

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
(ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России)

Методические рекомендации
«Определение клинико-фармакологических предикторов риска
нежелательных лекарственных реакций антибиотиков»

Методические рекомендации рассмотрены,
одобрены и рекомендованы к утверждению
на Секции №1 Ученого совета
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России
(протокол №2 от 22 июня 2022 г.)

Методические рекомендации утверждены
и введены в действие приказом
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России
№ 257 от 08 августа 2022 г.

г. Москва, 2022

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

Ответственный исполнитель

Ведущий аналитик научного отдела клинической фармакологии Института исследований и разработок

Г.И. Городецкая

Исполнители:

Заместитель начальника научного отдела клинической фармакологии Института исследований и разработок, д-р мед. наук, проф.

М.В. Журавлева

Старший аналитик научного отдела клинической фармакологии Института исследований и разработок, канд. фарм. наук

Е.Ю. Демченкова

Аналитик Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук

И.А. Мазеркина

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|--|-----|
| ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЯ | 168 |
| ВВЕДЕНИЕ | 175 |
| 1 Методы исследования..... | 177 |
| 2 Частота встречаемости антибиотикоассоциированных НР | 177 |
| 3 Аллергические реакции на АБТ | 178 |
| 3.1 Частота встречаемости и структура аллергических НР | 178 |
| 3.2 Факторы риска развития аллергической реакции | 179 |
| 3.3 Аллергические реакции со стороны кожи | 183 |
| 3.4 Ампициллиновая сыпь (по механизму развития не является истинно аллергической) | 185 |
| 3.5 Не-IgE-опосредованные аллергические и идиопатические реакции ... | 187 |
| 4 Токсическая нефропатия | 188 |
| 4.1 Факторы риска развития НР | 188 |
| 4.2 Маркеры нефротоксичности | 190 |
| 4.3 Механизм развития и пути снижения нефротоксичности | 191 |
| 4.4 Пути снижения нефротоксичности | 194 |
| 5 Нейротоксичность | 195 |
| 6 Лекарственное поражение печени | 196 |
| 6.1 Патогенез идиосинкразического ЛПП | 197 |
| 6.2 Факторы риска | 198 |
| 7 Колит ассоциированный с <i>Clostridium difficile</i> | 199 |
| 8 Подача спонтанных сообщений | 200 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 203 |
| СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ | 204 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ Б.1 Извещение о нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата | 210 |

ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

- Аллергические (иммунные) лекарственные реакции – это повышенная чувствительность организма к лекарственному препарату, в основе которой лежат иммунологические механизмы
- Анафилаксия – это серьезная, жизнеугрожающая, генерализованная или системная реакция гиперчувствительности. В клинической практике встречаются аналогичные по клинической картине состояния, называемые неаллергической анафилаксией
- Анафилактический шок – относится к наиболее тяжелым угрожающим жизни проявлениям анафилаксии на контакт с аллергеном (лекарственным средством), сопровождающимся выраженными гемодинамическими нарушениями, которые приводят к недостаточности кровообращения и гипоксии всех жизненно важных органов. Отмечается высокая летальность
- Ангиоотек – клинически характеризуется быстрым развитием в области губ, век, иногда ушных раковин, на тыльной поверхности кистей и стоп, в области половых органов
- Безопасность лекарственного средства – характеристика лекарственного средства, основанная на сравнительном анализе его эффективности и оценки риска причинения вреда здоровью
- Крапивница – вариант лекарственных сыпей, хотя при лекарственной аллергии чаще встречается макулопапулезная сыпь. Представляет собой зудящие волдыри различных размеров и локализации, исчезающие бесследно в течение 24 - 48 часов, иногда ассоциированные с отеками Квинке. Волдыри

появляются от нескольких минут до нескольких часов после приема препарата, могут быть компонентом анафилактических реакций, в том числе фатальных. У части пациентов лекарственная крапивница имеет в основе IgE-опосредованные аллергические реакции

- Лекарственное средство – вещество или их комбинация, вступающее в контакт с организмом человека или животного, проникающее в органы, ткани организма человека или животного, применяемое для профилактики, диагностики (за исключением веществ или их комбинаций, не контактирующих с организмом человека или животного), лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности и полученное из крови, плазмы крови, из органов, тканей организма человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий; к лекарственным средствам относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты
- Лекарственный препарат – лекарственное средство в виде лекарственной формы, заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности
- Лекарственная лихорадка – как проявление лекарственной аллергии может быть спровоцирована, например, применением бета-лактамов антибиотиков и иных противомикробных средств. Характеризуется подъемом температуры от субфебрильных значений до 39°C, от кратковременного ее повышения до длительного. Развивается по иммунокомплексному или клеточно-

опосредованному механизму. В отличие от других лихорадок, у пациента сохраняется относительно хорошее самочувствие. Через 2–3 сут после отмены причинно-значимого лекарственного средства лихорадка исчезает. При повторном назначении препарата она возобновляется через несколько часов

- Многоформная экссудативная эритема – характеризуется полиморфными высыпаниями в виде эритемы, мишеневидных папул, которые могут прогрессировать до везикулезных и буллезных поражений, на месте которых образуются эрозии
- Неблагоприятная побочная реакция (НПР) – (adverse reaction) – любая непреднамеренная и вредная для организма человека реакция, которая возникает при использовании лекарственного препарата в рекомендуемых дозах с целью профилактики, лечения и диагностики или для изменения физиологической функции и при которой доказана причинно-следственная связь с лекарственным средством
- Нежелательная лекарственная реакция (НЛР) – (adverse reaction) – непреднамеренная неблагоприятная реакция организма, связанная с применением ЛП и предполагающая наличие, как минимум, возможной взаимосвязи с применением подозреваемого ЛП. НЛР ВОЗ рассматривает в качестве замены НПР. НЛР могут возникать при применении ЛП в соответствии с одобренной общей характеристикой ЛП или инструкцией по медицинскому применению или с их нарушением, либо в результате воздействия, связанного с родом занятий
- Неблагоприятное побочное явление – (adverse event) – любое неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, возникающее во

- время лечения препаратом и не обязательно имеющее с ним причинно-следственную связь. Оно может только совпадать по времени с приемом препарата
- Нежелательное явление (НЯ) – (adverse event) – любое неблагоприятное изменение в состоянии здоровья пациента, которому назначался лекарственный препарат независимо от причинно-следственной связи с его применением. НЯ может представлять собой любое неблагоприятное и непреднамеренное изменение, симптом или заболевание, время возникновения которых не исключает причинно-следственной связи с применением ЛП вне зависимости от наличия или отсутствия взаимосвязи с применением ЛП
- Непредвиденная нежелательная реакция (ННР) (непредвиденная побочная реакция (ННР)) – (unexpected adverse reaction) – НР, характер, степень тяжести или исход которой не соответствует информации, содержащейся в действующей инструкции лекарственного препарата, и ее не ожидают, т.е. речь идет о неизвестной реакции на препарат. Сведения о данных НР в обязательном порядке подаются в регуляторные органы
- Побочный эффект – любой фармакодинамический эффект, не относящийся к основному терапевтическому действию, или ко всем эффектам ЛС, не относящимся к основному терапевтическому, включая аллергические реакции. Если побочный эффект наносит вред здоровью, его обозначают как ННР. Существует и «положительный побочный эффект»
- Серьезная нежелательная реакция (СНР) – любая НР вне зависимости от дозы, связанная с применением ЛП: приведшая к смерти; врожденным аномалиям или порокам развития; представляющая

собой угрозу жизни; требующая госпитализации или приведшая к стойкой утрате трудоспособности и (или) инвалидности. Сведения об этих НР также в обязательном порядке подаются в регуляторные органы

Синдром Стивенса–Джонсона – тяжелая форма многоформной экссудативной эритемы, при которой наблюдается большая площадь вовлечения кожи в патологический процесс в виде полиморфных высыпаний, включающих образование булл, изъязвлений, с поражением слизистых оболочек, внутренних органов, с лихорадкой, выраженным недомоганием; в последние годы рассматривается как отдельное заболевание

Спонтанное сообщение (спонтанное извещение) – (spontaneous report, spontaneous notification) – добровольная передача работником сферы здравоохранения или потребителем уполномоченному органу государства-члена Евразийского экономического союза, держателю регистрационного удостоверения ЛП или другой уполномоченной организации (в том числе ВОЗ, региональным центрам фармаконадзора, токсикологическим центрам) данных, которые содержат описание одной или нескольких НР у пациента, принимавшего один или несколько ЛП, и которые не были получены в ходе проведения клинического исследования или применения иного метода организованного сбора данных

Сывороточная болезнь – представляет собой острую аллергическую реакцию, развивающуюся по иммунокомплексному механизму, в основном в ответ на введение гетерологичных

сывороток, бета-лактамов, антибиотиков, сульфаниламидов, цитостатиков, НПВП, моноклональных антител. Симптомы появляются через 1–3 нед после начала лечения в виде высыпаний (крапивница, пятнисто-папулезная сыпь), лихорадки, артралгий (в основном крупных суставов), лимфаденопатии. Длительность заболевания составляет от нескольких дней до нескольких недель в зависимости от тяжести.

