

Межрегиональная ассоциация  
по клинической микробиологии  
и антимикробной химиотерапии  
Научно-исследовательский  
институт антимикробной  
химиотерапии  
ГОУ ВПО «СГМА Росздрава»

## Учредитель:

Межрегиональная ассоциация  
по клинической микробиологии  
и антимикробной химиотерапии

## Издатель:

ООО «Издательский дом «М-Вести»  
www.m-vesti.ru

Журнал зарегистрирован  
Комитетом РФ по печати  
30.09.1999 г. (№ 019273)  
Тираж 2500 экз.

## Подписные индексы:

По каталогу «Газеты. Журналы»  
на 1-е полугодие 2007 г.  
агентства «Роспечать»:  
82125 – для индивид. подписчиков;  
82126 – для организаций.

## Адрес для корреспонденции:

125284, г. Москва, а/я 74.  
Тел./факс: (495)263-5372,  
946-0716

## Адрес электронной почты:

cmac@antibiotic.ru

## Электронная версия журнала:

www.antibiotic.ru/cmac

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

Присланные в редакцию статьи проходят  
рецензирование

Мнение редакции может не совпадать  
с точкой зрения авторов публикуемых  
материалов

Ответственность за достоверность реклам-  
ных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал  
обязательна

© Клиническая микробиология  
и антимикробная химиотерапия

## Содержание

### Методические рекомендации

К.В. Шпынев, О.И. Кречикова, В.А. Кречиков, Р.С. Козлов –  
*Streptococcus ruodenes*: характеристика микроорганизма,  
выделение, идентификация и определение чувствительности  
к антибактериальным препаратам. . . . . 104

### Антимикробные препараты

Принципы присвоения международных непатентованных  
наименований (МНН) биологическим и биотехнологическим  
препаратам . . . . . 121

Д.В. Галкин – Карбапенемы через 20 лет после открытия:  
современные микробиологические и клинические аспекты. . . . . 133

Н.Н. Климко, Л.А. Пестова, А.С. Колбин, Б.В. Афанасьев,  
Э.Г. Бойченко, Н.И. Зубаровская, И.С. Зюзгин, А.В. Иванюк,  
И.Е. Карягин, И.В. Карабельская, О.Д. Захаров, В.Б. Ларионова,  
Е.В. Скоробогатова, М.А. Масчан, Ю.А. Алексеева, О.П. Скаморина –  
Эффективность и безопасность применения каспофунгина  
при инвазивном аспергиллезе у гематологических больных. . . . . 153

### Фармакоэпидемиология

Е.А. Стриженок, И.В. Гудков, Л.С. Страчунский – Применение  
лекарственных средств при беременности: результаты  
многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. . . . 162

### Фармакоэкономика

Е.Я. Страчунская – Фармакоэкономика хронического  
патологического процесса. . . . . 176

### Опыт работы

Л.Г. Боронина, С.М. Блинова – Антибиотикорезистентность штаммов  
*H. influenzae*, выделенных в Екатеринбурге в 2000–2005 гг.  
у детей с инфекцией различной локализации . . . . . 187

### Информация

Список конференций . . . . . 193

Правила для авторов . . . . . 195

Главный редактор:  
А.И. Синопальников Москва

Исполнительный директор:  
Г.Г. Пискунов Москва

Зам главного редактора:  
А.В. Дехнич Смоленск

Ответственный секретарь:  
А.В. Веселов Смоленск

Редакционная коллегия:

Г.Е. Афиногенов С.-Петербург  
А.А. Визель Казань  
Н.А. Ефименко Москва  
М.Н. Зубков Москва  
Л.К. Катосова Москва  
Н.Н. Клишко С.-Петербург  
Р.С. Козлов Смоленск  
Ю.В. Лобзин С.-Петербург  
В.В. Малеев Москва  
В.А. Насонова Москва  
Э.А. Ортенберг Тюмень  
В.И. Петров Волгоград  
В.В. Покровский Москва  
М.Н. Преображенская Москва  
В.А. Руднов Екатеринбург  
А.М. Савичева С.-Петербург  
С.В. Сидоренко Москва  
И.С. Тартаковский Москва  
А.А. Тотолян С.-Петербург  
А.А. Фирсов Москва  
Г.Я. Ценева С.-Петербург  
С.Б. Якушин Смоленск

Международный редакционный совет:

П. Аппельбаум Херши, США  
Дж. Бартлетт Балтимор, США  
И. Березняков Харьков, Украина  
Х. Гаррау Барселона, Испания  
Н. Дои Ниигата, Япония  
Ж. Занель Манитоба, Канада  
Э. Каплан Миннеаполис, США  
Д. Корналия Верона, Италия  
С. Леви Бостон, США  
Д. Ливермор Лондон, Великобритания  
Т. Мацеи Флоренция, Италия  
Т. Мацумото Китакуши, Япония  
К. Набер Штраубинг, Германия  
К. Норд Гудинге, Швеция  
А. Родлоф Лейпциг, Германия  
Э. Рубинштейн Манитоба, Канада

Редактор номера:  
С.М. Кузнецова Москва

Editor-in-Chief:  
A.I. Sinopalnikov Moscow

Production Manager:  
G.G. Piskunov Moscow

Deputy Editor-in-Chief:  
A.V. Dekhnich Smolensk

Editorial Manager:  
A.V. Veselov Smolensk

Editorial Board:

G.E. Afinogenov St.-Petersburg  
A.A. Vizel Kazan  
N.A. Efimenko Moscow  
M.N. Zubkov Moscow  
L.K. Katosova Moscow  
N.N. Klimko St.-Petersburg  
R.S. Kozlov Smolensk  
Ju.V. Lobzin St.-Petersburg  
V.V. Maleev Moscow  
V.A. Nasonova Moscow  
E.A. Ortenberg Tjumen  
V.I. Petrov Volgograd  
V.V. Pokrovskiy Moscow  
M.N. Preobrazhenskaya Moscow  
V.A. Rudnov Ekaterinburg  
A.M. Savicheva St.-Petersburg  
S.V. Sidorenko Moscow  
I.S. Tartakovski Moscow  
A.A. Totoljan St.-Petersburg  
A.A. Firsov Moscow  
G.Ya. Tseneva St.-Petersburg  
S.B. Yakushin Smolensk

International Advisory Board:

P. Appelbaum Hershey, USA  
J. Bartlett Baltimore, USA  
I. Bereznyakov Kharkov, Ukraine  
J. Garrau Barcelona, Spain  
N. Doi Niigata, Japan  
G. Zhanel Manitoba, Canada  
E. Kaplan Minneapolis, USA  
G. Cornaglia Verona, Italy  
S. Levy Boston, USA  
D. Livermore London, UK  
T. Mazzei Florence, Italy  
T. Matsumoto Kitakyushu, Japan  
K. Naber Straubing, Germany  
C. Nord Huddinge, Sweden  
A. Rodloff Leipzig, Germany  
E. Rubinstein Manitoba, Canada

Editor of Issue:  
S.M. Kuznetsova Moscow

ISSN 1684-4386

**C**linical  
**M**icrobiology and  
**A**ntimicrobial  
**C**hemotherapy

**2007, Vol. 9, No 2**

Journal of:  
Interregional Association for Clinical  
Microbiology and Antimicrobial  
Chemotherapy  
Institute of Antimicrobial  
Chemotherapy

Publisher:  
«Ltd. Publishing House «M-Vesti»  
www.m-vesti.ru

Journal is registered by  
Russian Committee  
on Press and Mass Media  
30 September 1999 (No 019273)  
Print run 2,500

Corresponding Address:  
Journal «Clinical Microbiology  
and Antimicrobial Chemotherapy»,  
125284, Moscow, Russia, PO Box 74  
Tel./Fax: +7 495 263-5372  
Email: cmac@antibiotic.ru

Internet address:  
www.antibiotic.ru/cmac

Peer reviewed

Opinions expressed do not necessarily  
reflect the views of the Editorial Board

The publisher and the Interregional  
Association for Clinical Microbiology and  
Antimicrobial Chemotherapy disclaim  
any responsibility for reliability  
of advertisements

All rights reserved

Proper citation is required

# Contents

## Guideline

K.V. Shpynev, O.I. Kretchikova, V.A. Kretchikov, R.S. Kozlov –  
*Streptococcus pyogenes*: Characteristics of the Pathogen, Isolation,  
Identification and Susceptibility Testing ..... 104

## Antimicrobials

International Nonproprietary Names (INN) for Biological  
and Biotechnological Substances ..... 121

D.V. Galkin – A 20-Year History of Carbapenems:  
Current Microbiological and Clinical Aspects ..... 133

N.N. Klimko, L.A. Pestova, A.S. Kolbin, B.V. Afanasiev, E.G. Boychenko,  
N.I. Zubarovskaya, I.S. Zuzgin, A.V. Ivanuk, I.E. Karyagin,  
I.V. Karabelskaya, O.D. Zakharov, V.B. Larionova, E.V. Skorobogatova,  
M.A. Maschan, U.A. Alexeeva, O.P. Skamorina – Efficacy and Safety  
of Caspofungin in Hematological Patients with Invasive Aspergillosis .... 153

## Pharmacoepidemiology

E.A. Strizhenok, I.V. Gudkov, L.S. Stratchounski – Use of Medications  
in Pregnant Women: Results of the Multi-Center  
Pharmacoepidemiology Study in Russia ..... 162

## Pharmacoeconomics

E. Startchounskaya – Pharmacoeconomics of Chronic  
Pathologic Process ..... 176

## Personal Experience

L.G. Boronina, S.M. Blinova – Antimicrobial Resistance  
of Clinical Strains of *H. influenzae* Isolated from Children  
in Yekaterinburg During 2000–2005 ..... 187

## Information

List of Conference ..... 193

Instructions for Authors ..... 195

УДК 616.327-002

## ***Streptococcus pyogenes*: характеристика микроорганизма, выделение, идентификация и определение чувствительности к антибактериальным препаратам**

К.В. Шпынев, О.И. Кречикова, В.А. Кречиков, Р.С. Козлов

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

*Streptococcus pyogenes* ( $\beta$ -гемолитический стрептококк серогруппы А) – один из наиболее распространенных возбудителей бактериальных инфекций человека. Отмеченное в последние десятилетия изменение эпидемиологии стрептококковых инфекций, проявляющееся ростом заболеваемости тяжелыми инфекциями (некротизирующий фасцит, синдром токсического шока), повышает интерес к инфекциям, вызываемым *S. pyogenes*, и методам их лабораторной диагностики.

В статье рассматривается эпидемиология инфекций, вызываемых *S. pyogenes*, дается общая характеристика микроорганизма и детально описываются факторы вирулентности.

Также в статье приводится современная классификация бета-гемолитических стрептококков, описываются современные методы выделения и идентификации *S. pyogenes*. Кроме того, помимо детального описания методов определения чувствительности микроорганизма к антимикробным препаратам приводится характеристика механизмов резистентности, знание которых позволяет правильно интерпретировать результаты.

**Ключевые слова:** *Streptococcus pyogenes*, бета-гемолитический стрептококк группы А, выделение, идентификация, определение чувствительности.

### ***Streptococcus pyogenes*: Characteristics of the Pathogen, Isolation, Identification and Susceptibility Testing**

K.V. Shpynev, O.I. Kretchikova, V.A. Kretchikov, R.S. Kozlov

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

*Streptococcus pyogenes* (group A streptococcus) is one of the most important bacterial pathogen in human. In light of recent reports suggesting global changes in the epidemiology of streptococcal infections, and given the increase in severe clinical manifestations of GAS infection, attention to GAS infections and its laboratory diagnosis is in the rise.

This paper describes epidemiology of GAS infections, general characteristics of the pathogen, and virulence

factors. Modern classification of beta-hemolytic streptococci and methods of isolation and identification of *S. pyogenes* are also described. Susceptibility testing and mechanisms of antimicrobial resistance are characterized.

**Key words:** *Streptococcus pyogenes*, group A beta-hemolytic streptococcus, isolation, identification, susceptibility testing.

Контактный адрес:

Шпынев Константин Вячеславович  
214019, г. Смоленск, а/я 74

## Введение

Заболевания, вызываемые стрептококками, были описаны задолго до того времени, когда стрептококки были выявлены и идентифицированы. Стрептококки впервые были обнаружены в тканях человека при рожистом воспалении и раневых инфекциях Т. Бильротом в 1874 г. [1]

*Streptococcus pyogenes* ( $\beta$ -гемолитический стрептококк серогруппы А – БГСА) – один из наиболее распространенных возбудителей бактериальных инфекций человека. *S. pyogenes* вызывает такие заболевания как тонзиллофарингит, скарлатина, импетиго, рожистое воспаление, флегмоны, некротизирующий фасцит, миозит, артрит, синдром токсического шока. К иммунологически опосредованным осложнениям инфекций относятся острая ревматическая лихорадка и гломерулонефрит. Отмеченное в последние десятилетия изменение эпидемиологии стрептококковых инфекций, проявляющееся ростом заболеваемости тяжелыми инфекциями (некротизирующий фасцит, синдром токсического шока) [2], повышает интерес к инфекциям, вызываемым *S. pyogenes*, и методам их лабораторной диагностики.

## Эпидемиология [3]

**Естественный резервуар.** *S. pyogenes* вызывает инфекции только у человека. Кожа и слизистые оболочки человека служат естественным резервуаром данного микроорганизма, а больные или носители являются единственным источником инфекции.

**Передача** происходит воздушно-капельным путем или при непосредственном контакте. В орга-

низованных коллективах возможны вспышки заболеваний. Эпидемические вспышки фарингита и скарлатины возможны при употреблении инфицированного непастеризованного молока или пищи.

**Заболеваемость.** Наиболее высокая заболеваемость фарингитами/тонзиллитами, вызываемыми *S. pyogenes*, отмечается у детей младше 10 лет в осенне-весенний период. Бессимптомное носительство возбудителя в ротоглотке также более распространено среди детей (15–20%) по сравнению с взрослыми (5%). Импетиго наиболее характерно для детей 2–5 лет, чаще в летнее время. Скарлатина в 90% случаев наблюдается у детей 2-8 лет, и, как и фарингит, чаще в зимние месяцы. Инвазивные инфекции чаще отмечаются у новорожденных и пожилых.

## Общая характеристика

*S. pyogenes* является представителем рода *Streptococcus* (семейство *Streptococcaceae*), в который входят грамположительные, неподвижные, неспорообразующие, каталазо- и оксидазоотрицательные кокки, являющиеся факультативными анаэробами, рост которых усиливается при повышении содержания  $\text{CO}_2$  в атмосфере инкубации до 5–7%. Микроорганизмы прихотливы, для их выращивания обычно используются питательные среды с добавлением крови. Строение клеточной стенки *S. pyogenes* типично для грам(+) бактерий (рис. 1). Ее основой является пептидогликан и тейхоевые кислоты со встроенными белками. Антигенное разнообразие полисахарида клеточной стенки положено в основу серологической классификации  $\beta$ -гемо-

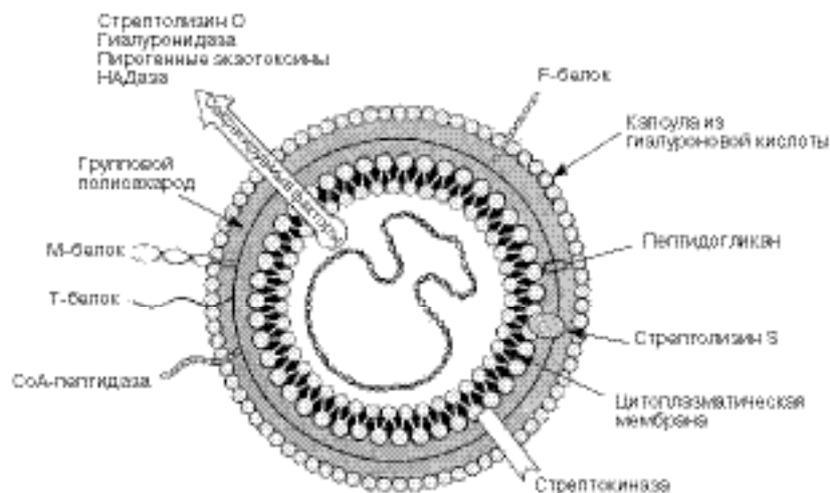


Рис. 1. Схематическое изображение строения клетки *S. pyogenes*, поверхностных и секретируемых факторов вирулентности [3].

литических стрептококков. Имеется капсула из гиалуроновой кислоты, окружающая клетку микроорганизма и играющая важную роль в патогенезе инфекций [3].

Помимо капсулы, к факторам вирулентности микроорганизма относятся поверхностные белки (М-белок, F-белок, фактор опалесценции, стрептолизин S, стрептокиназа, С5а-пептидаза) и продукты, секретируемые в окружающую среду (стрептолизин О, гиалуронидаза, НАДаза, пирогенные экзотоксины) [3].

### Классификация

С появлением микроскопии были выявлены кокки, объединенные в цепочки (Т. Бильрот, 1874 г.), откуда и пошло название вида (от греч. *streptos* – цепочка), а в последующем – рода. Позже стрептококки были разделены в зависимости от проявляемых гемолитических свойств (Д. Браун, 1919 г.). По типу определяемого на кровяных средах лизиса эритроцитов все стрептококки подразделяются на следующие типы:

- $\alpha$ -гемолитические (зеленящие), вызывающие частичный гемолиз;
- $\beta$ -гемолитические, вызывающие полный гемолиз;
- $\gamma$ -гемолитические (негемолитические), не вызывающие гемолиза [1].

Р. Ленсфильд (1933 г.) предложила серологическую классификацию  $\beta$ -гемолитических стрептококков. В основу ее классификации положены антигенные свойства полисахарида клеточной стенки (группового полисахарида), экстрагируемого с помощью кислоты. Различие антигенов определило существование 20 **серогрупп**. Групповой полисахарид не является фактором патогенности стрептококков [1].

В пределах серогруппы по типоспецифическому антигену можно выделить **серотипы**. В роли типоспецифического антигена может выступать, например, важнейший фактор патогенности, обеспечивающий защиту микроорганизма от фагоцитоза – М-белок (классификация предложена Р. Ленсфильд). Также в роли типоспецифического антигена может быть использован не имеющий патогенных свойств Т-белок (классификация предложена Ф. Гриффитом). Так, в серогруппе А на основании антигенных свойств М-белка выделяют более 100 серотипов, а по антигенным свойствам Т-белка – более 20 серотипов. Типирование БГСА (по М- и Т-белку) проводится в научных целях в рамках эпидемиологических исследований [3].

Ферментативная активность стрептококков положена в основу видовой классификации.

Известные на сегодняшний день виды  $\beta$ -гемолитических стрептококков и их биохимические свойства приведены в табл. 1.

Видовая идентификация обычно в повседневной практике не проводится из-за ее относительной трудоемкости и низкого клинического значения. Более простой путь идентификации – использование гемолитических (определение типа гемолиза) и антигенных (определение серогруппы) свойств микроорганизмов. Полезным также является использование «ключевых» фенотипических свойств, описанных ниже.

Между различными классификациями существует сложная взаимосвязь. При определении серологических свойств  $\beta$ -гемолитических стрептококков можно выделить 20 серогрупп. При этом некоторые из групповых антигенов могут определяться и у зеленящих стрептококков. Микроорганизмы различных видов могут иметь одинаковые групповые антигены, а штаммы одного вида – разные групповые антигены. Например, зеленящие стрептококки группы *anginosus* (ранее называемой *S. milleri*) – *S. anginosus*, *S. constellatus*, *S. intermedius* – могут содержать любой из групповых антигенов А, С, G или F. Серогруппа В, наоборот, представлена только одним видом *S. agalactiae*.

Бета-гемолитические стрептококки серогруппы А, в основном, представлены видом *S. pyogenes*, поэтому эти два понятия часто рассматриваются как синонимы. Но к  $\beta$ -гемолитическим стрептококкам серогруппы А могут быть также отнесены некоторые штаммы *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* и группы *anginosus*. Штаммы *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* могут продуцировать групповой антиген А, С, G или L, причем представители серогруппы А этого вида чрезвычайно редки. В группе *anginosus*  $\beta$ -гемолитические стрептококки, принадлежащие к серогруппе А, также встречаются редко.

Главным фенотипическим отличием *S. pyogenes* является образование относительно крупных (>0,5 мм в диаметре) колоний на кровяном агаре. Другие виды  $\beta$ -гемолитических стрептококков серогруппы А образуют очень мелкие колонии с зоной гемолиза, в 10 и более раз превышающей размер колоний [4].

### Факторы вирулентности

В патогенезе инфекций, вызываемых *S. pyogenes*, имеют значение капсула, элементы клеточной стенки микроорганизма и секретируемые факторы. Благодаря перечисленным факторам вирулентности обеспечивается адгезия к клеткам человеческого организма, устойчивость к фагоцитозу,

Таблица 1. Виды β-гемолитических стрептококков и их биохимические свойства

Вид	Серогруппа	Вас	PYR	Sam	VP	Hip	Arg	Esc	Str	Sbl	Trc	Rib	Источник
<i>S. pyogenes</i>	A	+	+	-	-	-	+	v	-	-	NA	-	Человек
<i>S. agalactiae</i>	B	-	-	+	-	+	+	-	-	-	NA	NA	Человек, корова
<i>S. dysgalactiae</i> subsp. <i>dysgalactiae</i> <sup>A</sup>	C	-	-	-	-	-	+	v	-	v	+	+	Животные
subsp. <i>equisimilis</i> <sup>B</sup>	A, C, G, L	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	+	Человек, животные
<i>S. equi</i> subsp. <i>equi</i>	C	-	-	-	-	-	+	v	+	-	-	NA	Животные
subsp. <i>zoepidemicus</i>	C	-	-	-	-	-	+	v	+	+	v	NA	Животные, человек
<i>S. canis</i> <sup>B</sup>	G	-	-	+	-	-	+	+	-	-	v	NA	Собака, человек
<i>S. anginosus</i> (группа) <sup>C</sup>	A, C, G, F, нет	-	-	-	+	-	+	+	-	-	+	NA	Человек
<i>S. constellatus</i> subsp. <i>pharynges</i>	C	-	-	-	+	-	+	+	-	-	+	NA	Человек
<i>S. porcinus</i>	E, P, U, V, нет, новая	-	+	+	+	v	+	+	-	+	+	NA	Свинья, человек
<i>S. iniae</i>	Нет	-	+	+	-	-	-	+	+	-	NA	NA	Дельфин, рыбы, человек
<i>S. phocae</i>	C, F	+	-	-	-	-	-	-	-	-	NA	NA	Тюлень
<i>S. didephhis</i>	Нет	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	NA	Опоссум

Примечание: Вас – чувствительность к бацитрацину (+); устойчивость к бацитрацину (-); PYR – пирролидонилариламинидаза; Sam – SAMР-тест; VP – реакция Фоггеса–Проксауэра; Hip – гидролиз гипурата; Arg – дезаминирование аргинина; Esc – гидролиз эскулина; Str – гидролиз крахмала; Sbl, Trc, Rib – кислотообразование в бульоне с сорбитолом, трегалозой и рибозой соответственно; «+» – положительная реакция >95%; «v» – отрицательная реакция >95%; «-» – отрицательная реакция >95%; NA – реакция не применяется.

A – *S. dysgalactiae* subsp. *dysgalactiae* не относится к β-гемолитическим стрептококкам и включен в таблицу только из таксономических соображений;  
 B – для дифференцировки *S. canis* и *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* необходимо провести тесты на α-галактозидазу, β-галактозидазу и β-глюкуронидазу. *S. canis* дает положительные тесты на α- и β-галактозидазу и отрицательный на β-глюкуронидазу, *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* дает противоположные результаты;  
 C – группа *anginosus* объединяет β-гемолитические штаммы видов *S. anginosus*, *S. constellatus* и *S. intermedius*, так как данных о проценте штаммов, содержащих каждый из групповых антигенов, недостаточно.

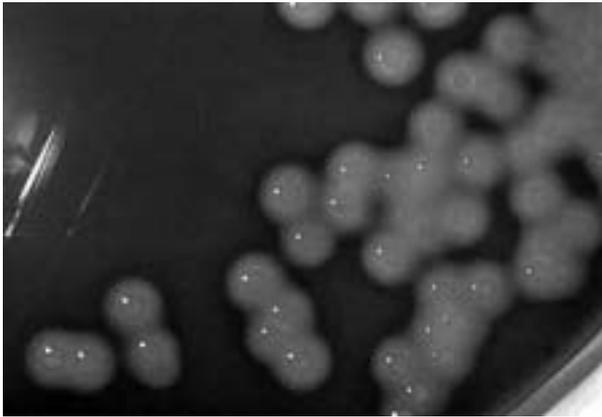


Рис. 2. Слизистые колонии *S. pyogenes* на кровяном агаре.

проникновение и распространение в тканях, их повреждение.

**Капсула.** Наиболее поверхностной структурой микроорганизма является капсула, состоящая из гиалуроновой кислоты. О важности роли капсулы свидетельствует тот факт, что штаммы *S. pyogenes*, лишённые капсулы, значительно менее устойчивы к фагоцитозу и менее вирулентны. Гиалуроновая кислота капсулы идентична гиалуроновой кислоте, входящей в состав основного вещества соединительной ткани человека. Именно благодаря этому сходству капсула выполняет присущие ей функции: повышает адгезивные свойства и устойчивость микроорганизма к фагоцитозу. Штаммы, имеющие толстую капсулу, образуют слизистые колонии на кровяном агаре (рис. 2), хотя отчасти слизистый вид колоний может быть обусловлен обильной продукцией М-белка [3].

**Клеточная стенка** стрептококков состоит из пептидогликана и встроенных в него молекул липотейхоевой кислоты, участвующей в процессе адгезии. Главной функцией клеточной стенки является поддержание структурной прочности микробной клетки.



Рис. 3. Схематическое изображение строения БГСА.

Периплазматические тейхоевые кислоты, располагающиеся между клеточной стенкой и цитоплазматической мембраной, представляют собой групповой полисахарид (рис. 3), антигенные свойства которого используются в классификации  $\beta$ -гемолитических стрептококков и идентификации БГСА. Этот антиген не является поверхностной структурой, поэтому требуется проводить его экстракцию. Групповой полисахарид не является фактором патогенности [3].

**Поверхностные белки.** Некоторые белки клеточной оболочки (М-белок, F-белок) являются важнейшими факторами патогенности БГСА. М-белок представляет собой белок с биспиральной конформацией, выступающий с поверхности микроорганизма (см. рис. 1). М-белок защищает микроорганизм от фагоцитоза, поскольку способен нарушать регуляцию этого защитного механизма [5]. Существует множество вариантов строения М-белка. Типирование стрептококков группы А на основании антигенных свойств М-белка было предложено Р. Ленсфильд. Выделяют более 90 серотипов БГСА по антигенным свойствам М-белка.

При инфицировании определенным М-серотипом *S. pyogenes* в организме вырабатываются типоспецифические (взаимодействующие только с данным типом М-белка) антитела, которые в дальнейшем защищают от инфицирования этим же серотипом микроорганизма. Способность М-белка ингибировать фагоцитоз исчезает в присутствии типоспецифических антител [3].

F-белок (фибронектин-связывающий белок) играет важную роль в адгезии микроорганизма к эпителиальной клетке, связываясь с фибронектином на ее поверхности [6].

T-белок имеет сходство в строении с М-белком, однако не имеет антифагоцитарных свойств и не является фактором патогенности. Антигенные свойства T-белка используются для типирования штаммов БГСА. Ф. Гриффит разработал систему типирования стрептококков группы А по свойствам T-белка [3].

**Opacity factor (OF)** представляет собой фермент липопротеиназу, расщепляющий липопротеины сыворотки крови. Роль его в патогенезе инфекций неясна. Липопротеины растворимы в воде, плазме. При расщеплении липопротеинов липиды освобождаются из связи с белками. В лабораторных условиях появление свободных липидов в сыворотке проявляется феноменом опалесценции. Возможно проведение типирования *S. pyogenes* по признаку наличия или отсутствия OF-фактора (OF<sup>+</sup> и OF<sup>-</sup>) [3].

Стрептолизин S является ферментом, связанным с поверхностью микроорганизма. Роль в патогенезе инфекций окончательно не выяснена. Известно, что стрептолизин S оказывает цитотоксический эффект при контакте *S. pyogenes* с клеткой [7]. В лабораторных условиях цитолитическое действие стрептолизина S, определяемое по лизису эритроцитов кровяного агара вокруг колоний микроорганизма, используется для идентификации.

Стрептокиназа представляет собой фермент, активирующий антисвертывающую систему крови человека, вызывая тем самым растворение тромбов [8]. Вероятно, он имеет значение в распространении возбудителя по организму.

C5a-пептидаза представляет собой фермент, расщепляющий C5a компонент комплемента, который является важнейшим опсоином. При расщеплении C5a фагоцитоз идет значительно менее интенсивно. C5a-пептидаза обладает иммуногенными свойствами, в организме образуются антитела к этому ферменту [3].

**Секретируемые факторы: стрептолизин O, гиалуронидаза, НАДаза, пирогенные экзотоксины.** Фермент стрептолизин O вызывает лизис любых клеток инфицированного организма, а также активирует лейкоциты и эндотелиальные клетки к продукции цитокинов, играющих важную роль в воспалительной реакции макроорганизма [9]. Стрептолизин O иммуногенен, после инфекции титр антител к этому ферменту (антистрептолизин O) возрастает. По уровню антител можно судить о перенесенной недавно инфекции, вызванной *S. pyogenes* [3]. В лабораторных условиях цитолитическое действие стрептолизина O, определяемое по лизису эритроцитов кровяного агара вокруг колоний микроорганизма, используется для идентификации.

Фермент гиалуронидаза вызывает разрушение гиалуроновой кислоты, которая составляет основное вещество соединительной ткани человека, что способствует распространению возбудителя в тканях, особенно при инвазивных инфекциях. Повышение титра антител к этому антигену (антигиалуронидазы) может быть использовано для подтверждения недавно перенесенной инфекции [3].

**Никотин-аденин-динуклеотидаза (НАДаза)** непосредственно влияет на лейкоциты, ослабляя их способность к таксису и фагоцитозу [10]. НАДаза продуцируется многими, но не всеми штаммами *S. pyogenes* [3].

Экзотоксины А, В и С вызывают лихорадку, подавляют синтез антител [11]. С действием экзотоксинов связано развитие скарлатины и синдрома стрептококкового токсического шока [12]. Развитие, как скарлатины, так и стрептококко-

вого токсического шока, обусловлено генерализованным поражением сосудов, возникающим в результате неадекватной реакции иммунной системы на экзотоксины, являющиеся суперантигенами. Ответ на суперантигены проявляется значительным увеличением количества Т-лимфоцитов, которые в избытке продуцируют регуляторные и эффекторные вещества – цитокины (интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли и др.). Наблюдается феномен цитокинового взрыва. Избыточное количество цитокинов обуславливает развитие лихорадки и шока, повреждаются сосуды и ткани собственного организма [13]. Кроме того, экзотоксин В (цистеиновая протеиназа) активирует кининовую систему, которая в обычных условиях регулирует тонус сосудов. В результате ее активации происходит расширение сосудов и повышается их проницаемость [14], что является важным компонентом развития шока.

Гены, кодирующие экзотоксины А и С, могут передаваться бактериофагами, поэтому возможно превращение штамма *S. pyogenes*, не продуцирующего токсин, в штамм, продуцирующий его (феномен лизогенной конверсии) [15]. Ген экзотоксина В имеется у всех штаммов [16]. Количество продуцируемых экзотоксинов А, В и С значительно варьирует между различными штаммами, механизм регуляции их синтеза не выяснен.

### **Бактериологическая диагностика инфекций**

Материалом для бактериологического исследования служат мазок из ротоглотки, раневое отделяемое, аспираты из очага поражения, биоптаты тканей, кровь и др.

**Принципы выделения *S. pyogenes* из клинического материала.** Для выделения *S. pyogenes* из клинического материала необходимо соблюдать следующие условия.

**Использование приемлемых питательных сред.** *S. pyogenes* является «привередливым» микроорганизмом, требующим для роста на искусственных питательных средах высокого содержания аминокислот и нативного белка животного происхождения.

**Наличие в среде дефибрированной крови.** Кровь необходима не только для обогащения среды нативными белками, но и для определения типа гемолиза, что важно для идентификации.

Исследуемый материал засевают на агар с добавлением 5% дефибрированной крови барана, лошади или крупного рогатого скота. Использование человеческой крови крайне нежелательно, так как в ней содержатся антитела к М-белку, С5а-пептидазе,

стрептолизину О, гиалуронидазе, НАДазае и другим факторам вирулентности *S. pyogenes*. Воздействие антител на растущие микроорганизмы приводит к изменениям морфологии колоний, зоны гемолиза, что затрудняет работу. В человеческой крови могут содержаться антибиотики, влияющие на рост *S. pyogenes*.

*Цитратная кровь не пригодна для исследования!*

В России в ряде лабораторий имеется опыт использования эритроцитарной массы из крови человека вместо дефибринированной крови. Однако использование эритроцитарной массы затрудняет определение основного морфологического признака –  $\beta$ -гемолиза.

В качестве основы для приготовления *кроваго агара* (КА) используют агар Коламбия (Columbia agar), основу для кровавого агара (Blood agar base) или ГРМ-агар №1.

Возможно использование селективных питательных сред, например, кровавого агара с гентамицином (5 мкг/мл) или с добавлением полимиксина Е и налидиксовой кислоты (Columbia CNA Agar).

**Техника посева.** Необходимо тщательно нанести исследуемый материал на 1/6 поверхности агара в чашке, затем с помощью петли провести посев штрихом в четырех квадрантах. Следует сделать проколы вглубь агара в нескольких местах (как в засеянных, так и незасеянных участках чашки) без прожигания петли (рис. 4). Рост микроорганизмов в толще КА (т.е. в условиях ограниченного доступа кислорода) сопровождается максимально выраженной гемолитической реакцией, обусловленной действием как устойчивого к кислороду стрептолизина S, так и кислородочувствительного стрептолизина О.

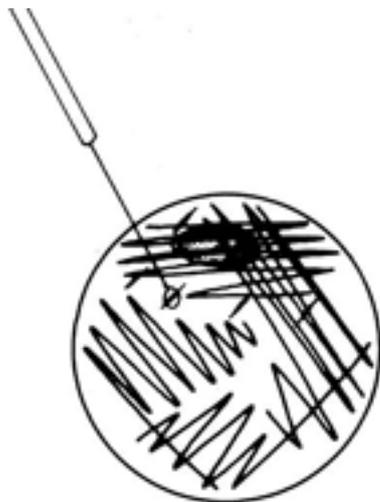


Рис. 4. Техника посева *S. pyogenes*.

**Инкубация.** При использовании КА без добавления антимикробных компонентов чашки можно инкубировать в условиях обычной атмосферы. При использовании селективных сред чашки инкубируются в атмосфере с 5-7% содержанием CO<sub>2</sub>.

Простым и распространенным методом создания повышенной концентрации CO<sub>2</sub> является использование эксикатора, в который помещается зажженная свеча. При горении поглощается кислород и образуется CO<sub>2</sub>. Когда свеча гаснет, концентрация CO<sub>2</sub> достигает 3%. Однако наиболее предпочтительным является применение CO<sub>2</sub>-термостата.

Оптимальная температура инкубации – 35-37°C. Если после инкубации в течение 24 ч нет роста, следует инкубировать чашку еще в течение 24 ч и только затем делать оценку.

### Принципы идентификации

Идентификация *S. pyogenes* проводится на основании:

- морфологических особенностей роста;
- фенотипических характеристик;
- антигенной структуры (серологический метод).

### Морфологическая характеристика

Гемолитическая реакция является отправной точкой в идентификации. Для *S. pyogenes* обязательно наличие  $\beta$ -гемолиза – зоны полного просветления шириной 2–3 мм вокруг колонии (рис. 5).

Гемолиз обусловлен действием стрептолизин О и S. В связи с тем, что стрептолизин О экскретируется во внешнюю среду и диффундирует в агар, именно он обуславливает формирование широкой зоны  $\beta$ -гемолиза вокруг колоний. Фермент явля-

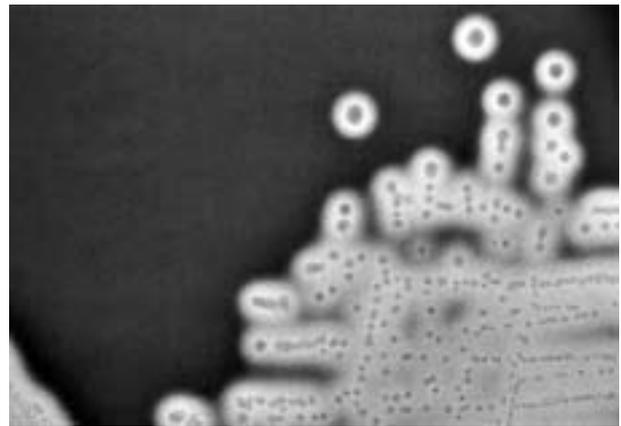


Рис. 5. Зона  $\beta$ -гемолиза вокруг колоний *S. pyogenes* на кровавом агаре.

ется кислородолабильным (не активен в присутствии кислорода), поэтому инкубирование чашек в анаэробных условиях дает более выраженные зоны гемолиза. В этом случае гемолиз обусловлен действием стрептолизина О и S. Близкие к анаэробным условия создаются при размножении микроорганизмов в толще агара, для чего при посеве на кровяной агар делаются уколы. Стрептолизин S является кислородостабильным ферментом, связанным с поверхностью микроорганизма. Он не диффундирует в агар. При инактивации стрептолизина О (в присутствии кислорода) стрептолизин S обеспечивает формирование очень узкой зоны гемолиза, так как разрушаются только эритроциты, контактирующие с колонией микроорганизма [3].

*S. pyogenes* образует 3 типа колоний [17]:

- *матовые*: круглые колонии серовато-белого цвета 1-2 мм в диаметре с характерным слегка приподнятым центром;

- *слизистые*: колонии правильной круглой формы, блестящие, напоминающие своим видом капельки росы, диаметром 2-2,5 мм. Такие колонии образуют штаммы *S. pyogenes*, продуцирующие большое количество гиалуроновой кислоты (см. рис. 2);

- *гладкие*: относительно небольшие (1 мм в диаметре) колонии сферической формы с ровным краем и блестящей влажной поверхностью.

Микроорганизмы других видов рода *Streptococcus*, относящиеся к  $\beta$ -гемолитическим стрептококкам серогруппы А, формируют очень мелкие колонии, зона гемолиза вокруг них значительно превышает размеры колоний.

### Фенотипические методы идентификации

Дальнейшая идентификация *S. pyogenes* проводится стандартными фенотипическими методами: каталазная реакция, определение чувствительности к бацитрацину и PYR-тест [0].

Из всех  $\beta$ -гемолитических стрептококков только *S. pyogenes* дает положительный PYR-тест и является чувствительным к бацитрацину. Другие виды могут давать положительный результат в одном из тестов (см. табл. 1).

### Каталазная реакция

**Принцип.** Бактерии, продуцирующие каталазу, разлагают пероксид водорода с образованием воды и кислорода. Выделение кислорода сопровождается образованием пузырьков.

**Процедура.** С помощью петли перенесите колонию микроорганизмов на предметное стекло. Материал должен определяться на стекле невооруженным глазом. При переносе культуры с КА

следует уделить внимание тому, чтобы частицы питательной среды не были перенесены на предметное стекло. Поместите 1 каплю 3% раствора пероксида водорода на материал на предметном стекле и наблюдайте, не выделяется ли газ в виде пузырьков. При необходимости можно использовать увеличительное стекло. Пузырьки газа лучше визуализируются на темном фоне.

**Интерпретация результата.** Положительная реакция проявляется быстрым появлением пузырьков газа. Слабоположительная реакция характеризуется образованием 1 или 2 пузырьков. При отрицательной реакции в течение 20 с не происходит выделения газа. *S. pyogenes* дает отрицательную каталазную реакцию.

**Ограничения метода.** Эритроциты содержат каталазу, поэтому чтобы не получить ложноположительного результата, необходимо избегать попадания частиц КА на предметное стекло (ложноположительного результата можно избежать при тестировании культуры, выросшей на шоколадном агаре). Использование петли из определенных металлов может привести к ложноположительному результату. Нельзя использовать старую культуру (более >24 ч), поскольку это может привести к ложноотрицательному результату для каталаза(+) микроорганизмов.

**Контроль качества.** Цель: контроль качества реактива. Контрольные штаммы: положительный контроль – *Staphylococcus aureus* ATCC® 25923, отрицательный контроль – *Streptococcus pyogenes* ATCC® 19615. Контролю подлежит каждая вновь поступившая партия реактива. Методика постановки и интерпретация результатов соответствует описанной выше.

### Чувствительность к бацитрацину

**Принцип.** Тест основан на способности бацитрацина в определенной концентрации селективно подавлять рост *S. pyogenes*, не оказывая влияния на рост других стрептококков.

**Процедура.** Провести посев одной или нескольких морфологически сходных колоний  $\beta$ -гемолитического стрептококка, подозрительного по морфологии на *S. pyogenes*, штрихом на сектор КА. Поместить диск с бацитрацином на засеянную поверхность и инкубировать в течение 18–24 ч при температуре 35°C.

**Интерпретация результата.** Зона задержки роста  $\geq 12$  мм ориентировочно свидетельствует о наличии *S. pyogenes*.

**Ограничения метода.** Стрептококки групп С и G также чувствительны к бацитрацину, но для подавления их роста нужна более высокая кон-

центрация антибиотика. Поэтому важен выбор диска с содержанием бацитрацина именно 0,04 ЕД. Имеются сообщения из некоторых стран о выделении штаммов *S. pyogenes*, резистентных к бацитрацину. Однако в России до настоящего времени подобных сообщений не было.

**Контроль качества.** Цель: контроль качества дисков с бацитрацином. Контрольные штаммы: положительный контроль – *Streptococcus pyogenes* ATCC® 19615 (зона задержки роста  $\geq 12$  мм), отрицательный контроль – *Staphylococcus aureus* ATCC® 25923 (зона задержки роста 6 мм). Методика постановки и интерпретация результатов соответствует описанной выше.

#### PYR-тест

**Принцип.** В присутствии фермента *пирролиндонилпептидазы* (PYR-азы), продуцируемого *S. pyogenes*, происходит разложение *L-пирролиндонил- $\beta$ -нафтиламида* (PYR). Являющийся продуктом гидролиза  $\beta$ -нафтиламид при добавлении реагента (0,01% циннамальдегид) дает красное окрашивание.

**Процедура.** С помощью пинцета перенесите диск, импрегнированный PYR, на чашку Петри. Увлажните диск стерильной водой, избегая попадания избытка воды. С помощью стерильной палочки перенесите несколько колоний микроорганизмов с КА на поверхность диска и подождите 2 мин. Добавьте 1 каплю реагента и наблюдайте за изменением цвета.

**Интерпретация результата.** Положительная реакция: появление красного окрашивания в течение 1 мин. Отрицательная реакция: изменения цвета не происходит. Слаборозовое окрашивание расценивается как отрицательный результат. *S. pyogenes* дает положительный результат PYR-теста.

**Ограничения метода.** При нанесении на диск перед проведением теста избыточного количества воды может быть получен ложноотрицательный результат.

Данный тест широко не используется в России.

**Контроль качества.** Цель: контроль качества реактивов. Контрольные штаммы: положительный контроль – *Streptococcus pyogenes* ATCC® 19615, отрицательный контроль – *Streptococcus agalactiae* ATCC® 12386. Контролю подлежит каждая вновь поступившая партия реактивов. Методика постановки и интерпретация результатов соответствует описанной выше.

#### Серологический метод идентификации

**Принцип.** Серологический метод основан на выявлении группового полисахарида клеточной

стенки. Этот полисахарид не является поверхностной структурой клеточной стенки. Для взаимодействия со специфическими антителами, содержащимися в сыворотке, необходимо провести экстракцию антигена (см. рис. 3). Экстракция может быть проведена с помощью кислоты или ферментов. Реакция взаимодействия антигена с антителом визуализируется по видимой агглютинации (тесты коаггутинации и латекс-агглютинации), по изменению цвета (хроматографический тест), либо по другим изменениям в зависимости от конкретной тест-системы.

**Процедура.** Исследование проводится в соответствии с инструкцией на конкретную тест-систему.

**Интерпретация результата** проводится в соответствии с инструкцией на конкретную тест-систему.

**Ограничения метода.** Антиген серогруппы А может обнаруживаться у некоторых штаммов *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* и группы *anginosus*.

**Контроль качества.** Коммерческие тест-системы содержат положительные и отрицательные контрольные образцы.

Точная идентификация *S. pyogenes* требует проведения как минимум двух подтверждающих тестов при выделении  $\beta$ -гемолитических каталазоотрицательных грам(+) кокков, располагающихся в мазке парами и цепочками: определение чувствительности к бацитрацину, выявление группового антигена А или PYR-тест.

#### Механизмы резистентности *S. pyogenes* к антибактериальным препаратам

**Макролиды, линкозамиды.** Выделяют 2 механизма приобретенной резистентности *S. pyogenes* к макролидным антибиотикам:

- модификация (метилирование или мутация) мишени действия;
- активное выведение (эффлюкс) антибиотика из бактериальной клетки.

**Модификация мишени действия** [18]. Основной мишенью действия макролидов и линкозамидов является 50S субъединица бактериальной рибосомы. Несмотря на различия в структуре, все эти антибиотики имеют общий участок связывания с рибосомой. Резистентность возникает в результате метилирования 23S-субъединицы рРНК. Известно около 20 генов (*erm* – erythromycin ribosome methylation), кодирующих фермент метилазу, они ассоциированы с транспозонами и могут локализоваться как на плазмидах, так и на хромосомах. Метилирование рибосом нарушает связывание антибиотика с мишенью и сопровождается перекрестной устойчивостью к макролидам, линкозамидам

и стрептограмину В – так называемый  $MLS_B$ -фенотип резистентности. При этом уровень устойчивости высок (МПК > 32–64 мг/л).

Описано два варианта синтеза метилаз: конститутивный и индуцибельный. При конститутивном типе синтез фермента не зависит от внешних условий, и соответственно бактерии проявляют устойчивость ко всем макролидам и линкозамидам. При индуцибельном типе синтеза фермента для его начала необходима индукция. Синтез стрептококковых метилаз индуцируется всеми макролидами и линкозамидами (в разной степени), соответственно микроорганизмы проявляют устойчивость ко всем перечисленным антибиотикам.

Индуцибельный  $MLS_B$ -фенотип резистентности у *S. pyogenes* может быть выявлен с помощью фенотипического метода – метода двойных дисков, описание которого приводится ниже.

Снижение чувствительности к макролидам/линкозамидам может быть вызвано также мутациями в генах рибосомальных белков L4 и L22, приводящими к нарушению связывания антибиотиков с мишенью.

**Активное выведение макролидов и линкозамидов** осуществляется транспортной системой, кодируемой *mf*-геном [19]. Соответствующий белок-транспортер выводит 14- и 15-членные макролиды и обеспечивает невысокий уровень резистентности (МПК от 1 до 32 мг/л). Линкозамиды и 16-членные макролиды сохраняют активность.

По результатам исследования ПЕГАС II в России в 2004–2005 гг. распространенность нечувствительных к макролидам штаммов *S. pyogenes* не превышала 10% (к азитромицину – 9,6%, эритромицину – 8,8%, кларитромицину – 4,5% штаммов). Мидекамицин и спирамицин демонстрировали более высокую активность *in vitro* по сравнению с 14- и 15-членными макролидами: распространенность нечувствительных штаммов в 2004–2005 гг. составила 0,3% для обоих представителей 16-членных макролидов. Таким образом, макролиды сохраняют сравнительно высокую активность в отношении *S. pyogenes*. К клиндамицину в 2004–2005 гг. было чувствительно 99,4% штаммов [20].

