

Безопасность лекарственных назначений у детей в критических состояниях: в фокусе – антибиотики

А.В. Власова^{1,2,3✉}, <https://orcid.org/0000-0001-5272-2070>, annavlasova75@mail.ru

Т.В. Куличенко⁴, <https://orcid.org/0000-0002-3523-5411>, tkulichenko@yandex.ru

Д.А. Сычев¹, <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>, rmapo@rmapo.ru

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Морозовская детская городская клиническая больница; 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9

³ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, Шарикоподшипниковская ул., д. 9

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Актуальность внедрения системы оценки лекарственных назначений для контроля безопасности применения антибиотиков и сопутствующей терапии обусловлена появлением электронных медицинских карт в многопрофильных детских стационарах.

Цель. Оценить потенциальные риски нежелательных реакций на антибиотики по внедренному ретроспективному когортному анализу лекарственных назначений антимикробных препаратов у детей в критических состояниях.

Материалы и методы. Выполнен анализ влияния лекарственных назначений антибиотиков на потенциальный риск развития нежелательных реакций при развитии критического состояния у детей в рамках проспективного наблюдательного исследования в Морозовской детской городской клинической больнице с 01.02.2020 по 01.09.2021 г. у 100 детей в возрасте от 0 до 17 лет. Для оценки листов назначений был применен метод двухэтапного ретроспективного когортного анализа потенциальных рисков нежелательных реакций на антибиотики при развитии критического состояния у детей с нозокомиальной инфекцией, пациенты были разделены на две когорты. На 1-м этапе был проведен анализ в 1-й когорте «исход НР+» 30 детей с нежелательными реакциями на антибиотики и во 2-й когорте «исход НР–» 70 детей без нежелательных реакций на антибиотики. На 2-м этапе проведен анализ в тех же когортах с дополнительным критерием выборки «наличие сопутствующей терапии» 40 пациентов.

Результаты и обсуждение. Показаны возможности учета дополнительных потенциальных рисков нежелательных реакций на антибиотики при оформлении листа назначений у детей с нозокомиальной инфекцией при развитии критического состояния. В группе детей, получавших сопутствующую терапию, был выявлен самый высокий относительный риск развития нежелательных реакций на антибиотики при применении тигециклина (отношение шансов 7,24; 95%-й доверительный интервал 0,64–8,21) и меропенема (отношение шансов 1,84; 95%-й доверительный интервал 1,01–3,36).

Заключение. В исследовании показаны возможности и перспективы развития риск-ориентированного подхода при выборе комбинаций антимикробных препаратов при оформлении листа назначений на основе электронной медицинской карты стационарного больного.

Ключевые слова: антибиотики, безопасность, педиатрия, нежелательные реакции, дети

Для цитирования: Власова АВ, Куличенко ТВ, Сычев ДА. Безопасность лекарственных назначений у детей в критических состояниях: в фокусе – антибиотики. *Медицинский совет.* 2024;18(11):253–261. <https://doi.org/10.21518/ms2024-287>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The safety of medicinal prescriptions in children in critical conditions: antibiotics are in focus

Anna V. Vlasova^{1,2,3✉}, <https://orcid.org/0000-0001-5272-2070>, annavlasova75@mail.ru

Tatiana V. Kulichenko⁴, <https://orcid.org/0000-0002-3523-5411>, tkulichenko@yandex.ru

Dmitry A. Sychev¹, <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>, rmapo@rmapo.ru

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Morozov Children's City Clinical Hospital; 1/9, 4th Dobryninsky Lane, Moscow, 119049, Russia

³ Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. The relevance of the introduction of a system for evaluating medicinal prescriptions to control the safety of the use of antibiotics and concomitant therapy is due to the emergence of electronic medical records in multidisciplinary children's hospitals.

Aim. To assess the potential risks of adverse reactions to antibiotics using an implemented retrospective cohort analysis of antimicrobial drug prescriptions in critically ill children.

Materials and methods. The analysis of the effect of antibiotic prescriptions on the potential risk of HP in the development of a critical condition in children was performed as part of a prospective observational study at the Morozov Children's City Clinical Hospital from 02/01/2020 to 09/01/2021 in 100 children aged 0 to 17 years. To evaluate the prescribing lists, a two-stage retrospective cohort analysis method was used to assess the potential risks of HP for antibiotics in the development of a critical condition in children with nosocomial infection. The patients were divided into 2 cohorts in 2 stages: at stage 1, an analysis was performed in 1 cohort "outcome HP+" of 30 children with HP on antibiotics and 2 cohort "outcome HP–" of 70 children without HP on antibiotics. At stage 2, an analysis was carried out in the same cohorts with an additional sampling criterion "availability of concomitant therapy" for 40 patients.

Results and discussion. The possibilities of taking into account additional potential risks of HP for antibiotics when making an appointment list in children with nosocomial infection with the development of a critical condition are shown. In the group of children receiving concomitant therapy, the highest relative risk of developing HP for antibiotics was revealed when using tigecycline (OR 7.24; 95% CI 0.64–8.21) and meropenem (OR 1.84; 95% CI 1.01–3.36).

Conclusion. The study shows the possibilities and prospects for the development of a risk-based approach when choosing combinations of antimicrobial drugs when making an appointment sheet based on an electronic medical record of an inpatient.