- | | |
|--|---|
| Токсический эпидермальный некролиз | – тяжелый вариант лекарственной аллергии, протекающий с буллезным поражением кожи, смертность при котором достигает 30%. Некоторые авторы рассматривают в качестве более мягкой его формы синдром Стивенса–Джонсона. Различия заключаются в площади поражения кожи и в характере кожных изменений |
| Фотодерматит | – эритематозные высыпания на открытых участках тела, возможно образование везикул, булл |
| Эффективность лекарственного препарата | – характеристика степени положительного влияния лекарственного препарата на течение, продолжительность заболевания или его предотвращение, реабилитацию, на сохранение, предотвращение или прерывание беременности |
| АБП | – антибактериальные препараты |
| АБР | – антибиотикорезистентность |
| АБТ | – антибактериальная терапия |
| АМТ | – антимикробная терапия |
| ВП | – внебольничная пневмония |
| ГЗТ | – гиперчувствительность замедленного типа |
| ДИ | – доверительный интервал |

| | |
|---------------|---|
| ЖКТ | – желудочно-кишечный тракт |
| ИМ | – инфекционный мононуклеоз |
| ЛП | – лекарственный препарат |
| ЛПП | лекарственное поражение печени |
| МПК | – минимальная подавляющая концентрация |
| НП | – нозокомиальная пневмония |
| НР | – нежелательная реакция |
| СМЖ | – спинномозговая жидкость |
| ССВО | – синдром системного воспалительного ответа |
| США | – Соединенные Штаты Америки |
| CysC | CystatinC |
| DRESS-синдром | – Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами) |
| FDA | – Food And Drug Administration (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) |
| MedDRA | – Medical Dictionary for Regulatory Activities (Медицинский словарь для нормативно-правовой деятельности) |
| MRSA | – Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (Метициллин-резистентный золотистый стафилококк) |
| SOFA | – Sequential Organ Failure Assessment (шкала оценки органной недостаточности) |

ВВЕДЕНИЕ

Мировое потребление антибиотиков составляет 90-180 миллионов килограмм в год. На 1 кг АБП, назначенных врачами, приходится 10-30 кг в ветеринарии. АБП используются с 40 годов 20 века и зарегистрированы органами фармаконадзора по большей части более 20 лет назад. Причины чрезмерного назначения АБП включают несоответствующие медицинские показания (неинфекционные заболевания), неправильные цели и некорректную продолжительность лечения, превышающую обычно рекомендованную. Необоснованное использование АБП в современных условиях полипрагмазии способствует увеличению риска межлекарственных взаимодействий. Фундаментальные дорегистрационные клинические исследования были проведены для монопрепаратов до резкого роста антибиотикорезистентности, которая повлияла на частоту использования АБП, дозы и инициировала появление защищенных комбинированных препаратов. Широкая распространенность АБП способствовала развитию АБР и НР аллергического типа. Повышение доз АБП с целью преодоления антибиотикорезистентности вызвало рост дозозависимых НР. Соблюдая правила надлежащей практики фармаконадзора (Good Pharmacovigilance Practice, GVP) Евразийского экономического союза¹², производители ЛС обязаны проводить анализ сигналов по безопасности своей продукции. Контроль НР АБП необходим из-за возможных нарушений в производстве, хранении, транспортировке, неэквивалентности воспроизведенных препаратов, наличия фальсификатов. Индивидуальные особенности пациентов делают выявление НР трудно предсказуемыми. Наиболее часто развитие НР связано с проблемой полипрагмазии – одновременного необоснованного применения 5 и более ЛП, когда многократно возрастает риск НР вследствие межлекарственного взаимодействия. Некомплаентность

¹² <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>

(отсутствие приверженности к лечению) пациентов приводит к тому, что значимая часть распоряжений и советов врачей больными не выполняется. Существуют ошибки в системе принятия врачебных решений, сбои в работе среднего медицинского персонала, других сотрудников медицинских организаций. Несмотря на успехи в АБТ против известных возбудителей болезней, проблемы использования АБП требуют от всех участников процесса бдительности. Безопасность АБТ зависит от знания и умения каждого практикующего врача оценивать риски и распознавать НР на любом этапе их развития.

1 Методы исследования

Проводился поиск и анализ научной литературы по электронным базам Pubmed, Medline, e-library и другим электронным ресурсам по ключевым словам: эффективность, безопасность АБП; нежелательные реакции; коморбидность, шкалы коморбидности; полирезистентность, лекарственное средство; антибиотики, клиническое исследование, фармакокинетика, фармакодинамика, полипрагмазия, антибиотикорезистентность, фармаконадзор.

2 Частота встречаемости антибиотикоассоциированных НР

АБП вызывают аллергические реакции, токсические эффекты на органы-мишени, последующую инфекцию устойчивыми (резистентными) к антибиотикам организмами и инфекцию, вызванные *Clostridium difficile* [1, 2].

Kokado R, Nagiya H, Koyama T, Matsui E, Okuno H, Morii et al. провели ретроспективный поиск в системе регистрации НР в Университетской больнице Осаки в период с 2010 по 2017 год. Была выявлено 707 случаев НР, связанных с приемом АБП, что составляет 22,3% всех случаев. Бета-лактамы составляют более половины случаев (51,3%). Наиболее частым было поражение кожи и подкожной клетчатки (53,4%), печени (9,7%) и желудочно-кишечного тракта (8,9%). Среди всех АБП на пероральные цефалоспорины третьего поколения (107 случаев) приходилось 29,5% НР, связанных с бета-лактамами препаратами, и 46,3% НЯ, связанных с цефемами [3].

Tomono K. et al., в 2018 году провели шестимесячное проспективное наблюдательное исследование в Университетской больнице Осаки, чтобы описать частоту НЯ у пациентов, госпитализированных в общие отделения, получающих лечение антибиотиками широкого спектра действия (карбапенемы, пиперациллин/тазобактам и антиметициллиновые резистентных к возбудителям *Staphylococcus aureus*). Возникновение НЯ

определяли как любые кардиальные, желудочно-кишечные, гепатобилиарные, почечные, неврологические, гематологические, дерматологические, или скелетно-мышечные проявления после 48 часов или более системной антибактериальной терапии (рисунок Б.1). Тремя наиболее часто назначаемыми антибиотиками были пиперациллин/тазобактам (242 случая), меропенем (181 случай) и ванкомицин (92 случая). Из 689 пациентов у 118 (17,1%) развились НЯ, включая желудочно-кишечные (6,4%), гепатобилиарные (4,2%), дерматологические (2,5%) и почечные (2,3%) проявления [4].

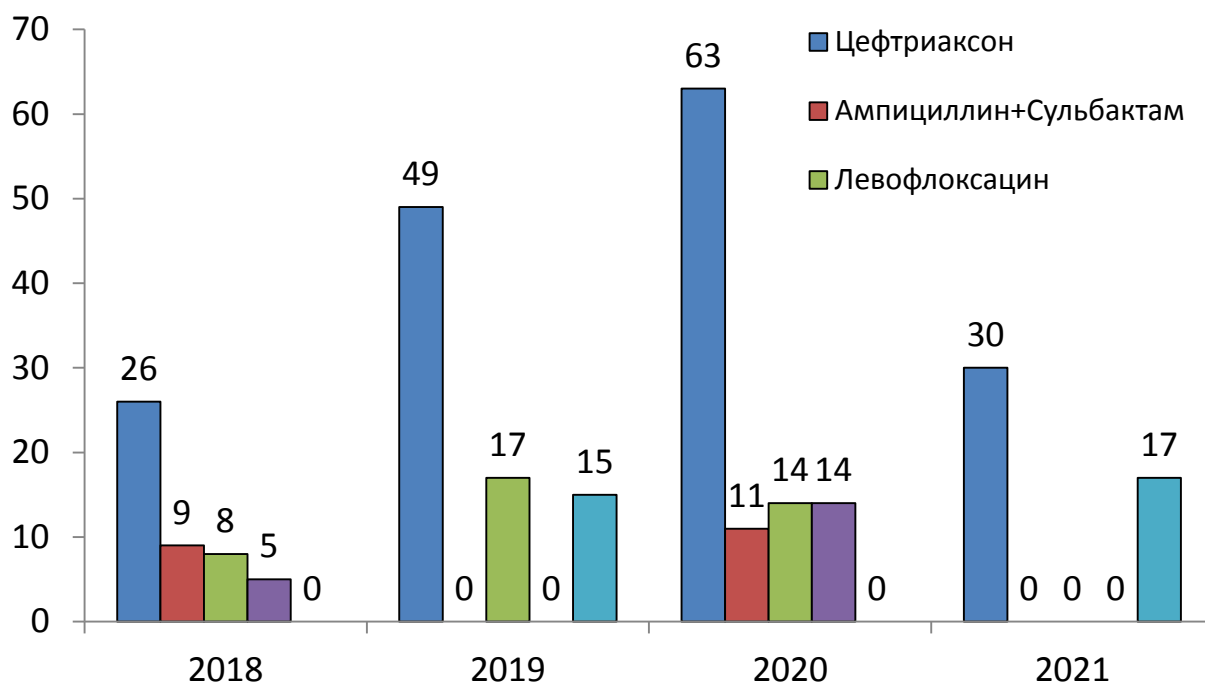


Рисунок Б.1 – Перечень антибактериальных препаратов, наиболее часто вызывающих нежелательные реакции при их применении с 01.01.2018 ПО 31.12.2020 г. Москва

3. Аллергические реакции на АБТ

3.1 Частота встречаемости и структура аллергических НР

Бета-лактамы содержат в своей структуре бета-лактамоное кольцо. Цель режимов дозирования бета-лактамов заключается в поддержании в сыворотке крови и очаге инфекции концентрации антибиотика, в 4 раза превышающей МПК для определенного возбудителя, в течение 40-60% временного интервала между дозами,

превышение МПК незначительно увеличивает эффективность, повышая частоту и тяжесть НР при приближении к токсическому диапазону. Аллергические реакции являются дозозависимыми, даже невысокие дозы могут вызвать тяжелые НР (анафилактический шок, синдромы Лайелла, Стивенса–Джонсона и др.), их сложно предвидеть при первоначальном назначении ЛС [5]. Пенициллин является наиболее распространенной причиной аллергии на бета-лактамы антибиотики (8%) и около 1% пациентов имеют аллергию на цефалоспорины, отмеченную в их медицинской карте, другие специфические непенициллиновые и нецефалоспориновые бета-лактамы аллергии встречаются еще реже [6]. Анализ 6614 случаев обращения за неотложной помощью в связи с НР (США) выявил в 19,3% связь с АБТ. Около 80% случаев составляли аллергические реакции. В 50 % НР возникали при использовании АБП из групп пенициллина (36,9%) и цефалоспоринов (12,2%). По данным отечественного исследования, проведенного в Иркутской области Солодухиной О.А. с соавторами (2018 г.) из 343 извещений о НР на АБП такие симптомы, как отек лица, верхних конечностей, шеи, гортани, языка, губ позволяли поставить диагноз анафилактического шока и отека Квинке. Также были отмечены такие симптомы, как бронхоспазм, сухой приступообразный кашель, одышка, ларингоспазм, першение в горле, свистящее, стридорозное дыхание, признаки аллергического ринита. НР чаще всего регистрировались на бета-лактамы антибиотики (цефтриаксон - 27,11%; амоксициллин/клавулановая кислота - 10,2%; амоксициллин - 6,12%), 121 случай (88,3%) НР были вызваны цефалоспоринами III поколения [7].

