

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

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2025

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультанты:

Сычев Дмитрий Алексеевич - доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Куличенко Татьяна Владимировна - доктор медицинских наук, профессор РАН

Официальные оппоненты:

Колбин Алексей Сергеевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины лекарственных средств факультета последиplomного образования ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ших Евгения Валерьевна - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Таточенко Владимир Кириллович - доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр» Минздрава России

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «18» июня 2025 года в 10:00 часов на заседании Диссертационного совета 21.3.054.05 при ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125446, г. Москва, улица Беломорская, дом 19/38 и на сайте <http://www.rmapo.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2025 года

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Меньшикова Лариса Ивановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации

Антибиотики - наиболее часто применяемые лекарственные препараты в амбулаторных условиях у детей (С. А. Рачина и др., 2016; E. Barbieri et al., 2022). При госпитализации в стационар – антибиотики назначаются каждому четвертому ребенку (А. В. Астахова и др., 2014, T. A. Roberts et al., 2021). Антибиотики у детей часто приводят к развитию нежелательных реакций (НР) (Т. А. Roberts et al., 2021, H. Aljadhey et al., 2013). В структуре лекарственных препаратов, вызывающих НР у госпитализированных детей, – второе место занимают антибиотики (С. Wang et al., 2020). В новых условиях постоянной угрозы инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами (В. Б. Белобородов и др., 2020), создаются предпосылки для непрерывного улучшения клинической практики использования антибиотиков в детских больницах (О. А. Жданова и др., 2018, V. Iannelli et al., 2024). 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 (M. Chan, World Health Organization, 2016).

В настоящее время опубликовано мало исследований, посвященных стратегиям контроля антимикробной терапии в детских больницах, по сравнению со взрослыми (С. Wang et al., 2020). 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 (В. Б. Белобородов и др., 2017; World Health Organization, 2019). 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 (Т. В. Куличенко и др., 2017; Л. С. Намазова-Баранова, Т. В. Куличенко, 2015). 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 (С. К. Зырянов, 2019; Т. Л. Настаушева, Г. А. Батищева, 2017). 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 (Ю. Р. Болсуновская, В. В. Архипов, 2022). В настоящее время опубликованы результаты единичных исследований, посвященных безопасности применения лекарственных при оценке методом ГТ у детей, по сравнению со взрослыми (D. Clark, 2021; Y. Liu et al., 2020). Как показывают недавние исследования, антибиотики, как наиболее частая причина НР, занимают первые позиции (В. Б. Белобородов и др., 2020), а именно первое место у госпитализированных детей при регистрации ретроспективным методом СС (D. Clark, 2021), а также при активном выявлении методом ГТ (Y. Liu et al., 2020, Д. В. Иващенко, 2018). 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 НР, 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 (С. В. Сидоренко и др., 2017). Для взрослых стационаров предложена оценка тренда потребления антибиотиков методом WHOAWaRe на основе АТC/DDD-анализа для стационаров (A. Bhardwaj, K. Kapoor, V.

Singh, 2020). Наиболее детальный отчет об анализе списка WHOAWaRe в детских больницах был получен в ходе мультицентрового исследования ARPEC и GARPEC (S. Vergnano, 2016) в 6 странах Европы, Америки, Африки и Китая (A. Versporten, 2016). 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 (Т. В. Куличенко и др., 2017). 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 (С. Baker et al., 2019; Clark D., 2010). 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% (D. C. Stockwell, 2018; K. T. Suk, 2018). Более 10 лет назад появились публикации о проблеме недостаточной эффективности метода СС для регистрации НР (D. Clark, 2010). 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 (D. Clark, 2010). 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 (И. И. Ковтун и др., 2012).

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 (Y. Zhou, 2013). 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 (S. Alam, 2015; H. Devarbhavi, 2018). В настоящем имеются ограниченные данные, описывающие особенности ЛИЗ печени на антибиотики у детей для отдельных этнических групп (J. P. Molleston, 2011; Y. Zhu 2015; Y. Zhou, 2013), 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 (A. Daly, C. Day, 2009). Исследования дали противоречивые результаты: обсуждается значение гетерозиготного варианта гена *SLCO1B1**5 в развитии флуоксациллин- и ко-амоксциллин-ЛИЗ печени в популяции детей (M. Alshabeeb, F. A. Alomar, A. Khan, 2022). 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 (C. A. Vyhlidal, 2016; M. Teixeira, 2020; A. Srivastava, 2011).

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 ATC/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 РОPI-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 РОPI 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-anamnestический, 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.

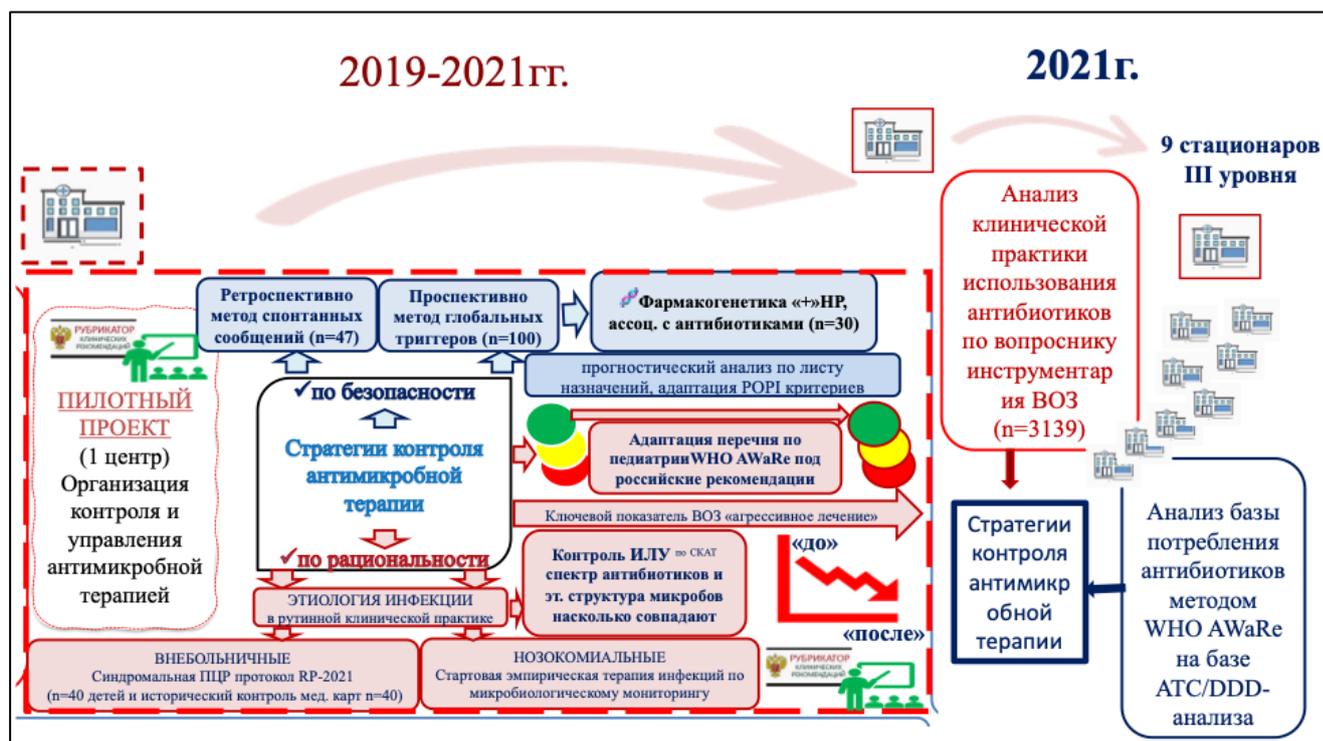


Рисунок 1. Дизайн исследования

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.

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 клиничко-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 клиничко-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 закреплена 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 обновленные подходы. Метод спонтанных сообщений (СС) (А. С. Колбин, Н. П. Шабалов, О. И. Карпов, 2005; А. В. Матвеев и др., 2018; Д. А. Сычев, 2018) и метод глобальных триггеров (ГТ) (англ. – «Global trigger tool»), разработанный в Institute for Healthcare Improvement (IHI, USA, адаптированный для педиатрии – алгоритм GAPPs (Stockwell D. C., 2018, Griffin F., Resar R., 2009).

Адаптированные критерии Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions (POP-критериев, с изменениями и дополнениями в версии 2019 г.). Метод, аналогичный критериям Бирса у взрослых. План проведения оценочных процедур POP-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 (S. Comfort et al., 2018; G. Danan, C. Benichou, 1993; G. Danan, R. Teschke, 2015; A. B. Hill, 2015).

Для антибиотиков по листам лекарственных назначений методами математического моделирования проведена оценка потенциальной связи НР и их ассоциации с антибиотиками у детей в критических состояниях (A. Reuben, D. G. Koch, W. M. Lee 2008).

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 (A. Bhardwaj, K. Kapoor, V. Singh, 2020). Перечни WHOAWaRe в эталонной версии ВОЗ применены, согласно WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Norwegian Institute of Public Health (WHO 2018).

Анкетирование по чек-листу для оценки клинической практики вопросника ВОЗ (Т. В. Куличенко и др., 2017), 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 позволят определить прогностическую 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: P_g-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 2019-2021гг., 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 χ^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 искомым 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 Jamovi 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Первая глава представляет с собой литературный обзор отечественных и зарубежных научных источников по теме диссертационного исследования, в котором дана оценка

медицинской проблеме контроля антимикробной терапии с позиций рационального использования и безопасного применения антибиотиков у детей, в том числе в критических состояниях.

Вторая глава диссертации содержит материалы и методы, используемые для выполнения диссертационной работы.

Клиническая часть работы ретроспективно-проспективная с набором пациентов проводилась на базе ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» (гл. врач - к.м.н., Горев В.В.) – клинической базе кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (зав. кафедрой – академик РАН, профессор, д.м.н. Сычев Д.А.). Фармакогенетическая часть работы проводилась на базе ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» (гл. врач - к.м.н., Горев В.В.). Забор генетического материала: буккальный соскоб (однократно) там же.