Описанная структура резистентности к макролидам и линкозамидам позволяет предположить, что основным механизмом резистентности среди циркулирующих в России штаммов *S. pyogenes* является активное выведение.

**Фторхинолоны.** Резистентность *S. pyogenes* к фторхинолонам обусловлена модификацией мишеней действия – двух бактериальных ферментов: ДНК-гиразы и топоизомеразы IV, играющих важную роль в репликации бактериальной ДНК.

Каждый из ферментов состоит из четырех субъединиц. ДНК-гираза состоит из двух *gyrA* и двух *gyrB* субъединиц (соответствующие гены *gyrA* и *gyrB*); топоизомераза IV – из субъединиц *parC* и *parE* (соответствующие гены *parC* и *parE*). Гены обоих ферментов локализованы на бактериальной хромосоме. В результате мутаций в соответствующих генах и аминокислотных замен в молекулах ферментов происходит снижение сродства фторхинолонов к ферментам и повышение МПК препаратов [21].

По результатам исследования ПЕГАС II в России не выявлено штаммов *S. pyogenes*, резистентных к респираторным фторхинолонам [20].

**Тетрациклины.** Резистентность к тетрациклинам связана с активным выведением антибиотика из микробной клетки. Детерминанты резистентности (гены *tetO*, *tetM*) обычно локализованы на плазидах, что обеспечивает их быстрое внутри- и межвидовое распространение [22, 23].

Резистентность к тетрациклинам среди клинических штаммов *S. pyogenes* в России в 2004–2005 гг. составляла 47,1% [20], что не позволяет рассматривать препараты данной группы как средства выбора для лечения инфекций.

**Хлорамфеникол.** Ферментативная инактивация (ацетилирование) является основным механизмом резистентности к хлорамфениколу. Гены ферментов – хлорамфениколацетилтрансфераз, как правило, локализуются на плазидах и входят в состав транспозонов в ассоциации с генами устойчивости к другим антимикробным препаратам [21].

Хлорамфеникол сохраняет относительно высокую активность в отношении *S. pyogenes*. В 2004–2005 гг. резистентными в России были 13,4% штаммов [20].

**Бета-лактамы, ванкомицин, линезолид.** Штаммов *S. pyogenes*, резистентных к  $\beta$ -лактамам антибиотикам, ванкомицину и линезолиду, не описано.

### Определение чувствительности к антибактериальным препаратам

Определение чувствительности *S. pyogenes* к антибактериальным препаратам (АБП) проводится в соответствии с «Методическими указаниями по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» (МУК 4.2.1890–04) [24].

Определение чувствительности *S. pyogenes* является методически одной из наиболее трудных задач, так как требует особой тщательности в выполнении всех процедур, начиная от приготовления питательных сред и инокулюма и заканчивая проведением контроля качества. В то же время эффективность

эмпирической антибактериальной терапии инфекций, вызываемых данным микроорганизмом, не имеющим резистентности к  $\beta$ -лактамам антибиотикам, хорошо предсказуема. Учитывая эти факты, при решении вопроса о необходимости определения чувствительности *S. pyogenes* к АБП следует объективно оценить соотношение стоимости и эффективности (клинической значимости) такого исследования, а также сопоставить стоимость полноценного материально-технического оснащения с доступными ресурсами.

Попытки даже незначительной модификации стандартных методов могут привести к получению ошибочных, недостоверных результатов, которые могут ввести в заблуждение и микробиологов, и клиницистов.

Препаратами выбора для лечения инфекций, вызванных *S. pyogenes*, являются  $\beta$ -лактамы, причем достоверных случаев устойчивости к препаратам данной группы не описано. Не описана также и устойчивость к ванкомицину. Следовательно, оценивать чувствительность к указанным препаратам в рутинной практике нецелесообразно.

При выделении из нестерильных локусов обязательным является определение чувствительности *S. pyogenes* к эритромицину и клиндамицину. С целью мониторинга антибиотикорезистентности возможно определение чувствительности к хлорамфениколу и левофлоксацину. Для штаммов *S. pyogenes*, выделенных из стерильных локусов, необходимо определять чувствительность ко всем вышеперечисленным препаратам одновременно.

### Определение чувствительности диско-диффузионным методом

**Процедура.** Агар Мюллера–Хинтон (МХА) готовится по прописи на этикетке. После автоклавирования колбы с питательной средой помещаются на водяную баню при 48–50°C, где выдерживаются до достижения указанной температуры, после чего в них асептически вносят дефибрированную баранью кровь до итоговой концентрации 5%.

Затем агар разливается по чашкам с толщиной слоя агара 4 мм (на чашку диаметром 100 мм требуется 25 мл агара, на чашку диаметром 90 мм – 20 мл).

**Приготовление инокулюма и инокуляция.** Суспензию готовят на 0,9% растворе натрия хлорида до мутности 0,5 по МакФарланду из 18–24-часовой культуры *S. pyogenes*, выращенной на КА.

Для инокуляции используют стерильные ватные тампоны. Тампон погружают в пробирку с суспензией, отжимают избыток инокулюма о стенки пробирки и наносят на поверхность агара штрихами в 3 направлениях под углом 60°, не внося дополнительного количества суспензии.

На нанесенную культуру помещают диски с АБП.

Определить фенотип возможной резистентности к макролидам и линкозамидам (выявить индуцибельный тип резистентности к 16-членным макролидам и линкозамидам) позволяет метод двойных дисков. Метод заключается в размещении дисков с эритромицином (15 мкг) и клиндамицином (2 мкг) на поверхности агара таким образом, чтобы расстояние между краями дисков составляло 12 мм.

**Инкубация.** Чашки инкубируют в течение 20–24 ч при температуре 35°C в атмосфере с 5–7% CO<sub>2</sub>.

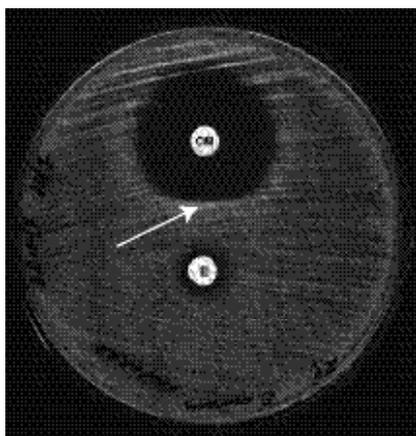
**Интерпретация результатов.** Зона задержки роста измеряется с помощью линейки или каллипера, причем необходимо измерять диаметр (*не радиус!*) зоны подавления роста. Конечной точкой считается расстояние, в зоне которого нет роста микроорганизмов. Результаты интерпретируют по величине зоны задержки роста вокруг дисков в соответствии с критериями, приведенными в табл. 2.

Особое внимание необходимо уделить форме зоны задержки роста вокруг диска с клиндамицином. Если зона задержки роста имеет правильную круглую форму, чувствительность к клиндамицину интерпретируется в соответствии с критериями, приведенными в табл. 2. В том случае, если зона задержки роста имеет «D-образную» форму с сужением в области прилегания диска с эритро-

Таблица 2. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *S. pyogenes*: пограничные значения диаметров зон подавления роста и МПК антибактериальных препаратов (МУК 4.2.1890–04)

Антибактериальный препарат	Содержание в диске, мкг	Диаметр зон подавления роста, мм			МПК, мг/л		
		Р	П	Ч	Р	П	Ч
Эритромицин	15	≤15	16–20	≥21	≥1	0,5	≤0,25
Клиндамицин	2	≤15	16–18	≥19	≥1	0,5	≤0,25
Хлорамфеникол	30	≤17	18–20	≥21	≥16	8	≤4
Левофлоксацин	5	≤13	14–16	≥17	≥8	4	≤2

**Примечание:** Р – резистентность, П – промежуточная чувствительность, Ч – чувствительность.



**Рис. 6.** Феномен индуцибельной резистентности к клиндамицину: зона задержки роста вокруг диска с клиндамицином имеет «D-образную» форму с сужением (показано стрелкой) в области прилегания диска к эритромицином.

мицином, исследуемый штамм должен расцениваться как резистентный, поскольку имеет место индуцибельный  $MLS_B$ -фенотип резистентности (рис. 6).

**Контроль качества.** Используется *S. pneumoniae* ATCC® 49619. Методика постановки и учета результатов соответствует методике работы с испытуемым штаммом. Результаты оцениваются по критериям, изложенным в табл. 3.

### Определение минимальной подавляющей концентрации

#### Метод серийных разведений в бульоне

##### Макрометод

Метод серийных разведений в бульоне позволяет определить *минимальную подавляющую концентрацию* (МПК) без значительных материальных затрат. Тестирование небольшого количества штаммов в рутинной практике целесообразно выполнять макрометодом.

**Принцип** метода заключается в посеве тестируемых микроорганизмов в пробирки с питательным

бульоном, содержащим последовательные двойные разведения АБП.

**Процедура.** Тестирование проводится в объеме 1 мл каждого разведения АБП с конечной концентрацией микроорганизмов примерно  $5 \times 10^5$  КОЕ/мл.

**Приготовление серийных разведений АБП.** Серийные разведения АБП готовятся из базового раствора на *бульоне Мюллера–Хинтона* (МХБ) с 5% лизированной лошадиной крови. Лизированную кровь получают многократным (2–3 раза) замораживанием и размораживанием дефибрированной крови с последующим центрифугированием для освобождения от теней эритроцитов.

Количество пробирок определяется необходимым диапазоном разведений АБП и увеличивается на одну для постановки «отрицательного» контроля. Для приготовления стартового раствора АБП в одну пробирку вносится 0,9 мл бульона. В остальные пробирки вносится по 0,5 мл бульона.

Базовый раствор АБП готовится из навески химически чистой субстанции препарата путем растворения ее в рассчитанном количестве растворителя и разбавителя. *Использование лечебных препаратов для приготовления базовых растворов недопустимо!*

В связи с тем, что АБП существенно различаются по растворимости, в ряде случаев возникает необходимость использовать различные вещества для первичного растворения препаратов (растворители) и для доведения их до заданной концентрации (разбавители). В тех случаях, когда растворитель и разбавитель являются разными веществами, для растворения АБП необходимо использовать минимально возможное количество растворителя.

Растворители и разбавители для эритромицина, клиндамицина, хлорамфеникола и левофлоксацина приведены в табл. 4.

Навеску для базового раствора определяют, исходя из расчета, что при добавлении 100 мкл базового раствора к 0,9 мл бульона получается стартовый раствор АБП с концентрацией, в 2 раза большей, чем максимальная тестируемая концентрация. Рекомендуемые диапазоны тестируемых концентра-

**Таблица 3. Допустимые диапазоны диаметров зон подавления роста для контрольного штамма *S. pneumoniae* ATCC® 49619 (МУК 4.2.1890–04)**

Антибактериальный препарат	Содержание в диске, мкг	Диаметр зон подавления роста (в мм) для контрольного штамма <i>S. pneumoniae</i> ATCC® 49619
Эритромицин	15	25–30
Клиндамицин	2	19–25
Хлорамфеникол	30	23–27
Левифлоксацин	5	20–25

Таблица 4. Растворители и разбавители для приготовления базовых растворов антибактериальных препаратов (МУК 4.2.1890–04)

Антибактериальный препарат	Растворитель	Разбавитель
Эритромицин	95% этанол или ледяная уксусная кислота	Вода
Клиндамицин	Вода	Вода
Хлорамфеникол	95% этанол	Вода
Левифлоксацин	1/2 объема воды, затем добавлять по каплям раствор NaOH (0,1 моль/л) до растворения	Вода

Таблица 5. Рекомендуемые диапазоны тестируемых концентраций антибактериальных препаратов

Антибактериальный препарат	Минимальная концентрация, мг/л	Максимальная концентрация, мг/л
Эритромицин	0,016	8
Клиндамицин	0,008	8
Хлорамфеникол	0,03	32
Левифлоксацин	0,06	4

ций эритромицина, клиндамицина, левифлоксацина и хлорамфеникола приведены в табл. 5. Например, концентрация стартового раствора эритромицина должна быть 16 мг/л, а базового – 160 мг/л.

При расчетах следует учитывать наличие в субстанции балластной части, которая в некоторых солях антибиотиков составляет значительную долю. Активность субстанции указана на упаковке и выражается либо в процентном содержании действующего вещества, либо в миллиграммах действующего вещества на 1 г субстанции. Во втором случае, для того чтобы вычислить процентное содержание активного вещества, необходимо значение активности, выраженное в мг/г, разделить на 10. Если активность субстанции не указана на упаковке, ее условно принимают за 100%.

Приготовленный базовый раствор разливают в стерильных условиях небольшими объемами (для тестирования 1, 2, 3 ... N штаммов). Базовые растворы необходимо хранить при температуре не выше –20°C (сроки хранения отдельных АБП при этой температуре существенно различаются). Оптимальными условиями для хранения базовых растворов АБП является температура –60°C и ниже, длительность – не более 6 мес.

После извлечения из холодильника перед открытием флаконов с базовыми растворами их необходимо довести до комнатной температуры для предотвращения конденсации влаги. Размороженные базовые растворы должны быть использованы для приготовления рабочих растворов, повторное замораживание не допускается.

Стартовый раствор АБП получают добавлением 0,1 мл базового раствора к 0,9 мл бульона (рис. 7)

и тщательным перемешиванием. Затем стартовый раствор в количестве 0,5 мл при помощи микропипетки со стерильным наконечником вносят в первую пробирку, содержащую 0,5 мл бульона. Тщательно перемешивают и новым стерильным наконечником переносят 0,5 мл раствора АБП в бульоне во вторую пробирку, содержащую первоначально 0,5 мл бульона. Эту процедуру повторяют, пока не будет приготовлен весь необходимый ряд разведений. Из последней пробирки 0,5 мл бульона удаляют.

Таким образом, получается ряд пробирок с растворами АБП, концентрации которых отличаются в соседних пробирках в 2 раза. Одновременно готовится второй ряд серийных разведений АБП для тестирования контрольного штамма.

**Приготовление инокулома и инокуляция.** Для приготовления инокулома используют суточную культуру *S. pyogenes*, выросшую на КА. Колонии суспендируют в стерильном 0,9% растворе натрия хлорида до мутности, эквивалентной 0,5 по МакФарланду (примерно  $1,5 \times 10^8$  КОЕ/мл). Далее проводится разведение этой суспензии на МХБ в 150 раз (к 7,45 мл МХБ добавить 0,05 мл микробной взвеси), после чего концентрация *S. pyogenes* составляет примерно  $1,0 \times 10^6$  КОЕ/мл (см. рис. 7).

По 0,5 мл инокулома вносят в каждую пробирку, содержащую по 0,5 мл соответствующего разведения АБП, и в одну пробирку с 0,5 мл МХБ без АБП («отрицательный» контроль). Конечная концентрация микроорганизмов в каждой пробирке достигнет необходимой – примерно  $5 \times 10^5$  КОЕ/мл. Инокулом должен быть внесен

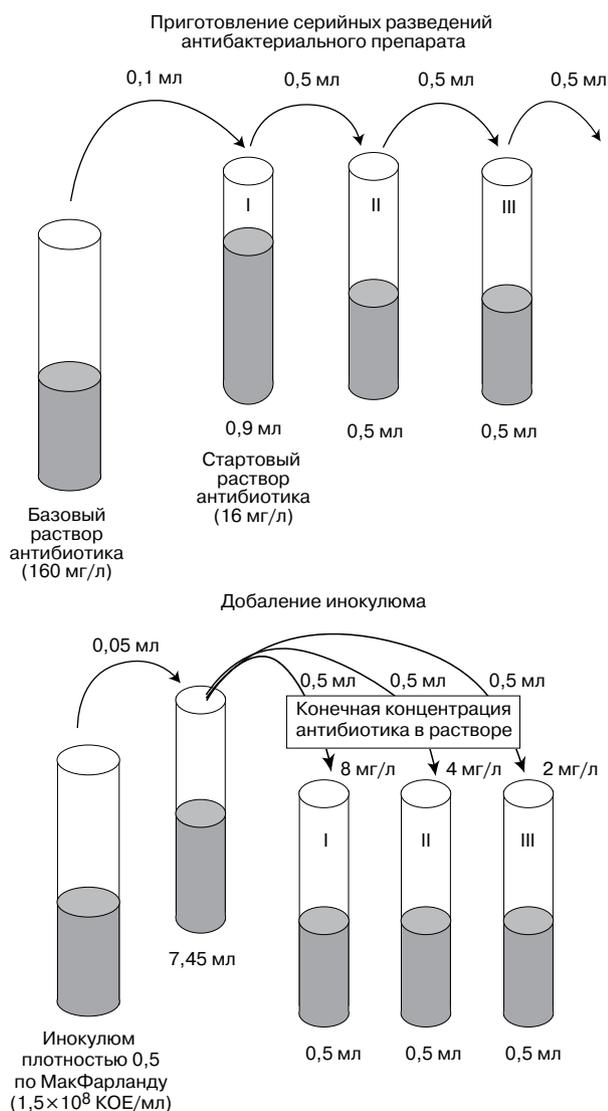


Рис. 7. Алгоритм постановки теста с одной испытуемой культурой.

в пробирки с разведениями АБП не позднее 30 мин с момента приготовления.

Алгоритм постановки теста с одной испытуемой культурой приведен на рис. 7.

**Инкубация.** Пробирки с тестируемыми штаммами, кроме пробирки с «отрицательным» кон-

тролем, инкубируются в обычной атмосфере при температуре 35 °С в течение 20–24 ч. Пробирка с «отрицательным» контролем помещается в холодильник при температуре 4 °С, где хранится до учета результатов.

**Интерпретация результата.** Для определения наличия роста микроорганизмов пробирки просматриваются в проходящем свете. Рост культуры в присутствии АБП сравнивается с референтной пробиркой («отрицательный» контроль), содержащей исходный инокулюм и хранившейся в холодильнике. МПК определяется по наименьшей концентрации АБП, которая подавляет видимый рост *S. pyogenes*. Интерпретация результата проводится в соответствии с критериями, приведенными в табл. 2.

**Контроль качества.** Каждая партия тестируемых штаммов сопровождается внутренним контролем с использованием контрольного штамма *S. pneumoniae* ATCC® 49619. Допустимые значения МПК для контрольного штамма приведены в табл. 6.

#### Микрометод

В случае необходимости определения МПК у 8 и более штаммов, целесообразно использовать микрометод. Он позволяет исследовать одновременно чувствительность к нескольким АБП большого количества штаммов. Тестирование проводится в объеме 0,1 мл, что позволяет значительно сократить количество расходных материалов. Методика не имеет отличий от макрометода, за исключением объема, но требует дополнительного оснащения лаборатории многоканальными пипетками, микротитровальными плашками (с круглым или коническим дном) со стерильными крышками, специальным устройством с непрямой подсветкой для учета результатов.

Весьма экономичным и простым в исполнении является вариант метода серийных микроразведений, основанный на использовании двух пороговых концентраций АБП. Методика позволяет получить качественные результаты (т. е. распределить штаммы по чувствительности на категории: чувствительные, промежуточные, резистентные).

Таблица 6. Допустимые диапазоны значений МПК для контрольного штамма *S. pneumoniae* ATCC® 49619 (МУК 4.2.1890–04)

Антибактериальный препарат	Допустимые значения МПК, мг/л
Эритромицин	0,03–0,12
Клиндамицин	0,03–0,12
Левофлоксацин	0,5–2
Хлорамфеникол	2–8

### Метод серийных разведений в агаре

Метод серийных разведений в агаре позволяет одновременно определить МПК для партии штаммов (от 15 до 36 клинических и контрольных штаммов в зависимости от используемой модели инокулятора).

**Принцип** метода заключается в посеве определенного количества тестируемых микроорганизмов на чашки Петри с агаром, содержащим последовательные двойные разведения АБП.

**Процедура приготовления серийных разведений АБП.** Из базового раствора исследуемого АБП готовят рабочий раствор с концентрацией, в 10 раз превосходящей максимальную из используемых в конкретном исследовании (с учётом последующего 10-кратного разведения агаризованной средой). Затем готовят серию двукратных разведений рабочего раствора. Таким образом, концентрация АБП в каждой последующей пробирке должна быть в 2 раза меньшей, чем в предыдущей. Методика приготовления серийных разведений аналогична изложенной в разделе «Метод серийных разведений в бульоне».

**Питательная среда.** Сухая агаризованная питательная среда растворяется и автоклавируется в соответствии с инструкцией изготовителя. После автоклавирования колбы с питательной средой помещаются на водяную баню при 48–50 °С, где выдерживаются до достижения указанной температуры, после чего в них асептически вносят рабочие растворы АБП (1 часть рабочего раствора АБП на 9 частей расплавленного агара) и дефибрированную баранью кровь до итоговой концентрации 5%. Затем среду тщательно перемешивают и разливают по предварительно маркированным чашкам Петри, толщина слоя питательной среды в которых должна быть 3–4 мм.

Вторым способом приготовления чашек Петри с агаром, содержащим разведения АБП, является смешивание питательной среды и раствора АБП непосредственно в чашке Петри. Для приготовления стандартных пластиковых чашек диаметром 90 мм необходимо к 2 мл раствора АБП добавить 18 мл разогретого до 50 °С жидкого агара с дефибрированной бараньей кровью. Чашки предварительно маркируются с указанием препарата и его концентрации. Очень важно тщательно перемешивать агар до того, как он начнёт застывать для равномерного распределения АБП по всей толще питательной среды. Перемешивание производится на горизонтальной поверхности последовательно плавными разнонаправленными круговыми движениями чашки. После приготовления чашек агар

должен затвердеть в горизонтальном положении. Нельзя резко передвигать, переносить чашки до полного застывания агара.

Параллельно с чашками Петри, содержащими АБП, для контроля роста готовят чашки Петри без АБП. Чашки оставляют при комнатной температуре для застывания и подсушивания на 10–12 ч.

Приготовленные указанным способом чашки Петри предпочтительнее использовать немедленно, однако допускается хранение в запаянных полиэтиленовых пакетах при 4–8 °С в течение 5 суток.

**Приготовление инокулюма и инокуляция.** Конечная посевная доза *S. pyogenes* на поверхности питательной среды должна составлять  $10^4$  КОЕ. Поскольку коммерческие инокуляторы или стандартная бактериологическая петля диаметром 3,0 мм переносят 1–2 мкл жидкости, концентрация микроорганизмов в исходной суспензии должна быть  $10^7$  КОЕ/мл. Приблизительно такую концентрацию можно получить при разведении стандартной микробной суспензии, соответствующей стандарту 0,5 по МакФарланду в 10 раз. Полученную суспензию необходимо инокулировать на поверхность агара с помощью многоканального устройства в течение 15 мин после приготовления, при этом образуется пятно диаметром 5–8 мм. Необходимо инокулировать всю серию чашек. Контрольная чашка без АБП должна инокулироваться последней.

**Инкубация.** После инокуляции чашки оставляют на 1 час при комнатной температуре для подсушивания, далее переворачивают и инкубируют при температуре 35 °С в течение 18–24 ч в атмосфере с 5–7%  $\text{CO}_2$ .

**Учет результатов.** Учет результатов проводят, поместив чашку на темную, не отражающую свет поверхность, с помощью прозрачного трафарета, наложенного на чашку. Для правильной ориентации трафарета при инокуляции в определенном месте чашки ставится метка. При учете результатов просматриваются чашки всего диапазона разведений, начиная с минимальной концентрации. МПК определяется по наименьшей концентрации АБП, подавляющей видимый рост *S. pyogenes*. Для дифференцировки нежного роста от налета, оставшегося после инокуляции, в ряде случаев целесообразно использовать увеличение. Появление единственной колонии на чашке с концентрацией на 1 разведение выше, чем явная МПК, можно не учитывать. Результат оценки антибиотикочувствительности имеет смысл учитывать только при подтверждении чистоты культуры (см. Контроль качества).

Культурам, у которых не наблюдается роста даже на чашке с самой низкой концентрацией АБП в серии



- Manual of clinical microbiology. 7<sup>th</sup> ed. Washington: ASM Press; 1999.
22. Speer B.S., Shoemaker N.B., Salyers A.A. Bacterial resistance to tetracycline: mechanisms, transfer, and clinical significance. Clin Microbiol Rev 1992; 5:387-99.
23. Matsumoto M., Sakae K., Ohta M., et al. Molecular mechanisms of high level tetracycline-resistance in group A streptococcal isolates, T serotypes 4 and 11. Int J Antimicrob Agents 2005; 25:142-7.
24. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания МУК 4.2.1890-04. Клинический микробиологический журнал 2004; 6:306-59.

УДК 616.98.281

## Принципы присвоения международных непатентованных наименований (МНН) биологическим и биотехнологическим препаратам

### International Nonproprietary Names (INN) for Biological and Biotechnological Substances

#### Введение

До начала XX века значительная часть лекарственных средств имела природное происхождение, поэтому эти препараты были известны под простыми традиционными названиями. Быстрое развитие фармацевтической промышленности способствовало разработке большого количества синтетических активных субстанций, которые обеспечивались патентной защитой. Этот процесс сопровождался оформлением патентных прав и на торговые названия лекарственных препаратов, которые являются частной собственностью их производителей и могут использоваться в коммерческих целях другими лицами только с разрешения владельцев. Во второй половине и особенно в конце XX века развитие генной инженерии, молекулярной биологии и биотехнологии открыло целый ряд новых направлений разработки и получения лекарственных средств. В результате этого на фармацевтическом рынке появилось очень большое количество биологических и биотехнологических препаратов различных терапевтических групп и разного происхождения.

Непатентованные наименования (называемые также иногда генерическими или общими) предназначены для использования в качестве общественной собственности и, в отличие от торговых, служат для идентификации не самого лекарственного препарата, а активных веществ в его составе. При выборе непатентованных названий следуют определенным правилам, которые заключаются в том, чтобы медицинский работник уже по названию мог определить терапевтическую или фармацевтическую группу, к которой принадлежит данное активное вещество.

Более 50 лет назад ВОЗ учредила Экспертную группу по *международным непатентованным наименованиям* (МНН), основной задачей которой является присвоение некоммерческих названий лекарственным веществам, составляющим основу медицинских продуктов (лекарственных средств), с тем чтобы каждое вещество могло бы быть распознано во всем мире по его уникальному названию. Эти наименования (МНН), в отличие от торговых, являются некоммерческими и могут свободно использоваться как общественная собственность в любой стране мира.

МНН для биологических препаратов стали присваивать уже с самого начала работы так называемой «Программы по МНН». Так, уже в 1959 г. в «Рекомендуемый список 3», наряду со многими отдельными лекарственными веществами, МНН получили препараты инсулина животного происхождения. До 1980 г. МНН присваивались антибиотикам, синтетическим пептидам, гормонам и другим белковым препаратам. Соединения, близкие по структуре или функции, получают т.н. «общие основы» (common stems), которые помогают распознаванию этих лекарственных веществ медицинскими работниками. Так, например, основа *-актид* означает, что препарат является синтетическим аналогом кортикотропина.

В 1982 г. для рекомбинантного белка, идентичного природному человеческому инсулину, было предложено название *инсулин человека*, и с тех пор рекомбинантные препараты стали получать МНН. Следует отметить, что в рамках «Программы по МНН» названия не присваиваются природным препаратам крови человека или вакцинам.

Экспертный комитет по биологической стандартизации (ECBS) принял научные названия для биологических препаратов, формируемые в рамках соответствующих требований.

С тех пор, как название «инсулин человека» стало первым *рекомендованным МНН* (рМНН) для рекомбинантных медицинских продуктов, значительно увеличился как спектр биологических и биотехнологических препаратов, так и их сложность. Например, среди прочих групп препаратов для тканевых активаторов плазминогена была принята основа *-лаза*. Аналоги какого-либо одного рекомбинантного белка, получаемые в различных клеточных системах экспрессии, классифицируются с помощью греческих букв, которые назначаются в порядке внедрения препаратов в медицинскую практику, как, например, эритропоэтин (*эпоэтин альфа, бета* и т.д.) и гликопротеидные гормоны (*фоллитропин*). В 1990-е гг. была введена схема систематизации названий моноклональных антител, которые получили основу *-маб*. В соответствии с этой схемой в названии отражается происхождение (мышинное, человеческое и др.) антитела и предполагаемая область его применения: противоопухолевой препарат, иммуномодулятор и т.д.

Благодаря имеющимся научным и техническим разработкам в практику постоянно внедряются новые продукты биотехнологий и другие биологические препараты, при этом ожидается появление ещё большего их количества, которые можно будет применять для лечения или профилактики заболеваний. Примерами таких препаратов являются рекомбинантные препараты крови, трансгенные продукты (человеческие белки, экспрессируемые животными или растениями), препараты для генной терапии и новые вакцины.

Учитывая то, что данная область становится все более сложной и более важной для медицины, Экспертная группа по биологическим и биотехнологическим препаратам потребовала у секретариата ВОЗ по МНН подготовить рабочий документ, целью которого является систематизация и обзор ранее присвоенных МНН в этой области.

В результате в июне 2006 г. был выпущен документ, который представляет собой перечень общих принципов, принятых Экспертной группой по МНН за эти годы серьезных изменений, а также перечень названий, присвоенных биологическим и биотехнологическим препаратам. Учитывая будущее развитие и достижения в области разработки биологических препаратов, предполагается, что этот документ будет регулярно обновляться и дополняться новыми принципами и определениями, а также новыми присваиваемыми МНН.

## Фармакологическая классификация биологических и биотехнологических препаратов

### Препараты, влияющие на ЖКТ и обмен веществ:

- инсулины.

### Противоинфекционные препараты:

- антимикробные (бактерицидные) полипептиды, увеличивающие проницаемость клеточных мембран;
- вирус папилломы человека.

### Противоопухолевые препараты:

- пептидные вакцины / рекомбинантные вакцины;
- токсины.

### Препараты крови и вещества, действующие на систему гемопоэза:

- антитромбины;
- ингибиторы системы свертывания крови;
- факторы свертывания крови;
- факторы крови, стимулирующие эритропоэз (эритропоэтины);
- производные гепарина, включая низкомолекулярные гепарины;
- производные гирудина;
- тромбомодулины.

### Иммуномодуляторы и иммуностимуляторы:

- колониестимулирующие факторы;
- интерфероны;
- антагонисты рецепторов интерлейкинов;
- интерлейкины;
- моноклональные антитела;
- молекулы рецепторов (нативные или модифицированные);
- антагонисты *фактора некроза опухоли* (ФНО).

### Гормоны, антагонисты гормонов, а также пептиды, стимулирующие или ингибирующие высвобождение гормонов (кроме инсулинов):

- производные гормона роста;
- антагонисты гормона роста;
- производные окситоцина;
- гликопротеидные гормоны гипофиза/плаценты;
- пептиды, стимулирующие высвобождение гормонов гипофиза;
- синтетические полипептиды с кортикотропноподобным действием;
- сосудосуживающие препараты—производные вазопрессина.

**Общие основы и систематика наименований для биологических и биотехнологических препаратов**

Название группы	Основа
<b>Группы, имеющие соответствующие основы (<i>stem</i>)</b>	
Антисенс-олигонуклеотиды	-рсен
Ингибиторы свертывания крови	-когин
Факторы свертывания крови	-ког
Колонистимулирующие факторы	-стим
Цитокины / интерлейкины	-кин
Ферменты	-аза
Факторы крови, стимулирующие эритропоэз	-поэтин
Ростовые факторы	-ермин
Производные гормона роста	сом-
Производные гепарина, включая низкомолекулярные гепарины	-парин
Производные гирудина	-ирудин
Пептиды, ингибирующие высвобождение гормонов	-реликс
Антагонисты рецепторов интерлейкина	-кинра
Интерлейкины	-кин
Моноклональные антитела	-маб
Производные окситоцина	-тоцин
Пептиды и гликопептиды (для особых групп пептидов см. -актид, -прессин, -релин, -тоцин)	-тид
Пептиды, стимулирующие высвобождение гормонов гипофиза	-релин
Синтетические полипептиды с кортикотропиноподобным действием	-актид
Антагонисты ФНО	-нерцепт
Сосудосуживающие препараты–производные вазопрессина	-прессин
<b>Группы, имеющие соответствующие предосновы (<i>pre-stem</i>):</b>	
Название группы	Предоснова
Молекулы рецепторов (нативные или модифицированные)	-цепт
Антимикробные (бактерицидные) полипептиды, увеличивающие проницаемость клеточной стенки	-ганан

**Препараты различных групп:**

- антисенс-олигонуклеотиды;
- ферменты;
- препараты генной терапии;
- ростовые факторы;
- пептиды и гликопептиды (для особых групп пептидов см. основы: -актид, -прессин, -релин, -тоцин).

**Группы, имеющие систематику выбора МНН:**

- антитромбины;
- препараты генной терапии;
- инсулины;
- интерфероны;
- гликопротеидные гормоны гипофиза / плаценты.

**Группы, имеющие соответствующие основы/ предосновы и не имеющие систематики выбора МНН:**

- антагонисты гормона роста;
- вирус папилломы человека;
- пептидные вакцины / рекомбинантные вакцины;
- тромбомодулины;
- токсины.

**Общие принципы выбора МНН для биологических и биотехнологических препаратов**

**Общие принципы для препаратов крови:**

- МНН не присваиваются природным препаратам крови человека;
- многие природные препараты крови человека имеют утвердившиеся названия, поэтому рекомбинантные формы этих препаратов должны иметь отличающееся название, но по возможности максимально отражающее название, принятое в соответствующей области медицины;
- необходимо добавлять слово «активированный» к названию препарата крови, если он будет использоваться для лечения в активной форме.

**Общие принципы для гибридных белков:**

- МНН присваиваются некоторым гибридным белкам. При существовании общей основы для одной или нескольких частей гибридного белка эта основа должна быть включена в название препарата, что позволило бы распознавать неизменяемую часть гибридного белка;
- в настоящее время в названии необязательно указывать, что препарат является гибридным белком, однако в будущем, возможно, потребуется пересмотреть это положение.

**Общие принципы для препаратов генной терапии**

В 2005 г. была официально принята Номенклатурная система для препаратов генной терапии

(2-словная система), которая представлена ниже (таблица).

В случае использования свободной ДНК, т.е. не встроенной в вектор, отсутствует необходимость использования в названии второго слова.

**Общие принципы для гликозилированных соединений**

Гликопротеины / гликопептиды:

- группа обозначается с помощью основы (напр., для эритропоэтина: *-поэтин*), и далее с помощью случайным образом выбранной приставки указываются различия в аминокислотной последовательности; для обозначения различий в профиле гликозилирования используется другой указатель, представляющий собой греческую букву, которая пишется полностью и добавляется в качестве второго слова в название препарата (напр., *эпоэтин альфа*). Греческие буквы используются в том порядке, в котором они указаны в греческом алфавите;
- группа обозначается с помощью слова (напр., *интерферон*). Подгруппы обозначаются греческой буквой, которая пишется полностью и добавляется в качестве второго слова в название препарата. Различия в аминокислотной последовательности обозначаются с помощью арабской цифры; другие различия, включая разный профиль гликозилирования, обозначаются маленькой буквой (напр., *интерферон бета*, *пегинтерферон альфа-2а*).

**Общие принципы для иммуноглобулинов:**

- МНН не присваивается каждому иммуноглобулину;

**Общие принципы выбора МНН для препаратов генной терапии**

Состав системы	Приставка	Инфикс	Суффикс
<b>Первое слово</b> (указывает на ген)	Для получения отличающегося названия  Например: <i>ал-</i> <i>бет-</i> <i>вал-</i>	Для обозначения гена используются существующие инфиксы для биологических препаратов или похожие инфиксы для белков, которые кодируются этими генами.  Например: <i>-ермин-</i> (ростовой фактор) <i>-кин-</i> (интерлейкин) <i>-лим-</i> (иммуномодулятор) <i>-тусу-</i> (опухолевой супрессор)	<i>-(гласная буква) ген</i>  Например: <i>-(о)ген</i>
<b>Второе слово</b> (указывает на вектор)	Для получения отличающегося названия	Например: <i>-адено-</i> (аденовирус) <i>-кана-</i> (вирус оспы канареек) <i>-герпа-</i> (вирус герпеса) <i>-лентти-</i> (лентивирус) <i>-ретро-</i> (другие ретровирусы) <i>-вари-</i> (вакцинный вирус натуральной оспы)	<i>-век</i> (вирусный вектор)  <i>-плазмид</i> (плазмидный вектор)

• «систематическое» или описательное название является обязательным, поскольку врач, назначающий препарат, должен знать всю информацию, передаваемую названием, и поэтому нет преимуществ в присвоении МНН, которое не будет так же очевидно передавать эту информацию.

### Общие принципы для моноклональных антител:

• общей основой для моноклональных антител является *-маб*;

• подоснова указывает на источник получения препарата: *у* – человек; *о* – мышь; *а* – крыса; *е* – грызуны; *и* – обезьяна; *кси* – химерное антитело; *зу* – антитело, приближенное к человеческому; *аксо* (пре-подоснова) – гибридное (крыса-мышь) антитело.

Отличие между химерными антителами и антителами, приближенными к человеческим, состоит в следующем. Химерное антитело – это антитело, которое состоит из граничащих друг с другом аминокислотных последовательностей чужеродного происхождения, представляющих собой целые переменные участки тяжелых и легких цепей иммуноглобулина, связанных с константными участками тяжелых и легких цепей человеческого иммуноглобулина. Антитело, приближенное к человеческому – это антитело, которое содержит сегменты аминокислотных последовательностей чужеродного происхождения, чередующиеся с аминокислотными остатками сегментов переменных участков иммуноглобулина человека, и эти приближенные к человеческим переменные участки тяжелых и легких цепей иммуноглобулина связаны с константными участками тяжелых и легких цепей человеческого иммуноглобулина.

Подосновы, указывающие на группу заболеваний, являющихся показанием к применению, или на мишени действия: *-ба(к)*- – бактериальные инфекции; *-ос*- (пре-подоснова) – костная система; *-ци(р)*- – сердечно-сосудистая система; *-ле(с)*- – воспалительные поражения; *-ли(м)*- – иммуномодулятор; *-ви(р)*- – вирусные; опухоли: *-ко(л)*- – толстой кишки; *-го(т)*- – яичек; *-го(в)*- – яичников; *-ма(р)*- – молочной железы; *-ме(л)*- – меланома; *-пр(о)*- – предстательной железы; *-ту(м)*- – различные опухоли;

При возникновении проблем с произношением названия последняя буква подосновы, указывающей на группу заболеваний или на мишени действия, может быть удалена, например, *-ви(р)*-, *-ба(к)*-, *-ли(м)*-, *-ко(л)*- и т.д.

**Приставка.** Приставка должна выбираться случайным образом. Единственным требованием явля-

ется то, что название должно быть благозвучным и отличающимся от других названий.

**Второе слово.** Если препарат содержит радиоактивную метку или конъюгирован с другим химическим веществом, таким как токсин, то для идентификации такого конъюгированного препарата используется отдельное второе слово или приемлемое химическое обозначение.

Если моноклональное антитело используется в качестве носителя для радиоизотопа, то в МНН первым должен указываться радиоизотоп, например: *технеций (<sup>99m</sup>Tc) пинтумомаб*.

### Инфикс -токса-

Для моноклональных антител, конъюгированных с токсином, в первое (основное) название или во второе слово может быть вставлен инфикс *-токса-*.

### Общие принципы для негликозилированных соединений

Белки / пептиды:

• группа обозначается с помощью основы (например, для аналогов гирудина: *-ирудин*); различия в аминокислотной последовательности указываются с помощью случайно выбранной приставки (например, *бивалирудин*);

• группа обозначается с помощью слова, например, *инсулин*, и путем добавления второго слова (элемента) в название указываются различия в аминокислотной последовательности (например, *инсулин аргин*).

### Общие принципы для заменителей кожи

Препараты в рамках этой системы производятся из клеток внутри матрикса, поэтому заменители кожи могут рассматриваться как искусственные ткани, и, тем самым, выходят за рамки системы МНН.

### Общие принципы для трансгенных препаратов:

• если МНН уже существует, то для трансгенного препарата должно использоваться то же название, подходящее для указания, что препарат является трансгенным;

• для обозначения новых или дополнительных источников получения одного и того же вещества предложена система, сходная с той, которая используется для гликозилированных рекомбинантных препаратов, при этом в МНН должно включаться указание на источник получения препарата.

### Общие принципы для вакцин

Вакцины не включены в систему МНН. Названия им присваиваются в соответствии с рекомендация-

ми Экспертного комитета по биологической стандартизации, а также с требованиями Фармакопеи. Во время Консультативного совещания по МНН в 1993 г. было принято, что необходимым условием для рассмотрения заявления о присвоении МНН рекомбинантной вакцине является предоставление производителем всей информации, указанной в рекомендациях «Выбор МНН для веществ, полученных с помощью биотехнологий» (Pharm S/Nom 1348). Во время Консультативного совещания по МНН в 1998 г. относительно рекомбинантных вакцин эксперты пришли к согласию, что не следует пытаться присваивать названия живым вирусам.

Еще одним направлением в технологии производства вакцин является разработка пептидных вакцин (эпитопы, участвующие в формировании иммунного ответа). Поскольку эти пептиды хорошо описаны с химической точки зрения, присвоение им названий будет менее проблематичным.

#### Перечень МНН, присвоенных биологическим и биотехнологическим препаратам

В данном разделе в скобках на русском языке указаны МНН препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации, по состоянию на май 2007 г.

**Бактерицидные полипептиды, увеличивающие проницаемость клеточной стенки.** Предосновой для препаратов этой группы является *-ганан* (*-ganan*):

*iseganan, omiganan, pexiganan.*

**Антисенс-олигонуклеотиды.** Общей основой для препаратов этой группы является *-рсен* (*-rsen*):

*afovirsen, alicaforsen, aprinocarsen, fomivirsen, oblimersen, trecovirsen.*

#### Антитромбины:

*antithrombin III (антитромбин III), antithrombin alfa* (рекомбинантный гликопротеин 432аа, получаемый от трансгенных коз).

#### Ингибиторы системы свертывания крови.

Общей основой для препаратов этой группы является *-когин* (*-cogin*):

*drotrecogin alfa (activated) (дротрекогин альфа [активированный]), taneptacogin alfa, tifacogin.*

**Факторы свертывания крови.** Общей основой для препаратов этой группы является *-ког* (*-cog*).

К настоящему времени для обозначения реком-

бинантных факторов свертывания крови выбраны предосновы *-eptacog*, *-octocog* и *-nonacog*.

Приставку необходимо добавлять в тех случаях, когда аминокислотная последовательность не соответствует таковой препарата естественного происхождения. В соответствии с общими принципами при обозначении гликопротеинов добавляются слова *альфа*, *бета* и т.д. (см. раздел «Общие принципы для гликопротеинов»). При необходимости добавления характеристики «активированный», например для фактора свертывания крови VIIа, данное слово следует писать полностью в круглых скобках после названия.

Фактор свертывания крови VII: *-эптаког* (*-eptacog*)

*eptacog alfa (activated) (эптаког альфа [активированный])*

Фактор свертывания крови VIII: *-октоког* (*-octocog*)

*morococog alfa, octocog alfa*

Фактор свертывания крови IX: *-нонаког* (*-nonacog*)

*nonacog alfa.*

**Колонистимулирующие факторы.** Общей основой для препаратов этой группы является *-стим* (*-stim*):

*ancestim* (фактор роста клеток), *garnocestim* (иммуномодулятор), *pegacaristim* (фактор роста мегакариоцитов);

комбинация 2 различных типов колонистимулирующих факторов: *-дистим* (*-distim*)

*leridistim, milodistim;*

препараты гранулоцитарного колонистимулирующего фактора (Г-КСФ): *-грастим* (*-grastim*)

*filgrastim (филграстим), lenograstim (леногра-стим), nartograstim, pegfilgrastim, pegnartograstim;*

препараты гранулоцитарно-макрофагально-го колонистимулирующего фактора (ГМ-КСФ): *-грамостим* (*-gramostim*)

*ecogramostim, molgramostim (молграмостим), regramostim, sargramostim;*

препараты макрофагального колонистимулирующего фактора (М-КСФ): *-мостим* (*-mostim*)

*cilmostim, lanimostim, mirimostim;*

аналоги и производные интерлейкина-3: *-пле-стим* (*-plestim*)

*daniplestim, muplestim.*

**Ферменты.** Общей основой для препаратов этой группы является *-аза* (*-ase*). Предосновы указывают на активность данного вещества.

Протеиназы:

с суффиксом *-аза* (*-ase*):

*brinase, kallidinogenase, ocrase, pegaspargase, promelase, rasburicase, serrapeptase, sfericase, streptokinase (стрептокиназа), urokinase (урокиназа), urokinase alfa;*

без суффикса *-аза (-ase)*:

*batroxobin, bromelains, chymopapain, chymotrypsin (химотрипсин), defibrotide, fibrinolysin (human) (фибринолизин человеческий), sutilains;*

липаза (*-lipase*):

*bucelipase alfa, rizolipase;*

ферменты с активностью супероксиддисмутазы: *-дисмаза (-dismase)*

*ledismase, sudismase*

изомеразы: *orgotein, pegorgotein;*

активатор плазминогена в комбинации с другим ферментом: *-диплаза (-diplase)*

*amediplase;*

тканевые активаторы плазминогена: *-теплаза (-teplase)*

*alteplase (алтеплаза), anistreplase, desmoteplase, duteplase, lanoteplase, monteplase, nateplase, pamiteplase, reteplase, silteplase, tenecteplase (тенектеплаза);*

урокиназные активаторы плазминогена: *-уплаза (-uplase)*

*nasaruplase, nasaruplase beta, saruplase;*

другие:

*agalsidase alfa, agalsidase beta, alfimeprase, alglucerase, alglucosidase alfa, dornase alfa (дорназа альфа), epafipase, eufauserase, galsulfase, glucarpidase, hyaloidase, hyaluronidase (гиалуронидаза), idursulfase, imiglucerase (имиглюцераза), laronidase, pegademase, penicillinase, ranpirnase, streptodornase, tilactase.*

**Факторы крови, стимулирующие эритропоэз (эритропоэтины).** Общей основой для препаратов этой группы является *-поэтин (-poetin)*.

Решено употреблять название *эпоэтин* вместе с греческой буквой, для того чтобы различать соединения с такой же аминокислотной последовательностью, как у человеческого эритропоэтина, но отличающиеся по профилю гликозилирования (см. раздел «Общие принципы для гликопротеинов»).

Для эритропоэтинов с различающимися аминокислотными последовательностями МНН образуются при помощи основы *-поэтин* и случайно выбранной приставки:

*darbepoetin alfa, epoetin alfa (эпоэтин альфа), epoetin beta (эпоэтин бета), epoetin gamma, epoetin delta, epoetin epsilon, epoetin zeta, epoetin theta, epoetin iota, epoetin omega.*

**Препараты генной терапии:**

*alferminogene tadenovec, amolimogene bepiplasmid, beperminogene perplasmid, contusugene ladenovec, velimogene abeplasmid.*

**Ростовые факторы.** Общей основой для препаратов этой группы является *-ермин (-ermin)*. Предосновы позволяют отличать различные типы ростовых факторов. МНН для ФНО также имеют основу *-ермин (-ermin)*.