Keywords: antibiotics, safety, pediatrics, adverse reactions, children

For citation: Vlasova AV, Kulichenko TV, Sychev DA. The safety of medicinal prescriptions in children in critical conditions: antibiotics are in focus. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(11):253–261. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-287>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Традиционные инструменты оценки причинно-следственной связи между лекарственными препаратами и нежелательными реакциями (НР) по шкалам Наранхо (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 по модель-схеме Benichou в формате современной шкалы SIOMS/RUCAM по-прежнему ограничены в использовании у пациентов в критических состояниях в условиях политерапии [1–5]. В настоящее время не существует надежного общепризнанного метода оценки причинно-следственной связи между лекарственным препаратом и НР для пациентов, получающих несколько лекарственных препаратов. В ряде исследований предложено проводить оценку потенциальной связи НР на лекарства с оценкой листа лекарственных назначений методами математического моделирования [6–9]. Антибиотики занимают лидирующую позицию среди лекарств как потенциальную причину возникновения НР у детей [10]. Внедрение электронных медицинских карт в многопрофильном детском стационаре предоставляет уникальную возможность получения дополнительной информации из листов назначений для оценки рисков лекарственных НР и является актуальным направлением развития для отечественной клинической практики [6, 11, 12]. Предложен алгоритм двухэтапного ретроспективного когортного анализа для оценки потенциальных рисков НР на лекарства по листу лекарственных назначений [12].

Цель – оценить потенциальные риски НР на антибиотики по внедренному ретроспективному когортному анализу лекарственных назначений антимикробных препаратов у детей в критических состояниях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнен анализ влияния лекарственных назначений антимикробных препаратов на потенциальный риск НР на антибиотики при развитии критического состояния у детей в рамках проспективного наблюдательного исследования в Морозовской детской городской клинической больнице с 01.02.2020 по 01.09.2021 г. у 100 детей (44 мальчика, 56 девочек) в возрасте от 0 до 17 лет включительно с нозокомиальной инфекцией [13].

Для оценки листов назначений был применен метод двухэтапного ретроспективного когортного анализа потенциальных рисков НР на антибиотики при развитии критического состояния у детей с нозокомиальной инфекцией, пациенты были разделены на две когорты. На 1-м этапе был проведен анализ в 1-й когорте «исход НР+» 30 детей с НР на антибиотики и во 2-й когорте «исход НР–» 70 детей без НР на антибиотики. На 2-м этапе проведен анализ в тех же когортах с дополнительным критерием выборки «наличие сопутствующей терапии» с выделением 40 пациентов: в 1-й когорте «исход НР+» 12 детей с НР на антибиотики, во 2-й когорте «исход НР–» 28 детей без НР на антибиотики, получавших сопутствующую терапию вместе с комбинированной антимикробной терапией. Под сопутствующей терапией, потенциально значимой для возникновения нежелательных лекарственных взаимодействий, понимали назначение вазопрессоров или диуретиков, или антиконвульсантов, или нестероидных противовоспалительных препаратов.

Критерии включения пациентов в исследование:

- наличие инфекций с факторами риска полирезистентных возбудителей;
- наличие симптомокомплекса по критериям соответствия нозокомиальной инфекции, определенной, вероятной или возможной на основе микробиологических данных по определению Центров по контролю

и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention – CDC)¹ и Европейского центра профилактики и контроля заболеваний (European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC)²;

■ наличие положительных результатов микробиологического исследования биологического материала с выделением этиологически значимого полирезистентного микроорганизма.

Критерии исключения:

- наличие новой коронавирусной инфекции COVID-19;
- наличие онкологических заболеваний;
- внебольничные инфекции без факторов риска полирезистентных возбудителей;
- терминальные стадии недостаточности органов и систем как конкурирующие с инфекцией за основной диагноз или состояние.

Другие критерии исключения: дети, находящиеся под опекой.

Предыдущая/сопутствующая терапия для включения в исследование не имела значения.

Оценку сопутствующей терапии (не антимикробными лекарственными препаратами) у детей в критических состояниях проводили с помощью POP-критериев (версия 2019 г. с изменениями и дополнениями) [14].

Для пациентов в критических состояниях системный воспалительный ответ при инфекции оценивали по уровню и динамике изменений маркеров воспаления – С-реактивного белка и прокальцитонина. Эффективность антимикробной терапии оценивали по двукратному снижению уровня прокальцитонина и (или) С-реактивного белка. При оценке динамики учитывали результаты методов визуализации в соответствии с локализацией инфекционного процесса. В наблюдательном исследовании все включенные пациенты имели одну локализацию нозокомиальной инфекции: 41 пациент с вентилятор-ассоциированной пневмонией (ВАП), 30 – с катетер-ассоциированной инфекцией кровотока (КАИК), 19 – с инфекцией области хирургического вмешательства (ИОХВ), 7 – с нозокомиальной инфекцией мочевых путей (ИМВП) и 3 – с инфекцией кожи и мягких тканей (ИКМТ).

При ВАП у детей из трахеи выделялись микробы рода *Enterobacteriales* у 16 (40%) пациентов из 41, при этом у 12 (30%) выявлялась продукция бета-лактамаз расширенного спектра и у 4 (10%) – продукция карбапенемаз OXA-48 или NDM. Из 41 ребенка с ВАП у 11 (27%) был выделен *Acinetobacter complex* (у 2 пациентов штаммы ацинетобактерий были панрезистентными), у 9 (23%) выделялся *Pseudomonas aeruginosa*.

Из 30 детей с КАИК наиболее часто из крови выделялись грамотрицательные микробы с высоким уровнем резистентности к антибиотикам. Так, у 7 пациентов (34%) были выделены карбапенемазопродуцирующие микробы – синегнойная палочка у 2 и энтеробактерии у 5. У 9 (30%) пациентов были получены грамположительные микробы – коагулазонегативные стафилококки у 6 (20%) и золотистые стафилококки у 3 (10%).