Фармакоэпидемиологическая часть на базе управления по реализации функций Национальных медицинских исследовательских центров по педиатрии ФГАУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России (начальник управления – профессор РАН, д.м.н. Куличенко Т.В.) и на базе ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» (гл. врач - к.м.н., Горев В.В.) – всего проведен анализ структуры потребления антибиотиков и клинической практики их использования в 9 многопрофильных детских больницах субъектов РФ.

Набор материала для исследования проводился в период 2019 - 2024 гг.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

1.1. 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 НМИЦ по профилю «педиатрия» 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. 2, в пилотном исследовании в 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. Особенностью мультицентрового исследования явилось, помимо оценки клинической практики использования антибиотиков на местах по медицинским картам стационарного больного, создание реляционной базы данных Microsoft Office Excel

2019, которая была предоставлена региональным органам управления здравоохранением субъектов РФ для заполнения информации о потребности антибиотиков в единицах Единого структурированного каталога лекарственных препаратов (ЕСКЛП) для стационаров III уровня. Субъектами РФ представлена информация о педиатрических койках, количестве койко-дней, для которых потребность в антибиотиках за 2 года была внесена путем самостоятельного заполнения форм предложенной первоначально базы данных.



Рисунок 2. Дизайн исследований в пилотном детском стационаре

2.1. Дизайн пилотного проекта по внедрению алгоритма управления антимикробной терапией в стационаре у детей

На базе 1 центра в 2019-2021гг. реализован пилотный проект по улучшению практики рационального и безопасного применения антибиотиков. Реализация пилотного проекта проведена по направлениям (рис. 2):

- 1) диагностические технологии - оптимизация этиологической диагностики внебольничных (в рамках неинтервенционного наблюдательного амбиспективного сравнительного исследования эффективности внедрения синдромальной диагностики по протоколу RP-2021 (n=40 детей и исторический контроль n=40)) и нозокомиальных инфекций с проведением локального микробиологического мониторинга нозокомиальных инфекции для формирования протоколов стартовой эмпирической терапии для конкретного профиля;
- 2) оценочные технологии применения антибиотиков в фармакоэпидемиологическом исследовании методами WHOAWaRe (в эталонной категоризации) и точечной оценки распространенности использования антибиотиков по вопроснику инструментария ВОЗ на основе данных первичной медицинской документации; предложена адаптация с позиции

оценки приверженности отечественным клиническим рекомендациям 2019-2021гг. по профилю «педиатрия» в многопрофильном стационаре для детей;

- 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 разнонаправленное трехгодичное исследование и сравнительный анализ двух методов выявления НР, ассоциированных с антибиотиками:
 - 1 ретроспективный анализ методом спонтанных сообщений (СС),
 - 2 проспективное наблюдение с использованием метода глобальных триггеров (ГТ) (рис. 3),
 - 3 фармакогенетическое исследование у 30 детей с НР, ассоциированных с антибиотиками (*ABCB1, APOE, CYP1A, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, F2, F5, GLP1R, MTHFR, OPRM1, PNPLA5, SLCO1B1, SULT4A1, VKORC1*).

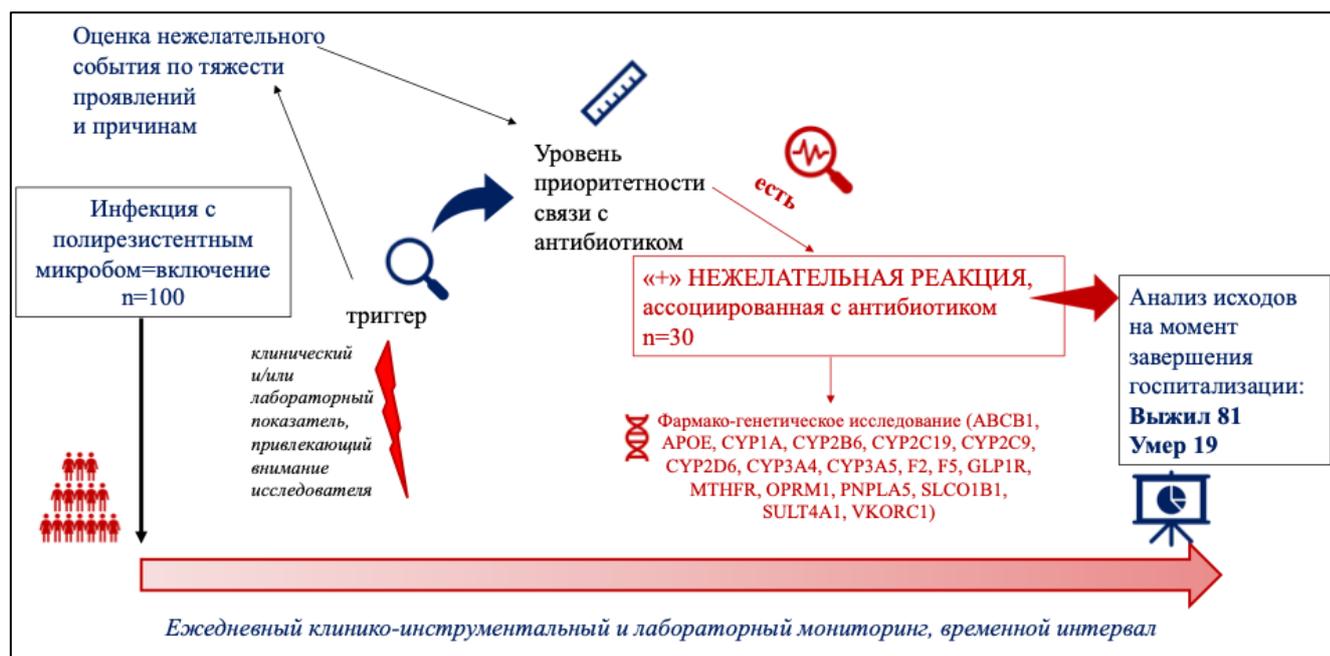


Рисунок 3. Дизайн исследования с набором пациентов в пилотной детской больнице

3.1. Дизайн пилотного проекта по внедрению синдромальной ПЦР диагностики внебольничных инфекций для оптимизации антимикробной терапией в стационаре у детей

Неинтервенционное наблюдательное амбиспективное сравнительное исследование эффективности внедрения синдромальной диагностики внебольничных инфекций по протоколу

RP-2021 было проведено на базе педиатрических отделений ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» в 2 этапа.

Первый этап - проспективный включал набор 40 пациентов с февраля по июнь сезона 2022г., которым выполнялся исследуемый мультиплексный ПЦР тест (мПЦР) - респираторная панель BioFireFilmArray (далее РП BioFire) и рутинные диагностические тесты, согласно принятым стандартам обследования пациентов с острыми респираторными инфекциями. 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 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 гриппоподобные 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.

Подходящим под критерии пациентам выполнялось 2 назофарингеальных 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 результатов обследований и клинических данных.

Дизайн неинтервенционного наблюдательного амбиспективного сравнительного исследования эффективности внедрения синдромальной диагностики внебольничных инфекций по протоколу RP-2021 представлен на рис. 3. Из 52 пациентов, которым была выполнена РП панель BioFire, 44 пациента были включены в исследование (пациенты, которым были

выполнены оба диагностических теста – исследуемый тест РП BioFire и ПЦР стандарт ОРВИ). Два пациента не соответствовали критериям включения по возрасту (были старше 5 лет), у двоих пациентов РП BioFire и стандартная ПЦР были выполнены в разное время. Во время проспективного этапа после внедрения технологии синдромальной диагностики мПЦР было включено 40 пациентов, которые вошли в финальный анализ и составили группу «После-мПЦР-проспективное наблюдение» (рис. 4).

В качестве первичной конечной точки оценивалась длительность антибиотикотерапии (АБТ) на один случай в течении госпитализации. Ко вторичным конечным точкам относились: А) доля пациентов, получивших АБТ (%); Доля пациентов, получивших АБТ <48 часов (%); Продолжительность госпитализации (дни); Продолжительность нахождения в ОРИТ (дни). Показатели А сравнивались между группой после внедрения мультиплексной ПЦР (РП BioFire) и группой до внедрения этого метода исследования.

В) частота выявления возбудителя (%); Сроки получения результатов тестов (часы). Показатели В анализировались по результатам проспективного периода, полученным при исследовании с помощью РП BioFire и стандартными методами: ПЦР стандарт ОРВИ, ПЦР стандарт на SARS-CoV-2 и другими рутинными тестами на ОРИ.



Рисунок 4. Дизайн разнонаправленного наблюдательного сравнительного исследования возможностей синдромальной ПЦР-диагностики у детей.

Третья глава диссертации описывает полученные результаты и их обсуждение и структурируется, согласно дизайну исследования.

В параграфе 3.1 диссертации описаны результаты фармакоэпидемиологического исследования потребления и рациональности использования antimicrobных препаратов в детских больницах ряда субъектов РФ. Показано, что в среднем каждый госпитализированный ребенок получал как минимум два антибиотика. Согласно данным, представленным на рис. 5, лидировали по показателю потребления антибиотиков в 2021 году детские больницы 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 показатели были в Республике Хакасия и Амурской области (ЧДТ 101,27 и 95,83 на 100 п/д соответственно). Минимальные уровни потребления антибиотиков (рис. 4) 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. 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. По данным девяти регионов Российской Федерации (рис. 5) 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%.

Ранжирование антибиотиков в категории «Доступа», «Контроля» и «Резерва» методом WHOAWaRe по версии 2019г. показало несоответствие действующим в РФ клиническим рекомендациям для детей. Так (рис. 6) 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» (рис. 7) можно признать обоснованным, однако преобладание или замена данными препаратами всей группы антибиотиков «Контроля» не может быть считаться рациональным потреблением для педиатрии. Характеристика структуры потребления антибиотиков в детских больницах ряда субъектов РФ в 2021 году показала значительное разнообразие клинической практики при схожих нозологических формах. Наиболее позитивный и целевой вариант структуры потребления антибиотиков в многопрофильных детских больницах РФ можно выделить в г. Москве, в Республике Хакасия и в Республике Марий Эл (рис. 8): разнообразие антимикробных препаратов 1-2 линии для лечения инфекций в педиатрии.