Препараты фактора роста эндотелия сосудов: *-бермин (-bermin)*

*telbermin;*

препараты эпидермального фактора роста: *-дермин (-dermin)*

*murodermin;*

препараты фактора роста фибробластов: *-фермин (-fermin)*

*ersofermin, palifermin, repifermin, trafermin, velfermin;*

препараты фактора, ингибирующего лейкемию: *-филермин (-filermin)*

*emfilermin;*

препараты ФНО: *-нермин (-nermin)*

*ardenermin, plusonermin, sonermin, tasonermin;*

препараты тромбоцитарного фактора роста: *-плермин (-plermin)*

*becaplermin;*

препараты инсулиноподобного фактора роста: *-сермин (-sermin)*

*mecasermin, mecasermin rinfabate;*

препараты трансформирующего фактора роста: *-термин (-termin)*

*cetermin, liatermin;*

препараты костных морфогенетических белков: *-отермин (-otermin)*

*avotermin, dibotermin alfa, eptotermin alfa, radotermin;*

другие:

*dapiclermin* (модифицированный цилиарный нейротрофический фактор [CNTF]).

**Производные гормона роста.** Общей основой для препаратов этой группы является *сом- (som-)*. Для производных иного (не человеческого) происхождения добавляется суффикс для обозначения видовой специфичности структуры препарата.

Препараты коровьего происхождения: *-бов (-bove)*

*somagrebove, somavubove, sometribove, somidobove;*

препараты свиного происхождения: *-пор (-por)*

*somalapor, somenopor, somfasepor, sometripor;*

препараты лососевого происхождения: *-салм (-salm)*

*somatosalm*;

другие:

*somatorelin*, *somatostatin* (**соматостатин**),  
*somatrem*, *somatropin* (**соматропин**).

**Антагонисты гормона роста:**

*pegvisomant*.

**Производные гепарина, включая низкомолекулярные гепарины.** Общей основой для препаратов этой группы является *-парин* (*-parin*)

*ardeparin sodium*, *bemiparin sodium*, *certoparin sodium*, *dalteparin sodium* (**далтепарин натрия**), *deligoparin sodium*, *epochaparin sodium* (**эноксапарин натрия**), *heparin sodium* (**гепарин натрия**), *livaraparin calcium*, *minolteparin sodium*, *nadroparin calcium* (**надропарин кальция**), *parnaparin sodium*, *reviparin sodium*, *tinzaparin sodium*.

**Производные гирудина.** Общей основой для препаратов этой группы является *-ирудин* (*-irudin*):  
*bivalirudin*, *desirudin*, *lepirudin*, *pegmusirudin*.

**Пептиды, ингибирующие высвобождение гормонов.** Общей основой для препаратов этой группы является *-реликс* (*-relix*):

*abarelix*, *cetorelix*, *degarelix*, *detirelix*, *ganirelix*,  
*itirelix*, *ozarelix*, *prazarelix*, *ramorelix*, *teverelix*

**Вирус папилломы человека:**

*verpasep caltespen* (гибридный белок, состоящий из белка теплового шока HSP 65 (вакцинный штамм *Mycobacterium bovis*) и транскрипционного фактора E7 (вирус папилломы человека 16 типа)).

Суффикс *-теспен* (*-tespen*) является обозначением белка теплового шока.

**Инсулины.** До сих пор названия производных инсулина состоят из 2 слов. Присвоенные названия отражают структуру с дополнительной аминокислотой (например, *инсулин аргин*) или отражают модификации аминокислотной последовательности (например, *инсулин аспарт*):

*biphasic insulin injection* (**инсулин двухфазный для инъекций**), *compound insulin zinc suspension* (**инсулина-цинк суспензия**), *dalanated insulin*, *globin zinc insulin injection*, *insulin argine*, *insulin aspart* (**инсулин аспарт**), *insulin defalan*, *insulin detemir* (**инсулин детемир**), *insulin glargine* (**инсулин гларгин**), *insulin glulisine*, *insulin human* (**инсулин человека**), *insulin lispro* (**инсулин лизпро**), *insulin zinc suspension (amorphous)* (**инсулин-цинк аморфная суспензия**), *insulin zinc suspension (crystalline)* (**инсулин-цинк кристаллическая суспензия**), *isophane*

*insulin* (**инсулин-изофан**), *neutral insulin injection* (**инсулин растворимый для инъекций**), *protamine zinc insulin injection*.

**Интерфероны.** Название «интерферон» стало МНН в 1962 г., при этом общее определение было основано на происхождении и активности препарата, т.е. «белок, образующийся в результате взаимодействия животных клеток с вирусами, способный обеспечивать резистентность этих клеток к вирусной инфекции».

Название было пересмотрено в 1980-е гг., когда с помощью ДНК-рекомбинантной технологии были получены человеческий интерферон и его варианты *альфа*, *бета* и *гамма*. Экспертная группа по МНН хотела заменить старое МНН для интерферонов на альфаферон, бетаферон и гаммаферон, однако эти названия уже были зарегистрированы в качестве торговых марок. Учитывая это, была принята система, где используются названия *интерферон альфа*, *интерферон бета* и *интерферон гамма*, и при необходимости добавляются дополнительные номера или, как в случае со смесями, дополнительные коды, отражающие различия:

*interferon alfa* (**интерферон альфа**), *interferon alfacon-1*, *interferon beta* (**интерферон бета**), *interferon gamma* (**интерферон гамма**), *peginterferon alfa-2a* (**пэгинтерферон альфа-2а**), *peginterferon alfa-2b* (**пэгинтерферон альфа-2б**).

**Антагонисты рецепторов интерлейкина.** Общей основой для препаратов этой группы является *-кинра* (*-kinra*).

Антагонисты рецептора интерлейкина-1 (ИЛ-1):  
*-накинра* (*-nakinra*)

*anakinra*;

антагонисты рецептора интерлейкина-4 (ИЛ-4):  
*-тракинра* (*-trakinra*)

*pittrakinra*.

**Интерлейкины.** Общей основой для препаратов этой группы является *-кин* (*-kin*).

В соответствии с общими принципами для гликозилированных белков (см. соответствующий раздел) к МНН гликозилированных интерлейкинов следует добавлять слова *альфа* и *бета*.

Аналоги и производные интерлейкина-1 (ИЛ-1):

*-накин* (*-nakin*)

аналоги и производные интерлейкина-1 $\alpha$ :

*-онакин* (*-onakin*)

*pifonakin*;

аналоги и производные интерлейкина-1 $\beta$ :

*-бенакин* (*-benakin*)

*mobenakin*;

аналоги и производные интерлейкина-2 (ИЛ-2):

-лейкин (-leukin)

*adargileukin alfa, aldesleukin, celmoleukin, denileukin diftotox, pegaldesleukin, teceleukin, tucotuzumab celmoleukin*;

аналоги и производные интерлейкина-3 (ИЛ-3):

-плектим (-plestim)

*daniplestim, muplestim*;

аналоги и производные интерлейкина-4 (ИЛ-4):

-тракин (-trakin)

*binetrakin*;

аналоги и производные интерлейкина-6 (ИЛ-6):

-ексакин (-exakin)

*atexakin alfa*;

аналоги и производные интерлейкина-8 (ИЛ-8):

-октакин (-octakin)

*emoctakin*;

аналоги и производные интерлейкина-10 (ИЛ-10):

-декакин (-decakin)

*ilodecakin*;

аналоги и производные интерлейкина-11 (ИЛ-11):

-елвекин (-elvekin)

*oprelvekin*;

аналоги и производные интерлейкина-12 (ИЛ-12):

-додекин (-dodekin)

*edodekin alfa*;

аналоги и производные интерлейкина-13 (ИЛ-13):

-тредекин (-tredekin)

*cintredekin besudotox*;

рекомбинантный человеческий интерлейкин-18 (ИЛ-18) со 157 аминокислотами:

*iboctadekin*;

нейротрофины (ИЛ-78, мозговой нейротрофический фактор):

-нейрин (-neurin) (предоснова)

*abrineurin*.

**Моноклональные антитела.** Общей основой для препаратов этой группы является *-маб (-mab)*.

МНН для моноклональных антител в алфавитном порядке по происхождению:

-аксомаб (-axomab) (пре-подоснова, гибридное «крыса-мышь»)

*catumaxomab, ertumaxomab*;

-омаб (-omab) (мышинное происхождение)

*abagovomab, afelimomab, altumomab, anatumomab mafenatox, arcitumomab, bectumomab, besilesomab, biciromab, capromab, detumomab, dorlimomab aritox, edobacomab, edrecolomab, elsilimomab, enlimomab, enlimomab pegol, epitumomab, epitumomab cituxetan, faralimomab, gavilimomab, ibritumomab tiuxetan, igovomab, imciromab, inolimomab,*

*lemalesomab, maslimomab, minretumomab, mitumomab, nacolomab tafenatox, nerelimomab, odulimomab, oregonomab, satumomab, sulesomab, taplitumomab paptox, technetium (<sup>99m</sup>Tc) fanolesomab, technetium (<sup>99m</sup>Tc) nofetumomab merpentan, technetium (<sup>99m</sup>Tc) pintumomab, telimomab aritox, tosimumomab, vepalimomab, zolimomab aritox*;

-умаб (-umab) (человеческое происхождение)

*adalimumab, adecatumomab, atorolimumab, belimumab, bertilimumab, denosumab, efungumab, exbivirumab, golimumab, ipilimumab, iratumomab, lerdelimomab, lexatumomab, libivirumab, mapatumomab, metelimomab, morolimumab, nebacumab, ofatumomab, panitumomab, primumomab, raxibacumab, regavirumab, sevirumab, stamulumab, ticilimumab, tuvirumab, votumomab, zalutumomab, zanolimumab, ziralimumab*;

-ксимаб (-ximab) (химерное происхождение)

*abciximab (абциксимаб), basiliximab, baviuximab, cetuximab, clenoliximab, ecromeximab, galiximab, infliximab (инфликсимаб), keliximab, lumiliximab, pagibaximab, priliximab, rituximab (ритуксимаб), teneliximab, vopaliximab, volociximab*;

-зумаб (-zumab) (приближенное к человеческим)

*alemtuzumab (алемтузумаб), apolizumab, aselizumab, bapineuzumab, bevacizumab (бевацизумаб), bivatazumab, cantuzumab mertansine, cedelizumab, certolizumab pegol, daclizumab, eculizumab, efalizumab, epratuzumab, erlizumab, felvizumab, fontolizumab, gemtuzumab, inotuzumab ozogamicin, labetuzumab, lintuzumab, matuzumab, mepolizumab, natalizumab, nimotuzumab, ocrelizumab, omalizumab, palivizumab, pascolizumab, pertuzumab, pexelizumab, ranibizumab, reslizumab, rovelizumab, ruplizumab, sibrotuzumab, sipilizumab, sontuzumab, tadocizumab, talizumab, tefibazumab, tocilizumab, toralizumab, trastuzumab (трастузумаб), tucotuzumab celmoleukin, urtoxazumab, visilizumab, yttrium <sup>90</sup>Y tacatazumab tetraxetan*.

**Производные окситоцина.** Общей основой для препаратов этой группы является *-тоцин (-tocin)*:

*argiprestocin, aspartocin, carbetocin, carginocin, demoxytocin, nacartocin, oxytocin (окситоцин)*.

**Пептиды и гликопептиды (для особых групп пептидов см. -актид, -прессин, -релин, -тоцин).**

Общей основой для препаратов этой группы является *-mid (-tide)*.

Анальгетики: *leconotide, ziconotide*;

ингибитор ангиогенеза: *cilengitide*;

ингибитор АПФ: *teprotide*

противовоспалительное средство: *icrocaptide*;

антиаритмическое средство: *rotigaptide*;

антидепрессант: *nemifitide*;

противодиабетические средства: *amlintide, exenatide, liraglutide, pramlintide, seglitide*;

противодиарейное средство: *lagatide*;

антиагрегант: *eptifibatide (эптифибамид)*;

противовирусные средства: *enfuvirtide, tifuvirtide*;

препараты предсердного натрийуретического фактора: *anaritide, neseritide, ularitide*;

сердечный стимулятор: *carperitide*;

диагностические средства: *betiatide, bibapcitide, ceruletide, depreotide, mertiatide, pendetide, technetium (<sup>99m</sup>Tc) apcitide, teriparatide (терипаратид)*;

препараты для лечения желудочно-кишечных кровотечений / противоопухолевые средства: *edotreotide, ilatreotide, lanreotide (ланреотид), octreotide (октреотид), pentetreotide, vapreotide*;

препараты, нормализующие функцию ЖКТ: *teduglutide*;

стимуляторы роста животных: *nosiheptide*;

препараты, усиливающие моторику кишечника: *ociltide*;

аналог гормона: *semparatide*;

иммунологические препараты – противоопухолевые средства: *almurtide, delmitide, disomotide, edratide, goralatide, mifamurtide, murabutide, ovemotide, pentigetide, pimelautide, prezatide copper acetate, rolipoltide, romurtide, tabilautide, temurtide, tigapotide, tiplimotide*;

ингибитор высвобождения гормона роста: *pasireotide*;

ингибитор калликрейна: *ecallantide*;

агонист рецептора меланокортина: *bremelanotide*;

нейромодулятор: *ebiratide*;

противоязвенные средства: *sulglicotide, triletide*;

легочный сурфактант: *lusupultide, sinapultide*;

седативный препарат: *emideltide*;

препараты для лечения болезни Паркинсона: *doreptide, pareptide*;

другие: *defibrotide* (нуклеотид).

### Пептидные вакцины / рекомбинантные вакцины

**Пептидные вакцины** – это вакцины, в которых содержащиеся в них антигены получают из синтетических пептидов и переносятся по кровотоку адьювантом с целью стимуляции иммунного ответа. **Рекомбинантные вакцины** – это вакцины,

полученные путем клонирования определенного гена. На поверхности вирусов и бактерий находятся некоторые антигены, которые лучше стимулируют продукцию антител у животных, чем другие антигены. Гены для этих антигенов могут быть выделены и могут экспрессировать большое количество кодируемых ими антигенов. Таким образом, рекомбинантные вакцины содержат эти антигены, а не целый микроорганизм, в сравнении с «модифицированными живыми вакцинами» и «инактивированными вакцинами».

Следующие вещества являются пептидными вакцинами:

*disomotide, ovemotide*.

**Гликопротеидные гормоны гипофиза / плаценты.** До настоящего времени соединениям с аминокислотной последовательностью, которая идентична таковой природным гормонам человека, были присвоены названия, отобранные IUPAC-IUB Комиссией по биохимической номенклатуре. Добавление греческой буквы в качестве второго слова в названии позволяет различать соединения с разным профилем гликозилирования, полученные с помощью биотехнологий (см. раздел «Общие принципы для гликопротеинов»).

Препараты фолликулостимулирующего гормона:

*-фоллитропин (-follitropin)*

*corifollitropin alfa, follitropin alfa (фоллитропин альфа), follitropin beta (фоллитропин бета), urofollitropin (урофоллитропин)*;

препараты гонадотропина: *-гонадотропин (-gonadotropin)*

*choriogonadotropin alfa, chorionic gonadotrophin (гонадотропин хорионический)*: хорионические гонадотропины, получаемые из сыворотки крови человека и мочи беременных и обладающие лютеотропной и фолликулотропной активностью;

*serum gonadotrophin*: используется для получения фолликулостимулирующего гормона (ФСГ, фоллитропина) из сыворотки беременных кобыл;

препараты лютеинизирующего гормона: *-лютропин (-lutropin)*

*lutropin alfa*.

**Пептиды, стимулирующие высвобождение гормонов гипофиза.** Общей основой для препаратов этой группы является *-релин (-relin)*.

Пептиды, стимулирующие высвобождение гонадотропных гормонов:

*avorelin, buserelin (бусерелин), deslorelin, gonadorelin, goserelin (гозелерин), histrelin, leuprorelin*

(*лейппрорелин*), *lutrelin, nafarelin, peforelin, triptorelin* (**трипторелин**)

пептиды, стимулирующие высвобождение гормона роста: *-морелин (-morelin)*;

*capromorelin, dumorelin, examorelin, ipamorelin, pralmorelin, rismorelin, sermorelin, somatorelin, tabimorelin*;

аналоги тиротропин-релизинг-гормона: *-тирелин (-tirelin)*

*azetirelin, fertirelin, montirelin, orotirelin, posatirelin, protirelin* (**протириелин**), *taltirelin*;

*thyrotropin alfa* (аналог тиротропин-релизинг-гормона);

другие: *corticoelin* (диагностическое средство).

**Молекулы рецепторов (нативные или модифицированные).** Предосновой для препаратов этой группы является *-цепт (-cept)*. Предшествующий инфикс обозначает мишень действия препарата. Рецепторы фактора роста эндотелия сосудов: *-бер (-ber-)*

*afibercept*;

рецепторы комплемента: *-ко (-co-)*

*mirococept*;

подгруппа рецепторов интерферона: *-фар (-far-)*

*bifarcept*;

лимфоцит-ассоциированный антиген-3: *-лефа (-lefa-)*

*alefacept*;

интерлейкин-1: *-на (-na-)*

*rilonacept*;

антиген-4, ассоциированный с цитотоксическими

T-лимфоцитами (CTLA-4): *-ма (-ta-)*

*abatacept, belatacept*;

противовирусные рецепторы: *-вир (-vir-)*

*alvircept sudotox*;

другие: *atacept* (гибридный белок).

**Синтетические полипептиды с кортикотропноподобным действием.** Общей основой для препаратов этой группы является *-актид (-actide)*:

*alsactide, codactide, giractide, norleusactide, seractide, tetracosactide* (**тетракозактид**), *tosactide, tricosactide*.

**Тромбомодулины:** *thrombomodulin alfa*.

**Токсины:** токсин ML-1 (омелы лектин I) (*Viscum album*): *aviscumine*.

**Антагонисты ФНО.** Общей основой для препаратов этой группы является *-нерцепт (-nercept)*:

*etanercept, lenercept, onercept, pegsunercept*.

**Сосудосуживающие препараты-производные вазопрессина.** Общей основой для препаратов этой группы является *-прессин (-pressin)*.

*argipressin, desmopressin* (**десмопрессин**), *felypressin, lyspressin, ornipressin, terlipressin* (**терлип-прессин**), *vasopressin injection*.

**Препараты других групп**

• *angiotensin II*: 5-L-изолейцинангиотензин II (следует указывать источник получения материала);

• *angiotensinamide* (**ангиотензинамид**);

• *calcitonin* (**кальцитонин**): полипептидный гормон, уменьшающий концентрацию кальция в крови (в скобках перед названием следует указывать видовую специфичность);

• *epelestat*: человеческий рекомбинантный ингибитор эластазы нейтрофилов, гомолог бычьего ингибитора панкреатического трипсина (ВРТИ);

• *edifoligide*: олигонуклеотид;

• *hemoglobin glutamer*: в скобках перед названием следует указывать видовую специфичность «(бычий)»; также следует указывать среднюю молекулярную массу полимера, напр., *гемоглобин глутамер-250* (для препарата с массой 250 кДа);

• *hemoglobin crosfumaril*: 99,99'-диамид  $\alpha$ -цепи гемоглобина A<sub>0</sub> (человеческая  $\alpha_2\beta_2$  тетрамерная субъединица), связанный с фумаровой кислотой;

• *hemoglobin raffimer*;

• *iropact*: N-L-метионил тромбоцитарный фактор-4 (человеческая субъединица);

• *istomultin alfa*: 47-261-гликопротеин gp39 (человеческий клон CDM8-gp39 восстановленный);

• *macrosalb* (<sup>131</sup>I): альбумин человека йодированный (<sup>131</sup>I) макроагрегированный;

• *macrosalb* (<sup>99m</sup>Tc): альбумин человека сывороточный, меченный технецием (<sup>99m</sup>Tc), макроагрегированный;

• *metreleptin*: N-метиониллептин (человеческий);

• *mirostipen*: [23-метионин] фактор-1-(23-99)-пептид, ингибирующий предшественник миелоидных клеток человека;

• *muromonab-CD3*: очищенный биохимическим путем иммуноглобулин IgG<sub>2a</sub>, состоящий из тяжелой цепи массой около 50 кДа и легкой цепи массой около 25 кДа. Препарат производится путем слияния клеток миеломы мышей с лимфоцитами, взятыми от иммунизированных животных, с целью создания гибридомы, которая секретирует антиген-специфические антитела к T3 антигену T-лимфоцитов человека;

• *nagrestipen*: 26-L-аланинлимфокин MIP 1 $\alpha$  (человеческий клон рАТ464 воспалительный макрофар);

- *orebacan*: 132-L-аланин-1-193-бактерицидный / увеличивающий проницаемость клеточной стенки белок (человеческий);
- *orgotein*: группа растворимых металлопротеинов, выделенных из печени, красных кровяных клеток и других тканей млекопитающих;
- *parathyroid hormone*: негликозилированный паратгормон человека; после МНН в скобках следует указывать его происхождение, например (г. *E. coli*) для рекомбинантного препарата, продуцируемого кишечной палочкой;
- *secretin*: гормон слизистой двенадцатиперстной кишки, который стимулирует секрецию поджелудочной железы и снижает уровень глюкозы в крови;
- *somatostatin*: фактор, ингибирующий высвобождение гормона роста;
- *talactoferrin alfa*: лактоферрин человека рекомбинантный;
- *tadekinig alfa*: белок, связывающий интерлейкин-18 (человеческий ген IL 18BP предшественник изоформы);
- *torapsel*: гибридный белок, состоящий из 42-89-гликопротеина (человеческий клон PMT21: PL85 гликопротеинового лиганда-1 Р-селектина) и иммуноглобулина (константный участок иммуноглобулина человека);
- *tremacamra*: 1-453-гликопротеин ICAM-I (человеческий восстановленный).

УДК 615.33.037

## Карбапенемы через 20 лет после открытия: современные микробиологические и клинические аспекты

Д.В. Галкин

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Карбапенемы – это один из важнейших классов антибиотиков, сочетающий исключительно широкий спектр *in vitro* активности, низкую токсичность и благоприятные фармакокинетические параметры. Спектр активности имипенема, меропенема и относительно нового дорипенема включает большинство грам(+), грам(-) аэробов и анаэробов, за исключением метициллино-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus*, *Stenotrophomonas maltophilia* и большинства штаммов *Enterococcus faecium*. По сравнению с этими карбапенемами, эртапенем не действует на неферментирующие грамотрицательные бактерии и энтерококки. Тем не менее, эртапенем имеет период полувыведения около 4 часов, что позволяет назначать его один раз в сутки. Эффективность имипенема и меропенема изучена в большом количестве рандомизированных клинических исследований при лечении тяжёлых инфекций различной локализации, включая сепсис и нейтропеническую лихорадку, поэтому эти

препараты во всём мире применяют для терапии тяжёлых и среднетяжёлых нозокомиальных инфекций и инфекций, вызванных полимикробной флорой. Спектр антибактериальной активности и фармакокинетические параметры эртапенема обуславливают его использование для лечения тяжёлых внебольничных инфекций и, в ряде случаев, проведения амбулаторной внутривенной антимикробной терапии. Несмотря на завершение III фазы клинических исследований дорипенема, необходимо дальнейшее изучение клинической эффективности и безопасности при различных инфекциях. На рынках некоторых азиатских стран (Япония, Китай, Корея) зарегистрированы такие карбапенемы как панипенем, биапенем и пероральный пенем фаропенем; тебипенем проходит II фазу клинических исследований в Японии.

**Ключевые слова:** имипенем, меропенем, эртапенем, резистентность, нозокомиальные инфекции.

### A 20-Year History of Carbapenems: Current Microbiological and Clinical Aspects

D.V. Galkin

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

The carbapenems are one of the most important classes of antimicrobial agents with an exceptionally broad spectrum of *in vitro* activity in association with

low toxicity and beneficial pharmacokinetic parameters. Spectrum of activity of imipenem, meropenem and doripenem included majority of gram(+), gram(-) aerobic and anaerobic microorganisms, excluding methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Stenotrophomonas maltophilia* and majority of *Enterococcus faecium* strains. In comparison with above mentioned carbapenems, ertapenem is not active against non-fermenters and enterococci. However half-life of ertapenem is approximately 4

---

Контактный адрес:  
Дмитрий Валентинович Галкин  
Эл. почта: Dmitry.Galkin@antibiotic.ru

hours which allows once daily administration of the drug. Efficacy of imipenem and meropenem has been proven in a variety of randomized clinical trials in the treatment of severe infections including sepsis and neutropenic fever and these drugs are used throughout the world for the management of patients with severe and moderate nosocomial and polymicrobial infections. Activity and pharmacokinetic parameters of ertapenem determine its use for the treatment of severe community-acquired infections and, in some cases conduction of outpatient

intravenous antimicrobial therapy. Despite of finishing of the III phase of clinical trials of doripenem further investigation of the drug's clinical efficacy and safety in various infections is required. Panipenem, biapenem and faropenem (an orally administered penem) are registered on the pharmaceutical markets of some asian countries (Japan, China, Korea), and tebeopenem is undergoing the II phase of clinical trials in Japan.

**Key words:** imipenem, meropenem, ertapenem, resistance, nosocomial infections

## Введение

Благодаря высокой и сбалансированной по спектру действия *in vitro* активности, а также низкой токсичности и благоприятным фармакокинетическим параметрам бета-лактамы антибиотики с начала «эры антибиотиков» и до настоящих дней остаются важнейшим классом *антибактериальных препаратов* (АБП).

Открытие пенициллина в 1929 году и начало его клинического применения в 1940-х годах, а также синтез 7-аминоцефалоспоровой кислоты в 1962 году заложили основу дальнейшего бурного и успешного развития исследований по получению и применению бета-лактамы антибиотиков. До середины 1970-х годов достижения в области бета-лактамы были получены путем модификации различных радикалов в структуре пенамов (пенициллины) и цефемов (цефалоспорины). Однако, поскольку число таких вариаций молекул пенамов и цефемов ограничено, с конца 1970-х годов дальнейшие попытки получить новые пенициллины и цефалоспорины, превосходящие по своей активности и фармакологическим свойствам уже имеющиеся препараты, были неудачны. В клинической практике уже имелось достаточно большое число бета-лактамы антибиотиков, спектр активности которых охватывал большинство клинически значимых грам(+) и грам(-) микроорганизмов, включая некоторые штаммы с приобретенными механизмами антибиотикорезистентности, в частности пенициллиназопродуцирующие штаммы стафилококков и гемофильной палочки.

Однако со временем проблема распространения резистентности микроорганизмов к большинству представителей этой группы АБП становится всё более очевидной. Тенденция роста резистентности способствовала постоянному поиску новых более эффективных препаратов, результатом которого явилось создание такой важной группы, как карбапенемы. Карбапенемы во многом благодаря соче-

танию широкого спектра активности, быстрому бактерицидному эффекту, относительно незначительным, в сравнении с другими классами АБП, потенциалом селекции резистентных штаммов и хорошей переносимости являются одной из наиболее удачных групп АБП. Имипенем был первым карбапенемным антибиотиком и в полной мере соответствовал перечисленным выше качествам почти «идеального антибактериального препарата» [1, 2]. Со времени его создания в 1985 г. во всём мире более 26 млн пациентов получили лечение имипенемом, который пока является единственным карбапенемом, включённым в модельный формуляр лекарственных средств ВОЗ в 2007 г. [3]. И через 20 лет после открытия карбапенемы продолжают играть важнейшую роль в эмпирической и этиотропной терапии тяжёлых инфекций у самых разных категорий пациентов.

Как и все бета-лактамы АБП, карбапенемы ингибируют синтез клеточной стенки бактерий путём инактивации *пенициллинсвязывающих белков* (ПСБ). Карбапенемы стабильны к действию подавляющего большинства  $\beta$ -лактамаз, включая AmpC  $\beta$ -лактамазы и  $\beta$ -лактамазы *расширенного спектра* (БЛРС). Резистентность к карбапенемам развивается у бактерий при появлении структурных изменений ПСБ или металло- $\beta$ -лактамаз, которые разрушают препарат этого класса АБП, или в случае снижения проницаемости клеточной стенки бактерий вследствие утраты ими специфических поринов внешней мембраны.

Такие карбапенемы, как *имипенем*, *меропенем* и относительно новый *дорипенем* имеют широкий спектр активности *in vitro*, включающий большинство грам(+), грам(-) аэробов и анаэробов, за исключением метициллинорезистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Stenotrophomonas maltophilia* и большинства штаммов *Enterococcus faecium*. По сравнению с этими карбапенемами, спектр активности эртапенема не включает неферментирующие бак-

тери. Имипенем, меропенем и дорипенем имеют период полувыведения около 1 часа, в то время как эртапенем – около 4 часов, что позволяет назначать последний один раз в сутки. Как и в отношении других бета-лактамов, наиболее значимым фармакодинамическим параметром, обуславливающим эффективность *in vivo*, является время, в течение которого концентрация препарата в плазме сохраняется выше его *минимальной подавляющей концентрации* (МПК) ( $T > \text{МПК}$ ). На сегодняшний день это нашло определенное применение в виде пролонгированной инфузии меропенема, позволяющей оптимизировать терапию инфекций в ОРИТ.

Эффективность имипенема и меропенема изучена в большом количестве рандомизированных клинических исследований при лечении осложнённых интраабдоминальных инфекций, инфекций кожи и мягких тканей, внебольничной и нозокомиальной пневмонии, осложнённых инфекций мочевых путей, менингита (только меропенем) и нейтропенической лихорадки. В настоящее время имипенем и меропенем во всём мире применяют для терапии тяжёлых и среднетяжёлых нозокомиальных инфекций и инфекций, вызванных полимикробной флорой. Спектр антибактериальной активности и фармакокинетические параметры эртапенема обуславливают его использование для лечения серьёзных внебольничных инфекций и, в ряде случаев, проведения внутривенной антимикробной терапии вне стационара. Также данный препарат может быть использован и при нозокомиальных инфекциях, вызванных штаммами энтеробактерий, продуцирующими БЛРС. Дорипенем – новый карбапенем с характеристиками, близкими к меропенему, но с несколько большей активностью *in vitro* в отношении *Pseudomonas aeruginosa*. Завершена III фаза клинических исследований, однако необходимо дальнейшее изучение клинической эффективно-

сти и безопасности дорипенема при различных инфекциях. Ещё два карбапенема – **панипенем** и **биапенем** используются в клинической практике в Японии, а **тебипенем**, новый пероральный карбапенем, находится на II стадии клинических исследований в Японии (табл. 1). **Фаропенем**, хотя и не является «классическим» карбапенемом, а пенемом (причем для перорального применения), также в течение уже нескольких лет применяется в Японии; в настоящее время документы для регистрации данного препарата в США находятся на рассмотрении Управления по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA).

В связи с появлением ряда новых представителей, следует отметить, что карбапенемы не могут рассматриваться как класс равнозначных по активности препаратов. Также вероятно, что в ближайшее время будут представлены новые карбапенемы с активностью, в ряде аспектов превосходящей традиционную для этого класса АБП (например, карбапенемы, активные в отношении MRSA) [4].

В настоящее время наиболее логичной представляется следующая классификация этого класса АБП:

- группа 1: карбапенемы широкого спектра действия с ограниченной активностью в отношении неферментирующих грам(–) бактерий, основными показаниями к назначению которых являются средней тяжести и тяжёлые внебольничные инфекции (эртапенем);
- группа 2: карбапенемы широкого спектра с активностью, включающей неферментирующие грам(–) возбудители, и применяющиеся при нозокомиальных инфекциях (имипенем, меропенем, дорипенем);
- группа 3 – препараты, активные против MRSA (CS-023 и ряд других препаратов в стадии разработки), ни один препарат для клинического использования в мире пока не зарегистрирован) [5–8].

Таблица 1. Пенемы, зарегистрированные или находящиеся на различных стадиях клинических исследований [6]

Препарат	Год регистрации в США/стадия клинических исследований в мире
Имипенем/циластатин	1987
Меропенем	1996
Эртапенем	2001
Дорипенем	III фаза клинических исследований
Тебипенем	II фаза клинических исследований (Япония)
Панипенем	Зарегистрирован в Японии, Китае и Корее
Биапенем	Зарегистрирован в Японии
Фаропенем	Зарегистрирован в Японии, находится на рассмотрении в FDA для регистрации в США

Так же как и с различными поколениями цефалоспоринов, данная классификация отражает изменение только спектра антимикробной активности. Очевидно, что по мере поступления в клиническую практику новых препаратов данная классификация может расширяться. Кроме того, на сегодняшний день не определено до конца положение фаропенема ввиду его отличия от «классических» карбапенемов как по химическому строению, так и по антимикробной активности.

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы три карбапенема: имипенем, меропенем и эртапенем. Достаточно перспективным, с точки зрения возможности клинического применения, остаётся дорипенем, находящийся на III фазе клинических исследований.

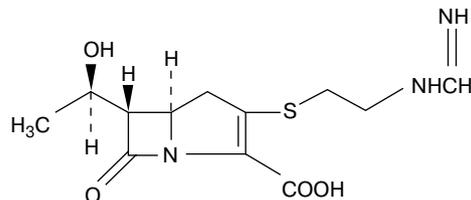
Фаропенем медоксомил лишь отчасти можно отнести к карбапенемам, так как он имеет отличные от карбапенемов химические и микробиологические особенности [9, 10]. Фаропенем обладает широким спектром антибактериальной активности *in vitro* в отношении грам(+) и грам(-) аэробов и анаэробов и стабилен к действию большинства  $\beta$ -лактамаз, включая БЛРС и AmpC  $\beta$ -лактамазы. Фаропенем не действует на MRSA, ванкомицино-резистентный *Enterococcus faecium*, *P. aeruginosa* и на *S. maltophilia*. Результаты многоцентровых, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований у пациентов с острым синуситом (ОС), обострением хронического бронхита (ОХБ), внебольничной пневмонией (ВП) и неосложнёнными инфекциями кожи и мягких тканей (ИКМТ) показали высокую эффективность и безопасность фаропенема медоксомила, не уступающие цефуроксиму, кларитромицину, азитромицину, амоксициллину, цефподоксиму и амоксициллину/клавуланату. Однако FDA США отклонило представленные материалы относительно показаний к применению со следующими требованиями: исследования по ОС и ОХБ должны быть повторены в сравнении с плацебо, не у всех пациентов с ВП диагноз изучаемой патологии был адекватно подтверждён, а единственного исследования, подтверждающего эффективность фаропенема медоксомила при ИКМТ, оказалось недостаточно для регистрации данного показания [9].

В настоящем обзоре рассмотрены преимущества и недостатки применяемых в клинической практике России карбапенемов – имипенема, меропенема и эртапенема, а также дорипенема, который с высокой вероятностью в недалеком будущем станет доступен для клинического применения.

#### Имипенем

Связывание с белками плазмы: 20%

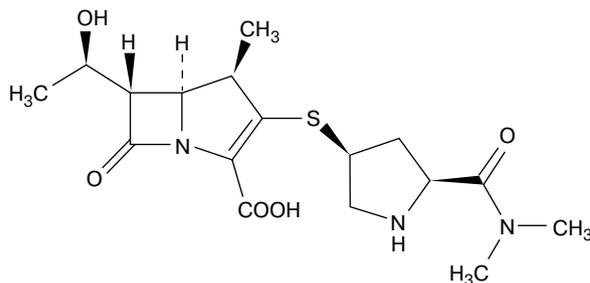
Молекулярная масса: 317,37



#### Меропенем

Связывание с белками плазмы: 2%

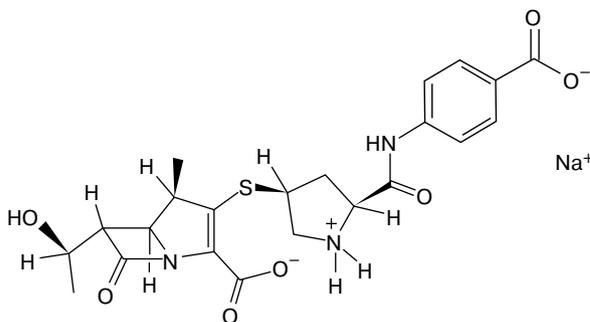
Молекулярная масса: 437,52



#### Эртапенем

Связывание с белками плазмы: 94%

Молекулярная масса: 497,50



#### Дорипенем

Связывание с белками плазмы: 8%

Молекулярная масса: 438,52

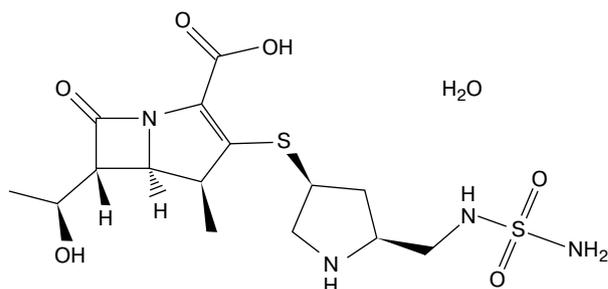


Рис. 1. Химическая структура имипенема, меропенема, эртапенема и дорипенема

### Химическая структура

Карбапенемы отличаются от пенициллинов наличием атома углерода, замещающего атом серы в позиции 1 и насыщенной связи между атомами C2 и C3. Широкий спектр активности карбапене-

мов обусловлен их природной устойчивостью практически ко всем  $\beta$ -лактамазам. Такая стабильность к действию этих ферментов бактерий проявляется за счёт транс- $\alpha$ -1-гидроксиэтил-замещающей группы в позиции 6 у карбапенемов, что отличает их молекулу от молекулы пенициллинов и цефалоспоринов (рис. 1) и придает им уникальные свойства.

**Имипенем** (N-формимидоил-тиенамицин) является амидиновым производным тиенамицина (первого синтезированного карбапенема), но в 5–10 раз более стабильным, чем исходное соединение. Метильный компонент в боковом радикале был замещён для увеличения бактерицидной активности и стабильности к действию  $\beta$ -лактамаз боковой гидроксиэтильной цепи. Для предотвращения быстрого распада под действием почечной дегидропептидазы-1 имипенем комбинируют с циластатином, ингибитором этого фермента [11]. Имипенем и циластатин в препарате комбинируются в соотношении 1:1. Так как циластатин не обладает собственной антибактериальной активностью, расчёт дозы препарата производится по имипенему. Другие карбапенемы, такие как меропенем, эртапенем, биапенем и дорипенем устойчивы к действию дегидропептидазы-1 из-за наличия 1- $\beta$ -метильного компонента в карбапенемном ядре [12–14].

**Меропенем** отличается от имипенема наличием пирролидинил-замещающей группы во второй позиции, что обуславливает отсутствие разрушения его молекул дегидрогеназой почек.

**Эртапенем** структурно схож с меропенемом, но имеет замещённую бензойную кислоту во 2-й позиции, что увеличивает молекулярную массу и липофильность молекулы, создавая тем самым отрицательный заряд на бензойном кольце при физиологических значениях pH [15]. Ионизация бензойного кольца обеспечивает повышенное связывание с белками плазмы и увеличение периода полувыведения эртапенема по сравнению с другими карбапенемами. Более крупная и отрицательно заряженная молекула эртапенема медленнее чем имипенем и меропенем проникает через клеточную стенку грам(-) бактерий, что объясняет несколько иной спектр активности эртапенема [16].

**Дорипенем** – новый карбапенемный антибиотик со спектром активности, близким к имипенему и меропенему, разработан японской компанией Shionogi & Co Ltd. Наличие замещённой 1- $\beta$ -метильной и сульфамойл-аминометил-пирролидил-тиогруппы в положении C2 объясняет его высокую активность в отношении неферментирующих грам(-) бактерий [14]. Впервые дорипенем был зарегистрирован под торговым названи-

ем «Финибакс» в Японии в сентябре 2005 г. для терапии тяжёлых инфекций различной локализации. В настоящее время правами на этот препарат владеют компании Peninsula Pharmaceuticals Inc. и Johnson & Johnson, которые провели 6 рандомизированных клинических исследований III фазы по следующим показаниям: осложнённые инфекции мочевых путей, осложнённые интраабдоминальные инфекции, нозокомиальная пневмония и *вентилятор-ассоциированная пневмония* (ВАП) в дозировке по 500 мг 3 раза в сутки с применением длительной внутривенной 4-часовой инфузии для терапии ВАП и 1-часовой инфузии по другим показаниям [17].

### Механизм действия

Как и все остальные бета-лактамы, карбапенемы ингибируют синтез клеточной стенки бактерий посредством присоединения и последующей инактивации транспептидаз, или ПСБ.

Например, у *Escherichia coli* имипенем ингибирует транспептидазную активность ПСБ-1А и ПСБ-2 и D-аланин-карбоксипептидазную активность ПСБ-4 и ПСБ-5. Имипенем также ингибирует трансгликозилазную активность ПСБ-1А, в то время как ингибирование транспептидазной активности ПСБ-3 происходит в меньшей степени, что соответствует низкой аффинности имипенема к ПСБ-3, и не ингибирует формирование мембран клеток [18]. В отличие от имипенема меропенем и эртапенем преимущественно связываются с ПСБ-2 и ПСБ-3, однако имеют высокий аффинитет к ПСБ-1а и ПСБ-1b [15, 16]. Дорипенем отличается высоким аффинитетом к специфическим белкам – ПСБ-3 у *P. aeruginosa*, ПСБ-1, -2, -4 – у *S. aureus* и ПСБ-2 – у *E. coli* [19].

Большинство карбапенемов индуцирует образование сферопластов с последующим разрушением клеток, но не образование бактериальных филаментов, что характерно для других бета-лактамов, преимущественно связывающихся с ПСБ-3 (цефалоспорины третьего поколения), что в свою очередь приводит к меньшему увеличению массы бактериальной клетки перед лизисом и высвобождению меньшего количества эндотоксина [12, 15, 16, 20]. Положительное клиническое значение данного эффекта было показано в исследовании у пациентов с уросепсисом, вызванным грам(-) возбудителями [21]. При сравнении с группой пациентов, получавшей цефтазидим, в группе имипенема отмечали более быстрое снижение лихорадки, низкие уровни эндотоксина и тенденцию к скорейшей нормализации уровня цитокинов.

Механизм действия карбапенемов предполагает наличие активности в отношении чувствительных штаммов грам(+) и грам(-) возбудителей – кокков и палочек, аэробов и анаэробов. Отмечено наличие некоторой активности у имипенема в отношении *Mycobacteria* spp., но *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella*, *Stenotrophomonas* и MRSA не входят в спектр антибактериальной активности имипенема, меропенема, эртапенема и дорипенема [22].

Подробная информация о спектре активности карбапенемов представлена в обзорах [6, 22, 23], посвящённых данной группе препаратов или отдельным её представителям, и поэтому не будет детально обсуждаться в данной статье. В целом, имипенем и дорипенем демонстрируют несколько большую активность в отношении грам(+) микроорганизмов, в сравнении с эртапенемом и меропенемом [6, 15, 16, 24]. Однако ни один из карбапенемов не активен против *E. faecium*.

Активность против грам(-) возбудителей у разных представителей карбапенемов вариабельна. Так, МПК<sub>90</sub> эртапенема в целом в 8 раз выше таковой карбапенемов из группы 2 для *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. [16, 25]. Дорипенем *in vitro* значительно превосходит имипенем и меропенем по антисинегнойной активности [24, 26–29]. От ряда карбапенемов его отличает низкая токсичность в отношении ЦНС и большая стабильность после разведения [24, 30–32].

Ни один из карбапенемов не активен в отношении *S. maltophilia* вследствие продукции данным микроорганизмом металло-β-лактамаз, гидролизующих все бета-лактамы, включая карбапенемы. Вследствие стабильности к гидролизу β-лактамазами все карбапенемы сохраняют активность в отношении БЛРС продуцирующих штаммов *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae*.

МПК<sub>90</sub> всех карбапенемов ≤2 мг/л в отношении грам(-) анаэробов и выше для *Clostridium difficile* и *Lactobacillus* spp. в сравнении с другими грам(+) анаэробными микроорганизмами.

Ни один из карбапенемов не подавляет рост «атипичных» бактерий.

### Механизмы резистентности

Наиболее известен факт, что карбапенемы вследствие стабильности к действию практически всех β-лактамаз, включая класс AmpC и БЛРС, обладают преимущественным спектром активности в отношении грам(-) бактерий. Тем не менее, у бактерий известны механизмы резистентности и к данному классу АБП.

**Порины и эффлюкс.** Для контакта с мишенью действия и собственно проявления бактерицид-

ного эффекта карбапенемы должны проникнуть через белковые каналы (порины) наружной мембраны грам(-) клетки [33]. Например, через порины OprD, в норме осуществляющие трансмембранный транспорт основных аминокислот, проникают только карбапенемы, но не другие бета-лактамы. Установлено, что мутация поринового белка OprD, особенно в сочетании с продукцией β-лактамаз, частично гидролизующих карбапенемы, предполагает наличие резистентности у *P. aeruginosa* [33,34]. Дефекты пориновых каналов у клебсиелл могут приводить к повышению МПК карбапенемов [35–38].

Такой механизм резистентности, как активное выведение антибиотика из клетки (эффлюкс), играет важную роль в проявлении природной и приобретённой резистентности *P. aeruginosa* к АБП [39, 40]. Однако имипенем, в отличие от меропенема и дорипенема, не является «субстратом» для эффлюкса [41–44]. Наличие у микроорганизма системы эффлюкса MexAB-OprM часто приводит к ассоциированной резистентности и к другим классам АБП – фторхинолонам, пенициллинам, цефалоспорином, макролидам и сульфаниламидам [33, 41, 42, 45].

**Ферментативная инактивация.** Наиболее распространённым механизмом резистентности микроорганизмов в отношении бета-лактамов является продукция β-лактамаз. Важнейшей проблемой с этой точки зрения является широкое распространение БЛРС, способных гидролизовать не только пенициллины и ранние цефалоспорины, но и цефалоспорины III-IV поколений [46]. Наиболее часто встречающиеся БЛРС у *K. pneumoniae*, *E. coli* и других представителей семейства *Enterobacteriaceae* локализуются на плазмидах и поэтому легко переносятся между различными микроорганизмами. Карбапенемы не разрушаются БЛРС и являются фактически единственной группой антибиотиков, обладающих высокой эффективностью при инфекциях, вызванных штаммами, продуцирующими данные ферменты [47, 48]. Также карбапенемы стабильны к действию хромосомных β-лактамаз AmpC, продуцируемых рядом представителей семейства *Enterobacteriaceae*, в частности *Enterobacter* spp., и разрушающих пенициллины и цефалоспорины [49–52].

Комбинация двух механизмов резистентности – БЛРС и нарушение проницаемости клеточной стенки может обуславливать резистентность к эртапенему у *K. pneumoniae* [38]. Хотя эти публикации указывают на меньшую стабильность эртапенема в отношении β-лактамаз, тем не менее МПК эртапенема укладывается в значения для чувствительных

штаммов большинства продуцентов БЛРС и  $\beta$ -лактамаз класса AmpC [16].

Несмотря на то, что карбапенемы обладают исключительно широким спектром активности, существуют микроорганизмы, резистентные к данному классу АБП. Так, ферменты карбапенемазы способны гидролизовать большинство бета-лактамных антибиотиков, включая карбапенемы. К приобретённым карбапенемазам относятся: а) класс В металло- $\beta$ -лактамаз (IMP, VIM и SPM группы), б) ферментами класса А являются SME, NMC/IMI и KPC группы, в) несколько ферментов класса D (ОХА), встречающихся преимущественно у ацинетобактеров.

У многих *Bacteroides*, *S. maltophilia* и *Burkholderia cepacia* карбапенемазы видоспецифические (т.е. не передающиеся другим бактериям, так как гены локализованы в хромосоме и не связаны с мобильными элементами).

При этом IMP преимущественно выделяют у *B. fragilis*, а VIM – у штаммов *Pseudomonas* и энтеробактерий [53–58]. Ген *cfiA* отвечает за продукцию металло- $\beta$ -лактамаз у имипенеморезистентных штаммов бактероидов, а его наличие – лучший маркер, чем собственно металлоферментная активность, экспрессии которой не происходит, если этот ген «молчащий» [56, 59–62]. Несмотря на то, что только у нескольких клинических штаммов *Bacteroides* была подтверждена продукция металлоферментов или наличие гена *cfiA*, очевидно, что исследования в этом направлении стоит продолжать.