3.2 Факторы риска развития аллергической реакции

3.2.1 Риск развития НР со стороны АБП

Со стороны АБП риск развития НР может быть связан с его химической структурой, путем введения, метаболизмом, выведением, дозой,

режимом дозирования. Неаллергические реакции гиперчувствительности к лекарственным средствам, также называемые псевдоаллергическими или анафилактоидными реакциями, имеют клинические проявления, которые часто неотличимы от аллергических реакций. Не иммунная НР на ванкомицин обусловлена неспецифической дегрануляцией тучных клеток или базофилов с высвобождением гистамина [8]. Сам пенициллин имеет более низкую иммуногенность, чем его метаболиты. Многие ЛП и/или их метаболиты являются гаптенами, но, связываясь с белками, образуют полный антиген. Такие вновь образовавшиеся антигены могут вызвать развитие как IgE-опосредуемых, так и T-клеточно-опосредованных лекарственных гиперчувствительных реакций [9]. Длительное применение АБТ в высоких дозах длительными курсами, повтор курсов, парентеральное введение чаще способствует сенсibilизации организма. Местное применение АБП чаще вызывает ГЗТ, парентеральное - анафилактическую реакцию [10].

3.2.2 Факторы риска, связанные с сопутствующими заболеваниями и терапией

Ампициллиновая сыпь по механизму развития не является истинно аллергической [11, 12], развивается чаще у детей с ИМН, острыми лейкозами, лимфомой, ЦМВ - инфекцией, ВИЧ. У детей с муковисцидозом чаще наблюдается бронхоспазм. Атопия является фактором риска аллергических реакций на ЛС, в том числе на АБП. Бета-блокаторы, особенно селективные, усиливают аллергические реакции и снижают купирующее действие адреналина. Глюкокортикоиды могут уменьшить аллергическую реакцию [10].

3.2.3 Факторы риска со стороны пациента

Факторы риска со стороны пациента имеют значение возраст, пол, конституция, генетический полиморфизм. Частота развития аллергии на АБП у женщин на 30% больше, чем у мужчин. Лекарственная аллергия протекает

легче и реже встречается у лиц старшего возраста [10]. У детей аллергия чаще всего вызывается бета-лактамами антибиотиками, далее по частоте встречаемости идут макролиды, сульфаниламиды [13]. Факторами риска у детей являются острые респираторные вирусные инфекции, инфицирование вирусами герпеса [14]. Выявлена ассоциация полиморфизма генов ИЛ-4 и ИЛ-10 с немедленными лекарственными гиперчувствительными реакциями на бета-лактамы антибиотиков [15].

3.2.4 Риск перекрестной чувствительности между бета-лактамами антибиотиками

Цефалоспорины - один из наиболее часто назначаемых классов антибактериальных препаратов. Исторически сложилось так, что частые сообщения об анафилаксии после введения цефалоспоринов первого и второго поколения пациентам с аллергией на пенициллин в анамнезе приводили к мнению о высокой степени аллергической перекрестной реактивности. Более свежие данные показывают значительно более низкий риск перекрестной реактивности между пенициллинами и цефалоспоринов нового поколения. В настоящее время считается, что общая боковая цепь, а не структура β -лактамного кольца, является определяющим фактором иммунологической перекрестной реактивности [16]. Реже регистрируется аллергия на карбапенемы (0,3–3,7%). Риск перекрестной чувствительности между пенициллинами и карбапенемами составляет менее 1% у пациентов с положительной кожной пробой на пенициллин. Данные о перекрестной чувствительности цефалоспоринов и карбапенемов ограничены; риск также оказывается низким. Никакие клинические исследования не описали перекрестную чувствительность между карбапенемами [17]. В перекрестную реакцию с пенициллинами или цефалоспоринов редко вступает азтреонам, относящийся к монобактамам, который является препаратом выбора для лечения пациентов с грамотрицательными инфекциями и аллергией на пенициллин или цефалоспорин. Азтреонам это бета-лактамы антибиотик с

моноциклическим кольцом, который активен против грамотрицательных аэробов, не имеет активности против грамположительных или анаэробных организмов. Азтреонам следует вводить парентерально, он выводится почками в основном в неизмененном виде; поэтому дозировка должна быть скорректирована для пациентов с почечной недостаточностью. НР развиваются у 7 % пациентов и включают местные реакции, сыпь, тошноту, рвоту и диарею [18]. В Австралийское исследование Yuson C et al 2019 были включены пациенты, с 2009 по 2017 год имевшие в анамнезе немедленную аллергию на антибиотики семейства цефалоспоринов. Было проведено специфическое тестирования IgE к пенициллину, амоксициллину и цефаклору, с последующим внутрикожным тестированием и тестированием на провокацию лекарств с группой пенициллинов и цефалоспоринов. Из 564 пациентов с аллергией на бета-лактамы 90 определили цефалоспорин в качестве своего основного лекарственного средства. Пятьдесят пять (61,1%) из 90 протестированных имели в анамнезе IgE-опосредованную реакцию, из них у 24 (43,6%) была аллергия на применявшийся при лечении цефалоспорин. У 20 (83,3%) из 24 была аллергия только на используемый цефалоспорин. Из четырех оставшихся субъектов двое были сенсibilизированы к другому бета-лактаму с аналогичной боковой цепью, в то время как двое других не имели особого характера перекрестной реактивности. Основные и второстепенные детерминанты пенициллина были отрицательными для всех лиц с аллергией на цефалоспорин. Авторы исследования сделали вывод о том, что аллергия на цефалоспорины, по-видимому, не является классовым эффектом, в большинстве случаев обнаруживается аллергия только на используемый цефалоспорин. Косенсибилизация к другим цефалоспорином или пенициллинам была редкостью, а когда она имела место, то обычно соответствовала перекрестной реактивности боковых цепей [19]. Исследователи из США также отмечают, что в большинстве случаев аллергия на пенициллин не связана с клинически значимыми IgE-опосредованными реакциями после

повторного введения пенициллина. Клинически значимая IgE-опосредованная аллергия на пенициллин может быть безопасно подтверждена или опровергнута с помощью кожной пробы, если кожная проба отрицательна, перорального введения амоксициллина. В США используют кожные пробы на цефалоспорины. Использование альтернативных цефалоспоринов с различными боковыми цепями считается допустимо в случае специфической аллергии на цефалоспорины. Карбапенемы и монобактамы также безопасно используются у людей с подтвержденной аллергией на пенициллин. Определенная предсказуемая, но низкая частота побочных реакций будет иметь место при использовании всех бета-лактаменных антибиотиков как до, так и после оценки аллергии на бета-лактамы [6].

3.3 Аллергические реакции со стороны кожи

В США в ретроспективном когортном исследовании Blumenthal KG et al 2019 изучалась группа пациентов с аллергией на бета-лактаменные антибиотики. Пациенты, в основном женщины (65%), со средним возрастом 64 года, имели в анамнезе аллергию на пенициллин (96%) и в 29% на цефалоспорины. Истории аллергии на пенициллин включали нетяжелые кожные реакции (48%) и тяжелые IgE-опосредованные реакции (20%). Истории аллергии на цефалоспорины включали нетяжелые кожные реакции (17%) и тяжелые IgE-опосредованные реакции (5%) [20], таблица Б.1.

Jung I.Y. et al 2017 были изучены НР, связанные с использованием АБП у 1277 (62,8%) пациентов на основании критериев Центра мониторинга ВОЗ в Упсале (достоверно 2,2%; вероятное - 35,7%; возможно - 62,1%). У 44 (3,4%) пациентов наблюдались серьезные НР. Пенициллин вызвал 16,0%, за ними следовали цефалоспорины третьего поколения (14,9%). Наиболее частыми НР были кожные проявления (45,1%), за которыми следовали желудочно-кишечные расстройства (32,6%) [21].

Таблица Б.1 – Диагностика¹³ аллергических реакций при терапии бета-лактамами [10].

| Тип реакции | Описание | Тип иммунного ответа | Клинические проявления | Сроки появления | Маркеры ¹⁴ |
|-------------|-------------------------|----------------------|--|---------------------------------|--|
| I | IgE-опосредованные | IgE | Крапивница, анафилаксия, отек Квинке, бронхоспазм | Минуты-часы | Кожные аллергологические пробы (скарификационный, прик-тест, внутрикожные пробы) Определение специфических IgE в сыворотке крови (РАСТ, ИФА*) Триптаза сыворотки** |
| II | Цитотоксические IgG | IgG | Гемолитическая анемия, цитопении, нефропатия | Различные | Прямая и непрямая проба Кумбса |
| III | Иммуно-комплексные | IgG и комплимент | Сывороточно-подобный синдром, лекарственная лихорадка, васкулит, артралгия | Часы - недели после воздействия | СОЭ, С-реактивный белок, иммунные комплексы, антинуклеарные антитела, антигистаминовые антитела, биопсия ткани для проведения иммунофлюоресцентных исследований |
| IV | Клеточно-опосредованные | T-лимфоциты | Контактный дерматит | 2-7 дней после воздействия | Аппликационный кожный тест, тесты оценки пролиферации лимфоцитов*** |

Примечания

1 * РАСТ - радиоаллергосорбентный тест, полуколичественный метод определения IgE-антител в сыворотке крови. ИФА -иммуноферментный анализ.

2 ** Триптаза (или сериновая протеаза), высвобождаемая из тучных клеток и определяемая в крови, является единственным, доступным в настоящее время маркером для диагностики острых аллергических реакций.

3 *** Только в исследовательских целях.

¹³ Специфическая диагностика лекарственной аллергии проводится с использованием тестов *in vivo* (прик-тесты, внутрикожное тестирование, патч-тесты, провокационные тесты) и *in vitro* (определение специфических IgE к лекарственным средствам, тесты активации базофилов, реакции бласттрансформации лейкоцитов, количественное определение цитокинов и других белков, например гранзима и триптазы в периферической крови) [22].

¹⁴ Биомаркер определяют как количественно и объективно измеряемый индикатор биологического, патогенного процесса или фармакологического ответа на терапию [23].

