

УДК 615.015.2:616-002.5:616.61
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-3-302-314>



Оригинальная статья | Original article



Фармакотерапия в многопрофильном педиатрическом стационаре: полипрагмазия и риск лекарственных взаимодействий на примере клинического случая

М.Н. Костылева^{1,2}, А.Б. Строк^{1,3,✉}, С.С. Постников^{1,2}, А.Н. Грацианская², А.Е. Ермилин^{1,2}

¹ Российская детская клиническая больница федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ленинский пр-т, д. 117, Москва, 119571, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Российская Федерация

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Строк Алина Борисовна strok_ab@pfur.ru

РЕЗЮМЕ

Проблемы, к которым приводит полипрагмазия, признаны и широко обсуждаются в медицинском сообществе. Мультиморбидность, нередко встречающаяся в педиатрической практике, сопровождается увеличением количества лекарственных назначений, поэтому необходим активный поиск инструментов, позволяющих снизить возможный риск и частоту нежелательных лекарственных взаимодействий у педиатрических пациентов.

Цель работы: на примере клинического случая показать необходимость контроля в педиатрической практике совместного применения препаратов, в том числе с использованием лабораторного мониторинга фармакокинетических показателей.

Материалы и методы: проведен ретроспективный анализ сведений из архивной медицинской документации ребенка 11 лет с нефротическим синдромом на фоне сопутствующего туберкулезного процесса, проходившего стационарное лечение с применением иммуносупрессантов в Российской детской клинической больнице в период с мая по июль 2018 г.

Результаты: назначение циклоспорина для терапии нефротического синдрома послужило причиной проведения контроля концентрации препарата в плазме крови ввиду возможного фармакокинетического взаимодействия с лекарственными препаратами для лечения сопутствующего заболевания. Было выявлено взаимодействие циклоспорина и рифампицина на уровне биотрансформации. На фоне коррекции сопутствующей терапии (отмена рифампицина) отмечено достижение целевых значений концентрации циклоспорина в плазме крови ребенка, снижение протеинурии и гиперхолестеринемии, повышение уровня общего белка в крови, что свидетельствует об эффективности проводимой терапии основного заболевания.

Выводы: полученные данные позволяют предположить, что лабораторное мониторирование фармакокинетических показателей в условиях полипрагмазии в педиатрической практике может повысить эффективность терапии, предотвратить нерациональное комбинирование препаратов и развитие нежелательных лекарственных взаимодействий при их применении.

© М.Н. Костылева, А.Б. Строк, С.С. Постников, А.Н. Грацианская, А.Е. Ермилин, 2022

Ключевые слова: полипрагмазия; мультиморбидность; дети; гломерулонефрит; терапевтический лекарственный мониторинг; иммунодепрессанты; циклоспорин; рифампицин; межлекарственное взаимодействие

Для цитирования: Костылева М.Н., Строк А.Б., Постников С.С., Грацианская А.Н., Ермилин А.Е. Фармакотерапия в многопрофильном педиатрическом стационаре: полипрагмазия и риск лекарственных взаимодействий на примере клинического случая. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(3):302–314. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-3-302-314>

Pharmacotherapy in a Multidisciplinary Paediatric Hospital: Polypharmacy and Drug–Drug Interaction Risk Illustrated with a Clinical Case

M.N. Kostyleva^{1,2}, A.B. Strok^{1,3,✉}, S.S. Postnikov^{1,2}, A.N. Gratsianskaya², A.E. Ermilin^{1,2}

¹ Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 117 Leninsky Ave, Moscow 119571, Russian Federation

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russian Federation

³ Peoples' Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russian Federation

✉ Corresponding author: Alina B. Strok strok_ab@pfur.ru

ABSTRACT

Nowadays, the problems caused by polypharmacy are recognised and widely discussed in the medical community. Multimorbidity, which is not uncommon in paediatric practice, comes with an increase in the number of prescriptions and necessitates an active search for tools to reduce the potential risk and frequency of adverse drug–drug interactions in paediatric patients.

The aim of the study was to use a clinical case to illustrate the need for monitoring, including laboratory monitoring of pharmacokinetic parameters, during concomitant therapy in paediatric practice.

Materials and methods: the study consisted in a retrospective analysis of the archived medical records of an 11-year-old child with nephrotic syndrome associated with a concomitant tuberculous process who had been receiving inpatient treatment with immunosuppressants at the Russian Children's Clinical Hospital from May to July 2018.