В параграфе 3.2. представлен анализ 3139 медицинских карт стационарного больного по чек-листу оценки клинической практики. Определение основных понятий чек-листа оценки клинической практики представлено в Приложении 3 диссертации. Результаты анализа клинической практики показали значительные различия - в 2020-2021гг. уровень показателя «Причинения необоснованной боли» значительно варьировал (рис. 9): наиболее высокие показатели были в Самарской области (47%). Показатель «Полипрагмазии» оказался максимальным в Амурской области (57,5%) и Самарской области (52,9%), «Несоответствие лечения диагнозу» лидировали Самарская область (46,6%) и Амурская область (46,5%).

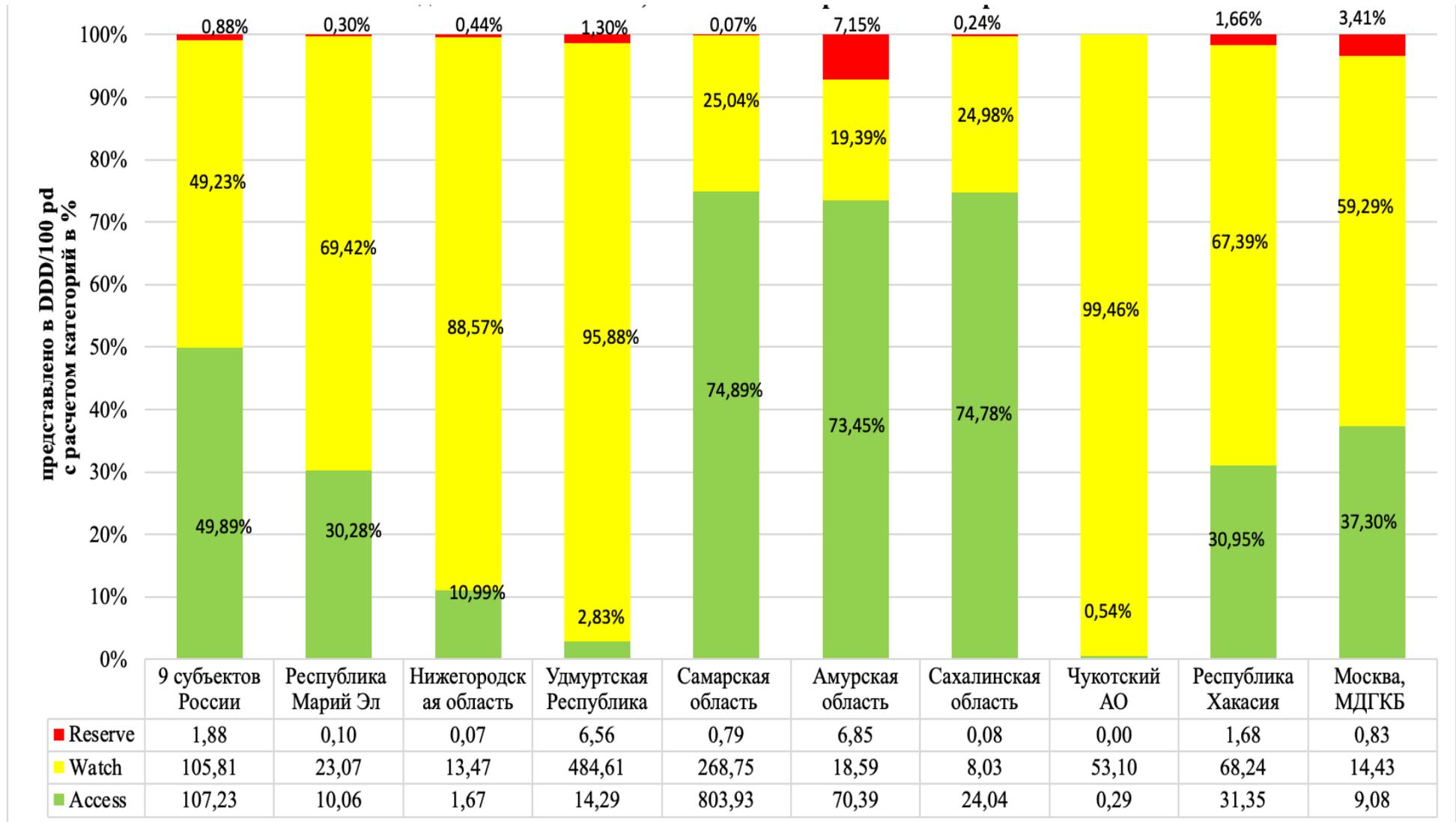


Рисунок 5. Результаты оценки рациональности потребления антибиотиков методом AWaRe WHO на основе категоризации версия WHO2019 в многопрофильных детских больницах ряда субъектов РФ за 2021г., Число дней терапии в стандартизованной суточной дозе на 100 пациенто-дней с расчетом категорий «Доступа», «Контроля» и «Резерва», %

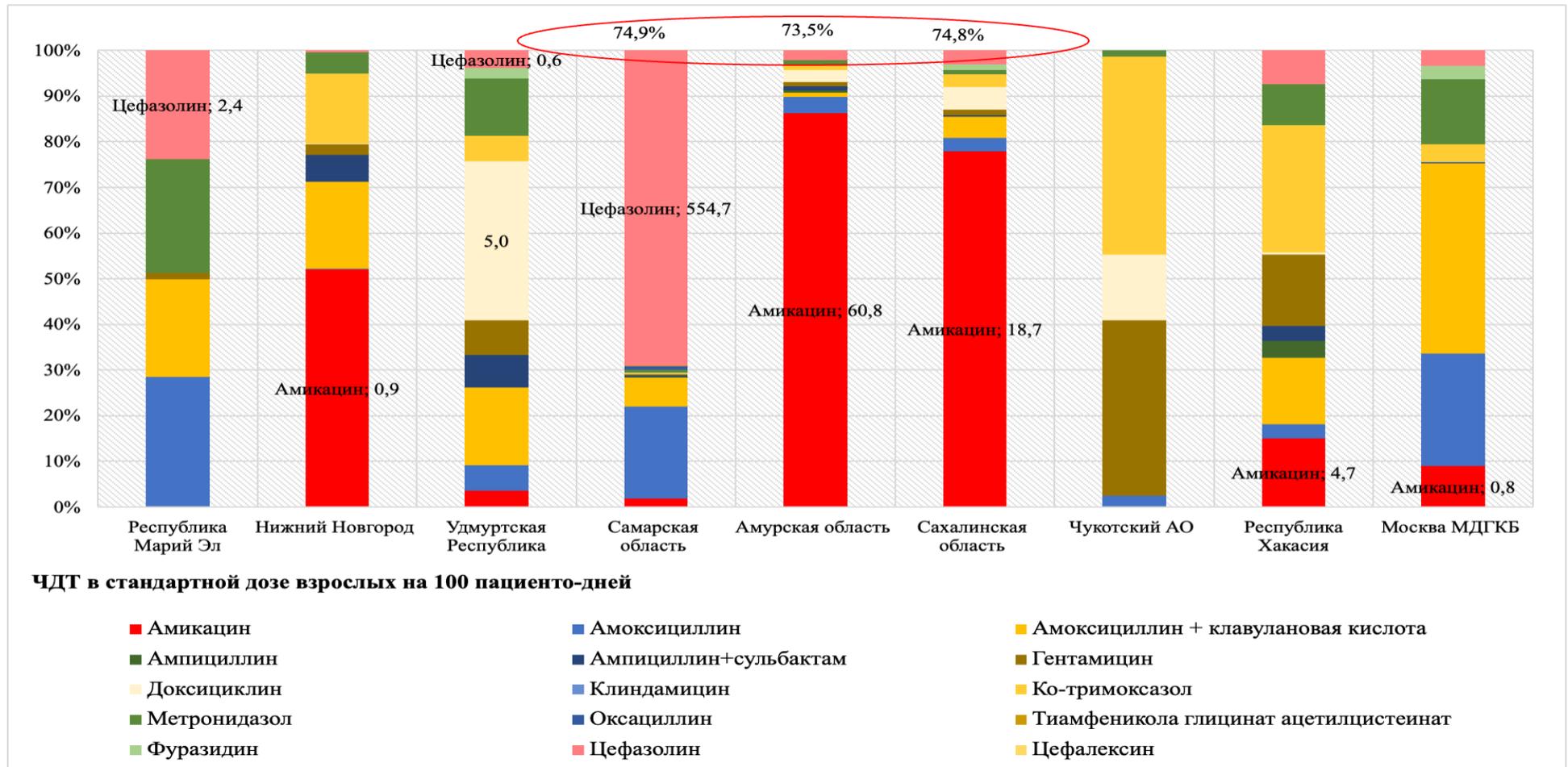


Рисунок 6. Потребление часто назначаемых антибиотиков категории «Доступа» WHOAWaRe в многопрофильных детских больницах 9 субъектов РФ за 2021г., число дней терапии в стандартизованной суточной дозе на 100 пациенто-дней, графически представлен % показателя соотношения по названиям антибиотиков

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).