Этиологическая структура ИОХВ у 19 пациентов следующая. У 6 (27%) пациентов из области оперативного вмешательства выделяли *Candida parapsilosis*, у 5 (26,5%) – микробы рода *Enterobacteriales* и коагулазонегативные стафилококки соответственно. В единичных случаях при ИОХВ выделялась синегнойная палочка, *Achromobacter xylosoxidans* и *Enterococcus faecium* фенотипа VRE – по 1 (5%) соответственно.

У 7 детей с ИМВП была полирезистентная флора с продукцией бета-лактамаз расширенного спектра: кишечная палочка и *Serratia marcescens* – по 1 пациенту, по 2 – панрезистентная клебсиелла с продукцией карбапенемаз OXA-48 и *C. glabrata*.

У 3 детей с ИКМТ как этиология нозокомиальной инфекции были выделены у 2 детей *C. parapsilosis* и у 1 пациента – *E. faecium* фенотипа VRE.

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

В группе пациентов с ВАП прокальцитонин составил $9,27 \pm 2,02$ нг/мл, С-реактивный белок (СРБ) – $82,47 \pm 6,12$ мг/л и в группе пациентов с КАИК уровень прокальцитонина $8,78 \pm 1,12$ нг/мл, СРБ – $125,3 \pm 11,02$ мг/л. У пациентов с ИОХВ системный воспалительный ответ характеризовался уровнем прокальцитонина $2,33 \pm 1,02$ нг/мл и СРБ – $109,59 \pm 11,02$ мг/л, у детей с ИМВП прокальцитонин составлял $1,2 \pm 0,52$ нг/мл и СРБ – $103,74 \pm 11,12$ мг/л. У детей с ИКМТ прокальцитонин составлял $3,74 \pm 1,2$ нг/мл и СРБ – $153,97 \pm 14,12$ мг/л. Показатели органной дисфункции по pSOFA – от 4,35 до 5,18 балла (медиана – 4), что соответствует показателю от 22 до 37% вероятности неблагоприятного исхода и указывает на вовлеченность не более 1–2 систем в составе синдрома органной дисфункции в соответствии с рекомендациями [15].

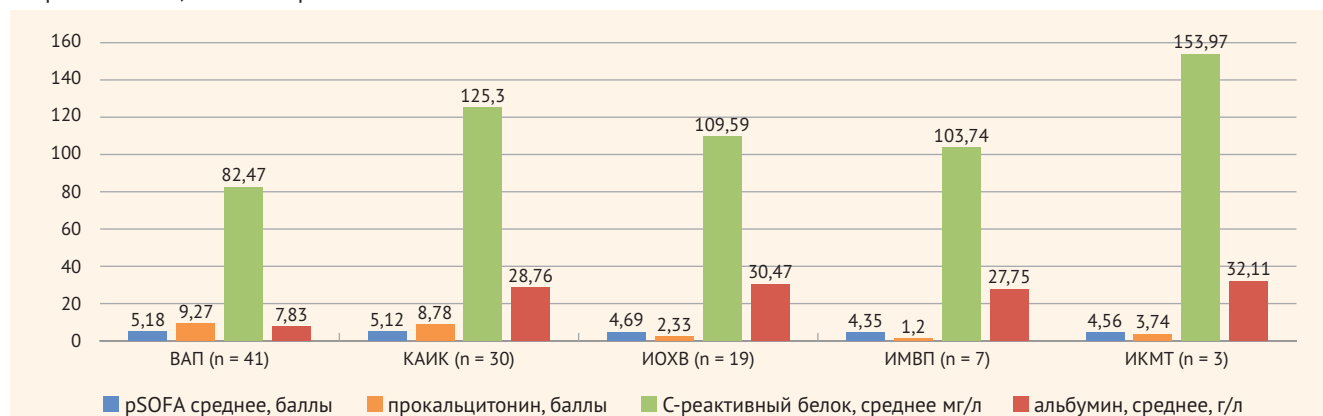
У 85 (85%) детей стартовая антимикробная терапия была эффективна, у 64 (75,3%) детей в рамках деэскалации проведена смена терапии на 8,28 (14,51) суток. В соответствии с протоколом настоящего наблюдательного исследования после перевода из отделения анестезиологии и реанимации факт деэскалации у пациентов не учитывался. У 15 (15%) детей от общего числа включенных пациентов деэскалацию не проводили по причине неэффективности стартовой антимикробной терапии, 12 (12%) детям от общего числа включенных пациентов потребовалось назначение второго курса антимикробной терапии в связи со сменой клинически значимого микроорганизма без изменения локализации инфекционного процесса – так называемого ведущего возбудителя инфекции

¹ Centers for Disease Control and Prevention. Available at: <https://www.cdc.gov/index.html>.

² European Centre for Disease Prevention and Control. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en>.

● **Рисунок 1.** Характеристика пациентов по показателям органной дисфункции (медиана) по шкале pSOFA и медиана показателей крови по прокальцитонину, С-реактивному белку и альбумину при нозокомиальных инфекциях у детей в критических состояниях

● **Figure 1.** Characteristics of patients in terms of organ dysfunction (median) on the pSOFA scale are and average blood values for procalcitonin, C-reactive protein and albumin in nosocomial infections in children in critical conditions



ВАП – вентилятор-ассоциированная пневмония; КАИК – катетер-ассоциированная инфекция кровотока; ИОХВ – инфекция области хирургического вмешательства; ИМВП – нозокомиальная инфекция мочевых путей; ИКМТ – инфекция кожи и мягких тканей.

