.

Зуд и желтуха развивались у детей через 5–7 дней после стартовой комбинированной терапии, включающей меропенем или тигециклин. У пациентов отмечалось умеренное повышение АЛТ до 10 ВПН и 4,45 кратное увеличение уровня билирубина (для которого ВПН была установлена на уровне 17,1 мкмоль/л), наиболее выраженное на первой неделе, медленное нарастание гамма-глутаматтрансферазы (ГГТ) до 5 ВПН на первой неделе и более заметное повышение ГГТ до 8,65 ВПН на второй неделе, повышение биохимических

показателей сопровождалось развитием летального исхода у 5 пациентов или разрешилось в течение нескольких недель после их появления у 6 пациентов.

При сравнительной оценке паттерна биохимических показателей отличительной особенностью у детей до 5 лет (рис. 53) в нашем исследовании явилось менее выраженное повышение билирубина (до 4,45-кратного) по сравнению со взрослыми, у которых билирубин повышался в 10 раз от установленного исследователями уровня 17,1 ммоль/л.

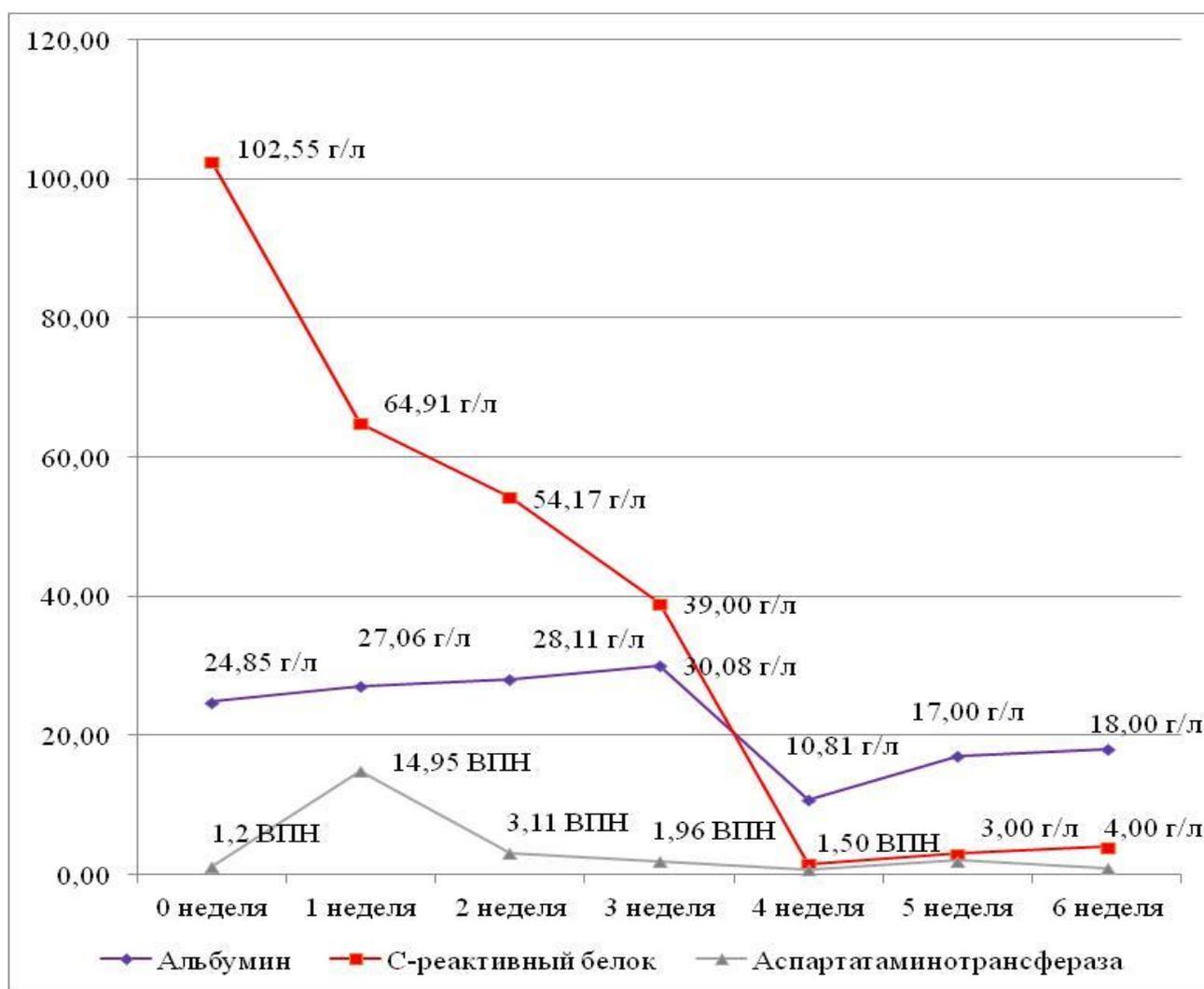


Рисунок 53. Фенотип показателей альбумина (г/л) и С-реактивного белка (ВПН) при идиосинкразическом лекарственно-индуцированном поражении печени в отделении АиР у детей

В целом фенотип паттерна был аналогичен холестатическому гепатиту взрослых на фоне применения цефазолина, описанному исследователями ранее. Дана характеристика проявлениям ЛИЗ печени в педиатрической популяции. Дополнительно на рис. 53 представлены изменения показателей уровня альбумина, С-реактивного белка и АСТ. Описаны особенности динамики клинических проявлений ЛИЗ печени в педиатрической популяции у детей в возрасте 5,18 (5,76±1,25) лет.

В проведенном анализе рисков у 11 детей в критическом состоянии с инфекцией, которые развили тяжелое поражение печени на фоне антимикробной и сопутствующей терапии, не было выявлено значительного влияния на развитие лекарственно-индуцированного заболевания печени. Согласно данным, представленным на рис. 54, у пациентов с инфекцией наблюдалось увеличение шансов развития поражения печени при применении НПВП более 3 дней в 1,12 раза, диуретиков в 1,02 раза и вазопрессоров в 0,37 раза.

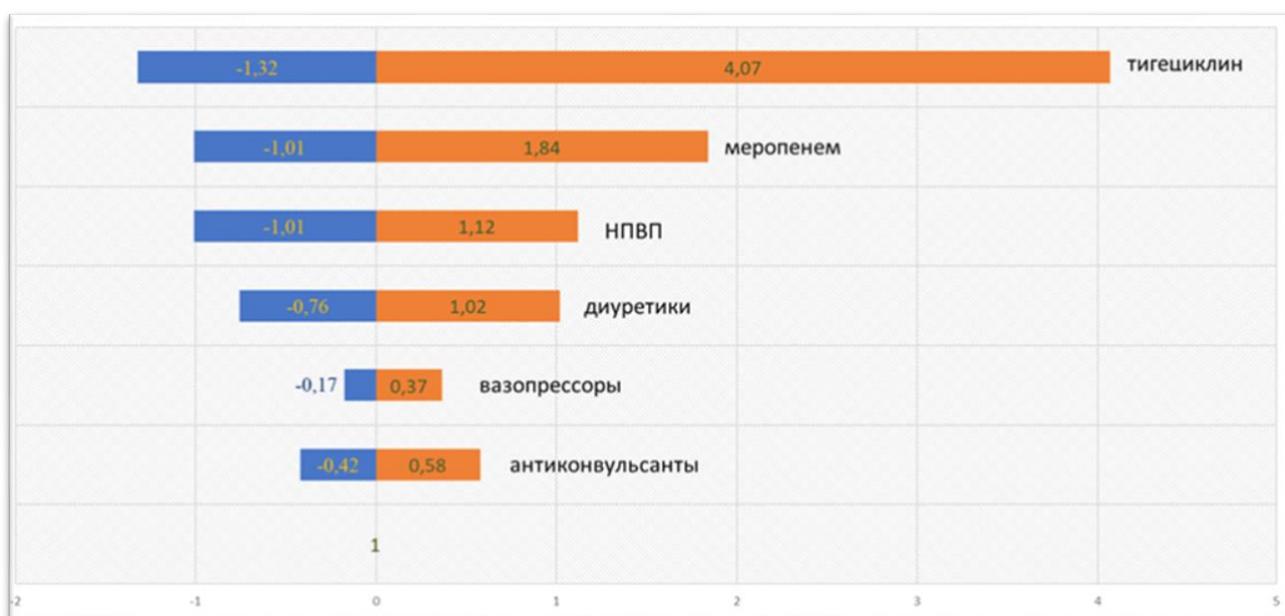


Рисунок 54. Оценка влияния рисков сопутствующей терапии у 11 пациентов с идиосинкразическим лекарственно-индуцированным поражением печени с биохимическим паттерном холестатического гепатита при применении

тигециклина в 4,07 раза (ОШ: 4,07, 95% ДИ: 1,32-12,50) и меропенема в 1,84 раза (ОШ: 1,84, 95% ДИ: 1,01-3,36)

Также использование антиконвульсантов на стационарном этапе в 0,58 раза повышало риск. Однако сочетанное применение антиконвульсантов, вазопрессорной терапии, диуретиков и НПВП в течение 3 дней и более не оказало значимого влияния на эту популяцию пациентов с лекарственно-индуцированным заболеванием печени. У пациентов с инфекцией шансы развития ЛИЗ печени были более выражены при применении тигециклина в 4,07 раза (ОШ: 4,07, 95% ДИ: 1,32-12,50) и меропенема в 1,84 раза (ОШ: 1,84, 95% ДИ: 1,01-3,36).

В данном наблюдательном протоколе описывается клиническая картина идиосинкразического холестатического гепатита, наблюдаемая у детей. Симптомы, такие как зуд и желтуха, возникали через 5–7 дней после начала комбинированной антимикробной терапии с использованием меропенема или тигециклина. У пациентов на первой неделе отмечалось умеренное повышение АЛТ до 10 ВПН и 4,45 кратное увеличение уровня билирубина, для которого ВПН была установлена на уровне 17,1 мкмоль/л, медленное нарастание ГГТ до 5 ВПН с первой недели до 8,65 ВПН на второй неделе, повышение биохимических показателей сопровождалось развитием летального исхода у 5 пациентов или разрешились в течение нескольких недель после появления у 6 пациентов.

У пациентов с инфекцией в критических состояниях риск развития лекарственно-индуцированного заболевания печени (ЛИЗ) был значительно выше при использовании тигециклина, что увеличивало шансы в 4,07 раза (ОШ: 4,07, 95% ДИ: 1,32-12,50), и меропенема — в 1,84 раза (ОШ: 1,84, 95% ДИ: 1,01-3,36). Однако при проведении статистического анализа не удалось получить достоверные данные о влиянии комбинированного применения антиконвульсантов, вазопрессоров, диуретиков и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в течение 3 дней и более на развитие ЛИЗ печени у данной группы пациентов. Фенотип лекарственно-индуцированного заболевания печени (ЛИЗ) у детей в возрасте 5,18 (5,76±1,25) лет в критических состояниях с инфекцией

напоминает фенотип С, описанный ранее для взрослых. Однако у этой этой популяции наблюдается задержка в увеличении уровня гамма-глутаматтрансферазы, которое происходит лишь на второй неделе заболевания, в то время как выраженность повышения билирубина оказывается значительно менее выраженной. Выдвинута гипотеза о возможном влиянии развития ЛИЗ печени на неблагоприятный исход у пациентов в критических состояниях с нозокомиальной инфекцией. Проведено исследование гипотезы о влиянии накопленного риска гепатотоксичности на летальный исход с использованием кривых Каплана-Мейера. Как показано на рис.55, накопленный риск летального исхода у детей с нозокомиальной инфекцией и развивающимся заболеванием печени наблюдался в период с 21 по 70 день пребывания в отделении АиР.

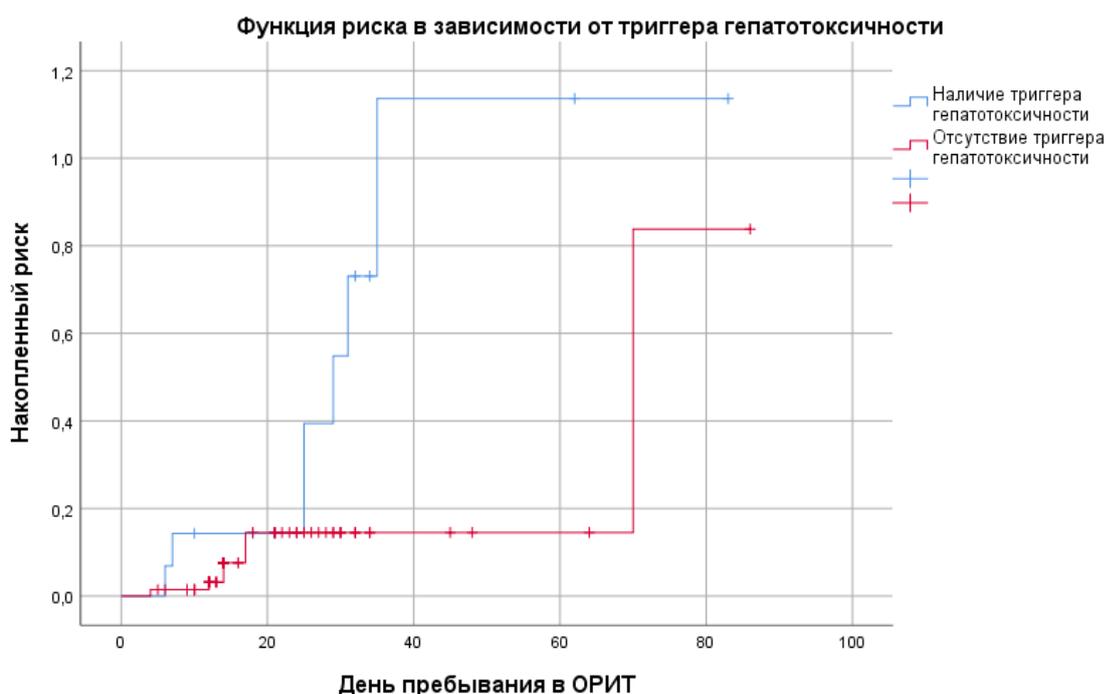


Рисунок 55. Накопленный риск развития летального исхода у детей с инфекцией в критических состояниях при развитии гепатотоксичности

Таким образом, у пациентов с инфекцией в критических состояниях риск развития впервые возникающего лекарственно-индуцированного заболевания печени увеличивался в 4,07 раза при применении тигециклина (ОШ: 4,07, 95% ДИ:

1,32-12,50) и в 1,84 раза при применении меропенема (ОШ: 1,84, 95% ДИ: 1,01-3,36). Отмечены особенности биохимического профиля у детей в возрасте 5,18 (5,76±1,25) лет в критических состояниях. У данной возрастной группы объем печени меньше, чем у взрослых, что приводит к тому, что биохимические показатели у этих пациентов не достигают уровней, характерных для взрослых, даже при одинаковом механизме повреждения печеночной ткани. В настоящем исследовании дети в критических состояниях с нозокомиальной инфекцией чаще погибали при развитии ЛИЗ печени, ассоциированной с применением тигециклина и меропенема.

#### **6.7. Оценка влияния фармакогенетических маркеров у детей с НР, ассоциированных с применением антибиотиков в критических состояниях.**

Исследование влияния фармакогенетических маркеров на развитие лекарственно-индуцированных поражений органов было проведено среди 30 пациентов с инфекцией в критическом состоянии, у которых возникли нежелательные реакции на антибиотики, определенные с помощью метода глобальных триггеров. Анализировалась частота полиморфизмов генов, связанных с системой цитохрома P-450, транспортерами и некоторыми активными молекулами, а также проверялась их соответствие принципу равновесия Харди-Вайнберга.

Из 100 участников исследования проявления нежелательных реакций (НР) на антибиотики были отмечены у 30 детей. Эти пациенты были разделены на две подгруппы: первая подгруппа включала детей с лекарственно-индуцированной гепатотоксичностью (ЛИЗ печени, n=11), а вторая подгруппа состояла из детей с другими формами НР на антибиотики (n=19). Более подробная информация о всех НР была представлена ранее.

Первая подгруппа «ЛИЗ печени» состояла из 11 пациентов из 30 детей, у которых были отмечены нежелательные реакции. У этих пациентов критериями диагностики ЛИЗ печени являлись желтуха кожных покровов и слизистых оболочек, на фоне резко выраженных биохимических изменений по критериям закона Х-ая: уровень активности АЛТ  $\geq 8$  ВПН, билирубин выше 2 ВПН ( $>35\%$  прямой), МНО  $> 1,5$  и уровень фибриногена менее 1,2 г/л. Клинические проявления у этих 11 детей соответствовали идиосинкразическому холестатическому гепатиту — ЛИЗ печени. В этой группе ЛИЗ печени была связана с использованием тигециклина (ОШ: 4,07, 95% ДИ: 1,32-12,50) и меропенема (ОШ: 1,84, 95% ДИ: 1,01-3,36). У 5 пациентов данное заболевание завершилось летальным исходом, в то время как у 6 пациентов симптомы значительно улучшились в течение нескольких недель после их появления.

Во вторую подгруппу «иные НР» вошли 19 пациентов с нарушениями реакции на антибиотики. Из них 8 детей показали биохимические отклонения без клинических признаков нарушения функции печени. Три пациента страдали от нефротоксичности, два — от сердечно-сосудистых нарушений, два — от нейротоксичности, а также наблюдались гастроэнтерологические проявления и гематологические отклонения (эозинофилия) у двух пациентов. Однако ассоциации с конкретными антибиотиками или сопутствующей терапией в этой подгруппе не были установлены. В подгруппе с прочими НР, ассоциированными с антибиотиками летальный исход зафиксирован у 7 пациентов, в то время как 12 детей выздоровели.

Для 30 пациентов с НР на антибиотики был проведен анализ частоты полиморфизмов генов в системе транспортеров, цитохрома P-450 и некоторых активных молекул, с последующей проверкой на соответствие равновесию Харди-Вайнберга. Распределение аллелей и генотипов в этой группе, у детей, развивших НР, ассоциированные с применением антибиотиков, соответствовало закону Харди-Вайнберга.

В группе из 30 детей, у которых развились НР, ассоциированные с применением антибиотиков, при оценке методом глобальных триггеров наблюдалась следующая структура полиморфизмов генов:

- Для аллелей Р-гликопротеина *ABCB1* с полиморфизмом *rs1045642* (*c.3435C>T*) более высокий процент составили носители генотипов AA (11 пациентов, 36,67%) и AG (10 пациентов, 33,33%).
- У аллелей Аполипопротеина *E* (*APOE*) с полиморфизмом *rs429358* (*c.388T>C*) генотип *E3/E4* встречался у 19 пациентов (63,3%).
- У носителей аллелей Катехол-О-метилтрансферазы (*COMT*) с полиморфизмом *rs4680* (*c.472G>A*) преобладал гетерозиготный генотип A/G (17 пациентов, 56,67%).
- У аллелей цилиндрина (*DRD2*) с полиморфизмом *rs1800497* (*c.2137G>A*) дикий генотип встречался у 20 пациентов (66,67%).
- У носителей аллелей протромбина (*F2*) с полиморфизмом *rs1799963* (*c.\*97G>A*) и фактора Лейдена (*F5*) с полиморфизмом *rs6025* (*c.1601G>A*) дикие генотипы были у 29 (96,67%) и 27 (90%) пациентов соответственно.
- У аллелей глюкагоноподобного пептида-1 (*GLP1R*) с полиморфизмами *rs2300615* (*c.510-1135T>G*) и *rs6923761* (*c.502G>A/C*) преобладали генотипы *T/T* (18 пациентов, 60%) и *A/G* (17 пациентов, 56,67%).

У пациентов с полиморфизмами метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) наиболее частыми вариантами стали следующие: для полиморфизма *rs1801133* (*c.665C>T*) преобладал генотип *G/G* (19 пациентов, 63,33%), а для *rs1801131* (*c.1286A>C*) – генотип *T/T* (17 пациентов, 56,67%). Для носителей «ми»-опиоидного рецептора (*OPRM1*) с полиморфизмом *rs1799971* (*c.118A>G*) чаще встречался генотип *A/A* (23 пациента, 76,67%). Кроме того, среди пациентов с полиморфизмом *rs5764010* (*c.608-169G>A*) гена пататин-подобной фосфолипазы человека (*PNPLA5*) доминировал генотип *C/C* (17 пациентов, 76,67%). По

полиморфизму *SULT4A1* (*rs 763120*, *c.743-374 A>G*) наиболее распространённым был генотип *T/T* (22 пациента, 73,33%).