Results: the prescription of cyclosporine for nephrotic syndrome entailed monitoring of plasma drug levels for potential pharmacokinetic interactions with the medicinal products used to treat the concomitant disease. The monitoring revealed an interaction between cyclosporine and rifampicin at the level of biotransformation. An adjustment of the concomitant therapy (discontinuation of rifampicin) allowed for achieving the target blood cyclosporine concentration, decreasing proteinuria and hypercholesterolemia, and increasing the blood total protein level in the child, which indicated the effectiveness of the ongoing treatment for the chief complaint.

Conclusions: the data obtained suggest that laboratory monitoring of pharmacokinetic parameters in paediatric polypharmacy can increase the effectiveness of therapy and prevent adverse reactions and irrational combination of medicinal products.

Key words: polypharmacy; multimorbidity; children; glomerulonephritis; therapeutic drug monitoring; immunosuppressants; cyclosporine; rifampicin; drug interactions

For citation: Kostyleva M.N., Strok A.B., Postnikov S.S., Gratsianskaya A.N., Ermilin A.E. Pharmacotherapy in a multidisciplinary paediatric hospital: polypharmacy and drug–drug interaction risk illustrated with a clinical case. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(3):302–314. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-3-302-314>

Поменьше лекарств, только самые необходимые.**Б.Е. Вотчал****Введение**

В настоящее время прослеживается отчетливая тенденция к увеличению количества лекарственных препаратов (ЛП), принимаемых пациентами одновременно для коррекции различных нарушений. Назначение нескольких ЛП неизбежно как при наличии у пациента коморбидной патологии, так и при невозможности достижения приемлемого терапевтического эффекта с помощью монотерапии. По данным В. Guthrie и соавт. (2015), количество пациентов, принимающих одновременно 5 и более препаратов, в период с 1995 по 2010 г. выросло с 12 до 22% в популяции, а применяющих 10 и более препаратов – с 1,9 до 5,8% [1]. Объяснением этому могут служить, во-первых, тенденция к хронизации болезней среди пациентов всех возрастов, а во-вторых, – профилактический прием препаратов пациентами, имеющими различные факторы риска развития заболеваний (например, с целью снижения риска сердечно-сосудистых событий). В педиатрической практике, кроме того, возрастает частота назначений off-label «взрослых» препаратов, не разрешенных к применению у детей, что является следствием недостаточного количества клинических исследований с участием детей [2].

В медицинской среде отсутствует консенсус в отношении термина для обозначения одновременного применения нескольких препаратов у одного пациента. Чаще всего используют термины «полипрагмазия» (от греч. *poly* – много, *pragma* – предмет) или «полифармация» (*polypharmacy*) [3–5]. Впервые термин «*polypharmacy*», более распространенный в зарубежной литературе, появился около 150 лет назад и имел значение «многокомпонентные препараты». В каталог естественно-научной литературы с индексацией MeSH (Medical Subject Headings, медицинские предметные рубрики) базы данных MEDLINE Национальной медицинской библиотеки США этот термин был включен лишь в 1997 г., и с тех пор он встречается в научной литературе с различными смысловыми значениями и определениями [6]. Анализ публикаций в крупных базах данных, в том числе MEDLINE, PubMed®, Embase®, Cochrane Central, Web of Science Core Collection, подтвердил

отсутствие единого понятийного аппарата в этом вопросе. В работах по педиатрии наряду с общепринятым термином «полифармация» (*polypharmacy*) для обозначения этого явления в статьях употребляются также термин «поли-терапия» (*polytherapy*), словосочетания «комбинированная фармакотерапия» (*combination pharmacotherapy*), «сопутствующее лечение» (*concomitant medications*) [7]. Использование разных терминов, безусловно, усложняет проведение сравнительных исследований и их последующего метаанализа.

В научных публикациях при определении полипрагмазии чаще всего вводят числовой порог количества препаратов [5]. Этот подход удобен для использования в практике, но критерии выбора точки отсчета не совсем понятны: одновременное применение какого числа препаратов следует считать полипрагмазией – 3 или 5? Или сразу 10? Все ли применяемые препараты должны учитываться при оценке полипрагмазии? В частности, нужно ли учитывать препараты для местного использования, инфузионную терапию? Возможно ли, что количество ЛП, которое считалось полипрагмазией раньше, в настоящее время является вариантом нормы?