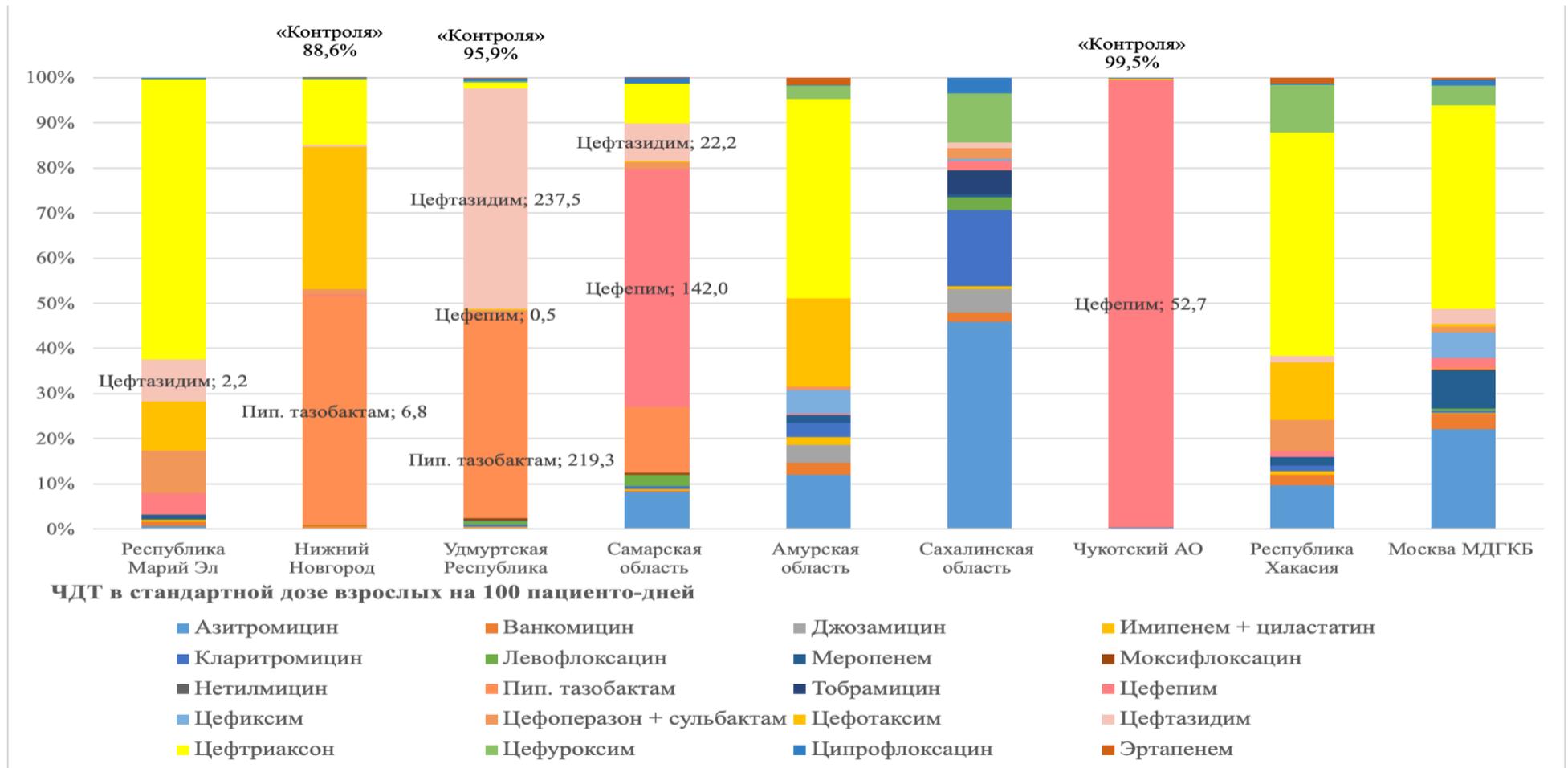


Рисунок 7. Характеристика преобладающих МНН для антибиотиков «Контроля» для WHOAWaRe в многопрофильных детских больницах 9 субъектов РФ за 2021г., число дней терапии в стандартизованной суточной дозе на 100 пациенто-дней, графически представлен % показателя соотношения по названиям антибиотиков

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).

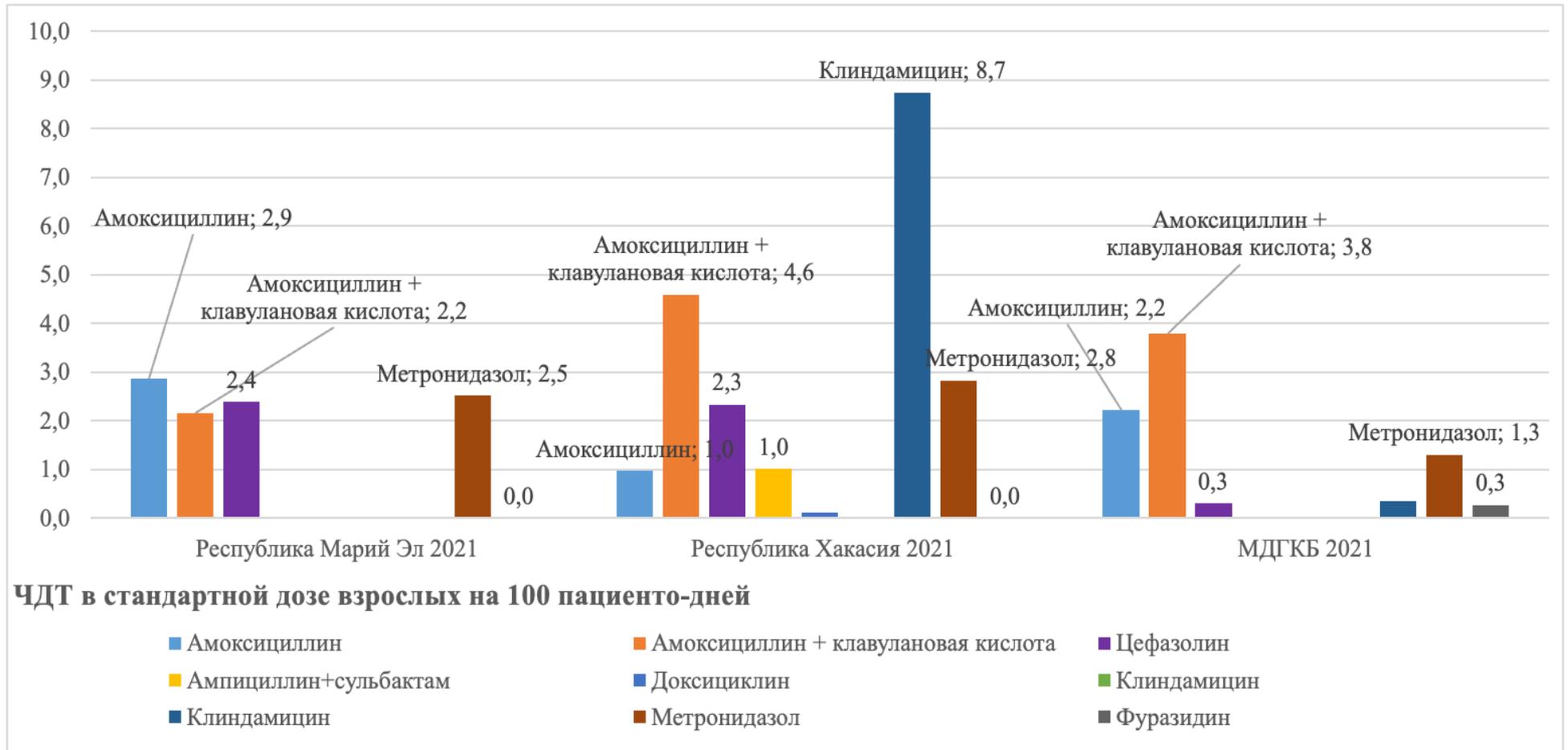


Рисунок 8. Наиболее оптимальная структура антибиотиков «Доступа» методом WHOAWaRe в многопрофильных детских больницах в 3 субъектах РФ за 2021г., число дней терапии в стандартизованной суточной дозе на 100 пациенто-дней

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).

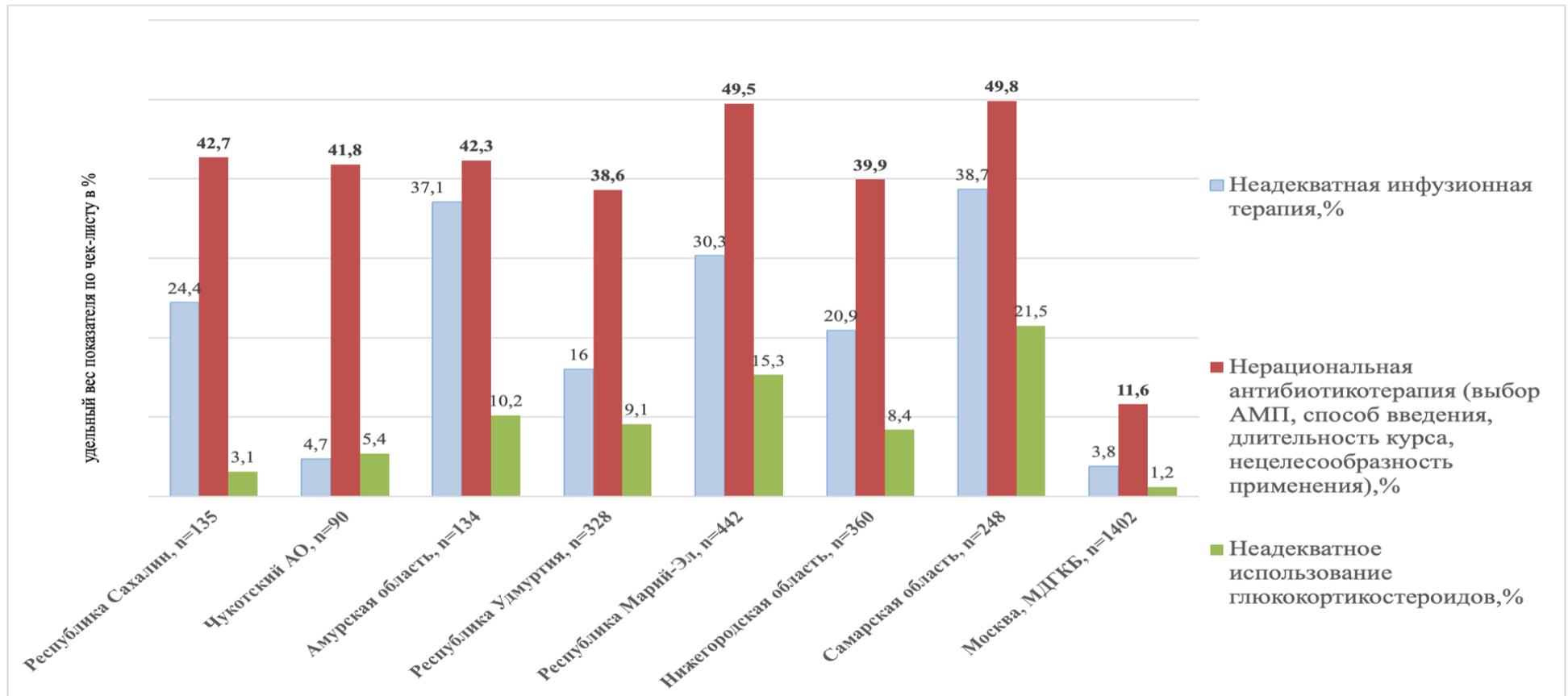


Рисунок 9. Сравнительная характеристика показателей клинической практики, отражающих нерациональное применение антибиотиков в многопрофильных детских больницах ряда субъектов РФ, % негативного показателя по чек-листу

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

Как представлено на рис. 9, были выявлены заметные различия в отношении показателя «Нерациональная антибиотикотерапия» (выбор антимикробных препаратов, способ введения, длительность курса и нецелесообразность применения).