У пациентов с полиморфизмом *rs9923231* (*c.-1639 G>A*) гена субъединицы-1 комплекса эпоксидредуктазы витамина К (*VKORC1*) наиболее распространённым был генотип *VKORC1 \*1/\*3*, наблюдаемый у 18 пациентов, что составляет 60%.

Преобладающими генетическими вариантами для носителей аллелей полипептидов *SLCO1B1* с полиморфизмом *rs4149056* (*p.V174A c.521T>C*) среди пациентов, имеющих НР на антимикробные препараты, были гомозиготный генотип *SLCO1B1\*1/\*1*, зарегистрированный у 24 детей (80%), в то время как гетерозиготный генотип *SLCO1B1\*1/\*5* встречался реже, у 6 детей (20%). Результаты соответствовали критериям равновесия Харди-Вайнберга, как показано в таб. 18.

В рамках данной работы была поставлена задача изучить влияние фармакогенетических маркеров на развитие лекарственно-индуцированного заболевания печени (ЛИЗ), связанного с применением антибиотиков. Для этого был проведен анализ вероятности возникновения ЛИЗ печени у 30 детей с НР на антибиотики, учитывая различные полиморфизмы в генах переносчиков, цитохромов и активных молекул. Исследование охватило все фармакогенетические маркеры, чтобы определить их влияние на развитие ЛИЗ печени, связанного с меропенемом и тигециклином. Результаты представлены в соответствующих таблицах.

В рамках данной работы была поставлена задача изучить влияние фармакогенетических маркеров на развитие лекарственно-индуцированного заболевания печени (ЛИЗ), связанного с применением антибиотиков. Для этого был проведен анализ вероятности возникновения ЛИЗ печени у 30 детей с НР на антибиотики, учитывая различные полиморфизмы в генах переносчиков, цитохромов и активных молекул. Исследование охватило все фармакогенетические маркеры, чтобы определить их влияние на развитие ЛИЗ печени, связанного с меропенемом и тигециклином. Результаты представлены в соответствующих

таблицах.

Таблица 18 - Носительство фармакогенетических маркеров панели iPLEX Pro PGx (Agena Bioscience) у пациентов с НР на антибиотики и оценка на соответствие равновесию Харди- Вайнберга (общее количество исследованных пациентов n=30)

Полиморфизм	Генотип	n	Частота генотипа, %	HWE	
				Хи-квадрат ( $\chi^2$ )	p
<i>ABCB1</i> (rs 1045642)	AA	11	36,67	2,6	0,26
	AG	10	33,33		
	GG	8	26,67		
<i>APOE*</i> (rs 429358)	E3/E4	19	63,33	11,76	0,002
	E2/E4	2	6,67		
	E3/E5	4	13,33		
<i>COMT</i> (rs 4680)	A/A	6	20,00	0,5	0,7
	A/G	17	56,67		
	G/G	7	23,33		
<i>DRD2</i> (rs 1800497)	WT/WT	20	66,67	0,5	1,2
	Taq1A/WT	10	33,33		
<i>F2</i> (rs 1799963)	WT/WT	29	96,67	0,03	0,9
	G20210/W T	2	6,67		
<i>F5</i> (rs 6025)	WT/WT	27	90,00	0,08	0,9
	R506Q/WT	3	10,00		
<i>GLP1R</i> (rs 1042044)	A/A	6	20,00	0,017	0,9
	A/C	14	46,67		
	C/C	9	30,00		
<i>GLP1R</i> (rs 6923761)	G/G	13	43,33	0,89	0,63
	A/G	17	56,67		
<i>GLP1R</i> (rs 2300615)	T/T	18	60,00	1,59	0,45
	G/T	11	36,67		
<i>MTHFR</i> (rs 1801133)	G/G	19	63,33	1,26	0,53
	A/G	10	33,33		
<i>MTHFR</i> (rs 1801131)	T/T	18	60,00	0,14	0,93
	G/T	10	33,33		
	G/G	2	6,67		
<i>OPRM1</i> (rs 1799971)	A/A	23	76,67	0,52	0,77
	A/G	7	23,33		
<i>PNPLA5</i> (rs 5764010)	C/C	23	76,67	0,52	0,77
	C/T	7	23,33		
<i>SLCO1B1</i> (rs 4149056)	*1/*1	24	80,00	0,37	0,83
	*1/*5	6	20,00		
<i>SULT4A1</i> (rs 763120)	T/T	22	73,33	0,55	0,76
	C/T	7	23,33		
<i>VKORC1</i> (rs 9923231)	*1/*3	18	60,00	1,77	0,41
	*1/*2	8	26,67		
	*2/*3	3	10,00		

*Примечание:* HWE: равновесие Харди-Вайнберга. Распределение аллелей и генотипов в исследуемой группе соответствовало закону Харди-Вайнберга, кроме *APOE\** (rs 429358)  $p < 0,05$ .

Как показано в таб. 19, у детей в подгруппе с ЛИЗ печени, связанным с применением меропенема и тигециклина, чаще наблюдалось гетерозиготное носительство генотипа *SLCO1B1\*1/\*5* полиморфизма *rs 4149056* по сравнению с пациентами с другими НР на антибиотики ( $r= 9,8$ ,  $p=0,002$ ). Однако, оценка рисков была невозможна, так как в группе пациентов без ЛИЗ печени не было обнаружено ни одного носителя данного генотипа.

Таблица 19 - Анализ шансов развития ЛИЗ печени у детей, ассоциированного с меропенемом и тигециклином, в зависимости от фармакогенетических маркеров

Ген, полиморфизм	Наличие	ЛИЗ печени (n=11)	Иные НР на АБ (n=19)	Хи-квадрат*	p
<i>SLCO1B1*1/*1</i> <i>rs4149056</i>	нет	6	0	9,8	0,002
	есть	5	19		
<i>SLCO1B1*1/*5</i> <i>rs4149056</i>	нет	5	19	9,8	0,002
	есть	6	0		

В подгруппе пациентов, развивших ЛИЗ печени (n=11), по сравнению с подгруппой с другими НР (n=19), не было обнаружено значимого влияния полиморфизмов генов *ABCB1*, *COMT*, *DRD2*, *F2*, *F5*, *MTHFR*, *OPRM1*, *PNPLA5*, *SULT4A1* и *VKORC1* на развитие лекарственно-индуцированных состояний (таб. 20).

Таким образом, в подгруппе детей с ЛИЗ печени, развившейся на фоне применения меропенема и тигециклина, наблюдалось более частое гетерозиготное носительство генотипа *SLCO1B1\*1/\*5* по полиморфизму *rs 4149056*. Однако невозможно было провести оценку рисков, поскольку в подгруппе без ЛИЗ печени не было обнаружено носителей этого генотипа. Исследование влияния фармакогенетических маркеров было направлено на детей с НР, ассоциированными с использованием антибиотиков в критических состояниях.

Таблица 20 - Статистический анализ шансов развития лекарственно-индуцированного заболевания печени у детей с НР на антибиотики, в зависимости от наличия генетических полиморфизмов для транспортеров и важных молекул

Ген, полиморфизмы	Есть ЛИЗ печени (n =11)	Иные НР на АБ (n =19)	$\chi^2$ (Хи-квадрат Пирсона)	P
<i>ABCB1 AA+AG</i>	8	13	0,507	0,269
<i>ABCB1 GG</i>	2	6		
<i>COMT A/A+A/G</i>	9	14	0,612	0,014
<i>COMT G/G</i>	2	5		
<i>MTHFR rs 1801131 G/T+T/T</i>	10	18	0,685	0,232
<i>MTHFR rs 1801131 G/G</i>	1	1		
<i>DRD2 WT/WT</i>	7	13	0,072	0,789
<i>DRD2 Taq1A/WT</i>	4	6		
<i>F2 WT/WT</i>	10	19	0,787	0,181
<i>F2 G20210/WT</i>	2	0		
<i>GLP1R rs 1042044 A/A+A/C</i>	10	10	0,216	0,171
<i>GLP1R rs1042044 C/C</i>	6	3		
<i>GLP1R rs2300615 T/T</i>	5	13	0,036	0,850
<i>GLP1R rs2300615 G/T</i>	5	6		
<i>F5 WT/WT</i>	10	17	0,016	0,900
<i>F5 R506Q/WT</i>	2	1		
<i>OPRM1 A/A</i>	8	15	0,151	0,698
<i>OPRM1 A/G</i>	2	5		
<i>PNPLA5 C/C</i>	9	14	0,258	0,612
<i>PNPLA5 C/T</i>	2	5		
Таблица 20 - продолжение				
<i>SULT4A1 T/T rs763120</i>	9	13	0,639	0,424
<i>SULT4A1 C/T rs763120</i>	1	6		
<i>VKORC1 *1/*1 *1/*2 rs9923231</i>	6	20	0,954	0,064
<i>VKORC1 *2/*3 rs9923231</i>	1	2		

В рамках исследования у 30 детей с инфекцией в критических состояниях, у которых были выявлены НР на антибиотики, был проведён фармакогенетический анализ полиморфизмов в системе цитохрома Р-450. Как показано на рис. 5б, среди носителей аллелей цитохрома Р-450, наименьшая доля в исследуемой группе составила полиморфизмы генов изофермента *CYP2D6*, обнаруженные у 5 из 30 пациентов.

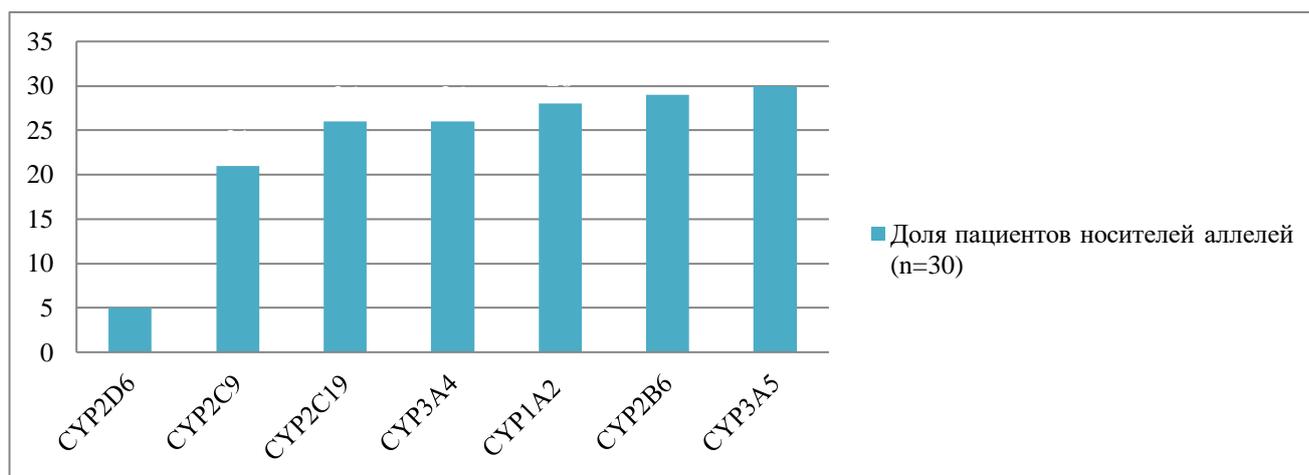


Рисунок 56. Доля выделения полиморфизмов цитохрома Р-450 среди носителей у 30 детей, развивших НР на антимикробные лекарственные препараты в критических состояниях, %

В то же время, наибольшая доля пришлась на полиморфизмы генов изоферментов Р-450: *CYP3A5* — у всех 30 пациентов (100%), *CYP2B6* — у 29 пациентов (97%), *CYP1A2* — у 28 пациентов (94%) и *CYP3A4* — у 26 пациентов (86%). Как показано в таб. 21, среди носителей аллелей цитохрома Р-450 для *CYP1A2*, наибольшая доля пришлась на генотип *CYP1A2\*1F/\*1F*, который был выявлен у 16 детей (53,33%). Реже встречался генотип *CYP1A2\*1A/\*1F* у 9 детей (30,33%). Кроме того, по одному пациенту с полиморфизмами, характерными для генотипов *CYP1A2\*1A/\*1A*, *\*1A/\*1L* и *\*1C/\*1F*, составили 3,33% соответственно. Распределение аллелей и генотипов в рассматриваемой группе соответствовало закону Харди-Вайнберга.

Как показано в таб. 21, среди носителей аллелей цитохрома Р-450 для *CYP2B6* преобладал генотип *CYP2B6\*1/\*1*, обнаруженный у 17 детей (56,67%). Реже встречался генотип *CYP2B6\*1/\*6*, выявленный у 7 детей (23,33%), а самый редкий вариант — генотип *CYP2B6\*6/\*6* — наблюдался у 5 пациентов (16,67%). Распределение аллелей и генотипов в данной группе соответствовало закону Харди-Вайнберга.

Таблица 21 - Носительство изучаемых генетических полиморфизмов в цитохроме СУР 450 у детей в группе с НР на антимикробные препараты

Полиморфизм	Генотип	n	Частота генотипа, %
<i>CYP1A2</i>			
<i>rs2069514 G/G</i> <i>rs762551 A/A</i> <i>rs12720461 C/C</i> <i>rs56107638 G/G</i> <i>rs72547513 C/C</i>	<i>*1F/*1F</i>	16	53,33
<i>rs2069514 G/G</i> <i>rs762551 C/C</i> <i>rs12720461 C/C</i> <i>rs56107638 G/G</i> <i>rs72547513 C/C</i>	<i>*1A/*1A</i>	1	3,33
<i>rs2069514 G/G</i> <i>rs762551 C/A</i> <i>rs12720461 C/C</i> <i>rs56107638 G/G</i> <i>rs72547513 C/C</i>	<i>*1A/*1F</i>	9	30,33
<i>rs2069514 G/A</i> <i>rs762551 C/A</i> <i>rs12720461 C/C</i> <i>rs56107638 G/G</i> <i>rs72547513 C/C</i> <i>rs2069514 A/G</i> <i>rs762551 C/A</i> <i>rs12720461 C/C</i> <i>rs56107638 G/G</i> <i>rs72547513 C/C</i>	<i>*1A/*1L</i>  <i>or</i>  <i>*1C/*1F</i>	1	3,33
<i>CYP2B6</i>			
<i>rs28399499 T/T</i> <i>rs3745274 G/G</i>	<i>*1/*1</i>	17	56,67
<i>rs28399499 T/T</i> <i>rs3745274 G/T</i>	<i>*1/*6</i>	7	23,33
<i>rs28399499 T/T</i> <i>rs3745274 T/T</i>	<i>*6/*6</i>	5	16,67
<i>CYP2C19</i>			
<i>rs4244285 G/G</i> <i>rs4986893 G/G</i> <i>rs28399504 A/A</i> <i>rs56337013 C/C</i> <i>rs72552267 G/G</i> <i>rs72558186 T/T</i> <i>rs41291556 T/T</i> <i>rs12248560 C/C</i>	<i>*1/*1</i>	8	26,67
<i>rs4244285 A/A</i> <i>rs4986893 G/G</i> <i>rs28399504 A/A</i> <i>rs56337013 C/C</i>	<i>*2/*2</i>	2	6,67

Таблица 21 - продолжение <i>rs72552267 G/G</i> <i>rs72558186 T/T</i> <i>rs41291556 T/T</i> <i>rs12248560 C/C</i>			
<i>rs4244285 G/G</i> <i>rs4986893 G/G</i> <i>rs28399504 A/A</i> <i>rs56337013 C/C</i> <i>rs72552267 G/G</i> <i>rs72558186 T/T</i> <i>rs41291556 T/T</i> <i>rs12248560 T/T</i>	<i>*17/*17</i>	3	10,00
<i>rs4244285 G/G</i> <i>rs4986893 G/G</i> <i>rs28399504 A/A</i> <i>rs56337013 C/C</i> <i>rs72552267 G/G</i> <i>rs72558186 T/T</i> <i>rs41291556 T/T</i> <i>rs12248560 C/T</i>	<i>*1/*17</i>	6	20,00
<i>rs4244285 G/A</i> <i>rs4986893 G/G</i> <i>rs28399504 A/A</i> <i>rs56337013 C/C</i> <i>rs72552267 G/G</i> <i>rs72558186 T/T</i> <i>rs41291556 T/T</i> <i>rs12248560 C/C</i>	<i>*1/*2</i>	6	20,00
<i>rs4244285 G/G</i> <i>rs4986893 G/G</i> <i>rs28399504 A/G</i> <i>rs56337013 C/C</i> <i>rs72552267 G/G</i> <i>rs72558186 T/T</i> <i>rs41291556 T/T</i> <i>rs12248560 C/C</i>	<i>*1/*4A</i>	1	3,33
<i>CYP2C9</i> <i>rs1799853 C/C</i> <i>rs1057910 A/A</i> <i>rs56165452 T/T</i> <i>rs28371686 C/C</i> <i>rs9332131 A/A</i> <i>rs7900194 G/G</i> <i>rs28371685 C/C</i> <i>rs9332239 C/C</i> <i>rs72558187 T/T</i> <i>rs1304490498 A/A</i> <i>rs72558190 C/C</i>	<i>*1/*1</i>	15	50,00
<i>rs1799853 C/C</i> <i>rs1057910 A/C</i>	<i>*1/*3</i>	4	13,33

Таблица 21 - продолжение <i>rs56165452 T/T</i> <i>rs28371686 C/C</i> <i>rs9332131 A/A</i> <i>rs7900194 G/G</i> <i>rs28371685 C/C</i> <i>rs9332239 C/C</i> <i>rs72558187 T/T</i> <i>rs1304490498 A/A</i> <i>rs72558190 C/C</i>			
<i>rs1799853 C/T</i> <i>rs1057910 A/A</i> <i>rs56165452 T/T</i> <i>rs28371686 C/C</i> <i>rs9332131 A/A</i> <i>rs7900194 G/G</i> <i>rs28371685 C/C</i> <i>rs9332239 C/C</i> <i>rs72558187 T/T</i> <i>rs1304490498 A/A</i> <i>rs72558190 C/C</i>	*1/*2	2	6,67
<i>CYP3A5</i>			
<i>rs28365083 G/G</i> <i>rs776746 C/C</i> <i>rs41303343 D/D</i> <i>rs10264272 C/C</i>	*3/*3	14	43,33
<i>rs28365083 G/G</i> <i>rs776746 T/C</i> <i>rs41303343 D/D</i> <i>rs10264272 C/C</i>	*1A/*3	16	46,67
<i>CYP3A4</i>			
<i>rs55785340 A/A</i> <i>rs4987161 A/A</i> <i>rs35599367 G/G</i>	*1/*1	14	87,51
<i>rs55785340 A/G</i> <i>rs4987161 A/A</i> <i>rs35599367 G/G</i>	*1/*2	2	12,5

Среди носителей аллелей цитохрома *CYP2C19* в исследуемой популяции наибольшее количество случаев приходилось на генотип *CYP2C19\*1/\*1*, который был выявлен у 8 детей (26,67%). Генотип *CYP2C19\*1/\*17* встречался у 6 детей (20,0%), а такие генотипы как *CYP2C19\*1/\*2* и *CYP2C19\*17/\*17* также были выявлены у 6 (20,0%) и 3 (10,0%) пациентов соответственно. Генотип *CYP2C19\*2/\*2* оказался у 2 детей (6,67%), а редкий вариант *CYP2C19\*1/\*4A* был

зарегистрирован у 1 пациента (3,33%). Распределение аллелей и генотипов в данной группе соответствовало закону Харди-Вайнберга.

Согласно данным в таб. 21, среди носителей аллелей цитохрома P-450 для *CYP2C9* наибольшее количество наблюдений пришлось на генотип *CYP2C9\*1/\*1*, который был выявлен у 15 детей (50,0%). Генотип *CYP2C9\*1/\*3* встречался реже — у 4 детей (13,33%), а самый редкий генотип *CYP2C9\*1/\*2* был зарегистрирован у 2 пациентов (6,67%).

В соответствии с данными в таб. 21, среди носителей аллелей цитохрома P-450 для *CYP2D6* экспрессия генов была выявлена лишь у 5 пациентов. Наибольшая доля среди носителей была представлена генотипом *CYP2D6\*2/\*41*, который отмечен у 2 детей (6,67%). Другие генотипы, такие как *CYP2D6\*1/\*6*, *CYP2D6\*2/\*4* и *CYP2D6\*1/\*2*, были зарегистрированы у единичных пациентов, составляя 3,33% соответственно. Согласно данным, представленным в таб. 21, все дети-носители в исследуемой популяции имели генотип *CYP3A4\*1/\*1*. Распределение аллелей и генотипов в данной группе соответствовало закону Харди-Вайнберга.