на фоне ускользания эффекта от проводимой терапии, 3 (3%) детям потребовалось назначение третьего курса антимикробных препаратов в связи с ускользанием эффекта на фоне антимикробной фармакотерапии с изменением локализации инфекционного процесса, в подобных случаях исходно была КАИК с последующим развитием ВАП. В настоящем наблюдательном исследовании в течение 3 нед. пребывания в отделении анестезиологии и реанимации детей с инфекцией в среднем у каждого пациента было выполнено 1–2 изменения курса антимикробной терапии, применяли комбинацию антимикробных препаратов с антибактериальной и антимикотической активностью (рис. 2). С момента включения в исследование длительность лечения нозокомиальных инфекций у 41 ребенка с ВАП составила 26,46 (14,5–26,9) суток, у 30 детей с КАИК – 23,83 (13,4–26,8) суток, у 19 детей с ИОХВ – 18,26 (12,2–22,1) суток, у 7 детей с ИМВП – 23,44 (17,5–24,3) суток и у 3 детей с ИКМТ – 18,33 (15,5–21,2) суток.

Оценка лекарственных назначений в электронной медицинской карте стационарного больного КИС ЕМИАС (Клиническая информационная система Единой медицинской информационно-аналитической системы) выполнена с использованием статистической обработки данных. Для проведения статистической обработки результатов исследования использовали пакет компьютерных программ IBM SPSS Statistics 26 (разработчик – IBM, США). Для сравнения шанса получения исковых результатов в двух группах дихотомических переменных использовали метод отношения шансов (ОШ).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У 100 включенных детей с нозокомиальной инфекцией в период госпитализации было выполнено 288 назначений антимикробных препаратов. Проведен анализ анамнестических данных по лекарственным назначениям антибиотиков для оценки риска их возможного влияния на развитие НР при последующем применении

у пациентов в критических состояниях, включавший этапы антибиотикопрофилактики для оперированных пациентов или стартовую эмпирическую антимикробную терапию (удаление для 100 пациентов) до этапа включения в наблюдательное исследование и получения результатов чувствительности микроорганизмов в двух когортах в два этапа. На 1-м этапе в 1-й когорте «исход НР+» у 30 детей с НР на антибиотики всего было выполнено 92 назначения антимикробных препаратов (3,1 назначения на 1 пациента), во 2-й когорте «исход НР–» у 70 детей без НР на антибиотики – 193 назначения (2,74 назначения на 1 пациента).

На 1-м этапе проанализированы лекарственные назначения антимикробных препаратов по наименованиям за весь период стационарного лечения в когортах 1 и 2, результат представлен в табл. 1. На риск возникновения потенциальных НР на антибиотики у детей при развитии в последующем критического состояния на фоне течения нозокомиальной инфекции не влияло назначение в анамнезе пиперациллина + тазобактама, фосфомицина *per os*, ко-тримоксазола, цефазолина, амикацина, ампициллина + сульбактама и цефепима. Полученные результаты не противоречат данным, полученным в отечественном исследовании ретроспективным методом у взрослых [12]. Подобные результаты были получены в многопрофильном детском стационаре [10].

Как показано в табл. 2, более высокий потенциальный риск НР на антимикробные препараты выявлен для тигециклина (ОШ 4,07; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,32–6,97), ванкомицина (ОШ 3,24; 95% ДИ 2,29–8,11) и меропенема (ОШ 1,41; 95% ДИ 1,01–3,36). Для пациентов без учета сопутствующей терапии, получивших антимикробные препараты, представленные в табл. 2, был проведен ROC-анализ для самых статистически значимых показателей факторов риска развития НР на антибиотики у детей в критических состояниях для тигециклина, меропенема и ванкомицина.

Кривая ROC-анализа, удовлетворяющая критериям статистической значимости, получена для ванкомицина

● **Таблица 1.** Влияние лекарственных назначений на потенциальный риск нежелательных реакций, ассоциированных с антибиотиками, при развитии критического состояния у детей

● **Table 1.** Effects of drugs prescribed on the potential risk of antibiotic-related adverse drug reactions in critical condition development in children

Лекарственные назначения	Данные о количестве назначений				Отношение шансов и 95%-й доверительный интервал
	1-я когорта «исход НР+» (30 детей)	2-я когорта «исход НР-» (70 детей)	1-я когорта «исход НР+» (30 детей)	2-я когорта «исход НР-» (70 детей)	
	Фактор риска есть (препарат назначен)		Фактора риска нет (препарат не назначен)		
Пиперациллин + тазобактам (n = 105)	36	69	57	126	ОШ 1,15; 95% ДИ 0,69–1,92
Фосфомицин <i>per os</i> (n = 195)	64	131	29	64	ОШ 1,078; 95% ДИ 0,63–1,83
Ко-тримоксазол (n = 194)	63	131	30	64	ОШ 1,03; 95% ДИ 0,61–1,74
Цефазолин (n = 199)	63	136	30	59	ОШ 0,91; 95% ДИ 0,54–1,55
Амикацин (n = 196)	62	134	31	61	ОШ 0,91; 95% ДИ 0,54–1,54
Ампициллин + сульбактам (n = 196)	63	133	30	62	ОШ 0,90; 95% ДИ 0,58–1,66
Цефепим (n = 111)	33	78	60	117	ОШ 0,83; 95% ДИ 0,49–1,38

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

● **Таблица 2.** Влияние лекарственных назначений на потенциальный риск нежелательных реакций, ассоциированных с антибиотиками, при развитии критического состояния у детей