Лидировали по негативной клинической практике нерационального применения антибиотиков Самарская область (49,8%), Республика Сахалин (42,7%), Амурская область (42,3%), Республика Марий-Эл (49,5%). В ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» после реализации пилотного проекта показатель «Нерациональная антибиотикотерапия» был наименьшим среди представленных данных по другим стационарам (11,6%). Статистически значимые различия не были обнаружены. В ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» показатель «Причинения необоснованной боли» составил 11,4%, «Полипрагмазия» – 14,3%, а «Несоответствие лечения диагнозу» – 12,9%.

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

В параграфе 3.2. представлены клинические случаи 2 пациентов с примерами реальных листов назначений из детской больницы Самарской области, оба листа с полипрагмазией и необоснованной комбинированной антимикробной терапией отражают необоснованные лекарственные назначения 22-24 наименований лекарственных препаратов детям с тонзиллофарингитом и избыточное применение комбинации антибиотиков.

Четвертая глава диссертации описывает адаптацию метода WHOAWaRe как инструмента контроля реализации стратегии рациональной антимикробной терапии в детских больницах.

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. Эталонный и измененный (адаптированный) перечень представлен в таблице 1.

Таблица 1 - Категоризация антимикробных препаратов для метода AWaRe

Лекарственные препараты	WHO2019	Клинические рекомендации РФ
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
тигекцилин	Reserve	Резерва
фосфомицин	Reserve	Доступа
фуразидин	Access	Доступа
цефазолин	Access	Контроля
цефепим	Watch	Контроля
цефиксим	Watch	Контроля
цефоперазон + сульбактам	Watch	Контроля
цефотаксим	Watch	Контроля
Таблица 1 - продолжение		
цефтазидим	Watch	Контроля
цефтазидим+авибактам	Reserve	Резерва
цефтриаксон	Watch	Контроля
цефуросим	Watch	Контроля
ципрофлоксацин	Watch	Контроля
эртапенем	Watch	Доступа

Примечание: * - включая полимиксин В.

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.

Проведена повторная оценка потребления антибиотиков в пилотных многопрофильных больницах субъектов РФ, но с использованием адаптированных нами перечней антибиотиков «Доступа», «Контроля» и «Резерва» под потребность отечественной педиатрии, согласно табл. 1.

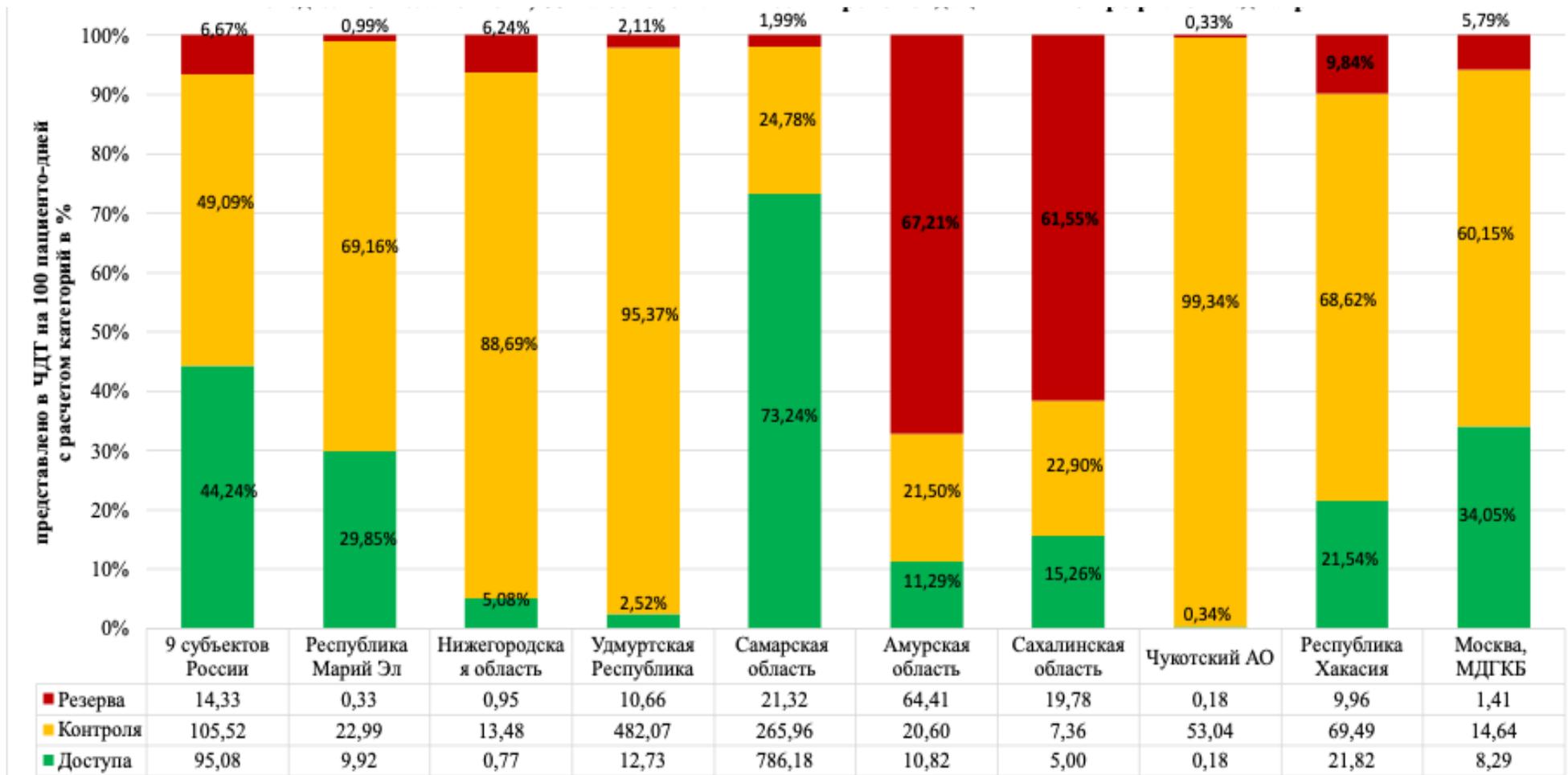
Характеристика среднего потребления антибиотиков в пилотных детских больницах, а также результаты сравнительной оценки потребления антибиотиков в пилотных регионах РФ представлены на рис. 10. Выявлено, что каждый второй госпитализированный ребенок в Амурской области и каждый пятый в Сахалинской получал аминогликозиды, что не соответствует Российским клиническим рекомендациям, но соответствует допустимой структуре потребления по действующим перечням WHO2019 для детей.

Обозначены индикаторы нерациональной практики использования антибиотиков в детских больницах: в перечне «Доступа» не представлены оральные лекарственные формы антибиотиков; перечень «Контроля» преобладает в структуре над «Доступа» и удельный вес «Резерв» составляет 10% и более. Рекомендуется проводить дополнительную оценку в тех случаях, когда доля антибиотиков категории «Резерв» превышает 5%, при этом общее использование этих препаратов не должно превышать 10%.

Пятая глава диссертации описывает результаты внедрения в пилотной детской больнице стратегии управления антимикробной терапией за счет реализации принципа обоснованного ограничения использования антибиотиков, контроля безопасности их применения и стандартизации процедур планирования и отпуска.

В параграфе 5.1. представлены клиничко-фармакологические инструменты управления антимикробной терапией в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» и этапы внедрения. Разработана обновленная система оценочных процедур, направленная на улучшение клинической практики и безопасности антимикробной терапии в детской больнице.

В параграфе 5.2. представлены возможности микробиологического мониторинга инфекций и стратегия внедрения в протоколы стартовой эмпирической антимикробной терапии у детей по профилю «педиатрия». Показано ключевое значение показателей, таких как «удельный вес микробов», «индекс лекарственной устойчивости» и «суммарная резистентность грамотрицательных микробов» для формирования протокола стартовой эмпирической антимикробной терапии на каждый календарный год.