3.4 Ампициллиновая сыпь (по механизму развития не является истинно аллергической)

Механизм АБП сыпи в большинстве случаев обусловлен транзиторным изменением иммунологической реактивности, вызванной вирусом Эпштейна–Барр, ведущей к снижению толерантности к АБТ и развитию обратимой реакции гиперчувствительности замедленного типа. Сыпь появляется на 4-5 день терапии аминопеницилинами. Экзантема не коррелирует с тяжестью течения заболевания, не причиняет неудобств пациенту и в большинстве случаев не требует какого-либо лечения и не рассматривается как фактор риска анафилактических реакций. Обычно в течение 3–5 дней она претерпевает обратное развитие и бесследно исчезает. Факт и сроки отмены АБП также не влияют на характер и длительность кожных изменений. В Израиле у детей, получавших ампициллин на фоне ИМ, сыпь была зарегистрирована в 32,9% случаев, что незначительно выше по сравнению с таковой у детей без терапии (23,1% случаев). Применение амоксициллина вызывало появлением сыпи в 29,5% случаев, что значительно реже, чем было описано ранее. У пациентов без сыпи отмечался лейкоцитоз [14]. В США проанализировали англоязычную литературу с 1946 по 2016 год, касающуюся сыпи при антибактериальном сопровождении инфекционного мононуклеоза. Чаще всего применялись ампициллин, азитромицин и амоксициллин. Исследование показало, что в 1960-х годах о сыпи сообщалось значительно чаще (55,6%, 45 и 33%), чем в 2013 г. (33 и 15%). Авторы сделали вывод о переоценке частоты возникновения сыпи при применении антибиотиков у детей с инфекционным мононуклеозом [11]. Возможно, на статистику оказала положительное влияние растущая грамотность врачебного сообщества и отказ от использования АБТ при ИМ. Характерны клиника ИМ (гепатоспленомегалия, шейный лимфаденит) и критерии Хогланда, которые включают лимфоцитоз, по крайней мере до 50%, и наличие в периферической крови не менее 10% атипичных мононуклеаров (АМ). Появление атипичных мононуклеаров имеет специфичность 92,3%. А

уровень лимфоцитов ниже $4 \times 10^9/\text{л}$ не характерен для ИМ и имеет прогностичность отрицательного результата до 99% [12], таблица Б.2.

Таблица Б.2 – Не-IgE-опосредованные аллергические и идиопатические реакции [10].

| Тип реакции | Причинно-значимые антимикробные ЛС |
|---|---|
| Гемолитическая анемия | Цефалоспорины, хлорамфеникол |
| Лейкопения, тромбоцитопения | Цефалоспорины, ко-тримоксазол, пенициллины |
| Сывороточно-подобный синдром | β -лактамы |
| Васкулит | Сульфаниламиды |
| Макулопапулезная экзантема | β -лактамы, сульфаниламиды, макролиды, фторхинолоны |
| Фиксированные лекарственные сыпи | Сульфаниламиды, тетрациклины |
| Симметричная лекарственно-индуцированная интертригинозная экзантема | β -лактамы |
| Острый генерализованный экзантематозной пустуллез | Аминопенициллины, цефалоспорины, сульфаниламиды, фторхинолоны |
| Синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) | Сульфаниламиды, ко-тримоксазол, β -лактамы |
| DRESS-синдром* | Тетрациклины, ко-тримоксазол |

Примечание – * Лекарственно-обусловленная эозинофилия с тяжелыми системными симптомами (drug- related eosinophilia with systemic symptoms — DRESS)

DRESS, критерии диагноза:

- макулопапулезная сыпь, возникающая спустя более 3 нед. после начала лечения,

- сохранение клинических симптомов после прекращения применения причинно-значимого препарата,

- лихорадка ($> 38^\circ\text{C}$),

- нарушение функции печени (АЛТ > 100 ЕД/л) или вовлечение других органов и систем,

- нарушения лейкоцитарной формулы, которые могут включать по меньшей мере один признак:

1) лейкоцитоз ($> 11 \times 10^9$ клеток/л);

2) атипичный лимфоцитоз ($> 5\%$);

- 3) эозинофилия ($> 1,5 \times 10^9$ клеток/л),
- лимфаденопатия,
- реактивация вируса герпеса 6-го типа, определяемая на 2-3 нед. после появления симптомов,
- специфических маркеров нет.

3.5 Не-IgE-опосредованные аллергические и идиопатические реакции

3.5.1 Медикаментозная иммунная гемолитическая анемия

Пенициллины при введении в больших дозах покрывают нормальные эритроциты *in vivo*, и у некоторых пациентов вырабатываются антилекарственные антитела IgG с высоким титром, развивается гемолитическая анемия. Иммунную лекарственную гемолитическую анемию вызывают цефотетан, цефтриаксон и цефотаксим [25]. Предполагаемым механизмом считается возникновение антител к АБП, при этом в случае связывания ЛС с мембранами эритроцитов может возникнуть иммунная реакция на "измененные" эритроциты с развитием гемолиза [26]. Tamma PD et al, (2017) для пациентов старческого возраста определили пороговый уровень гемоглобина < 10 г/дл, при этом, по критериям ВОЗ, анемия регистрируется при снижении концентрации гемоглобина < 120 г/л у женщин и < 130 г/л у мужчин (World Health Organization, 2011). Лейкопения (количество лейкоцитов < 4500 клеток/мкл) с уровнем ниже исходного при отсутствии кровотечения может соответствовать пороговому уровню лабораторного набора (количество лейкоцитов < 4000 клеток/мкл)¹⁵ [2]. Для обнаружения НР в виде удлинения интервала QT на ЭКГ (QTc > 440 мс у мужчин или > 460 мс у женщин при отсутствии ранее существовавших аритмий) необходимо сделать ≥ 2 исследований[2], таблица Б.3.

¹⁵ Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения: учебное пособие / Д.А.Сычев ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования». – М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2016. – 249с. ISBN 978-5-7249-2542-6

Таблица Б.3 – Аллергические реакции, индуцированные антимикробными ЛС [10]

| Группы препаратов | Виды аллергических реакций |
|-------------------|--|
| Пенициллины | Крапивница, ангионевротический отек (отек Квинке), анафилаксия, макулопапулезная сыпь, эксфолиативный дерматит, везикулярная сыпь, многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, сывороточно-подобный синдром, васкулит, цитопении |
| Цефалоспорины | Крапивница, отек Квинке, анафилаксия, макулопапулезная сыпь, многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, нарушение функции почек, токсическая нефропатия, нарушение функции печени, апластическая анемия, гемолитическая анемия |
| Сульфаниламиды | Крапивница, отек Квинке, анафилаксия, макулопапулезная сыпь, эксфолиативный дерматит, многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, аллергический миокардит, узелковый периартериит, сывороточно-подобный синдром, реакции фотосенсибилизации |
| Макролиды | Крапивница, отек Квинке, анафилаксия, легкие кожные реакции |
| Фторхинолоны | Крапивница, отек Квинке, кожный зуд, реакции фотосенсибилизации, приливы, лихорадка, озноб, узловатая эритема, анафилаксия, гиперпигментация |
| Тетрациклины | Крапивница, отек Квинке, анафилаксия, перикардит, полиартралгия, обострение системной красной волчанки, легочные инфильтраты с эозинофилией |
| Гликопептиды | Анафилаксия, лекарственная лихорадка, эозинофилия, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса—Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, васкулит |

4 Токсическая нефропатия

4.1 Факторы риска развития НР

На распределение ЛС в органах и тканях организма влияют сердечный выброс, перфузия тканей, содержание воды во внутриклеточном или внеклеточном пространстве, гидрофильность или липофильность ЛС, а также степень его связывания с белками плазмы крови [27]. Жирорастворимые антибиотики (макролиды, линезолид, рифампицин, фторхинолоны, за исключением ципрофлоксацина и левофлоксацина) характеризуются высокой степенью связывания с белками плазмы крови и большим объемом распределения. При заболеваниях печени (например, при циррозе), нарушается синтез белков-переносчиков, что может привести к попаданию в кровотоки АБТ или их метаболитов в токсических концентрациях [28]. Для

препаратов с гидрофильными свойствами (бета-лактамы, аминогликозиды, гликопептиды) характерны более низкие объемы распределения, меньшее, чем для липофильных ЛС, связывание с белками плазмы крови, а также худшее проникновение сквозь биологические мембраны. В большинстве своем они выводятся почками в неизменном виде, что потенциально создает риск нефротоксичности [29].

Основные факторы риска АБТ-нефротоксичности классифицируются на неизменяемые и изменяемые. К неизменяемым факторам риска относят возраст >65 лет, мужской пол (при кардиохирургических вмешательствах и рентгеноконтрастных процедурах фактором риска является женский пол), негроидная раса, аллергические реакции на некоторые лекарства, индивидуальные генетические особенности. Изменяемыми факторами являются ятрогенная гипоперфузия, неконтролируемая низконатриевая диета (гиповолемия), артериальная гипотензия, прием мочегонных на фоне низконатриевой диеты, прием препаратов групп ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, (иАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или их комбинации [30].

Риск у лиц пожилого возраста и женщин возникает вследствие изменения общего содержания воды в организме, которое уменьшается на фоне снижения тощей массы тела и приводит к передозировке препарата. В ряде случаев, несмотря на нормальную концентрацию креатинина в сыворотке крови, уровень СКФ низок, что создает условия для развития нефротоксичности. Снижение связывания ЛС с белками крови из-за гипоальбуминемии приводит к увеличению концентрации свободной фракции АБТ, что, особенно у лиц пожилого возраста, может привести к развитию нефропатии [31].

К группе повышенного риска также относятся пациенты со сниженным функциональным резервом почек, сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом и пожилого возраста [32].

К ассоциированным с нефропатией состояниям относятся ХБП, ОПП, сепсис, анемия, сахарный диабет (диабетическая нефропатия), артериальная гипертензия (гипертензивный нефросклероз), хроническая сердечная недостаточность, билатеральный стеноз почечных артерий, затруднение оттока мочи, снижение объема циркулирующей крови, шок, тяжелый цирроз [33]. Канальцевое повреждение АБП чаще развивается при вазоконстрикции почечных сосудов [34]. Метаболические пути, транспортные белки и переносчики ЛС различаются между популяциями пациентов в связи с наличием генетического полиморфизма. Некоторые ферменты, входящие в состав ферментной системы цитохрома P450 (CYP450), локализованной в том числе в печени и почках, имеют генетические полиморфизмы, способствующие снижению метаболизма ЛС с развитием последующего токсического действия в органах-мишенях [35].