Изменение мишени действия, возникающее при наличии гена *mecA* у MRSA, также обуславливают резистентность ко всем бета-лактамным антибиотикам, включая карбапенемы [63, 64]. При отсутствии данного механизма резистентности, карбапенемы активны в отношении чувствительных штаммов стафилококков.

Ферменты, относящиеся к классу А (KPC-1, KPC-2, KPC-3), – группа, распространенная у энтеробактерий в больницах на восточном побережье США: в одном из исследований в Бруклине все 96 штаммов клебсиелл, продуцирующих KPC-карбапенемазы, были резистентны к карбапенемам, и только несколько штаммов сохраняли чувствительность к цефалоспорином и фторхинолонам [65–68].

**Изменение мишени действия.** Недостаточное связывание карбапенемов, как и других бета-лактамов, с ПСБ2а у MRSA и ПСБ5 у *E. faecium* – основной механизм резистентности к данному классу АБП у грам(+) возбудителей [15, 16].

### Антимикробная активность и мониторинг резистентности в многоцентровых исследованиях

Резистентность возбудителей инфекций к АБП является важным предиктором клинической эффективности, который всегда следует учитывать при планировании антибактериальной терапии, при этом очевидно, что резистентность – это серьёзная проблема, имеющая локальные особенности и глобальные последствия. Мониторинг резистентности с участием исследовательских центров по всему миру позволяет выявить основные тенденции в формировании резистентности для разработки стратегий по сдерживанию распространения устойчивых штаммов и планирования создания новых препаратов для преодоления резистентности. В большинстве случаев результаты таких исследований с использованием фенотипических тестов (определение МПК) штаммов служат для этих целей. В то время как регулярный мониторинг резистентности наиболее значимых возбудителей инфекций в лечебном учреждении обязателен для выбора адекватной антибактериальной терапии в конкретной клинической ситуации, данные последних многоцентровых исследований свидетельствуют о снижении чувствительности к АБП большинства возбудителей, а также о появлении новых механизмов резистентности [69]. Карбапенемы на протяжении десятков лет остаются одним из немногих классов АБП, чувствительность к которым большинства клинически значимых бактерий сохраняется на высоком уровне, о чём свидетельствуют данные таких глобальных проектов, как NPRS, SENTRY, MYSTIC [70–72].

Так, в проект NPRS (спонсор – компания Merck & Co., Inc.) включены данные более 500 исследований по мониторингу резистентности из 50 стран. Данные NPRS свидетельствуют об увеличении резистентности за период с 1999 по 2003 гг. штаммов *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *E. coli* к цефалоспорином при сохранении чувствительности этих возбудителей к имипенему на уровне 90–100%. Наиболее проблемными являлись неферментирующие грам(-) бактерии – *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., чувствительность которых к карбапенемам в некоторых странах (Турция, Мексика, Южная Африка, Германия) не превышает 65 и 75% соответственно [70].

В проекте MYSTIC (спонсор – компания Astra Zeneca) 99,6% всех выделенных штаммов *Enterobacteriaceae* за период с 1997 по 2003 гг. в 130 центрах Европы, Северной и Латинской Америки сохраняли чувствительность к карбапенемам,

Таблица 2. Активность карбапенемов в отношении неферментирующих грам(-) бактерий, выделенных в исследовании MYSTIC в различных регионах мира [75, 76]

Антибиотики	Чувствительные штаммы, % 1997–2000 гг.			Чувствительные штаммы, % 2003–2004 гг.
	Европа	Северная и Южная Америка	Ближний Восток и Африка	Весь мир
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				
Имипенем	68,5	76,4	58,1	84,6
Цефтазидим	69,5	79,3	75,8	83,7
Ципрофлоксацин	74,6	67,5	19,8	68,7
Пиперациллин/тазобактам	82,1	85,9	88,7	90,3
Меропенем	78,9	77,9	90,3	88,3
<i>Acinetobacter</i> spp.				
Имипенем	80,6	64,6	62,7	91,9
Цефтазидим	51,1	38,6	21,6	64,0
Ципрофлоксацин	46,8	45,8	16,7	58,6
Пиперациллин/тазобактам	42,4	41,0	54,9	61,3
Меропенем	71,2	79,5	54,9	87,4

**Примечание:** пограничные концентрации для имипенема и меропенема – 4 мг/л; пиперациллина/тазобактама 16 мг/л в отношении *Acinetobacter* и 64 мг/л – в отношении *Pseudomonas* для ципрофлоксацина – 1 мг/л; цефтазидима – 8 мг/л.

в то время как чувствительными к цефтазидиму, ципрофлоксацину или пиперациллину/тазобактаму были 85–86% штаммов [73]. Подобный профиль резистентности характерен для штаммов, выделенных в большинстве стран, принимавших участие в данном исследовании [74].

По данным исследования MYSTIC, карбапенемы сохраняют достаточно высокую активность и в отношении штаммов *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. (табл. 2).

По данным проекта SENTRY, штаммы *K. pneumoniae*, продуцирующие БЛРС, являются серьёзной клинической проблемой в странах Латинской Америки (45,4% штаммов резистентны к цефалоспорином III поколения и азтреонаму), Западного Тихоокеанского региона (24,6%) и в Европе (22,6%) [77]. Наряду с этим, 99–100% штаммов клебсиелл сохраняли чувствительность к имипенему и меропенему, в то время как профиль чувствительности в отношении других АБП широкого спектра значительно варьировал. Так, например, клинические штаммы *K. pneumoniae* были чувствительны к цефепиму в Канаде (94,4%) и США (87,6%), в то время как в Европе резистентными были 36,4% штаммов, а в странах Латинской Америки – 50,4% штаммов. Подобную ситуацию в рамках этого исследования отмечали и относительно неферментирующих бактерий – *Acinetobacter* и *Pseudomonas*. При сохранении у 88,6–95,5% штаммов ацинетобактера чувствительности к имипенему и меропенему в Северной

и Латинской Америке, только 67–70% в США и менее 30% штаммов в Латинской Америке оставались чувствительными к пиперациллину/тазобактаму, цефтазидиму и ципрофлоксацину [78].

По результатам многолетнего мониторинга чувствительности нозокомиальных штаммов наиболее распространённых представителей семейства *Enterobacteriaceae*, в течение двух периодов – 1997–1998 гг. и 2003 г. соответственно в 23 и 21 отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) стационаров России наблюдалось значительное увеличение частоты БЛРС. Так, за первый период наблюдения БЛРС были обнаружены более чем у 60,2% штаммов *K. pneumoniae*, у 15,8% штаммов *E. coli* и у 18,9% штаммов *Proteus mirabilis*. Продуценты БЛРС были выявлены во всех центрах-участниках, хотя и с различной частотой, при этом распространённость БЛРС среди нозокомиальных штаммов энтеробактерий существенно отличалась даже между стационарами одного города. В 2003 г. доля продуцентов БЛРС достигла 84,3% среди штаммов *K. pneumoniae*, 54,7% и 60,9% – среди штаммов *E. coli* и *P. mirabilis* соответственно [79]. При сравнении российских данных с приведёнными выше результатами многоцентровых исследований за рубежом можно утверждать, что частота БЛРС у возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ России является рекордно высокой. Наиболее высокая активность карбапенемов в отношении практически всех продуцентов

Таблица 3. Фармакокинетические параметры карбапенемов после внутривенного введения одной дозы [12, 81–85]

Препарат	Доза, г	$C_{\max}^a$ , мг/л	ПФК <sup>a</sup> , мг·ч/л	$T_{1/2}$ , ч	$Vd^a$ , л/кг	Связывание с белками плазмы, %	Выведение в неизменённом виде, %	Режим дозирования
Имипенем	0,5	30–35	42,2	1	0,23–0,31	20	60–70 (с циластатином)	3–4 раза в сутки
	1	60–70	186					
Меропенем	0,5	26	27,2–32,4	1	0,23–0,35	2	70	3–4 раза в сутки
	1	50–60	66,9–77,5			92–95 <sup>ac</sup>		
Эртапенем	1	154,9 (22,0) <sup>b</sup>	572,1 (68,6) <sup>b</sup>	3,8	8,2 (1,5) <sup>b</sup>	8,9	44	1 раз в сутки
Дорипенем	0,5	20,2	44,1	0,93	н.д.	5	75	3–4 раза в сутки

**Примечание:**<sup>a</sup> – среднее значение;<sup>b</sup> – несвязанная фракция препарата;<sup>c</sup> – концентрационно зависимая;ПФК – площадь под фармакокинетической кривой,  $C_{\max}$  – пиковая концентрация, достигаемая в плазме/сыворотке; н.д. – нет данных;  $T_{1/2}$  – период полувыведения,  $Vd$  – объём распределения.

БЛРС, наряду с низкой активностью цефалоспоринов и ингибиторозащищённых пенициллинов и с высоким уровнем резистентности этих штаммов к аминогликозидам и ципрофлоксацину, свидетельствует о том, что именно карбапенемы могут рассматриваться как адекватные препараты для антибактериальной терапии при выделении БЛРС-продуцирующих штаммов энтеробактерий, а также для эмпирической терапии нозокомиальных инфекций в стационарах России.

Результаты многоцентрового исследования «РЕЗОРТ», проводившегося в 31 ОРПТ 18 городов России, имипенем и меропенем, а также цефоперазон/сульбактам были высокоактивны в отношении *Acinetobacter* spp. (97,8, 96,5 и 97,8% чувствительных штаммов соответственно), однако существенное нарастание устойчивости у штаммов *P. aeruginosa* к АБП, в том числе и к карбапенемам представляет серьёзную терапевтическую проблему. Ввиду недоступности полимиксинов для системного применения (наиболее активных в отношении *P. aeruginosa*) в стационарах России, препаратами выбора для терапии инфекций, вызванных этим возбудителем, по-прежнему остаются имипенем, меропенем и антисинегнойные цефалоспорины. Отсутствие полной перекрестной резистентности *P. aeruginosa* к карбапенемам диктует необходимость определения чувствительности синегнойной палочки как к имипенему, так и меропенему, а окончательный выбор антибиотика должен основываться только на основании локальных данных резистентности возбудителя [80].

**Особенности дозирования, фармакокинетики и фармакодинамики**

Фармакокинетические параметры карбапенемов суммированы в табл. 3. Все рассматриваемые карбапенемы зарегистрированы исключительно для парентерального применения в связи с тем, что они не всасываются в ЖКТ. Режимы дозирования имипенема, меропенема и эртапенема установлены для взрослых пациентов, детей, а также у пожилых и пациентов с нарушениями функции почек. Исследования фармакокинетики дорипенема в настоящее время продолжаются.

**Фармакокинетика.** Через 20 мин после внутривенного введения 0,25, 0,5 и 1 г имипенема пиковые концентрации в плазме составляют 14–24 мг/л, 21–58 мг/л и 41–83 мг/л соответственно. При таком режиме дозирования концентрации в плазме снижаются до уровня <1 мг/л через 4–6 ч, а период полувыведения составляет приблизительно 1 ч. Средние концентрации имипенема через 1 ч после введения составляют 5,6 мг/кг в ткани лёгкого, 11,1 мг/кг – в эндометрии, 22 мг/л – в плевральной жидкости, 2,6 мг/л – в цереброспинальной жидкости и 16,4 мг/л – в интерстициальной жидкости. Следует отметить, что  $T > \text{МПК}$  при назначении имипенема по 0,5 г × 4 раза в сутки примерно такой же, как и при назначении по 1 г × 3 раза в сутки [86]. У пациентов с клиренсом креатинина ≤70 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> необходима коррекция дозы имипенема. У детей в возрасте ≥3 мес рекомендуемая доза при инфекциях иной, чем ЦНС локализации, и рекомендуемый режим дозирования составляют 15–25 мг/кг массы

тела каждые 6 ч. Одновременное назначение имипенема и пробенецида удлиняет период полувыведения и увеличивает концентрацию антибиотика в сыворотке. Около 10–20% имипенема связывается с белками плазмы, остальное количество препарата распределяется в тканях и жидкостях организма в достаточных концентрациях. Основной путь выведения – почечный, до 70% препарата обнаруживают в моче через 10 ч после введения. Накопление в плазме или моче не наблюдается, даже при введении имипенема каждые 6 ч [22, 87].

После внутривенной инфузии 0,5 или 1 г меропенема пиковые концентрации препарата составили 26 мг/л и 50–60 мг/л соответственно, а значения ПФК были 27,2–32,4 мг·ч/л и 66,9–77,5 мг·ч/л соответственно [85]. При назначении 1 г эртапенема в виде внутривенной инфузии пиковая концентрация составила 154,9 мг/л и значение ПФК – 572,1 мг·ч/л [85].

Связывание с белками плазмы – один из наиболее различающихся параметров карбапенемов. Около 20% имипенема и только 2% меропенема связываются с белками [82]. Связывание с белками эртапенема составляет 92–95%, что обуславливает более длительный период полувыведения и возможность однократного дозирования в сутки [15]. Дорипенем характеризуется низким связыванием с белками плазмы (8%), период его полувыведения – около 1 ч, приблизительно 80% препарата определяют в моче в концентрациях, превосходящих концентрации в плазме более чем в 10 раз. Минимальное количество препарата выводится с желчью [81, 88].

**Фармакодинамика.** Эффективность карбапенемов напрямую зависит от частоты дозирования, т. е. интервалов между назначениями препарата, во время которых концентрация свободного антибиотика превышает МПК ( $T > \text{МПК}$ ). Последний параметр является наиболее предпочтительным фармакодинамическим показателем, прогнозирующим эффективность карбапенемов, при этом оптимальным для проявления бактерицидного эффекта считается такой режим дозирования, при котором в течение 40% интервала дозирования концентрация антибиотика превышает его МПК [81, 89].

В одном из последних исследований также сравнивали фармакокинетические параметры имипенема и меропенема у пациентов при тяжёлом течении сепсиса. Целью данного исследования было изучение вариабельности фармакокинетики сравниваемых карбапенемов для обоснования выбора препарата и режима его дозирования при оптимизации эмпирической антибактериальной терапии у пациентов в ОРИТ. В исследование были включены 20 пациентов, которые были разделены на две группы,

в одной из них они получали имипенем/циластатин, в другой – меропенем по 1 г в виде 30-минутной внутривенной инфузии. У пациентов забирали образцы крови через 0,5 (конец инфузии), 0,75, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6 и 8 ч после назначения первой дозы, которые затем центрифугировали и замораживали. Также собирали образцы мочи в течение 8 ч после введения АБП, с 2-часовым интервалом через 0-2, 2-4, 4-6 и 6-8 ч. Регистрировали общий объём собранной мочи, а образцы крови и мочи далее замораживали при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$  для последующего анализа. Было установлено, что пиковые концентрации имипенема значительно превосходят таковые меропенема ( $90,1 \pm 50,9$  против  $46,6 \pm 15,6$  мг/л,  $p < 0,01$ ). Площади под фармакинетической кривой «концентрация–время» были статистически более высокими для имипенема, чем для меропенема ( $216,5 + 86,3$  против  $99,5 + 23,9$  мг × ч/л, в то время как такие показатели, как средний объём распределения и общий клиренс, были более высокими для меропенема, чем для имипенема ( $25 + 4,1$  против  $17,4 + 4,5$  л,  $p < 0,01$  и  $191 + 52,2$  против  $116,4 + 42,3$  мл/мин,  $p < 0,01$  соответственно) [90]. Очевидно, что вариабельность изучаемых параметров для этих двух карбапенемов при назначении у пациентов в критическом состоянии следует оценить дополнительно, чтобы подтвердить, насколько преимущественные фармакокинетические параметры имипенема уравнивают несколько большую *in vitro* активность меропенема в отношении грам(–) возбудителей.

Целью другого исследования было достижение целевых концентраций имипенема и меропенема при введении одинаковых доз каждого из препаратов сравнения (0,25, 0,5 и 1 г каждые 6 и 8 ч) посредством 30-минутной инфузии [91]. При назначении имипенема заданных фармакодинамических параметров удавалось добиться в 58,3–99,2% случаев, меропенема – в 46,9–99%. В нескольких других исследованиях изучали влияние 3-часовой инфузии меропенема на оптимизацию эффективности посредством увеличения показателя  $T > \text{МПК}$ , при этом препарат хранили при комнатной температуре менее 4 ч [92, 93]. Ещё в одном исследовании при сравнении 3-часовой инфузии имипенема и меропенема при назначении различных доз также не было статистически подтверждено преимущество одного препарата над другим при оценке достижения заданных фармакодинамических параметров [94]. Однако для оптимизации фармакокинетики с целью достижения необходимых значений  $T > \text{МПК}$  необходимы дальнейшие исследования [89, 95, 96].

Какое значение это имеет для клиницистов? Имеет, поскольку клиническая ситуация может

потребовать использования более высокой дозы меропенема или более длительного времени инфузии [70]. Это предположение было подтверждено результатами исследования, в котором 30-минутная инфузия 0,5 г меропенема каждые 8 ч со значительно меньшей (72,5%) степенью вероятности позволяла достичь 40% T>МПК в отношении штаммов *P. aeruginosa*, чем при назначении меропенема по 0,5 г (87,9%) или по 1 г каждые 8 ч с помощью 3-часовой инфузии (93,4%) [96].

В связи с последними опубликованными данными исследований, следует избегать спекуляций, указывающих на несколько более высокую активность меропенема в отношении грам(-) бактерий, так как значительно превосходящие фармакокинетические параметры имипенема уравнивают сравниваемые препараты. Необходимо понимать, что эффективность терапии напрямую зависит от адекватного дозирования карбапенемов.

#### Показания к применению и опыт клинического применения

Имипенем и меропенем активны в отношении широкого спектра микроорганизмов, что позволяет рекомендовать их для монотерапии при тяжёлых полимикробных инфекциях, вызванных ассоциациями аэробных и анаэробных микроорганизмов, включая нозокомиальные инфекции, вызванные полирезистентными возбудителями. Многочисленные клинические руководства по терапии тяжёлых инфекций рекомендуют имипенем или меропенем в качестве этиотропной или эмпирической терапии при нозокомиальной пневмонии, ВАП, интраабдоминальной инфекции, нейтропенической лихорадке, инфекциях кожи и мягких тканей, менингите (меропенем) и других инфекциях. В частности, имипенем показан госпитализированным пациентам с инфекциями следующей локализации: брюшная полость, нижние отделы дыхательных путей, гинекологические, мочевые пути, кожа и мягкие ткани, а также сепсис и эндокардит [8, 97]. Результаты достаточного количества исследований показали эффективность карбапенемов при лечении инфекций различной локализации: осложнённых интраабдоминальных, малого таза, кожи и мягких тканей, мочевых путей, диабетической стопы, тяжёлой внебольничной и нозокомиальной пневмонии, обострений лёгочной инфекции у больных муковисцидозом, при нейтропенической лихорадке и сепсисе [98–112].

Карбапенемы могут рассматриваться как препараты выбора для эмпирической терапии тяжёлых инфекций, вызываемых резистентными возбудителями или ассоциацией возбудителей, для лечения

которых потребовалось бы назначать комбинированные схемы антибиотиков [113]. Эмпирическое назначение имипенема в течение 5 сут после диагностирования бактериемии, вызванной БЛРС-продуцирующими микроорганизмами, было независимым фактором снижения летальности в одном исследовании [116]. В большинстве исследований именно карбапенемы являются «золотым стандартом» сравнения используемых АБП. Опубликованы обзоры, суммирующие накопленный опыт клинического применения карбапенемов за последние 20 лет, а один из последних метаанализов показал, что применение монотерапии бета-лактамами (в частности, карбапенемами) у пациентов с сепсисом так же эффективно, как и комбинированная антибактериальная терапия бета-лактама + аминогликозид, при этом значительно превосходит последнюю по риску развития *нежелательных явлений* (НЯ) [6, 22, 23, 115].

На сегодняшний день накоплено достаточное количество клинических исследований, демонстрирующих эффективность эртапенема при различных инфекциях. В одном из исследований сравнивали две группы пациентов с интраабдоминальными инфекциями. Первая группа ( $n=114$ ) получала 1 г эртапенема или цефтриаксон по 2 г один раз в сутки в комбинации с метронидазолом по 0,5 г 3 раза в сутки. Во второй группе ( $n=106$ ) доза эртапенема составила 1,5 г, цефтриаксон и метронидазол назначались в такой же дозировке, как и в первой группе. Средняя длительность внутривенной терапии была сравнима во всех группах: 4,6 дней у пациентов, получавших эртапенем по 1 г, и 5,1 дня – у пациентов, получавших цефтриаксон и метронидазол. Длительность терапии у пациентов, получавших эртапенем по 1,5 г, составила 5,3 дня и 6,0 дней – в группе комбинированной терапии. Во всех группах терапии были получены положительные результаты: 85% – в группе, получавшей эртапенем по 1 г, и 83% в группе, получавшей эртапенем по 1,5 г; эффективность в группах, получавших комбинированную терапию, составила 84 и 77% соответственно [116].

В двойном слепом рандомизированном исследовании, проведённом J.S. Solomkin и соавт. [117], эффективность эртапенема сравнивали с пиперациллином/тазобактамом у пациентов с интраабдоминальными инфекциями. У 633 пациентов эртапенем назначали по 1 г 1 раз в сутки, а пиперациллин/тазобактам – по 3,375 г 4 раза в сутки. Клиническая эффективность эртапенема и пиперациллина/тазобактама составила 79,3% (245 из 311) и 76,2% (232 из 304) соответственно. Микробиологическая эффективность была 86,7% (176 из 203) в группе

эртапенема и 81,2% (157 из 193) в группе сравнения. Статистический анализ показал, что полученные результаты были сравнимы в обеих группах терапии [117].

Эртапенем (1 г 1 раз в сутки) сравнивали с пиперациллином/тазобактамом (по 3,375 г 4 раза в сутки) при терапии 412 женщин с острыми бактериальными инфекциями малого таза. Стратификацию проводили в зависимости от наличия послеродовой/акушерской или гинекологической/послеоперационной инфекции. Через 2–4 нед после окончания терапии эффективность эртапенема составила 93,9% (153 из 163), а пиперациллина/тазобактама – 91,5% (140 из 153 пациентов) [118].

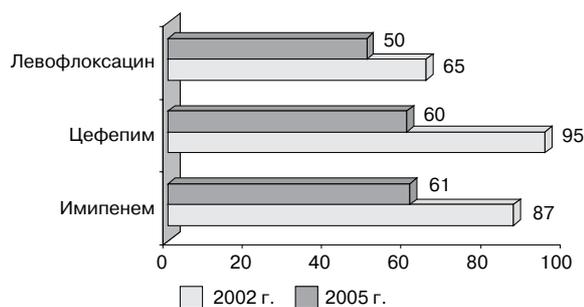
Два крупных исследования были проведены для сравнения эффективности эртапенема (1 г 1 раз в сутки) с цефтриаксоном (1 г 1 раз в сутки) у пациентов с осложнёнными инфекциями мочевых путей. В первом многоцентровом проспективном исследовании F. Jimenez-Cruz и соавт. [119] приняли участие 258 пациентов с острым пиелонефритом. Протокол разрешал внутримышечное назначение препаратов после первой внутривенной дозы. Через 3 дня терапии при клиническом улучшении разрешался переход на терапию ципрофлоксацином внутрь. Длительность парентеральной терапии в группе эртапенема составила 3,9 дней в сравнении с 4,1 днями в группе цефтриаксона. Общая длительность терапии составила 11,1 и 11,3 дня соответственно. Наиболее частым (81,6%) возбудителем была *E. coli* (80 из 98 положительных образцов) в группе, получавшей эртапенем, и 70,4% (38 из 54 штаммов) в группе сравнения. Положительный клинический ответ удалось достичь на 5–9-й день у 85,6% больных в группе, получавшей эртапенем, и 84,9% – в группе, получавшей цефтриаксон [119]. В похожем исследовании К.М. Томега и соавт. [120] длительность парентеральной терапии в группах, получавших эртапенем и цефтриаксон, составила 4,0 и 4,1 дня соответственно, а общая длительность лечения – 10,0 и 10,8 дней. При оценке эффективности на 5–9-й день выздоровление в группе, получавшей эртапенем, отмечали у 91,8% пациентов и у 93,0% у пациентов в группе цефтриаксона [120].

При оценке эффективности эртапенема (1 г 1 раз в сутки) и пиперациллина/тазобактама (по 3,375 г каждые 6 ч) у 540 пациентов с осложнёнными ИКМТ D.R. Graham и соавт. [121] отмечали выздоровление на 10–21-й день после окончания терапии у 82,4 и 84,4% пациентов в первой и второй группах соответственно. Средняя длительность терапии была 9,1 дней в группе эртапенема и 9,8 дней в группе сравнения. В другом крупномасштаб-

ном исследовании SIDESTEP [122] была изучена эффективность эртапенема в сравнении с пиперациллином/тазобактамом у пациентов с инфицированной диабетической стопой. После завершения парентеральной терапии пациенты могли получать амоксициллин/клавуланат (875/125 мг) до 23 сут. У пациентов с MRSA разрешалось добавление ванкомицина. Всего было включено 576 пациентов, у 47% которых была диагностирована полимикробная флора: ассоциации грам(+) и грам(–) аэробных и анаэробных возбудителей. Выздоровление отмечали у 94 и 92% пациентов в группах эртапенема и пиперациллина/тазобактама, что статистически подтвердило одинаковую эффективность карбапенема и пиперациллина/тазобактама у данной категории пациентов [122].

Для лечения пациентов с ВП эртапенем применяли в двух клинических исследованиях [123, 124]. В первом исследовании N. Vetter и соавт. сравнивали эртапенем по 1 г 1 раз в сутки и цефтриаксон по 1 г 1 раз в сутки. По решению врача, препараты могли назначаться внутривенно или внутримышечно. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в зависимости от тяжести заболевания. Из 364 пациентов 239 получали эртапенем и 125 – цефтриаксон. Эффективность терапии составила 92,2% в группе эртапенема и 93,6% у пациентов, получавших цефтриаксон [123]. В другом исследовании госпитализированные пациенты с ВП также получали эртапенем или цефтриаксон по 1 г 1 раз в сутки с возможностью перехода на пероральную терапию через 3 сут парентеральной терапии. Средняя длительность парентеральной терапии составила 4 сут в обеих группах, а общая длительность – 12 сут. Клиническая эффективность была достигнута у 92,4% пациентов в группе, получавшей эртапенем, и 91,3% – в группе сравнения [124]. В обоих исследованиях эквивалентность положительных исходов была статистически достоверна.

При внесении нового АБП в формуляр у клиницистов всегда возникают опасения относительно потенциальной селекции резистентности к нему. Сохранение чувствительности *P. aeruginosa* к эртапенему в условиях стационара было продемонстрировано в одном исследовании. В течение первого года исследования эртапенем был добавлен в больничный формуляр, затем ампициллин/сульбактам был заменён эртапенемом. Продолжительность исследования составила 3,5 лет, в течение которых ретроспективно оценивали влияние использования эртапенема на активность *in vitro* имипенема, левифлоксацина, цефепима, гентамицина и пиперациллина/тазобактама в отношении аэробных грам(–)



**Рис. 2.** Снижение частоты выделения резистентных штаммов *P. aeruginosa* (в %) после включения эртапенема в формуляр многопрофильного стационара

палочек – *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. и *P. aeruginosa*. Оказалось, что внедрение эртапенема в формуляр многопрофильного стационара позволило сохранить частоту выделения штаммов *E. coli*, продуцирующих БЛРС, на уровне 1%, а штаммов *Klebsiella* spp. – на уровне 2%, при этом наблюдали снижение резистентности *P. aeruginosa* к имипенему, цефепиму и левофлоксацину (рис. 2) [125].

Опубликованы результаты двух сравнительных многоцентровых исследований: дорипенема у пациентов с осложнёнными интраабдоминальными инфекциями [126] и левофлоксацина – у больных с осложнёнными инфекциями мочевых путей и пиелонефрита [127].

В первом исследовании сравнивали эффективность дорипенема (по 0,5 г каждые 8 ч, путем внутривенной инфузии в течение 1 ч) и меропенема (по 1,0 г каждые 8 ч, внутривенно в течение 35 мин) у 476 взрослых пациентов с интраабдоминальными инфекциями, из которых микробиологическое подтверждение получили у 315 пациентов. Стратификацию пациентов проводили по шкале АРАСНЕ II. Минимальная длительность терапии составила 5, максимальная – 14 сут с возможностью перехода на приём амоксициллина/клавулатата внутрь после 9 внутривенных доз одного из сравниваемых карбапенемов. Не было статистического различия по тяжести состояния в группах пациентов, получавших дорипенем и меропенем. Оказалось, что микробиологическая эрадикация и клиническая эффективность дорипенема была сопоставима с меропенемом. Клиническое выздоровление в группе пациентов, получавших дорипенем, на момент окончания внутривенной терапии в сравнении с группой меропенема наступило у 95,2% против 93,5% больных соответственно, а в день позднего наблюдения (21–60-й день от окончания терапии) было сходным с таковым в группе меропенема – 85,3 и 85,9% (доверительный интервал (ДИ) 95%:–7,7, 9,0). Частота НЯ, связан-

ных с препаратом, была  $\geq 3\%$  в каждой из групп. Наиболее частыми в обеих группах были тошнота – 6,8 и 1,3% (дорипенем и меропенем здесь и далее соответственно), диарея – 6,4 и 4,7% и флебит – 3,4 и 2,1%. Ни в одной из ветвей терапии не были зафиксированы судороги [126].

В двойном-слепом исследовании сравнивали эффективность дорипенема (0,5 г каждые 8 ч путём внутривенной 1-часовой инфузии) и левофлоксацина (0,25 г один раз в сутки путём внутривенной 1-часовой инфузии) при лечении осложнённых инфекций мочевых путей и пиелонефрита у взрослых пациентов. Длительность терапии составляла 10 дней (до 14 дней допускалась при сопутствующей бактериемии), с возможностью перехода на пероральную терапию левофлоксацином после 9 внутривенных доз. Всего в исследовании приняли участие 545 пациентов. На визите позднего наблюдения, через 5–11 суток после окончания терапии, дорипенем был сравним по микробиологической эрадикации в отношении наиболее значимых возбудителей инфекций мочевыводящих путей – *E. coli* – 84,4 и 87,2% (ДИ 95%:–10,0, 4,5), *K. pneumoniae* – 83,3 и 62,5% и *P. mirabilis* 69,6 и 86,7% соответственно. Наиболее частыми НЯ ( $\geq 3\%$ ), связанными с препаратами исследования, были: головная боль – 4,5 и 2,7%, диарея – 4,0 и 5,9%, тошнота – 2,9 и 1,6% и флебит – 2,4 и 3,0% в группах, получавших дорипенем и левофлоксацин. Ни в одной из групп судороги не регистрировались [127].

### Безопасность

Имипенем, меропенем и эртапенем – препараты с хорошим профилем безопасности, подтверждённым в большом количестве исследований и клиническим опытом использования. Частота лёгких НЯ при применении имипенема/циластатина и меропенема одинакова, НЯ в целом редки и проходят после отмены препарата, а тяжёлые осложнения, связанные с приёмом карбапенемов, встречаются крайне редко. Лёгкие и НЯ средней тяжести зарегистрированы у 1,8% пациентов, получавших имипенем, и у 1,4% – меропенем [82]. Наиболее частыми НЯ, зарегистрированными не менее чем у 1% пациентов при назначении имипенема и меропенема, были флебит, диарея, тошнота и рвота, сыпь. Частота НЯ для эртапенема не отличается от других карбапенемов (табл. 4). Наиболее частыми НЯ при применении эртапенема были диарея, местный флебит, тошнота и головная боль [15, 128]. Как и все остальные бета-лактамы, имипенем/циластатин, меропенем и эртапенем могут влиять на различные лабораторные биохимические показатели: транзиторное увеличение уровня таких ферментов,

Таблица 4. Зарегистрированные НЯ (в %) и НЯ, связанные с препаратом (в скобках), для карбапенемов, применяемых в клинической практике [128, 129]

Нежелательные явления	Имипенем (n=1802)	Меропенем (n=5026)	Эртапенем (n=1152)
Диарея	3,1 (1,4)	5,0 (2,3)	9,2 (5,6)
Местный флебит	н.д.	н.д.	5,4 (3,2)
Тошнота/рвота	7,4 (3,2)	4,9 (1,4)	10,4 (4,7)
Головная боль	2,9 (0,6)	1,9 (0,4)	6,8 (2,3)
Флебит/тромбофлебит	1,7 (1,3)	1,7 (1,1)	1,6 (1,0)
Зуд/жжение	1,6 (0,9)	1,0 (0,4)	1,0 (0,5)
Сыпь	2,3 (1,3)	3,3 (1,4)	2,3 (1,1)
Боль в животе	1,7 (0,1)	1,0 (0,1)	4,3 (1,0)
Запор	1,4 (0,1)	1,0 (0,0)	Н.д.

**Примечание:** н.д. – нет данных

как АЛТ, АСТ, щёлочная фосфатаза и лактатдегидрогеназа [15, 85]. Применение имипенема/циластатина и меропенема может вызывать увеличение уровней креатинина и мочевины (<1% пациентов) [82]. Наиболее частыми гематологическими нарушениями при использовании меропенема и имипенема являются увеличение числа тромбоцитов и эозинофилия (<2% пациентов). Различий в частоте подобных НЯ между обоими препаратами не установлено [15, 129]. Имеются единичные сообщения о нейтропении при применении эртапенема [15, 128].

В отличие от меропенема, имипенем не показан при инфекциях ЦНС [130–133]. Лекарственный мониторинг позволил сократить частоту судорог при лечении пациентов имипенемом. Эти наблюдения свидетельствуют о необходимости оценки реального риска и распространённости судорог, возникающих при применении карбапенемов. При метаанализе 37 исследований, опубликованных за период с 1984 по 1999 гг., была оценена частота судорог, возникающих при терапии имипенемом, при этом делали поправку на потенциальные факторы, увеличивающие риск появления судорог [134]. Среди 5761 взрослых пациентов, получавших имипенем, только у 81 (1,4%) зарегистрировали судороги. Ежегодно регистрируемая частота судорог при применении имипенема в США составляет 0,4%, между тем для меропенема – 0,5 – 0,7%. Ни одного случая судорог не было зарегистрировано в двух сравнительных исследованиях у пациентов, получавших имипенем и меропенем (n=200 и n=232 соответственно) [105,135]. При назначении имипенема важно учитывать наличие или отсутствие у пациента почечной недостаточности. Так, риск развития судорог напрямую коррелирует со степенью почечной недостаточности. При правиль-

ной коррекции дозы судороги возникают не более чем у 1% пациентов. Совместное назначение препаратов с нейротоксическим потенциалом может увеличивать риск развития судорог [138]. Таким образом, выявление у пациента всех возможных факторов (нарушение функции почек, судороги в анамнезе, метаболические нарушения, гипоксия, отмена фенитоина), предрасполагающих к развитию судорог, в совокупности с рациональным дозированием карбапенемов позволяет значительно сократить частоту судорог при использовании этой группы АБП [137].

**Лекарственные взаимодействия.** Имипенем не рекомендуется назначать одновременно с ганцикловиром в связи с высокой зарегистрированной частотой судорог при использовании этой комбинации препаратов. Одновременное назначение имипенема и пробенецида приводит к незначительному повышению концентрации имипенема в крови и периода его полувыведения [138]. Имипенем не рекомендуется смешивать в одном растворе с другими антибиотиками, тем не менее, его можно назначать совместно с некоторыми классами АБП, например с аминогликозидами. Одновременное назначение меропенема и пробенецида увеличивает  $T_{1/2}$  меропенема на 33%, но не влияет на уровень экскреции с мочой. Имеются сообщения о снижении концентрации вальпроевой кислоты при назначении с меропенемом [139]. Пробенецид ингибирует почечную секрецию и удлиняет период полувыведения эртапенема с 4,0 до 4,8 ч [140].

### Заключение

Сейчас очевидно, что назначение карбапенемов в терапии инфекций будет расширяться по мере

появления новых препаратов этого класса АБП. В целом, все карбапенемы демонстрируют широкий спектр активности и стабильность к действию различных  $\beta$ -лактамаз, включая ферменты класса AmpC и БЛРС [15].

Имипенем и меропенем – самые известные представители этой группы и используются преимущественно для терапии пациентов с тяжёлыми нозокомиальными инфекциями. Более чем 20-летний опыт применения имипенема и 10-летний – меропенема насчитывает несколько миллионов пациентов, их эффективность была показана при интраабдоминальных инфекциях, нозокомиальной пневмонии, бактериемии, сепсисе и нейтропенической лихорадке. В то время как *in vitro* имипенем/циластатин демонстрирует несколько большую активность в отношении грам(+) микроорганизмов, а меропенем – грам(–), прямое сравнение в исследованиях показывает их одинаковую клиническую и микробиологическую эффективность [6]. Учитывая стабильный профиль чувствительности к этим препаратам основных возбудителей, их роль в лечении тяжёлых нозокомиальных инфекций будет сохраняться и в будущем.

Эффективность эртапенема при лечении пациентов с инфекциями диабетической стопы, осложнёнными инфекциями мочевых путей и при ВП была продемонстрирована в ряде исследований, представленных в данном обзоре. Принимая во внимание ограниченную активность эртапенема в отношении *Enterococcus* spp. и *P. aeruginosa*, а также других грам(–) неферментирующих бактерий, его роль заключается в лечении пациентов с внебольничными тяжёлыми и средней тяжести инфекциями, вызванными полимикробной флорой, особенно при подозрении на БЛРС-продуцирующие энтеробактерии. Длительный период полувыведения обуславливает удобство применения эртапенема 1 раз в сутки.

Опубликованные данные *in vitro* свидетельствуют о высокой активности дорипенема в отношении грам(–) микрофлоры, включая *P. aeruginosa*, однако для окончательного одобрения препарата для использования в ежедневной клинической практике необходимы дальнейшие сравнительные исследования с имипенемом/циластатином и меропенемом у пациентов с различными нозокомиальными инфекциями.

### Литература

1. Birnbaum J., Kahan F.M., Kropp H. et al. Carbapenems, a new class of beta-lactam antibiotics. Discovery and development of imipenem/cilastatin. *Am J Med* 1985; 787:3-21.
2. Kropp H., Gerckens L., Sundelof J.G. et al. *Rev Infect Dis* 1985; 7(Suppl 3):S389-S410.
3. WHO List of Essential Medicines. 15<sup>th</sup> list, March 2007. Available from URL:<http://www.who.int/medicines/publications/EML15.pdf>.
4. Sunagawa M., Itoh M., Kubota K., Sasaki A., Ueda Y., Angehrn P., e.a. New anti-MRSA and anti-VRE carbapenems; synthesis and structure-activity relationships of 1beta-methyl-2-(thiazol-2-ylthio) carbapenems. *J Antibiot* 2002; 55:722-57.
5. Livermore D. Should all carbapenems be viewed the same? 25<sup>th</sup> ECCMID/17<sup>th</sup> ICC Abstracts 2007 Poster S287.
6. Zhanel G.G., Wiebe R., Dilay L., Thomson K., Rubinstein E., e.a. Comparative review of the carbapenems. *Drugs* 2007; 67:1027-52.
7. Ueda Y., Itoh M., Sasaki A., Sunagawa M. SM-216601, a novel parenteral 1beta-methylcarbapenem: structure-activity relationships of antibacterial activity and neurotoxicity in mice. *J Antibiot* 2005; 58:118-40.
8. Shah P.M., Isaacs R.D. Ertapenem, the first of a new group of carbapenems *J Antimicrob Chemother* 2003; 52:538–42.
9. Schurek K.N., Wiebe R., Karlowsky J.A., Rubinstein E., Hoban D.J., Zhanel G.G. Faropenem: review of a new oral penem. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2007; 5:185-98.
10. Hamilton-Miller J.M. Chemical and microbiologic aspects of penems, a distinct class of beta-lactams: focus on faropenem. *Pharmacotherapy* 2003; 23:1497-507.
11. Gruss E., Tomas J.F., Bernis C., Rodriguez F., e.a. Nephroprotective effect of cilastatin in allogeneic bone marrow transplantation. Results from a retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18:761-5.
12. Norrby S.R. Carbapenems. *Med Clin North Am* 1995; 79:745-59.
13. Perry C.M., Ibbotson T. Biapenem. *Drugs* 2002; 62:2221-34.
14. Tsuji M., Ishii Y., Ohno A., et al. *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of S-4661, a new carbapenem. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:94-9.
15. Zhanel G.G., Johanson C., Embil J.M., et al. Ertapenem: review of a new carbapenem. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2005; 3:23-39.
16. Livermore D.M., Sefton A.M., Scott G.M. Properties and potential of ertapenem. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52:331-44.
17. Shimada J., Yamaguchi K., Shiba T., Saito A., Shuden S., et al. A new carbapenem antibiotic for injection: characteristics of doripenem. *Jpn J Antibiot* 2005; 58:489-506.
18. Hashizume T., Ishino F., Nakagawa J., et al. Studies on the mechanism of action of imipenem (N-formimidoylthienamycin) *in vitro*: binding to the penicillin-binding proteins (PBPs) in *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*, and inhibition of enzyme activities due to the PBPs in *E. coli*. *J Antibiot* 1984; 37:394-400.