Согласно данным, приведённым в таб. 22, в исследуемой популяции носителей полиморфизмов цитохрома P-450 для *CYP3A5* наибольшее представительство имели генотипы *CYP3A5\*1A/\*3* у 16 детей (53,33%) и *CYP3A5\*3/\*3* у 14 пациентов (46,67%). Распределение аллелей и генотипов в этой группе соответствовало закону Харди-Вайнберга. В группе детей с нежелательными реакциями, связанными с антибиотиками в критических состояниях, пациенты с лекарственно-индуцированным заболеванием печени имели в 8,62 раза более высокие шансы на наличие гомозиготного генотипа *CYP3A5\*3/\*3* по сравнению с генотипом *CYP3A5\*1A/\*3* (ОШ: 8,62, 95% ДИ 6,53; 9,12,  $p=0,011$ ).

Анализ шансов развития ЛИЗ печени у детей, ассоциированного с меропенемом и тигециклином, в зависимости от фармакогенетических маркеров позволит создать алгоритма персонализации выбора антибиотиков у детей в критических состояниях.

Таблица 22 - Анализ шансов развития ЛИЗ печени у детей, ассоциированного с меропенемом и тигециклином, в зависимости от фармакогенетических маркеров

Ген, полиморфизм	Наличие	ЛИЗ печени (n=11)	Иные НР на АБ (n=19)	Хи-квадрат*	p
<i>CYP3A5 *1A/*3</i>	нет	10	7	6,24	0,013
	есть	1	12		
Оценка риска для <i>CYP3A5*1A/*3</i> (0/1): ОШ 17,1 ДИ 1,79; 16,3					
<i>CYP3A5 *3/*3</i>	нет	2	14	6,54	0,011
	есть	9	5		
Оценка риска для <i>CYP3A5*3/*3</i> (0/1): ОШ 12,6 ДИ 1,99; 79,4					

Примечание: \* - с поправкой на непрерывность

Как указано в таб. 23, риск развития лекарственно-индуцированного заболевания печени, связанного с меропенемом и тигециклином, был значительно выше у носителей гомозиготного генотипа *CYP3A5\*3/\*3* (ОШ: 12,6, 95% ДИ: 1,9–79,4, p=0,011) по сравнению с пациентами, имеющими гетерозиготный генотип *CYP3A5\*1A/\*3*.

Таблица 23. Статистический анализ шансов развития лекарственно-индуцированного заболевания печени у детей с НР на лекарственные препараты, в зависимости от наличия генетических полиморфизмов носителей цитохромов P-450.

Ген, полиморфизмы	Есть ЛИЗ печени (n =11)	Иные НР на АБ (n =19)	χ <sup>2</sup> (Хи-квадрат Пирсона)	P
<i>CYP1A2*1A/*1A+*1A/*1L or *1C/*1F+*1F/*1F</i>	8	10	0,599	0,439
<i>CYP1A2*1A/*1F</i>	2	7	0,775	0,945
<i>CYP2B6 *1/*1+*1/*6</i>	8	16		
<i>CYP2B6 *6/*6</i>	2	3	0,599	0,439
<i>CYP2C19*1/*1+*2/*2+*1/*2+*1/*4A</i>	5	15		
<i>CYP2C19*1/*17+*17/*17</i>	3	6	0,164	0,685
<i>CYP2C9*1/*1+*1/*2</i>	5	12		
<i>CYP2C9*1/*3</i>	2	2	3,701	0,054
<i>CYP3A4*1/*1</i>	2	12		
<i>CYP3A4*3/*3</i>	1	1		

В отсутствие гетерозиготного генотипа *CYP3A5\*1A/\*3* риск развития этого состояния был еще выше (ОШ: 17,14, 95% ДИ: 1,79–16,3, p=0,013). При анализе

других генетических полиморфизмов цитохромов P-450 не были выявлены статистически значимые результаты (таб. 23).

На основе полученных фармакогенетических данных разработан алгоритм персонализированного подхода, направленный на снижение риска развития лекарственно-индуцированного заболевания печени, связанного с антибиотиками, с использованием фармакогенетического тестирования для повышения шансов выживания у детей в критических состояниях (ри. 57).

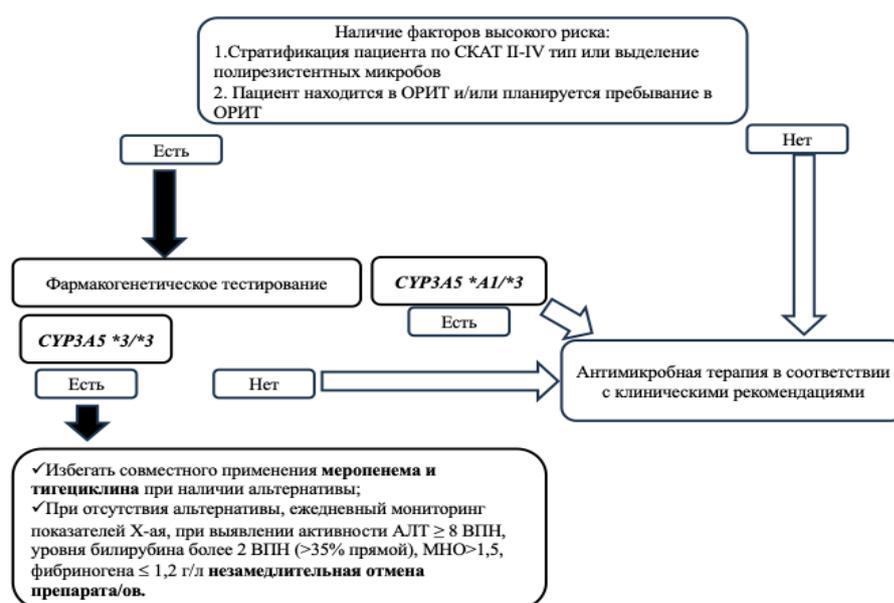


Рисунок 57. Алгоритм персонализированного подхода для минимизации риска развития лекарственно-индуцированного заболевания печени на тигециклин и меропенем

Таким образом, в проспективном наблюдательном исследовании была выявлена значимость гомозиготного генотипа цитохрома *CYP3A\*3/\*3*, как индикатора потенциального риска развития лекарственно-индуцированного заболевания печени, связанного с использованием меропенема и тигециклина у детей, находящихся в критических состояниях. Также было установлено, что у детей с лекарственно-индуцированным заболеванием печени, вызванным применением меропенема и тигециклина, чаще наблюдалось гетерозиготное носительство генотипа *SLCO1B1\*1/\*5* полиморфизма *rs4149056* по сравнению с пациентами с другими нежелательными реакциями.

## Клиническое наблюдение

Девочка Н., 3 лет 4 мес., наблюдалась в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ».

Проанализирован анамнез: основное хроническое заболевание ребенка синдром диффузной мышечной гипотонии и симптомокомплексом двигательных нарушений – ДЦП, родители ребенка в близкородственном браке - брат и сестра, генетический диагноз не был верифицирован (генетические исследования не представлены), пациент с синдромом хронической аспирации, длительное стояние гастростомы.

В анамнезе в течение 1,5 лет при повторных КТ грудной клетки выявляется уменьшение объема верхней доли правого легкого и деформация бронхиального дерева справа, трактуется как пневмосклероз верхней доли справа и аномалия ветвления бронхиального дерева у ребенка с синдромом хронической микроаспирации на фоне псевдобульбарного синдрома.

Атопический анамнез отягощен: не отягощен.

Соответствует критериям включения в настоящий наблюдательный протокол на момент 24.04.2022, важные клинические показатели на рис.4.5:

1. на 4-е сутки после оперативного вмешательства появилась клиника ВАП, стартово расценена как пациент с поздней ВАП с факторами риска инфекций, вызванных полирезистентными микробами (IIIa тип по СКАТ).

2. в терапии стартово эмпирически был назначен цефоперазон сульбактам и линезолид с 24.04.2021, взят биоматериал на микробиологию из дыхательных путей на момент перевода в АИР 21.04.2022, обнаружен рассеянный рост золотистого стафилококка (MRSA) 23.04.2022 и массивный рост *P. aeruginosae* получен 24.04.2022 (без результатов чувствительности), к 28.04.2022 проведена детекция панрезистентной синегнойной палочки (PDR) с сохранённой чувствительностью к полимиксину.

4. ухудшение в клинической картине с 26.04.2021 после санационной бронхоскопии, было отмечено нарастание дыхательной недостаточности и появление артериальной гипотонии со снижением ФВ ЛЖ до 45-55% при нормальном уровне тропонина, с восстановлением параметров ФВ ЛЖ и

артериального давления после присоединения вазопрессорной терапии допамином в дозе до 7 мкг/кг/мин. Динамика маркеров воспаления представлена на рис. 58.

	СРБ	ПКТ
24.04.2021	– 30,7 мг/л	- 0,51 нг/мл,
25.04.2021	– 30,2 мг/л,	- 0,55 нг/мл,
26.04.2021	– 152,7 мг/л,	- 0,58 нг/мл,
27.04.2021	– 88 мг/л,	- 0,58 нг/мл,
28.04.2021	– 22 мг/л,	- 0,05 нг/мл,
29.04.2021	– 24 мг/л,	- 0,05 нг/мл,
30.04.2021	– 22 мг/л,	- 0,05 нг/мл,
01.05.2021	- 31,7 мг/л.	- 0,15 нг/мл.

5. на фоне проводимой стартовой эмпирической терапии к 26.04.2022 у пациента нарастание СРБ при стабилизации ПКТ выше референса, нестабильная гемодинамика, эндоскопически кандидоз пищевода и перибронхиальная инфильтрация с преимущественным поражением правого легкого, зависимость от жестких параметров ИВЛ и потребность в вазопрессорах в высоких дозах сохраняется, *Candida Scor* 2 балла. Поражение легких у пациента с проявлениями кандидоза пищевода трактуется как присоединение грибковой этиологии бронхопневмонии, в терапии добавляется с учетом факторов риска флуконазол 6 мг/кг и проводится эскалация АМТ – путем отмены цефоперазона сульбактама и назначения меропенема и полимиксина до получения результатов чувствительности синегнойной палочки, выделенной из дыхательных путей. На фоне эскалации терапии получается добиться снижения маркеров воспаления СРБ и ПКТ к 30.04.2021.

6. на 10-е сутки после операции, на 7-е сутки течения и терапии ВАП грибково-бактериальной этиологии, на фоне применения флуконазола 6 суток после эскалации АМТ до меропенема на 2-е сутки на фоне седации с применением мидазолама 9 суток, с 1.05.2021 отмечается появление симптомов поражения печени с ростом биохимических маркеров цитолиза, появление иктеричности слизистых и кожных покровов, увеличение печени, что после исключения инфекционной природы расценено как ЛИЗ печени, фенотип биохимического паттерна подробно рассмотрен на рис. 30. В терапии назначен дексаметазон 10 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела/внутривенно в сутки, далтепарин.

7. характеристика холестатического гепатита: в первые сутки 4-х кратное повышение общего билирубина и 10-кратное повышение АЛТ, через 48 часов отмечалось кратковременное 7-кратное повышение ГГТ и отсроченное на 8-е сутки 8-кратное повышение ГГТ, повторное повышение 7-кратное повышение АЛТ на 10-е сутки.

8. Подозреваемыми препаратами с учетом времени появления цитолитического синдрома по модели Venichou:

меропенем - на 2-е сутки после назначения, 5 баллов по шкале Наранжо (вероятная), D (возможная редкая причина клинически очевидного повреждения печени) по шкале Livertox, но был опубликован как минимум один случай синдрома исчезновения желчных протоков, связанный с терапией *меропенемом* (случай 1), Холестатический гепатит, приписываемый карбапенемам, вероятно, является иммуноаллергическим и напоминает редкое клинически очевидное поражение печени, связанное с пенициллином и цефалоспоридами.

флуконазол - на 6-е сутки после назначения, 5 баллов по шкале Наранжо (вероятная), B (вероятная причина клинически очевидного повреждения печени) по шкале Livertox. Причина клинически выраженной гепатотоксичности флуконазола неизвестна; однако это может быть связано со способностью флуконазола изменять синтез стеролов. Флуконазол является мощным ингибитором фермента цитохрома P450 и может привести к значительному повышению уровня в плазме и серьезной токсичности, особенно статинов и циклоспорина.

мидазолам - на 7-е сутки после назначения, 0 баллов по шкале Наранжо (сомнительная), E (маловероятная причина клинически очевидного повреждения печени) по шкале Livertox. Влияние сочетания всех трех лекарственных препаратов следует учесть в развитии ЛИЗ печени у данного пациента.

9. ФГ типирование выявило: *CYP3A5\*3/\*3, SLC01B1\*1/\*5*

10. из трахеального аспирата получен рост панрезистентных НФГОМ: Смена ведущего возбудителя на НФГОМ в ассоциации (*Achromobacter xylosoxidans* ss

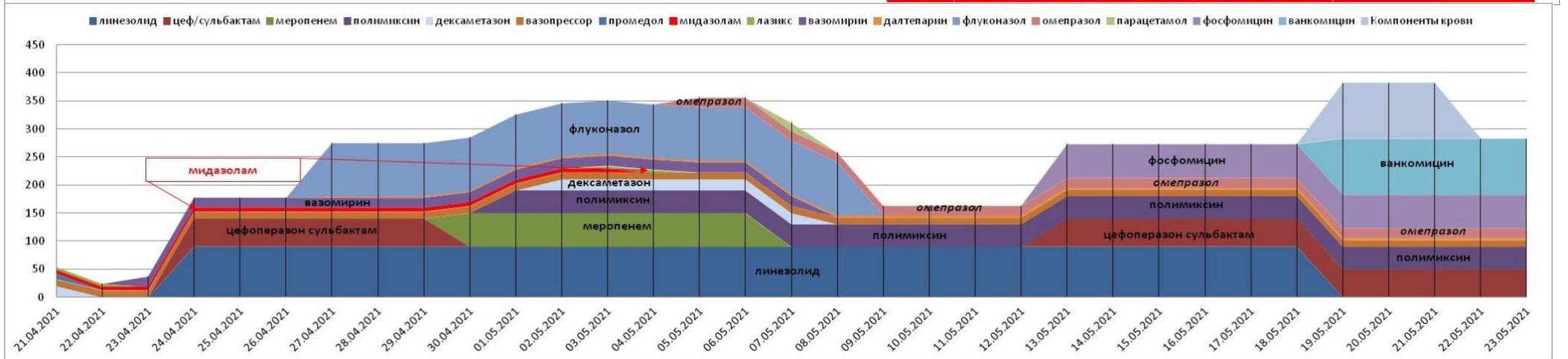
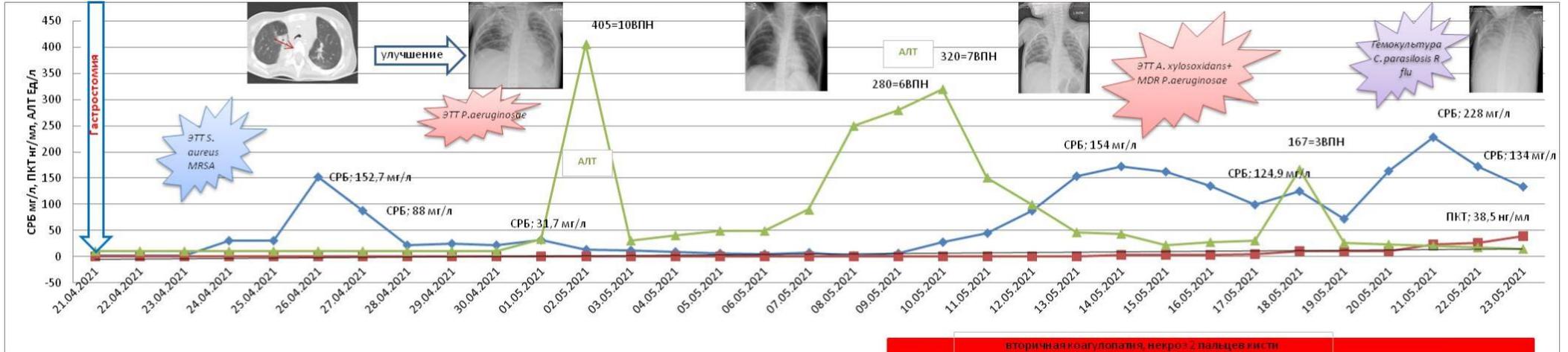
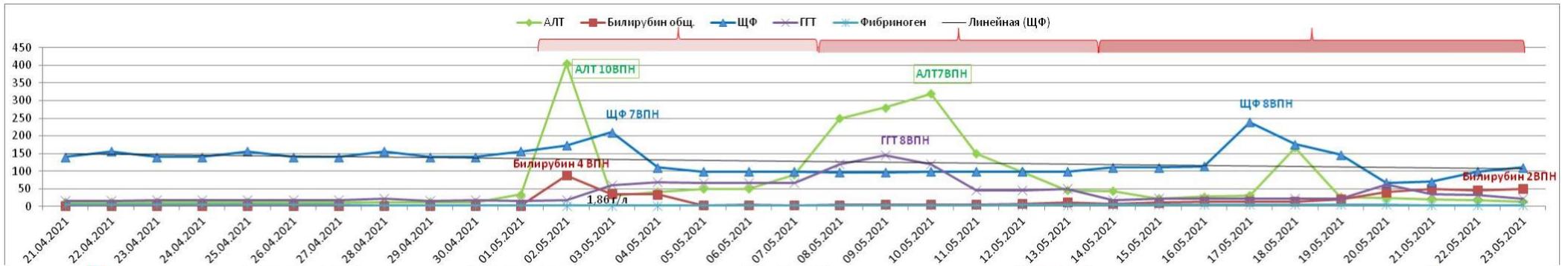
*xylosoxidans* и *Pseudomonas aeruginosa*) при ВАП. Чувствительность для ассоциации сохранена только к полимиксину, фосфомицину и цефоперазон /сульбактаму. Смена ведущего возбудителя или увеличение уровня резистентности у ацинетобактера и синегнойной палочки, после чего произошла прогрессия и неблагоприятный исход на 30-е сутки от момента включения в наблюдательный протокол.

11. Оценка сопутствующей терапии по ROPi критериям соответствует 0 баллов. Коррекция сопутствующей терапии не требуется

Факторы для оценки по ROPi критериям	результат
первая линия НЕ парацетамол	нет
первая линия парацетамол ректально	нет
первая линия - два жаропонижающих (ПАРАЦЕТАМОЛ+ ИБУПРОФЕН)	нет
ибупрофен перорально раствор вводится в дозе 10мг/кг 3р/д	нет
назначена комбинация 2 НПВП (кроме п3)	нет
значение более 0 – не требуется коррекция терапии	ИТОГО 0 баллов
не назначен раствор сахара или глюкозы перорально за 2 мин до венопункции у НР и младенцев до 4 месяцев	нет
при назначении Морфина более 48 часов НЕ назначено осмотическое слабительное	нет
значение более 0 – не требуется коррекция терапии	ИТОГО 0 баллов
Нитрофурантоин для профилактики	нет
Нитрофурантоин для лечения детей до 6 лет	нет
Профилактическое назначение антибиотиков после первого эпизода неосложненной мочевой инфекции	нет
Профилактическое назначение антибиотика при бессимптомной бактериурии	нет
значение более 0 - не требуется коррекция терапии	ИТОГО 0 баллов
Витамин D	
На грудном вскармливании 1000-1200 МЕ/день	нет

На искусственном вскармливании до 18 месяцев при наличии витамина D в молочной смеси 600-800 МЕ/день	нет
Дети от 18 месяцев до 5 лет и подростки 10-18 лет в зимний период два приема в квартал дозы 80000-1000000 МЕ/день	нет
значение менее 1 - не требуется коррекция терапии	ИТОГО 0 баллов
Метоклопрамид	нет
Домперидон	нет
Ингибитор протонной помпы (ИПП) в форме для внутривенного введения используется перорально или через зонд	нет
Ингибиторы протонного насоса или H-2 гистаминоблокаторы назначены при следующих патологиях: Гастроэзофагальный рефлюкс, диспепсия, синдром беспокойства у НР при отсутствии иных симптомов, обморок у младенцев	нет
Назначение ингибиторов протонного насоса у пациентов без факторов риска в качестве профилактики при коротком курсе НПВП	нет
H-2 гистаминоблокаторы длительно	нет
значение более 0 - не требуется коррекция терапии	ИТОГО 0 баллов

Таким образом, у пациента с нозокомиальной инфекцией с поражением легких после планового оперативного вмешательства с генотипом *CYP3A5* \*3/\*3, *SLCO1B1* \*1/\*5 на фоне применения меропенема в сочетании с флуконазолом и мидазоламом после достижения эффекта в терапии инфекции в виде снижения СРБ и нормализации ПКТ на 1-й неделе терапии на 10-е сутки возникло тяжелое ЛИЗ печени с паттерном холестатического типа повреждения.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании проведена оценка данных реальной клинической практики применения антибиотиков у детей в стационарных условиях с помощью всего имеющегося набора доступных отечественной и зарубежной науке клинико-фармакологических инструментов и предложены новые стратегии контроля их использования с позиции рациональности и безопасности у детей.