Очевидно, что в определенных условиях следует учитывать все назначаемые препараты. Например, у маленьких детей при применении глюкокортикостероидов местного действия (мазь, препараты для назального применения и др.) очень высок риск подавления функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и развития синдрома Кушинга, поскольку у них величина соотношения площади поверхности и массы тела больше, чем у взрослых [8]. Кроме того, необходимо учитывать, что при наружном применении мазей, содержащих глюкокортикостероиды, у маленьких детей кожные складки, подгузники и пеленки могут оказывать действие, сходное с действием окклюзионной повязки, повышая системную резорбцию действующего вещества препарата¹.

В России полипрагмазией принято считать назначение более 5 препаратов одновременно либо более 10 препаратов на курс лечения. При необходимости таких назначений требуется консультация врача – клинического

¹ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d34fc8a9-a9e2-4100-9769-decc1b0d23b1

фармаколога². По мнению многих авторов, полипрагмазия – это не просто назначение более 5 препаратов одновременно, но и прием большего, чем необходимо, количества ЛП [9]. Поэтому использование именно термина «полипрагмазия» часто указывает на отрицательное отношение врачей к факту совместного назначения нескольких препаратов. Существует и альтернативный подход к выявлению полипрагмазии, основанный на использовании специфических индикаторов, позволяющих определить количество нецелесообразных препаратов или их комбинаций в каждом конкретном случае. Подобный подход распространен в США и Европе, он не имеет целью «измерить» полипрагмазию, а используется скорее для идентификации потенциально опасного назначения для исключения врачебных ошибок [10]. Этот подход представляется более рациональным.

Обычно проблемы полипрагмазии обсуждаются применительно к гериатрической практике, учитывая полиморбидность пожилых пациентов. Полипрагмазия во взрослой практике достаточно распространена и составляет в среднем 4,9 препарата на одного пациента [11]. По запросу «polypharmacy in elderly» в базе данных PubMed® (дата обращения 15.06.2022) доступно более 8200 статей (большая их часть касается применения психиатрических и противосудорожных препаратов), тогда как по запросу «polypharmacy in children» доступно лишь около 700 статей. Вместе с тем листы назначений в медицинских картах детей с хроническими заболеваниями в многопрофильном педиатрическом стационаре выглядят подчас не менее внушительно. Результатом исследования Р.М. Wakaki и соавт. (2018) стало предложение использовать следующее определение: педиатрическая полипрагмазия – назначение или прием двух или более разных препаратов в течение минимум одного дня [7]. Имеющиеся данные литературы [12, 13] дают основания считать, что и в педиатрической практике полипрагмазия – явление нередкое, хотя информация, касающаяся данного аспекта, в отечественной литературе ограничена.

Нерациональное назначение нескольких ЛП одновременно может нанести вред пациенту вследствие развития нежелательных реакций, привести к удлинению сроков пребывания

в стационаре, неоправданному увеличению стоимости лечения, повысить риск возможных медицинских ошибок [6]. Частота развития потенциальных нежелательных межлекарственных взаимодействий (МЛВ) при применении 5 препаратов составляет 40%, а если пациент получает 7 и более препаратов – более 80% [14]. Кроме того, использование препаратов для лечения клинических проявлений уже возникших нежелательных реакций – так называемый «каскад назначений» (prescribing cascade) – тоже увеличивает лекарственную нагрузку на пациента.

Как правило, в руководствах для врачей и клинических рекомендациях представлена информация о лечении одной нозологии, и врачу трудно решить, как поступить в случае мультиморбидности пациента, особенно в педиатрии [15]. Более того, следование одобренным руководствам при лечении нескольких заболеваний у пациента может даже способствовать полипрагмазии и, соответственно, повышению риска возникновения нежелательных реакций вследствие МЛВ.

По данным разных авторов, частота развития МЛВ у взрослых в отделениях интенсивной терапии составляет от 44,3 до 87,9% [16]. J.A. Feinstein и соавт. (2015) приводят данные о частоте развития МЛВ у детей: 45,8–49% в стационаре (без учета профиля отделения) [17]. Эти же авторы провели оценку назначений у пациентов отделений интенсивной терапии 42 педиатрических стационаров США для выявления полипрагмазии и возможных (потенциальных) МЛВ (ПМЛВ) [12]. Показано, что 89% пациентов детского возраста хотя бы в течение 1 сут получали более 5 препаратов, а 68,2% – более 10 препаратов. Общее количество ЛП, полученных одним пациентом за время госпитализации (средняя длительность госпитализации – 3 сут) в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) составило 20 препаратов, в среднем – 10 препаратов в сутки. У 41 034 пациентов были идентифицированы 1 332 168 ПМЛВ. Из них 0,8% составили ПМЛВ противопоказанных комбинаций (например, флуконазол + ондансетрон, совместное применение которых может привести к повышению риска удлинения интервала QT; или комбинация ацетилсалициловая кислота + кеторолак, повышающая риск перфорации желудочно-кишечного тракта и кровотечения), в том

² Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24.11.2021 № 1094н «Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также Правил оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов».