19. Jones R.N., Huynh H.K., Biedenbach D.J. Activities of doripenem (S-4661) against drug-resistant clinical pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:3136-40.
20. Jackson J.J., Kropp H. Beta-lactam antibiotic-induced release of free endotoxin: *in vitro* comparison of penicillin-binding protein (PBP) 2-specific imipenem and PBP 3-specific ceftazidime. *J Infect Dis* 1992; 165:1033-41.
21. Prins J.M., van Agtmael M.A., Kuijper E.D., et al. Antibiotic-induced endotoxin release in patients with gram-negative urosepsis: A double-blind study comparing imipenem and ceftazidime. *J Infect Dis* 1995; 172:886-91.
22. Balfour J., Bryson H., Brogden R. Imipenem/cilastatin. An update of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy in the treatment of serious infections. *Drugs* 1996; 51:99-136.
23. Wiseman L.R., Wagstaff A.J., Brogden R.N., Bryson H.M. Meropenem. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs* 1995; 50:73-101.
24. Anderson D.L. Doripenem. *Drugs Today* 2006; 42:399-404
25. Livermore D.M., Carter M.W., Bagel S., et al. *In vitro* activities of ertapenem (MK-0826) against recent clinical bacteria collected in Europe and Australia. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:1860-67.
26. Ednie L., Credito K., Appelbaum P.C. Time kill and susceptibility testing of doripenem against anaerobes. 46<sup>th</sup> ICAAC Abstracts 2006:176, Poster E-218.
27. Brown N.P., Jones M.E., Draghi D.C., Crites E., et al. Profile of doripenem activity against gram-positive pathogens: results of a 2005-2006 surveillance initiative. 46<sup>th</sup> ICAAC Abstracts 2006:176, Poster E-220.
28. Jones R.N., Sader H.S., Fritsche T.R. Comparative activity of doripenem and three other carbapenems tested against Gram-negative bacilli with various beta-lactamase resistance mechanisms. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52:71-4.
29. Fritsche T.R., Stilwell M.G., Jones R.N. Antimicrobial activity of doripenem (S-4661): a global surveillance report (2003). *Clin Microbiol Infect* 2005; 11:974-84.
30. Horiuchi M., Kimura M., Tokumura M., Hasebe N., et al. Absence of convulsive liability of doripenem, a new carbapenem antibiotic, in comparison with  $\beta$ -lactam antibiotics. *Toxicology* 2006; 222:114-24.
31. Huynh H.K., Biedenbach D.J., Jones R.N. Delayed resistance selection for doripenem when passaging *Pseudomonas aeruginosa* isolates with doripenem plus an aminoglycoside. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 55:241-3.
32. Mushtaq S., Ge Y., Livermore D.M. Doripenem versus *Pseudomonas aeruginosa in vitro*: activity against characterized isolates, mutants, and transconjugants and resistance selection potential. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:3086-92.
33. Livermore D. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Our worst nightmare? *Clin Infect Dis* 2002; 34:634.
34. Livermore D. Of *Pseudomonas*, porins, pumps and carbapenems. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47:247-50.
35. Jacoby G., Mills D.M., Chow N. Role of  $\beta$ -lactamases and porins in resistance to ertapenem and other  $\beta$ -lactams in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:3203-6.
36. Martinez-Martinez L., Pascual A., Hernandez-Alle S., et al. Roles of  $\beta$ -lactamases and porins in activities of carbapenems and cephalosporins against *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1669-73.
37. Livermore D., Mushtaz S., Warner M. Selectivity of ertapenem for *Pseudomonas aeruginosa* mutants cross-resistant to other carbapenems. *J Antibiotic Chemother* 2005; 55:306-11.
38. Jacoby G.A., Mills D.M., Chow N. Role of  $\beta$ -lactamases and porins in resistance to ertapenem and other  $\beta$ -lactams in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:3203-6.
39. Harris A., Torres-Vera C., Veokatarman L., et al. Epidemiology and clinical outcomes of patients with multi-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 1999; 28:1128-33.
40. Masuda N., Sakagawa E., Ohya, et al. Substrate specificities of MexAB-OprM, MexCD-OprJ, and MexXY-OprM efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:3322-27.
41. Zihra-Zarifi I., Llanes C., Kohler T., et al. *In vivo* emergence of multidrug-resistant mutants of *Pseudomonas aeruginosa* overexpressing the active efflux system MexA-MexB-OprM. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:287-91.
42. Kohler T., Michea-Hamzehpour M., Epp S.F., et al. Carbapenem activities against *Pseudomonas aeruginosa*: Respective contributions of OprD and efflux systems. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:424-27.
43. Guinea J., Cercenado E., Garcia-Garrote F., et al. Prevalence of efflux pumps among clinical isolates of multiple antibiotic resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Abstracts of 40<sup>th</sup> ICAAC, San Diego, CA. 2000: Abstract 1034, p. 87. American Society for Microbiology, Washington, DC, USA.
44. Brink A., van den Ende J., Botha M. Antibiotic failure in clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa* overexpressing active efflux systems. 10<sup>th</sup> ICID, Singapore, 2002. Abstract 60.010, p. 136. Excerpta Medica Medical Communications b.v., Amsterdam, Netherlands.
45. Poole K. Multidrug efflux pumps and antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and related organisms. *J Mol Microbiol Biotechnol* 2001; 3:255-64.
46. Paterson D. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBLs). *Clin Microbiol Infect* 2000; 6:460-63.
47. Paterson D., Ko W-C., Von Gottberg A., et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum  $\beta$ -Lactamases. *Clin Infect Dis* 2004; 39:31-37.
48. Gold H., Moellering R.C. Jr. Antimicrobial-drug resistance. *N Engl J Med* 1996; 335:1445-53.
49. Paterson D.L., Ko W-C., A V.G., et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum

- $\beta$ -lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. J Clin Microbiol 2001; 39:2206-12.
50. Sanders C., Sanders W.E. Type 1  $\beta$ -lactamases of gram-negative bacteria: interactions with  $\beta$ -lactam antibiotics. J Infect Dis 1986; 5:792-800.
  51. Sanders C., Sanders W.E. Inducible  $\beta$ -lactamases: clinical and epidemiologic implications for use of newer cephalosporins. Rev Infect Dis 1988; 10:830-38.
  52. Johnson D., Biedenbach D.J., Jones R.N. Potency and antimicrobial spectrum update for piperacillin/tazobactam (2000): emphasis on its activity against resistant organism populations and generally untested species causing community-acquired respiratory tract infection. Diag Microbiol Infect Dis 2002; 43:49-60.
  53. Moloughney J., Thomas J., and Toney J. Novel IMP-1 metallo- $\beta$ -lactamase inhibitors can reverse meropenem resistance in *Escherichia coli* expressing IMP-1. FEMS Microbiol Lett. 2005. 243:65-71.
  54. Soki J., Fodor E., Hecht D.W., et al. Molecular characterization of imipenem-resistant, cfiA-positive *Bacteroides fragilis* isolates from the USA, Hungary and Kuwait. J Med Microbiol 2004; 53:413-19.
  55. Soki J., Urban E., Szoke I., et al. Prevalence of the carbapenemase gene (cfiA) among clinical and normal flora. J Med Microbiol 2000; 49:427-30.
  56. Yamazoe K., Kato N., Kato H., et al. Distribution of the cfiA gene among *Bacteroides fragilis* strains in Japan and relatedness of cfiA to imipenem resistance. Antimicrob Agents Chemother Antimicrob Agents Chemother 1999; 43:2808-10.
  57. Bando K., Ueno K., Watanabe K., et al. Susceptibility patterns and resistance to imipenem in the *Bacteroides fragilis* group species in Japan: a four-year study. Clin Infect Dis 1993; 16(Suppl 4):382-6.
  58. El Amin N., Giske C.G., Jalal S., et al. Carbapenem resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa*: alterations of porin OprD and efflux proteins do not fully explain resistance patterns observed in clinical isolates. APMIS 2005; 113:187-96.
  59. Edwards R., Hawkyard C.V., Garvey M.T., et al. Prevalence and degree of expression of the carbapenemase gene (cfiA) among clinical isolates of *Bacteroides fragilis* in Nottingham, UK. J Antimicrob Chemother 1999; 43:273-6.
  60. Nagy E., Soki J., Urban E., et al. Occurrence of metronidazole and imipenem resistance among *Bacteroides fragilis* group clinical isolates in Hungary. Acta Biol Hung 2001; 52:271-80.
  61. Hovde L., Rotschafer S., Ibrahim K., et al. Mutation prevention concentration of ceftriaxone, meropenem, imipenem, and ertapenem against three strains of *Streptococcus pneumoniae*. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 2003; 45:265-7.
  62. Trouillet J.L., Vuagnat A., Combes A., et al. *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: Comparison of episodes due to piperacillin-resistant versus piperacillin-susceptible organisms. Clin Infect Dis 2002; 34:1047-54.
  63. Ang J., Ezike E., Asmar B.I. Antibacterial resistance. Indian J Pediatr 2004; 71:229-39.
  64. Bodi M., Ardanuy C., Rello J. Impact of Gram-positive resistance on outcome of nosocomial pneumonia. Crit Care Med 2001; 29(Suppl):N82-6.
  65. Bratu S., Tolane P., Karumudi U. et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY: molecular epidemiology and *in vitro* activity of polymixin B and other agents. J Antimicrob Chemother 2005; 56:128-32.
  66. Smith M., Hanson N.D., Herrera V.L., et al. KS Plasmid-mediated, carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-2, in *Klebsiella pneumoniae* isolates. J Antimicrob Chemother 2003; 51:711-14.
  67. Yigit H., Queenan A.M., Anderson G.J., et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45:1151-61.
  68. Woodford N., Tierno P.M. Jr., Young K., et al. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing a new carbapenem-hydrolyzing class A beta-lactamase, KPC-3, in a New York Medical Center. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48:47 93-99.
  69. Rello J., Sa-Borges M., Correa H., et al. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160:608-13.
  70. Rodloff A.C., Goldstein E. J. C., Torres A. Two decades of imipenem therapy. J Antimicrob Chemother 2006; 58:916-29.
  71. Bell J., Turnidge J. SENTRY Antimicrobial Surveillance Program Asia-Pacific region and South Africa. Commun Dis Intell 2003; 27(Suppl):S61-6.
  72. Unal S., Masterton R., Goossens H. Bacteraemia in Europe - antimicrobial susceptibility data from the MYSTIC surveillance programme. Int J Antimicrob Agents 2004; 23:155-63.
  73. Turner P. Susceptibility of meropenem and comparators tested against 30,634 *Enterobacteriaceae* isolated in the MYSTIC Programme (1997-2003). Diag Microbiol Infect Dis 2004; 50:291-3.
  74. Turner P. MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection): a global overview. J Antimicrob Chemother 2000; 46:9-23.
  75. Unal S., Garcia-Rodriguez J.A. Activity of meropenem and comparators against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. isolated in the MYSTIC Program, 2002-2004. Diagn Microbiol Infect Dis 2005; 53:256-71.
  76. Mutnick A., Rhomberg P.R., Sader H.S., et al. Antimicrobial usage and resistance trend relationships from the MYSTIC programme in North America (1999-2001). J Antimicrob Chemother 2004; 53:290-96.
  77. Winokur P., Canton R., Casellas J.M., et al. Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum B-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific Region. Clin Infect Dis 2001; 32:S94-S103.
  78. Gales A., Jones R.N., Forward K.R., et al. Emerging importance of multidrug-resistant *Acinetobacter* species and *Stenotrophomonas maltophilia* as pathogens in seriously ill patients: geographic patterns, epidemiological features, and trends in the SENTRY antimicrobial sur-

- veillance program (1997-1999). Clin Infect Dis 2001; 32 (Suppl 2):S104-13.
79. Эйдельштейн М.В., Страчунский Л.С., исследовательская группа РОСНЕТ. Динамика распространённости и чувствительности БЛРС-продуцирующих штаммов энтеробактерий к различным антимикробным препаратам в ОРИТ России. Клин Микробиол Антимикроб Химиотер 2005; 7:323-36.
  80. Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Фаращук А.Н., Страчунский Л.С., исследовательская группа РОСНЕТ. Неферментирующие грамотрицательные возбудители нозокомиальных инфекций в ОРИТ России: проблемы антибиотикорезистентности. Клин Микробиол Антимикроб Химиотер 2006; 8:243-59.
  81. Floren L., Wikler M., Kilfoil T., Ge Y. A phase I, double-blind, placebo-controlled study to determine the safety, tolerability, and pharmacokinetics (PK) of prolonged infusion regimens of doripenem in healthy subjects. 44<sup>th</sup> ICAAC Abstracts. Washington, DC. October 30 – November 2, 2004:3-4, Poster A-16.
  82. Zhanel G.G., Simor A.E., Vercaigne L., et al. Imipenem and meropenem comparison of *in vitro* activity, pharmacokinetics, clinical trials and adverse effects. Can J Infect Dis 1998; 9:215-28.
  83. Buckley M.M., Brogden R.N., Barradell L.B., et al. Imipenem/cilastatin: a reappraisal of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. Drugs 1992; 44:408-44.
  84. Moon Y.S., Chung K.C., Gill M.A. Pharmacokinetics of meropenem in animals, healthy volunteers, and patients. Clin Infect Dis 1997; 24(Suppl. 2):S249-55.
  85. Majumdar A.K., Musson D.G., Birk K.L., et al. Pharmacokinetics of ertapenem in health young volunteers. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46:3506-11.
  86. Mouton J.W., Touw D.J., Horrevorts A.M., et al. Comparative Pharmacokinetics of the Carbapenems: clinical implications. Clin Pharmacokinet 2000; 39:185-201.
  87. Lavan G., Nord C. Adverse effects of monobactams and carbapenems. Drug Safety 1995; 12:305-13.
  88. Floren L., Wikler M., Kilfoil T., Ge Y. A phase I open-label controlled study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of doripenem administered intravenously to subjects with renal impairment. 44<sup>th</sup> ICAAC Abstracts. Washington, DC. October 30 – November 2, 2004:4, Poster A-17.
  89. Drusano G. Prevention of resistance: a goal for dose selection for antimicrobial agents. Clin Infect Dis 2003; 36(Suppl 1):S42-S50.
  90. Novelli A., Adembri C., Livi P., et al. Pharmacokinetic evaluation of meropenem and imipenem in critically ill patients with sepsis. Clin Pharmacokinet 2005; 44:539-9.
  91. Lee L.S., Bertino J.S. Comparison of imipenem/cilastatin and meropenem attainment of pharmacodynamic target goals at various dosage regimens using a short infusion time (30-minutes). Clin Pharmacol Therapeut 2004; 75: P14.
  92. Kuti J.L., Dandekar P.K., Nightingale C.H., et al. Use of Monte Carlo simulation to design on optimized pharmacodynamic dosing strategy for meropenem. J Clin Pharmacol 2003; 43:1116-23.
  93. Dandekar P.K., Maglio D., Sutherland C.A., et al. Pharmacokinetics of meropenem 0.5 and 2 g every 8 hours as a 3-hour infusion. Pharmacotherapy 2003; 23:988-91.
  94. Lee L.S., Bertino J.S. Jr. Use of a prolonged infusion time (3-hours) in attaining pharmacodynamic target goals of imipenem-cilastatin and meropenem at various dosing regimens. Clin Pharmacol Therapeut 2004; 75:P15.
  95. Mattoes H., Kuti J.L., Drusano G.L., et al. Optimizing antimicrobial pharmacodynamics: dosage strategies for meropenem. Clin Ther 2004; 26:1187-98.
  96. Novelli A., Adembri C., Livi R., et al. Pharmacokinetic evaluation of meropenem and imipenem in critically ill patient. Clin Pharmacokinet 2005; 44:539-549.
  97. Neu H.C. Clinical perspectives on imipenem. J Antimicrob Chemother 1983; 12(Suppl D):149-53.
  98. Jaccard C., Troillet N., Harbarth S., et al. Prospective randomized comparison of imipenem-cilastatin and piperacillin-tazobactam in nosocomial pneumonia or peritonitis. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42:2966-72.
  99. Torres A., Bauer T.T., Leon-Gil C., et al. Treatment of severe nosocomial pneumonia: a prospective randomized comparison of intravenous ciprofloxacin with imipenem/cilastatin. Thorax 2000; 55:1033-39.
  100. Eron L. Imipenem/cilastatin therapy of bacteremia. Am J Med 1985; 78(Suppl 6A):95-9.
  101. Zanetti G., Bally F., Greub G., et al. Cefepime versus imipenem-cilastatin for treatment of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients: a multicenter, evaluator-blind, prospective, randomized study. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47(11):3442-7.
  102. Basoli A., Zarba E.Z., Mazzocchi P., et al. Imipenem/cilastatin (1.5 g daily) versus meropenem (3.0 g daily) in patients with intra-abdominal infections: Results of a prospective, randomized, multicentre trial. Scand J Infect Dis 1997; 29:503-8.
  103. Marra F., Reynolds R., Stiver G., et al. Piperacillin/tazobactam versus imipenem: a double-blind, randomized formulary feasibility study at a major teaching hospital. Diag Microbiol Infect Dis 1998; 31:355-68.
  104. West M., Boulanger B.R., Fogarty C., et al. Levofloxacin compared with imipenem/cilastatin followed by ciprofloxacin in adult patients with nosocomial pneumonia: a multicenter, prospective, randomized, open-label study. Clin Ther 2003; 2592:485-506.
  105. Raad I.I., Escalante C., Hachem R.Y., et al. Treatment of febrile neutropenic patients with cancer who require hospitalization: a prospective randomized study comparing imipenem and cefepime. Cancer 2003; 98:1039-47.
  106. Cherif H., Bjorkholm M., Engvall P., et al. A prospective, randomized study comparing cefepime and imipenem-cilastatin in the empirical treatment of febrile neutropenia in patients treated for haematological malignancies. Scand J Inf Dis 2004; 36:593-600.
  107. Verwaest C. Meropenem versus imipenem/cilastatin as empirical monotherapy for serious bacterial infections

- in the intensive care unit. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6:294-302.
108. Garau J., Blanquer J., Cobu L., et al. Prospective, randomised, multicentre study of meropenem versus imipenem/cilastatin as empiric monotherapy in severe nosocomial infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16:789-96.
109. Berkeley A.S., Freedman K., Hirsch J., et al. Imipenem/cilastatin in the treatment of obstetric and gynecologic infections. *Am J Med* 1985; 78:71-6.
110. Cox C., Corrado M.L. Safety and efficacy of imipenem/cilastatin in treatment of obstetric and gynecological infections. *Am J Med* 1985; 78:84-91.
111. Fink M., Snyderman D.R., Niederman M.S., et al. Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin. The Severe Pneumonia Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:547-57.
112. Hartenauer U., Kljucar S., Bender H.J. Meropenem versus imipenem/cilastatin for the treatment of serious bacterial infections at ICU. *Antiinfective Drugs Chemother* 1997; 15:65-70.
113. Chambers H. Other  $\beta$ -lactam antibiotics in principles and practice of infectious diseases. In: Mandell G, Bennett JE, Dolin R, ed. *Principles and practice of infectious diseases*. New York Churchill Livingstone, 2000:291-9.
114. Paterson D., Ko W-C., Von Gottberg A., et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: Implications of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase production in nosocomial infections. *Ann Intern Med* 2004; 140:26-32.
115. Paul M., Benuri-Silbiger I., Soares-Weiser K., Leibovici L.  $\beta$ -lactam monotherapy versus  $\beta$ -lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials *BMJ* 2004; 328:668.
116. Yellin A.E., Hassett J.M., Fernandez A., et al. Ertapenem monotherapy versus combination therapy with ceftriaxone plus metronidazole for treatment of complicated intra-abdominal infections in adults. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20:165-73.
117. Solomkin J.S., Yellin A.E., Rotstein O.D., et al. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intra-abdominal infections results of a double-blind, randomized comparative phase III trial. *Ann Surg* 2003; 237:235-45.
118. Roy S., Higareda I., Angel-Muller E., et al. Ertapenem once a day versus piperacillin-tazobactam every 6 hours for treatment of acute pelvic infections: a prospective, multicenter, randomized double-blind study. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2003; 11:27-37.
119. Jimenez-Cruz F., Jasovich A., Cajigas J., et al. A prospective, multicenter, randomized, double-blind study comparing ertapenem and ceftriaxone followed by appropriate oral therapy for complicated urinary tract infections in adults. *Urology* 2002; 60:16-22.
120. Tomera K.M., Burdmann E.A., Reyna O.G., et al. Ertapenem versus ceftriaxone followed by appropriate oral therapy for treatment of complicated urinary tract infections in adults: results of a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:2895-900.
121. Graham D.R., Lucasti C., Malafaia O., et al. Ertapenem once daily versus piperacillin-tazobactam 4 times per day for treatment of complicated skin and skin-structure infections in adults: results of a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1460-8.
122. Lipsky B.A., Armstrong D.G., Citron D.M., et al. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDE-STEP): prospective, randomised, controlled, double-blinded, multicentre trial. *Lancet* 2005; 366:1695-703.
123. Vetter N., Cambronero-Hernandez E., Rohlf J., et al. A prospective, randomized, double-blind multicenter comparison of par enteral ertapenem and ceftriaxone for the treatment of hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2002; 24:1770-85.
124. Ortiz-Ruiz G., Caballero-Lopez J., Friedland I.R., et al. A study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of ertapenem versus ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1076-83.
125. Goldstein E.J.C., Citron D.M., Peraino V., Elgourt T. Effect on antimicrobial usage and the in vitro susceptibility on aerobic, gram-negative rods after the introduction of ertapenem into a Hospital Formulary. *Proceeding of the 44<sup>th</sup> Annual Meeting of IDSA, October 12–15, 2006, Toronto. Poster 280.*
126. Lucasti C., Jasovich A., Umeh O., Jiang J., Kaniga K. Treatment of complicated intra-abdominal infections: doripenem versus meropenem 17<sup>th</sup> ECCMID/25<sup>th</sup> ICC Abstracts. 2007 Poster 834.
127. Naber K., Redman R., Kotey P., Llorens L., Kaniga K. Intravenous therapy with doripenem versus levofloxacin with an option for oral step-down therapy in the treatment of complicated urinary tract infections and pyelonephritis. 17<sup>th</sup> ECCMID/25<sup>th</sup> ICC Abstracts. 2007 Poster 833.
128. Teppler H., Gesser R.M., Friedland I.R., et al. Safety and tolerability of ertapenem. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53(Suppl. 2):ii75-81.
129. Norrby S.R., Gildon K.M. Safety profile of meropenem: a review of nearly 5,000 patients treated with meropenem. *Scand J Infect Dis* 1999; 31:3-10.
130. Calandra G.B., Wang C., Aziz M., et al. The safety profile of imipenem/cilastatin: worldwide clinical experience based on 3470 patients. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18(Suppl E):193-202.
131. Pestotnik S., Classen D.C., Evans R.S., et al. Prospective surveillance of imipenem/cilastatin use and associated seizures using a hospital information system. *Ann Pharmacotherapy* 1993; 27:497-501.
132. Day I.P., Goudie J., Nishiki K., et al. Correlation between *in vitro* and *in vivo* models of proconvulsive activity with the carbapenem antibiotics: biapenem, imipenem/cilastatin, and meropenem. *Toxicol Lett* 1995; 76:239-43.

133. Norrby S.R. Neurotoxicity of carbapenem antibacterials. *Drug Saf.* 1996; 15:87-90.
134. Karam G. Seizure propensity with carbapenems. A clinical conundrum. *В печати*
135. Geroulanos S. Meropenem versus imipenem/cilastatin in intra-abdominal infections requiring surgery. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36(Suppl. A):195-205.
136. Alvan G., Nord C.E. Adverse effects of monobactams and carbapenems. *Drug Saf* 1995; 12:305-13.
137. Koppel B., Hauser W.A., Politis C., et al. Seizures in the critically ill: the role of imipenem. *Epilepsia* 2004; 42:1590-3.
138. Drusano G.L., Standiford H.C. Pharmacokinetic profile of imipenem/cilastatin in normal volunteers. *Am J Med* 1985; 78:47-53.
139. Nacarkucuk E., Saglam H., Okan M. Meropenem decreases serum level of valproic acid. *Pediatr Neurol* 2004; 31:232-4.
140. Nix D.E., Majumdar A.K., DiNubile M.J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ertapenem: an overview for clinicians. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53(Suppl. 2):ii23-8.

УДК 616.992.28-053.7

## Эффективность и безопасность применения каспофунгина при инвазивном аспергиллезе у гематологических больных

Н.Н. Климко<sup>1</sup>, Л.А. Пестова<sup>1</sup>, А.С. Колбин<sup>2</sup>, Б.В. Афанасьев<sup>3</sup>, Э.Г. Бойченко<sup>2</sup>,  
Н.И. Зубаровская<sup>3</sup>, И.С. Зюзгин<sup>4</sup>, А.В. Иванюк<sup>4</sup>, И.Е. Карягин<sup>4</sup>, И.В. Карабельская<sup>4</sup>,  
О.Д. Захаров<sup>5</sup>, В.Б. Ларионова<sup>5</sup>, Е.В. Скоробогатова<sup>6</sup>, М.А. Масчан<sup>6</sup>,  
Ю.А. Алексеева<sup>7</sup>, О.П. Скаморина<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Детская городская больница №1, Санкт-Петербург

<sup>3</sup> Центр трансплантации костного мозга, Санкт-Петербург

<sup>4</sup> Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург

<sup>5</sup> Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Российской академии медицинских наук, Москва

<sup>6</sup> Республиканская детская клиническая больница, Москва

<sup>7</sup> Центр передовых медицинских технологий, Санкт-Петербург

<sup>8</sup> Центральный клинический военный госпиталь ФСБ России, Москва

Инвазивный аспергиллез остается частой причиной летальности у гематологических больных. Ретроспективно проанализирован опыт использования каспофунгина при инвазивном аспергиллезе у 20 гематологических больных в различных медицинских центрах России. Инвазивный аспергиллез легких был у 75% больных, сочетание поражения легких и ЛОР-органов – у 20%, поражение придаточных пазух носа с остеомиелитом верхней челюсти – у 5%. Каспофунгин чаще назначали после неэффективной терапии другими антимикотиками (90%). При этом препарат использовали как в качестве монотерапии (55%), так и в комбинации с другими антимикотиками (45%). Эффективность

монотерапии составила 91%, комбинированной терапии – 100%. Атрибутивная летальность от ИА у получивших лечение каспофунгином составила 5%, а общая 30-дневная выживаемость – 85±8%. Исследование показало, что длительность эффективного лечения инвазивного аспергиллеза каспофунгином должна быть не менее двух недель. Серьезных нежелательных явлений и отмены препарата не было. Клинико-экономический анализ показал, что при использовании каспофунгина большинство затрат приходится на сам антимикотик. Приводятся данные литературы по применению каспофунгина.

**Ключевые слова:** инвазивный аспергиллез, каспофунгин, противогрибковые средства.

---

Контактный адрес:  
Николай Николаевич Климко  
Тел.: (812) 510-36-10

## Efficacy and Safety of Caspofungin in Hematological Patients with Invasive Aspergillosis

Klimko N.N., Pestova L.A., Kolbin A.S., Afanasiev B.V., Boychenko E.G., Zubarovskaya N.I., Zuzgin I.S., Ivanuk A.V., Karyagin I.E., Karabelskaya I.V., Zakharov O.D., Larionova V.B., Skorobogatova E.V., Maschan M.A., Alexeeva U.A., Skamorina O.P.

Invasive aspergillosis remains as a frequent cause of lethality in hematological patients. The authors retrospectively analyzed the experience of caspofungin usage in 20 hematological patients with invasive aspergillosis in different medical centers in Russia and also made a literature review. The pulmonary invasive aspergillosis was registered in 75% of patients, a combined affection of lungs and ENT-structures – in 20%, the affection of sinuses of nose with maxillary osteomyelitis – in 5%. The clinical-microbiological efficacy and safety profile of caspofungin in invasive aspergillosis were studied. Also a clinical-economical analysis was made. Caspofungin more often was used after non-efficacy of other antimycotics (90%). The preparation was used as monotherapy (55%), also as a

combination with other antifungals (45%). The efficacy of monotherapy was 91%, combined therapy – 100%. Attributive lethality in patients with invasive aspergillosis treated with caspofungin was 5%. The overall 30-days probability of survival was 85±8%. The study has showed that the duration of efficacious treatment of invasive aspergillosis with caspofungin should be no less than two weeks. There were no serious adverse events; also there were no cases of treatment discontinuation. During the caspofungin usage the majority of expenses were related to antimycotic.

**Key words:** invasive aspergillosis; caspofungin; anti-fungal drugs.

*Инвазивный аспергиллез (ИА)* остается наиболее частой причиной атрибутивной летальности от инвазивных микозов у гематологических больных [1–3]. До недавнего времени в арсенале практических врачей было ограниченное количество системных антимикотиков для профилактики и лечения ИА. В последние годы появился целый ряд новых противогрибковых средств, показавших *in vitro* и *in vivo*, а также в клинических исследованиях высокую эффективность и безопасность. К данным антимикотикам относят и каспифунгин [4]. В то же время, клинический опыт использования данного препарата в России крайне ограничен. Изучение опыта применения каспифунгина при ИА и послужило целью настоящего исследования.

Основные задачи исследования:

- оценить клинко-микробиологическую эффективность применения каспифунгина при ИА у гематологических больных;
- изучить безопасность применения каспифунгина при ИА у гематологических больных;
- провести клинко-экономическую оценку применения каспифунгина при ИА у гематологических больных.

### Материал и методы исследования

Ретроспективно проанализированы результаты применения каспифунгина у 20 гематологических больных, получивших препарат для лечения ИА в период с июня 2003 г. по ноябрь 2006 г. Возраст больных составил от 5 до 61 года, медиана возраста

– 24 года. Детей до 18 лет было 8 (медиана возраста – 10 лет), взрослых – 12 (медиана возраста – 29 лет), из них мужчин – 10. Диагнозы гематологических заболеваний у обследованных больных представлены в табл. 1.

Таблица 1. Гематологические заболевания у обследованных пациентов

Диагноз	Пациенты (n=20)
Острый миелоидный лейкоз	7
Острый лимфобластный лейкоз	4
Приобретенная апластическая анемия	4
Хронический миелолейкоз	3
Лимфогранулематоз	1
Хронический лимфолейкоз	1

Основную часть обследованных составили больные острым миелоидным лейкозом, лимфобластным лейкозом и апластической анемией. У всех обследованных выявляли основные факторы риска развития ИА: агранулоцитоз (95%), применение цитостатиков (80%) и иммуносупрессоров (70%). Учитывая то, что всем пациентам проводили цитостатическую или иммуносупрессивную терапию, а также то, что все они пребывали в условиях отделений интенсивной терапии, это позволило нам использовать общие результаты.

**Методика микологического обследования.** Для постановки диагноза ИА использовали кли-

нические и лабораторные критерии, предлагаемые Международным Консенсусом по диагностике инвазивных микозов у иммунокомпрометированных больных [5]. Общим клиническим критерием ИА считали продолжающуюся более 96 ч лихорадку, рефрактерную к применению антибиотиков широкого спектра действия. Специфическими критериями ИА легких считали клинические признаки инфекции нижних дыхательных путей (боли в грудной клетке, кровохарканье) и обнаружение при компьютерной томографии (КТ) характерных изменений в легких (очаги с четкими контурами, симптом «ореола», треугольные инфильтраты, полости, симптом «полумесяца»). Специфическими клиническими критериями ИА придаточных пазух носа считали КТ показатели синусита в сочетании с клиническими признаками инфекции (боль в области верхней челюсти, изъязвления в полости носа, носовое кровотечение).

Лабораторными критериями ИА считали: обнаружение септированного мицелия, ветвящегося под углом  $45^{\circ}$ , при цитологическом или гистопатологическом исследовании в биоптатах/аспиратах; выделение *Aspergillus* spp. при микроскопии, при посеве мокроты или бронхоальвеолярного лаважа; выявление галактоманнана – антигена (АГ) *Aspergillus* в сыворотке крови.

Согласно клиническим и лабораторным критериям выделяли доказанный и вероятный ИА. Диагноз «доказанный ИА» устанавливали при обнаружении мицелия *Aspergillus* при цитологическом или гистопатологическом исследовании в биоптатах/аспиратах или при посеве образцов, полученных в асептических условиях из стерильного в норме локуса, в сочетании с клиническими или КТ показателями инфекционного процесса. Диагноз «вероятный ИА» устанавливали при наличии факторов риска, не менее одного клинического критерия и не менее одного лабораторного критерия [5].

**Клинико-экономический анализ.** Использовали отраслевые стандарты «Клинико-экономического исследования» (Общее положение ОСТ 91500.14.0001-2002) [6], а также описательный анализ. Под описательным анализом понимали метод определения стоимости болезни (Cost of Illness – CoI) с применением формулы расчета CoI для вычисления суммы прямых затрат. При этом использовали третий уровень анализа прямых затрат: стоимость лекарственных средств и их введения + стоимость при купировании нежелательных явлений + стоимость диагностики ИА + стоимость койко-дня. Расчет койко-дня проводили согласно временной Инструкции по расчету стоимо-

сти медицинских услуг, утвержденной Министерством здравоохранения РФ и Президентом Российской академии медицинских наук от 10.11.1999 г. [6]. Использовали формулу: «койко-день = расход на оплату труда + начисления на заработную плату + расходы на лекарственное средство и перевязочные средства + питание + износ мягкого инвентаря + износ оборудования». При диагностике ИА в прямых затратах учитывали консультации специалистов (офтальмолога, клинического миколога, клинического фармаколога) + рентгенологические исследования легких, пазух носа + КТ исследования легких, пазух носа, головного мозга + микроскопия и посевы различных субстратов на среду Сабуро. При составлении прямых затрат на одно введение антимикотического средства, помимо его цены из расчета мг/кг, также учитывали растворы + системы + катетеры + перевязочный материал. При оценке прямых затрат на нежелательные явления лекарственных средств проводили подсчет затрат на их выявление и коррекцию. Источником цен на лекарственные средства были данные бюллетеня для оптовых покупателей и поставщиков медикаментов «Фарминдекс» ([www.pharmindex.ru](http://www.pharmindex.ru)). Источником цен на медицинские услуги были усредненные данные планово-экономических подразделений участвующих в исследовании центров, выраженные в рублях и долларах США по курсу ЦБ РФ.

**Дизайн исследования.** При фармакоэпидемиологическом исследовании, целью которого было выявление эффективности и безопасности использования каспофунгина, провели ретроспективное описательное неконтролируемое исследование серии случаев (исследование «до-после»).

Также провели анализ данных литературы по использованию каспофунгина для лечения ИА. При исследовании мы использовали базы данных “Medline” (с 1980 г. по январь 2007 г.) и “Cochrane Library” (на январь 2007 г.). Ключевые слова: *invasive aspergillosis; caspofungin; antifungal drugs*.

**Исследуемое лекарственное средство.** Кансидас® (каспофунгин), производитель компания MERCK&Co. Inc., США. Порошок для приготовления раствора для инфузий, содержащий 50 мг каспофунгина во флаконе вместимостью 10 мл.

**Статистические концепции.** Использовали основные вычислительные методы и критерии значимости различий. Критерий «*p*» соответствовал вероятности того, что наблюдаемые различия не носили случайный характер. Было решено считать их истинными, если этот показатель был меньше 1 на 20 (0,05). При  $p < 0,05$  результаты исследования называли статистически зна-

чимыми. Непараметрический критерий – угловое преобразование Фишера (метод  $\phi$ ) – определение  $p$  для одностороннего и двустороннего критериев. Медиана – центральное значение признака в выборке. Проведен анализ дожития (метод оценки выживаемости, анализ Каплана-Мейера) [7–9]. Весь материал был обработан методом математической статистики в среде MS Windows (пакет программы MS Office).

**Результаты исследования**

Было проведено многоцентровое ретроспективное исследование эффективности и безопасности использования каспофунгина для лечения ИА.

**Диагностика ИА.** При постановке диагноза ИА использовали клинические и лабораторные критерии, предлагаемые Международным Консенсусом по диагностике инвазивных микозов у иммунокомпromетированных больных (табл. 2).

легких – у 15 из 20 пациентов. У четырех больных ИА легких сочетался с поражением ЛОР-органов. Только у одного пациента был диагностирован внелегочный ИА – поражение придаточных пазух носа с остеомиелитом верхней челюсти.

**Предшествующая противогрибковая терапия.** У подавляющего большинства пациентов до назначения каспофунгина было проведено противогрибковое лечение другими системными средствами – у 18 из 20 больных ( $p < 0,05$ ). При этом у всех 18 больных предшествующее лечение было неэффективным и/или плохо переносилось из-за нежелательного побочного (токсического) действия.

Анализ показал, что статистически значимо чаще каспофунгин назначали как средство третьей и второй линий ( $p < 0,005$ ), реже – первой, четвертой и пятой линий. Каспофунгин как средство второй линии использовали после дезоксихолатного комплекса амфотерицина В у 3 больных; после

Таблица 2. Клинические и лабораторные диагностические критерии ИА у обследованных больных (n=20)

Критерии	Количество больных с положительным результатом (%)
Обнаружение клеток <i>Aspergillus</i> при гистопатологическом исследовании биоптатов	2 (10)
Выявление <i>Aspergillus</i> spp. при посеве мокроты или бронхоальвеолярного лаважа	9 (45)
Специфические клинические критерии	10 (50)
Двукратное выявление галактоманнана в сыворотке крови	15 (75)
Общие клинические критерии	20 (100)
Наличие изменений в легких или ЛОР-органах по данным КТ	20 (100)

У всех больных выявляли лихорадку продолжительностью более 96 ч, рефрактерную к применению антибиотиков широкого спектра действия, и характерные изменения на КТ легких или придаточных пазух носа. Основным методом лабораторной диагностики ИА было двукратное выявление галактоманнана в сыворотке крови (75%), при посеве мокроты или бронхоальвеолярного лаважа *Aspergillus* spp. выявляли у 45% больных. Мицелий *Aspergillus* spp. при гистологическом исследовании биоптатов обнаружили у 10% пациентов.

Таким образом, доказанный ИА был диагностирован у двух, а вероятный ИА – у 18 больных.

**Показания к назначению каспофунгина.** За анализируемый период каспофунгин 21 курсом получили 20 пациентов. Показания к использованию системного антимикотика при ИА представлены в табл. 3.

Основным показанием к назначению каспофунгина при аспергиллезе был изолированный ИА

итраконазола – у 1; после вориконазола – у 2. Как средство третьей линии: после дезоксихолатного комплекса амфотерицина В, а затем итраконазола – у 4 больных; флуконазола, вориконазола – у 1; флуконазола, липосомального амфотерицина В – у 1; итраконазола, липосомального амфотерицина В – у 1. Как средство четвертой линии: после флуконазола, дезоксихолатного комплекса амфо-

Таблица 3. Показания к назначению каспофунгина при ИА

Локализация ИА	Число больных
Легкие	15
Легкие и придаточные пазухи	2
Легкие и мягкие ткани носа	1
Легкие и твердое небо	1
Придаточные пазухи и остеомиелит верхней челюсти	1

терицина В, а затем и липосомального амфотерицина В – у 1 больного; флуконазола, дезоксихолатного комплекса амфотерицина В, итраконазола – у 1; флуконазола, итраконазола, вориконазола – у 1. Как средство пятой линии: после флуконазола, дезоксихолатного комплекса амфотерицина В, липосомального амфотерицина В и итраконазола – у 2 больных.

**Клинико-микологическая эффективность.**

Для лечения ИА каспофунгин назначали в стартовой дозе 70 мг в сутки, а со вторых суток переходили на 50 мг в сутки.

Каспофунгин использовали как в качестве монотерапии, так и в виде комбинированной терапии – у 11 и 9 пациентов соответственно. При монотерапии медиана длительности лечения была 15 дней (от 2 до 28). Комбинированную терапию статистически достоверно чаще ( $p < 0,005$ ) назначали при сочетании ИА легких и придаточных пазух носа – в 43 и 15% случаев соответственно (табл. 4).

была больная 29 лет с острым миелобластным лейкозом, которая получала лечение в Ленинградской областной клинической больнице в 2003 г. Диагноз ИА был поставлен на основе комплексного клинико-микологического обследования (лихорадка, резистентная к карбапенемам, множественные мелкоочаговые тени на КТ, положительный АГ на *Aspergillus*). До начала терапии каспофунгином пациентка получила лечение амфотерицином В в дозе 1,0 мг/кг в сутки, которое было неэффективным: сохранялись лихорадка, боли в груди, одышка в покое, было отмечено уменьшение диуреза, на КТ выявили признаки прогрессирующего поражения легких. Каспофунгин был назначен в стартовой дозе 70 мг в сутки. Однако на вторые сутки лечения эхинокандином пациентка погибла вследствие легочного кровотечения.

**Безопасность.** В регистрационную карту были занесены все известные нежелательные явления каспофунгина: лихорадка, сыпи, зуд, флебиты,

Таблица 4. Комбинации каспофунгина с другими антимикотиками при лечении ИА

Антимикотики	Число больных	Продолжительность, дни
Вориконазол	4	10–21
Липидный комплекс амфотерицина В	1	30
Липосомальный амфотерицин В	3	14–30
Итраконазол	1	50

Длительность комбинированной противогрибковой терапии составила от 10 до 50 дней, медиана – 21 день. В основном, использовали комбинации каспофунгина с вориконазолом и липосомальным амфотерицином В.

Эффективность направленной терапии каспофунгином ИА представлена в табл. 5.

Во всех эпизодах использования каспофунгина при ИА была показана его высокая клиническая эффективность – от 91 до 100%. Комбинированное лечение ИА было более эффективно, чем монотерапия каспофунгином. Однако, из-за небольшой группы наблюдения различия не были статистически значимы ( $p > 0,05$ ).

В ходе лечения ИА каспофунгином был один случай прогрессирования инвазивного микоза легких, в результате которого пациентка погибла. Это

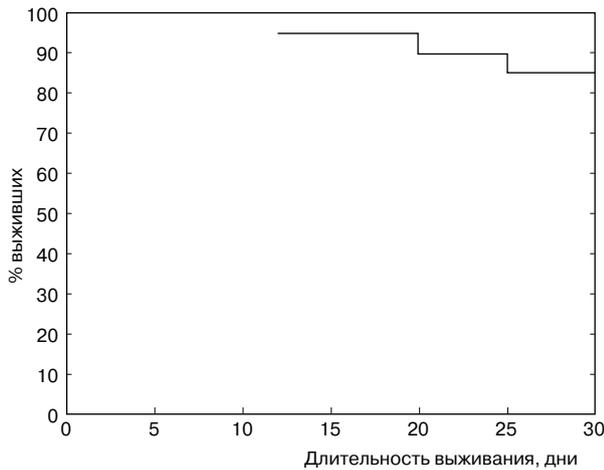
головная боль, дисфункция желудочно-кишечного тракта, анемия, транзиторное повышение уровня печеночных ферментов. В ходе проведения исследования перечисленные выше нежелательные явления зарегистрированы не были.

**Летальность от ИА.** За анализируемый 3-летний период из 20 обследованных пациентов погибли трое: один больной в результате прогрессирования ИА легких, один – от прогрессирования хронического миелолейкоза и третий больной погиб от рецидива острого миелобластного лейкоза. Таким образом, атрибутивная летальность от ИА на фоне лечения каспофунгином составила 5%.

**Оценка выживаемости.** Была оценена суммарная вероятность общего дожития обследованных пациентов за 30-дневный период (рис. 1).

Таблица 5. Эффективность направленной терапии каспофунгином по критерию «effectiveness»

Применение каспофунгина (n)	Промежуточная и конечная эффективность	Прогрессирование микоза
В монотерапии (11)	10 (91%)	1 (9%)
В комбинированной терапии (9)	9 (100%)	0

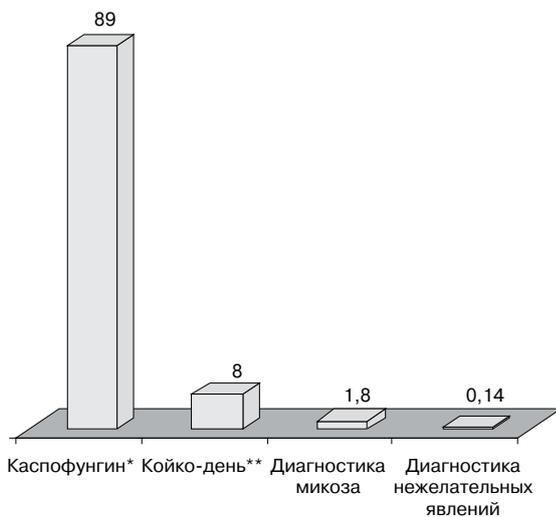


**Рис. 1.** Выживаемость в течение 30 дней после начала применения каспофунгина.

Как видно из представленных на рис. 1 данных, общая выживаемость была  $85 \pm 8\%$ .

**Анализ клинико-экономической эффективности. Описательный анализ – стоимость болезни (CoI).** Был произведен расчет для тех случаев, где для лечения ИА использовали каспофунгин. Медиана дозы была 50 мг в сутки, а длительности – 15 дней. Данные по CoI ИА представлены на рис. 2.

При лечении ИА каспофунгином большие прямые затраты были на антимикотик – 89%, чем на койко-день, клинико-лабораторные процедуры при постановке диагноза доказанного ИА и на



**Рис. 2.** Пропорция прямых затрат при анализе стоимости лечения ИА каспофунгином, %

Примечание: \* – затраты на одно введение из расчета 50 мг в сутки, цена 1 флакона (50 мг) – 16563 руб.; \*\* – средний показатель планово-экономических подразделений участвующих в исследовании учреждений.

диагностику нежелательных явлений при использовании каспофунгина ( $p < 0,005$ ). В итоге, медиана стоимости лечения ИА каспофунгином составила 277 945 рублей.

**Обсуждение результатов исследования**

Каспофунгин является первым эхинокандином, который получил одобрения, сначала в США, а затем и в других странах как противогрибковое средство для лечения инвазивных микозов [10]. В России каспофунгин был зарегистрирован в 2003 г. *In vitro* каспофунгин обладает высокой активностью против основных возбудителей инвазивных микозов, в том числе *Candida* spp., включая резистентные к азолам штаммы, и *Aspergillus* spp. [4, 11, 12]. При изучении фармакокинетики на здоровых взрослых добровольцах было установлено, что в первый день применения антимикотик взрослым следует вводить в дозе 70 мг один раз в сутки, а затем переходить на 50 мг [13]. У пациентов с нарушением функции печени рекомендовано уменьшать поддерживающую дозу препарата до 35 мг в сутки. Фармакокинетические исследования каспофунгина у пациентов менее 18 лет окончательно не завершены, поэтому применяют его у детей по жизненным показаниям [14, 15]. Данный антимикотик имеет превосходный профиль безопасности по сравнению с другими лицензированными противогрибковыми препаратами. Известные нежелательные явления – лихорадка, тромбофлебиты, головная боль и повышение уровня печеночных ферментов – обычно преходящи и не приводят к отмене препарата [16].

Опубликован целый ряд обзорных статей по клинической и микробиологической эффективности использования каспофунгина при лечении инвазивных микозов [10, 12, 16–21]. Особое внимание обращает на себя использование каспофунгина при ИА. Известно, что для ИА характерна тяжесть клинического течения и чрезвычайно высокая атрибутивная летальность у различных иммунокомпрометированных больных [22]. Клинические исследования и анализ практического применения показали, что каспофунгин является эффективной и безопасной альтернативой другим противогрибковым средствам, используемым для лечения ИА: вориконазолу, амфотерицину В и его липидным формам (табл. 6).

Изначально каспофунгин исследовался при лечении рефрактерного ИА или при плохой переносимости стандартных антимикотиков. Одно из первых таких исследований было проведено J. Maertens и соавт. [23] у 83 пациентов (больные гемобластозами, реципиенты ТКСК и транспланта-

Таблица 7. Данные различных авторов о результатах применения каспофунгина при лечении ИА

Ссылка	Число больных (заболевания)	Показания к применению каспофунгина	Противогрибковые средства сравнения / комбинации с другими антимикотиками
Maertens J. , et al. [23]	83 (гемобластозы, ТКСК, трансплантация солидных органов)	Неэффективность/ токсичность амфотерицина В, липосомального амфотерицина В, итраконазола	Нет / нет
Kartsonis N. , et al. [24]	48 (гемобластозы, ТКСК, СПИД)	Неэффективность/ токсичность амфотерицина В, липосомального амфотерицина В	Нет / нет
Betts R. , et al. [25]	41 (гемобластозы)	Терапия первой линии	Нет / нет
Candoni A. , et al. [26]	32 (гемобластозы)	Терапия первой линии	Нет / нет
Kontoyiannis D. , et al. [27]	48 (гемобластозы, ТКСК)	Неэффективность/ токсичность липосомального амфотерицина В	Нет / липосомальный амфотерицин В
Aliff T. , et al. [28]	30 (гемобластозы)	Неэффективность/ токсичность амфотерицина В	Нет /липосомальный амфотерицин В
Marr K. , et al. [29]	16 (гемобластозы, ТКСК)	Неэффективность/ токсичность амфотерицина В	Нет /вориконазол
Singh N. , et al. [30]	40 (трансплантация солидных органов)	Терапия первой линии	Нет / вориконазол

тов солидных органов) с формами ИА, резистентными к амфотерицину В, липосомальному амфотерицину В и азолам [23]. Лечение каспофунгином было эффективно у 37 (45%) из 83 пациентов, включая 32 (50%) из 64 больных с ИА легких и 3 (23%) из 13 больных с диссеминированным ИА. У двух пациентов использование каспофунгина было прекращено из-за связанных с лекарственным средством нежелательных явлений (транзиторное повышение уровня печеночных ферментов). В 2004 г. было проведено исследование эффективности каспофунгина при ИА у 48 пациентов (гемобластозы, ТКСК и СПИД) [24]. У 36 больных был ИА легких, у 12 – диссеминированный ИА. Все пациенты ранее получали амфотерицин В или его липид-ассоциированные формы. Использование каспофунгина было эффективным у 44% больных. R. Betts и соавт. опубликовали в 2006 г. обзор четырех клинических исследований по использованию каспофунгина у пациентов с нейтропенией [25]. Каспофунгин был эффективен у 39% больных с ИА (у 16 из 41), при использовании в качестве терапии первой линии – у 42% (5 из 12), терапии спасения – у 38% (11 из 29).

В последние годы активно изучают использование каспофунгина при ИА в качестве терапии первой линии. А. Candoni и соавт. [26] провели исследование результатов применения каспофунгина при ИА у 32 больных гемобластозами, у 97% которых выявляли агранулоцитоз. Средняя продолжительность лечения составила 20 дней (диапазон

8–64 дня). В результате у 56% (18/32) пациентов с ИА был получен полный положительный ответ на лечение. Нежелательных явлений при использовании каспофунгина отмечено не было.

С учетом уникального механизма действия каспофунгина интенсивно изучали результаты его применения при ИА как в монотерапии, так и в комбинации с другими противогрибковыми средствами [31]. D. Kontoyiannis и соавт. [27] ретроспективно оценили эффективность и безопасность комбинации каспофунгина с липосомальным амфотерицином В (К/ЛАВ) у 48 пациентов с ИА. У 65% пациентов до назначения К/ЛАВ было проведено 7-дневное и более безуспешное лечение ЛАВ. Эффективность комбинации К/ЛАВ у этих тяжелых больных составила 42%, нежелательных явлений не выявили. Т. Aliff и соавт. [28] ретроспективно оценили комбинированную терапию К/ЛАВ у 30 пациентов с ИА, резистентным к амфотерицину В. В основном это были пациенты с острым лейкозом. Средняя продолжительность применения амфотерицина В составила 12 дней (диапазон 4–65 дней), доза – 7,8 мг/кг (4,2–66,1 мг/кг), длительность комбинированной терапии – 24 дня (3–74 дня). Эффективность комбинированной терапии составила 60%. У 50% больных была отмечена умеренная нефротоксичность, обусловленная липосомальным амфотерицином В. Каспофунгин временно был отменен у одного пациента с обратимым повышением уровня печеночных ферментов. К. Marr и соавт. [29] оценили результаты моноте-

рапии вориконазолом ( $n=31$ ) и комбинации каспофунгина и вориконазола ( $n=16$ ) при лечении ИА, рефрактерного к амфотерицину В. Комбинация каспофунгина и вориконазола показала улучшение 3-месячной выживаемости по сравнению с монотерапией вориконазолом. В 2006 г. было проведено многоцентровое клиническое исследование эффективности и безопасности комбинации каспофунгина и вориконазола при ИА у 40 реципиентов трансплантатов солидных органов [30]. В группу исторического контроля было включено 47 пациентов, получивших липосомальный амфотерицин В. Выживаемость в течение 90 дней при использовании комбинации каспофунгина и вориконазола была выше (67,5%), чем при лечении липосомальным амфотерицином В (51%).

Мы провели ретроспективное многоцентровое клиническое исследование использования каспофунгина у 20 больных гемобластозами с ИА. Так же, как и проводимые ранее за рубежом клинические исследования при лечении ИА (см. табл. 6), настоящее исследование было описательное и неконтролируемое. Анализ охватил 3-летний период. У большинства больных локализацией ИА были легкие, реже – сочетание поражения легких и придаточных пазух носа или других органов. У 95% больных был агранулоцитоз. Каспофунгин чаще назначали как средство третьей или второй линии, в основном после неэффективного использования или токсического действия амфотерицина В или его липидных форм. Каспофунгин применяли как в качестве монотерапии, так и в комбинированной терапии. При этом медиана длительности лечения одним каспофунгином была около двух недель, а в

комбинации с другими антимикотиками – 21 день. Причиной длительной комбинированной терапии были более тяжелые формы ИА. Во всех случаях использования каспофунгина при ИА была показана его высокая эффективность, которая составила от 91 до 100%. Атрибутивная летальность от ИА у получивших лечение каспофунгином больных составила 5%, а общая 30-дневная выживаемость –  $85 \pm 8\%$ . Исследование показало, что длительность эффективного лечения ИА каспофунгином должна быть не менее двух недель. Использование каспофунгина было безопасным во всех возрастных группах, серьезных нежелательных явлений и отмены препарата не было. Клинико-экономический анализ показал, что при использовании каспофунгина наибольшие затраты приходились на сам антимикотик – до 90%.