4.2 Маркеры нефротоксичности

Острое повреждение почек (ОПП) является частым осложнением при применении антибиотиков. В случае персистирования острого повреждения почечной паренхимы возможен переход ОПП в острую или хроническую болезнь почек [36]. Выявление ОПП на ранних этапах позволяет своевременно принять меры лечения и предупреждения дальнейшего развития тяжелых осложнений, поскольку показана прямая корреляция между временем выявления ОПП и смертностью.

Согласно отечественным рекомендациям от 2020 года по острому повреждению почек в практической деятельности ОПП следует определять в соответствии с рекомендациями KDIGO как наличие, как минимум, одного из следующих критериев [37]:

- нарастание креатинина сыворотки (Scr) $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) в течение 48 ч, или – нарастание Scr $\geq 1,5$ раза от исходного, которое, как известно или предполагается, произошло в течение 7 суток,
- темп диуреза $< 0,5$ мл/кг/ч в течение 6 ч.

К сожалению, чувствительность и специфичность вышеуказанных общепринятых показателей не позволяют уловить ранние сигналы и определить механизмы острого повреждения почек. Новым маркером нарушения функции почек является Цистатин С, ингибитор цистеиновой протеазы. Определение СКФ, основанной на концентрации цистатина С позволяет более точно дозировать нефротоксичные ЛП и прогнозировать их элиминацию, чем по СКФ, рассчитанную по уровню креатинина, поскольку его концентрация не зависит от возраста, пола, мышечной массы или этнической группы [38]. Концентрация CysC в крови может повышаться при таких состояниях как: применение больших доз кортикостероидов, воспаление, сахарный диабет, гипертиреозидизм, гипербилирубинемия и ревматоидный фактор [39]. CysC в моче здоровых лиц практически не определяется и появляется при нарушении функции реабсорбции в клетках проксимальных канальцев. В настоящее время ведется активный поиск и достигнуты определенные успехи в определении биомаркеров ОПП, позволяющих определить не только возникновение на ранних этапах, но и спрогнозировать риск развития ОПП у определенного контингента, а также оценить тяжесть течения и степень восстановления почек после ОПП [40].

4.3 Механизм развития нефротоксичности

НР со стороны почек наиболее часто развиваются при применении аминогликозидов, бета-лактамов, а также трициклического гликопептида ванкомицина.

4.3.1 Аминогликозидные антибиотики

Аминогликозидные антибиотики действуют на прокариотические рибосомы, нарушая синтез белка; выделяются почками в неизменном виде. Препараты всех поколений могут оказывать нефротоксическое действие, при этом вероятность развития нежелательной реакции коррелирует с концентрацией ЛС в крови [41]. При применении аминогликозидов

поражение почек наблюдается в 10–25% случаев, что значительно чаще, чем при использовании антибиотиков других групп [42].

Нефротоксические свойства аминогликозидов реализуются через три основных механизма [43, 44]:

- прямое токсическое действие на проксимальные и дистальные канальцы нефронов (основной путь) с развитием острого некроза канальцев или Фанкони-подобного синдрома,

- снижение СКФ,

- снижение почечного кровотока.

В клетках проксимального канальца аминогликозиды поступают в лизосомы аппарата Гольджи, в эндоплазматический ретикулум, а при повышении концентрации выходят в цитозоль. Молекулярный механизм нефротоксического действия аминогликозидов связан с их проникновением в клетки проксимальных канальцев путем эндоцитоза при посредстве мегалин-кубилинового белка-переносчика, после чего они транспортируются в лизосомы. В лизосомах аминогликозидные антибиотики ингибируют лизосомальные ферменты, приводя к накоплению неферментированных макромолекул и образованию миелиновых телец – фрагментов мембран и поврежденных органелл. После разрушения лизосом происходит поражение митохондрий, приводящее к гибели клетки путем апоптоза или некроза. Кроме того, АБП подавляют ряд транспортеров в проксимальных канальцах, влияя тем самым на реабсорбцию. Так, индуцированный гентамицином синдром Фанкони, проявляется глюкозурией, гипераминоацидурией, молочной ацидурией и кетонурией. Это объясняется снижением активности GLUT (Glucose transporter) или натрий-глюкозного контранспортера SGLT (sodium / glucose cotransporter) проксимальных канальцев, при этом отмечается обратная корреляция между уменьшением уровнем транскрипции тубулярных SLC5A1 и SLC5A2 и повышением уровня глюкозы в моче [44, 45].

Нефротоксичность аминогликозидов усиливается при их совместном применении с такими ЛС, как петлевые диуретики, цефалоспорины, ванкомицин [42].

4.3.2 Бета-лактамы антибиотики

В группу бета-лактамов антибактериальных препаратов входят пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы. Нефротоксические эффекты при применении бета-лактамов антибиотиков связаны с их прямым токсическим действием на проксимальные каналы и клубочки нефронов [43]. Пенициллин и некоторые другие антибиотики в терапевтических дозах могут приводить к изменениям в клетках проксимального извитого мочевого канала, высвобождению кислых гидролаз из лизосом, некрозу клеток с дальнейшим замещением некротизированного участка фиброзной тканью. Полусинтетические пенициллины обуславливают дегенеративные изменения и набухание митохондрий. Этот процесс может не выходить за физиологические пределы, однако увеличение объема митохондриального матрикса может быть следствием открытия пор наружной митохондриальной мембраны, при этом выход в цитоплазму апоптогенных белков из межмембранного пространства может активировать митохондриальный сигнальный путь апоптоза [46].

4.3.3 Ванкомицин

Ванкомицин – представитель группы трициклических гликопептидов, фармакологическое действие которого обусловлено ингибированием биосинтеза клеточной стенки. Ванкомицин не метаболизируется в организме, выводится через почки. При нарушениях функции почек выведение ванкомицина снижается, что характерно для пожилых пациентов вследствие замедления клубочковой фильтрации. Увеличение уровня ванкомицина в крови у таких пациентов может усугублять его нефротоксическое действие, что приводит к развитию острого интерстициального нефрита и острого

некроза канальцев [43]. Концентрация ванкомицина в сыворотке характеризуется широкой межиндивидуальной вариабельностью, даже с учетом корректировки по оценке функции почек [47].

Для расчета индивидуальной дозы ванкомицина рекомендуют ТЛМ для определения минимальных равновесных концентраций и дозирование в зависимости от массы тела пациента [48].

4.4 Пути снижения нефротоксичности

При проведении антибиотикотерапии пациентов с ХБП необходимо руководствоваться тремя правилами¹⁶:

- применять ЛС с внепочечным выведением,
- проводить коррекцию доз препаратов,
- использовать терапевтический лекарственный мониторинг [49].

Поводом коррекции дозы ЛС могут быть¹⁷:

- снижение клубочковой фильтрации, нарушение секреции и реабсорбции (уменьшают выведение ЛС и их метаболитов и, соответственно, увеличивают их уровень в плазме крови),

- возросшая токсичность ЛС и/или их метаболитов при нарушении функций основных систем,

- снижение скорости элиминации вследствие нарушения метаболизма; увеличение свободной фракции ЛС в крови за счет снижения связывания с белком плазмы крови.

Современные схемы антибиотикотерапии предполагают использование приемов, способствующих минимизированию нефротоксического эффекта

- применение препарата один раз в сутки (для аминогликозидов) [50],
- применение препарата в виде короткого курса,
- поддержание должного уровня гидратации,

¹⁶ Клиническая фармакокинетика под редакцией акад. В.Г. Кукеса Геотар-Медиа 2009 с 145.

¹⁷ https://www.rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI_final.pdf

- исключение совместного назначения нескольких нефротоксичных препаратов,

- наблюдение за состоянием функции почек в процессе лечения.

Так, например, применение гентамицина с интервалом в 3 суток при курсе более двух недель позволяет снизить риск развития нефропатии с 50 до 3,9% [51].

5 Нейротоксичность

Нейротоксичность при АБТ может проявляться судорогами, признаками энцефалопатии, при отсутствии ранее существовавших неврологических состояний. Основным механизмом нейротоксичности цефалоспоринов считают их конкурентный антагонизм с гамма-аминомасляной кислотой из-за особенности химической структуры [52]. Внеплановое проведение ЭЭГ, КТ, МРТ головного мозга, консультация невролога могут служить косвенными указателями на НР. В ретроспективном австралийском исследовании (2013-2015 гг) пациентов, получавших пиперациллин, флуклоксациллин, меропенем были определены средние пороговые концентрации, выше которых токсичность становится более вероятной НР включали нейротоксичность, нефротоксичность, гепатотоксичность и колит, ассоциированный с *Clostridium*. Токсичность измеряли с использованием критериев клинической оценки и соответствующих биомаркеров сыворотки. Результаты исследования подтвердили нефро и нейротоксичность АБТ препаратов исследования и преимущество ТЛМ перед анализом дозировок. Использование бензодиазепинов защищало от нейротоксичности пациентов, которым вводили пиперациллин. Использование диуретиков было связано со значительно повышенным риском нефротоксичности пиперациллина [53].

6. Лекарственное поражение печени

Лекарственное поражение печени (ЛПП) является наиболее распространенной причиной отзыва лекарств с рынка [54]. ЛПП классифицируется как предсказуемое или непредсказуемое (идиосинкразическое). Первое, как правило, зависит от дозы, имеет короткий латентный период (дни), обусловлено прямой токсичностью препарата или его метаболита, и воспроизводим на животных моделях (передозировка парацетамола). Подавляющее большинство ЛПП является идиосинкразическим или непредсказуемым, в большинстве случаев рутинная токсикология на животных не может выявить риск последующей клинической токсичности [55], таблица Б.4.