Определена характеристика структуры потребления антимикробных препаратов в многопрофильных детских больницах ряда субъектов РФ в фармакоэпидемиологическом ретроспективном исследовании методом WHOAWaRe на основе АТС/DDD-анализа: в количественном потреблении антибиотиков детские больницы ряда субъектов отличались в десятки раз, в среднем, каждый госпитализированный ребенок получал 2 курса или комбинацию из 2 антибиотиков. Показаны возможности адаптации международного фармакоэпидемиологического инструмента - метода WHOAWaRe на основе АТС/DDD-анализа на основе отечественных клинических рекомендаций. Дана характеристика модели и параметров тренда потребления антибиотиков и показаны возможности выявления негативных и позитивных паттернов для сравнительной и динамической оценки улучшений клинической практики их использования в многопрофильной детской больнице при аудите рациональности клинической практики для улучшения качества медицинской деятельности.

Показана неудовлетворительная приверженность к клиническим рекомендациям по рациональной антимикробной терапии при аудите ряда многопрофильных детских больниц субъектов РФ в фармакоэпидемиологическом ретроспективном исследовании по вопроснику инструментария ВОЗ в 2021г. по первичной медицинской документации. Обнаружено, что показатель «Нерациональная антибиотикотерапия» занимает значительное место в общей структуре. В инфекционных и соматических отделениях, несмотря на одинаковые

диагнозы, применялись различные подходы к фармакотерапии, при этом клиническая практика в инфекционных отделениях была в 3 раза более агрессивной. Так, показатель «Агрессивное лечение» в инфекционных отделениях составил 31,44% по сравнению с 11,49% в соматических (корреляция Спирмена  $r=0,743$ ,  $p=0,05$ , двусторонняя), что указывает на 2,5-кратное превышение в частоте случаев, связанных с «Нерациональной антибиотикотерапией» и «Неадекватной инфузионной терапией». Подтверждена важность оценки первичной медицинской документации с помощью вопросника инструментария ВОЗ для комплексной и всесторонней оценки при аудите рациональности использования антибиотиков. Это направлено на повышение качества медицинской деятельности в стационаре для детей.

Разработаны и внедрены стратегии оценки потребления антибиотиков и клинической практики антибиотикотерапии с использованием методов и систем мониторинга для контроля рациональности использования антибиотиков в пилотном проекте детской многопрофильной больницы. Систематизация планирования закупки антибиотиков на основе АТС/DDD-анализа, формирования приверженности к клиническим рекомендациям на основе обоснованного ограничения использования антибиотиков при внебольничных инфекциях у детей благодаря внедрению методов синдромальной ПЦР-диагностики, при нозокомиальных – за счет внедрения протокола стартовой эмпирической антимикробной терапии с учетом потенциальной этиологической структуры результатов на основе микробиологического мониторинга. В результате внедрения получено формирование приверженности к принципам депрескрайбинга, деэскалации и ступенчатой антимикробной терапии с учетом клинических рекомендаций, по стратегии поддержания приверженности к клиническим рекомендациям сформированы предложения в цифровой контур КИС ЕМИАС.

Показаны возможности использования комплексно-интегральной оценки для аудита системы контроля качества применения антимикробных препаратов в стационаре у детей в динамике на примере пилотного проекта детской

многопрофильной больницы. На основе пилотного проекта за 2 года потребление антибиотиков категорий «Доступа» и «Контроля» уменьшилось в 2,7 и 5 раз соответственно. Кроме того, ключевой показатель «агрессивное лечение» по вопроснику инструментария ВОЗ достиг целевого нулевого значения, что демонстрирует, как оценка первичной медицинской документации по этому вопроснику дополняет и подтверждает значимость результатов по тренду потребления антибиотиков.

Установлено в проведённом разнонаправленном наблюдательном исследовании, что метод глобальных триггеров для выявления нежелательных реакций у детей в критических состояниях, связанных с антибиотиками, демонстрирует более высокую точность (97%, 95% ДИ: 95,86-97,37), чувствительность (81,1%, 95% ДИ: 64,84-92,04) и специфичность (97,0%, 95% ДИ: 96,14-97,60) по сравнению с методом спонтанных сообщений, который имеет точность 60% (95% ДИ: 54,69-65,03), чувствительность 90,9% (95% ДИ: 78,33-97,47) и специфичность 55,7% (95% ДИ: 50,01-61,20). Это подчеркивает необходимость использования метода глобальных триггеров в разработке мер по повышению безопасности антимикробной терапии для детей в критических состояниях. В пилотной детской больнице впервые была внедрена оценка лекарственных назначений сопутствующей терапии у детей по ROP-критериям, аналогичным критериям Бирса для взрослых. Данные, полученные в результате оценки по ROP-критериям при двухэтапном когортном ретроспективном анализе у детей с исходами нежелательных реакций, связанных с антибиотиками, могут способствовать развитию системы оценки потенциально неприемлемых назначений. Это станет возможным в условиях внедрения электронного листа назначений и интеграции системы поддержки принятия врачебных решений, основанной на клинических рекомендациях, в реальную клиническую практику.

Выявлены и обобщены клинические и биохимические особенности поражения печени, которое является наиболее распространённым лекарственно-индуцированным заболеванием, связанным с применением антибиотиков у детей в

критических состояниях. Описана клиническая картина идиосинкразического холестатического гепатита с развитием динамики симптомов, таких как зуд и желтуха, у детей через 5–7 дней после начала комбинированной антимикробной терапии с использованием меропенема или тигециклина. На первой неделе наблюдалось умеренное повышение уровня АЛТ до 10 ВПН и увеличение уровня билирубина в 4,45 раза. Также отмечалось медленное нарастание ГГТ с 1 до 8,65 ВПН в течение двух недель. У пациентов с инфекцией в критических состояниях вероятность развития впервые возникающего лекарственно-индуцированного заболевания печени (ЛИЗ) была значительно выше при применении тигециклина, что увеличивало шансы на 4,07 раза (ОШ: 4,07, 95% ДИ: 1,32-12,50). Для меропенема этот показатель составил 1,84 раза (ОШ: 1,84, 95% ДИ: 1,01-3,36).

Доказана прогностическая значимость гомозиготного генотипа цитохрома *CYP3A\*3/\*3* как фармакогенетического биомаркера, позволяющего выявить потенциальную группу риска для развития лекарственно-индуцированного заболевания печени (ЛИЗ), ассоциированного с применением меропенема и тигециклина у детей в критических состояниях. На основе полученных результатов создан алгоритм персонализированного подхода, направленный на снижение риска развития лекарственно-индуцированного заболевания печени, ассоциированного с применением меропенема и тигециклина.

## ВЫВОДЫ

1. Проанализирован тренд структуры потребления антибиотиков в детских больницах ряда субъектов РФ, свидетельствующий о значительных различиях в потреблении антибиотиков и указывающий на нерациональное их использование: в детских больницах одних субъектов РФ в структуре лидируют антибиотики «Доступа» (73,5%), в других - антибиотики «Контроля» - более 88%. В 6 из 9 детских больниц субъектов РФ результаты анализа показали избыточность потребления антибиотиков и позволили охарактеризовать варианты негативного тренда структуры, доступного для контроля.
2. Изучение клинической практики использования антибиотиков при аудите детских больниц в субъектах РФ, позволило установить, что в 11,6 - 49,8% случаев подходы к назначению антибиотиков не соответствуют отечественным клиническим рекомендациям в части рациональности выбора антибиотиков, способа их введения, длительности курса и нецелесообразности применения.
3. Для усовершенствования метода WHOAWaRe в соответствии с запросами отечественной педиатрии разработаны новые оценочные категории перечня антибиотиков, соответствующие клиническим рекомендациям: перечень «Доступа» антибиотики 1,2 линии терапии на основе отечественных клинических рекомендаций, «Контроля» - антибиотики 3 линия и «Резерв» - резервные; сформулированы критерии, позволяющие оценить тренды потребления антибиотиков как негативные: в перечне «Доступа» не представлены оральные лекарственные формы антибиотиков; перечень «Контроля» преобладает в структуре над «Доступа» и удельный вес «Резерв» составляет 10% и более.
4. Разработана и внедрена научно обоснованная модель стратегии управления антимикробной терапией на примере пилотной детской больницы, за 2 года

получено снижение потребления в 2,7 раза для антибиотиков «Доступа» с увеличением оральных лекарственных форм и в 5 раз для антибиотиков «Контроля», ключевой показатель чек-листа оценки клинической практики достиг целевого нулевого значения.

5. Сравнительная характеристика распространенности и точности регистрации нежелательных реакций, ассоциированных с антимикробными препаратами, у детей с использованием методов спонтанных сообщений и глобальных триггеров показала высокую точность метода глобальных триггеров для выявления нежелательных реакций, ассоциированных с антибиотиками 97% (95% доверительный интервал: 95,86-97,37), чувствительность метода 81,1% (95% ДИ: 64,84-92,04), а специфичность 97,0% (95% ДИ: 96,14-97,60)), что позволяет рекомендовать его в дополнение к методу спонтанных сообщений точность которого 60% (95% ДИ: 54,69-65,03), чувствительность 90,9% (95% ДИ: 78,33-97,47) и специфичность 55,7% (95% ДИ: 50,01-61,20).
6. Выявлены клинические, биохимические и фармакогенетические маркеры фенотипа холестатического лекарственно-индуцированного заболевания печени, ассоциированного с применением антибиотиков, и оценено их комплексное влияние на выживаемость детей в критических состояниях с определяющим значением фармакогенетического фактора.
7. Определена прогностическая значимость выявления фармакогенетических биомаркеров носителей гомозиготного генотипа *CYP3A5\*3/\*3* для выделения потенциальной группы риска лекарственно-индуцированного заболевания печени, ассоциированного с антибиотиками, у детей в критических состояниях (ОШ: 12,6, 95% ДИ: 1,9–79,4,  $p=0,011$ ).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**Органам исполнительной власти субъектов Российской Федерации в сфере здравоохранения целесообразно:**

- организовать внедрение разработанных стратегий контроля рациональности антимикробной терапии у детей в стационаре; совместно с экспертами-аналитиками Национальных медицинских исследовательских центров для детей проводить контроль выполнения стратегий в детских больницах региона.

**Руководителям, заместителям руководителей медицинских организаций, оказывающих специализированную медицинскую помощь детям в стационарных условиях, рекомендуется:**

- реализовать стратегию обоснованного ограничения использования антибиотиков для осуществления рационального подхода к их назначению и применению;

- внедрять методы ПЦР-диагностики внебольничных инфекций и генов резистентности для быстрого выявления патогенов инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП);

- внедрять локальный микробиологический мониторинг;

- внедрять протокол стартовой эмпирической терапии на основе локального микробиологического мониторинга;

- использовать при формировании формуляра антибиотиков показатель суммарной резистентности грамотрицательных микробов с учетом индекса их лекарственной устойчивости, подбирая актуальные антибиотики и ограничивая назначение потенциально неэффективных антибиотиков на основе локального микробиологического мониторинга;

- регулярно проводить внутренние аудиты рациональности антибиотикотерапии по тренду потребления антибиотиков методом WHOAWaRe

на основе АТС/DDD-анализа и по первичной медицинской документации той же больницы для детей, используя индикаторы чек-листа для оценки клинической практики;

**Врачам -педиатрам, оказывающим специализированную медицинскую помощь детям в стационарных условиях, врачам-клиническим фармакологам рекомендуется:**

- предполагать возможное развитие идиосинкразического холестатического гепатита, ассоциированного с применением тигециклина и меропенема, у детей при появлении кожного зуда и желтухи через 5–7 суток от начала терапии антибиотиками, повышении активности АЛТ до 10 ВПН и увеличении уровня билирубина до 4,45 ВПН и ЩФ до 5,16 ВПН, ГГТ от 5 ВПН до 8,65 ВПН, при отсутствии иных причин и вновь развившихся инфекционных заболеваний;

- при появлении симптомов холестатического гепатита для минимизации рисков следует проводить фармакогенетическое тестирование для установления гомозиготного генотипа цитохрома *CYP3A\*3/\*3* как фармакогенетического биомаркера, позволяющего выявить потенциальную группу риска для развития лекарственно-индуцированного заболевания печени;

- использовать метод WHOAWaRe на основе АТС/DDD-анализа для сравнительной оценки тренда потребления антибиотиков в отдельно взятой детской больнице в сочетании с оценкой клинической практики использования антибиотиков ежегодно и проводить сравнение тренда потребления антибиотиков по годам;

- применять валидизированный международный инструмент - РОPI-критерии для оценки обоснованности назначения сопутствующей терапии с целью повышения безопасности использования антибиотиков у детей в критических состояниях;

- использовать метод глобальных триггеров как инструмент более точного выявления нежелательных реакций, ассоциированных с антибиотиками, в дополнение к методу спонтанных сообщений, у детей в критических состояниях.

## СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

Антибиотики – АТХ J01 «антибактериальные препараты для системного использования»,

Отделение АиР – отделение анестезиологии и реанимации

АМП – антимикробные препараты

ДИ – доверительный интервал

НР – нежелательная побочная реакция

СНР – серьезные нежелательные реакции

ЛС – лекарственное средство

ОПЭ – острый психотический эпизод

ОШ – отношение шансов

СКО- среднее квадратическое отклонение

ОРИТ- отделение реанимации и интенсивной терапии

БЛРС- бета-лактамаза расширенного спектра

СКАТ-Стратегия Контроля Антимикробной Терапии

ВАП-вентилятор ассоциированная пневмония

КАИК-катетер-ассоциированные инфекции кровотока

ИОХВ-инфекция области хирургического вмешательства

ИМВП-инфекция мочевыводящих путей

ИКМТ-инфекция кожи и мягких тканей

АМП – антимикробных препаратов

НР – нежелательная побочная реакция

ВОЗ - Всемирная Организация здравоохранения

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ЧДТ - число дней терапии в стандартизированной дозе для взрослых - DDD

CoNS – коагулазонегативные стафилококки

MRSA- methicillin-resistant Staphylococcus aureus

MSSA- methicillin-sensitive Staphylococcus aureus

MR – метициллин-резистентные

MS – метициллин-чувствительные

SNP-single-nucleotide polymorphism

CNV-copy number variation

DDD - defined daily doses is statistical measure of drug consumption, defined by the WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.

WHO - World Health Organization

## Список рисунков

Рисунок 1. Дизайн исследования .....	15
Рисунок 2. Частота локальных флебитов в месте введения для разных групп антибиотиков, % от всех назначений лекарственного препарата, адаптированные данные (Schliamser S. E., 1988, Odio C. M., 1999, Martinez Tadeo JA, 2013) .....	36
Рисунок 3. Частота развития НР, ставшей причиной отмены группы лекарственных препаратов, % от всех назначений лекарственного препарата, адаптированные данные [75, 81, 88, 148, 169]. .....	37
Рисунок 4. Паттерн биохимических маркеров лекарственно-индуцированного заболевания печени [101]. .....	49
Рисунок 5. Механизм распределения лекарственных препаратов <i>in vivo</i> при генетическом варианте полиморфизма <i>SLCO1B</i> [132] .....	53
Рисунок 6. Факторы, способствующие микробной резистентности к антибиотикам [100] .....	56
Рисунок 7. Диагностика инфекций: от традиционного к синдромальному подходу .....	57
Рисунок 8. Диагностика респираторных инфекций: от традиционного к синдромальному подходу. ....	58
Рисунок 9. Дизайн фармакоэпидемиологического исследования антимикробной терапии .....	62
Рисунок 10. Дизайн исследования пилотного проекта детской больницы.....	65
Рисунок 11. Дизайн разнонаправленного наблюдательного сравнительного исследования возможностей синдромальной ПЦР-диагностики у детей.....	69
Рисунок 12. Дизайн проспективного наблюдательного исследования .....	72
Рисунок 13. Результаты количественной оценки потребления антибиотиков методом DDD-анализа в многопрофильных больницах ряда субъектов РФ за 2021г., число дней терапии в стандартизованной суточной дозе на 100 пациенто-дней .....	84

Рисунок 14. Результаты оценки рациональности потребления антибиотиков методом AWaRe WHO на основе категоризации версия WHO2019 в многопрофильных детских больницах ряда субъектов РФ за 2021г., Число дней терапии в стандартизованной суточной дозе на 100 пациенто-дней с расчетом категорий «Доступа», «Контроля» и «Резерва», % ..... 85

Рисунок 15. Потребление часто назначаемых МНН для антибиотиков категории «Доступа» AWaRe WHO2019 в многопрофильных детских больницах 9 субъектов РФ за 2021г., Число дней терапии в стандартизованной суточной дозе на 100 пациенто-дней, графически представлен % показателя соотношения по названиям антибиотиков..... 86

Рисунок 16. Характеристика преобладающих МНН для антибиотиков «Контроля» для AWaRe WHO в многопрофильных детских больницах 9 субъектов РФ за 2021г., число дней терапии в стандартизованной суточной дозе на 100 пациенто-дней, графически представлен % показателя соотношения по названиям антибиотиков..... 87

Рисунок 17. Структура антибиотиков «Доступа» потребления антибиотиков методом WHOAWaRe в многопрофильных детских больницах в 9 субъектах РФ за 2021г., число дней терапии в стандартизованной суточной дозе на 100 пациенто-дней..... 88

Рисунок 18. Сравнительная характеристика показателей клинической практики, отражающих ятрогенный риск в многопрофильных детских больницах ряда субъектов РФ, % негативного показателя по чек-листу ..... 90

Рисунок 19. Сравнительная характеристика показателей клинической практики, отражающих нерациональное применение антибиотиков в многопрофильных детских больницах ряда субъектов РФ, % негативного показателя по чек-листу ..... 91

Рисунок 20. Клиническая практика нерационального использования антибиотиков для инфекционного (n=829) и соматического (n=548) профилей в ряде детских больниц РФ, % негативного показателя по чек-листу ..... 92

Рисунок 21. Демонстрация листа назначений ребенка 3г. 6 мес, диагноз «Тонзиллофарингит», госпитализирован в инфекционное отделение (субъект Самарская область).....	94
Рисунок 22. Демонстрация листа назначений ребенка 12 лет, диагноз «Тонзиллофарингит», госпитализирован в инфекционное отделение (субъект Самарская область).....	95
Рисунок 23. Потребление антибиотиков в пилотных детских больницах в 2021 году на основе адаптированных перечней антимикробных препаратов по методу WHOAWaRe для педиатрии, число дней терапии в стандартизированной суточной дозе на 100 пациенто-дней.....	98
Рисунок 24. Структура потребления антибиотиков «Доступа» в многопрофильных детских больницах ряда субъектов РФ за 2021г., число дней терапии в стандартизированной суточной дозе на 100 пациенто-дней .....	99
Рисунок 25. Структура потребления антибиотиков категории «Контроля» в детских больницах пилотных регионов в 2021 гг. Категоризация антимикробных препаратов выполнена в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями, число дней терапии в стандартизированной суточной дозе на 100 пациенто-дней.....	101
Рисунок 26. Структура потребления антибиотиков в детских больницах в 2021г. при категоризации по Российским клиническим рекомендациям в категории «Резерва», число дней терапии в стандартизированной суточной дозе на 100 пациенто-дней.....	102
Рисунок 27. Управление антимикробной терапией в детской больнице .....	109
Рисунок 28. Удельный вес ведущей микрофлоры по профилю «педиатрия» на примере 2021 г., % (коллекция микроорганизмов 1128 штаммов).....	113
Рисунок 29. Сравнительные результаты микробиологического мониторинга в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» за 2019-2021гг.,%.....	114