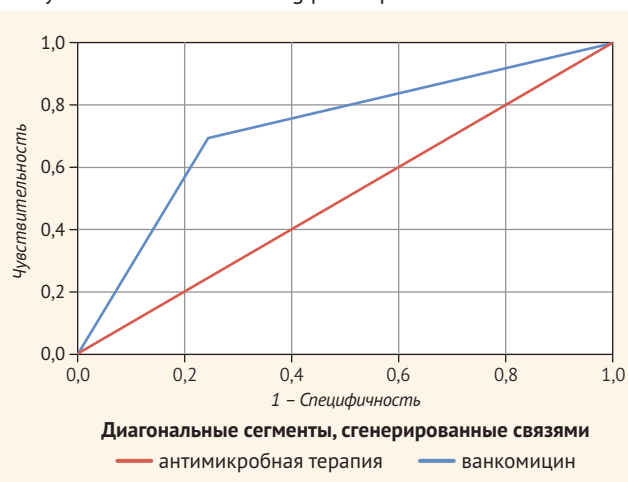
● **Table 2.** Effects of drugs prescribed on the potential risk of antibiotic-related adverse drug reactions in critical condition development in children

Лекарственные назначения	Данные о количестве назначений				Отношение шансов и 95%-й доверительный интервал
	1-я когорта «исход НР+» (30 детей)	2-я когорта «исход НР-» (70 детей)	1-я когорта «исход НР+» (30 детей)	2-я когорта «исход НР-» (70 детей)	
	Фактор риска есть (препарат назначен)		Фактора риска нет (препарат не назначен)		
Тигециклин (n = 14)	9	5	34	178	ОШ 4,07; 95% ДИ 1,32–6,97
Ванкомицин (n = 41)	24	17	36	171	ОШ 3,24; 95% ДИ 2,29–8,11
Меропенем (n = 55)	24	31	69	164	ОШ 1,41; 95% ДИ 1,01–3,36
Микафунгин (n = 24)	9	15	84	180	ОШ 1,29; 95% ДИ 0,54–3,06
Линезолид (n = 119)	42	77	51	118	ОШ 1,26; 95% ДИ 0,77–2,08
Каспофунгин (n = 197)	65	132	28	63	ОШ 1,108; 95% ДИ 0,65–1,89
Эртапенем (n = 195)	64	131	29	64	ОШ 1,08; 95% ДИ 0,63–1,83
Полимиксин (n = 118)	39	79	54	116	ОШ 1,06; 95% ДИ 0,64–1,75
Рифампицин (n = 193)	63	130	30	65	ОШ 1,05; 95% ДИ 0,62–1,78
Амфотерицин В дезоксихолат (n = 85)	63	131	30	64	ОШ 1,03; 95% ДИ 0,61–1,74
Ципрофлоксацин (n = 193)	63	130	30	65	ОШ 1,0; 95% ДИ 0,47–2,13
Флуконазол (n = 204)	66	138	27	57	ОШ 1,01; 95% ДИ 0,59–1,74
Азтреонам (n = 103)	33	70	60	125	ОШ 0,98; 95% ДИ 0,59–1,65
Позаконазол (n = 194)	31	63	62	132	ОШ 0,96; 95% ДИ 0,56–1,61
Цефтазидим + авибактам (n = 195)	62	133	31	62	ОШ 0,93; 95% ДИ 0,55–1,58
Цефоперазон + сульбактам (n = 113)	35	78	58	117	ОШ 0,91; 95% ДИ 0,55–1,51
Моксифлоксацин (n = 2)	1	1	1	191	Н/д

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

● **Рисунок 2.** ROC-кривая влияния применения ванкомицина на риски развития нежелательных реакций на антибиотики у детей в критических состояниях по результатам анализа лекарственных назначений антимикробных препаратов

● **Figure 2.** ROC-curve of the effect of vancomycin use on the risks of developing adverse reactions on antibiotics in children in critical conditions based on the results of the analysis of antimicrobial drug prescriptions



и представлена на рис. 2. Выявлено, что для 100 пациентов, получивших антимикробные препараты без учета сопутствующей терапии, назначение ванкомицина в настоящем исследовании стало независимым фактором потенциального риска развития НР на антибиотики у детей в критических состояниях.

Принимая во внимание, что более половины пациентов в настоящем исследовании были дети с ВАП или КАИК в критических состояниях, была выдвинута гипотеза о возможном влиянии не самого факта применения ванкомицина на развитие НР на антибиотики, а фактора влияния выраженного системного воспалительного ответа при нозокомиальной инфекции. Поэтому на 1-м этапе когортного анализа был проведен специальный ретроспективный анализ с выделением дополнительных подгрупп пациентов в зависимости от назначений ванкомицина.

Ретроспективно получена клиничко-лабораторная характеристика пациентов 1-й подгруппы (с ванкомицином) у 31 пациента: нозокомиальные инфекции были представлены у 18 (58,1%) КАИК, у 7 (22,6%) – ИОХВ (абсцесс задней черепной ямки у 5 пациентов и гнойный медиастинит у 1 пациента) и у 6 (19,4%) – ВАП. По результатам микробиологического исследования в качестве этиологически значимого фактора развития нозокомиальной инфекции у 18 (58,1%) пациентов получен высеv грамположительных (коагулазонегативные стафилококки – 3, энтерококки – 2) и грамотрицательных микробов у 13 (41,9%) пациентов (у 9 выделены PDR *P. aeruginosa* и у 4 детей – PDR *Klebsiella pneumonia*). В 1-й подгруппе (с ванкомицином) оценка по pSOFA СКО (медиана) была $6,1 \pm 1,2$ (5) балла. Выполнен анализ в двух подгруппах: 1-я подгруппа (с ванкомицином) – 31 пациент и 2-я подгруппа (без ванкомицина) – 69 пациентов. В составе комбинированной антимикробной терапии 18 (58,1%) пациентам назначался меропенем, 6 – колистиметат, 5 – цефепим и 2 были

назначены в комбинации с ванкомицином два антибиотика – колистиметат и фосфомицин.