числе 51,1% – серьезные ПМЛВ (например, комбинация фентанил + мидазолам может привести к угнетению дыхания), 42,9% – ПМЛВ средней тяжести (например, комбинация фуросемид + векурония бромид создает угрозу нейромышечной блокады), 5,3% – легкие ПМЛВ. Самая высокая вероятность участия в ПМЛВ отмечена для ЛП группы опиоидов (29,7%), далее следуют препараты для лечения неврологических заболеваний (23,6%), диуретики (18,8%), антибактериальные препараты (18,1%), препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (18,0%), неопиоидные анальгетики (10,5%) и антикоагулянты (10,4%). Для отдельных препаратов распределение по частоте развития МЛВ следующее: мидазолам (12,7%), фентанил (12,6%), морфин (11,2%), фуросемид (9,9%), аспирин (8,1%), лоразепам (6,7%), фенобарбитал (5,5%), гепарин (5,5%), эналаприл (4,3%), спиронолактон (4,2%). Авторы сделали вывод, что частота ПМЛВ у детей выше, чем у взрослых, вследствие более высокой частоты некоторых нозологий в детской практике (новообразования, врожденные аномалии, заболевания нервной и сердечно-сосудистой систем, комплексные хронические состояния (complex chronic conditions)) и более длительного пребывания педиатрических пациентов в ОРИТ [16]. Очевидно также, что чем больше пациент получает ЛП, тем выше вероятность любого ПМЛВ.

В некоторых случаях полипрагмазия может быть оправданной (целесообразной), например в случае синергизма, повышения эффективности препаратов, а в других – неоправданной и проблематичной (в случае появления нежелательных эффектов, повышения стоимости лечения, снижения приверженности пациентов к лечению) [10, 18]. В случае оправданной, полезной полипрагмазии должны быть приведены серьезные доказательства рациональности сочетаний ЛП, использование которых приводит к улучшению качества жизни пациентов и ее продолжительности. В то же время ЛП при одновременном применении должны обладать приемлемым профилем безопасности: например, доказана эффективность и относительная безопасность комбинированной терапии

при артериальной гипертензии [19], муковисцидозе³, эрадикации *Helicobacter pylori* [20]. Основанием для назначения нескольких лекарственных средств даже при отсутствии доказательств, основанных на данных специальной литературы или практического опыта, может быть желание пациента (законных представителей), но в этих случаях необходимо тщательно документировать подобные основания [10]. Существует мнение, что в недалеком будущем для оптимального назначения ЛП врач вынужден будет выходить за рамки доказательных алгоритмов для диалога с информированным пациентом [21].

Чтобы оценить уместность полипрагмазии, применяют различные стратегии, принятые в основном для пожилых пациентов и использующие различные индикаторы: в США – критерии Бирса, в Европейском союзе – критерии STOPP/START (Screening Tool of Older Person's potentially inappropriate Prescriptions / Screening Tool Alert doctors to the Right Treatment) и EU(7)-PIM list (European list of potentially inappropriate medications for older people), во Франции – French consensus panel list и др. [22, 23]. В нашей стране не существует утвержденных методик оценки уместности полипрагмазии, но есть опыт успешного применения, например, критериев Бирса⁴ и критериев STOPP/START⁵ для повышения качества терапии у пожилых пациентов. В педиатрии подобные критерии практически не используются.

Таким образом, на сегодняшний день проблемы, к которым приводит полипрагмазия, признаны и широко обсуждаются в медицинском сообществе. Одновременно идет и активный поиск инструментов, позволяющих снизить частоту и риски нерационального множественного комбинирования ЛП, в том числе в педиатрической практике.

Цель работы – на примере клинического случая показать необходимость контроля в педиатрической практике совместного применения препаратов, в том числе с использованием лабораторного мониторинга фармакокинетических показателей.

³ Кистозный фиброз (муковисцидоз): Клинические рекомендации Союза педиатров России, Ассоциации медицинских генетиков, Российского респираторного общества, Российского трансплантологического общества, Ассоциации детских врачей Московской области. М.; 2021.

⁴ Данилина КС, Головина ОВ, Сычев ДА. Опыт применения критериев Бирса в медицинской организации. В кн.: Сычев ДА, ред. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. Учебное пособие для врачей. М.; 2018. С. 125–32.