Таблица Б.4 – Распространенные препараты, вызывающие идиосинкразическое лекарственное поражение печени, согласно исследованиям, проведенным в разных странах [58].

| Исландия | США | Испания | Великобритания |
|-------------------------|------------------------------|--|--------------------------------|
| Амоксициллин-клавуланат | Амоксициллин-клавуланат | Амоксициллин-клавуланат | Амоксициллин-клавуланат |
| Диклофенак | Изониазид | Изониазид | Диклофенак |
| Азатиоприн | Нитрофурантоин | Комбинированная противотуберкулезная терапия | Трициклические антидепрессанты |
| Инфликсимаб | Триметоприм-сульфаметоксазол | Флутамид | Макролиды |
| Нитрофурантоин | Миноциклин | Ибупрофен | Хлорпромазин |

ES. Bergmann OM. Vjörnsson HK. Kvaran RB. Olafsson S. включили данные 96 человек с диагнозом ЛПП в проспективное исследование в Исландии (с 2010 по 2011 год). Повреждение печени определяли на основании уровней аланинаминотрансферазы, которые более чем в 3 раза превышали верхнюю границу нормы, и/или уровней щелочной фосфатазы, превышающих верхнюю границу нормы более чем в 2 раза. Пациенты с отравлением ацетаминофеном были исключены. Общий годовой уровень заболеваемости ЛПП составил 19,1 (95% доверительный интервал [ДИ], 15,4-23,3) случаев на 100 000 жителей. ЛПП было вызвано одним рецептурным препаратом в 75% случаев, пищевыми добавками в 16% случаев и

несколькими агентами в 9% случаев. Наиболее часто встречающимися препаратами были амоксициллин-клавуланат (21 из 96; 22%), диклофенак (6%), азатиоприн (4%), инфликсимаб (4%) и нитрофурантоин (4%). Средняя продолжительность терапии составила 20 дней (диапазон 8-77 дней); У 26 пациентов была желтуха (27%), и 22 пациента (23%) были госпитализированы в среднем на 5 дней (диапазон 2-8 дней). Всего 35 252 пациента получали амоксициллин-клавуланат амбулаторно, ЛПП развился у 1 из 2350 (43 из 100 000; 95% ДИ 24–70). ЛПП также развился у 1 из 9480 пациентов, принимавших диклофенак (11 из 100 000; 95% ДИ, 4–24), [56]. В Великобритании передозировка парацетамола вызывает примерно 57% всех случаев ОПН, а еще 11% приходится на препараты, не содержащие парацетамол. Bernal W. Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med.* 2013;369:2525–34.

Амоксициллин-клавуланат является наиболее распространенным препаратом, вызывающим ЛПП, что подтверждается как европейскими, так и американскими исследованиями [57].

6.1 Патогенез идиосинкразического ЛПП

Патогенез идиосинкразического ЛПП остается неизвестным. Он обусловлен сложным взаимодействием между ЛС (дозой, продолжительностью терапии, печеночным метаболизмом, липофильностью) и пациентом (например, возрастом, полом, генетическими полиморфизмами, фоновыми заболеваниями). Лекарство может образовывать реактивный метаболит, который вызывает ЛПП, или может образовывать ковалентные соединения с тканевыми белками, с последующим иммунным ответом и ЛПП. Гепатоцеллюлярный ЛПП характеризуется уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ) в ≥ 3 раз выше верхней границы нормы (ВГН) и соотношением АЛТ/щелочной фосфатазы (ЩФ) в ≥ 5 раз выше ВГН; холестатический ЛПП с уровнем ЩФ, превышающим ВГН в 2 раза, и соотношением АЛТ/ЩФ, превышающим ВГН в 2 раза; и смешанный ЛПП с

АЛТ ≥ 3 раза выше ВГН, ЩФ ≥ 2 раза ВГН и отношением АЛТ/ЩФ < 5 , но > 2 раза ВГН. Амоксициллин-клавуланат обычно приводит к холестатическому повреждению, реже вызывает ОПН [59].

Идиосинкразический ЛПП может быть иммуноопосредованный (аллергический) или неиммуноопосредованный (неаллергический). При иммуноопосредованных реакциях латентный период короче (1–6 недель), идиосинкразические реакции могут характеризоваться наличием лихорадки, сыпи, эозинофилии, аутоантител (таких как антинуклеарные и антигладкомышечные антитела) и синдрома Стивенса-Джонсона. Эти признаки отсутствуют при неиммуноопосредованных НР, имеющих более длительный латентный период (от 1 месяца до 1 года) [60].

6.2 Факторы риска

6.2.1 Пол и возраст

Потенциальные причины повышенной восприимчивости женщин к ЛПП включают различия в различных аспектах фармакокинетики или фармакодинамики лекарств; гормональные эффекты или взаимодействия с иммуномодулирующими агентами или сигнальными молекулами; и различия в неблагоприятном ответе иммунной системы на некоторые лекарственные средства, реакционноспособные метаболиты. [61]. У женщин раньше развивается дебют заболевания, у них чаще развивается гепатоцеллюлярный ЛПП. Мужчины, как правило, старше и у них формируется холестатический ЛПП [57]. По данным исследования, проведенного в Исландии, у пожилых пациентов заболеваемость ЛПП увеличивается почти в три раза, что связано с увеличением частоты назначений лекарств в этой группе.

6.2.2 Дозы и длительность терапии

Более высокие дозы препарата и более длительная терапия также влияют на неблагоприятные исходы [62].

6.2.3 Прогноз

Предсказать развитие ОПН при идиосинкразическом ЛПП сложно. В конце 1960-х Human Zimmerman, пионер современной гепатотоксикологии, обосновал так называемый закон Хи (Ну), гласящий, что сочетание желтухи и медикаментозного повреждения гепатоцеллюлярной ткани было связано с летальностью от 10–50% от печеночной недостаточности (до проведения трансплантации печени) при условии, что другие причины повышения уровня билирубина были исключены (гемолиз, синдром Жильбера и холестаза). применение закона Хи (Ну) обеспечивает специфичность только 44–67% и чувствительность 83–90%. В попытке улучшить этот показатель испанские исследователи разработали комбинированный показатель для прогнозирования ОПН: АСТ $\geq 17,3$ раза выше ВГН; общий билирубин $\geq 6,6$ раза выше ВГН; и АСТ:АЛТ $\geq 1,5$ раза выше ВГН. Эти критерии способны определить прогрессирование ОПН со специфичностью 82% и чувствительностью 80%. [63].

ЛПП является диагнозом исключения, и существует острая необходимость в разработке специфических диагностических биомаркеров. Противомикробные препараты остаются наиболее распространенной причиной идиосинкразического ЛПП. Гепатоцеллюлярный ЛПП с большей вероятностью прогрессирует до ОПН по сравнению с холестатическим или смешанным ЛПП. Лечение ЛПП симптоматическое с быстрым прекращением приема препарата-виновника и ранним направлением на трансплантацию печени при развитии ОПН, особенно у пациентов с идиосинкразическим ЛПП [64].

7 Колит ассоциированный с *Clostridium difficile*

Клинические признаки и симптомы, соответствующие инфекции *C. difficile*, с положительным результатом ПЦР-теста на *C. difficile* и отсутствием применения слабительных. Диагноз диарея, не ассоциированная с *Clostridium difficile* (> 3 раз жидкий стул в день, связанный с приемом антибиотиков и зарегистрированный в медицинской карте как «диарея», при

отсутствии слабительного или ранее существовавшего энтерита) может являться ассоциированной, но лабораторно не подтвержденный [2].

8 Подача спонтанных сообщений

За несообщение или сокрытие информации, предусмотренной частью 3 статьи 64 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ, должностные лица, которым эта информация стала известна по роду их профессиональной деятельности, несут уголовную и административную ответственность. В медицинской организации должен быть сотрудник, уполномоченный по фармаконадзору, которому врачи обязаны сообщать о любом случае, когда возникает подозрение на НР или недостаточную терапевтическую эффективность лекарственного средства. СС позволяет установить связь между назначением ЛП и развитием НР, оценить условия и сроки развития НР, принятые меры по ее купированию и исход случая, провести статистический анализ по производителям ЛП, формам выпуска, отследить определенную серию ЛП.

Ответственный за работу с НР в медицинской организации обязан действовать в соответствии с информационными письмами и методическими рекомендациями Росздравнадзора совместно со специалистами в области фармаконадзора организации (заместитель главного врача, клинический фармаколог) [65]. СС должно направляться не позднее 15 календарных дней (СС о серьезных НР - 3 дня) с момента информирования о НР ответственному в медицинской организации. Для оценки степени достоверности рекомендуется использовать классификацию и критерии, разработанные ВОЗ¹⁸. Согласно этой классификации, выделяют 6 степеней достоверности связи, таблица Б.5.

Таблица Б.5 – Классификация степеней достоверности причинно-

¹⁸ Методические рекомендации по осуществлению Управлениями Росздравнадзора мониторинга безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации от 16.01.2012

следственной связи лекарственный препарат – нежелательная реакция

| Степень достоверности причинно-следственной связи | Характеристика |
|---|---|
| Определенная | Клинические проявления НР, нарушения лабораторных показателей возникают в период приема препарата, не могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов. Проявления НР регрессируют после отмены лекарства и возникают вновь при повторном назначении препарата |
| Вероятная | Клинические проявления НР, нарушения лабораторных показателей связаны по времени с приемом лекарства, вряд ли имеют отношение к сопутствующим заболеваниям или другим факторам, и которые регрессируют с отменой препарата. Ответная реакция на повторное назначение препарата неизвестна |
| Возможная | Клинические проявления НР, изменения лабораторных показателей связаны по времени с приемом препарата, но их можно объяснить наличием сопутствующих заболеваний или приемом других лекарств и влиянием химических соединений. Информация о реакции на отмену лекарства неясная |
| Сомнительная | Клинические проявления НР, изменения лабораторных показателей возникают при отсутствии четкой временной связи с приемом лекарства; присутствуют другие факторы (лекарства, заболевания, химические вещества), которые могут быть причиной их возникновения |
| Условная | Клинические проявления НР, нарушения лабораторных показателей, отнесенные к НР, трудно оценивать. Необходимы дополнительные данные для оценки, или же эти данные в настоящее время анализируются |
| Неклассифицируемая | Сообщения о подозреваемой НР нельзя оценить, так как нет достаточной информации, или же она противоречива |

Врач вносит полученный результат в нужное поле извещения о НР, определяя степень достоверности причинно-следственной связи ЛП – НР, например, «определенная» (Приложение Б.1). Используя метод оценки достоверности связи между ЛП и НР, врач должен ответить на вопросы, а затем подсчитать сумму баллов с учетом знака «+» или «-». Девять и более баллов соответствует определенной степени достоверности. Оценку достоверности связи между ЛС и НР проводят с использованием шкалы Нارانжо¹⁹ таблица Б.6.