НР на антибиотики в 1-й подгруппе (с ванкомицином) из 31 пациента отмечались у 10 (32,3%) пациентов: лабораторные отклонения в виде эозинофилии у 2 детей, проявления гепатотоксичности в виде повышения аланинаминотрансферазы выше 3 верхних пределов нормы с дефицитом зависимых от витамина К факторов со снижением показателя протромбина до 53% у 5 пациентов; гепатотоксичность сопровождалась лабораторными отклонениями, но не достигла клинически значимых проявлений лекарственно-индуцированного поражения печени. Из 10 детей, получавших ванкомицин и реализовавших НР на антибиотики, проявления нефротоксичности, отнесенные на счет применения ванкомицина, со снижением скорости клубочковой фильтрации отмечались у 3 пациентов, 1 пациенту потребовалось проведение заместительной почечной терапии. У 1 пациента, получавшего ванкомицин в комбинации с ципрофлоксацином, было зафиксировано проявление кардиотоксичности в виде двукратного увеличения интервала QTc и стойкой артериальной гипотензии, проявления НР были оценены как НР на ципрофлоксацин.

При анализе системного воспалительного ответа у 31 пациента в 1-й подгруппе (с ванкомицином) СКО (медиана) прокальцитонина крови составила $4,3 \pm 1,22$ (0,5) нг/мл, уровень в крови СРБ – $93,9 \pm 11,6$ (72) мг/л. При оценке исходов госпитализации в 1-й подгруппе (с ванкомицином) в группе из 31 пациента, получивших ванкомицин, умерли 9.

Во 2-й подгруппе (без ванкомицина) проведен анализ клинической характеристики. Единственным отличительным признаком следует назвать более высокий показатель прокальцитонина крови – выше в 1,5 раза в 1-й подгруппе (с ванкомицином) по сравнению с его уровнем во 2-й подгруппе (без ванкомицина) – $4,3 \pm 1,22$ и $2,85 \pm 0,92$ нг/мл соответственно. У 69 пациентов во 2-й подгруппе (без ванкомицина) СКО (медианы) уровня прокальцитонина крови составило $2,85 \pm 0,92$ (0,5) нг/мл, уровня СРБ – $107,17 \pm 1,6$ (71,35) мг/л. Коэффициент распределения в 1-й подгруппе (с ванкомицином) составил 0,97 и 0,63 для прокальцитонина и уровня СРБ соответственно. Таким образом, при сравнении всех количественных переменных по двум подгруппам в 1-й подгруппе (с ванкомицином) по сравнению со 2-й подгруппой (без ванкомицина) при распределении, отличном от нормального, методом критерия Манна – Уитни статистически значимых различий получено не было. При оценке исходов госпитализации из 31 пациента, получившего ванкомицин, умерли 9, из 69 пациентов во 2-й подгруппе, не получивших ванкомицин, умерли 10 детей. Статистической значимости на потенциальный риск развития летального исхода у детей при применении ванкомицина выявлено не было.

При ретроспективном когортном анализе лекарственных назначений у детей более высокий риск потенциальной НР был выявлен у пациентов, которым был назначен ванкомицин (ОШ 3,24; 95% ДИ 2,29–8,11). Однако

на полученный результат анализа оказали влияние несколько факторов. С одной стороны, это фактор более выраженного системного воспалительного ответа при нозокомиальной инфекции. Так, уровень прокальцитонина крови был в 1,5 раза выше в группе пациентов, получавших ванкомицин: у 58,1% регистрировалась КАИК, у 19,4% – ВАП, также у 58,1% пациентов получен высев этиологически значимых грамположительных микробов (коагулазонегативных стафилококков и энтерококков) по сравнению с подгруппой пациентов, не получавших ванкомицин. С другой стороны, более высокий риск потенциальной НР у пациентов в 58,1% случаев, вероятно, был обусловлен влиянием меропенема по причине комбинированной терапии с ванкомицином. Сходные результаты были получены в ретроспективном исследовании оценки листа лекарственных назначений. Из 1196 лекарств у 6% госпитализированных детей была установлена потенциальная связь с лекарственно-индуцированным заболеванием печени для 6 антимикробных препаратов: сульфаметоксазола (ОШ 2,97; 95% ДИ 2,28–3,87), меропенема (ОШ 2,37; 95% ДИ 1,99–2,82), флуконазола (ОШ 2,04; 95% ДИ 1,71–2,42), ванкомицина (ОШ 1,73; 95% ДИ 1,44–2,07), фуцидина (ОШ 1,43; 95% ДИ 1,08–1,86) и нистатина (ОШ 1,39; 95% ДИ 1,10–1,75) [11].

На 2-м этапе когортного анализа, как показано в *табл. 3*, при сравнительном анализе лекарственных назначений антибиотиков в группе 40 детей с сопутствующей терапией из 30 детей 1-й когорты «исход НР+» были

выделены 12 детей с сопутствующей терапией, которым было выполнено 39 назначений антимикробных препаратов (3,25 назначения антибиотиков на 1 пациента). Из 70 детей 2-й когорты «исход НР–» выделены 28 детей без НР на антибиотики, им было выполнено 135 назначений антимикробных препаратов (4,82 назначения на 1 пациента). Результат сравнительного анализа лекарственных назначений антибиотиков в группе 40 детей с сопутствующей терапией представлен в *табл. 3*. В группе пациентов, получавших сопутствующую терапию, был выявлен самый высокий относительный риск развития НР на антибиотики при применении тигециклина (ОШ 7,24; 95% ДИ 0,64–8,21) и меропенема (ОШ 1,84; 95% ДИ 1,01–3,36).