⁵ Данилина КС, Сычев ДА, Головина ОВ, Ильина ЕС. Частота назначения потенциально не рекомендованных по критериям STOPP/START лекарственных препаратов пожилым пациентам терапевтических отделений стационаров: результаты фармакоэпидемиологического исследования. В кн.: Сычев ДА, ред. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. Учебное пособие для врачей. М.; 2018. С. 154–7.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ сведений из архивной медицинской документации ребенка, получавшего стационарную медицинскую помощь в Российской детской клинической больнице (далее – РДКБ) в период с мая по июль 2018 г.

Клинический случай

Девочка N., 11 лет, с направительным диагнозом «хронический гломерулонефрит, вторичный на фоне геморрагического васкулита», в мае 2018 г. в плановом порядке была направлена в отделение нефрологии РДКБ для обследования и лечения.

Основные **жалобы при поступлении** на отечность в области лица, стоп, сухой кашель.

Из анамнеза жизни: девочка родилась на 39-й неделе беременности от третьих своевременных родов путем кесарева сечения. Беременность протекала на фоне сифилитической инфекции, фетоплацентарной недостаточности. Масса тела при рождении 2723 г, длина тела 48 см. Оценка по шкале Апгар 7 из 10 баллов. Закричала сразу. К груди приложена на первые сутки. Росла и развивалась нормально. В семье был контакт с больной туберкулезом матерью (мать умерла от туберкулеза в 2015 г.). Ребенок был госпитализирован в сопровождении законного представителя. Данных об отце нет. Наследственность: неизвестна.

Профилактические прививки проведены по возрасту, против кори привита дважды.

Аллергический анамнез не отягощен. Анализы крови: гепатиты В, С, ВИЧ, сифилис – отрицательные от 22.05.2018. Рентген грудной клетки 03.04.2018 и 21.05.2018 – без патологии. Заключение фтизиатра от 04.04.2018: данных за локальный туберкулез нет.

Из анамнеза болезни: с 10.06.2014 по 12.06.2015 проходила лечение в детском туберкулезном отделении с диагнозом «первичный туберкулезный комплекс слева в фазе инфильтрации». С 30.07.2015 по 29.10.2015 – лечение в противотуберкулезном санатории, где при обследовании были выявлены изменения в анализах мочи в виде протеинурии, гематурии. Для дальнейшего обследования ребенок был переведен в отделение терапии туберкулеза легких для детей с целью исключения туберкулеза почек. Данных за туберкулез почек не получено. Поставлен диагноз «нефротический синдром на фоне геморрагического васкулита, хронического гломерулонефрита вторичного».

В марте 2016 г. находилась на стационарном лечении в отделении нефрологии с диагнозом «инфекция мочевыводящих путей на фоне дисметаболической нефропатии. Реконвалесцент по острому нефротическому синдрому». После выписки наблюдалась у нефролога нерегулярно. С 07.03.2018 по 29.03.2018 госпитализирована в детскую районную больницу по месту жительства с диагнозом «геморрагический васкулит, кожно-суставно-абдоминальная форма, активность 3 ст., течение рецидивирующее с почечным синдромом». В анализах мочи протеинурия, гематурия, лейкоцитурия. Получала дипиридамол, пентоксифиллин.

Повторная госпитализация – в апреле 2018 г. с диагнозом «хронический гломерулонефрит вторичный на фоне геморрагического васкулита». У ребенка отмечался нефротический синдром с отеками, гипопроteinемией, гипоальбуминемией, гиперхолестеринемией. С 02.04.2018 была начата терапия преднизолоном в дозе 2 мг/кг/сут (55 мг/сут). В связи с нарастанием веса и протеинурии была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 500 мг (11.04.2018, 13.04.2018). Далее к терапии добавлен циклоспорин 100 мг/сут, доза преднизолона снижена до 42,2 мг/сут. Получала эналаприл, дипиридамол, пентоксифиллин, омега-3, урсодезоксихолевую кислоту, спиронолактон.

Объективные данные на момент поступления: рост ребенка 135 см, вес 32,2 кг. Частота дыхательных движений 20 в минуту, частота сердечных сокращений 88 ударов в минуту, артериальное давление 125/85 мм рт. ст. Состояние ребенка: тяжелое по заболеванию. Самочувствие: относительно удовлетворительное. Телосложение: нормостеническое. Подкожно-жировой слой: избыточный, медикаментозный синдром Кушинга. Кожные покровы: бледные, на голенях, стопах – «старые» экхимозы, петехии. Экхимозы в местах венепункций. Отмечается пастозность век, стоп. Видимые слизистые: чистые, влажные. Лимфатические узлы не увеличены. Движения в суставах в полном объеме, безболезненные. Зев чистый, миндалины не увеличены, патологических наложений нет, легкая гиперемия дужек.