### Выводы

1. Каспофунгин является высокоэффективным системным антимикотиком для лечения ИА у гематологических больных.
2. Длительность лечения каспофунгином при ИА должна быть не менее двух недель.
3. Для каспофунгина характерен высокий профиль безопасности.
4. При ИА возможно эффективное применение комбинации каспофунгина с вориконазолом или амфотерицином В (или его липидными формами).
5. Для окончательного принятия решения об использовании каспофунгина для лечения ИА в качестве препарата первой линии необходимо проведение сравнительных контролируемых клинических исследований.

### Литература

1. Wald A., Leisenring W., van Burik J., et al. Epidemiology of *Aspergillus* infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. *J Infect Dis* 1997; 175:1459-66.
2. Denning D. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998; 26:781-805.
3. Patterson T., Kirkpatrick W., White M., et al. Invasive aspergillosis – disease spectrum, treatment practices, and outcomes. *Medicine* 2000; 79:250-60.
4. Deresinski S., Stevens D. Caspofungin. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1445-57.
5. Ascioğlu S., Rex J., Pauw B., et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplant: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34:7-14.
6. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи) / М.А. Авксентьев, В.Б. Герасимов, М.В. Сура / Под ред. П.А. Воробьева. – М.: Ньюдиамед, 2004. - 404 с.
7. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. – Л.: Медицина, 1978. - 296 с.
8. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: Пер. с англ. - М.: Медиа Сфера, 1998. – 347 с.
9. Gardner M., Altman D. Statistics with confidence. *BMJ publications*. Reprint. 1994. p. 51-52.
10. Johnson M., Perfect J. Caspofungin: first approved agent in a new class of antifungals. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4:807-23.
11. Groll A., Walsh T. Caspofungin: pharmacology, safety and therapeutic potential in superficial and invasive fungal infections. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10:1545-58.

12. Morrison V. Caspofungin: an overview. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2005; 3:697-705.
13. Stone J., Holland S., Wickersham P., et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of caspofungin in healthy men. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:739-45.
14. Antachopoulos C., Walsh T. New agents for invasive mycoses in children. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17:78-87.
15. Клишко Н.Н., Колбин А.С. Перспективы использования новых системных противогрибковых препаратов в педиатрии (обзор литературы). *Проблемы медицинской микологии* 2005; 7(3):3-11.
16. Falagas M., Ntziora F., Betsi G., et al. Caspofungin for the treatment of fungal infections: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29:136-43.
17. Pacetti S., Gelone S. Caspofungin acetate for treatment of invasive fungal infections. *Ann Pharmacother* 2003; 37:90-8.
18. Keating G., Figgitt D. Caspofungin: a review of its use in oesophageal candidiasis, invasive candidiasis and invasive aspergillosis. *Drugs* 2003; 63:2235-63.
19. McCormack P., Perry C. Caspofungin: a review of its use in the treatment of fungal infections. *Drugs* 2005; 65:2049-68.
20. Maschmeyer G., Glasmacher A. Pharmacological properties and clinical efficacy of a recently licensed systemic antifungal, caspofungin. *Mycoses* 2005; 48:227-34.
21. Glasmacher A., Cornely O., Orlopp K. Caspofungin treatment in severely ill, immunocompromised patients: a case-documentation study of 118 patients. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:127-34.
22. Maertens J. Caspofungin: an advanced treatment approach for suspected or confirmed invasive aspergillosis. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27:457-67.
23. Maertens J., Raad I., Petrikos G., et al. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory or intolerant to conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1563-71.
24. Kartsonis N., Saah A., Joy Lipka C., et al. Salvage therapy with caspofungin for invasive aspergillosis: results from the caspofungin compassionate use study. *J Infect* 2005; 50:196-205.
25. Betts R., Glasmacher A., Maertens J., et al. Efficacy of caspofungin against invasive *Candida* or invasive *Aspergillus* infections in neutropenic patients. *Cancer* 2006; 106:466-73.
26. Candoni A., Mestroni R., Damiani D., et al. Caspofungin as first line therapy of pulmonary invasive fungal infections in 32 immunocompromised patients with hematologic malignancies. *Eur J Haematol* 2005; 75:227-33.
27. Kontoyannis D., Hachem R., Lewis R., et al. Efficacy and toxicity of caspofungin in combination with liposomal amphotericin B as primary or salvage treatment of invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies. *Cancer* 2003; 98:292-9.
28. Aliff T., Maslak P., Jurcic J., et al. Refractory *Aspergillus* pneumonia in patients with acute leukemia: successful therapy with combination caspofungin and liposomal amphotericin. *Cancer* 2003; 97:1025-32.
29. Marr K., Boeckh M., Carter R., et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2004; 39:797-802.
30. Singh N., Limaye A., Forrest G., et al. Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: a prospective, multicenter, observational study. *Transplantation* 2006; 81:320-6.
31. Nivoix Y., Zamfir A., Lutun P., et al. Combination of caspofungin and an azole or an amphotericin B formulation in invasive fungal infections. *J Infect* 2006; 52:67-74.

УДК 618.3.06

## Применение лекарственных средств при беременности: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования

Е.А. Стриженок, И.В. Гудков, Л.С. Страчунский

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Обобщены и представлены результаты ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования, проведенного в 6 городах Центральной России, в котором изучалась практика применения лекарственных средств (ЛС) во время беременности. Установлено, что всем из 543 включённых в исследование женщин назначалось, по крайней мере, одно ЛС во время беременности, в среднем  $11 \pm 5,3$  различных наименований, включая витамины и минералы. Высокая частота лекарственной терапии отмечалась и в I триместре беременности – наиболее уязвимом этапе формирования плода, когда 72% беременных получали, в среднем,  $3,2 \pm 1,9$  ЛС. Наиболее часто применялись поливитамины (92,4%), препараты железа (80,9%), спазмолитики (70,7%), местные гинекологические антимикробные препараты (АМП) (50,3%),

фолиевая кислота (48,8%), минералы (48,6%), растительные диуретики (47,7%), антиагреганты (46,2%), растительные седативные средства (43,8%), препараты, влияющие на печень и желчевыводящие пути (40,1%), сердечно-сосудистые средства (32,2%),  $\beta$ -миметики (27,1%), актовегин (26,2%), системные антибактериальные препараты (21,5%). В соответствии с классификацией риска применения ЛС при беременности, разработанной Управлением по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами США (FDA), большинству беременных женщин назначались ЛС с возможным неблагоприятным действием на плод, а также ЛС с недоказанной безопасностью применения при беременности.

**Ключевые слова:** беременность, лекарственные средства, фармакоэпидемиология.

## Use of Medications in Pregnant Women: Results of the Multi-Center Pharmacoepidemiology Study in Russia

E.A. Strizhenok, I.V. Gudkov, L.S. Strachounski

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

The use of any medications during pregnancy is associated with a potential risk for deleterious effect on fetus and neonate. Many women take drugs during pregnancy however no studies were conducted to examine the extent of drug prescription to pregnant women in Russia. A retrospective study was conducted in six Russian cities among women regularly attending prenatal clinic with a late

pregnancy (>35 gestational weeks). All prescribed drugs, including vitamins and minerals with brand name, dosage, date, duration and indication were monitored throughout the whole pregnancy from the first antenatal visit to gynecologist. Information was collected from original medical records in maternal obstetric history (supplemented with prescriptions during hospital stays, if available). Drugs were coded using the ATC classification (WHO, version 2004). Among 543 women enrolled, 100% received a prescription for at least one drug during pregnancy with a mean of  $11.0 \pm 5.3$  (range, 1 to 26) medications per

Контактный адрес:  
Стриженок Елена Александровна  
214019, г. Смоленск, а/я 5

women. Without vitamins, minerals, iron and iodide the average number was  $6.7 \pm 3.8$  (range, 1 to 19) but only 8 (1.5%) women had no other drug prescriptions. High rates of drug prescription were noted in the first trimester – 72.0% of women were administered at least one drug with a mean number  $3.2 \pm 1.9$  (range, 1 to 16) medications a prescription. The most frequently prescribed preparations were multivitamins (92.4% of women), iron (80.9%), spasmolytics (70.7%), gynecological antiinfectives/antiseptics (50.3%), folic acid (48.8%), minerals (48.6%), herbal urologicals (47.7%), antithrombotics, mainly dipyridamole (46.2%), herbal sedatives (43.8%), bile and liver drugs (40.1%). Commonly prescribed were vasopro-

tectives, mainly ascorutin (35.7%), tocolytics (27.1%), «actovegin» (26.2%), systemic antibiotics (21.5%). In accordance with the US Food and Drug Administration (FDA) risk classification system in pregnancy, most of the women were administered drugs with potentially dangerous effect on a fetus, as well as drugs with understudied safety during pregnancy. Based on the results of our study drug use during pregnancy in Russia should be continuously monitored and strictly related to an evidence based guidelines on efficacy and safety.

**Key words:** pregnancy, medications, pharmacoepidemiology.

## Введение

Проведенные за последние несколько лет исследования в различных странах мира продемонстрировали увеличение потребления лекарств во время беременности. В одном из самых масштабных исследований, выполненном Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 1987–1988 гг., обнаружено, что среди 14778 беременных из 22 стран мира 86% женщин принимали, по крайней мере, одно лекарственное средство (ЛС), при среднем показателе 2,9 (от 1 до 15) используемых препаратов [1]. Эти данные согласуются и с другими недавними публикациями [2–10]. Кроме того, обычно в исследованиях не учитываются ЛС, принимаемые беременными женщинами самостоятельно, без назначения врача, а также используемые во время или накануне родов. Очевидно, что уровень потребления ЛС беременными ещё значительно выше. Таким образом, справедливо утверждение, основанное на результатах исследования ВОЗ: «Можно даже не сомневаться, что некоторые ЛС используются более широко, чем это оправдано опубликованными научными данными» [1].

К настоящему времени накоплен значительный опыт, свидетельствующий о том, что практически любое ЛС, назначенное беременной, в той или иной степени проникает через плаценту, и многие из ЛС могут оказывать неблагоприятное воздействие на развивающийся плод и новорожденного. Наибольшую опасность представляют тератогенные эффекты препаратов, под которыми традиционно понимают развитие анатомических пороков у плода. Известно, что эти эффекты тесно связаны с дозой ЛС и продолжительностью воздействия, а наибольший риск приходится на 29-й – 70-й день гестационного периода, когда формируются все важнейшие органы и системы [11, 12]. Доля врождённых аномалий, вызванных ЛС, составляет до 5% (табл. 1).

ЛС могут оказывать фетотоксические эффекты и после третьего месяца беременности. Кроме того, некоторые ЛС вызывают психические, функциональные или редко проявляющиеся неблагоприятные эффекты, которые намного труднее выявить, так же как и установить причину, в виду их комплексной, многофакторной природы и, зачастую, отсроченного проявления [13, 14]. В литературе [15] описаны следующие известные к настоящему времени тератогенные и фетотоксические эффекты ЛС:

- хромосомные аномалии;
- нарушение имплантации плодного яйца;
- резорбция или выкидыш на стадии раннего эмбриогенеза;
- структурные аномалии;
- задержка внутриутробного роста;
- гибель плода;
- функциональные нарушения у новорождённого, например, глухота;
- поведенческие аномалии;
- задержка умственного развития.

Беременные женщины потенциально исключены из клинических исследований, проводящихся до регистрации препарата (I–III фаза), по этическим

Таблица 1. Причины врождённых аномалий [12]

Причины врожденных аномалий	Доля, %
Известная генетическая трансмиссия	20
Хромосомные aberrации	3–5
Факторы окружающей среды (ионизирующая радиация)	<1
Инфекции	2–3
Метаболический дисбаланс у матери	1–2
ЛС и другие внешние химические агенты	4–5
Комбинации и взаимодействия факторов	?
Неизвестные причины	65–70

соображениям, и основной объём информации о безопасности ЛС собирается только после выхода его на фармацевтический рынок. Обычно тератогенные свойства ЛС и связь между воздействием ЛС и исходом беременности обнаруживаются в ходе эпидемиологических исследований [16].

К сожалению, в настоящее время не установлен системный подход к постмаркетинговой оценке рисков и безопасности использования ЛС при беременности. Кроме того, ежегодно на фармацевтический рынок поступают сотни новых ЛС, и практически невозможно собрать адекватную информацию даже о небольшой доле этих препаратов. Так, обзор ЛС, одобренных FDA в период 1980-2000 гг., показал, что информация о тератогенном риске в 90% случаев остаётся неизвестной. Поэтому лишь немногие ЛС могут считаться безопасными при беременности [17, 18].

Несмотря на то, что так много «ненужных» ЛС используется во время беременности, существует тенденция переоценивать риск применения ЛС во время беременности и отказываться от необходимой и полностью оправданной терапии из-за страха неблагоприятных эффектов у плода. Особенно это касается лечения хронических заболеваний матери (эпилепсия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, бронхиальная астма), а также острых инфекций (преимущественно респираторных вирусных инфекций, инфекций нижних дыхательных путей, мочеполовых органов и др.), которые, в свою очередь, представляют угрозу для развития плода. Однако применение ЛС, не обладающих тератогенными свойствами, способно предотвратить тератогенные эффекты таких заболеваний матери, как сахарный диабет, грипп и другие острые инфекции, сопровождающиеся высокой лихорадкой, тем самым, доля предотвращённых врождённых аномалий превысит долю аномалий, связанных с применением тератогенных ЛС [14, 19, 20].

Система мониторинга назначений ЛС в нашей стране в настоящее время находится на этапе разработки. Поэтому многоцентровые фармакоэпидемиологические исследования, безусловно, представляются крайне важными, и примером такого анализа является рассматриваемая работа.

Цель настоящего исследования – изучение практики применения ЛС во время беременности в лечебных учреждениях Центрального федерального округа России.

### Материал и методы исследования

Работа выполнена в дизайне многоцентрового ретроспективного одномоментного описательного исследования, которое проводилось в 2003–

2004 гг. на базе 18 женских консультаций 6 городов *Центрального федерального округа* (ЦФО) России (Москва, Калуга, Брянск, Смоленск, Орёл, Липецк).

В ходе исследования в каждом центре случайным образом отбирались и анализировались имевшиеся в наличии индивидуальные карты беременных, соответствующие критериям включения в исследование: гестационный срок  $\geq 35$  нед, первая явка по поводу беременности – до 16 нед, регулярное посещение женской консультации во время настоящей беременности.

На каждую пациентку заполнялась специально разработанная *индивидуальная регистрационная карта* (ИРК) с указанием демографических данных, гестационного срока, акушерского анамнеза, экстрагенитальных заболеваний, осложнений настоящей беременности, а также всех ЛС (включая витамины, минералы, растительные препараты), назначенных беременной с момента первого антенатального визита в женскую консультацию до включения в исследование. В ИРК регистрировались торговые названия препаратов, место назначения, пути введения, режимы дозирования, сроки начала терапии, длительность лечения, показания к применению.

Полученные данные обрабатывались с помощью компьютерной программы, разработанной на основе системы управления базами данных MSAccess для Windows 2000.

Для кодирования ЛС использовалась рекомендуемая ВОЗ *Анатомическая терапевтическая химическая классификация* (АТС).

Категории безопасности ЛС присваивались в соответствии с классификацией риска применения ЛС при беременности, разработанной FDA.

Статистический анализ проводился в системе SAS (программный пакет SAS института, США, версия 8.2 для Windows).

Результаты применения ЛС при беременности сопоставляли с российскими стандартами лечения беременных (приложения № 1 к приказам № 323 от 05.11.1998 г. «Об отраслевых стандартах объёмов акушерско-гинекологической помощи» и № 50 от 10.02.2003 г. «О совершенствовании акушерско-гинекологической помощи в амбулаторно-поликлинических условиях» Минздрава РФ), а также рекомендациями отечественных руководств [21–28]. При анализе фармакотерапии также учитывались рекомендации ВОЗ [29, 30], Американского колледжа акушеров-гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists) [31–35], Центров по контролю и профилактике заболеваний США [36], Рабочей группы по высокому давлению во

время беременности Национального института сердца, лёгких и крови США [37], Королевского колледжа акушеров и гинекологов Великобритании (Royal College of Obstetricians and Gynecologists) [38], результаты контролируемых клинических исследований по соответствующей теме, включённые в электронные базы данных (Cochrane Library, MEDLINE PubMed, EMBASE).

### Результаты исследования

В исследование были включены 543 беременные женщины в возрасте от 15 до 41 года, средний возраст – 25,2±5,1 лет. Половина из них (46,8%) были первобеременными; для большинства (76,1%) предстоящие роды были первыми. Гестационный срок на момент включения в исследование составил 35–40 нед беременности.

Соматический анамнез у большинства беременных – 404 (74,4%) был отягощён экстрагенитальными заболеваниями: сердечно-сосудистой системы (ССС) – у 42,1% (наиболее часто – вегетососудистая дистония), эндокринной системы – у 19,8% (преимущественно патология щитовидной железы), патологией мочевыводящих путей – у 14,2% (чаще всего – хронические *инфекции мочевыводящих путей* – ИМВП), желудочно-кишечного тракта – у 13,3% (в большей степени – хронический гастрит и гастродуоденит) и другими (10,6%). Общая структура экстрагенитальной патологии представлена на рис. 1.

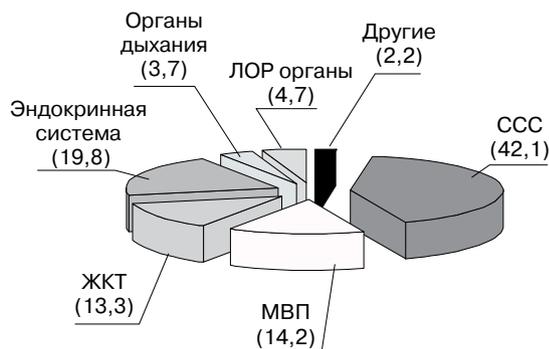


Рис. 1. Структура экстрагенитальной патологии у беременных (в %).

У 107 (19,7%) беременных в медицинской документации были указания на одну или несколько *инфекций, передающихся преимущественно половым путём* (ИППП). В их структуре чаще встречались следующие инфекции и их комбинации: уреаплазмоз – 23,4%, хламидиоз – 20,6%, микоплазмоз – 12,1%, микоплазмоз+уреаплазмоз – 8,4%,

остроконечные кондиломы – 6,5%, генитальный герпес – 5,6%, трихомониаз, хламидиоз+уреаплазмоз, хламидиоз+микоплазмоз – по 3,7%. На долю остальных ИППП (12,3%) приходились сифилис, а также реже встречавшиеся комбинации вышеуказанных инфекций.

Осложнения гестационного периода наблюдались у 512 (94,3%) беременных, что связано с высокой частотой анемии (72,7%), угрозы прерывания беременности в I–II триместре (49,9%) и в III триместре (25,4%). *Фетоплацентарная недостаточность* (ФПН) диагностировалась у 75 (13,8%), у 65 (12,0%) беременных развивался гестоз.

Среди инфекционных осложнений беременности чаще встречались ИМВП (обострение хронического или острый пиелонефрит, цистит, бессимптомная бактериурия) – у 72 (13,3%) женщин; респираторные инфекции – у 140 (25,8%), из них в 90% случаев – ОРВИ, в остальных – фарингит, синусит, бронхит, трахеит. По крайней мере, один эпизод неспецифического вульвовагинита выявлен у 247 (45,5%) беременных, среди них большую часть (60%) составляли вагиниты смешанной этиологии, вульвовагинальный кандидоз (30%), бактериальный вагиноз (7,3%).

Лекарственная терапия во время беременности проводилась у 100% пациенток. Только 8 (1,5%) женщинам назначались исключительно витамины, минералы (микроэлементы) и препараты железа. Среднее количество назначенных препаратов составило 11±5,3 различных наименований (от 1 до 26); без учёта витаминов, минералов, препаратов йода и железа – 6,7±3,8 (от 1 до 19). Большинству – 391 (72%) женщине назначалось одно или более ЛС до 13 нед беременности, в среднем 3,2±1,9 (от 1 до 11) наименований (табл. 2).

В большинстве случаев ЛС назначались внутрь (78,5%), реже – парентерально (9,9%) и местно (11,6%).

Для лечения беременных применялись 256 ЛС различных наименований из 52 АТС групп.

В соответствии с АТС-классификацией большинству беременных назначались поливитамины, препараты железа, спазмолитики; половине – местные гинекологические *антимикробные препараты* (АМП), минералы, растительные диуретики, антиагреганты, растительные седативные средства, препараты, влияющие на печень и ЖВП. Сердечно-сосудистые средства применялись у каждой третьей, β-миметики и актовегин – у каждой четвёртой, системные *антибактериальные препараты* (АБП) – в среднем у каждой пятой беременной. Общие данные о структуре назначения различных групп ЛС представлены на рис. 2.

Таблица 2. Частота и объём лекарственной терапии беременных

Показатель	Количество беременных (в %) или число ЛС
Назначение ЛС	100
Доля назначений ЛС без витаминов, минералов, железа, йода	98,5
Доля назначений ЛС в I триместре	72
Число ЛС (в среднем)	11
Число ЛС без витаминов, минералов, железа, йода (в среднем)	6,7
Число ЛС в I триместре (в среднем)	3,2



Рис. 2. Спектр (в %) ЛС разных АТС групп, назначенных беременным.

Среди показаний для назначения лекарственной терапии чаще встречались профилактика и лечение угрозы прерывания беременности, фетоплацентарной недостаточности, гиповитаминоза, анемии, гестоза (рис. 3). Почти половина (40,6%) всех назначений были сделаны с профилактической целью, причём наибольшее их число зарегистрировано в Калуге (50,5%,  $p < 0,05$ ) по сравнению с остальными центрами – Липецком, Москвой, Орлом и Брянском (31,3, 34,8, 36,8% и 44,5% соответственно).

При изучении безопасности фармакотерапии использовалась классификация риска применения

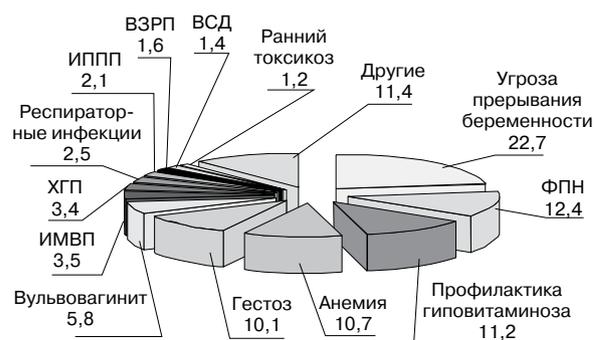


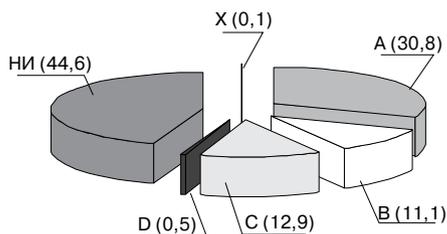
Рис. 3. Структура показаний для назначения ЛС беременным (% от всех показаний к применению).

ЛС при беременности, разработанная FDA, где все препараты распределены в различные категории безопасности от А (безопасные при беременности) до Х (противопоказанные, ввиду доказанной тератогенности).

По результатам исследования только треть (30,8%) среди всех 5971 проанализированных назначений ЛС были безопасными для беременных (категория А); 11,1% – относительно безопасны, риск для плода окончательно не установлен (категория В); 13,5% – представляют потенциальный риск для плода (категории С, D и X); 44,6% всех назначений ЛС не включены в классификацию FDA, их риск при беременности *неизвестен* (НИ) (рис. 4).

Большинство (96,1%) пациенток получали в среднем  $3,5 \pm 1,7$  безопасных при беременности ЛС (категория А); тем не менее практически каждой (94,7%) женщине назначалось  $5,2 \pm 3,1$  препаратов с неустановленной безопасностью (НИ), большинству (75,9%) –  $1,9 \pm 1,1$  наименований ЛС с возможным риском для плода (категория С), а 6,4% –  $1,0 \pm 0,2$  препаратов с доказанным риском для плода (категории D и X).

**Применение поливитаминов.** Как показало исследование, уровень назначения поливитаминов



**Рис. 4.** Распределение назначений ЛС по категориям безопасности FDA (% от всех назначений).

очень высокий (от 82,6% в Липецке до 100% в Брянске). Более чем в 90% случаев поливитаминовые препараты назначались не постоянно, а курсами, в среднем  $2,0 \pm 0,9$  курса за период наблюдения беременной. Длительность одного курса варьировала в широких пределах и составила в среднем  $57,2 \pm 41,4$  дней. В целом только 121 (22,3%) женщины поливитамины были назначены до 8 нед беременности включительно.

**Применение фолиевой кислоты.** По результатам исследования, фолиевую кислоту, хотя и назначали половине – 265 (48,8%) беременным, только 43 (7,9%) получали её в критический период (до 8 нед беременности) в адекватной дозировке. К 12-й неделе беременности частота назначения фолиевой кислоты возрастала до 20,4%.

**Применение препаратов йода.** Препараты йода (калия йодид) для профилактики и лечения йододефицита назначались 70 (12,9%) пациенткам, в среднем по  $1,5 \pm 0,9$  (1–4) курса за беременность продолжительностью  $32 \pm 12,5$  дней. Впервые препараты йода чаще назначались во II триместре ( $20,8 \pm 8$  нед). Вместе с тем, только 130 (23,9%) беременных периодически получали витаминно-минеральные комплексы, содержащие 150 мкг йода.

**Применение препаратов железа.** Большинству – 439 (80,9%) беременным назначались препараты железа, причем только в 8% случаев профилактически. Чаще всего (58%) использовались препараты 2-валентного железа, и менее чем в половине случаев (42%) назначались современные препараты 2- или 3-валентного железа с повышенной биодоступностью и улучшенной переносимостью. Среди общего числа назначений 7,0% были сделаны в I триместре, 43,7% – во II и 49,3% – в III триместре. Продолжительность курса лечения препаратами железа в среднем составляла  $21,9 \pm 9,4$  дня; среднее количество курсов в течение беременности было  $1,5 \pm 0,9$ .

**Применение антибактериальных препаратов.** Системные АБП назначали в среднем 117 (21,5%) беременным женщинам, причём самой высокой

частота их назначения была в Липецке (32,6%) и Брянске (31,3%), а самой низкой – в Смоленске (15,4%).

Структура назначения АБП несколько различалась между лечебными центрами, при этом лидирующими группами были: макролиды – у 78 (14,4%) пациенткам, пенициллины – у 41 (7,6%), нитрофураны – у 22 (4,1%) и нитроимидазолы – у 17 (3,1%). Частота применения отдельных АБП представлена в табл. 3.

Врачи Липецка и Смоленска чаще назначали эритромицин (30,4 и 5,7% беременным соответственно), Брянска и Калуги – ампициллин (12,5 и 8,9%), Орла – спирамицин (13,9%), Москвы – джозамицин (10,6%).

В большинстве случаев (86,7%) АБП назначались внутрь, в остальных – внутримышечно. Частота перорального назначения ампициллина составила 38,5%.

Основными показаниями для назначения АБП были ИППП (хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз, сифилис) – 59,8% от всех показаний, ИМВП – 20,1%, инфекции дыхательных путей – 8,5%, инфекционные вульвовагиниты – 7,2%.

### Фармакотерапия инфекций мочевыводящих путей

По данным медицинских карт, ИМВП довольно часто осложняли течение беременности: у 72 (13,3%) женщин. *Бессимптомная бактериурия* (ББ) встречалась в 27 (5,0%) случаев. Для лечения ББ растительные уроантисептики/диуретики назначались 100% беременных, системные антибиотики – только 14,8% беременных, причём в 2/27 (7,4%) случаев использовали нитрофурантоин, по 1/27 (3,7%) – нитроксолин и ампициллин. Общая продолжительность терапии ББ в среднем составила  $7,1 \pm 1,6$  дней.

Острый цистит, острый (гестационный) пиелонефрит и обострение хронического пиелонефрита встречались в целом у 45 (8,3%) беременных. При лечении этих ИМВП системные АБП применяли у 45 (100%) пациенток. Среди АБП наиболее часто использовались пенициллины – 24/45 (40,7%), нитрофураны – 20/45 (33,9%) и нитроксолин – 12/45 (20,3%). В остальных случаях – 3/45 (5,1%) применялись цефотаксим, гентамицин и линкомицин.

Данные о частоте применения конкретных антибиотиков представлены на рис. 5.

Количество АБП на курс лечения одного эпизода ИМВП – от 1 до 2. Частота монотерапии АБП составила 77,8% (35/45) случаев, а два АБП могли использоваться как в составе комбинированной, так и последовательной антибиотикотерапии. Чаще

Таблица 3. Частота назначения АБП беременным в различных лечебных центрах

АБП	Всего (n=543)		Брянск (n=48)		Калуга (n=45)		Липецк (n=46)		Москва (n=85)		Орёл (n=144)		Смоленск (n=175)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Эритромицин	36	6,6	2	4,2	1	2,2	14	30,4	1	1,2	8	5,6	10	5,7
Ампициллин	26	4,8	6	12,5	4	8,9	–	–	3	3,5	5	3,5	8	4,6
Спирамицин	21	3,9	–	–	–	–	–	–	–	–	20	13,9	1	0,6
Метронидазол	16	2,9	1	2,1	3	6,7	7	15,2	2	2,4	2	1,4	1	0,6
Нитрофурантоин	17	2,8	2	4,2	2	4,4	3	6,5	–	–	2	1,4	8	4,6
Нитроксалин	14	2,6	2	4,2	3	6,7	1	2,2	7	8,2	–	–	1	0,6
Джозамицин	13	2,4	1	2,1	1	2,2	–	–	9	10,6	1	0,7	1	0,6
Мидекамицин	6	1,1	2	4,2	–	–	2	4,3	–	–	2	1,4	–	–
Амоксициллин	6	1,1	2	4,2	–	–	–	–	1	1,2	1	0,7	2	1,1
Фурагин	5	0,9	3	6,3	1	2,2	–	–	–	–	1	0,7	–	–
Пенициллин	4	0,7	2	4,2	–	–	1	2,2	–	–	1	0,7	–	–
Ко-амоксиклав	3	0,6	–	–	–	–	–	–	1	1,2	–	–	2	1,1
Ампиокс	1	0,2	–	–	1	2,2	–	–	–	–	–	–	–	–
Оксациллин	1	0,2	1	2,1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Гентамицин	1	0,2	–	–	–	–	–	–	–	–	1	0,7	–	–
Линкомицин	1	0,2	1	2,1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Цефотаксим	1	0,2	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1	0,6
Азитромицин	1	0,2	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1	0,6
Рокситромицин	1	0,2	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1	0,6
Орнидазол	1	0,2	–	–	–	–	–	–	1	1,2	–	–	–	–
Сульфаниламид	1	0,2	1	2,1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

всего – в 4 из 10 случаев использовали комбинацию или последовательное назначение ампициллина с нитрофурантоином.

В 76,3% случаев (45/59 назначений) АБП назначали внутрь, в 23,7% (14/59) – внутримышечно (гентамицин, линкомицин, пенициллин, цефотаксим).

Продолжительность антибиотикотерапии ампициллином в среднем составила  $7,2 \pm 1,6$ , амоксицил-

лином –  $8,8 \pm 1,5$ , нитрофурантоином –  $9,3 \pm 1,9$ , нитроксалином –  $11,6 \pm 1,8$ , фурагином –  $8,8 \pm 1,6$  дней.

Средняя длительность антибактериальной терапии составила  $8,5 \pm 2,2$  дня. Длительность курса лечения отдельными препаратами представлена в табл. 4.

#### Фармакотерапия хламидиоза, микоплазмоза, уреоплазмоза

В ходе исследования обнаружено, что частота диагностированного инфицирования беременных женщин данными урогенитальными инфекциями составила 16,0% (87 больных), причём в 31,0% (27 больных) всех случаев выявлена смешанная хламидийно-мико-уреоплазменная(!) инфекция или комбинации этих инфекций с трихомониазом, сифилисом, генитальным герпесом и папилломавирусной инфекцией. Системная АБТ ИППП, вызванных атипичными возбудителями, во время беременности назначалась 86,2% (75/87) женщинам.

В целом среди АБП для системного применения наиболее часто применялись эритромицин – у 33/80 (41,3%), спирамицин – у 21/80 (26,3%) и джозами-

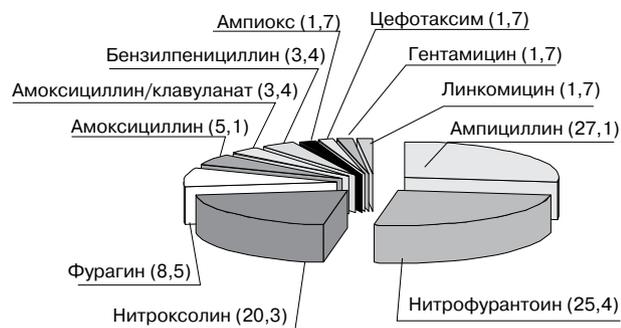


Рис. 5. Частота применения отдельных АБП у беременных с циститом и пиелонефритом (% от всех назначений АБП по этим показаниям)

Таблица 4. Длительность лечения наиболее часто применявшимися АБП

Препарат	Длительность терапии, дней			
	среднее	СО	min	max
Ампициллин	7,2	1,6	5,0	10,0
Амоксициллин	9,3	2,7	7,0	14,0
Бензилпенициллин	11,0	2,0	10,0	14,0
Амоксициллин/клавуланат	8,0	1,7	7,0	10,0
Эритромицин	9,8	2,5	7,0	14,0
Спирамицин	7,5	1,4	4,0	10,0
Мидекамицин	10,0	0,0	10,0	10,0
Джозамицин	8,9	2,1	7,0	14,0
Метронидазол	8,2	1,7	5,0	10,0
Нитрофурантоин	9,3	1,9	7,0	14,0
Нитроксолин	11,6	1,8	10,0	14,0
Фурагин	8,8	1,6	7,0	10,0

цин – у 13/80 (16,3%) больных. Реже использовались мидекамицин, азитромицин, а также метронидазол и орнидазол в качестве второго препарата для комбинированной терапии. Выбор АБП несколько различался между отдельными центрами. Врачи Липецка и Смоленска чаще всего назначали эритромицин (84,6 и 83,3% соответственно), Москвы – джозамицин (90,9%), Орла – спирамицин (66,7%). Общие данные о применении АБП для лечения данных инфекций представлены в табл. 5.

Большинству беременных – 67/75 (89,3%) был назначен один АБП, комбинированная антибиотикотерапия – 8/75 (10,7%). Чаще всего использовали комбинацию эритромицина с метронидазолом (5/8). У 2 женщин проводился повторный курс антибактериальной терапии в течение беременности.

Длительность антибиотикотерапии эритромицином в среднем составила  $9,8 \pm 2,5$ , спирамицином –  $7,5 \pm 1,4$ , джозамицином –  $8,9 \pm 2,1$ , мидекамицином –  $10,0 \pm 0,0$ , метронидазолом –  $8,2 \pm 1,7$  дней.

### Обсуждение результатов исследования

В России до последнего времени не проводились многоцентровые фармакоэпидемиологические исследования, которые давали бы реальные представления о том, какова ситуация с лекарственной терапией при беременности и насколько повседневная врачебная практика соответствует современным отечественным и зарубежным рекомендациям.

В этой связи в 2003–2004 гг. было предпринято многоцентровое ретроспективное исследование, цель которого заключалась в изучении применения ЛС при беременности в лечебных учреждениях ЦФО России и оценке рациональности фармакотерапии с точки зрения современных рекомендаций.

Анализ результатов проведенного фармакоэпидемиологического исследования показал, что уровень назначения ЛС беременным женщинам чрезвычайно высок. Всем беременным назначалось

Таблица 5. Частота применения АБП у беременных с микоплазмозом, уреаплазмозом и хламидиозом

АБП	Всего (n=75)		Брянск (n=6)		Калуга (n=3)		Липецк (n=13)		Москва (n=11)		Орёл (n=30)		Смоленск (n=12)	
	n	%*	n	n	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*
Эритромицин	33	44,0	2	1	11	84,6	1	9,1	8	26,7	10	83,3		
Спирамицин	21	28,0	–	–	–	–	–	–	20	66,7	1	8,3		
Джозамицин	13	17,3	1	1	–	–	10	90,9	1	3,3	–	–		
Мидекамицин	6	8,0	2	–	2	15,4	–	–	2	6,7	–	–		
Азитромицин	1	1,3	–	–	–	–	–	–	–	–	1	8,3		
Метронидазол	5	6,7	–	–	5	38,5	–	–	–	–	–	–		
Орнидазол	1	1,3	–	–	–	–	1	9,1	–	–	–	–		

Примечание: \* – % от числа беременных, которым назначалась системная антибиотикотерапия

хотя бы одно ЛС, в среднем 11 различных наименований. Только 1,5% женщин не назначалось никаких других ЛС, кроме витаминов, минералов и препаратов железа. Преобладающая часть (85,6%) назначений ЛС беременным сделана врачами женских консультаций.

Опубликованные международные исследования и исследования, проведенные в отдельно взятых странах, показывают, что ЛС получают в среднем 75–86% беременных [1–10]. Однако, по результатам некоторых исследований, частота лекарственной терапии при беременности выше средних международных показателей. Так, по результатам исследования, проведенного в 1996 г. во Франции, 99% женщин за период беременности получают, по крайней мере, одно ЛС, в среднем 13,6 наименований [2]. Результаты этого исследования широко обсуждались медицинской общественностью ввиду тревожно высокого уровня назначения ЛС беременным. По мнению авторов, это мотивировано не только культурно-специфическими особенностями Франции, которая является одной из стран в Европе с высокой долей потребления ЛС, но и большим количеством нерациональных назначений, частым назначением ЛС, которые обычно не включены в международную классификацию, например, гомеопатических средств [39, 40].

Частота использования отдельных групп препаратов при беременности в различных странах варьирует в широких пределах. Сводные данные о частоте применения различных групп ЛС, по данным международных исследований, приведены в табл. 6.

Безопасность назначаемых ЛС оценивалась в соответствии с классификацией риска применения ЛС при беременности, разработанной Управлением по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами (FDA) США [41]. С точки зрения безопасности при беременности структура назначаемых ЛС вызывает, возможно, даже большую обеспокоенность, чем их количество. Выявлено широкое применение препаратов, которые никогда не подвергались серьёзным клиническим исследованиям, эффективность и безопасность этих ЛС остаются плохо изученными, отсутствуют данные о потенциальном риске при их применении во время беременности. Такие ЛС, как, например, растительные или гомеопатические, метаболические средства, и антигипоксанты, обычно не включены в международные классификации ЛС.

По данным проведенного исследования, почти половина беременных получали растительные диуретики/антисептики, седативные средства, 40,1% женщин – ЛС, влияющие на печень и ЖВП, глав-

ным образом хофитол и несколько реже эссенциале; 26,2% женщин получали актовегин, 16,8% – метионин, 20,3% – рибоксин, 16,0% – кокарбоксылазу с целью профилактики и лечения ФПН, ВЗРП, ХГП, гестоза, раннего токсикоза. Их использование одобрено и рекомендовано национальными руководствами не только в акушерстве, но и в кардиологии, неврологии и интенсивной терапии, однако эти препараты не используются в развитых странах.

Как показало исследование, уровень назначения поливитаминов очень высокий. Несмотря на существующий во многих странах стереотип обязательной витаминпрофилактики при беременности, нет доказательств её преимущества в улучшении перинатальных исходов у женщин с благоприятным соматическим статусом. Хорошо сбалансированная диета с учетом потребностей беременных женщин снижает необходимость таких препаратов [42–45].

По результатам нашего исследования, фолиевую кислоту до 8 нед беременности получали только 43 (7,9%) беременных. Применение фолиевой кислоты в составе поливитаминных комплексов в периконцепционный период способно предупредить большую часть (около 72%) дефектов нервной трубки и значительную часть пороков сердечно-сосудистой, мочеполовой систем, конечностей [46].

В соответствии с рекомендациями ВОЗ по йодной профилактике на этапе предгравидарной подготовки и во время беременности и учитывая, что более половины территории России являются регионами с недостатком йода, в течение всего периода беременности рекомендуется применение йодсодержащих препаратов в профилактических дозах (200 мкг в сутки) [30, 45, 47]. Однако, по результатам проведенного исследования, препараты йода (калия йодид) в целом назначались лишь 70 (12,9%) женщинам; и только 130 (23,9%) беременных периодически получали витаминно-минеральные комплексы, содержащие 150 мкг йода в сутки.

Согласно рекомендациям ВОЗ, а также учитывая высокую распространённость железодефицитной анемии у беременных во всех городах ЦФО России (70,3–77,7%), целесообразным является широкое применение препаратов железа со второй половины беременности с профилактической целью [29, 30, 48–50]. По результатам нашего исследования, большинству (80,9%) беременных назначались препараты железа, причем только в 8% случаев – профилактически. Нельзя признать обоснованной малую продолжительность курса лечения препаратами железа, которая в среднем составляла 21,9±9,4 дня, вместо рекомендованных 3 мес, что

Таблица 6. Применение ЛС у беременных по данным международных исследований (за исключением витаминов, минералов и железа)

Страна	Период, годы	Число беременных	Группа ЛС (% беременных)
22 страны	1987–1988	14778	Анальгетики (17) Антиинфекционные ЛС (17)
Норвегия, Швеция	1986–1988	1945	Антиинфекционные ЛС (15) ЛС для лечения заболеваний ДП (12) ЛС для лечения заболеваний ЖКТ (11) Анальгетики (11)
Великобритания	1991–1992	14119	Анальгетики (33) Антациды (23) Антиинфекционные ЛС (8)
Дания	1991–1996	16000	Антибиотики (29) Гинекологические не антиинфекционные ЛС (13) ЛС для лечения бронхиальной астмы (7)
Италия	1995–1996	9004	ЛС для лечения угрожающего выкидыша (15) ЛС для лечения угрожающих преждевременных родов (27)
Франция	1996	1000	ЛС для лечения заболеваний ЖКТ (69) Дерматологические ЛС (63) Анальгетики (62) Гинекологические не ЛС (61) ЛС для лечения заболеваний ДП (60,5) Сердечно-сосудистые ЛС (55) Антибиотики (53) Гинекологические антиинфекционные ЛС (36) Гомеопатические ЛС (18)
Финляндия	1999	43470	Антибиотики (24) Гинекологические антиинфекционные ЛС (8)
Германия	1996–2000	2676	ЛС для лечения заболеваний ЖКТ (19) Гинекологические антиинфекционные ЛС (18) Гомеопатические ЛС (16) Анальгетики (15) Антибиотики (15)
США	1996–2000	152530	Системные антибиотики (40) ЛС для лечения заболеваний ДП (19) Анальгетики (14) ЛС для лечения заболеваний ЖКТ (8) Гормоны (4)
Россия	2003–2004	543	Спазмолитики (71) Местные гинекологические антимикробные средства (50) Растительные диуретики (48) Антиагреганты (46) Растительные седативные средства (44) Препараты, влияющие на печень и ЖВП (39).

**Примечание:** ДП – дыхательные пути, ЖВП – желчевыводящие пути.

может приводить к низкой эффективности лечения анемии.

АБП достаточно часто используются во время беременности. По данным проведенных в Европе и США исследований, этот показатель варьирует от 8 до 40% [1–10]. Так по данным нашего исследования, каждой пятой (21,5%) беременной назначались эти ЛС.

Всем беременным с пиелонефритом и 14,8% –

с бессимптомной бактериурией назначались АБП. Наиболее часто использовались аминопенициллины (40,7%), нитрофураны (33,9%) и нитроксолин (20,3%). Однако, учитывая высокую резистентность к аминопенициллинам в России, препаратами выбора у беременных являются амоксицилин/клавуланат, цефалоспорины II–III поколения, которые использовались лишь в единичных случаях. Назначение нитроксолина безусловно следует

расценить как неоправданное, так как эффективность его при ИМВП не доказана, в то же время этот препарат является потенциально токсичным [26].

В настоящее время остаётся спорным вопрос о клинической значимости уреа- и микоплазмоза, в том числе и во время беременности. Кроме того, определение этих возбудителей часто затруднено [36, 51]. По данным ряда исследований, наличие в цервикальном канале уреоплазмы (*Ureaplasma urealyticum*) и/или микоплазмы (*Mycoplasma hominis*) в сочетании с повышенным титром антител к данным микроорганизмам может служить маркером для выявления группы женщин с повышенным риском развития осложнений беременности (преждевременные роды, преждевременное отхождение околоплодных вод, низкий вес новорожденных) [52–54]. Другие исследования опровергают это утверждение [55, 56]. Тем не менее, практика целенаправленного скрининга беременных на генитальные микоплазмы и уреоплазмы, а также рутинное назначение АБП для пролонгирования беременности при угрозе её прерывания, являются необоснованными и экономически нецелесообразными. В то же время всех беременных необходимо тестировать (желательно во время первого пренатального визита) на генитальный хламидиоз, гонорею, трихомоноз и при их выявлении назначать антибактериальную терапию [57].

Список антибактериальных препаратов, используемых для лечения хламидиоза в период беременности, весьма ограничен. Согласно классификации FDA, эритромицин (используется семидневным курсом) и азитромицин (однократно) отнесены к категории В [32, 36, 58]. Джозамицин и медирамицин не классифицированы FDA (так как не представлены на рынке США). Однако в странах Европы и России джозамицин широко применяется для лечения хламидийных и микоплазменных инфекций в период беременности. Отсутствие тератогенного и эмбриотоксического действия на плод было подтверждено результатами исследований как зарубежных, так и российских ученых. Спирамицин наиболее успешно используют для лечения токсоплазмоза у беременных [32, 58]. Дополнительное назначение нитроимидазолов для лечения данных ИППП абсолютно необосновано.

В настоящее время на территории РФ ведение и лечение беременных в стационарах и амбулаторно-поликлинических учреждениях осуществляется на основании существующих Приказов Минздрава РФ № 323 от 05.11.1998 г. «Об отраслевых стандартах объёмов акушерско-гинекологической помощи» и № 50 от 10.02.2003 г. «О совершенствовании

акушерско-гинекологической помощи в амбулаторно-поликлинических условиях», и приложения № 1 к ним.

Однако в подавляющем большинстве случаев в стандартах лечения не представлены рекомендации по выбору конкретных препаратов, что затрудняет их использование и применение в клинической практике, когда врачу приходится делать выбор из большого числа ЛС, представленных на фармацевтическом рынке. Наряду со стандартами необходимы подробные протоколы лечения или ведения беременных, которые в отличие от стандартов, должны содержать список генерических наименований ЛС для лечения конкретной патологии в данном лечебном учреждении или регионе.

Существующие рекомендации по выбору препаратов для лечения различной патологии при беременности в отечественных руководствах не всегда основаны на данных, полученных в ходе клинических исследований высокого методологического качества. Поэтому для изменения существующей клинической практики лекарственной терапии беременных, в первую очередь, необходима разработка национальных руководств, построенных на доказательных данных, позволяющих использовать наиболее эффективную тактику ведения беременных и предназначенных в первую очередь для врачей акушеров-гинекологов.

Наличие информации об эффектах ЛС во время беременности не гарантирует того, что она окажется доступной для беременных женщин и их лечащих врачей.

В нашей стране наиболее распространёнными источниками информации о безопасности ЛС у беременных для врачей служат описание препарата в справочниках лекарственных средств или инструкции производителя по его применению при беременности. Однако зачастую в них содержатся стандартные фразы: «безопасность для использования во время беременности не установлена», «применять лишь в случаях, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск», «использовать с осторожностью, особенно в I триместре» и др. [59]. Кроме того, иногда имеющаяся информация независимых источников не совпадает с рекомендациями фирмы-изготовителя.