Таким образом, на 2-м этапе настоящего когортного исследования для тигециклина и меропенема в группе пациентов, получавших сопутствующую терапию, был выявлен самый высокий относительный риск развития НР на антибиотики. Полученные в настоящем исследовании данные согласуются с данными о распространенности НР с клиникой повреждения печени в исследовании для взрослых [16, 17]. В отношении бета-лактама антибиотика меропенема в последние годы стали появляться данные о значимости НР на него с повреждением печени [2, 3].

Ограничения исследования

В настоящей публикации описана одна медицинская организация, в которой реализован настоящий проект, что несколько снижает ценность полученных результатов.

● **Таблица 3.** Влияние лекарственных назначений на потенциальный риск развития нежелательных реакций, ассоциированных с антибиотиками, при развитии критического состояния на 2-м этапе у 40 детей с сопутствующей терапией

● **Table 3.** Effects of drugs prescribed on the potential risk of antibiotic-related adverse drug reactions in critical condition development in children at stage 2 in 40 children receiving concomitant therapy

Лекарственные назначения	Данные о количестве назначений у пациентов с сопутствующей терапией				Отношение шансов и 95%-й доверительный интервал
	из 1-й когорты «исход НР+» (12 детей)	из 2-й когорты «исход НР–» (28 детей)	из 1-й когорты «исход НР+» (12 детей)	из 2-й когорты «исход НР–» (28 детей)	
	Фактор риска есть (препарат назначен)		Фактора риска нет (препарат не назначен)		
Тигециклин (n = 10)	9	1	19	134	ОШ 7,24; 95% ДИ 0,64–8,21
Меропенем (n = 25)	5	20	14	115	ОШ 1,84; 95% ДИ 1,01–3,36
Флуконазол (n = 125)	30	95	9	40	ОШ 1,40; 95% ДИ 0,61–3,22
Ванкомицин (n = 23)	10	13	29	122	ОШ 1,24; 95% ДИ 0,81–3,12
Азтреонам (n = 61)	15	46	24	89	ОШ 1,21; 95% ДИ 0,58–2,53
Эртапенем (n = 118)	27	91	12	44	ОШ 1,09; 95% ДИ 0,50–2,35
Колистиметат (n = 66)	15	51	24	84	ОШ 1,03; 95% ДИ 0,50–2,14
Амфотерицин (n = 116)	26	90	13	45	ОШ 1,00; 95% ДИ 0,47–2,13
Ципрофлоксацин (n = 116)	26	90	13	45	ОШ 1,05; 95% ДИ 0,62–1,78
Цефоперазон + сульбактам (n = 68)	15	53	24	82	ОШ 0,97; 95% ДИ 0,47–2,01
Цефтазидим + авибактам (n = 117)	26	91	13	44	ОШ 0,97; 95% ДИ 0,45–2,06
Позаконазол (n = 117)	26	91	13	44	ОШ 0,97; 95% ДИ 0,45–2,06

Примечание. Изучение фактора риска назначения антимикробного препарата: «Исход НР+» – у 12 пациентов с реализацией нежелательных реакций на антибиотики при наступлении критического состояния, всего 39 назначений; «Исход НР–» – у 28 пациентов без реализации нежелательных реакций на антибиотики при наступлении критического состояния, всего 135 назначений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проспективном наблюдательном исследовании оценки потенциальных рисков НР на лекарства по листу лекарственных назначений у детей, получавших сопутствующую терапию, был выявлен самый высокий относительный риск развития НР, ассоциированной с антибиотиками, при применении тигециклина (ОШ 7,24; 95% ДИ 0,64–8,21) и меропенема (ОШ 1,84; 95% ДИ 1,01–3,36).

Благодаря реализации предложенных подходов к анализу листа назначений электронных медицинских карт в многопрофильном детском стационаре показана возможность получения дополнительной информации об увеличении потенциальных рисков НР при комбинированном применении антибиотиков из электронной медицинской карты

стационарного больного и перспективы развития риск-ориентированного подхода при выборе тактики назначения и комбинации антимикробных препаратов у конкретного пациента в многопрофильном детском стационаре. Врач может учесть дополнительные риски потенциальных НР на антибиотики, выбрав наиболее безопасные комбинации не только при оформлении листа назначений, но и при формировании протоколов стартовой эмпирической терапии и периоперационной антибиотикопрофилактики. Полученные нами результаты согласуются с данными авторов, предложивших применить ретроспективную когортную оценку по листу лекарственных назначений [12].

Поступила / Received 03.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 25.06.2024
Принята в печать / Accepted 03.07.2024