Количественные результаты АТС/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 10. 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

В параграфе 5.3. представлены результаты внедрения синдромальной этиологической диагностики инфекций и представлен опыт ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». Результативность ПЦР для диагностики и детекции внебольничных патогенов у детей в 2019-2021 годах составила от 5,3% до 5,6%, в сравнении с культуральными методами микробиологической диагностики, где удельный вес положительных результатов составил лишь 0,03-0,09% за тот же период. Изучено влияние временного интервала получения результата ПЦР-диагностики для разных тест-систем. Показано, что стандартная ПЦР-диагностика так же хорошо, как и система BioFire FilmArray для синдромальной ПЦР выявляла инфекционный патоген у 47,5% пациентов (n=19) и 55% пациентов (n=22) соответственно, различия не были статистически значимыми. Изучено влияние времени получения результата по детекции патогена на рациональность применения антибиотиков при внебольничных инфекциях у детей при использовании синдромальных ПЦР-панелей BioFire FilmArray по сравнению со стандартной ПЦР-диагностикой. Получены статистически значимые различия ($p < 0,001$) между временем детекции патогена при использовании синдромальной панели BioFire FilmArray ($3,13 \pm 1,69$ часа) по сравнению со стандартной ПЦР диагностикой ($28,4 \pm 21,07$ часа).

В исследовании сформированы две группы: первая группа наблюдения (40 пациентов), участвующих в проспективном наблюдении «после внедрения синдромальной м-ПЦР». В первую группу включено 40 пациентов с синдромом дыхательной недостаточности, из них - 27 пациентов (67,5%) - были доставлены с помощью медицинской эвакуации, 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%). Вторая группа сравнения (40 пациентов) с историческим контролем «до внедрения синдромальной м-ПЦР» была оценена ретроспективно по медицинской документации за аналогичный период предшествующего года. Демографические характеристики обеих групп представлены в таб. 2. Во второй группе с историческим контролем доля пациентов, которым были назначены антибиотики 29 (72,5%) была выше, чем в первой - 19 (47,5%), различия были статистически значимыми.

Несмотря на то, что медиана уровня С-реактивного белка у пациентов в первой группе была выше и составила 36,1 мг/л (диапазон 2-189 мг/л), по сравнению со второй группой с историческим контролем, где уровень СРБ составил 16,4 мг/л (диапазон 1,2-78 мг/л), разница по уровню СРБ между группами была статистически значимой ($p < 0,05$). В данном разделе сделан вывод о единственном преимуществе в первой группе по сравнению со второй группой в

отношение влияние времени получения результата по детекции патогена на рациональность применения антибиотиков при внебольничных инфекциях у детей - у троих пациентов в течение суток удалось обоснованно отменить антибиотики на основании детекции вирусов. Поэтому преимущество применения панели BioFire FilmArray ПЦР для ускоренной синдромальной диагностики не оказались убедительным: настоящем исследовании показана наибольшая значимость для врача клинического суждения о диагнозе в пользу выбора выжидательной тактики при принятии решения о применении антибиотиков, результат ПЦР диагностики с любыми временными затратами является важным дополнением для врача.

Таблица 2 - Характеристика пациентов в группах наблюдения, антибактериальной терапии и продолжительности госпитализации

Показатели	1 группа «После-мПЦР- проспективное наблюдение», (n=40)	2 группа «После-мПЦР- «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 отд. АйР, медиана, дни	5 (3-18,5)	2,5 (2,01-3,19)	0,343

В параграфе 4.4. представлены результаты внедрения системы контроля антимикробной терапии в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» и проведена комплексная оценка практики с использованием современных инструментов оценки, включая DDD-анализ и метод WHOAWaRe на основе АТС/DDD-анализа, с адаптацией перечней антибиотиков к Российским клиническим рекомендациям, 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 числа

дней терапии в стандартизованной суточной дозе взрослых на 100 пациенто-дней (*англ.* - DDD/100pd) снизился с 65,99 в 2019 году до 24,34 в 2021 году. Методом WHOAWaRe был проведен сравнительный анализ клинической практики применения антибиотиков у детей в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» до реализации и после его проекта, в 2019 году и в 2021 году соответственно. 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 абсолютному значению потребление в 2021 году оказалось ниже: 1,41 ЧДТ на 100 пациента-дней, в то время как в 2019 году «до» пилота значение потребления составляло 1,69 ЧДТ на 100 пациента-дней.

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 в абсолютных значениях.

Результаты внедрения системы управления антимикробной терапией показывают не только улучшение соотношений потребления антибиотиков по методу AWaRe, но и снижение количественных показателей по ЧДТ на 100 пациента-дней в АТС/DDD-анализе. В частности, наблюдается двукратное снижение потребления антибиотиков в категориях «Доступа» и «Контроля» после реализации системы управления в 2021 году.

В параграфе 5.5. представлены результаты оценки клинической практики в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», 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 по чек-листу для оценки клинической

практики, предоставляя возможность оценить клиническую практику в детских больницах более широко, охватывая наиболее значимые показатели.

Шестая глава диссертации описывает результаты анализа нежелательных реакций, ассоциированных с антимикробными препаратами, у детей.

В параграфе 6.1. представлены результаты работы со спонтанными сообщениями для контроля безопасности антимикробной терапии в детской больнице. Показана распространенность НР, связанных с применением антибиотиков, при ретроспективной регистрации методом спонтанных сообщений у детей и она 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). Нами показано, что вопросы оценки безопасности технологий применения антибиотиков, которые являются наиболее часто назначаемыми лекарственными препаратами для детей, требуют внедрения риск-ориентированного подхода для предотвращения лекарственно-индуцированных состояний.

В параграфе 6.2. представлены результаты внедрения метода глобальных триггеров (ГТ) для оценки безопасности антимикробной терапии в детской больнице в рамках наблюдательного исследования с набором пациентов. Результат показал, что метод ГТ обладает большей точностью в выявлении НР, ассоциированных с антибиотиками, его точность 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). Выявлено, что риск летального исхода у пациентов с НР, ассоциированными с антибиотиками, был выше (в 6 раз) (OR: 6,0, 95% ДИ: 2,06-17,48). Показаны дополнительные преимущества при дополнении регистрации НР, ассоциированных с антибиотиками у детей в критических состояниях, с использованием метода ГТ в дополнение к методу СС.

В параграфе 6.3. применены новые методы для оценки лекарственных назначений. Так, назначения антибиотиков и приоритетность связи проанализирована с использованием метода двухэтапного когортного анализа. Получена дополнительная информация о повышении потенциальных рисков НР при комбинированном использовании антибиотиков.

В параграфе 6.4. проанализированы возможности оценки назначения сопутствующей терапии с использованием РОП-критериев для детей (по аналогии с критериями Бирса у взрослых). Показано, что частота потенциально неприемлемых назначений в отделении АиР с использованием адаптированной версии РОП-критериев для сопутствующей терапии составила

31 (10,5%), из которых 29 (9,5%) относились к категории потенциально ненадежных лекарств, а 3 (1%) — к потенциально пропущенным лекарствам. Наиболее часто применялись лекарственные препараты для терапии сопутствующих заболеваний дыхательной системы.

В параграфе 6.5. дана характеристика проявлениям НР, ассоциированных с антибиотиками у детей в критических состояниях, при выявлении методом ГТ. Показано, что риск летального исхода у пациентов в критических состояниях с инфекцией был в 6 раз выше при наличии нежелательных реакций, ассоциированных с антибиотиками (ОШ: 6,0, 95% ДИ: 2,06-17,48). Как показано на рис. 11 и 12, среди 30 детей в критическом состоянии с инфекцией, у которых развились НР, ассоциированные с антибиотиками, умерли 12.

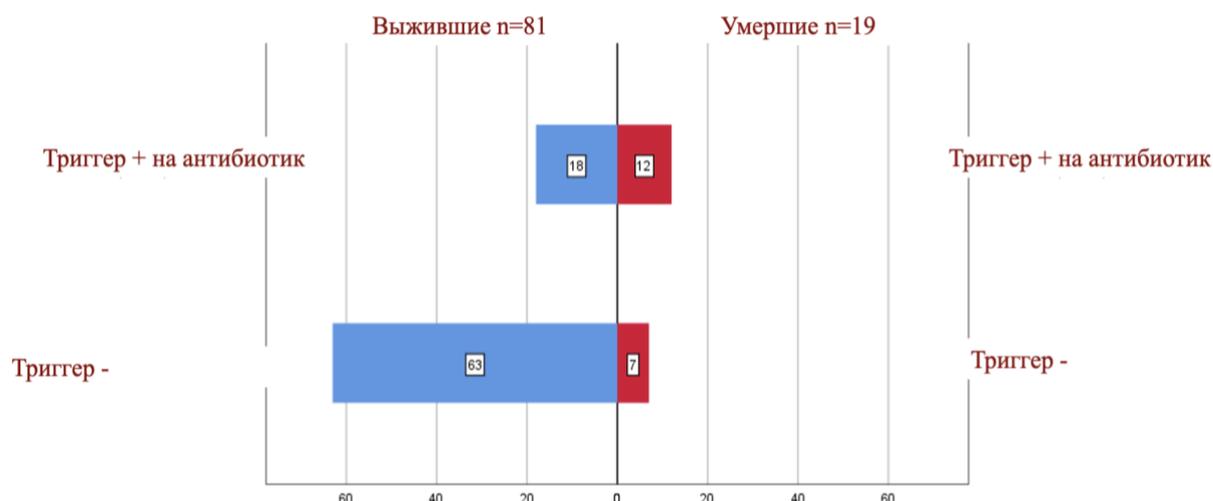


Рисунок 11. Число случаев выживших, в зависимости от присутствия триггера НР у детей с инфекцией в АиР, абс.

В то же время, из 70 пациентов, у кого НР, ассоциированных с применением антибиотиков, не наблюдались, умерли лишь 7 человек. Для оценки влияния на выживаемость пациентов был проведен анализ с применением кривой Каплана-Мейера, результаты которого представлены на рис. 12. У детей с инфекцией в критических состояниях НР, ассоциированные с антибиотиками, развивались с 3-й по 8-ю неделю пребывания в отделении АиР, именно в этот временной интервал значение выявления показателей глобального триггера, указывающего на развитие заболевания печени, было важным для своевременной коррекции проводимой терапии. У детей в критических состояниях с инфекцией, вызванной панрезистентными микроорганизмами замена антимикробных препаратов, которые потенциально могут оказать

влияние прогноз в условиях полиорганной недостаточности с развитием ЛИЗ печени, затруднительно и неоднозначно, поэтому, наиболее перспективным направлением является выделение группы риска для обеспечения персонализированного подхода к антимикробной фармакотерапии с целью минимизации риска возникновения ЛИЗ печени.