В настоящее время в отечественном Государственном реестре лекарственных средств, в справочниках лекарственных средств, отпускаемых по рецепту врача, в описаниях препаратов приводятся категории риска, разработанные FDA. Однако подобные классификации редко обновляются, слишком упрощены, больше акцентированы на тератогенных эффектах ЛС, чем на фетотоксиче-

ских, не учитывают дозу препарата и клинические ситуации, а большинство ЛС в них имеют лишь данные, полученные в экспериментах у животных, и относятся к категории С. Кроме того, многие ЛС (некоторые спазмолитики, местные антисептики, системные антибиотики, гормональные, метаболические средства) не используются в США, поэтому не включены в классификацию FDA. Поэтому категории риска недостаточно информативны клинически и должны использоваться в комбинации с другими источниками информации.

Традиционными источниками информации также являются рецензируемая медицинская литература, профессиональные медицинские руководства, конференции и семинары.

К сожалению, публикации в российских научных журналах в большинстве случаев поддерживаются фармацевтическими компаниями; при этом, в отличие от профессиональных медицинских зарубежных изданий, финансовая заинтересованность авторов в них не указывается.

Одним из наиболее авторитетных международных руководств, обновляемых ежегодно, и посвящённых риску применения ЛС во время беременности и лактации, является изданное в Филадельфии руководство Briggs и соавт. [58].

Практические врачи могут быть незнакомы с множеством других ценных источников информации об эффектах ЛС при беременности, в том числе доступных в Интернете. К сожалению, принимая во внимание, что большинство из них являются англоязычными, а также учитывая низкую доступность Интернета среди специалистов российского здравоохранения, их использование практически врачами ограничено.

Беременность и деторождение стали первой областью, для которой существует база данных из регулярно обновляемых систематических обзоров, выполненных на основании рандомизированных клинических исследований, под названием «Совместная база данных Кокрейна по беременности и деторождению» (Cochrane Collaboration Pregnancy and Childbirth Database). Она содержит

сотни подробных обзоров по ведению беременных, профилактике и лечению различных заболеваний и осложнений гестационного периода.

Такие электронные базы данных (или веб-сайты), как REPROTOX ([www.reprotox.org](http://www.reprotox.org)), Каталог тератогенных веществ и информационная система о тератогенных свойствах веществ Шепарда (Shepard's Catalog of Teratogenic Agents, and Teratogen Information System, TERIS) ([www.depts.washington.edu/~terisweb/teris/](http://www.depts.washington.edu/~terisweb/teris/)), Общество по тератологии (Teratology Society) ([www.teratology.org](http://www.teratology.org)), также представляют собой регулярно обновляемые, рецензируемые источники, которые содержат исчерпывающую информацию и критически оценивают имеющиеся публикации о воздействиях ЛС при беременности.

В некоторых высокоразвитых странах (США, Канада) существуют более 20 тератологических информационных служб, предоставляющих консультирование для пациентов и работников здравоохранения в области репродуктивной токсикологии и тератологии ЛС: Organization of Teratology Information Services ([www.otispregnancy.org](http://www.otispregnancy.org)), Motherisk Program ([www.motherisk.org](http://www.motherisk.org)). Одной из самых крупных программ по мониторингу тератогенных эффектов в Европе является Венгерская программа по контролю врождённых аномалий – Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities (HCCSCA), которая функционирует с 1980 г. и содержит информацию о назначении ЛС десяткам тысяч беременных, дети которых родились без врождённых аномалий и с ними.

Очевидно, что использование ЛС во время беременности должно быть предметом регулярного мониторинга и основываться на современных руководствах, составленных в соответствии с принципами доказательной медицины. Результаты нашего исследования могут служить в качестве референтного источника для будущих проектов в области фармакоэпидемиологии при беременности и для изучения изменений лекарственной терапии у данной категории пациенток на территории Российской Федерации.

## Литература

1. Collaborative Group on Drug Use in Pregnancy (C.G.D.U.P.): Medication during pregnancy: an intercontinental cooperative study. *Int J Gynecol Obstet* 1992; 39:185-96.
2. Lacroix I., Damase-Michel C., Lapeyre-Mestre M., Monastruc J.L. Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet* 2000; 42:1735-6.
3. Donati S., Baglio G., Spinelli A., Grandolfo M.E. Drug use in pregnancy among Italian women. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56:323-8.
4. Andrade S.E., Gurwitz J.H., Davis R.L., et al. Prescription drug use in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:398-407.
5. Headley J., Northstone K., Simmons H., Golding J. Medication use during pregnancy: data from the Avon longitudinal study of parents and children. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60:355.
6. Nordeng H., Eskild A., Nesheim B., Jacobson G. Drug use

- in pregnancy among parous Scandinavian women. *Norw J Epidemiol* 2001; 11:97-103.
7. Schirm E., Willemijn M.M., Hilde T., de Jong-van den Berg L. Drug use by pregnant women and comparable non-pregnant women in the Netherlands with reference to the Australian classification system. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 114:182-8.
  8. Olesen C., Sorensen H.T., de Jong-van den Berg L., et al. Prescribing during pregnancy and lactation with reference to the Swedish classification system. A population-based study among Danish women. The Euromap Group. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78:686-92.
  9. Czeizel A.E. Drug exposure in pregnant women. *Lupus* 2004 13:740-5.
  10. Egen V., Hasford J. Drug utilization in pregnancy – final report of the prospective study «PEGASUS». *Pharmacoep Drug Saf* 2002; 11:29.
  11. Rubin P.C., Rutherford J.M. Drug therapy in pregnant and breastfeeding women. - *Clinical Pharmacology*. New York: Melmon & Morellis; 2000. p.1117-41.
  12. Teratology Society. Teratology Primer. Available from [www.teratology.org](http://www.teratology.org).
  13. Powrie R.O., Kuri R. Prescribing drugs to pregnant women. *Women's Health in Primary Care* 1999; 2:547-54.
  14. Bánhidly F., Lowry R.B., Czeizel A.E. Risk and Benefit of Drug use during pregnancy. *Int J Med Sci* 2005; 2:100-6.
  15. McElhatton P.R. General principles of drug use in pregnancy. *The Pharmaceut J* 2003; 270:232-4.
  16. Reviewer Guidance Evaluating the Risks of Drug Exposure in Human Pregnancies; U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). 2005: 28 p.
  17. Lagoy C.T., Joshi N., Cragan J.D., Rasmussen S. Medication use during pregnancy and lactation: An urgent call for public health action. *J of Women's Health* 2005; 14:104-9.
  18. Lo W.Y., Friedman J.M. Teratogenicity of recently introduced medications in human pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002; 100:465.
  19. Acs N., Bánhidly F., Puho E., Czeizel A.E. Population-based case-control study of influenza during pregnancy for congenital abnormalities. *Birth Defects Research (Part A)*. Submitted.
  20. Acs N., Bánhidly F., Puho E., Czeizel A.E. Population-based case-control study of acute infectious diseases of respiratory system for congenital abnormalities. *Obstet Gynecol*. Submitted.
  21. Лекарственные средства, применяемые в акушерстве и гинекологии. Под ред. Кулакова В.И., Серова В.Н., Барашнева Ю.И. М.: ГЭОТАР-МЕД; 2004. 320 с.
  22. Руководство по безопасному материнству // Под ред. Кулакова В.И., Серова В.Н. Москва: Триада X; 1998. 596 с.
  23. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Руководство по практическому акушерству. М.: Медицинское информационное агентство; 1997. 424 с.
  24. Сидельникова В.М. Актуальные проблемы невынашивания беременности. М., 1999. 140 с.
  25. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. М.: Боргес; 2002. 384 с.
  26. Антибактериальная терапия инфекций мочевыводящих путей у беременных. Пособие для врачей. *Клин микробиол и антимикроб химиотер* 2004; 6:218-23.
  27. Клинико-организационное руководство для лечения женщин с гипертензией, вызванной беременностью. Комитет по здравоохранению Российско-Американской Межправительственной комиссии по экономическому и технологическому сотрудничеству. 2001. 29 с.
  28. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М.: Медицина; 2003. 815 с.
  29. Prevention and control of deficiency anaemia in women and children. Report of the UNICEF/WHO regional consultation 1999. 119 p.
  30. World Health Organization (1997) Standards for maternal and antenatal care. Department for making pregnancy safer. WHO Reproductive Health Center. 2006. Available from URL: [http://www.who.int/making\\_pregnancy\\_safer/publications/standards/en/index.html](http://www.who.int/making_pregnancy_safer/publications/standards/en/index.html).
  31. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Intrauterine growth restriction // *ACOG prac. bulletin* № 12. - Washington (DC): ACOG, 2000. 12 p.
  32. American College of Obstetricians and Gynecologists: Antimicrobial therapy for obstetrics patients. *ACOG educ. bulletin* № 245. Washington (DC): ACOG, 1998.
  33. American College of Obstetricians and Gynecologists: Hypertension in pregnancy. *ACOG techn. bulletin* № 219. Washington (DC): ACOG, 1996.
  34. American College of Obstetricians and Gynecologists: Management of preterm labor. *ACOG prac. bulletin* № 43. Washington (DC): ACOG, 2003. 9 p.
  35. American College of Obstetricians and Gynecologists: Nausea and vomiting of pregnancy. *ACOG prac. bulletin* № 52. Washington (DC): ACOG, 2004.
  36. Centers for disease control and prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2006. *MMWR*. 2006; 55: № RR-11. 94 p.
  37. National Heart Lung and Blood Institute. National High Blood Pressure Education Program: Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. Bethesda (MD): National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI). 2000. 38 p.
  38. The investigation and management of the small-for-gestational-age fetus. *Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Guideline* № 31. 2002. 16 p.
  39. Addis A., Magrini N., Mastroiacovo P. Drug use during pregnancy. *Lancet* 2001; 357:800.
  40. Haramburu F., Miremont G., Moore N. Good and bad drug prescribing in pregnancy. *Lancet* 2000; 356:1704.
  41. Physicians' Desk Referens, 2003. Montvale, N.J.: Medical Economics Co Inc, 2003.
  42. Alejandro A, Koren G. Multivitamin supplements for pregnant women. *Motherisk Update*. 2004. available at <http://www.motherisk.org>.

43. Czeizel, A. E., Dudas, I. and Metneki, J. Pregnancy outcomes in a randomized-controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation. *Arch Gynec Obstet* 1994; 255:131-9.
44. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витамины в питании беременных. *Гинекология* 2002; 4(1):7-12.
45. World Health Organization (1997) Management of low- and high-risk pregnancies. WHO Regional Office for Europe.
46. Taruscio D. Folic acid: from research to public health practice. Report of WHO Regional Office for Europe and the Instituto Superiore di Sanita. November 11-12, 2002 Rome.
47. Арбатская Н.Ю. Йод-дефицитные заболевания и беременность: профилактика, диагностика и лечение. *Русский медицинский журнал* 2004; 12(13):14-6.
48. Шехтман М.М. Железодифицитная анемия и беременность. *Гинекология* 2004; 4(6):204-10.
49. Beard J.L. Effectiveness and strategies of iron supplementation during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:1288-94.
50. Cuervo L.G., Mahomed K. Treatments for iron deficiency anaemia in pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2004. - Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
51. Taylor-Robinson D. *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* and *Mycoplasma genitalium*. In: Mandell GL, Bennett J.E., Dolin R. (Eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th Ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. 2027-32.
52. Horowitz J. et al. *Ureaplasma urealyticum* cervical colonization as a marker for pregnancy complications. *Int J Gynaecol Obstet* 1995; 48: 15-9.
53. Abele-Horn M., Scholz M., Wolff C., Kolben M. High-density vaginal *Ureaplasma urealyticum* colonization as a risk factor for chorioamnionitis and preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 973-8.
54. Donders G.C., Van Bulck B., Caudron J. et al. Relationship of bacterial vaginosis and mycoplasmas to the risk of spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 431-7.
55. Paul V.K., Gupta U., Singh M. et al. Association of genital mycoplasma colonization with low birth weight. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 63: 109-14.
56. Povlsen K., Thorsen P., Lind I. Relationship of *Ureaplasma urealyticum* biovars to the presence or absence of bacterial vaginosis in pregnant women and to the time of delivery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20:65-7.
57. Gibbs R.S., Eschenbach D.A. Use of antibiotics to prevent preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 375-80.
58. Briggs G.G., Freeman R.K., Yaffe S.J. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
59. Rubin P.C. Drug treatment during pregnancy. *BMJ* 1998; 317:1503-6.

УДК 616. 858-008.6-08

## Фармакоэкономика хронического патологического процесса

Е.Я. Страчунская

*Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск, Россия*

Фармакоэкономические исследования на сегодняшний день стали неотъемлемой частью доказательной медицины. Однако до сих пор остаются трудности со стандартизацией методов фармакоэкономического анализа и проблемы с оценкой эффективности пожизненной терапии хронических патологических процессов. Данная статья, являясь обзором накопленного в этой области опыта работы, призвана заострить

внимание на существующих здесь задачах и возможных путях их решения.

**Ключевые слова:** фармакоэкономика, хронический патологический процесс, фармакоэкономический анализ, стоимость заболевания, дисконтирование, моделирование, фармакоэкономическое исследование, формулярный процесс.

## Pharmacoeconomics of Chronic Pathologic Process

E. Startchounskaya

*Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia*

Pharmacoeconomic studies have become an integral part of evidence based medicine at nowadays. However, difficulties in standardization of pharmaeconomical analysis methods and problems with lifelong therapy of chronic pathologic processes effectiveness evaluation are still remain. Being review of experience accumulated in this

field this article is aimed to make a focus on problems in this area and their possible solutions.

**Key words:** pharmacoeconomics, chronic pathologic process, pharmacoeconomic analysis, cost of illness, discounting, modeling, pharmacoeconomical study, formulary development process.

### Фармакоэкономика: определение, задачи

Работа современного здравоохранения невозможна без выработки рационального подхода к обеспечению населения жизненно важными лекарственными препаратами. Такое направление было рекомендовано *Всемирной организацией здравоохранения* (ВОЗ). Его основная концепция предполага-

ет формирование в каждой стране оптимального перечня лекарственных средств, применение которых оправдано с точки зрения доказательной медицины, т. е. они должны быть достаточно эффективны, безопасны и экономически целесообразны. Или иными словами, должно иметь место адекватное соотношение между клинической эффективностью и безопасностью, с одной стороны, и затратами – с другой.

К числу основных направлений национального проекта «Здоровье» в Российской Федерации относятся обеспечение населения высокотехнологичной медицинской помощью и реализация информаци-

Контактный адрес:

Страчунская Елена Яковлевна

Адрес: 214004, Смоленск,

2-ой Краснинский переулок, д. 6-Б, кв.25

онной поддержки. Применение результатов фармакоэкономического анализа в клинической медицине – залог оптимального выбора схемы терапии для конкретного пациента. Для органов здравоохранения это дает возможность разработки современных технологий, позволяющих осуществлять такой выбор [1–4].

Необходимость и важность проведения подобных исследований нашли свое отражение в «Положении об организации работы по формированию Перечня лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи» от 15.02.2006 г. В частности в этом документе подчеркивается, что подобные перечни формируются на основании результатов фармакоэкономических исследований лекарственного средства в пределах одной фармакотерапевтической группы в соответствии с методиками оценки экономической эффективности.

В мире уже имеется ряд разработанных методик, однако объемы финансирования, организация медицинской помощи, традиции клинической практики, особенности структуры и заболеваемости в каждой стране различны и требуют своего особого алгоритма принятия решений по вопросам клинико-экономической эффективности. Этого же требует и постоянно растущий фармацевтический рынок, характеризующийся огромным числом зарегистрированных лекарственных средств с недоказанной практической эффективностью.

Таким образом, без разработки новых высокотехнологичных фармакоэкономических программ выбор лекарственного препарата для больного попадает под категорию случайности, а для здравоохранения это означает нерациональное использование финансирования в бюджетно-страховой системе.

Что же такое *фармакоэкономика* (ФЭК) и каким образом фармакоэкономический анализ может способствовать развитию здравоохранения?

ФЭК является относительно новым направлением экономики в медицине. Её история насчитывает не более 30 лет. Одна из первых публикаций появилась в 1973 году в Великобритании [5]. С того времени актуальность ФЭК значительно выросла. В настоящее время в 18 странах мира приняты официальные фармакоэкономические руководства, и сейчас при решении вопроса о регистрации лекарственных средств учитываются не только эффективность, безопасность, но и фармакоэкономические данные [6].

Существует несколько определений фармакоэкономики. В соответствии с определением Международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR – International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) ФЭК – область исследования, оценивающая особенности людей, компаний и рынка касательно применения фармацевтической продукции, медицинских услуг, программ, и анализирующая стоимость (затраты) и последствия (результаты) этого применения [7]. Согласно определению, приведенному Clemens K. и соавт. [8], ФЭК – направление экономики здравоохранения, которое оценивает результаты и стоимость фармацевтической продукции для принятия решения о последующем их практическом применении и определении политики ценообразования.

На практике ФЭК помогает ответить на следующие вопросы:

- какой лекарственный препарат в пределах одной фармакотерапевтической группы следует включить в лекарственный формуляр лечебного учреждения?
- какой лекарственный препарат при равноценной стоимости даст большую клиническую и социальную эффективность?
- какой лекарственный препарат является оптимальным в схеме лечения конкретной патологии или конкретного пациента?
- какое лекарственное средство является перспективным для дальнейшей разработки фармацевтическими производителями?
- как провести фармакоэкономический анализ лекарственных препаратов?
- какова стоимость одного сохраненного или качественно прожитого года жизни при применении исследуемого препарата?
- произойдет ли улучшение качества жизни пациента при применении исследуемого лекарственного препарата?
- что может быть принято за показатель эффективности терапии при конкретной, например, хронически прогрессирующей патологии?
- какая лекарственная терапия является оптимальной для лечения конкретного заболевания? [9].

### **Предпосылки появления ФЭК в Российской Федерации**

Одна из главных предпосылок появления ФЭК – высокие затраты на здравоохранение в экономически развитых странах. Например, в США, которые стоят на первом месте по расходам на национальную систему здравоохранения, в 1993 г. было израсходовано 935 млрд долларов (15% валового национального дохода [10]). В Российской Федерации,

по данным отчета Министерства Финансов РФ, в 1999 г. статья расходов на здравоохранение составила 1,6% валового национального дохода [11].

Высокие затраты на здравоохранение обусловлены рядом причин. Во-первых, это проблемы, связанные с лечением отдельных заболеваний, требующих дополнительных расходов на поиск новых эффективных методов лечения. Так, разработка одного лекарственного препарата, начиная от синтеза терапевтически активной субстанции до появления препарата на фармацевтическом рынке, занимает в среднем 10–12 лет и требует затрат около 350 млн долларов США [12]. Вторая причина – рост средней продолжительности жизни населения. Это приводит к возрастанию доли людей пенсионного возраста и соответственно к увеличению хронической прогрессирующей патологии, соответствующей данному контингенту, что неизбежно влечет дополнительные затраты на оказание медицинской помощи [13]. Внедрение новых медицинских технологий, улучшение качества диагностики заболеваний, повышение уровня жизни также определяют увеличение затрат на здравоохранение.

Сложная экономическая ситуация в отечественном здравоохранении и в нашей стране в целом обуславливает еще большую необходимость рационального использования материальных ресурсов, чем в других странах. Применение результатов фармакоэкономического анализа в области здравоохранения предполагает разработку организационных технологий для выбора оптимальных вмешательств для конкретного больного [1–3]. Это помогает избежать применения, как нерезультативных методов исследования, так и неэффективных схем терапии, опирающихся зачастую на кажущуюся дешевизну, а в результате дорого обходящихся и больному, и государству потерянными здоровьем, плохим качеством жизни, утраченным рабочим временем и т.д. [3, 14–17].

С момента появления ФЭК ежегодно во всем мире возрастает количество проводимых фармакоэкономических исследований. К сожалению, оригинальных отечественных разработок в этой области пока крайне недостаточно. Пользуясь же результатами фармакоэкономических анализов, полученных в других странах, нужно не забывать о невозможности адекватного переноса их данных на наше здравоохранение из-за существенной разницы в ценообразовании на медицинские услуги, соотношении стоимости медицинского обслуживания и лекарственных средств, составлении формуляров (например, *Список дополнительного лекарственного обеспечения* – ДЛО), в принципах работы страховых компаний и т.д.

## Фармакоэкономический анализ: основные понятия и методы

Выделяют два основных момента, которые должны присутствовать при проведении фармакоэкономического исследования [18]:

- сравнительный дизайн исследования;
- анализ всех применяемых при лечении конкретной патологии схем терапии по таким показателям, как клиническая эффективность, безопасность, переносимость и стоимость.

Сравнительный дизайн исследования предполагает включение в анализ как минимум двух методов лечения, причем допускается сравнение исследуемого метода лечения с тактикой, при которой может отсутствовать какое-либо терапевтическое вмешательство (так называемое «отсутствие лечения»). В случае отсутствия контрольной группы сравнения результаты исследования будут носить описательный характер. Данные о стоимости и эффективности исследуемого метода будут сравниваться с аналогичными показателями других препаратов, но не будет возможности сделать вывод о фармакоэкономической целесообразности применения исследуемой схемы терапии, что важно для определения **показателя стоимости заболевания**.

В экономике здравоохранения стоимость заболевания принято разделять на три группы.

**1. Прямая стоимость** включает расходы, непосредственно связанные с оказанием медицинской помощи (стоимость лекарственной терапии, стоимость пребывания пациента в стационаре и т.д.). В свою очередь, прямая медицинская стоимость подразделяется на две подгруппы:

*переменная* – стоимость, которая напрямую зависит от количества пациентов (стоимость препарата, лабораторных методов исследования и т. д.);

*фиксированная* – соответственно стоимость, не зависящая от количества пациентов в течение краткосрочного периода, обычно в течение 1 года (капитальные затраты, стоимость оборудования, зарплата медперсонала).

**2. Косвенная стоимость** включает расходы вследствие утраты трудоспособности, затраты самого пациента, его родственников.

**3. Нематериальная стоимость** – стоимость, которую трудно оценить в денежном выражении (боль, беспокойство, отсутствие интереса к окружающему миру вследствие заболевания и т.д.).

При планировании оценки стоимости, связанной с исследуемым лечением, необходимо ясно представлять: (1) какую стоимость необходимо включать в анализ; (2) как проводить оценку стоимости; (3) метод определения стоимости.

Для решения вопроса о том, какую же стоимость следует включать в анализ, необходимо определить **перспективу фармакоэкономического исследования**. Под перспективой в ФЭК принято понимать точку зрения, являющуюся приоритетной при проведении фармакоэкономического анализа [7]. От выбранной перспективы будет зависеть, какие показатели (экономические и клинические) в ходе проведения исследования будут включены в анализ. Выделяют четыре основные перспективы фармакоэкономического анализа: (1) пациент, (2) лечебное учреждение, (3) плательщик, (4) социальная.

Пациент – конечный потребитель медицинских услуг, поэтому результатом медицинского вмешательства для него является клиническая эффективность, безопасность и изменение качества жизни. Затраты пациента на лечение, как правило, складываются из расходов, не покрытых медицинской страховкой, расходов близких и родственников пациента. Перспектива **«пациент»** может применяться, когда оценивается изменение качества жизни в ходе применения исследуемого вмешательства и/или пациенту приходится частично покрывать расходы на оказание медицинской помощи.

Перспектива **«лечебное учреждение»** считается наиболее приемлемой при формировании политики применения лекарственных препаратов, при отборе и включении лекарственных препаратов в формуляр лечебного учреждения. Под лечебным учреждением может подразумеваться больница, поликлиника, диспансер, кабинет частнопрактикующего врача. Оценка клинических исходов здесь ограничена временем лечения пациента в стационаре, поликлинике и т.п. Экономические показатели, анализируемые при данной перспективе, включают прямую медицинскую стоимость (лекарственная терапия, госпитализация, лабораторные исследования, зарплата медицинского персонала), т. е. непосредственные затраты лечебного учреждения.

Для хронического прогрессирующего заболевания, когда пациент нуждается в пожизненной терапии, принимая во внимание его периодическое нахождение и в стационаре, и в поликлинике, а также учитывая постепенную инвалидизацию, более подходящей к данному случаю следует считать выбор перспективы **«плательщик»**, когда кроме прямой медицинской стоимости определяется косвенная стоимость, связанная с утратой трудоспособности пациентом. В роли плательщика за медицинское обслуживание может выступать страховая компания, государство, работодатель (фирма, частное лицо). Стоимость в фармакоэкономическом анализе с перспективой «плательщик» включает затраты организации, оплачивающей медицинскую помощь.

**«Социальная перспектива»** фармакоэкономического анализа, по мнению многих исследователей, является предпочтительной, так как анализируются все экономические (прямая, косвенная и нематериальная стоимости) и клинические (клиническая эффективность, качество жизни) результаты медицинской программы. Стоимость при данной перспективе включает все затраты, связанные с заболеваемостью и смертностью, а также затраты лечебных учреждений и пациента. Социальная перспектива наиболее приемлема для стран с преимущественно государственной системой здравоохранения, в том числе и для Российской Федерации.

Перспектива фармакоэкономического анализа является важным фактором при планировании, проведении и представлении результатов фармакоэкономических исследований. Выбор перспективы фармакоэкономического анализа зависит в первую очередь от цели исследования. Допускается проведение анализа с одновременным применением нескольких перспектив.

Непосредственный процесс **анализа стоимости** можно условно разделить на два этапа: (1) определение количества израсходованных медицинских ресурсов (лекарственных препаратов, диагностических методов обследования и т.п.) в ходе применения исследуемой программы; (2) перевод медицинских ресурсов в денежные единицы.

Источниками данных о потреблении медицинских ресурсов могут быть: индивидуальные регистрационные карты при проведении рандомизированных клинических испытаний, истории болезни, амбулаторные карты. Для регистрации затрат самого пациента, его родственников или близких можно использовать данные ежедневников, фиксирующих приобретенные лекарственные средства с указанием стоимости.

Перевод медицинских ресурсов в денежные единицы осуществляется на основании стоимости медицинского обслуживания. Источниками стоимости являются оптовые цены на лекарственные препараты, тарифы отдельного лечебного учреждения или административной области. Следует всегда иметь в виду различие между **стоимостью** (costs) и **ценой** (charges). Понятие стоимости включает только затраты, пошедшие на выполнение медицинской процедуры, в то время как в цену дополнительно закладывается определенная сумма для дальнейших, непредвиденных расходов и т.д. В силу того, что процесс ценообразования не всегда совершенен, при фармакоэкономическом анализе используют показатели стоимости. Примером несовершенного ценообразования может быть одинаковый размер оплаты приема двух врачей с разными

степенями квалификации или разные цены на один лекарственный препарат.

Следующим важным фактором определения стоимости является **продолжительность исследования**, в ходе которого будет определяться потребление ресурсов. Например, стоимость стереотаксического вмешательства или имплантации электрода с наружным пейсмейкером при паркинсонизме будут значительно превосходить стоимость активной фармакотерапии при ограничении длительности исследования послеоперационной госпитализацией пациента [19].

Существуют различные методы определения стоимости, из которых наиболее приемлемым является оценка стоимости случая определенного заболевания на основании средней стоимости одного дня лечения. Но даже это мало приемлемо к хроническим патологическим процессам, когда длительность болезни соответствует времени жизни с момента возникновения заболевания. В таких случаях можно определять годовую стоимость, исходя из которой затем оценить стоимость нахождения в каждом «Марковском состоянии» с вероятностью всех возможных исходов при построении «дерева решений» [20,21]. Значение этих методов моделирования для ФЭ будет описано несколько позже.

В фармакоэкономических исследованиях результаты и стоимость программ с долгосрочной перспективой (свыше 1 года) принято дисконтировать. Проведение такого анализа приобретает тем большую актуальность, чем с более продолжительным процессом мы имеем дело. **Дисконтирование** – это введение поправочного коэффициента при расчете затрат с учетом влияния временного фактора. Другими словами, затраты, которые планируются в будущем, менее значимы, чем понесенные сегодня, и, наоборот, выгода, приобретенная от лечения сегодня, более ценна, чем ожидаемая в будущем.

Дисконтирование проводится в соответствии с нижеприведенной формулой:

$$P = \sum F_n (1+r)^{-n},$$

где  $n=1$ ;  $P$  – дисконтированная стоимость на настоящий момент;

$F_n$  – стоимость программы через  $n$  лет;

$r$  – коэффициент дисконтирования.

На сегодняшний день не существует общепринятого числового значения коэффициента дисконтирования. В разных странах его рекомендуемый диапазон колеблется от 2,5% до 10%. С точки зрения законов развития экономики он зависит от степени инфляции в стране и должен определяться показателем рефинансирования. В Российской

Федерации согласно Отраслевому стандарту о клинико-экономических исследованиях от 27.05.2002 г. рекомендуемый уровень дисконтирования без учета инфляции – 5% в год [22].

Существуют четыре основных вида фармакоэкономического анализа:

(1) «минимизация стоимости» (cost-minimization analysis);

(2) «стоимость-эффективность» (cost-effectiveness analysis);

(3) «стоимость-преимущество» (cost-benefit analysis);

(4) «стоимость-польза» (cost-utility analysis).

Анализ **«минимизация стоимости»** по сравнению с другими методами фармакоэкономического анализа является наименее сложным. Для его проведения необходимо достоверное доказательство одинаковой (схожей) клинической эффективности (безопасности) сравниваемых препаратов. Таким образом, задача исследователя заключается в сравнении стоимости исследуемых методов лечения с целью определения наименее дорогого.

Следует различать **анализ стоимости** и анализ «минимизация стоимости». Основное различие заключается в том, что при анализе стоимости не проводится сравнение клинических результатов исследуемых вмешательств. Анализ стоимости имеет две разновидности: **анализ стоимости заболевания** и **анализ стоимости фармакотерапии**. В первом случае определяют затраты, связанные с конкретным заболеванием: стоимость лекарственной терапии, госпитализации, диагностических исследований, диспансерного наблюдения и т.д. Это показывает распределение разных видов затрат в зависимости от заболевания и, в конечном итоге, помогает планировать фармакоэкономические исследования. Анализ стоимости фармакотерапии включает только стоимость лекарственной терапии на курс лечения и стоимость метода введения препарата.

Анализ «минимизация стоимости» должен, во-первых, включать все затраты, связанные с исследуемым препаратом и, во-вторых, иметь достоверные данные об отсутствии различий в эффективности исследуемых лекарственных препаратов. В силу того, что большинство препаратов имеют разную клиническую эффективность, анализ «минимизация стоимости» проводится редко по сравнению с другими методами фармакоэкономического анализа. Примерами, когда проведение данного анализа является обоснованным, могут служить: сравнение препаратов генериков с торговыми аналогами; различные пути введения одного и того же препарата; различные условия введения препарата (на дому,

в стационаре). В других случаях для проведения анализа «минимизация стоимости» необходимо доказать отсутствие различий в эффективности исследуемых препаратов.

Для осуществления вышеуказанных целей более подходит анализ «стоимость–эффективность», т.е. метод экономического анализа, целью которого является определение, исследование и сравнение стоимостей и результатов сравниваемых лекарственных препаратов и медицинских вмешательств [23]. Стоимость выражается в денежном эквиваленте, а результаты в общепринятых в медицинской практике показателях (количество случаев клинической эффективности, число лет сохраненной жизни и т.д.). Предметом анализа «стоимость–эффективность» могут быть отдельные лекарственные препараты или терапевтические схемы, хирургические вмешательства, предназначенные для лечения (профилактики) одного и того же заболевания. Отличие анализа «стоимость–эффективность» от анализа «минимизация стоимости» заключается в том, что сравниваемые препараты имеют разную эффективность.

Например, необходимо провести сравнение двух препаратов А и Б для лечения заболевания, при котором клиническим результатом является число случаев выздоровления (табл. 1). Допустим, в группе лечения с применением препарата А клинический результат составляет 6, а в группе Б – 10, стоимость соответственно – X и Y. Для фармакоэкономического сравнения определяют для каждой группы коэффициент «стоимость–эффективность», он будет для препарата А – X/6, для препарата Б – Y/10. Коэффициент стоимость–эффективность показывает среднюю стоимость лечения при клинической эффективности. В случае, если препарат Б превосходит по стоимости и по эффективности препарат А, определяют **инкрементальный коэффициент «стоимость–эффективность»**. Он определяется как отношение разницы в стоимости между препаратами Б и А к разнице в их эффективности:  $(Y-X)/(10-6)$ . Инкрементальный коэффициент или как его еще называют «коэффициент приращения затрат» позволяет определить дополнительные затраты, приходящиеся на дос-

тижение дополнительного эффекта, т. е. помогает проанализировать возможность дополнительных финансовых вложений в лечение для достижения более высокой клинической эффективности. При представлении результатов фармакоэкономического анализа общепринято наряду с коэффициентом «стоимость – эффективность» обязательно указывать его инкрементальный эквивалент [23,24].

Заключение о том, что исследуемая терапия (А) является целесообразной по показателю стоимость – эффективность в сравнении с терапией сравнения (Б) может означать одно из трех: терапия А стоит меньше чем терапия Б и превосходит терапию Б по эффективности; терапия А стоит больше и превосходит по эффективности терапию Б, причем разницу в стоимости оправдывает высокая эффективность терапии А; терапия А уступает в эффективности и меньше по стоимости терапии Б, где высокая стоимость терапии Б является нецелесообразной, несмотря на ее эффективность.

Анализ «стоимость–преимущество», или как он обозначен в Российском отраслевом стандарте клинико-экономических исследований – «затраты – выгода» предназначен для определения стоимости исследуемой лекарственной терапии, которая складывается из затрат на лечение и преимуществ, получаемых в результате проведенных медицинских вмешательств. Отличительной особенностью данного анализа является то, что оба показателя – стоимость и преимущество – выражаются в денежном эквиваленте, что дает возможность сравнения медицинских программ, предназначенных для лечения (профилактики) различных по нозологии заболеваний [25].

Анализ «стоимость–преимущество» становится важным для практического здравоохранения, когда при наличии нескольких медицинских программ в условиях ограничения материальных ресурсов существует возможность реализовать только одну из них. Выбор делается в пользу программы с наибольшей чистой прибылью, которая определяется как разница между преимуществом программы (например, число предотвращенных новых случаев заболевания) и ее стоимостью. Анализ «стоимость–

Таблица 1. Пример сравнения двух препаратов методом анализа «стоимость – эффективность»

Схема терапии	Стоимость (С)	Эффективность (Э), случаи выздоровления	Коэффициент С/Э
Препарат А	X	6	X/6
Препарат Б	Y	10	Y/10
Инкремент	Y-X	4	(Y-X)/4

преимущество» помогает определить чистую прибыль программ и ответить на вопрос: существует ли экономическая отдача от внедрения программы или, выражаясь экономическим языком, является ли последняя рентабельной [26].

Наиболее трудным методологическим этапом в проведении анализа «стоимость-преимущество» является перевод результатов программы в денежные единицы. Как правило, результат медицинской программы сводится к изменению заболеваемости и/или смертности. Для хронически протекающих дегенеративных процессов в неврологии, когда можно только фиксировать заболеваемость, но пока нет реальной возможности на нее повлиять, и когда смертность через многие годы от начала исследуемой патологии происходит чаще всего от сопутствующих заболеваний, использование этого анализа не представляется целесообразным.

Существует еще анализ «стоимость-польза», который можно рассматривать как разновидность анализа «стоимость-эффективность». Однако принципиальное отличие в данном случае заключается в оценке результатов с точки зрения полезности для потребителя. Поэтому наиболее часто в качестве показателя эффективности терапии здесь используется интегральный показатель «сохраненные годы качественной жизни» (quality-adjusted life years – QALY).

В сравнении с другими методами фармакоэкономического анализа анализ «стоимость-польза» является наиболее сложным с точки зрения унифицированной оценки. Выделяют четыре ситуации, когда необходимо его проводить [25]. Во-первых, когда качество жизни является важным показателем заболевания. Во-вторых, когда качество жизни является важным показателем результата лечения, не всегда совпадающим с изменением симптомов основного заболевания. Например, химиотерапия при онкологическом процессе может увеличивать продолжительность жизни и одновременно снижать качество жизни за счет нежелательных явлений. В-третьих, когда программа оказывает влияние на заболеваемость и на смертность. В-четвертых, когда программа имеет многосторонние результаты [26].

В каждом конкретном случае выбираются определенные виды фармакоэкономического анализа в зависимости от характера изучаемой патологии и целей проводимого исследования.

### **ФЭК и формулярная система**

Полученные таким образом фармакоэкономические данные являются важным фактором при формировании политики применения лекарственных

препаратов и распределении медицинских ресурсов. Примером практического применения ФЭК может служить формулярный процесс.

Формуляр принято рассматривать как инструмент, позволяющий ограничивать расходы лечебных учреждений. Однако он не должен представлять собой список только наиболее дорогих препаратов. Целью формулярной системы является оптимизация лечения наряду с контролем над расходами лекарств. В процессе разработки формуляра наряду с безопасностью, эффективностью и стоимостью лекарственного препарата следует учитывать следующие результаты применения лекарственной терапии: **экономические** (прямая, косвенная и нематериальная стоимости); **клинические** (исход заболевания или лечения); **гуманистические** (изменение качества жизни в процессе лечения) [27].

Фармакоэкономические данные помогают принимать решение на этапе включения или исключения препарата из формуляра. Кроме того, возможны менее радикальные решения: включение лекарственного препарата с ограниченными показаниями; ограничение применения фармацевтической продукции, не включенной в формуляр; принятие мер, формирующих подходы к назначению лекарственных препаратов; разработка и внедрение рекомендаций по применению дорогостоящих и высокотоксичных лекарственных средств [28].

Существует несколько подходов к применению фармакоэкономических данных в формулярном процессе: (1) использование результатов опубликованных фармакоэкономических исследований; (2) моделирование; (3) проведение локальных фармакоэкономических исследований [29].

Использование результатов опубликованных фармакоэкономических исследований может быть первым шагом в формулярном процессе. Важными этапами здесь являются: (1) оценка качества исследования и (2) оценка возможности экстраполяции результатов. Оценка качества фармакоэкономического исследования обязательна вследствие существующих различий в дизайне, методологии, перспективе исследования, отборе препарата(ов) сравнения, анализе полученных данных. На сегодняшний день существуют руководства по оценке качества фармакоэкономических исследований [30–32]. Экстраполяция результатов исследования может быть ограничена вследствие различий в подходах к лечению, эпидемиологической ситуации, стоимости на медицинские услуги и лекарственные препараты.

### Фармакоэкономическое моделирование

Чтобы проводить фармакоэкономический анализ, используя данные по эффективности, безопасности и стоимости из разных источников (результаты исследований, проведенных в других странах) или в случаях, когда оцениваемое лечение занимает длительное время (хронические патологические процессы) и краткосрочные исследования (рандомизированные клинические исследования, исследования-наблюдения) не всегда являются целесообразными, пользуются моделированием. Это способ изучения процессов (заболеваний) и явлений (нежелательных реакций и т.д.), основанный на использовании математических (логических) моделей, представляющих собой формализованное описание изучаемого объекта (заболевания, эпидемиологической ситуации) и его динамику под влиянием медицинских вмешательств.

Традиционно выделяют два основных метода моделирования – «**анализ решения**» (decision analysis) и «**модель Маркова**» (Markov model). «Анализ решения» – точный количественный метод выбора оптимального результата программы в условиях неопределенности. Инструментом при проведении «анализа решения» является **дерево решения** (decision tree) – графическое представление возможных альтернатив лечения (профилактики) заболевания и возможных исходов лечения (профилактики) заболевания с указанием вероятности того или иного исхода, а также стоимости для каждого исхода лечения и/или заболевания (рис. 1).

Построение Марковской модели принятия решений в виде «цепи Маркова» сводится к расчету плотности вероятности скачкообразного перехода из одного «Марковского состояния» в другое (рис. 2). Результат – решение оптимизационной задачи, которая заключается в нахождении оптимальных дозировок отдельных лекарственных средств или в подборе наиболее действенных терапевтических схем с учетом их стоимостных характеристик для наиболее продолжительного нахождения пациента в пределах одного Марковского состояния. Недостатком является отсутствие ступенчатых, строго выделенных переходов из одного состояния в другое, что характерно для хронической постоянно прогрессирующей патологии без наличия обострений и ремиссий [21].

Отличительной особенностью «модели Маркова» от «анализа решения» является то, что она учитывает течение болезни во времени. Поэтому

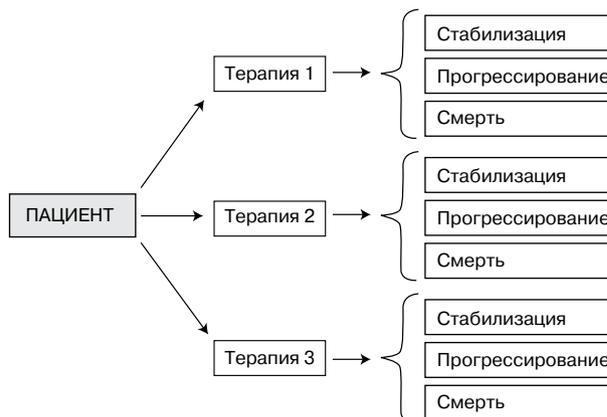


Рис. 1. Дерево решения при хроническом патологическом процессе (для одного «Марковского состояния»).

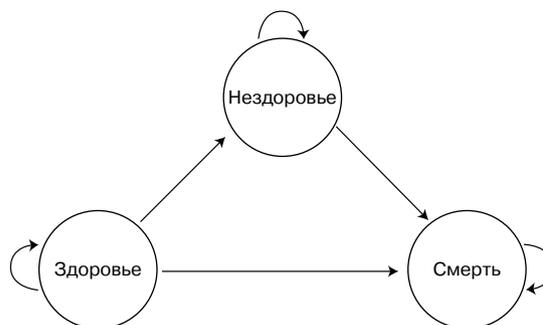


Рис. 2. Модель Маркова.

«модель Маркова» применяется для фармакоэкономического анализа медицинских вмешательств при хронических заболеваниях [21]. Что касается «анализа решения» с построением «дерева решения», которые могут выполняться только для определенного момента времени, при хронической патологии они носят характер фрагмента. Поскольку они генерируются для четко ограниченного временного интервала, их применение при хронических заболеваниях должно находиться в пределах одного «Марковского состояния».

Преимущества экономического моделирования заключаются в низких затратах, коротких сроках проведения, возможности включить в анализ все альтернативы лечения (профилактики) и способности адаптировать модель, учитывая специфику конкретного лечебного учреждения. Недостатки экономического моделирования включают в себя необходимость обработки данных из разных источников, т. е. проведение метаанализа, а также определенные трудности в процессе разработки, интерпретации и при представлении результатов моделирования [33].

Таблица 2. Этапы проведения фармакоэкономического исследования [1,34]

Этап	Содержание этапа
1	Определение актуальности исследуемой проблемы
2	Определение цели исследования
3	Создание команды для проведения исследования
4	Выбор перспективы исследования
5	Выбор препарата(ов) сравнения
6	Определение конечных результатов
7	Определение медицинских ресурсов для их регистрации
8	Определение стоимости показателей
9	Определение метода фармакоэкономического анализа
10	Статистический анализ
11	Дисконтирование стоимости и результатов
12	Проведение анализа чувствительности
13	Представление результатов
14	Практическое применение результатов
15	Контроль за изменением качества медицинской помощи и потреблением медицинских ресурсов

### Фармакоэкономическое исследование

В случае недостаточности фармакоэкономических данных в литературе или при отсутствии возможности выполнения экономического моделирования альтернативой может являться фармакоэкономическое исследование. При планировании подобного исследования следует принимать во внимание следующие факторы: высокие затраты для проведения исследования, наличие персонала с опытом участия в фармакоэкономических исследованиях, большая продолжительность исследования, возможные трудности в определении размера выборки, необходимость рандомизации [29]. Логическая последовательность формирования и проведения такого исследования приведена в табл. 2.

### Заключение

ФЭК является специфичной для каждой страны. Специфика заключается не в различной методологии проведения фармакоэкономических исследований, а обусловлена различием между странами в (1) эпидемиологии заболеваний, (2) стоимости лекарственных препаратов, (3) стоимости медицинских услуг, (4) в источниках финансирования системы здравоохранения [26].

Актуальными проблемами Российской системы здравоохранения являются: (1) смертность вследствие неестественных и насильственных причин (убийства, несчастные случаи, самоубийства и т.п.);

(2) заболеваемость вследствие социальных факторов (туберкулез, алкоголизм, наркомания); (3) проблемы здоровья матери и ребенка (высокая детская смертность и заболеваемость); (4) превалирование хронических заболеваний и инвалидности среди людей работоспособного возраста [24].

Разница и диспропорция в стоимости лекарственных препаратов между странами обусловлены маркетинговой политикой фармацевтических компаний, действующим налоговым и таможенным законодательством.

Различие в стоимости медицинских услуг также является фактором, ограничивающим применение данных зарубежных фармакоэкономических исследований для нужд Российского здравоохранения.

Источниками финансирования системы здравоохранения в России являются: (1) федеральный бюджет; (2) фонд обязательного медицинского страхования; (3) пациент. В зависимости от региона доля первых двух источников может резко варьировать [15]. По данным организации EU Tacis, которая в 1997 г. провела исследование в трех репрезентативных областях России (Тульская, Псковская, Пензенская), финансирование закупок фармацевтической продукции было представлено следующим образом: федеральный бюджет – 17%, фонд обязательного медицинского страхования – 11% и пациент – 72% [11]. Это объясняет разницу в расходах между гражданами России и Европейских развитых стран. Например, жители Великобритании тратят 1% денежных средств семейного бюджета

на фармацевтическую продукцию, в то время как россияне – 20% [11].

Вышеуказанные факторы ограничивают экстраполяцию зарубежных фармакоэкономических данных на Российскую систему здравоохранения, что требует проведения собственных фармакоэкономических исследований.

Использование комплексного фармакоэкономического анализа хронических патологических процессов требует также модификации ряда его

аспектов с усовершенствованием методов математического моделирования, которые бы учитывали лечебную стратегию и клиническую картину заболевания в динамике. Только такой подход может реально привести к оптимизации терапии на принципах доказательной медицины и позитивно повлиять на тенденции развития фармацевтического рынка, максимально приблизив его к нуждам практического здравоохранения Российской Федерации.