Рисунок 30. Удельный вес микробов в педиатрическом отделении АиР в 2020-2021гг. по результатам микробиологического мониторинга биоматериала из стерильных локусов, % .....	114
Рисунок 31. Индекс лекарственной устойчивости ко всем антибиотикам для лечения инфекций, вызванных определенным микробом в педиатрической АиР в сравнении 2020-2021гг. (СКАТ 2019).....	116
Рисунок 32. Показатели охвата традиционными культуральными и ПЦР методами диагностики этиологии инфекций у детей в 2019-2021гг.,% .....	119
Рисунок 33. Сравнительный анализ спектра выделенных патогенов из дыхательных путей у 40 пациентов при применении разных методик ПЦР-диагностики, абс. ....	121
Рисунок 34. Спектр антибиотиков, назначенных 19 из 40 пациентов, госпитализированных с клиническими проявлениями дыхательной недостаточности, % .....	122
Рисунок 35. Спектр антибиотиков, назначенных 19 из 40 пациентов, госпитализированных с клиническими проявлениями дыхательной недостаточности, % .....	125
Рисунок 36. Сравнительный анализ клинической практики применения антибиотиков методом WHO AWaRe при применении разных критериев категоризации до и после внедрения системы управления антимикробной терапией в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», число дней терапии в стандартизованной суточной дозе на 100 пациенто-дней .....	129
Рисунок 37. Динамика изменения применения защищенных аминопенициллинов «до» и «после» в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», число дней терапии в стандартизованной суточной дозе на 100 пациенто-дней .....	130
Рисунок 38. Динамика изменения клинической практики применения антибиотиков категории «Контроль» до и после внедрения системы управления антимикробной терапией в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», число дней терапии в стандартизованной суточной дозе на 100 пациенто-дней .....	131

Рисунок 39. Динамика изменения клинической практики применения антибиотиков категории «Резерв» до и после внедрения принципов управления антимикробной терапией в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», число дней терапии в стандартизованной суточной дозе на 100 пациенто-дней .....	132
Рисунок 40. Результаты исследования клинической практики по инструментарию ВОЗ в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» за 2019-2021гг., удельный вес негативной оценки показателя, %.....	133
Рисунок 41. Результаты исследования клинической практики по инструментарию ВОЗ в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» за 2019-2021гг. (n=2000 мед. карт стационарного больного), удельный вес негативной оценки показателя, % .....	134
Рисунок 42. Результаты исследования клинической практики по инструментарию ВОЗ в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» за 2019-2021гг. (n=2000 мед. карт стационарного больного), удельный вес негативной оценки показателя, % .....	135
Рисунок 43. Результаты исследования клинической практики по инструментарию ВОЗ в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» за 2019-2021гг., удельный вес негативной оценки показателя, %.....	136
Рисунок 44. Удельный вес спонтанных сообщений о НР, ассоциированных с применением антибиотиков в структуре НР при оказании неотложной медицинской помощи за 2019-2021гг., абс/%.....	139
Рисунок 45. НР и установление связи с конкретным подозреваемым лекарственным препаратом методом спонтанных сообщений у госпитализированных пациентов (n=47), абс/%.....	140
Рисунок 46. Спектр антимикробных лекарственных препаратов, вызвавших НР у госпитализированных пациентов (n=47), абс/%.....	142
Рисунок 47. Характеристика пациентов, абс. ....	145

Рисунок 48. ROC – кривая влияния применения ванкомицина на риски развития НР на антибиотики у детей в критических состояниях по результатам анализа лекарственных назначений антимикробных препаратов .....	148
Рисунок 49. Клинические проявления изменений со стороны органов и систем при НР у детей с инфекцией в критических состояниях методом ГТ, абс/% .....	164
Рисунок 50. Число случаев выживших, в зависимости от присутствия триггера НР у детей с инфекцией в АиР, абс.....	167
Рисунок 51. Кривая выживаемости Каплана-Мейера для детей в критических состояниях в зависимости от наличия проявлений НР, ассоциированной с антибиотиками .....	168
Рисунок 52. Фенотип идиосинкразического лекарственно-индуцированного поражения печени в отделении АиР у детей .....	170
Рисунок 53. Фенотип показателей альбумина (г/л) и С-реактивного белка (ВПН) при идиосинкразическом лекарственно-индуцированном поражении печени в отделении АиР у детей.....	171
Рисунок 54. Оценка влияния рисков сопутствующей терапии у 11 пациентов с идиосинкразическим лекарственно-индуцированным поражением печени с биохимическим паттерном холестатического гепатита при применении тигециклина в 4,07 раза (ОШ: 4,07, 95% ДИ: 1,32-12,50) и меропенема в 1,84 раза (ОШ: 1,84, 95% ДИ: 1,01-3,36) .....	172
Рисунок 55. Накопленный риск развития летального исхода у детей с инфекцией в критических состояниях при развитии гепатотоксичности .....	174
Рисунок 56. Доля выделения полиморфизмов цитохрома Р-450 среди носителей у 30 детей, развивших НР на антимикробные лекарственные препараты в критических состояниях, % .....	182
Рисунок 57. Алгоритм персонализированного подхода для минимизации риска развития лекарственно-индуцированного заболевания печени на тигециклин и меропенем.....	188

Рисунок 58. Иллюстрация для клинического случая..... 194

### **Список таблиц**

Таблица 1 - Стратегии контроля антимикробной терапии в пилотной детской больнице .....	65
Таблица 2 - Адаптация перечня WHOAWaRe под клинические рекомендации .....	75
Таблица 3 - Этапы внедрения клинико-фармакологических инструментов для управления антимикробной терапией в пилотной больнице. ....	108
Таблица 4 - Характеристики пациентов при поступлении в стационар. ....	119
Таблица 5 - Характеристика маркеров воспаления и парциального напряжения кислорода на момент госпитализации с проявлениями дыхательной недостаточности. ....	120
Таблица 6 - Характеристика пациентов в группах наблюдения, антибактериальной терапии и продолжительности госпитализации .....	124
Таблица 7 - Оценка проявлений высокой приоритетности связи НЯ с антибиотиками (n=40). ....	141
Таблица 8 - Возрастная характеристика пациентов с инфекциями в ОРИТ	143
Таблица 9 - Возрастная характеристика пациентов с инфекциями в отделении АиР в зависимости от пола .....	144
Таблица 10 - Влияние лекарственных назначений на потенциальный риск развития НР, ассоциированных с антибиотиками при развитии критического состояния у детей.....	150
Таблица 11 - Влияние лекарственных назначений на потенциальный риск развития НР, ассоциированных с антибиотиками при развитии критического состояния у детей.....	152

Таблица 12 – Влияние лекарственных назначений на потенциальный риск развития НР, ассоциированных с антибиотиками при развитии критического состояния у детей на 2 этапе у 40 детей с сопутствующей терапией.....	154
Таблица 13 – Характеристика пациентов по основному заболеванию (не инфекционному) .....	156
Таблица 14 – Персонализированная оценка не антимикробной терапии по критериям РОPI для 100 пациентов отделения АиР .....	158
Таблица 15 - Потребность в сопутствующей терапии в критическом состоянии в ОРИТ у 40 пациентов для препаратов, имеющих значимость по данным литературного обзора как дополнительный метод оценки .....	159
Таблица 16 - Демографическая характеристика пациентов с НР при оценке глобальных триггеров в отделении АиР .....	160
Таблица 17. Причинно-следственная связь с учетом манифестации клинических проявлений и хронологического фактора НР на антибиотиков .....	163
Таблица 18 - Носительство фармакогенетических маркеров панели iPLEX Pro PGx (Agena Bioscience) у пациентов с НР на антибиотики и оценка на соответствие равновесию Харди- Вайнберга (общее количество исследованных пациентов n=30) .....	179
Таблица 19 - Анализ шансов развития ЛИЗ печени у детей, ассоциированного с меропенемом и тигециклином, в зависимости от фармакогенетических маркеров .....	180
Таблица 20 - Статистический анализ шансов развития лекарственно-индуцированного заболевания печени у детей с НР на антибиотики, в зависимости от наличия генетических полиморфизмов для транспортеров и важных молекул .....	181
Таблица 21 - Носительство изучаемых генетических полиморфизмов в цитохроме СYP 450 у детей в группе с НР на антимикробные препараты .....	183

Таблица 22 - Анализ шансов развития ЛИЗ печени у детей, ассоциированного с меропенемом и тигециклином, в зависимости от фармакогенетических маркеров ..... 187

Таблица 23. Статистический анализ шансов развития лекарственно-индуцированного заболевания печени у детей с НР на лекарственные препараты, в зависимости от наличия генетических полиморфизмов носителей цитохромов Р-450. .... 187

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акимова Е, Зиганшина Л. Е, Лоранская И. Д., и др. Лекарственно-индуцированные заболевания / под ред. Д. А. Сычева, О.Д. Остроумовой - Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательство Прометей, 2022, 566 С.
2. Белоусов Ю.Б. и др. Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю. Б. Белоусова, В. Г. Кукеса, В. К. Лепехина, В. И. Петрова - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
3. Белобородов В. Б., Голощاپов О. В., Гусаров В. Г. и др. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации" Ассоциация анестезиологов-реаниматологов", Межрегиональной общественной организации" Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов", Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации" Российский Сепсис Форум"" Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами" // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020. № 1 (17). С. 52–83.
4. Белобородов В. Б., Брико Н. И., Брусина Е. Б. и др. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Методические рекомендации для лечебно-профилактических учреждений Москвы // Consilium Medicum. 2017. № 7–1 (19). С. 15–51.
5. Белобородов В. Б., Гусаров В. Г., Дехнич А. В. и др. Методические рекомендации «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами» // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020. № 1 (17). С. 52–83.
6. Болсуновская Ю., Архипов В. Результаты анкетирования врачей-кардиологов и клинических фармакологов по вопросам оценки эффективности и безопасности фармакотерапии заболеваний сердечно-сосудистой системы // Безопасность и риск фармакотерапии. 2022. № 4 (10). С. 411–419.

7. Жданова О. А., Настаушева Т. Л., Гребенникова И.В., Батищева Г.А., Балалаева И.Ю. Изменение микрофлоры мочи у детей с внебольничной инфекцией мочевыводящих путей, госпитализированных в период с 1990 по 2015 г.: ретроспективное сплошное исследование серии случаев // Вопросы современной педиатрии. 2018. № 17 (3). С. 216–222.

8. Зырянов С. К., Байбулатова Е. А. Использование новых лекарственных форм антибиотиков как путь повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии // Антибиотики и химиотерапия. 2019. № 3–4 (64). С. 81–91.

9. Иващенко Д. В., Буромская Н. И., Савченко Л. М. и др. Значение метода глобальных триггеров для выявления неблагоприятных событий, связанных с оказанием медицинской помощи в педиатрии // Медицинский совет. 2018. № 17. С. 56–65.

10. Иващенко Д. В., Иванова Е. В., Застрожин М. С. и др. Безопасность бензодиазепиновых транквилизаторов у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя в условиях реальной клинической практики // Клиническая фармакология и терапия. 2017. Т. 26. №. 2. С. 70-76.

11. Ковтун Т. А., Усенко Д. В., Тутельян А. В. Современная терапия острых респираторных заболеваний у детей // Инфекционные болезни. 2012. № 1 (10). С. 74–79.

12. Колбин А., Шабалов Н., Карпов О. Эффективность и безопасность использования фторхинолонов в педиатрии // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2005. № 2 (84). С. 70–74.

13. Комитет Совета Федерации по социальной политике. В Комитете СФ по социальной политике обсудили перспективы развития генно-клеточной терапии [Электронный ресурс]. URL: <http://council.gov.ru/events/news/130760/>. дата обращения 12.12.2024

14. Куличенко Т. В., Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С. Влияние аудита и поддерживающего мониторинга на качество медицинской помощи в детских

стационарах муниципального уровня здравоохранения (на примере Ростовской области) // Педиатрическая фармакология. 2017. № 4 (14). С. 229–241.

15. Лобзин Ю. В., Брико Н. И., Козлов Р. С. и др. Резолюция Экспертного совета "принципы рациональной антибиотикотерапии респираторных инфекций у детей. Сохраним антибиотики для будущих поколений" 31 марта 2018 г., Москва // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2018. № 3. С. 10–15.

16. Матвеев А. В., Коняева Е. И., Егорова Е. А. Ретроспективный анализ карт-извещений о нежелательных реакциях антибиотиков пенициллинового ряда с применением метода системы проблем, связанных с лекарственными препаратами // Фармация и фармакология. 2020. № 1 (8). С. 57–64.

17. Намазова-Баранова Л., Куличенко Т. В. Аудит и поддерживающий мониторинг как инструмент повышения качества стационарной медицинской помощи детям в регионах Российской Федерации (на примере Ростовской области).

18. Настаушева Т. Л., Батищева Г. А. Физическое развитие детей при заболеваниях почек с учетом проводимой фармакотерапии // Нефрология. 2015. № 3 (19). С. 32-38.

19. Нестерова Е. С., Клиточенко Т. Ю., Глонина Н. Н. и др. Промежуточные результаты многоцентрового ретроспективно-проспективного наблюдательного пострегистрационного исследования безопасности и эффективности применения препарата Экстимия® Биокад (МНН: эмпэгфилграстим) у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих цитотоксическую терапию // Современная Онкология. 2021. № 4 (22). С. 77–84.

20. Рачина С. А., Козлов Р. С., Таточенко В. К. и др. Практика лечения острых респираторных инфекций у детей в амбулаторно-поликлинических учреждениях РФ: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования // Клиническая фармакология и терапия. 2016. № 2 (25). С. 20–27.

21. Сидоренко С. В., Колбин А. С., Климко Н. Н. и др. Фармакоэпидемиологическое исследование использования антибактериальных средств в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга // Антибиотики и

химиотерапия. 2017. № 7–8 (62). С. 17–23.

22. Сычев Д. А. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и способы решения. Учебное пособие / Д. А. Сычев, 1-е изд., СПб, 2016. 223 с.

23. Сычев Д. А. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. Учебное пособие / Д. А. Сычев, 2-е изд., СПб, 2018. 272 с.

24. Сычев, Д.А., Остроумова, О.Д., Переверзев А. П. Лекарственно-индуцированные заболевания / Сычев, Д.А., Остроумова, О.Д., А. П. Переверзев, М. Прометей, 2022. 540 с.

25. Таточенко В. Внебольничные пневмонии у детей-проблемы и решения // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021. № 1 (66). С. 9–21.

26. Яковлев С. В., Елисеева Е. В., Суворова М. П. и др. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации. 2016 год // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2017. № 1. С. 17–25.

27. Abajo F. J. et al. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study // British Journal of Clinical Pharmacology. 2004. № 1 (58). С. 71–80.

28. Abdul-Aziz M. H. et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper# // Intensive Care Medicine. 2020. № 6 (46). С. 1127–1153.

29. Adriaenssens N. et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe (1997–2009) // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2011. № suppl\_6 (66). С. vi3–vi12.

30. Alam S. et al. Acute liver failure in infants and young children in a specialized pediatric liver centre in India // The Indian Journal of Pediatrics. 2015. (82). С. 879–883.

31. Aleo M. D. et al. Human drug-induced liver injury severity is highly associated with dual inhibition of liver mitochondrial function and bile salt export pump: ALEO ET AL. // Hepatology. 2014. № 3 (60). С. 1015–1022.

32. Alexopoulou A. et al. Adverse drug reactions as a cause of hospital admissions:

A 6-month experience in a single center in Greece // *European Journal of Internal Medicine*. 2008. № 7 (19). C. 505–510.

33. Aljadhey H. et al. Incidence of adverse drug events in an academic hospital: a prospective cohort study // *International Journal for Quality in Health Care*. 2013. № 6 (25). C. 648–655.

34. Alshabeeb M., Alomar F. A., Khan A. Impact of SLCO1B1\* 5 on Flucloxacillin and Co-Amoxiclav–Related Liver Injury // *Frontiers in Pharmacology*. 2022. (13). C. 882-962.

35. Alshabeeb M. A. et al. Use of pharmacogenetic drugs by the Dutch population // *Frontiers in genetics*. 2019. T. 10. C. 567-578.

36. Alshabeeb M. A. et al. Impact of Genetic Variations on Thromboembolic Risk in Saudis with Sickle Cell Disease // *Genes*. 2023. T. 14. №. 10. C. 19-29.

37. Amin M. D., Harpavat S., Leung D. H. Drug-induced liver injury in children // *Current opinion in pediatrics*. 2015. № 5 (27). C. 625–633.

38. Amin M. L. P-glycoprotein inhibition for optimal drug delivery // *Drug target insights*. 2013. T. 7. C. DTI. S12519.

39. Anand A. C. et al. Indian National Association for the Study of the Liver Consensus Statement on Acute Liver Failure (Part 1): Epidemiology, Pathogenesis, Presentation and Prognosis // *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2020. № 4 (10). C. 339–376.

40. Anand A. C. et al. Indian National Association for the Study of Liver Consensus Statement on Acute Liver Failure (Part-2): Management of Acute Liver Failure // *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2020. № 5 (10). C. 477–517.

41. Andrade R. et al. Drug-Induced Liver Injury: An Analysis of 461 Incidences Submitted to the Spanish Registry Over a 10-Year Period // *Gastroenterology*. 2005. № 2 (129). C. 512–521.

42. Andrade R. J. et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury // *Journal of Hepatology*. 2019. № 6 (70). C. 1222–1261.

43. Antachopoulos C. J. et al. Development of a paediatric daily defined dose

system for the measurement of antibiotic consumption in paediatric units 2004.

44. Baker C. J. et al. Variation of the prevalence of pediatric polypharmacy: a scoping review // *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2019. № 3 (28). C. 275–287.

45. Baker C. J. et al. Recommendations for the prevention of perinatal group B streptococcal (GBS) disease // *Pediatrics*. 2011. T. 128. №. 3. C. 611-616.

46. Ball P. Quinolone-induced QT interval prolongation: a not-so-unexpected class effect // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2000. № 5 (45). C. 557–559.

47. Barbieri E. et al. Antibiotic prescription patterns in the paediatric primary care setting before and after the COVID-19 pandemic in Italy: an analysis using the AWaRe metrics // *Antibiotics*. 2022. № 4 (11). C. 457.

48. Bates D. W. et al. Reducing the Frequency of Errors in Medicine Using Information Technology // *Journal of the American Medical Informatics Association*. 2001. № 4 (8). C. 299–308.

49. Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting // *Journal of Hepatology*. 1990. № 2 (11). C. 272–276.

50. Bernal W., Wendon J. Acute Liver Failure // *New England Journal of Medicine*. 2013. № 26 (369). C. 2525–2534.

51. Berrington A. Antimicrobial prescribing in hospitals: be careful what you measure // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2010. № 1 (65). C. 163–168.

52. Berthe-Aucejo A. et al. Retrospective study of irrational prescribing in French paediatric hospital: prevalence of inappropriate prescription detected by Pediatrics: Omission of Prescription and Inappropriate prescription (POPI) in the emergency unit and in the ambulatory setting // *BMJ Open*. 2019. № 3 (9). C. e019186.

53. Bhardwaj A., Kapoor K., Singh V. Trend analysis of antibiotics consumption using WHO AWaRe classification in tertiary care hospital // *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*. 2020. № 11 (9). C. 1675.

54. Bhardwaj A., Saxena A. Role of soil metagenomics in plant–microbe interaction // *Plant Endophytes and Secondary Metabolites*. – Academic Press, 2024. – C. 25-33.

55. Björnsson E. S. Hepatotoxicity of statins and other lipid-lowering agents // *Liver International*. 2017. № 2 (37). C. 173–178.

56. Broadhurst M. J. et al. Utilization, Yield, and Accuracy of the FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel with Diagnostic Stewardship and Testing Algorithm // *Journal of Clinical Microbiology*. 2020. № 9 (58). C. e00311-20.

57. Brotons P. et al. Clinical impact of rapid viral respiratory panel testing on pediatric critical care of patients with acute lower respiratory infection // *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2022. № 2 (40). C. 53–58.

58. Brouwer K. L. R., Dukes G. E., Powell J. R. Influence of liver function on drug disposition Vancouver, Wash: Applied Therapeutics, 1992. C. 1–59.

59. Buch S. et al. Loci From a Genome-Wide Analysis of Bilirubin Levels Are Associated With Gallstone Risk and Composition // *Gastroenterology*. 2010. № 6 (139). C. 1942-1951.e2.

60. Carr D. F. et al. SLCO1B1 Genetic Variant Associated With Statin-Induced Myopathy: A Proof-of-Concept Study Using the Clinical Practice Research Datalink // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2013. № 6 (94). C. 695–701.

61. Carrasco-Garrido P. et al. Trends of adverse drug reactions related-hospitalizations in Spain (2001-2006) // *BMC Health Services Research*. 2010. № 1 (10). C. 287.

62. Chalasani N. et al. Features and Outcomes of 899 Patients With Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study // *Gastroenterology*. 2015. № 7 (148). C. 1340-1352.e7.

63. Choi J. J. et al. Impact of a multiplex polymerase chain reaction panel on duration of empiric antibiotic therapy in suspected bacterial meningitis Oxford University Press US, 2021.C. ofab467.

64. Choi J. J. et al. Impact of a Multiplex Polymerase Chain Reaction Panel on Duration of Empiric Antibiotic Therapy in Suspected Bacterial Meningitis // *Open Forum Infectious Diseases*. 2021. № 10 (8). C. ofab467.