Список литературы / References

1. Comfort S, Dorrell D, Meireis S, Fine J. MODified NARAnjo Causality Scale for ICSRs (MONARCSI): A Decision Support Tool for Safety Scientists. *Drug Saf.* 2018;41(11):1073–1085. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0690-y>.
2. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs – I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol.* 1993;46(11):1323–1330. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(93\)90101-6](https://doi.org/10.1016/0895-4356(93)90101-6).
3. Danan G, Teschke R. RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update. *Int J Mol Sci.* 2015;17(1):14. <https://doi.org/10.3390/ijms17010014>.
4. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med.* 1965;58(5):295–300. <https://doi.org/10.1177/003591576505800503>.
5. Zhao Z, Shen J, Shen C, Zhu B, Sun J, Yu J et al. An investigation of pharmacovigilance and reporting of adverse drug reactions in hospitals: a cross-sectional study in China. *Curr Med Res Opin.* 2021;37(11):2001–2006. <https://doi.org/10.1080/03007995.2021.1967114>.
6. Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS ONE.* 2009;4(2):e4439. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004439>.
7. Van Kraaij DJ, Haagsma CJ, Go IH, Gribnau FW. Drug use and adverse drug reactions in 105 elderly patients admitted to a general medical ward. *Neth J Med.* 1994;44(5):166–173. [https://doi.org/10.1016/0300-2977\(95\)90003-9](https://doi.org/10.1016/0300-2977(95)90003-9).
8. Pitts PJ, Le Louet H. Advancing Drug Safety Through Prospective Pharmacovigilance. *Ther Innov Regul Sci.* 2018;52(4):400–402. <https://doi.org/10.1177/2168479018766887>.
9. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provati D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;52(1):77–83. <https://doi.org/10.1046/j.0306-5251.2001.01407.x>.
10. Li S, Huang L, Zeng L, Yu D, Jia Z, Cheng G, Zhang L. A tool for screening potentially inappropriate prescribing in Chinese children. *Front Pharmacol.* 2022;13:1019795. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1019795>.
11. Yu Y, Nie X, Song Z, Xie Y, Zhang X, Du Z et al. Signal Detection of Potentially Drug-Induced Liver Injury in Children Using Electronic Health Records. *Front Pediatr.* 2020;8:171. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00171>.
12. Harpaz R, DuMouchel W, Shah NH, Madigan D, Ryan P, Friedman C. Novel data-mining methodologies for adverse drug event discovery and analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91(6):1010–1021. <https://doi.org/10.1038/clpt.2012.50>.
13. Власова АВ, Смирнова ЕВ, Горев ВВ, Сычев ДА. Нежелательные реакции детей на антимикробные препараты: ограничения метода спонтанных сообщений и возможности метода глобальных триггеров лекарственно-индуцированных состояний. *Фарматека.* 2023;30(1-2):18–31. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.1-2.18-31>.
14. Власова АВ, Куличенко ТВ, Смирнова ЕВ. Потенциально неприемлемые назначения лекарственных препаратов у детей в критических состояниях: POPI-критерии в России. *Вестник РГМУ.* 2024;(2):50–5. <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2024.018>.
15. Власова АВ, Куличенко ТВ, Смирнова ЕВ. Potentially inappropriate prescribing among critically ill children: POPI-criteria in Russia. *Bulletin of Russian State Medical University.* 2024;(2):47–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.24075/brsmu.2024.018>.
16. Sanchez-Pinto LN, Bennett TD, DeWitt PE, Russell S, Rebull MN, Martin B et al. Development and Validation of the Phoenix Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock. *JAMA.* 2024;331(8):675–686. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.0196>.
17. Матвеев АВ, Крашенинников АЕ, Егорова ЕА, Кonyaева ЕИ. Ретроспективный анализ карт-извещений о нежелательных реакциях антибиотиков пенициллинового ряда с применением метода системы проблем, связанных с лекарственными препаратами. *Фармация и фармакология.* 2020;8(1):57–64. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2020-8-1-57-64>.
18. Матвеев АВ, Крашенинников АЕ, Егорова ЕА, Кonyaева ЕИ. Retrospective Analysis of Adverse Drug Reaction Reporting Forms Associated with Penicillin Family Antibiotics (PCNE-DRP 9.0) Based on Drug-Related Approach. *Pharmacy & Pharmacology.* 2020;8(1):57–64. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2020-8-1-57-64>.
19. Yu Z, Zhao Y, Jin J, Zhu J, Yu L, Han G. Prevalence and risk factors of tigecycline-induced liver injury: A multicenter retrospective study. *Int J Infect Dis.* 2022;120:59–64. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.04.024>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.В. Власова

Концепция и дизайн исследования – А.В. Власова, Т.В. Куличенко, Д.А. Сычев

Написание текста – А.В. Власова

Сбор и обработка материала – А.В. Власова

Обзор литературы – А.В. Власова

Анализ материала – А.В. Власова

Статистическая обработка – А.В. Власова

Редактирование – А.В. Власова, Д.А. Сычев

Утверждение окончательного варианта статьи – А.В. Власова, Д.А. Сычев, Т.В. Куличенко

Contribution of authors:*Concept of the article – Anna V. Vlasova**Study concept and design – Anna V. Vlasova, Tatiana V. Kulichenko, Dmitry A. Sychev**Text development – Anna V. Vlasova**Collection and processing of material – Anna V. Vlasova**Literature review – Anna V. Vlasova**Material analysis – Anna V. Vlasova**Statistical processing – Anna V. Vlasova**Editing – Anna V. Vlasova, Dmitry A. Sychev**Approval of the final version of the article – Anna V. Vlasova, Dmitry A. Sychev, Tatiana V. Kulichenko***Информация об авторах:**

Власова Анна Викторовна, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; заведующий отделом клинической фармакологии, Морозовская детская городская клиническая больница; 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9; ведущий специалист отдела организации медицинского обеспечения по клинической фармакологии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, Шарикоподшипниковская ул., д. 9; annavlasova75@mail.ru

Куличенко Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор РАН, начальник управления национального медицинского исследовательского центра по педиатрии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; tkulichenko@yandex.ru

Сычев Дмитрий Алексеевич, акад. РАН, д.м.н., профессор, ректор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; rmapo@rmapo.ru

Information about the authors:

Anna V. Vlasova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Acad. B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Head of Clinical Pharmacology Department, Morozov Children's City Clinical Hospital; 1/9, 4th Dobryninsky Lane, Moscow, 119049, Russia; Clinical Pharmacology and Medical Management Specialist, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia; annavlasova75@mail.ru

Tatiana V. Kulichenko, Dr. Sci. (Med.), Professor RAS, Head of National Medical Research Center of Pediatricians, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; tkulichenko@yandex.ru

Dmitry A. Sychev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; rmapo@rmapo.ru