¹⁹ Методические рекомендации по осуществлению Управлениями Росздравнадзора по субъектам Российской Федерации государственной функции по мониторингу безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации. Утв. Росздравнадзором 12.01.2012.

Таблица Б.6 – Алгоритм Наранжо для оценки причинно-следственной связи лекарственный препарат – нежелательная реакция

| № п/п | Вопросы | Да | Нет | Неизвестно |
|-------|--|----|-----|------------|
| 1 | Были ли ранее достоверные сообщения об этой НПР? | +1 | 0 | 0 |
| 2 | НПР возникла после введения (приема) подозреваемого лекарства? | +2 | -1 | 0 |
| 3 | Улучшилось ли состояние больного (проявления НПР) после прекращения приема препарата или после введения специфического антидота? | +1 | 0 | 0 |
| 4 | Возобновилась ли НПР после повторного введения препарата? | +2 | -1 | 0 |
| 5 | Есть ли еще причины (кроме подозреваемого лекарства), которые могли вызвать НПР? | -1 | +2 | 0 |
| 6 | Было ли лекарство обнаружено в крови (или других жидкостях) в концентрациях, известных как токсические? | +1 | 0 | 0 |
| 7 | Была ли НПР более тяжелой после увеличения дозы и менее тяжелой после ее уменьшения? | +1 | 0 | 0 |
| 8 | Отмечал ли больной аналогичную реакцию на то же или подобное лекарство при прежних его приемах? | +1 | 0 | 0 |
| 9 | Была ли НПР подтверждена объективно? | +1 | 0 | 0 |
| 10 | Отмечалось ли повторение НПР после назначения плацебо? | -1 | +1 | 0 |

Категории степеней достоверности взаимосвязи ЛП – НР по шкале Наранжо в результате ответа на 10 вопросов:

- определенная – 9 и более баллов,
- вероятная – 5–8 баллов,
- возможная – 1–4 балла,
- сомнительная – 0 и менее баллов.

Допускается применение других методов определения степени достоверности²⁰

²⁰ Хубиева МЮ, Юргель ЕН, Лепяхин ВК и др. Определение степени достоверности причинно-следственной связи «Неблагоприятная побочная реакция – лекарственное средство». Методические рекомендации. М; 2008.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НР АБП продолжают изучаться, сложность их исследования связана с химической природой препаратов и различиями в патогенезе поражения разных органов разными классами ЛС. Наиболее тяжелые повреждения отмечаются при применении аминогликозидов, бета-лактамов, ванкомицина. Факторами риска развития патологии на фоне применения АБП являются индивидуальные особенности пациента (пол, возраст, масса тела, генетическая предрасположенность к поражению, аллергические реакции в анамнезе), а также наличие заболеваний или состояний, (фоновые болезни почек, сахарный диабет, гиповолемия), прием иАПФ, БРА, НПВП или их комбинации.

Безопасность антибиотикотерапии можно повысить путем более широкого использования существующих и разработки новых маркеров НР, а также ряда приемов коррекции дозирования в соответствии с состоянием пациентов. Подача спонтанных сообщений и проведение пострегистрационных клинических исследований необходимы для предотвращения развития НР.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. ВОЗ. Эпиднадзор за устойчивостью к противомикробным препаратам в Центральной Азии и Европе/ CAESAR. Практическое пособие. - URL: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0013/430132/WHO-CAESAR-manual-2019-RUS.pdf (дата обращения: 16.06.2021).
2. Tamma P.D., Avdic E., Li D.X., Dzintars K, Cosgrove S.E. Association of Adverse Events With Antibiotic Use in Hospitalized Patients. // JAMA Intern Med. 2017. Vol. 177. №. 9. P. 1308-1315.
3. Kokado R, Hagiya H, Koyama T, et al. Antibiotic-associated adverse drug events at a Japanese academic hospital. // J Infect Chemother. 2019. 25(5):P. 392-395.
4. Tomono K. Association of Adverse Drug Events with Broad-spectrum Antibiotic Use in Hospitalized Patients: A Single-center Study. // Intern Med. 2019. 15; 58(18). P. 2621-2625.
5. Кузьмина А.В., Поливанов В.А., Асецкая И.Л., Зырянов С.К. Вопросы безопасности при использовании антибактериальных препаратов в клинической практике. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2015. 17(2). С. 146–56.
6. Masy E. Penicillin and beta-lactam allergy: epidemiology and diagnosis. // Curr Allergy Asthma Rep. 2014. 14(11). P. 476.
7. Солодухина О.А., Верлан Н.В., Кочкина Е.О., Рожкова Н.Ю. Данные мониторинга безопасности антибактериальных препаратов в клинической практике // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. 2018. Т. 8, № 2. С. 117–124.
8. Farnam K., Chang C., Teuber S., Gershwin M.E. Nonallergic drug hypersensitivity reactions. Int Arch Allergy Immunol 2012. 159(4). P. 327–345.
9. Oussalah A, Mayorga C, Blanca M, et al. Task force “Genetic predictors of drug hypersensitivity” of the European Network on Drug Allergy (ENDA) of EAACI. Genetic variants associated with drugs-induced immediate hypersensitivity reactions: a PRISMA-compliant systematic review. Allergy 2015.
10. Козлов С.Н., Козлов Р.С. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2017. 400 с.

11. Thompson D.F., Ramos C.L. Antibiotic-Induced Rash in Patients With Infectious Mononucleosis. // *Ann Pharmacother.* 2017. 51(2). P. 154–162.
12. Полякова А.С., Бакрадзе М.Д., Дживанширян Г.В., Таточенко В.К. Современное представление об Эпштейна–Барр вирусной инфекции. // *Фарматека.* 2019. 26(10). С. 27–34.
13. Gomes E.R., Brockow K, Kuyucu S, et al.; ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2016. 71(2). P. 149–161.
14. Shiohara T, Kano Y. A complex interaction between drug allergy and viral infection. // *Clin Rev Allergy Immunol* 2007. 33(1). P. 124–133.
15. Guglielmi L, Fontaine C, Gougat C, et al. IL-10 promoter and IL4-Ralpha gene SNPs are associated with immediate beta-lactam allergy in atopic women. // *Allergy* 2006. 61(8). P. 921–927.
16. Dickson S.D, Salazar K.C. Diagnosis and management of immediate hypersensitivity reactions to cephalosporins. // *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013. 45(1). P. 131-142.
17. Henry R. (2019) Etymologia: Carbapenem. *Emerg. Infect. Dis.*, 25. Epub Ahead of Print. Available at: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/25/7/et-2507_article.
18. Henry S.A. Overall clinical experience with aztreonam in the treatment of intraabdominal infections. // *Rev Infect Dis.* 1985.7 Suppl 4. P. 729-733.
19. Yuson C, Kumar K, Le A, et al. Immediate cephalosporin allergy. // *Intern Med J.* 2019. 49(8). P. 985-993.
20. Blumenthal K.G., Li Y, Hsu J.T., et al. Outcomes from an inpatient beta-lactam allergy guideline across a large US health system. // *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2019. 40(5). P. 528-535.
21. Jung I.Y., Kim J.J., Lee S.J. et al. Antibiotic-related adverse drug reactions at a Tertiary Care Hospital in South Korea // *Biomed Res Int.* 2017.
22. Eliseeva T.I., Balabolkin I.I. Drug Allergic Reactions: Current Views (Review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2016. 8(1). P. 159.

23. Schunk S.J., Zarbock A, Meersch M, et al. Association between urinary dickkopf-3, acute kidney injury, and subsequent loss of kidney function in patients undergoing cardiac surgery: an observational cohort study. // *Lancet*. 2019. 394(10197). P. 488-496.
24. Chovel-Sella A., Ben Tov A., Lahav E., et al. Incidence of rash after amoxicillin treatment in children with infectious mononucleosis. // *Pediatr*. 2013. 131(5). P. e1424–27.
25. Salama A, Gottsche B, Schleiffer T, Mueller-Eckhardt C. ‘Immune complex’ mediated intravascular hemolysis due to IgM cephalosporin-dependent antibody. // *Transfusion* 1987. 27. P. 460-463.
26. Arndt P.A., Leger R.M., Garratty G. Serologic characteristics of ceftriaxone antibodies in 25 patients with drug-induced immune hemolytic anemia. *Transfusion* 2012; 52:602-12.9. Garratty, G. Immune hemolytic anemia caused by drugs. // *Expert Opinion on Drug Safety*. 2012. 11(4). P. 635–642.
27. Бакиров А.Б., Калимуллина Д.Х., Аллабердина Д.У. и др. // *Лекарственные поражения почек*. Уфа, 2016. 78.
28. Андреев Д.А., Аникин Г.С., Архипов В.В. и др. // *Клиническая фармакология и фармакотерапия*. Москва, 2020. 880 с.
29. Рыбицкий З. Антибиотикотерапия в проблематике госпитальных инфекций. Люблин 2014. 350 С.
30. Sales G.T.M., Foresto R.D. Drug-induced nephrotoxicity. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2020. 13. 66Suppl 1(Suppl 1). P. s82-s90.
31. Jerkic M, Vojvodic S, Lopez-Novoa J.M.: The mechanism of increased renal susceptibility to toxic substances in the elderly. Part I. The role of increased vasoconstriction. *Int Urol* 2001. 32(4). P. 539-547.
32. Perazella M.A. Renal vulnerability to drug toxicity. // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2009. 4. P. 1275–1283.
33. Осипенко М.Ф., Волошина Н.Б., Шайде Н.Л. Патология почек при циррозе печени // *Эффективная фармакотерапия*. 2020. Т. 16. № 1. С. 58–61.
34. Evenepoel P. Acute toxic renal failure. // *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2004. 18(1). P. 37-52.