65. Clark D. Expecting the Worst: A Publication from the Uppsala Monitoring

Centre // Drug Safety. 2010. № 12 (33). C. 1135–1137.

66. Clark J. et al. Coagulopathy associated with the use of cephalosporin or moxalactam antibiotics in acute and chronic renal failure // Clinical and experimental dialysis and apheresis. 1983. T. 7. №. 3. C. 177-190.

67. Clark T. W. et al. Clinical impact of a routine, molecular, point-of-care, test-and-treat strategy for influenza in adults admitted to hospital (FluPOC): a multicentre, open-label, randomised controlled trial // The Lancet Respiratory Medicine. 2021. № 4 (9). C. 419–429.

68. Classen D. C. et al. ‘Global Trigger Tool’ Shows That Adverse Events In Hospitals May Be Ten Times Greater Than Previously Measured // Health Affairs. 2011. № 4 (30). C. 581–589.

69. Clavenna A., Bonati M. Differences in antibiotic prescribing in paediatric outpatients // Archives of disease in childhood. 2011. № 6 (96). C. 590–595.

70. Cliff-Eribo K. O., Sammons H., Choonara I. Systematic review of paediatric studies of adverse drug reactions from pharmacovigilance databases // Expert Opinion on Drug Safety. 2016. № 10 (15). C. 1321–1328.

71. Coleman J. J., Pontefract S. K. Adverse drug reactions // Clinical Medicine (London, England). 2016. № 5 (16). C. 481–485.

72. Comfort S. et al. MODified NARAnjo causality scale for ICSRs (MONARCSi): a decision support tool for safety scientists // Drug Safety. 2018. (41). C. 1073–1085.

73. Cook A. et al. High rates of admission in LMIC neonatal units suggests an enhanced focus on infection prevention and control measures is required.

74. Crowe B. J. et al. Recommendations for safety planning, data collection, evaluation and reporting during drug, biologic and vaccine development: a report of the safety planning, evaluation, and reporting team // Clinical Trials. 2009. № 5 (6). C. 430–440.

75. Cui L. et al. Postoperative Toxic Shock Syndrome Caused by a Highly Virulent Methicillin-resistant Staphylococcus aureus Strain // Scandinavian Journal of Infectious Diseases. 1999. № 2 (31). C. 208–210.

76. Daly A., Day C. Genetic Association Studies in Drug-Induced Liver Injury // *Seminars in Liver Disease*. 2009. № 04 (29). C. 400–411.

77. Daly A. K., Day C. P. Genetic association studies in drug-induced liver injury © Thieme Medical Publishers, 2009.C. 400–411.

78. D'Amore C. et al. Use of multiple metrics to assess antibiotic use in Italian children's hospitals // *Scientific Reports*. 2021. № 1 (11). C. 35-43.

79. Danan G., Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs—I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries // *Journal of clinical epidemiology*. 1993. № 11 (46). C. 1323–1330.

80. Danan G., Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update // *International journal of molecular sciences*. 2015. № 1 (17). C. 14.

81. Daniel C. R. Therapeutic drug monitoring (TDM)-guided continuous infusion (CI) of piperacillin/tazobactam (PIP) reduces the mortality of critically ill patients in the intensive care unit (ICU) 2019.

82. Darwish M. H. et al. Association of CYP3A4/5 genotypes and expression with the survival of patients with neuroblastoma // *Molecular Medicine Reports*. 2015. № 2 (11). C. 1462–1468.

83. Davies E. C. et al. Adverse Drug Reactions in Hospital In-Patients: A Prospective Analysis of 3695 Patient-Episodes // *PLoS ONE*. 2009. № 2 (4). C. e4439.

84. DeGorter M. K. et al. Interaction of Three Regiospecific Amino Acid Residues Is Required for OATP1B1 Gain of OATP1B3 Substrate Specificity // *Molecular Pharmaceutics*. 2012. № 4 (9). C. 986–995.

85. Devarbhavi H. et al. Drug-induced acute liver failure in children and adults: results of a single-centre study of 128 patients // *Liver International*. 2018. № 7 (38). C. 1322–1329.

86. Donati M. et al. Risk of acute and serious liver injury associated to nimesulide and other NSAIDs: data from drug-induced liver injury case–control study in Italy // *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2016. № 1 (82). C. 238–248.

87. Echavarría M. et al. Clinical impact of rapid molecular detection of respiratory pathogens in patients with acute respiratory infection // *Journal of Clinical Virology*. 2018. (108). C. 90–95.

88. Ellis-Grosse E. J. et al. The Efficacy and Safety of Tigecycline in the Treatment of Skin and Skin-Structure Infections: Results of 2 Double-Blind Phase 3 Comparison Studies with Vancomycin-Aztreonam // *Clinical Infectious Diseases*. 2005. № 5 (41). C. S341–S353.

89. European Medicines Agency Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population [Электронный ресурс]. - Режим доступа: [https://www.bfarm.de/EN/Medicinal-products/Licensing/Medicines-for-children/EU-Regulation-Medicinal-Products-Children/\\_node.html](https://www.bfarm.de/EN/Medicinal-products/Licensing/Medicines-for-children/EU-Regulation-Medicinal-Products-Children/_node.html).

90. Ernest T. B. et al. Developing paediatric medicines: identifying the needs and recognizing the challenges // *Journal of pharmacy and pharmacology*. – 2007. – Т. 59. – №. 8. – С. 1043-1055.

91. Evans M. et al. Impact of the implementation of a rapid meningitis/encephalitis multiplex polymerase chain reaction panel on IV acyclovir duration: multicenter, retrospective cohort of adult and pediatric patients // *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2020. № 2 (96). C. 114935.

92. Freitas-Martinez A. et al. CTCAE versión 5.0. Evaluación de la gravedad de los eventos adversos dermatológicos de las terapias antineoplásicas // *Actas Dermosifiliográficas*. 2021. № 1 (112). C. 90–92.

93. Gharbi M. et al. Using a simple point-prevalence survey to define appropriate antibiotic prescribing in hospitalised children across the UK // *BMJ open*. 2016. № 11 (6). C. e012675.

94. Giordani F., Rozenfeld S., Martins M. Adverse drug events identified by triggers at a teaching hospital in Brazil // *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2014. № 1 (15). C. 71-79.

95. Griffin F., Resar R. IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events 2nd Edition. IHI Innovation Series White Paper. Cambridge, MA: Institute for Healthcare

Improvement 2009. 123 p.

96. Hagen A. et al. Comparison of antibiotic and acyclovir usage before and after the implementation of an on-site FilmArray meningitis/encephalitis panel in an academic tertiary pediatric hospital: a retrospective observational study // BMC pediatrics. 2020. № 1 (20). C. 1–10.

97. Hagen A. et al. Pleural empyema in mechanically ventilated patients with pneumonia // Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde. – 1999. – T. 143. – №. 5. – C. 255-259.

98. Hales C. M. et al. Prescription Drug Use Among Adults Aged 40-79 in the United States and Canada // NCHS data brief. 2019. № 347. C. 1–8.

99. Hill A. B. The environment and disease: association or causation? // Journal of the Royal Society of Medicine. 2015. № 1 (108). C. 32–37.

100. Holmes A. H. et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance // The Lancet. 2016. № 10014 (387). C. 176–187.

101. Hoofnagle J. H., Björnsson E. S. Drug-Induced Liver Injury — Types and Phenotypes // New England Journal of Medicine. 2019. № 3 (381). C. 264–273.

102. Hooft C. S. van der et al. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a population-based cohort study: ADR-RELATED HOSPITAL ADMISSIONS // Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2008. № 4 (17). C. 365–371.

103. Hsia Y. et al. Use of the WHO Access, Watch, and Reserve classification to define patterns of hospital antibiotic use (AWaRe): an analysis of paediatric survey data from 56 countries // The Lancet Global Health. 2019. № 7 (7). C. e861–e871.

104. Hsia Y. et al. Consumption of oral antibiotic formulations for young children according to the WHO Access, Watch, Reserve (AWaRe) antibiotic groups: an analysis of sales data from 70 middle-income and high-income countries // The Lancet Infectious Diseases. – 2019. – T. 19. – №. 1. – C. 67-75.

105. Iannelli V. Common and Serious Antibiotic Side Effects in Children [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.verywellhealth.com/antibiotic-side-effects-2633176>.

106. Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America To Err Is Human: Building a Safer Health System / Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America, Washington, D.C.: National Academies Press, 2000.

107. Islam J. et al. A national quality incentive scheme to reduce antibiotic overuse in hospitals: evaluation of perceptions and impact // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018. № 6 (73). C. 1708–1713.

108. Jacubeit T., Drisch D. Detection of drug side effects at the Heidelberg Medical Clinic // *Verhandlungen Der Deutschen Gesellschaft Fur Innere Medizin*. 1989. (95). C. 690–693.

109. Johnson A. D. et al. Genome-wide association meta-analysis for total serum bilirubin levels // *Human Molecular Genetics*. 2009. № 14 (18). C. 2700–2710.

110. Jolivot P.-A. et al. An observational study of adult admissions to a medical ICU due to adverse drug events // *Annals of Intensive Care*. 2016. № 1 (6). C. 9.

111. Jones M. B. et al. Anti-inflammatory IgG Production Requires Functional P1 Promoter in  $\beta$ -Galactoside  $\alpha$ 2,6-Sialyltransferase 1 (ST6Gal-1) Gene // *Journal of Biological Chemistry*. 2012. № 19 (287). C. 15365–15370.

112. Karaiskos I. et al. Hypofibrinogenaemia associated with the administration of tigecycline. 2014.

113. Kasai S., Ikeda K. Pharmacogenomics of the human  $\mu$ -opioid receptor // *Pharmacogenomics*. 2011. № 9 (12). C. 1305–1320.

114. Katarey D., Verma S. Drug-induced liver injury // *Clinical Medicine*. 2016. № Suppl 6 (16). C. s104–s109.

115. Kees F., Kratzer A. In vitro investigations on the atypical protein binding behaviour of tigecycline using ultrafiltration Copenhagen, Denmark:, 2015.C. 1137.

116. Kemp D. C. Xenobiotics Inhibit Hepatic Uptake and Biliary Excretion of Taurocholate in Rat Hepatocytes // *Toxicological Sciences*. 2004. № 2 (83). C. 207–214.

117. Keske Ş. et al. The rapid diagnosis of viral respiratory tract infections and its impact on antimicrobial stewardship programs // *European Journal of Clinical*

Microbiology & Infectious Diseases. 2018. № 4 (37). C. 779–783.

118. Kessler D. A., Kennedy D. L. MedWatch: FDA's New Medical Products Reporting Program // Journal of Clinical Engineering. 1993. № 6 (18). C. 489–492.

119. Khalid T. Y. et al. Novel multi-virus rapid respiratory microbiological point-of-care testing in primary care: a mixed-methods feasibility evaluation // Family Practice. 2021. № 5 (38). C. 598–605.

120. Kiguba R., Karamagi C., Bird S. M. Incidence, risk factors and risk prediction of hospital-acquired suspected adverse drug reactions: a prospective cohort of Ugandan inpatients // BMJ open. 2017. № 1 (7). C. e010568.

121. Kiguba R. et al. Recognition and reporting of suspected adverse drug reactions by surveyed healthcare professionals in Uganda: key determinants // Bmj open. – 2014. – T. 4. – №. 11. – C. e005869.

122. Kiguba R., Karamagi C., Bird S. M. Antibiotic-associated suspected adverse drug reactions among hospitalized patients in Uganda: a prospective cohort study // Pharmacology Research & Perspectives. 2017. № 2 (5). C. e00298.

123. Kivisto K. T., Niemi M., Fromm M. F. Functional interaction of intestinal CYP3A4 and P-glycoprotein // Fundamental and Clinical Pharmacology. 2004. № 6 (18). C. 621–626.

124. Kraaij D. van Drug use and adverse drug reactions in 105 elderly patients admitted to a general medical ward // The Netherlands Journal of Medicine. 1995. № 5 (44). C. 166–173.

125. Krantz E. M. et al. Antibiotic Prescribing and Respiratory Viral Testing for Acute Upper Respiratory Infections Among Adult Patients at an Ambulatory Cancer Center // Clinical Infectious Diseases. 2020. № 7 (70). C. 1421–1428.

126. Kuehl P. et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression // Nature Genetics. 2001. № 4 (27). C. 383–391.

127. Lam Y. W. F. et al. Principles of Drug Administration in Renal Insufficiency: // Clinical Pharmacokinetics. 1997. № 1 (32). C. 30–57.

128. Landrigan C. P. et al. Temporal Trends in Rates of Patient Harm Resulting from Medical Care // *New England Journal of Medicine*. 2010. № 22 (363). C. 2124–2134.

129. Law E. H. et al. Association Between Proton Pump Inhibitors and Microscopic Colitis: Implications for Practice and Future Research // *Annals of Pharmacotherapy*. 2017. № 3 (51). C. 253–263.

130. Lee B. R. et al. Impact of multiplex molecular assay turn-around-time on antibiotic utilization and clinical management of hospitalized children with acute respiratory tract infections // *Journal of Clinical Virology*. 2019. (110). C. 11–16.

131. Lee C.-C. et al. Combining Procalcitonin and Rapid Multiplex Respiratory Virus Testing for Antibiotic Stewardship in Older Adult Patients With Severe Acute Respiratory Infection // *Journal of the American Medical Directors Association*. 2020. № 1 (21). C. 62–67.

132. Lee H. H., Ho R. H. Interindividual and interethnic variability in drug disposition: polymorphisms in organic anion transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1; *SLCO1B1*): OATP polymorphisms and drug disposition // *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2017. № 6 (83). C. 1176–1184.

133. Lee W. M. Acute Liver Failure in the United States // *Seminars in Liver Disease*. 2003. № 3 (23). C. 217–226.

134. Levinson D. R. Adverse Events in Hospitals: National Incidence Among Medicare Beneficiaries. 2010.

135. Levinson D. R., General I. Adverse events in hospitals: national incidence among Medicare beneficiaries // Department of Health and Human Services Office of the Inspector General. 2010.

136. Li L.-M. et al. *SLCO1B1* \*15 haplotype is associated with rifampin-induced liver injury // *Molecular Medicine Reports*. 2012. № 1 (6). C. 75–82.

137. Lindh M. et al. Clinical factors predicting drug-induced liver injury due to flucloxacillin // *Drug, Healthcare and Patient Safety*. 2018. (Volume 10). C. 95–101.

138. Lindquist M. VigiBase, the WHO Global ICSR Database System: Basic Facts

// Drug Information Journal. 2008. № 5 (42). C. 409–419.

139. Link E. et al. SLCO1B1 Variants and Statin-Induced Myopathy - A Genomewide Study // New England Journal of Medicine. 2008. № 8 (359). C. 789–799.

140. Liu Y. et al. Establishment of a pediatric trigger tool based on Global Trigger Tool to identify adverse drug events of children: experience in a Chinese hospital // BMC pediatrics. 2020. (20). C. 1–9.

141. Liu Y. et al. The application of Global Trigger Tool in monitoring antineoplastic adverse drug events: a retrospective study //Frontiers in Oncology. – 2024. – T. 14.

142. Lucena M. I. et al. Susceptibility to amoxicillin-clavulanate-induced liver injury is influenced by multiple HLA class I and II alleles // Gastroenterology. 2011. № 1 (141). C. 338–347.

143. Maglione M. A. et al. Safety of Vaccines Used for Routine Immunization of US Children: A Systematic Review // Pediatrics. 2014. № 2 (134). C. 325–337.

144. Management of Safety Information from Clinical Trials: Report of CIOMS Working Group VI Management of Safety Information from Clinical Trials: Report of CIOMS Working Group VI / Management of Safety Information from Clinical Trials: Report of CIOMS Working Group VI, 2005. 303 c.

145. Martinez Tadeo J. A. et al. No Cross-Reactivity With Cephalosporins in Patients With Penicillin Allergy // Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology. 2015. № 3 (25). C. 216–217.

146. Matics T. J., Sanchez-Pinto L. N. Adaptation and validation of a pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of the sepsis-3 definitions in critically ill children // JAMA pediatrics. 2017. № 10 (171). C. e172352–e172352.

147. May L. et al. Rapid Multiplex Testing for Upper Respiratory Pathogens in the Emergency Department: A Randomized Controlled Trial // Open Forum Infectious Diseases. 2019. C. ofz481.

148. McGovern P. C. et al. All-cause mortality imbalance in the tigecycline phase 3 and 4 clinical trials // International Journal of Antimicrobial Agents. 2013. № 5 (41). C.

463–467.

149. Mehta U. et al. Adverse drug reactions in adult medical inpatients in a South African hospital serving a community with a high HIV/AIDS prevalence: prospective observational study // *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2008. № 3 (65). С. 396–406.

150. Moffa M. A. et al. Impact of a Multiplex Polymerase Chain Reaction Assay on the Clinical Management of Adults Undergoing a Lumbar Puncture for Suspected Community-Onset Central Nervous System Infections // *Antibiotics*. 2020. № 6 (9). С. 282.

151. Molleston J. P. et al. Characteristics of idiosyncratic drug-induced liver injury in children: results from the DILIN prospective study // *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2011. № 2 (53). С. 182.

152. Monnet D. L. Measuring Antimicrobial Use: The Way Forward // *Clinical Infectious Diseases*. 2007. № 5 (44). С. 671–673.

153. Morimoto T. et al. Incidence of Adverse Drug Events and Medication Errors in Japan: the JADE Study // *Journal of General Internal Medicine*. 2011. № 2 (26). С. 148–153.

154. Moulin E. et al. Point prevalence study of antibiotic appropriateness and possibility of early discharge from hospital among patients treated with antibiotics in a Swiss University Hospital // *Antimicrobial Resistance & Infection Control*. 2022. № 1 (11). С. 66.

155. Natsch S. et al. Application of the ATC/DDD methodology to monitor antibiotic drug use // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 1998. № 1 (17). С. 20–24.

156. Navarro V. Hepatic adverse event nomenclature document. Режим доступа: [https://www.fda.gov/cder/livertox/presentations%202005/vic\\_Navairo.ppt](https://www.fda.gov/cder/livertox/presentations%202005/vic_Navairo.ppt).

157. Nellums L. B. et al. Antimicrobial resistance among migrants in Europe: a systematic review and meta-analysis // *The Lancet Infectious Diseases*. 2018. № 7 (18). С. 796–811.

158. Nguyen T.-L. et al. Improving medication safety: Development and impact of a multivariate model-based strategy to target high-risk patients // PLOS ONE. 2017. № 2 (12). C. e0171995.

159. Niemi M., Pasanen M. K., Neuvonen P. J. Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1: a Genetically Polymorphic Transporter of Major Importance for Hepatic Drug Uptake // Pharmacological Reviews. 2011. № 1 (63). C. 157–181.

160. Nies A. T. et al. Genetics is a major determinant of expression of the human hepatic uptake transporter OATP1B1, but not of OATP1B3 and OATP2B1 // Genome Medicine. 2013. № 1 (5). C. 1.

161. Norrby S. R. Carbapenems in Serious Infections: A Risk-Benefit Assessment // Drug Safety. 2000. № 3 (22). C. 191–194.

162. O'Brien M. P. et al. Impact of Cerebrospinal Fluid Multiplex Assay on Diagnosis and Outcomes of Central Nervous System Infections in Children: A Before and After Cohort Study // Pediatric Infectious Disease Journal. 2018. № 9 (37). C. 868–871.

163. Odio C. M. et al. Prospective, randomized, investigator-blinded study of the efficacy and safety of meropenem vs. cefotaxime therapy in bacterial meningitis in children: // The Pediatric Infectious Disease Journal. 1999. № 7 (18). C. 581–590.

164. Pakyz A. L. [et al. Trends in antibacterial use in hospitalized pediatric patients in United States academic health centers // Infection Control & Hospital Epidemiology. 2009. № 6 (30). C. 600–603.

165. Paulussen A. et al. Two linked mutations in transcriptional regulatory elements of the CYP3A5 gene constitute the major genetic determinant of polymorphic activity in humans // Pharmacogenetics. 2000. № 5 (10). C. 415–424.

166. Pauwels I. et al. Assessing the impact of the Global Point Prevalence Survey of Antimicrobial Consumption and Resistance (Global-PPS) on hospital antimicrobial stewardship programmes: results of a worldwide survey // Antimicrobial Resistance & Infection Control. – 2021. – T. 10. – C. 1-12.

167. Perrella A. Safety and efficacy of tigecycline in complicated intrabdominal

infections 2016.