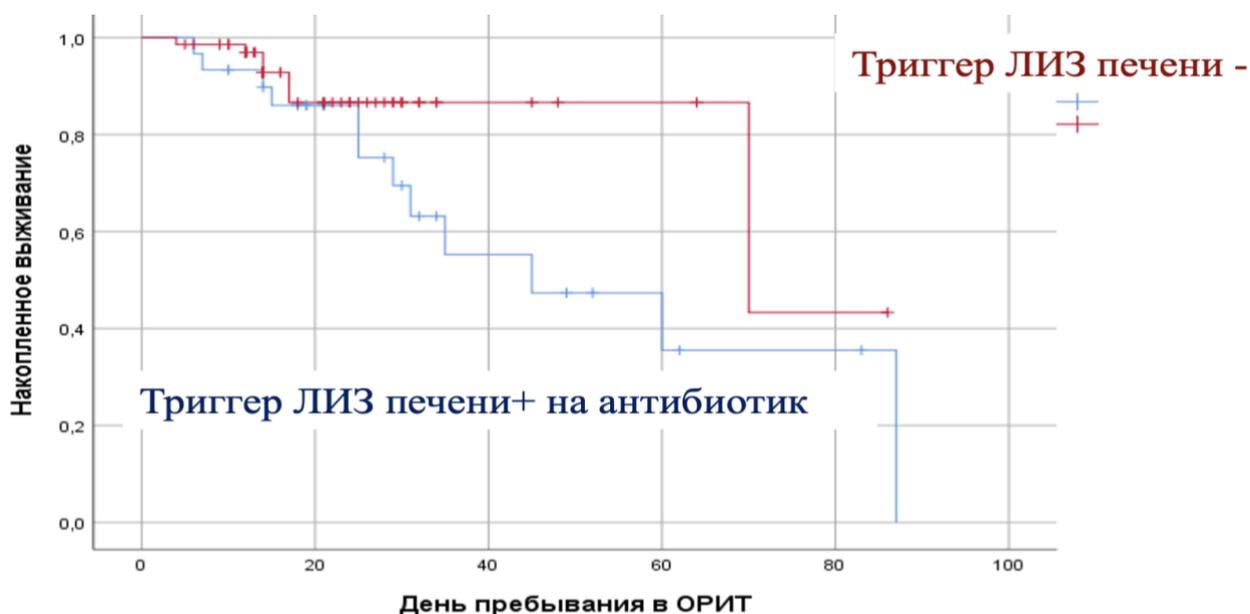


Рисунок 12. Кривая выживаемости Каплана-Мейера для детей в критических состояниях в зависимости от наличия проявлений НР, ассоциированной с антибиотиками

В параграфе 6.6. дана характеристика самому тяжелому лекарственно-индуцированному заболеванию, ассоциированному с антибиотиками у детей в критических состояниях – поражению печени. Диагноз ЛИЗ печени был установлен 11 пациентам при исключении иных нозологических заболеваний печени и при соответствии критериям закона «Х»-ая с иктеричностью кожных покровов и слизистых на фоне крайней выраженности лабораторных отклонений – АЛТ ≥ 8 ВПН, билирубин > 2 ВПН ($> 35\%$ прямой), МНО $> 1,5$, АЛТ ≥ 3 ВПН и более, фибриноген $1,2$ г/л и менее.

Распространенность впервые возникшего ЛИЗ печени составила $7,5$ на $100\ 000$ детей. Для определения фенотипа биохимических отклонений у 11 пациентов, имевших ЛИЗ печени, был проведен анализ всех биохимических показателей суммарно в динамике в течение 6 недель от момента манифестации и построен график, представленный на рис. 13. 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 ($5,76 \pm 1,25$) лет клиническая картина соответствовала идиосинкразическому холестатическому гепатиту.

Зуд и желтуха развивались у детей через 5–7 дней после начала 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.

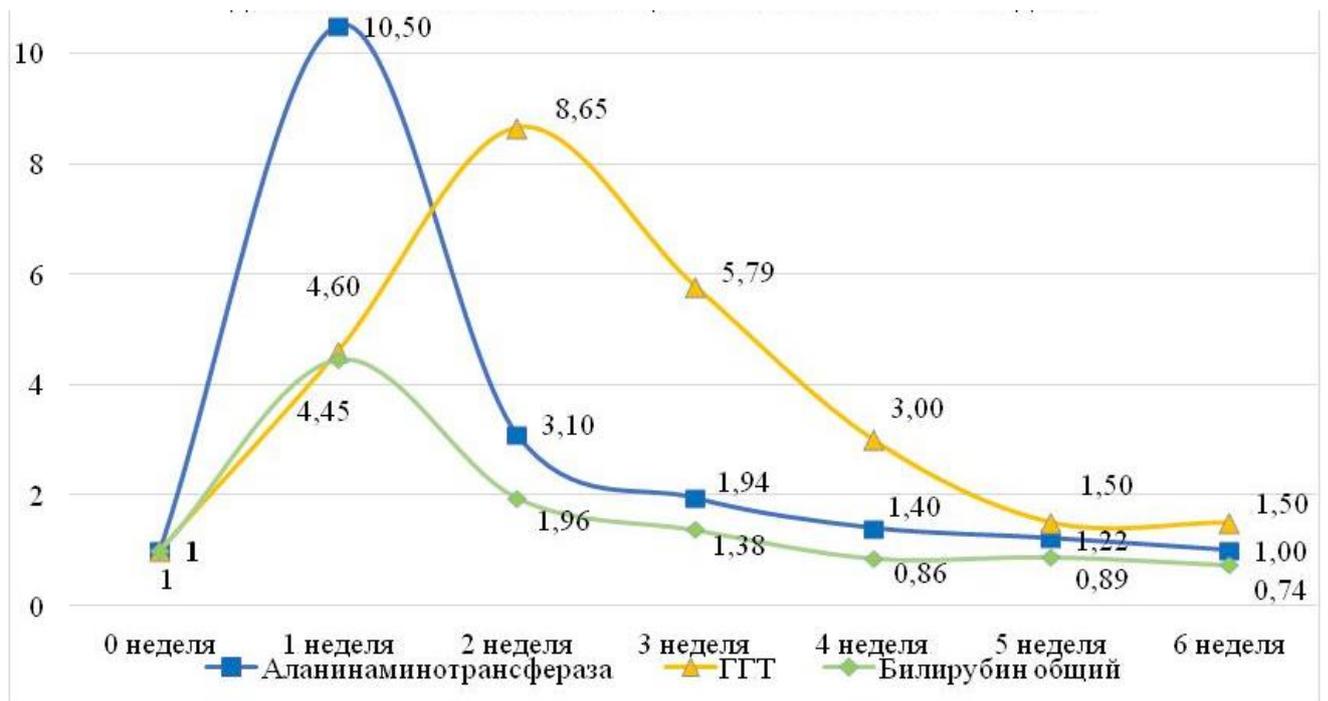


Рисунок 13. Фенотип идиосинкразического лекарственно-индуцированного поражения печени, ассоциированного с антибиотиками у детей в критических состояниях, высшие пороговые нормы

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.

Пациенты с холестатическим гепатитом были наиболее тяжелыми, имели нарушения коагуляции крови и выраженные проявления полиорганной недостаточности, что сопровождалось развитием летального исхода у 5 из 11 пациентов. Среди детей, реализовавших ЛИЗ печени, 6 пациентов выжили и у них состояние разрешилось в течение нескольких недель после первого появления симптомов холестатического гепатита с полным восстановлением печени.

При изучении связи ЛИЗ печени с проводимой лекарственной терапией, как показано на рис. 14, наиболее высокие шансы развития холестатического гепатита были выявлены 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) и лишь незначительное увеличение шансов развития холестатического гепатита отмечено при применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) более 3 дней в 1,12 раза, диуретиков в 1,02 раза и вазопрессоров в 0,37 раза.



Рисунок 14. Оценка влияния рисков сопутствующей терапии у 11 пациентов с идиосинкразическим лекарственно-индуцированным заболеванием печени с биохимическим паттерном холестатического гепатита при применении тигециклина, отношение шансов

В параграфе 6.7. проведена оценка влияния фармакогенетических маркеров у детей с НР, ассоциированными с применением антибиотиков в критических состояниях. 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.

Как показано в таб. 3, 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 3 - 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</i> *1/*1 <i>rs4149056</i>	нет	6	0	9,8	0,002
	есть	5	19		
<i>SLCO1B1</i> *1/*5 <i>rs4149056</i>	нет	5	19	9,8	0,002
	есть	6	0		

Согласно данным, приведённым в таб. 4, в исследуемой популяции носителей полиморфизмов цитохрома Р-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, $p=0,011$).

Риск развития лекарственно-индуцированного заболевания печени, ассоциированного 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. В отсутствие гетерозиготного генотипа *CYP3A5**1A/*3 риск развития этого состояния был еще выше (ОШ: 17,14, 95% ДИ: 1,79–16,3, $p=0,013$).

Таблица 4 - 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</i> *1A/*3	нет	10	7	6,24	0,013
	есть	1	12		
Оценка риска для <i>CYP3A5</i> *1A/*3 (0/1): ОШ 17,1 ДИ 1,79; 16,3					
<i>CYP3A5</i> *3/*3	нет	2	14	6,54	0,011
	есть	9	5		
Оценка риска для <i>CYP3A5</i> *3/*3 (0/1): ОШ 12,6 ДИ 1,99; 79,4					

Примечание: * - с поправкой на непрерывность

На основе полученных фармакогенетических данных разработан алгоритм персонализированного подхода, направленный на снижение риска развития лекарственно-индуцированного заболевания печени для повышения шансов выживания у детей в критических состояниях (рис. 15). Для улучшения выживания у детей в критических состояниях созданный алгоритм внедрен для минимизации риска развития лекарственно-индуцированного заболевания печени на тигециклин и меропенем. Фармакогенетическое исследование у детей помогает персонализировать проводимую антимикробную терапию и создает условия для безопасного применения антибиотиков.