## Литература

1. Авксентьева М.В., Воробьев П.А., Герасимов В.Б., Горохова С.Г., Кобина С.А. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ). Под ред. проф. П.А. Воробьева. М.: «Ньюдиамед»; 2000. 80 с.
2. Герасимов В.Б. Методология клинико-экономического анализа в гематологии (социально-гигиеническое исследование): Дис. д-ра мед. наук. М., 2001.
3. Герасимов В.Б., Хохлов А.Л., Карпов О.И. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология – практика приемлемых решений. 2005. 351 с.
4. Прикладная фармакоэкономика: Учебное пособие для вузов. Под ред. В.И. Петрова. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005. 336 с.
5. Cooper M.H., Culyer A.J., editors. Health economics. London: Penguin; 1973.
6. Langley P.C. The November 1995 revised Australian guidelines for the economic evaluation of pharmaceuticals. *Pharmacoeconomics* 1996; 9:341-52.
7. Pachos C.L., Klein E.G., Wanke L.A., editors. ISPOR LEXICON., Princeton: ISPOR, 1998. P. 11-15.
8. Clemens K., Garrison Jr. L.P., Jones A., et. al. Strategic use of pharmacoeconomic research in early drug development and global pricing. *Pharmacoeconomics* 1993; 4:315-22.
9. Bootman J.L. Introduction to pharmacoeconomics. Principles of Pharmacoeconomics. Bootman J.L., Townsend R.J., McGhan W.F. Cincinnati: Harvey Whitney Books Company; 1996. 4-20.
10. US Congress, Congressional Budget Office. Economic Implications of rising health care costs. Washington: Government Printing Office; 1992.
11. Available from: [www.minfin.ru/budget/budget99.htm](http://www.minfin.ru/budget/budget99.htm).
12. The case for America's pharmaceutical research companies. Washington: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America; 1994.
13. Malek M. Current principals and application of Pharmacoeconomics. *Pharmacoeconomics* 1996; 9(Suppl 1):1-8.
14. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи). Под ред. П.А. Воробьева, М.В. Авксентьевой, А.С. Юрьева, М.В. Сура. М.: «Ньюдиамед»; 2004. 404 с.
15. Кузнецов С.И., Галкин Р.А., Павлов В.В. Опыт применения формуляров/списка лекарственных средств для бесплатного и льготного отпуска в аптечных учреждениях. Тезисы докладов V Российского нац. конгресса «Человек и лекарство», 1998. С. 695.
16. Стародубов В.И. Приоритеты концепции развития здравоохранения РФ (интервью). *Экономика здравоохранения* 1997; 7(19):111-16.
17. Шевченко Ю.Л. Стратегия развития стандартизации в здравоохранении России. *Пробл. станд. в здравоохранении* 2000; 1:3-4.
18. Davey P.G., Malek M., Dodd T., et al. Pharmacoeconomics and drug prescribing. *Avery's Drug Treatment*. Speight T.M., Holford N.H.G. Auckland: Adis International, 1997. P. 393-422.
19. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. – М.: «МЕДпресс»; 1999. 415 с.
20. Drummond M.E., O'Brien B., Stoddart G.L., Torrance G.W. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford university press, 1999. 305 p.
21. Sonnenberg F.A., Beck J.R. Markov Models in medical decision making: a practical guide. *Medical Decision Making*, Philadelphia, 1993; 13:322-38.
22. Клинико-экономические исследования, общие положения. «Об утверждении отраслевого стандарта», 2002. 13 с.
23. Lee J., McLaughlin-Miley C., Chatterton M.L. Cost-effectiveness analysis. ACCP: *Pharmacoeconomics and Outcomes: Application for patient care*. Bungay K.M., Osterhaus J.T., Paladino J.A., et. al. Kansas City: ACCP. P. 171-192.
24. Комаров Ю.М. Актуальные проблемы системы здравоохранения России. 4 Ежегодная конференция Медсоцэкономинформ: актовый доклад, 1997.
25. Pathak D., Pierson J., Kwong W.J. Cost-utility analysis. ACCP: *Pharmacoeconomics and Outcomes: Application for patient care*. Ed. Bungay K.M., Osterhaus J.T., Paladino J.A., et. al. US: ACCP. P. 193-224.
26. Stratchounski L.S., Rozenson O.L. Pro and con of use data of foreign pharmacoeconomic investigations in Russia. ISPOR Inaugural European Conference: Abstracts. Cologne, 1998. Abstr. W10.
27. Kozma C.M., Reeder C.E., Schulz R.M. Economic, clinical, and humanistic outcomes: a planning model for pharmacoeconomic research. *Clin Ther* 1993; 15:1121-32.

28. Sanchez L.A. Pharmacoeconomics and formulary decision making. *Pharmacoeconomics* 1996; 9(Suppl 1):16-25.
29. Sanchez L.A. Pharmacoeconomic principles and methods: including pharmacoeconomics into hospital pharmacy practice. Evaluating the quality of published evaluations. *Hosp Pharm* 1994; 29:1035-40.
30. Drummond M.F., Jkefferson T.O. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. *BMJ* 1996; 313:275-83.
31. Sacristan J.A., Soto J., Galende I. Evaluation of pharmacoeconomic studies: utilization of checklist. *Ann Pharmacother* 1993; 27:1126-33.
32. Sanchez L.A. Pharmacoeconomic principles and methods: evaluating the quality of published pharmacoeconomic evaluations. *Hosp Pharm* 1995; 30:146-52.
33. Jones A.J., Sanchez L.A. Pharmacoeconomic evaluation: application in managed health care formulary decision-making. *Drug Benefit Trends* 1995; 7:12,15,19-22, 32-34.
34. Jolicoeur L.M., Jones-Grizzle A.J., Boyer J.G. Guidelines for performing pharmacoeconomic analysis. *Am J Hosp Pharm* 1992; 49:1741-7.

УДК 615.28-016.8

## Антибиотикорезистентность штаммов *H. influenzae*, выделенных в Екатеринбурге в 2000–2005 гг. у детей с инфекцией различной локализации

Боронина Л.Г.<sup>1</sup>, Блинова С.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию Росздрава, Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup> Областная детская клиническая больница №1, Екатеринбург, Россия

Проведено исследование резистентности к антибиотикам 268 клинических штаммов *H. influenzae* выделенных от детей в возрасте от 3 месяцев до 14 лет в Екатеринбурге и Свердловской области в период 2000–2005 гг. К ампициллину устойчивость составила 13%, к цефалоспорином II поколения – 3%. Впервые в Екатеринбурге были выявлены штаммы  $\beta$ -лактамазонегативных ампициллинорезистентных

*H. influenzae* (BLNAR), частота встречаемости которых составила 2,5%. Нечувствительными к тетрациклином были 37,3% штаммов. К хлорамфениколу сохраняли чувствительность 78,5% штаммов, к триметоприму/сульфаметоксазолу – 89,1%, к рифампицину – 96,9%. Был выделен 1 штамм, резистентных к фторхинолонам.

**Ключевые слова:** *H. influenzae*, антибиотикорезистентность, педиатрия.

## Antimicrobial Resistance of Clinical Strains of *H. influenzae* Isolated from Children in Yekaterinburg During 2000–2005

Boronina L.G.<sup>1</sup>, Blinova S.M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ural State Medical Academy, Ekaterinburg, Russia

<sup>2</sup> Regional Children Hospital, Ekaterinburg, Russia

Susceptibility testing of 268 clinical strains of *H. influenzae* isolated from children in Yekaterinburg during 2000–2005 was performed by disc diffusion method. Resistance to ampicillin was 13%, to II generation cephalosporins – 3%. There was the first report in Yekaterinburg on isolation of BLNAR strains with the rate of 2.5%. Non-

susceptible to tetracycline were 37.3% of strains. To chloramphenicol 78.5% of strains remain susceptible, to co-trimoxazole – 89.1%, to rifampicin – 96.9%. There was one strain resistant to fluoroquinolones.

**Key words:** *H. influenzae*, antimicrobial resistance, children.

---

Контактный адрес:  
Боронина Любовь Григорьевна  
620149, Екатеринбург  
ул. С. Дерябиной, 32  
ОДКБ №1

*H. influenzae* является одним из основных возбудителей бактериального менингита, отита, синусита, пневмонии и сепсиса у детей [1].

*H. influenzae* характеризуется природной чувствительностью ко многим применяемым в настоящее время антимикробным препаратам:  $\beta$ -лактамам (аминопенициллины, ингибиторозащищенные пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы), азилидам, тетрациклам, фторхинолонам, хлорамфениколу, триметоприму/сульфаметоксазолу, рифампицину. В то же время, как и для большинства других микроорганизмов появление и распространение антибиотикорезистентности является важной проблемой терапии инфекций, вызванных *H. influenzae*, причем частота устойчивости имеет значительные колебания в разных странах и регионах. Так, например, устойчивость к ампициллину в Испании составляет 30,6%, а в Германии – только 0,6%. А для тетрациклина уровень колебался от 1,5% в Великобритании до 17,8% в Бельгии и 25,4% в Испании [2].

Целью исследования явилось изучение частоты распространения разных фенотипов антибиотикорезистентности, а так же динамики развития резистентности к  $\beta$ -лактамам и к антибиотикам других групп у штаммов *H. influenzae*, выделенных на территории Свердловской области и Екатеринбурга в периоды 2000-2005 гг. от детей с инфекциями разных локализаций.

### Материалы и методы

Проведено изучение чувствительности к антибиотикам 279 штаммов *H. influenzae*, полученных из клинического материала в период с 2000 г. по 2005 г. Из них 230 штаммов выделено из жидкости, полученной при *бронхоальвеолярном лаваже* (БАЛ) от детей с инфекциями нижних дыхательных путей, 28 – при инфекциях верхних дыхательных путей, 21 – от детей с другими диагнозами.

Тестирование чувствительности к антибиотикам проводилось *диско-диффузионным методом* (ДДМ). Для тестирования ДДМ использовали НТМ-агар; диски с антибиотиками (bioMerieux, Франция) с нагрузкой, соответственно: ампициллин, 10 мкг; амоксициллин/клавуланат, 20/10 мкг; цефазолин, 30 мкг; цефуросим, 30 мкг; цефотаксим, 30 мкг; хлорамфеникол, 30 мкг; тетрациклин, 30 мкг; азитромицин, 15 мкг; ципрофлоксацин, 5 мкг; офлоксацин, 5 мкг; триметоприм/сульфаметоксазол, 1,25/23,75 мкг; рифампицин, 5 мкг; для определения продукции  $\beta$ -лактамаз – диск с нитроцефином. Оценка результатов осуществлялась в соответствии со стандартами МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов

к антибактериальным препаратам» [3]. Контроль качества ДДМ проводили штаммами *H. influenzae* ATCC 49247, ATCC 49766 [3].

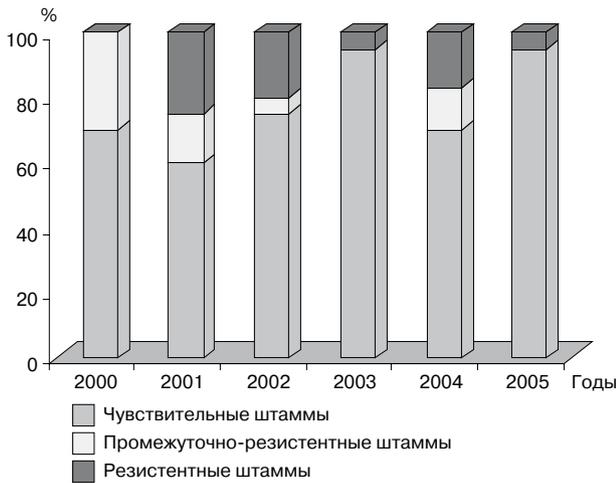
Панели тестируемых антибиотиков несколько различались и течение описываемого временного промежутка в связи с изменением политики применения антибиотиков в регионе и рутинной практики лаборатории.

Кроме фенотипических методов определения резистентности к  $\beta$ -лактамам антибиотикам для 12 штаммов использовали молекулярно-генетические методы определения TEM-1  $\beta$ -лактамаз с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР).

### Результаты и обсуждение

К ампициллину в 2000–2005 гг. чувствительность была определена для 187 штаммов, чувствительными из которых оказались 148 штаммов (79,1%), умеренно-резистентными 15 (8,1%), резистентными – 24 (12,8%). Результаты тестирования штаммов *H. influenzae* к ампициллину показаны на рис. 1. В разные годы чувствительность штаммов несколько отличалась. Так, чувствительность к ампициллину составила: 2000 г. – 71,4%, 2001 г. – 60%, 2002 г. – 76,4%, 2003 г. – 96,8%, 2004 г. – 70,4%, 2005 г. – 96,6%; резистентность: 0%, 22,9%, 18,1%, 3,3%, 14,8%, 3,5%, соответственно. Обращает на себя внимание отсутствие резистентных штаммов в 2000 г., в отличие от 2001 г., когда было зарегистрировано наибольшее значение резистентности (22,9%). В последующие годы (2003–2005) подобного количества устойчивых штаммов также не наблюдалось. Таким образом, можно заключить, что в целом, устойчивого роста резистентности штаммов к ампициллину не обнаружено, хотя в отдельные годы частота выделения резистентных штаммов (2002 г.) различалась. Однако данные различия нельзя рассматривать как статистически достоверные в связи с недостаточно большим числом штаммов в отдельные годы.

В соответствии с современными представлениями об определении чувствительности *H. influenzae* к  $\beta$ -лактамам антибиотикам препаратами выбора для тестирования являются ампициллин и тест с нитроцефином для выявления продукции  $\beta$ -лактамаз [3]. Исследование в нитроцефиновом тесте и определение резистентности к ампициллину позволяет различить  $\beta$ -лактамазопродуцирующие ампициллино-резистентные и  $\beta$ -лактамазонегативные ампициллинрезистентные (BLNAR) штаммы. Тест с нитроцефином был введен в практику нашей лаборатории с 2004 г., всего на продукцию  $\beta$ -лактамаз было протестировано 33 штамма *H. influenzae*. При этом 31 (93,9%) штамм не продуцировали дан-

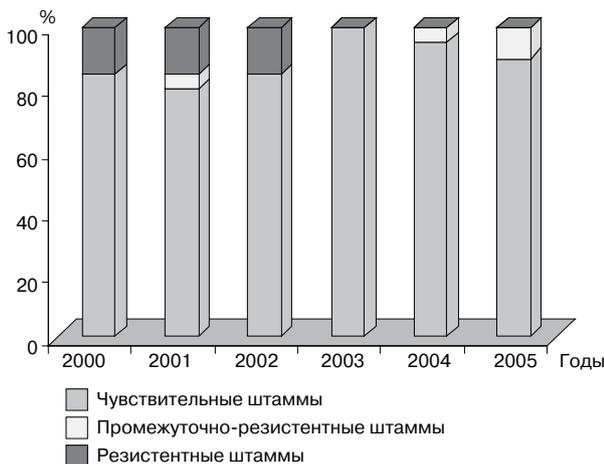


**Рис. 1.** Чувствительность штаммов *H. influenzae* к ампициллину в период 2000–2005 гг., %.

ный фермент, только 2 (6,1%) штамма дали положительный результат в тесте с нитроцефином.

Чувствительность к ингибиторозащищенному пенициллину – амоксициллину/клавуланату была определена для 99 штаммов, из них чувствительными оказались 94 (94,9%), резистентными – 5 (5,1%).

Исследование 12 штаммов *H. influenzae*, у которых  $\beta$ -лактамазы определялись путем амплификации гена TEM-1, проводили в 1999 г. методом ПЦР; тестирование в хромогенном тесте с нитроцефином, проведенном в 2004 г. с этими же штаммами, показало идентичные результаты. У трёх нетипируемых штаммов выявлены  $\beta$ -лактамазы TEM-1 методом ПЦР, и эти же штаммы показали положительную реакцию в тесте с нитроцефином.



**Рис. 2.** Частота встречаемости резистентных к цефуроксиму штаммов *H. influenzae* в течение 2000–2005 гг., %

Тестирование к ампициллину и нитроцефину дает возможность подразделить штаммы на 3 группы: 1)  $\beta$ -лактамазоотрицательные ампициллиночувствительные; 2)  $\beta$ -лактамазопродуцирующие ампициллино-резистентные; 3) БЛНАР ( $\beta$ -лактамазонегативные ампициллино-резистентные).

Среди 33 штаммов, к которым был поставлен тест с нитроцефином и параллельно проведено тестирование к ампициллину, было выявлено 30 ампициллиночувствительных (I группа), 2-  $\beta$ -лактамазопродуцирующих ампициллинорезистентных (II группа); 1 штамм, вероятнее всего, можно отнести к группе БЛНАР, поскольку он оказался резистентным к ампициллину, давал отрицательный результат в нитроцефиновом тесте, проявлял умеренную резистентность к цефуроксиму.

Результаты и частота выявления фенотипов антибиотикорезистентности к  $\beta$ -лактамам антибиотикам у нетипируемых штаммов *H. influenzae* показаны в таблице 1.

Результаты применения ПЦР метода для обнаружения продукции  $\beta$ -лактамазы TEM-1 у *H. influenzae* в наших исследованиях полностью совпадает с результатами тестирования штаммов в хромогенном тесте с нитроцефином. Исследование продукции  $\beta$ -лактамазы у 13 штаммов этими двумя методами показало, что применение ПЦР метода не приводит к увеличению специфичности и чувствительности, а так же требует специального оборудования, поэтому использование хромогенного теста определения  $\beta$ -лактамаз у *H. influenzae* наиболее рационально для рутинной диагностики.

Результаты определения чувствительности *H. influenzae* к цефалоспорино II поколения – цефуроксиму показаны на рисунке 2. Чувствительность к данному препарату была определена для 150 штаммов, из них чувствительными оказались 140 (93,3%), умеренно-резистентными – 4 (2,7%), резистентными – 6 (4%) штаммов.

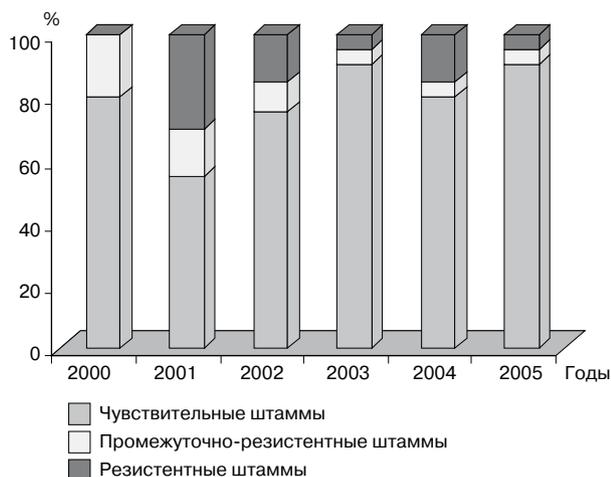
Исследование резистентности к цефалоспорином III поколения продемонстрировало их высокую активность в отношении *H. influenzae*. Все 154 протестированных штамма были чувствительны к цефотаксиму и цефтриаксону.

Макролиды – один из наиболее часто применяемых классов антибиотиков. Поскольку наиболее активным в отношении *H. influenzae* и, следовательно, имеющим наибольшее клиническое значение при инфекциях, вызванных этим микроорганизмом, является азитромицин, определение чувствительности проводилось только к этому препарату. В течение пяти лет к азитромицину было протестировано всего 67 штаммов, из них 55 (82,1%) оказались чувствительны, 5 (7,5%) – умеренно-

Таблица 1. Частота выявления фенотипов *H. influenzae* к  $\beta$ -лактамам антибиотикам, выделенных в 2000–2005 гг.

Фенотип	Количество штаммов	Частота выявления фенотипа от исследованных штаммов в %
1) $\beta$ -лактамазонегативные (BLNAS), чувствительные к ампициллину	178	91,3
2) $\beta$ -лактамазопродуцирующие ампициллинорезистентные, (BLPAR)	10	5,1
3) $\beta$ -лактамазонегативные ампициллинорезистентные, (БЛНАР, BLNAR)	5	2,56
4) $\beta$ -лактамазонегативные, умеренно резистентные к ампициллину, (BLNAI)	2	1,02
Всего штаммов	195	100

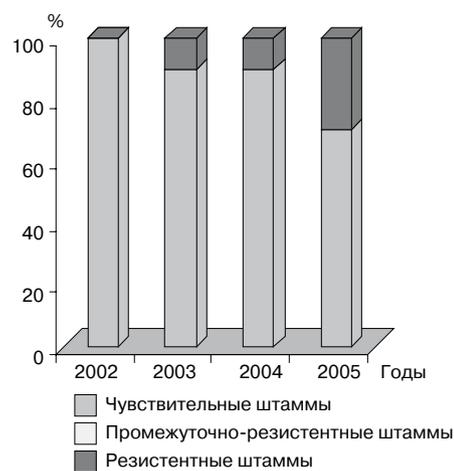
резистентны, 7 (10,5%) – резистентны. В соответствие с современными представлениями определение чувствительности к макролидам представляет нерешенную проблему во всем мире; не существует достоверных критериев чувствительности, и тестирование, как таковое, носит субъективный характер. Поэтому представляемые данные имеют спорное значение и толкование. Даже при самом строгом соблюдении рекомендаций CLSI/NCCLS при тестировании *H. influenzae* к макролидам ДДМ выявляется более 50% ошибок в интерпретации результатов. Поэтому наиболее информативным в этом случае является метод Е-тестов [2]. Кроме того, макролиды имеют низкую природную активность в отношении *H. influenzae*, которая уменьшается при снижении рН среды, наблюдаемой в дыхательных путях при инфекции. Так как макролиды накапливаются внутри клеток, у многих из них создается низкая концентрация в интерстициальной жидкости, где локализуется *H. influenzae* [4, 5].

Рис. 3. Частота выделения резистентных штаммов *H. influenzae* к хлорамфениколу в 2000–2005 гг., %

К представителю фторхинолонов – ципрофлоксацину было протестировано 74 штамма, из них 73 (98,7%) оказались чувствительны, 1 (1,4%) – резистентный. По данным литературы, так же как и в нашем исследовании, резистентность *H. influenzae* к фторхинолонам встречается крайне редко.

Резистентность к хлорамфениколу определялась у 210 штаммов, из них 165 (78,5%) оказались чувствительны, 19 (9,0%) – умеренно-резистентны, 26 (12,5%) – резистентны (рис. 3). Наибольшее количество резистентных к хлорамфениколу штаммов выделено в 2001 г. – 25,5%, в последующие годы резистентных штаммов выявлено значительно меньше: в 2002 г. – 13,2%, в 2003 г. – 3,7%, в 2004 г. – 15,2%, в 2005 г. – 3,6%. По доступным данным, резистентных *H. influenzae* к хлорамфениколу штаммов в разных странах встречается от 0,5% до 24,9% [2, 6–8].

В течение всего периода к тетрациклину было протестировано 158 штаммов, из них 85 (53,7%)

Рис. 4. Частота выявления резистентных штаммов *H. influenzae* к триметоприму/сульфаметоксазолу в 2002–2005 гг., %

оказалось чувствительны, 14 (9,0%) – умеренно-резистентными, 59 (37,3%) – резистентными. Наибольшее количество резистентных штаммов было выделено в 2000 и 2002 г.г. По зарубежным данным резистентность *H. influenzae* к тетрациклину составляет от 1,5% до 25,4% [2, 6–8].

На рис. 4 показаны результаты исследования активности триметоприма/сульфаметоксазола в отношении 83 из выделенных штаммов. Резистентных штаммов к триметоприму/сульфаметоксазолу в 2002 г. не обнаружили, в 2003 г. выявлено 9,0% резистентных штаммов, в 2004 г. – 8,3%, в 2005 г. – 19,2%. В целом, из 83 протестированных штаммов 74 (89,1%) оказались чувствительными, 9 (10,9%) – резистентными.

К рифампицину была определена чувствительность 66 штаммов, из них чувствительных оказалось 64 (96,9%), умеренно-резистентных – 2 (3,1%).

### Заключение

Таким образом, на основании проведенного нами мониторинга чувствительности *H. influenzae* в г. Екатеринбурге можно подчеркнуть следующие особенности.

Резистентность *H. influenzae* к ампициллину в 2002 г. возросла до 18,9% по сравнению с 2000 г. В последующие годы (2003–2005) подобного количества резистентных штаммов выявлено не было. Умеренно резистентные к ампициллину штаммы выделялись не каждый год, так, в 2005 и 2003 г. штаммы этого фенотипа не были обнаружены.  $\beta$ -лактамазы обнаружены у 5,1 % штаммов. Различий в частоте выявления  $\beta$ -лактамаз у штаммов *H. influenzae* фенотипическими и генотипическими методами не выявлено. Не продуцировали  $\beta$ -лактамазу и были чувствительны к ампициллину 91,3% штаммов. Среди протестированных штаммов 2,5%  $\beta$ -лактамазонегативных ампициллинорезистентных штаммов *H. influenzae* (BLNAR). Резистентность всех штаммов *H. influenzae* к цефалоспорином I поколения, полученная в период наших наблюдений, полностью согласуется с опубликованными результатами зарубежных и отечественных исследований [2, 6–8]. Полученные нами результаты подтверждают недостаточную активность цефалоспоринов I поколения в отношении *H. influenzae* и значительно более высокую активность цефалоспоринов II–III поколений. Так, для цефуроксима подавляющее большинство штаммов были чувствительны (95,6%), не было найдено штаммов, устойчивых к цефотаксиму и цефтриаксону. К ингибиторозащищенным пенициллинам (в частности, к амоксициллину/клавуланату) выявлено 5 резистентных штаммов, что составило 5,5%

среди всех выделенных в 2001–2005 г.г. штаммов. Не смотря на то, что мы обнаружили  $\beta$ -лактамазы у 5% штаммов, устойчивой тенденции к повышению роли этих фенотипов *H. influenzae* не обнаружено. В то же время по зарубежными данными отмечается повышается частота выделения таких штаммов: так, во Франции  $\beta$ -лактамазы выявлены у 29,1 % штаммов, на Ближнем Востоке – у 65,5% и в Японии – у 25%. В ряде европейских стран (Нидерланды, Бельгия) выявление штаммов, продуцирующих  $\beta$ -лактамазы составляет около 5%, что находится на уровне результатов нашего исследования в Свердловской области. В то же время  $\beta$ -лактамазонегативных ампициллинорезистентных штаммов *H. influenzae* (BLNAR) в Свердловской области выделялось 2,5%, так же как на Ближнем Востоке – 2,5% – и несколько больше, чем в Северной и Латинской Америке (0,1%). В данном исследовании обнаружены достаточно редко описываемые в зарубежной литературе и ранее не описанные в нашей стране два штамма *H. influenzae* (1,0%), не продуцирующие  $\beta$ -лактамазу и умеренно-резистентные к ампициллину (BLNAI). В то же время в Азии и прежде всего в Японии, в отличие от наших результатов, такие штаммы в 2004 г. выявлены в около 25% случаев.

Резистентность к фторхинолонам выявлялась крайне редко. Впервые выявленная на территории Свердловской области резистентность у нескольких штаммов *H. influenzae* к фторхинолонам требует дальнейшего мониторинга.

В течение всего периода исследований резистентных к хлорамфениколу штаммов выявлялось от 22% в 2001 г. и 17% в 2002 г. до 3% в 2005 г. За весь период исследований не наблюдалось увеличения частоты выявления резистентных к хлорамфениколу штаммов, тем не менее, каждый год обнаруживалось некоторое количество резистентных и умеренно резистентных штаммов. Полученные нами данные резистентности к хлорамфениколу не противоречат результатам, полученным в европейских странах.

Наибольшее число резистентных к тетрациклину штаммов было выявлено в 2000 и 2002 г. (частота встречаемости 70–75%) [6–8]. В то же время в 2004–2005 г. количество резистентных штаммов не превышало 15%. Наши данные по определению резистентности к тетрациклину частично согласуются с зарубежными данными (1,5–24% резистентных штаммов). В то же время не наблюдалось устойчивой тенденции к увеличению частоты выявления резистентных штаммов в 2000–2005 г.

При тестировании штаммов к триметоприму/сульфаметоксазолу выявлено увеличение частоты

резистентных штаммов от 10% в 2003 году до 21% в 2005 году. Данные, полученные в ходе нашего исследования, не противоречат литературным, так как в последнее время наблюдается существенная приобретенная резистентность к триметоприму/ сульфаметоксазолу, снижающая клиническую эффективность препарата [9].

К рифампицину были выявлены только умеренно резистентные (3,1%) и чувствительные штаммы. Резистентных штаммов не выявлено.

Полирезистентных штаммов *H. influenzae* (к ампициллину, гентамицину, к цефалоспорином), описанных в Санкт-Петербурге в 1997 г., нами обнаружено не было [10].

В заключении следует отметить, что несмотря на появление и распространение  $\beta$ -лактамазопродуцирующих штаммов и появление  $\beta$ -лактамазо-негативных ампициллинорезистентных штаммов, резистентность к которым связана с изменением пенициллинсвязывающих белков, сохраняется высокая активность ряда  $\beta$ -лактамных антибиотиков и прежде всего цефалоспоринов II–IV поколений и ингибиторозащищенных пенициллинов, что позволяет их рассматривать в качестве препаратов выбора при терапии инфекций, вызванных *H. influenzae* у детей.

### Литература

1. Богданович Т.М., Стецюк О.У., Боронина Л.Г. Выделение, идентификация и определение чувствительности к антибиотикам *Haemophilus influenzae*. Клин микробиол антимикроб химиотер 2000; 2: 2:93-109.
2. Daoud Z., Hanna N., Cjcsaki A. Patterns of susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* at a university hospital. Abstract of the 15<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Disease, Geneva 2005. Available from: [www.librainitiative.com/TCN](http://www.librainitiative.com/TCN)
3. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: Методические указания. – М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 91 с.
4. Катосова Л.К. Сравнительная характеристика штаммов *H. influenzae*, выделенных от здоровых детей и больных острыми и хроническими бронхолегочными заболеваниями. Журнал микробиол эпидемиол и иммунобиол 1986; (1):14-18.
5. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Амипресс; 2000.
6. Л.С. Страчунский, О.И. Кречикова, Г.К. Решедько, и соавт. Чувствительность к антибиотикам *Haemophilus influenzae*, выделенных у здоровых детей из организованных коллективов. Клин Микробиол Антимикроб Химиотер 2002; 4(1):33-41.
7. de Almeida A.E., de Filippis I., Ferreira D.G., de Abreu A.O., Rebelo C., Gemal A.L., Marzochi KB. Antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* isolates collected from 4 centers in Brazil (1990-2003). Diagn Microbiol Infect Dis 2006; 54:57-62.
8. Marchese A., Ardito F., Fadda G., Fontana R., Lo Cascio G., Nicoletti G., Speciale A.M., Schito G.C. The Sentinel Project: an update on the prevalence of antimicrobial resistance in community-acquired respiratory *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus* spp. in Italy. Int J Antimicrob Agents 2005; 26(1):8-12.
9. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Яковлев С.В. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Клин Микробиол Антимикроб Химиотер 2006; 8(1):54-86.
10. Сорокина М.Н. Актуальные вопросы эпидемиологии, клиники, диагностики и профилактики инфекций, вызываемой *H. influenzae* типа b. Новости вакцинопрофилактики 1998; (4):14-20.

## Список конференций

<p><b>20–25 июня 2007</b></p> <p><b>Pneumococci 2007</b> Кололи, Гамбия</p> <p>Контактная информация: England A.F. Тел: +31 302 145 715 Факс: +31 302 145 715 E-mail: england@mangosee.com Сайт: www.mangosee.com/mango-steen/2007/pneumococci2007/pneu-mococci2007.htm</p>	<p><b>20–22 июля 2007</b></p> <p><b>2007 International Congress on Respiratory Viruses</b> Колорадо Спрингс, США</p> <p>Контактная информация: LaVine R. Тел: +303 682 2916 Факс: +720 684 6237 E-mail: TheMacraeGroup@comcast.net</p>	<p><b>29 августа – 1 сентября 2007</b></p> <p><b>The 8<sup>th</sup> European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT) Congress on Clinical Pharmacology</b> Амстердам, Нидерланды</p> <p>Контактная информация: Congress &amp; Meeting Services Holland P.O. Box 18, 5298 ZG LIEMPDE, The Netherlands Тел: +31 411 611 199 Факс: +31 411 633 805 E-mail: eacpt@congresservice.nl Сайт: www.eacpt2007.nl/</p>
<p><b>17–20 сентября 2007</b></p> <p><b>47<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents &amp; Chemotherapy (ICAAC)</b> Чикаго, США</p> <p>Контактная информация: American Society for Microbiology 1752 N Street, NW, Washington, DC 20036-2904 USA Тел: +1 202 942 9261 Факс: +1 202 942 9340 E-mail: icaac@asmusa.com Сайт: www.icaac.org</p>	<p><b>4–5 октября 2007</b></p> <p><b>XVII Национальный конгресс по болезням органов дыхания</b> Казань, Россия</p> <p>Контактная информация: Казанский государственный медицинский университет Росздрава 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49 Тел: (8432) 72 30 26 Факс: (8432) 36 03 93 E-mail: pulmo2007@mail.ru Сайт: www.ehealth.ru/congress/index.php</p>	<p><b>7–11 октября 2007</b></p> <p><b>3<sup>rd</sup> Conference on New Frontiers in Microbiology and Infection «Streptococcus pneumoniae»</b> Вилларс-сур-Оллон, Швейцария</p> <p>Контактная информация: Moreillon M. Department of Fundamental Microbiology UNIL-BB 1015 Lausanne, Switzerland Тел: +41 21 692 5600 Факс: +41 21 692 5605 E-mail: Martine.Moreillon@unil.ch Сайт: www.cnfmi.org</p>
<p><b>9–10 октября 2007</b></p> <p><b>Инфекции, вызываемые условно патогенными паразитами</b> Москва, Россия</p> <p>Контактная информация: г. Москва, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. За Тел. / Факс: (495) 304 22 04 / (495) 672 11 73 E-mail: blch@pcr.ru</p>	<p><b>11–14 октября 2007</b></p> <p><b>23<sup>rd</sup> IUSTI-Europe Conference on Sexually Transmitted Infections and HIV/AIDS</b> Дубровник, Хорватия</p> <p>Контактная информация: SPEKTAR PUTOVANJA d.o.o. Tkalcevea 15, HR-10000 Zagreb, Croatia Тел: + 385 1 4862 600 / +385 1 4862 607 Факс: +385 1 4862 622 E-mail: kongres-derma@mef.hr Сайт: www.iustieurope2007.org/</p>	<p><b>8–9 ноября 2007</b></p> <p><b>46<sup>th</sup> ESCMID Postgraduate Education Course Update on Invasive Fungal Infections</b> Инсбрук, Австрия</p> <p>Контактная информация: Werth K. Innsbruck Medical University Department of Microbiology and Social Medicine, Section of Medical Microbiology and Hygiene Fritz Pregl Str 3/III A-6020 Innsbruck, Austria Тел: + 43 512 9003 70 702 Факс: + 43 512 9003 73 700 E-mail: karin.werth@i-med.ac.at Сайт: www.escmid.org/Files/PGEC46_2007_Innsbruck_leaflet1.pdf</p>

**18–20 ноября 2007****2<sup>nd</sup> ESCMID Conference on Pseudomonas aeruginosa**  
Барселона, Испания

Контактная информация:  
Saenz H.  
ESCMID Education and Science  
Manager  
P.O. Box CH-4005 Basel,  
Switzerland  
Тел: +41 61 686 7796  
Факс: +41 61 686 7798  
E-mail: henri.saenz@escmid.org  
Сайт: www.escmid.org/Files/  
ESCMID\_Conference\_2007\_  
Barcelona\_Leaflet1.pdf

**21–24 ноября 2007****Genetics and Mechanisms of Susceptibility to Infectious Diseases**

Париж, Франция

Контактная информация:  
Louvet C.  
Факс: +33 140 613 721  
E-mail: conference-ip@pasteur.fr  
Сайт: www.pasteur.fr/infosci/conf/  
sb/host\_genetics

**27 ноября – 1 декабря 2007****XII Российский национальный конгресс «Человек и его здоровье»**

Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:  
Санкт-Петербургский научно-практический центр медико-социальной экспертизы, протезирования и реабилитации инвалидов им. Г.А.Альбрехта Росздрава  
195067, г. Санкт-Петербург,  
ул. Бестужевская, 50  
Тел: (812) 544 22 66  
Факс: (812) 544 34 19  
E-mail: ph@peterlink.ru, reabin@mail.wplus.net

**28–30 ноября 2007****VI Всероссийская научно-практическая конференция «Генодиагностика инфекционных заболеваний – 2007»**

Москва, Россия

Контактная информация:  
Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора,  
111123, г. Москва,  
ул. Новогиреевская, д. 3а  
Тел: (495) 105 05 54 /  
(495) 916 18 18  
E-mail: amplisens@pcr.ru

**29–30 ноября 2007****Prospects of New Antibiotics According to the Newest Clinical Trials Results**

Киев, Украина

Тел: +38 632 776 465  
Факс: +38 445 331 270  
E-mail: markov@nbscience.com

**19–22 апреля 2008****18<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)**

Барселона, Испания

Контактная информация:  
18<sup>th</sup> ECCMID 2008  
с/о ESCMID Executive Office  
P.O. Box CH-4005 Basel, Switzerland  
Тел: +41 61 686 77 99  
Факс: +41 61 686 77 98  
E-mail: eccmid@escmid.org  
Сайт: www.akm.ch/eccmid2008/

# Краткие правила для авторов

(Полная версия правил находится на сайте [www.m-vesti.ru](http://www.m-vesti.ru))

Материалы для публикации в журнале следует отправлять по адресу:

125284, г. Москва, а/я 74, редакция журнала «Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия»

или (предпочтительно) по электронной почте на адрес [iasmac\\_journal@antibiotic.ru](mailto:iasmac_journal@antibiotic.ru)

## Требования к представляемым рукописям

Краткое изложение технических требований:

– печатайте все разделы рукописи через 2 интервала между строками;

– все страницы должны быть последовательно пронумерованы;

– представляйте материалы в следующем порядке: титульная страница, резюме и ключевые слова, основной текст, выражения признательности, список литературы, таблицы (каждая на отдельном листе), рисунки (каждый на отдельном листе);

– рукопись должна содержать разрешение на воспроизведение ранее опубликованного материала и на использование иллюстраций, позволяющих опознать изображенных на них людей;

– к рукописи должен быть приложен документ, подтверждающий передачу права на публикацию;

– обязательно укажите контактный адрес с указанием фамилии и полного имени и отчества контактного лица.

**Титульная страница должна содержать:**

1) название статьи;

2) фамилию и инициалы каждого автора с указанием учреждения;

3) фамилию, имя, отчество и адрес автора, ответственного за ведение переписки, связанной со статьей.

## Вторая страница

Вторая страница должна содержать резюме (объемом не более 250 слов).

Под резюме помещается подзаголовок «Ключевые слова», а после него – 3–10 ключевых слов или коротких фраз, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи и могут быть опубликованы вместе с резюме.

## Этические вопросы

Если в статье имеется описание биомедицинских исследований на человеке, укажите, соответствовали ли они этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке (входящего в состав учреждения, в котором выполнялась работа, или регионально) или Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 1983 г. Не используйте фамилии, инициалы больных и номера историй болезни, особенно на рисунках или фотографиях.

## Статистика

Описывайте статистические методы настолько детально, чтобы читатель, имеющий доступ к исходным данным, мог проверить полученные Вами результаты. По возможности подвергайте полученные данные количественной оценке и представляйте их с соответствующими показателями ошибок измерения и неопределенности (такими, как доверительные интервалы). Не следует полагаться исключительно на статистическую проверку гипотез, например, на использование значений  $p$ , которые не отражают всей полноты информации. Обоснуйте выбор экспериментальных объектов. Приведите детали процесса рандомизации. Опишите, какие методы были применены для обеспечения «слепого» контроля и насколько успешно.

При описании структуры исследования и статистических методов ссылки должны приводиться по возможности на известные руководства и учебники. Укажите, какие компьютерные программы, доступные для широкого пользователя, применялись в Вашей работе.

## Список литературы

Нумеруйте ссылки последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте. Обозначайте ссылки в тексте, таблицах и подписях к рисункам арабскими цифрами в квадратных скобках. Ссылки, относящиеся только к таблицам или подписям к рисункам, должны быть пронумерованы в соответ-

ствии с первым упоминанием в тексте определенной таблицы или рисунка.

Названия журналов должны быть сокращены в соответствии со стилем, принятом в Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov>).

В ссылках на статьи, принятые в печать, но еще неопубликованные, нужно указать: «в печати». При этом авторы должны получить письменное разрешение на упоминание таких статей и подтверждение, что они действительно приняты к публикации. Информация из рукописей, представленных, но еще не принятых в печать, должна обозначаться в тексте как «неопубликованные наблюдения» (обязательно наличие согласия автора).

Не допускаются ссылки на «личные сообщения», за исключением тех случаев, когда они содержат важную информацию, которую нельзя получить другими способами.

Ссылки должны быть сверены авторами с оригинальными документами.

## Статьи в журналах

### 1. Стандартная журнальная статья

Если в статье не более 6 авторов, то указываются все авторы:

Vega K.J., Pina I., Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996 Jun 1; 124(11):980-3.

Если в томе сохраняется последовательная нумерация страниц, как это делается в большинстве медицинских журналов, месяц выпуска и номер журнала не указываются.

Если в статье более 6 авторов, перечислите первых 3 автора и добавьте «и соавт. (et al.)»:

Parkin-D.M., Clayton-D., Black-R.J., et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 years follow up. *Br J Cancer* 1996; 73:1006-12.

### 2. Организация в качестве автора

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 164:282-4.

### 3. Автор не указан

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994; 84:15.

### 4. Статья написана не на английском языке

Примечание: НМБ переводит название статьи на английский язык, помещает его в квадратные скобки и добавляет сокращенное название языка статьи.

Отечественные статьи указываются на русском языке.

### 5. Том с приложением

Shen H.M., Zhang Q.F. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ. Health Perspect* 1994; 102 (Suppl 1):275-82.

### 6. Номер с приложением

Payne D.K., Sullivan M.D., Massie M.J. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 231 (Suppl 2):89-97.

### 7. Том, разделенный на части

Ozben T., Nacitarhan S., Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Clin Biochem* 1995; 32 (Pt 3):303-6.

### 8. Номер, разделенный на части

Poole G.H., Mills S.M. One hundred consecutive cases of flap lacerations of the leg in ageing patients. *N Z Med J* 1994; 107 (986 Pt 1):377-8.

### 9. Журнал, номера которого не объединяются в тома

Turan I., Wredmark T., Fellander-Tsai L. Arthroscopic ankle arthrodesis in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop* 1995; (320):110-4.

### 10. Журнал без деления на тома или номера

Browell D.A., Lennard T.W. Immunologic status of the cancer patient and the effects of blood transfusion on antitumor responses. *Curr Opin Gen Surg* 1993:325-33.

11. *Нумерация страниц римскими цифрами*  
Fisher G.A., Sikic B.I. Drug resistance in clinical oncology and hematology. Introduction. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995; 9 (2):XI-XII.

12. *Тип статьи, указываемый при необходимости*  
Enzensberger W., Fisher P.A. Metronome in Parkinson's disease [letter]. *Lancet* 1996; 347:1337.

Clement J., De Bock R. Hematological complications of hantavirus nephropathy (HVN) [abstract]. *Kidney Int* 1992; 42:1285.

13. *Статья, содержащая опровержение*  
Garey C.E., Schwarzman A.L., Rise M.L., Seyfried T.N. Ceruloplasmin gene defect associated with epilepsy in EL mice [retraction of Garey C.E., Schwarzman A.L., Rise M.L., Seyfried T.N. In: *Nat Genet* 1994; 6:426-31] *Nat Genet* 1995; 11:104.

14. *Статья с опубликованным впоследствии опровержением*  
Liou G.I., Wang M., Matragoon S. Precocious IRBP gene expression during mouse development [retracted in *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35:3127]. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35:1083-8.

15. *Статья с последующим опубликованием исправленной части или списка опечаток*  
Hamlin J.A., Kahn A.M. Herniography in symptomatic patients following inguinal hernia repair [published erratum appears in *West J Med* 1995; 162:278]. *West J Med* 1995; 162:28-31.

#### Книги и другие монографии

16. *Физические лица в качестве авторов*  
Ringsven M.K., Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

17. *Редакторы, составители в качестве авторов*  
Norman I.J., Redfem S.J., editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

18. *Организация в качестве автора и издателя*  
Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington: The Institute; 1992.

19. *Глава в книге*  
Phillips S.J., Whisnant J.P. Hypertension and stroke. In: Laragh J. H., Brenner B.M., editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

20. *Материалы конференции*  
Kimura J., Shibasaki H., editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

21. *Доклад на конференции*  
Bengtsson S., Solheim B.G. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun K.C., Degoulet P., Piemme T.E., Rienhoff O., editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North Holland; 1992. p. 1561-5.

22. *Научный или технический отчет*  
Изданный финансирующей организацией:  
Smith P., Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX): Dept. of Health and Human Services (US), Office of Evaluation and Inspections; 1994 Oct. Report No.: HHSI-GOEI69200860.

Изданный исполняющей организацией:  
Field M.J., Tranquada R.E., Feasley J.C., editors. Health services research: work force and educational issues. Washington: National Academy Press; 1995. Contract No.: ANCP282942008. Sponsored by the Agency for Health Care Policy and Research.

23. *Диссертация*  
Kaplan S.J. Posthospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995.

24. *Патент*  
Larsen C.E., Trip R., Johnson C.R., inventors; No-voste Corporation, assignee. Methods for procedures related to the electrophysiology of the heart. US patent 5,529,067. 1995 Jun 25.

#### Другие опубликованные материалы

25. *Газетная статья*  
Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50 000 admissions annually. *The Washington Post* 1996 Jun 21; Sect. A:3 (col. 5).

26. *Аудио- и видеоматериалы*  
HIV+/AIDS: the facts and the future [videocassette]. St. Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995.

27. *Юридические материалы*

#### Публичное право:

Preventive Health Amendments of 1993, Pub. L. No. 103-183, 107 Stat. 2226 (Dec. 14, 1993).

#### Законопроект:

Medical Records Confidentiality Act of 1995, S. 1360, 104th Cong., 1st Sess. (1995).

#### Кодекс Федеральных правил:

Informed Consent, 42 C.F.R. Sect. 441.25.7 (1995).

#### Материалы слушания:

Increased Drug Abuse: the Impact on the Nation's Emergency Rooms:

Hearings Before the subcomm. on Human Resources and Intergovernmental Relations of the House Comm. on Government Operations, 103rd Cong., 1st Sess. (May 26, 1993).

#### 28. Карта

North Carolina. Tuberculosis rates per 100,000 population, 1990 [demographic map]. Raleigh: North Carolina Dept. of Environment, Health, and Natural Resources, Div. of Epidemiology; 1991.

#### 29. Библия

The Holy Bible. King James Version. Grand Rapids (MI): Zondervan Publishing House; 1995. Ruth 3:1-18.

#### 30. Словари и аналогичные издания

Stedman's medical dictionary. 26th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. Apraxia; p. 119-20.

#### 31. Классическая литература

The Winter's Tale: act 5, scene 1, lines 13-16. The complete works of William Shakespeare. London: Rex; 1973.

#### Неопубликованные материалы

##### 32. В печати

**Примечание:** вместо формулировки «в печати» НМБ предпочитает формулировку «готовится к выходу», так как не все статьи будут напечатаны.

Leshner A.I. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med*. In press 1996.

#### Электронные материалы

##### 33. Журнальная статья в электронном формате

Morse S.S. Factors in the emergence of infectious disease. *Emerg Infect Dis* [serial on line] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1(1): [24 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

##### 34. Монография в электронном формате

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD ROM]. Reeves J.P.T., Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

##### 35. Компьютерный файл

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

#### Таблицы и рисунки

Печатайте каждую таблицу/рисунок на отдельном листе.

Все таблицы/рисунки должны быть озаглавлены и пронумерованы в порядке первого упоминания в тексте. Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблиц/рисунка.

Убедитесь, что все таблицы/рисунки упомянуты в тексте.

Если Вы используете данные из другого опубликованного или неопубликованного источника, получите на это разрешение и полностью приведите источник.

#### Единицы измерения

Измерения длины, высоты, ширины и объема должны представляться в метрических единицах (метр, килограмм, литр) или в их десятичных долях.

Температуру следует приводить в градусах Цельсия, а артериальное давление – в миллиметрах ртутного столба.

Все гематологические и биохимические показатели должны представляться в единицах метрической системы (Международной системы единиц – SI).

#### Сокращения и символы

Используйте только стандартные сокращения (аббревиатуры). Не применяйте сокращения в названии статьи и в резюме. Полный термин, вместо которого вводится сокращение, должен предшествовать первому применению этого сокращения в тексте (если только это не стандартная единица измерения).