168. Pieper J. A., Johnson K. E. Lidocaine Vancouver, WA: Applied Therapeutics Inc., 1992.C. 21-1-21–37.

169. Pieter D. C. Piperacillin-tazobactam pharmacokinetics-pharmacodynamics in critically ill children: an urgent plea for revising dosing recommendations 2016.

170. Pinna A. P. et al. DILI (drug induced liver injury) in a 9-month-old infant: a rare case of phenobarbital-induced hepatotoxicity // Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine. 2013. № 1 (2).

171. Pitts P. J., Le Louet H. Advancing drug safety through prospective pharmacovigilance // Therapeutic Innovation & Regulatory Science. 2018. № 4 (52). C. 400–402.

172. Pokrajac M., Simić D., Varagić V. M. Pharmacokinetics of theophylline in hyperthyroid and hypothyroid patients with chronic obstructive pulmonary disease // European Journal of Clinical Pharmacology. 1987. № 5 (33). C. 483–486.

173. Polk R. et al. Adult antibiotic usage in 130 us hospitals: comparison of defined daily dose (ddd) to duration of therapy (dot)/1000 patient days (pd) // Clin. Infect. Dis. 2007. (44). C. 664–670.

174. Polk R. E. et al. Measurement of Adult Antibacterial Drug Use in 130 US Hospitals: Comparison of Defined Daily Dose and Days of Therapy // Clinical Infectious Diseases. 2007. № 5 (44). C. 664–670.

175. Posnakoglou L. et al. Impact of cerebrospinal fluid syndromic testing in the management of children with suspected central nervous system infection // European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2020. № 12 (39). C. 2379–2386.

176. Prot-Labarthe S. et al. POPI (Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions): Development of a Tool to Identify Inappropriate Prescribing // PLoS ONE. 2014. № 6 (9). C. e101171.

177. Qin W. et al. Evaluation of clinical impact of pharmacogenomics knowledge involved in CPIC guidelines on Chinese pediatric patients // Pharmacogenomics. 2020. № 3 (21). C. 209–219.

178. Rao S. et al. Effect of Rapid Respiratory Virus Testing on Antibiotic Prescribing Among Children Presenting to the Emergency Department With Acute Respiratory Illness: A Randomized Clinical Trial // *JAMA Network Open*. 2021. № 6 (4). C. e2111836.

179. Rashed A. N. et al. Risk factors associated with adverse drug reactions in hospitalised children: international multicentre study // *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2012. № 5 (68). C. 801–810.

180. Reuben A., Koch D. G., Lee W. M. Drug-induced acute liver failure: Results of a U.S. multicenter, prospective study // *Hepatology*. 2010. № 6 (52). C. 2065–2076.

181. Roberts T. A. et al. Retrospective review of pharmacogenetic testing at an academic children's hospital // *Clinical and translational science*. 2021. № 1 (14). C. 412–421.

182. Robles–Diaz M. et al. Use of Hy's Law and a New Composite Algorithm to Predict Acute Liver Failure in Patients With Drug-Induced Liver Injury // *Gastroenterology*. 2014. № 1 (147). C. 109-118.e5.

183. Rossum A. van, Wulkan R., Oudesluys-Murphy A. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children // *The Lancet Infectious Diseases*. 2004. № 10 (4). C. 620–630.

184. Ruslami R. et al. Pharmacokinetics and safety/tolerability of isoniazid, rifampicin and pyrazinamide in children and adolescents treated for tuberculous meningitis // *Archives of Disease in Childhood*. 2022. № 1 (107). C. 70–77.

185. Sahwal H. S., Upmanyu S. Incidence of Adverse Drug Events among Hospitalized Patients in Surgical Wards: A Hospital Based Study // *International Archives of BioMedical and Clinical Research*. 2018. № 1 (4). C. 134–136.

186. Santos D. B. dos, Coelho H. L. L. Adverse drug reactions in hospitalized children in Fortaleza, Brazil // *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2006. № 9 (15). C. 635–640.

187. Saqib A. et al. Causality and preventability assessment of adverse drug events of antibiotics among inpatients having different lengths of hospital stay: a multicenter,

cross-sectional study in Lahore, Pakistan // *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2018. № 1 (19). C. 1–14.

188. Saqib A., Iftikhar S., Sarwar M. R. Availability and affordability of biologic versus non-biologic anticancer medicines: a cross-sectional study in Punjab, Pakistan // *BMJ open*. – 2018. – T. 8. – №. 6. – C. e019015.

189. Schildmeijer K. et al. Strengths and weaknesses of working with the Global Trigger Tool method for retrospective record review: focus group interviews with team members: Table 1 // *BMJ Open*. 2013. № 9 (3). C. e003131.

190. Schliamsers S. E. et al. Comparative neurotoxicity of benzylpenicillin, imipenem/cilastatin and FCE 22101, a new injectible penem // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1988. № 5 (22). C. 687–695.

191. Setiawan E. et al. Optimization of Intermittent Vancomycin Dosage Regimens for Thai Critically Ill Population Infected by MRSA in the Era of the «MIC Creep» Phenomenon // *Acta medica Indonesiana*. 2019. № 1 (51). C. 10–18.

192. Sgro C. et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study // *Hepatology*. 2002. № 2 (36). C. 451–455.

193. Shehab N. et al. Emergency Department Visits for Antibiotic-Associated Adverse Events // *Clinical Infectious Diseases*. 2008. № 6 (47). C. 735–743.

194. Simmons B. et al. Progress towards antibiotic use targets in eight high-income countries // *Bulletin of the World Health Organization*. – 2021. – T. 99. – №. 8. – C. 550.

195. Simmons C., Georgeson E. M., Hill R. C. Adverse drug reactions: can we reduce the risk? // *Hospital pharmacy*. 1998. № 12 (33).

196. Smith R. G. Cephalosporins for patients with penicillin allergy // *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*. 2012. № 1406 (54). C. 101.

197. Smyth R. M. D. et al. Adverse Drug Reactions in Children—A Systematic Review // *PLoS ONE*. 2012. № 3 (7). C. e24061.

198. Sonal S. et al. Delhi's network for surveillance of antimicrobial resistance: The journey, challenges and output from first year // *Indian Journal of Medical Microbiology*. 2023. (41). C. 19–24.

199. Soop M. et al. The incidence of adverse events in Swedish hospitals: a retrospective medical record review study // International journal for quality in health care. 2009. № 4 (21). C. 285–291.

200. Soop M., Carlson G. L. Recent developments in the surgical management of complex intra-abdominal infection // Journal of British Surgery. – 2017. – Т. 104. – №. 2. – С. e65-e74.

201. Sridharan K. et al. Drug-Induced Liver Injury in Critically Ill Children Taking Antiepileptic Drugs: A Retrospective Study // Current Therapeutic Research. 2020. (92). C. 100580.

202. Srivastava A. et al. Organic anion transporter 1B1 (SLCO1B1) polymorphism and gallstone formation: High incidence of Exon4 CA genotype in female patients in North India: SLCO1B1 and gallstone disease // Hepatology Research. 2011. № 1 (41). C. 71–78.

203. Stephens M. A. et al. Hypothyroidism: effect on warfarin anticoagulation // Southern medical journal. 1989. № 12 (82). C. 1585–1586.

204. Stockwell D. C. et al. Adverse events in hospitalized pediatric patients // Pediatrics. 2018. № 2 (142).

205. Suk K. T. et al. A prospective nationwide study of drug-induced liver injury in Korea // Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG. 2012. № 9 (107). C. 1380–1387.

206. Suk K. T., Kim D. J. Drug-induced liver injury: present and future // Clinical and molecular hepatology. – 2012. – Т. 18. – №. 3. – С. 249.

207. Teixeira M. et al. Flucloxacillin-Induced Hepatotoxicity - Association with HLA-B\*5701 // Revista da Associação Médica Brasileira. 2020. № 1 (66). C. 12–17.

208. Tisdale J.E., Miller D.A. Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management / Tisdale J.E., Miller D.A., 3-е изд., Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists, 2018. 1399 с.

209. Unbeck M. et al. Is detection of adverse events affected by record review methodology? an evaluation of the “Harvard Medical Practice Study” method and the

“Global Trigger Tool” // Patient Safety in Surgery. 2013. № 1 (7). C. 10.

210. Van Kraaij D. et al. Drug use and adverse drug reactions in 105 elderly patients admitted to a general medical ward. // The Netherlands Journal of Medicine. 1994. № 5 (44). C. 166–173.

211. Van Rossum A., Wulkan R., Oudesluys-Murphy A. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children // The Lancet infectious diseases. 2004. № 10 (4). C. 620–630.

212. Vergnano S. et al. Antimicrobial resistance, prescribing and efficacy in children from the European to the global scene: From ARPEC to GARPEC // Journal of Pediatric Infectious Diseases. 2014. № 03 (9). C. 135–137.

213. Versporten A. et al. The Worldwide Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (ARPEC) point prevalence survey: developing hospital-quality indicators of antibiotic prescribing for children // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2016. № 4 (71). C. 1106–1117.

214. Versporten A. et al. The antibiotic resistance and prescribing in European Children project: a neonatal and pediatric antimicrobial web-based point prevalence survey in 73 hospitals worldwide //The Pediatric infectious disease journal. – 2013. – T. 32. – №. 6. – C. e242-e253.

215. Versporten A. et al. Antimicrobial consumption and resistance in adult hospital inpatients in 53 countries: results of an internet-based global point prevalence survey //The Lancet Global Health. – 2018. – T. 6. – №. 6. – C. e619-e629.

216. Vincent C. Adverse events in British hospitals: preliminary retrospective record review // BMJ. 2001. № 7285 (322). C. 517–519.

217. Vincent C., Neale G., Woloshynowych M. Adverse events in British hospitals: preliminary retrospective record review // Bmj. 2001. № 7285 (322). C. 517–519.

218. Vos L. M. et al. More targeted use of oseltamivir and in-hospital isolation facilities after implementation of a multifaceted strategy including a rapid molecular diagnostic panel for respiratory viruses in immunocompromised adult patients // Journal of Clinical Virology. 2019. (116). C. 11–17.

219. Vyhlidal C. A. et al. Dynamics of Cytosine Methylation in the Proximal Promoters of CYP3A4 and CYP3A7 in Pediatric and Prenatal Livers // Drug Metabolism and Disposition. 2016. № 7 (44). C. 1020–1026.

220. Wachter R. M. The end of the beginning: patient safety five years after «to err is human» // Health Affairs (Project Hope). 2004. (Suppl Web Exclusives). C. W4-534–45.

221. Wang C. et al. Pediatric antibiotic prescribing in China according to the 2019 World Health organization access, watch, and reserve (aware) antibiotic categories // The Journal of pediatrics. 2020. (220). C. 125–131.

222. Wang S. V. et al. STaRT-RWE: structured template for planning and reporting on the implementation of real world evidence studies // BMJ. 2021. C. m4856.

223. Ward R. M. et al. Safety, dosing, and pharmaceutical quality for studies that evaluate medicinal products (including biological products) in neonates // Pediatric Research. 2017. № 5 (81). C. 692–711.

224. Weber Z. et al. Economic Evaluation: Onsite HSV PCR Capabilities for Pediatric Care // Pediatric Quality & Safety. 2020. № 2 (5). C. e266.

225. Weiss A. J., Elixhauser A. Characteristics of Adverse Drug Events Originating During the Hospital Stay, 2011 Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2006.

226. Wilhelm S. M., Rjater R. G., Kale-Pradhan P. B. Perils and pitfalls of long-term effects of proton pump inhibitors // Expert Review of Clinical Pharmacology. 2013. № 4 (6). C. 443–451.

227. With K. de et al. Trends in Antibiotic Use at a University Hospital: Defined or Prescribed Daily Doses? Patient Days or Admissions as Denominator? // Infection. 2006. № 2 (34). C. 91–94.

228. World Health Organisation The 2019 WHO AWaRe Classification Database of Antibiotics for evaluation and monitoring of use [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/327957>.

229. World Health Organization Guidelines for ATC classification and DDD

- assignment // 2002. Режим доступа: [www.who.int/publications/i/item/9789241509763](http://www.who.int/publications/i/item/9789241509763).
230. World Health Organization The anatomical therapeutic chemical classification system with defined daily doses-ATC/DDD 2009. Режим доступа: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>.
231. World Health Organization Global action plan on antimicrobial resistance. Режим доступа: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>.
232. World Health Organization The 2019 WHO AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use 2019. Режим доступа: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>.
233. Xia H. A. et al. Planning and core analyses for periodic aggregate safety data reviews // *Clinical Trials*. 2011. № 2 (8). С. 175–182.
234. Yahav D. et al. Efficacy and safety of tigecycline: a systematic review and meta-analysis // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2011. № 9 (66). С. 1963–1971.
235. Yamaguchi A. et al. Higher Incidence of Elevated Body Temperature or Increased C-Reactive Protein Level in Asthmatic Children Showing Transient Reduction of Theophylline Metabolism // *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2000. № 3 (40). С. 284–289.
236. Yamaguchi H. et al. Screening of Antibiotics That Interact with Organic Anion-Transporting Polypeptides 1B1 and 1B3 Using Fluorescent Probes // *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2011. № 3 (34). С. 389–395.
237. Youngster I. et al. Antibiotic use in children—a cross-national analysis of 6 countries // *The Journal of pediatrics*. 2017. (182). С. 239–244.
238. Yu Y. et al. Signal detection of potentially drug-induced liver injury in children using electronic health records // *Frontiers in Pediatrics*. 2020. (8). С. 171.
239. Yu Y. et al. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury // *Hepatology international*. – 2017. – Т. 11. – С. 221-241.
240. Zed P. J. et al. Medication-Related Emergency Department Visits and Hospital Admissions in Pediatric Patients: A Qualitative Systematic Review // *The Journal of Pediatrics*. 2013. № 2 (163). С. 477–483.

241. Zhang J. et al. A multi-center survey on the application of antibacterial agents in Chinese children in 2019 // Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics. 2022. С. 1074–1081.

242. Zhang J.-S. et al. Antibiotic usage in Chinese children: a point prevalence survey // World Journal of Pediatrics. 2018. № 4 (14). С. 335–343.

243. Zhou Y. et al. Epidemiology of drug-induced liver injury in China: a systematic analysis of the Chinese literature including 21 789 patients // European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2013. № 7 (25). С. 825–829.

244. Zhu Y. et al. Causes, features, and outcomes of drug-induced liver injury in 69 children from China // Gut and liver. 2015. № 4 (9). С. 525.

245. Национальный Стандарт Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005. // 2006. Режим доступа: <https://cmrvsm.ru/wp-content/uploads/2022/06/GOST-R-52379-2005.-Natsionalnyj-standart-Rossijskoj-Federatsi.pdf>

246. Guidance for Industry. Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.fda.gov/media/73679/download>.

247. NIA Adverse Event and Serious Adverse Event Guidelines [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.nia.nih.gov/sites/default/files/2018-09/nia-ae-and-sae-guidelines-2018.pdf>.

## Приложение 1

### **Критерии выявления нежелательных (побочных) реакций в наблюдательном проспективном исследовании**

Нежелательные явления (НЯ): определения и процедуры записи, оценки, последующего наблюдения и отчетности. НЯ – это любое неблагоприятное медицинское явление у участника исследования, по времени совпадающее с приемом лекарственного препарат (лекарственных препаратов) вне зависимости от наличия или отсутствия предполагаемой связи с его (их) применением. ПРИМЕЧАНИЕ: НЯ может быть любой неблагоприятный или непредвиденный признак (включая отклонения результатов лабораторных исследований), симптом или заболевание (новое или обострившееся), по времени совпавшее с приемом лекарственного препарат (лекарственных препаратов) [19, 42, 90, 92, 143, 223, 246, 247].

Явления, подходящие под определение НЯ:

1. Любое отклонение результатов лабораторных тестов (общего анализа крови, биохимического анализа крови и общего анализа мочи) и других показателей безопасности (ЭКГ, рентгенографии, показателей жизнедеятельности), включая ухудшение относительно исходного уровня, с клинической значимостью, установленной на основании медицинского и научного суждения исследователя (т.е. не связанные с прогрессированием основного заболевания).
2. Обострение хронического или перемежающегося предшествующего заболевания, в том числе увеличение частоты и (или) выраженности его проявлений.
3. Вновь возникшие состояния, выявленные или диагностированные после приема препарат (препаратов), даже если таковые могли быть до начала исследования.
4. Признаки, симптомы и клинические последствия предполагаемого взаимодействия с другими лекарственными препаратами.
5. Признаки, симптомы и клинические последствия предполагаемой передозировки и основным или сопутствующим препаратом. Сама по себе передозировка не регистрируется как НЯ/СНЯ, если это только не

преднамеренная передозировка с целью причинения вреда себе. О таких видах передозировки необходимо сообщать вне зависимости от последствий.

6. «Отсутствие эффективности» или «отсутствие ожидаемого фармакологического эффекта» сами по себе не вносятся в отчет как НЯ или СНЯ. Такие случаи будут учитываться при оценке эффективности. Тем не менее признаки, симптомы или клинические последствия, возникшие из-за недостаточной эффективности препаратов, будут внесены в отчет на НЯ или СНЯ, если они соответствуют определениям НЯ и СНЯ.

Явления, НЕ подходящие под определение НЯ

1. Любое отклонение результатов лабораторных тестов или других показателей безопасности, ассоциированное с основным заболеванием, при условии, что оно не расценено исследователем, как слишком тяжелое для текущего состояния пациента.
2. Исследуемое заболевание/нарушение или ожидаемое прогрессирование, признаки или симптомы исследуемого заболевания/нарушения, при условии, что оно не расценено исследователем, как слишком тяжелое для текущего состояния пациента.
3. Консервативные или оперативные процедуры (например, эндоскопия, аппендэктомия): состояние, повлекшее необходимость проведения процедуры, является НЯ.
4. Ситуации, в которых неблагоприятное медицинское явление не произошло (госпитализация по социальным показаниям и/или соображениям удобства).
5. Предполагаемые ежедневные колебания выраженности существующих заболеваний и состояний, имеющих или выявленных в начале исследования, течение которых не усугубляется.

В ходе исследования нежелательных явлений, зарегистрированных методом спонтанных сообщений, не было.

Проведена оценка нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ) в соответствии с международными понятиями и определениями, изложенными в предыдущей главе, дано описание процедур по определениям, процедурам записи, оценки, последующего наблюдения и отчетности.

При возникновении НЯ/СНЯ проводилось изучение всей документации (медицинской карты стационарного больного, результатов лабораторных и инструментальных исследований), имеющих отношение к этому явлению. Исследователь фиксировал всю значимую информацию о НЯ/СНЯ в ИРК.

Явление определялось как «серьезное» в том случае, если оно соответствует хотя бы 1 из ранее определенных исходов, описанных в определении СНЯ, а НЯ, когда его степень расценена как тяжелая.

Для каждого НЯ/СНЯ устанавливалось наличие или отсутствие причинной связи. Исследователь устанавливал наличие или отсутствие связи между применением лекарственных препаратов и каждым развитием НЯ/СНЯ. При установлении связи с лекарственным препаратом устанавливается нежелательная побочная реакция (НР).

#### **Исследование НЯ/СНЯ и метод уточнения связи с лекарственным препаратом = НР на лекарственные препараты**

Учитывалось: «обоснованная вероятность» связи означает, что факты, данные и/или аргументы - говорят в пользу наличия причинной связи с большей вероятностью, чем в пользу ее отсутствия. Исследователь использует клиническое суждение для определения связи. Альтернативные причины, такие как основное заболевание(-я), сопутствующая терапия и другие факторы риска, а также просто совпадение по времени явления и приема исследуемых препаратов, будут рассмотрены и изучены [19, 42, 90, 92, 143, 223, 246, 247]. При принятии решения исследователь обращался к инструкции к лекарственному препарату/препаратам. Для каждого НЯ/СНЯ исследователь вносил в ИРК только данные по установленной причинной связи. Исследователь мог изменить свое мнение о наличии или отсутствии причинной связи в случае появления новой информации во время последующего наблюдения с обновленной оценкой причинной связи.

Под понятием «**проявление НР**» у детей в описании клинической характеристики понимались любые изменения со стороны органов и систем, по

клиническим симптомам или синдромам, лабораторным отклонениям и инструментальным методам диагностики.

Исследователь устанавливал диагноз данного явления на основании признаков, симптомов и (или) другой клинической информации. При наличии возможности установления диагноза болезни (а не отдельных признаков/симптомов) с установленной связью с применением фармакотерапии НЯ/СНЯ документировались как **проявление НР** в виде **лекарственно-индуцированного заболевания органа/системы**.