35. Aleksa K, Matsell D, Krausz K, et al. Cytochrome P450 3A and 2B6 in the developing kidney: implications for ifosfamide nephrotoxicity. // *Pediatr Nephrol.* 2005. 20(7). P. 872-885.
36. Mody H, Ramakrishnan V, Chaar M, Lezeau J, Rump A, Taha K, Lesko L, Ait-Oudhia S. A Review on Drug-Induced Nephrotoxicity: Pathophysiological Mechanisms, Drug Classes, Clinical Management, and Recent Advances in Mathematical Modeling and Simulation Approaches // *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2020. Vol. 9. No 8. P. 896–909.
37. Клинические рекомендации. Острое повреждение почек (ОПП). Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: N17. Возрастная группа: Взрослые. Год утверждения: 2020 (пересмотр каждые 3 года). 142 с.
38. Barreto E.F., Rule A.D., Murad M.H., et al. Prediction of the Renal Elimination of Drugs With Cystatin C vs Creatinine: A Systematic Review // *Mayo Clin Proc.* 2019. Vol. 94. № 3. P. 500–514.
39. Bokenkamp A., van Wijk J.A., Lentze M.J., Stoffel-Wagner B. Effect of corticosteroid therapy on serum cystatin C and beta2-microglobulin concentrations // *Clin Chem.* 2002. Vol. 48. №. 7. P. 1123–1126.
40. Ostermann M, Zarbock A, Goldstein S, et al. Recommendations on Acute Kidney Injury Biomarkers From the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference: A Consensus Statement. *JAMA Netw Open.* 2020. Oct 1. 3(10). P. e2019209.
41. Бушма К.М., Спас В.В., Шапель И.А., Герасимчик П.А., Григорук А.В. К вопросу о нефротоксичности аминогликозидов. // *Новости хирургии.* 2009. 1(17). P. 157–62.
42. Wargo K.A., Edwards J.D. Aminoglycoside-Induced Nephrotoxicity. // *Journal of Pharmacy Practice.* 2014. 27(6). P. 573–577.
43. Morales-Alvarez M.C. Nephrotoxicity of Antimicrobials and Antibiotics. // *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2020. 27(1). P. 31–37.
44. Lopez–Novoa J.M., Quiros Y, Vicente L, Morales A.I., Lopez-Hernandezl F.J. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. // *Kidney Int.* 2011. 79(1). P. 33–45.

45. Xu E.Y., Perlina A, Vu H, et al. Integrated pathway analysis of rat urine metabolic profiles and kidney transcriptomic profiles to elucidate the systems toxicology of model nephrotoxicants. // *Chem Res Toxicol*. 2008. 21(8). P. 1548-1561.
46. Kwiatkowska E, Domański L, Dzieziejko V, et al. The Mechanism of Drug Nephrotoxicity and the Methods for Preventing Kidney Damage. // *Int J Mol Sci*. 2021. 22(11). P. 6109.
47. Murphy JE, Gillespie DE, Bateman CV. Predictability of vancomycin trough concentrations using seven approaches for estimating pharmacokinetic parameters. // *Am. J. Health Syst. Pharm*. 2006. 63. P. 2365–2370.
48. Van Driest S.L., McGregor T.L., Velez Edwards D.R., et al. Genome-Wide Association Study of Serum Creatinine Levels during Vancomycin Therapy. // *PLoS One*. 2015. 10(6). P. e0127791.
49. Streetman D.S., Nafziger A.N., Destache C.J., Bertino A.S. Individualized pharmacokinetic monitoring results in less aminoglycoside-associated nephrotoxicity and fewer associated costs. // *Pharmacotherapy*. 2001. 21(4). P. 443–451.
50. Olsen K.M., Rudis M.I., Rebeck J.A., et al. Effect of once-daily dosing vs. multiple daily dosing of tobramycin on enzyme markers of nephrotoxicity. // *Crit Care Med*. 2004. 32(8). P. 1678-1682.
51. Paterson D.L., Robson J.M., Wagener M.M. Risk factors for toxicity in elderly patients given aminoglycosides once daily. // *J Gen Intern Med*. 1998. 13(11). P. 735-739.
52. Payne L.E., Gagnon D.J., Riker R.R., et al. Cefepime-induced neurotoxicity: a systematic review. // *Crit Care*. 2017. 21(1). P. 276.
53. Imani S, Buscher H, Marriott D, Gentili S, Sandaradura I. Too much of a good thing: a retrospective study of β -lactam concentration-toxicity relationships. // *J Antimicrob Chemother*. 2017. Oct 1;72(10). P. 2891-2897.
54. Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. // *Nat Rev Drug Discov*. 2005. №4. P. 489–499.
55. Verma S, Kaplowitz N. Diagnosis, management and prevention of drug-induced liver injury. *Gut*. 2009. 58. P. 1555–1564.

56. Björnsson E.S., Bergmann O.M., Björnsson H.K., Kvaran R.B., Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. // *Gastroenterology*. 2013. 144ю P. 1419–1425.
57. Bernal W. Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med*. 2013;369:2525–34.
58. Chalasani N. Bonkovsky H.L., Fontana R, Lee W, et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN prospective study. // *Gastroenterology*. 2015. 148. P. 1340–1352.
59. Katarey D, Verma S. Drug-induced liver injury. // *Clin Med (Lond)*. 2016. 16(Suppl 6). P. s104-s109.
60. Beraldo D.O., Melo J.F., Bonfim A.V. et al. Acute cholestatic hepatitis caused by amoxicillin/clavulanate. // *World J Gastroenterol*. 2013. 19. P. 8789–8792.
61. Sakaan S.A., Twilla J.D., Usery J.B., Winton J.C., Self T.H. Nitrofurantoin-induced hepatotoxicity: a rare yet serious complication. // *South Med J*. 2014. 107. P. 107–113.
62. Amacher D.E. Female gender as a susceptibility factor for drug-induced liver injury. // *Hum Exp Toxicol*. 2014. 33. P. 928–939.
63. Lammert C. Einarsson S. Saha C, Niklasson A, Bjornsson E, Chalasani N. Relationship between daily dose of oral medications and idiosyncratic drug-induced liver injury: search for signals. // *Hepatology*. 2008. 47. P. 2003–2009.
64. Robles-Diaz M, Lucena M.I., Kaplowitz N, et al. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. // *Gastroenterology*. 2014. 147. P. 109–118.
65. Guideline Panel: Chair: Panel members; EASL Governing Board representative: EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. // *J Hepatol*. 2019. 70(6). P. 1222-1261.
66. Глаголев С.В., Горелов К.В., Чижова Д.А. Развитие системы фармаконадзора в Российской Федерации. // *Вестник Росздравнадзора*. 2019. (2). С. 72-77.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б.1



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ИЗВЕЩЕНИЕ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ИЛИ ОТСУТСТВИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Первичное Дополнительная информация к сообщению № _____ от _____

| | | | | | | | |
|--|--------------------------------|---------------|----------------|------------------------|------------------------|--|-----------|
| Данные пациента | | | | | | | |
| Инициалы пациента (код пациента)* _____ | | | | | | Пол <input type="checkbox"/> М <input type="checkbox"/> Ж Вес _____ кг | |
| Возраст _____ Беременность <input type="checkbox"/> , срок _____ недель | | | | | | | |
| Аллергия <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Есть, на _____ | | | | | | | |
| Лечение <input type="checkbox"/> амбулаторное <input type="checkbox"/> стационарное <input type="checkbox"/> самолечение | | | | | | | |
| Лекарственные средства, предположительно вызвавшие НР | | | | | | | |
| | Наименование ЛС (торговое)* | Производитель | Номер серии | Доза, путь введения | Дата начала терапии | Дата окончания терапии | Показание |
| 1 | | | | | | | |
| 2 | | | | | | | |
| 3 | | | | | | | |
| Нежелательная реакция | | | | | | Дата начала НР _____ | |
| Описание реакции* (укажите все детали, включая данные лабораторных исследований) | | | | | | Критерии серьезности НР: | |
| | | | | | | <input type="checkbox"/> Смерть | |
| | | | | | | <input type="checkbox"/> Угроза жизни | |
| | | | | | | <input type="checkbox"/> Госпитализация или ее продление | |
| | | | | | | <input type="checkbox"/> Инвалидность | |
| Дата разрешения НР _____ | | | | | | <input type="checkbox"/> Врожденные аномалии | |
| | | | | | | <input type="checkbox"/> Клинически значимое событие | |
| | | | | | | <input type="checkbox"/> Не применимо | |
| Предпринятые меры | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Без лечения <input type="checkbox"/> Отмена подозреваемого ЛС <input type="checkbox"/> Снижение дозы ЛС | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Немедикаментозная терапия (в т.ч. хирургическое вмешательство) | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Лекарственная терапия _____ | | | | | | | |
| Исход | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Выздоровление без последствий <input type="checkbox"/> Улучшение состояние <input type="checkbox"/> Состояние без изменений | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Выздоровление с последствиями (указать) _____ | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Смерть <input type="checkbox"/> Неизвестно <input type="checkbox"/> Не применимо | | | | | | | |

| | | | | | | | |
|--|-------------------------------|---------------|----------------|------------------------|------------------------|------------------------------|-----------|
| Сопровождалась ли отмена ЛС исчезновением НР? <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> ЛС не отменялось <input type="checkbox"/> Не применимо | | | | | | | |
| Назначалось ли лекарство повторно? <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да Результат _____ <input type="checkbox"/> Не применимо | | | | | | | |
| Другие лекарственные средства, принимаемые в течение последних 3 месяцев, включая ЛС принимаемые пациентом самостоятельно (по собственному желанию) | | | | | | | |
| | Наименование ЛС (торговое) | Производитель | Номер серии | Доза, путь введения | Дата начала терапии | Дата окончания терапии | Показание |
| 1 | | | | | | | |
| 2 | | | | | | | |
| 3 | | | | | | | |
| 4 | | | | | | | |
| 5 | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| Данные сообщающего лица | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Врач <input type="checkbox"/> Другой специалист системы здравоохранения <input type="checkbox"/> Пациент <input type="checkbox"/> Иной | | | | | | | |
| Контактный телефон/e-mail:* _____ | | | | | | | |
| Ф.И.О _____ | | | | | | | |
| Должность и место работы _____ | | | | | | | |
| Дата сообщения _____ | | | | | | | |
| | | | | | | | |

* поле обязательно к заполнению

Сообщение может быть отправлено:

e-mail: npr@roszdravnadzor.gov.ru,

он-лайн на сайте: external.roszdravnadzor.ru

почтовый адрес: 109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1.