Завершается глава описанием клинического наблюдения холестатического гепатита у ребенка, имеющего гомозиготный генотип *CYP3A5*3/*3* в сочетании с гетерозиготным генотипом *SLCO1B1*1/*5* по полиморфизму *rs 4149056*.

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 детских больницах ряда субъектов РФ в фармакоэпидемиологическом ретроспективном исследовании методом WHOAWaRe на основе АТС/DDD-анализа и показаны возможности адаптации методов на основе отечественных клинических рекомендаций. Дана характеристика модели и параметров тренда потребления антибиотиков для негативной и позитивной оценки при сравнительной оценке. 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.



Рисунок 15. Алгоритм персонализированного подхода для минимизации риска развития лекарственно-индуцированного заболевания печени на тигециклин и меропенем

Установлено в разнонаправленном наблюдательном исследовании, что метод глобальных триггеров для выявления нежелательных реакций у детей в критических состояниях, связанных с антибиотиками, демонстрирует более высокую точность и специфичность по сравнению с методом спонтанных сообщений. Это подчеркивает необходимость использования метода глобальных триггеров в разработке мер по повышению безопасности антимикробной терапии для детей в критических состояниях.

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.

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. Создан алгоритм персонализированного подхода.

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 целесообразности 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 линии 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 АТC/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 АТC/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 - PORI-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.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Создание компьютерных систем поддержки принятия врачебных решений по оценке лекарственных назначений на основе результатов прогнозирования лекарственно-индуцированного заболевания печени даст в сочетании с обучением врачей интерпретации фармакогенетических исследований даст возможность улучшить выживаемость детей с инфекцией в критических состояниях.

Внедрение в медицинские информационные системы клинико-фармакологических инструментов для контроля за потреблением антибиотиков методами AWaRe на основе АТС/DDD-анализа расширит представления о сложившейся клинической практике с возможностью улучшения в детских больницах субъектов РФ. Цифровизация и централизация микробиологического мониторинга в рутинной клинической практике в детских больницах во всех субъектах РФ поможет собрать данные о резистентности патогенов в детской больнице и сформировать точные представления о резервной группе антибиотиков для педиатрии.

Внедрение раздела категоризации антибиотиков в каждые отечественные клинические рекомендации с описанием какие относятся к категории «Доступа», «Контроля» и «Резерва» для автоматизации контроля потребления антибиотиков в базах данных по их потреблению.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Основные работы по теме диссертации, в изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования, в т.ч. входящих в международные базы Scopus и RSCI в области медицины

1. **Власова, А.В.** Нежелательные реакции детей на антимикробные препараты: ограничения метода спонтанных сообщений и возможности метода глобальных триггеров лекарственно-индуцированных состояний / **А.В. Власова**, Е.В. Смирнова, В.В. Горев, Д.А. Сычев // Фарматека. – 2023. – Т. 30. – № 1/2. – С. 192– 205, 14с./3,5с., ИФ – 0,457. ВАК К1.

2. **Власова, А.В.** Опыт использования синдромальных подходов к диагностике респираторных инфекций / А.Б. Малахов, П.В. Бережанский, **А.В. Власова**, Ю.Ф. Шубина, Е.А. Гутырчик, А.Е. Анджель, А.Ю. Седова, С.Б. Асалханова // Вопросы практической педиатрии. – 2023. – Т. 18. – №. 5. – С. 27– 33, 7с./0,9с. ИФ – 0,147. ВАК К2. Scopus Q4.
3. **Власова, А.В.** Лекарственное поражение печени, ассоциированное с антибиотиками, у детей в критических состояниях: проспективное наблюдательное исследование / **А.В. Власова**, Ю. Ф. Шубина, Д. А. Сычев // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2023. – Т.12. – №. 2. – С. 155– 166, 12с./4с., ИФ – 2,1. ВАК К1. Scopus Q4.
4. **Власова, А.В.** Метод WHO AWaRe для анализа клинической практики антимикробной терапии в детских многопрофильных стационарах России / А. В. Власова, Т. В. Куличенко, Е. В. Смирнова, Л. В. Дымнова, Н. Н. Волкова, Д. А. Сычев // Антибиотики и химиотерапия. – 2023. – Т. 68. – №. 11–12. – С. 38– 48, 10с./1,7с., ИФ – 0,47. Scopus Q4.
5. **Власова, А.В.** Результаты пилотного проекта управления антимикробной терапией в детском стационаре / **А.В. Власова**, Е.В. Смирнова, Н.Н. Волкова, Л.В. Дымнова, А.Е. Анджель, Ю.В. Романова, А.А. Рахалина, А.А. Шаршакова, В.В. Горев, М.В. Журавлева // Здоровоохранение Российской Федерации. – 2023. – Т. 67. – №. 5. – С. 397– 402, 7с./1с., ИФ – 0,787. ВАК К1. Scopus Q4. RSCI Q2.
6. **Власова, А.В.** Алгоритм аудита рациональности клинической практики использования антибиотиков в стационаре у детей / **А.В. Власова**, Е.В. Смирнова, Т.В. Куличенко, Д.А. Сычев // Фарматека. – 2024. – Т. 31. – № 9. – С. 90– 96, 7с./1,75с., ИФ – 0,457. ВАК К1.
7. **Власова, А.В.** Фармакогенетические предикторы лекарственного поражения печени, ассоциированного с антибиотиками у детей: результаты наблюдательного исследования / **А.В. Власова**, Ю.Ф. Шубина, И.Р. Газиев, Д.А. Сычев // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2024. – Т. 12. – №. 2. – С. 167– 177, 11с./2,8с., ИФ – 2,1. ВАК К1. Scopus Q4.
8. **Власова, А.В.** Опыт внедрения протокола у детей с риском инвазивного микоза ЕСММ EQUAL SCORES / У.В. Лукаш, А.В. Власова, В.В. Горев, О.А. Тиганова, А.А. Быстрова, М.М. Каменев, К. А. Хасанова, Н. П. Денисенко, Д.А. Сычев // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2024. – №6. – С. 137– 143, 7с./1с., ИФ – 0,309. ВАК К2. Scopus Q4, SJR 0,143, SNIP 0,137.
9. **Власова, А.В.** Потенциально неприемлемые назначения лекарственных препаратов у детей в критических состояниях: РОPI– критерии в России / **А.В. Власова**, Т.В. Куличенко, Е.В. Смирнова // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2024. – №2. – С. 50–55, 6с./2с. ИФ – 0,309. ВАК К2. Scopus Q4, SJR 0,143, SNIP 0,137.

10. **Власова, А.В.** Безопасность лекарственных назначений у детей в критических состояниях: в фокусе – антибиотики / **А.В. Власова**, Т.В. Куличенко, Д.А. Сычев // Медицинский совет. – 2024. – Т.18. – №. 11. – С. 54– 62, 9с./3с. ИФ – 0,605. ВАК К1. Scopus Q4.

Публикации в других изданиях

11. **Власова А.В.**, Результаты наблюдательного исследования безопасности антимикробной терапии у 15 детей с муковисцидозом на стационарном этапе лечения в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» / **Власова А.В.**, Теновская Т.А., Дымнова Л.В., Романова Ю.В., Малахов А.Б., Мухина М.А., Витковская И.П., Петрайкина Е.Е., Симонова О.И. // Здоровье мегаполиса. – 2020. – Т. 1. – № 1. – С. 51 – 59, 9с./1,1с. ИФ – нет. ВАК К3.

12. **Власова, А.В.** Протокол периоперационной и постэкспозиционной антибиотикопрофилактики в ГБУЗ «Морозовской ДГКБ ДЗМ»/ **А.В. Власова**, Е.В. Смирнова, Т.А. Теновская, А.П. Куркин, М.А. Абрамян, О.Г. Топилин, М.И. Айрапетян, В.Н. Чагирев, С.В. Кравчук, Д.В. Горохов, Л.В. Дымнова, Т.П. Желнина, В.В. Горев // Здоровье мегаполиса. – 2021. – Т. 2. – № 2. – С. 46– 64, 13с./0,72с. ИФ – 0,571. ВАК К3.

13. **Власова, А.В.** Инструменты оценки рациональности антимикробной терапии у детей. Можно ли настроить AWaRe под клинические рекомендации / **А.В. Власова**, Д.А. Сычев, Е.В. Смирнова, Т.В. Куличенко, Щедеркина И.О., Т.В. Вильчанская, В.В. Горев // Вестник Росздравнадзора. – 2023. – № 4. – С. 17– 28, 12с./1,5с., ИФ – 0,449. ВАК К1.

14. **Власова, А.В.** Синдромальная диагностика респираторных инфекций у детей – один из инструментов управления антибиотиками в стационаре / **А.В. Власова**, П.В. Бережанский, А.Б. Малахов, Ю.Ф. Шубина, Е.В. Смирнова, Л.В. Дымнова, А.Е. Анджель, А.А. Шаршакова, С.Б. Асалханова // Здоровье мегаполиса. – 2023. – Т. 4. – №. 4. – С. 23– 35, 13с./0,9с., ИФ – 0,624. ВАК К3.

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

Антибиотики – АТХ J01 «антибактериальные препараты для системного использования»,	НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
Отделение АиР, ОРИТ – отделение анестезиологии и реанимации	ЧДТ – число дней терапии в стандартизированной дозе для взрослых -
АМП – антимикробные препараты	DDD - defined daily doses is statistical measure of drug consumption, defined by the WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.
ДИ – доверительный интервал	WHO - World Health Organization
НР – нежелательная побочная реакция	«Access» - «Доступа»
ОШ – отношение шансов	«Watch» - «Контроля»
СКО- среднеквадратическое отклонение	«Reserve» - «Резерва»
БЛРС- бета-лактамаза расширенного спектра	
СКАТ-Стратегия Контроля Антимикробной Терапии	