Оценка выраженности проявления НР на лекарственные препараты проводилась по 1 из следующих категорий:

1. Легкое: явление, легко переносимое пациентом, вызывавшее минимальный дискомфорт и не мешающее повседневной деятельности.
2. Умеренное: явление, вызывавшее существенный дискомфорт и мешающее повседневной деятельности.
3. Тяжелое: явление, делающее невозможным повседневную деятельность.

#### **Перечень важнейших показателей для оценки НР/СНР у детей**

В наблюдательном протоколе перечень важнейших показателей сформирован на основании Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population/EMA/2001[19, 28, 40, 42, 74, 89, 90, 92, 143, 144, 223, 233, 246, 247].

Основные показатели жизнедеятельности: масса, кг, рост, см, ЧСС, ЧД, САД. Оценка по шкале pSOFA тяжести органной дисфункции проводилась на момент включения в группу наблюдения при развитии инфекции у детей в ОРИТ. Оценка медицинской истории, результатов полного медицинского осмотра, с оценкой сопутствующих заболеваний ранее установленных и фармакотерапии препаратами регулярного применения проводилась для каждого пациента, результаты заносились в ИРК.

ЭКГ в 12 отведениях неоднократно: при взятии в исследование, по показаниям в динамике, и, обязательно, при смене курса антимикробной терапии в период в ОРИТ. ЭКГ с измерением интервала PR, QPS, QT, QTc.

Биохимические показатели крови, данные кислотно-основного состояния крови, результаты микробиологических методов исследования.

Результаты дополнительных методов исследования необходимые для установления диагноза.

Триггеры для оценки нежелательных явлений (НЯ):

1. АЛТ  $\geq$ 3ВПН и более, но менее 8ВПН.
2. Билирубин  $\geq$ 2 ВПН или более (или более 35% прямого).
3. МНО более 1,5.
4. Фибриноген 1,2 г/л и менее.
5. Показатели ГГТ, ЩФ.
6. Заместительная почечная терапия.
7. Судорожный синдром, возникший впервые в жизни.
8. Увеличение интервала QT или QTc на 25% и более.

Триггеры для оценки серьезных нежелательных явлений (СНЯ):

1. QTc более 600 мс или увеличение интервала QT или QTc на 50% и более.
2. Симптомы поражения печени или гиперчувствительность.
3. АЛТ  $\geq$ 8ВПН.
4. Закон Хая: АЛТ $\geq$ 3ВПН и билирубин $\geq$ 2ВПН (>35% прямой) или МНО>1,5.

Классификация степеней достоверности причинно-следственной связи "лекарство-НР"	
Определенная	Клинические проявления НР, нарушения лабораторных показателей возникают в период приема препарата, не могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов. Проявления НР регрессируют после отмены лекарства и возникают вновь при повторном назначении препарата
Вероятная	Клинические проявления НР, нарушения лабораторных показателей связаны по времени с приемом лекарства, вряд ли имеют отношение к сопутствующим заболеваниям или другим факторам, и которые регрессируют с отменой препарата. Ответная реакция на повторное назначение препарата неизвестна.
Возможная	Клинические проявления НР, изменения лабораторных показателей связаны по времени с приемом препарата, но их можно объяснить наличием сопутствующих заболеваний или приемом других лекарств и влиянием химических соединений. Информация о реакции на отмену лекарства неясная.
Сомнительная	Клинические проявления НР, изменения лабораторных показателей возникают при отсутствии четкой временной связи с приемом лекарства; присутствуют другие факторы (лекарства, заболевания, химические вещества), которые могут быть причиной их возникновения.
Условная	Клинические проявления НР, нарушения лабораторных показателей, отнесенные к НР, трудно оценивать. Необходимы дополнительные данные для оценки, или же эти данные в настоящее время анализируются.
Неклассифицируемая	Сообщения о подозреваемой НР нельзя оценить, так как нет достаточной информации, или же она противоречива.

### **Алгоритм Наранжо для оценки причинно-следственной связи "НР-лекарство"**

	Вопросы	Да	Нет	Неизвестно
1.	Были ли ранее достоверные сообщения об этой НР?	+1	0	0
2.	НР возникла после введения (приема) подозреваемого лекарства?	+2	-1	0
3.	Улучшилось ли состояние больного (проявления НР) после прекращения приема препарата или после введения специфического антидота?	+1	0	0
4.	Возобновилась ли НР после повторного введения препарата?	+2	-1	0
5.	Есть ли еще причины (кроме подозреваемого лекарства), которые могли вызвать НР?	-1	+2	0
6.	Было ли лекарство обнаружено в крови (или других жидкостях) в концентрациях, известных как токсические?	+1	0	0
7.	Была ли НР более тяжелой после увеличения дозы и менее тяжелой после ее уменьшения?	+1	0	0

8.	Отмечал ли больной аналогичную реакцию на то же или подобное лекарство при прежних его приемах?	+1	0	0
9.	Была ли НР подтверждена объективно?	+1	0	0
10.	Отмечалось ли повторение НР после назначения плацебо?	-1	+1	0

Категории степеней достоверности взаимосвязи "НР-лекарство" по шкале Наранжо в результате ответов на 10 вопросов определяются как:

определенная..... 9 и более баллов

вероятная ..... 5-8 баллов

возможная..... 1-4 балла

сомнительная..... 0 и менее баллов

Оценка степени достоверности причинно-следственной связи НР с лекарственным препаратом, при которой учитываются результаты ответов на пять вопросов с их балльной оценкой (Франция и Испания).

### Определение степени достоверности причинно-следственной связи (СД

ПСС) с помощью алгоритма Karch F.E., Lasagna L.\*

Стандартные вопросы	Стандартные ответы	Баллы
Связь НР с временем приема препарата	Присутствует	2
	Присутствует, но не четко выражена	1
	Нет информации	0
	Не присутствует	-1
Предшествующая информация	Хорошо известная НР	2
	Имелись отдельные сообщения о НР	1
	Ничего не известно	0
	Существует информация, свидетельствующая против связи	-1
Результат отмены препарата	Регресс симптомов НР	2
	НР персистирует	-2
	Препарат не отменяли, улучшение НР	1
	Нет информации	0

	Невозможно оценить, так как НР необратима	0
	Регресс НР (подозрение на развитие толерантности)	1
Результат повторного назначения	Возобновление НР	3
подозреваемого препарата	Отрицательный ответ	-1
	Нет информации	0
	Нет возможности оценить из-за необратимости НР	0
Альтернативные причины возникновения НР	Имеются четкие	-3
	Имеются слабые	-1
	Нет информации	0
	Нет альтернативных причин:	1
	- каких-либо факторов, например, заболеваний	1
	- доказательств, например, уровень препарата в крови	1

Категорию СД ПСС определяют по суммарному числу баллов:

маловероятная ..... 0 и менее баллов

условная..... 1-3 балла

возможная..... 4-5 баллов

вероятная ..... 6-7 баллов

определенная.....8 и более баллов

*Примечание:* \* - В результате разнообразия НР, могут возникнуть трудности в определении степени достоверности причинно-следственной связи "НР-лекарство" при использовании алгоритма Наранжо. В связи с этим, допускается применение других методов определения степени достоверности. В странах Европейского Союза используется упрощенная классификация, именуемая "система АВО", при которой выделяют только три степени достоверности взаимосвязи лекарства и препарата.

### **Классификации и определение степени достоверности ПСС "лекарство-НР", используемые в странах ЕС\*\***

- |   |   |
|---|---|
| А | Сообщения содержат достаточные доказательства причинно-следственной связи для того, чтобы считать ее правдоподобной и вероятной.                                  |
| В | Сообщения содержат достаточно информации, чтобы признать возможность причинно-следственной связи, то есть она не невозможна и не невероятна, хотя эта связь может |

---

быть даже сомнительной, например, из-за недостаточности доказательств или наличия других объяснений, отсутствия данных.

---

- О Сообщения, в которых причинно-следственная связь по каким-либо причинам не подлежит оценке (противоречивые данные или их отсутствие и др.).
- 

*Примечание:\*\*-* Несмотря на имеющиеся различия в классификациях, используемых в Национальных центрах по контролю безопасности лекарств, ВОЗ и странах ЕС, процедуры в определении степени достоверности в значительной степени сходны. Предложенная Venichou модель-схема определения взаимосвязи лекарства с возникшей побочной реакцией, основана на учете этиологических и диагностических признаков. Речь идет о постановке диагноза - "заболевание, вызванное препаратом".

**Venichou модель-схема определения взаимосвязи лекарства с возникшей побочной реакцией, основана на учете этиологических и диагностических признаков при установлении лекарственно-индуцированного заболевания#.**

- постановка диагноза предполагаемого заболевания лекарственного происхождения (например, поражение печени);
- клинические проявления этого заболевания;
- степень тяжести;
- этиология (возможные причины его появления);
- доказательства причастности лекарства;
- учет хронологического фактора;
- меры коррекции "заболевания, вызванного препаратом", лечение.

*Примечание: #* - значимость стандартизованных критериев при оценке степени достоверности может варьировать в зависимости от различных типов НР и поэтому сходные ответы на один и тот же вопрос в разных случаях неравнозначны. Например, глухота, вызванная ацетилсалициловой кислотой, обычно носит транзиторный характер, а вызванная антибиотиками аминогликозидного ряда - необратима. Совпадение НР со временем приема препарата имеет значение при рассмотрении реакций гиперчувствительности немедленного типа, но этот показатель не столь важен в случае возникновения отсроченных НР. В связи с этим оценка каждого отдельного сообщения с целью определения степени достоверности по-прежнему во многом зависит от опыта и знаний эксперта.

К недостаткам стандартизированных подходов можно отнести то, что, они малоэффективны при выявлении взаимосвязи НР с новым оригинальным препаратом, так как отрицательный ответ на вопрос "является ли наблюдаемая НР известной и были ли ранее сообщения о таких реакциях" сразу снижает значимость такого методического подхода.

Определение степени достоверности взаимосвязи "лекарство-НР", проводимое по этиологическому и диагностическому признакам, при котором выстраивается модель "заболевание, вызванное препаратом", тоже не может быть применима ко всем случаям ННР. Но, несмотря на указанные недостатки, данный метод оценки сообщений о НР может быть практически значим.

## Приложение 2

### Оценочные процедуры сопутствующей терапии

План проведения оценочных процедур применения критериев представлен в таблице 1 для Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions (РОРІ-критериев, с изменениями и дополнениями в версии 2019 г.) [53, 176].

Адаптированные для ОРИТ критерии оценки сопутствующей терапии - РОРІ (Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions).

	да	да/результат баллах	в
<b>НПВП в качестве жаропонижающих</b>			
первая линия НЕ парацетамол	1		
первая линия парацетамол ректально	1		
первая линия - два жаропонижающих (ПАРАЦЕТАМОЛ+ ИБУПРОФЕН)	1		
ибупрофен перорально раствор вводится в дозе 10мг/кг 3р/д	1		
назначена комбинация 2 НПВП (не указанных в п3)	1		
значение более 0 - требуется коррекция терапии			
<b>Лечение болевого синдрома</b>			
не назначен раствор сахара или глюкозы перорально за 2мин до венопункции у младенцев до 4 месяцев	1		
при назначении Морфина более 48 часов НЕ назначено осмотическое слабительное	1		
значение более 0 - контроль назначений			
<b>Лечение мочевого синдрома</b>			
Нитрофурантоин для профилактики	1		
Нитрофурантоин для лечения детей до 6 лет	1		
Профилактическое назначение антибиотиков после первого эпизода неосложненной мочевой инфекции	1		
Профилактическое назначение антибиотика при бессимптомной бактериурии	1		
значение более 0 - контроль назначений			
<b>Витамины</b>			

Витамин D		
На грудном вскармливании 1000-1200 МЕ/день	1	
На искусственном вскармливании до 18 месяцев при наличии витамина D в молочной смеси 600-800 МЕ/день	1	
Дети от 18 месяцев до 5 лет и подростки 10-18 лет в зимний период два приема в квартал дозы 80000-1000000 МЕ/день	1	
значение менее 1 - контроль назначений		
Тошнота, рвота, гастроэзофагеальный рефлюкс		
Метоклопрамид	1	
Домперидон	1	
Ингибитор протонного насоса в форме для внутривенного введения используется перорально или через зонд	1	
Ингибиторы протонного насоса или H-2 гистаминоблокаторы назначены при следующих патологиях: гастроэзофагеальный рефлюкс, диспепсия, синдром беспокойства у НР при отсутствии иных симптомов, обморок у младенцев	1	
Назначение ингибиторов протонного насоса у пациентов без факторов риска в качестве профилактики при коротком курсе НПВП	1	
H-2 гистаминоблокаторы длительно	1	
пероральная регидратация при рвоте НЕ назначена	1	
значение более 0 - контроль назначений		
ИНЫЕ РАЗДЕЛЫ КРИТЕРИЕВ ОКАЗАЛИСЬ НЕПРИМЕНИМЫ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ОРИТ		

## Приложение 3

### Характеристика индикаторов для оценки клинической практики (на основе анализа историй болезни). Определение случая

Показатель для оценки (негативный признак дает 1 балл)	№1	№2	№3	Итого
1. Госпитализация ( <i>Необоснованная</i> 1 балл)				
2. Диагноз ( <i>Неправильный</i> 1 балл)				
3. Лечение ( <i>Неправильное</i> 1 балл)				
4. Диагноз и лечение ( <i>Не соответствуют</i> 1 балл)				
5. Ятрогенный риск ( <i>Высокий</i> 1 балл)				
6. Необоснованная боль ( <i>Присутствует</i> 1 балл)				
7. Использование глюкокортикостероидов ( <i>Неадекватное</i> 1 балл)				
8. Антимикробная терапия ( <i>Неадекватная</i> 1 балл)				
9. Использование в/в инфузий ( <i>Неадекватное</i> 1 балл)				
10. Расчетный показатель «Агрессивное лечение» (при наличии 1 балла по пунктам 1+5+6 «есть» 1 балл)				

#### Пояснение

Госпитализация – не обоснована	<p>Определение: не соблюдаются критерии госпитализации, рекомендованные ВОЗ и национальными стандартами</p> <p>Примеры:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- у ребенка насморк, но он госпитализирован</li> <li>- у ребенка "умеренное обезвоживание", но он госпитализирован</li> </ul>
Диагноз неправильный	<p>Определение: несоблюдение рекомендаций по диагностике, неадекватная оценка степени тяжести диагностированного состояния</p> <p>Примеры:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- у ребенка "кашель или насморк ", но выставленный диагноз - пневмония.</li> <li>- у ребенка "умеренное обезвоживание", но диагноз – «тяжелое обезвоживание»</li> </ul>
Лечение неправильное	<p>Определение: неспособность соблюдения стандартов при назначении лечения:</p> <p>Примеры:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- у ребенка "кашель или простуда ", но получает лечение как при пневмонии, или у ребенка диагноз пневмония, но получает лечение как при тяжелой пневмонии</li> <li>- у ребенка "умеренное обезвоживание", но лечение соответствует тяжелой форме обезвоживания</li> </ul>
Диагноз и лечение – не соответствуют	<p>Определение: нет соответствия между диагнозом и назначенным лечением, или диагноз <u>неясен</u> (согласно критериям ВОЗ или национальным стандартам).</p> <p>Примеры:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- у ребенка "кашель или насморк ", но получает лечение как при пневмонии.</li> <li>- у ребенка "умеренное обезвоживание", но полученное лечения соответствует тяжелой форме обезвоживания</li> </ul>

<p>Ятрогенный риск – повышенный (полипрагмазия)</p>	<p>Определение: излишние препараты – использование 2-х или более препаратов, не соответствующих рекомендациям ВОЗ и национальным стандартам из-за недоказанной эффективности или повышения риска побочных эффектов (<u>полипрагмазия</u>)</p> <p>Примеры:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Любое ненужное использование препаратов, таких как кортикостероиды или антибиотики при диарее, седативные препараты для детей с лихорадкой; кардиотонические препараты у детей без четких показаний и т.д.</li> </ul>
<p>Боль-необоснованная</p>	<p>Определение: излишние инвазивные процедуры (такие как внутримышечные / внутривенные инъекции или другие болезненные манипуляции), которых можно было бы избежать</p> <p>Примеры:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- в/м или в/в инъекции ребенку, которому антибиотик может быть назначен per os.</li> <li>- в/в регидратация ребенку, которому можно назначить оральную регидратацию</li> </ul>
<p>Мониторинг-недостаточный</p>	<p>Определение: недостаточный контроль в соответствии с клиническим диагнозом ребенка согласно критериям ВОЗ и национальным стандартам. Отсутствует диагностика сопутствующих болезней или состояний.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Если у ребенка респираторная инфекция: частота дыхания не контролируется, по крайней мере 2 раза в день</li> <li>- Если у ребенка диарея, вес / потери не проверяется минимум 2 раза в день.</li> <li>- Если у ребенка менингит: неврологический статус не проверяется минимум 2 раза в день</li> </ul>
<p>Нутритивный статус- не оценен</p>	<p>Определение: не проведена оценка физического развития, рост ребенка не адекватно оценен в соответствии с критериями ВОЗ (вес по возрасту, рост по возрасту в соответствии со стандартами ВОЗ 2006); и / или ребенок с острым или хроническим дефицитом питания не идентифицирован</p>
<p>Использование в/в инфузий - <i>неправильное</i></p>	<p>Определение: инфузионная терапия проводится неадекватно (выбор растворов, объем инфузии, продолжительность инфузии).</p> <p>Примеры:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Внутривенные жидкости не нужны, например, когда ребенок в состоянии пить самостоятельно.</li> <li>- Неправильный тип жидкости (таких как гипотонический раствор), или неправильное количество (либо слишком много или слишком мало)</li> </ul>

Аудит историй болезни субъект \_\_\_\_\_ Профиль отделения (инфекционный/соматический) подчеркнуть  
 Использовать рекомендации ВОЗ и таблицу с определением каждого индикатора **Имя эксперта.....**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Итого
1.Госпитализация <i>Необоснованная</i>													
<i>Обоснованная</i>													
2.Диагноз <i>Неправильный</i>													
<i>Правильный</i>													
3.Лечение <i>Неправильное</i>													
<i>Правильное</i>													
4.Диагноз и лечение <i>Не соответствуют</i>													
<i>Соответствуют</i>													
5.Ятрогенный риск <i>Высокий</i>													
<i>Низкий</i>													
6.Необоснованная боль <i>Присутствует</i>													
<i>Отсутствует</i>													
7.Использование глюкокортикостероидов <i>Неадекватный</i>													

<i>Адекватный</i>													
8.Назначение антибиотиков (некорректный выбор антибиотика, способа введения, длительности курса, целесообразность применения не соответствует клиническим рекомендациям)													
<i>Неадекватное</i>													
<i>Адекватное</i>													
9.Использование в/в инфузий													
<i>Неадекватное</i>													
<i>Адекватное</i>													
10. Расчетный показатель «Агрессивное лечение», есть/нет													

## Приложение 4

### Категоризация антимикробных препаратов для метода AWaRe по критериям ВОЗ WHO2019 и по критериям клинических рекомендаций РФ 2021г.

Лекарственные препараты      WHO2019      Клинические рекомендации РФ 2019-2021гг.

азитромицин оральные формы	Watch	Контроля
азитромицин парентеральные формы	Watch	Контроля
амикацин	Access	Резерва
амоксициллин	Access	Доступа
амоксициллин + клавулановая кислота оральные формы	Access	Доступа
амоксициллин + клавулановая кислота парентеральные формы	Access	Доступа
ампициллин+сульбактам	Access	Доступа
ванкомицин	Watch	Контроля
имипенем + циластатин	Watch	Контроля
klarитромицин	Watch	Контроля
клиндамицин	Access	Доступа
ко-тримоксазол	Access	Доступа
колистиметат натрия*	Reserve	Резерва
левофлоксацин	Watch	Контроля
линезолид оральные формы	Reserve	Контроля
линезолид парентеральные формы	Reserve	Резерва
медикамицин	Watch	Контроля
меропенем	Watch	Контроля
метронидазол	Access	Доступа
моксифлоксацин	Watch	Контроля
пиперациллина тазобактам	Watch	Контроля
тигециклин	Reserve	Резерва
фосфомицин	Reserve	Доступа
фуразидин	Access	Доступа
цефазолин	Access	Контроля
цефепим	Watch	Контроля
цефиксим	Watch	Контроля
цефоперазон + сульбактам	Watch	Контроля
цефотаксим	Watch	Контроля
цефтазидим	Watch	Контроля
цефтазидим+авибактам	Reserve	Резерва
цефтриаксон	Watch	Контроля

цефуроксим	Watch	Контроля
ципрофлоксацин	Watch	Контроля
эртапенем	Watch	Доступа

*Примечание:* \* - включая полимиксин В.