Дыхание через нос свободное, отделяемое из носовых ходов отсутствует. Аускультативно – дыхание проводится во все отделы, жесткое, рассеянные сухие и в небольшом количестве разнокалиберные влажные хрипы. Перкуторно границы сердца в пределах возрастной нормы. Тоны сердца – ясные, ритмичные, шумы

не выслушиваются. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации во всех отделах, безболезнен. Печень пальпируется у края реберной дуги, эластичная, безболезненная. Селезенка не пальпируется. Стул регулярный, оформленный, без патологических примесей. Область почек визуально не изменена, симптом поколачивания с обеих сторон отрицательный. Диурез адекватный. Недержания мочи нет. Недержания кала нет. Сознание ясное. Менингеальные знаки отсутствуют. Общемозговой симптоматики не выявлено.

Целью госпитализации ребенка в РДКБ было проведение коррекции плана лечения по основному заболеванию в отделении нефрологии. Однако с учетом перенесенного туберкулеза в анамнезе требовалось дополнительное обследование для уточнения активности туберкулезной инфекции. С предварительным диагнозом «обструктивный бронхит, хронический гломерулонефрит на фоне геморрагического васкулита, перенесенный туберкулез в анамнезе» ребенок поступил в инфекционно-боксованное отделение.

Результаты обследования: при поступлении 31.05.2018 в биохимическом анализе крови снижение уровня общего белка – 48,0 г/л, альбумина – 28,2 г/л; мочевины 4,6 ммоль/л, креатинин 38,04 мкмоль/л, повышен уровень общего холестерина до 12,27 ммоль/л, триглицериды 3,49 ммоль/л, билирубин общий 3,3 мкмоль/л, билирубин прямой 0,8 мкмоль/л, непрямой 2,5 мкмоль/л. Активность аланинаминотрансферазы (АлАТ) – 19 МЕ/л, аспартатаминотрансферазы (АсАт) – 24 МЕ/л, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) общей – 362 Е/л, уровни глюкозы – 7,1 ммоль/л, калия – 5 ммоль/л, натрия – 144,8 ммоль/л, кальция – 1,22 ммоль/л.

В общем анализе крови от 31.05.2018: гемоглобин – 136 г/л, эритроциты – $4,31 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $12,4 \times 10^9$ /л, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 26 мм/ч. В общем анализе мочи от 30.05.2018: удельный вес 1022, глюкоза – отрицательно, протеинурия – белок 542 мг/дл, эпителий плоский 2–3 в поле зрения, лейкоциты 4–5 в поле зрения, эритроциты измененные 8–10 в поле зрения, цилиндры гиалиновые 0–1–2 в поле зрения, бактерии – не обнаружены, фибриноген – 4,9 г/л, D-димер – 349 нг/мл.

В крови определяются антитела класса IgM к возбудителю респираторного хламидиоза (*Chlamydia pneumoniae*) в диагностическом титре. Антитела класса IgM, специфичные к *Mycoplasma pneumoniae* – отсутствуют, класса IgA, IgG – отрицательный результат.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) почек от 30.05.2018: почки расположены обычно, левая 93×41(15) мм, правая 95×43(16) мм, контуры ровные, дифференцировка паренхимы сохранена, эхогенность умеренно повышена, васкуляризация прослеживается до капсулы, чашечно-лоханочный комплекс не расширен, стенки уплотнены. УЗИ органов брюшной полости без особенностей.

01.06.2018 выполнена компьютерная томография органов грудной клетки, по данным которой имеются следующие изменения: по задней поверхности нижней доли справа линейные фиброзные и интерстициальные уплотнения, с деформацией легочного рисунка, схожие линейные фиброзные изменения в нижних отделах язычковых сегментов. В латеральных отделах S3 и в S4 язычковых сегментов два мелких очага (неоднородных), с краплениями, без перифокальной реакции и признаков реактивации, ранее выявленные на рентгенограмме, вероятно, очаги Гона. Фокусов паренхиматозной инфильтрации в легких не выявлено. Корни структурны, не расширены, в лимфоузлах средостения петрификаты: в паратрахеальных справа – до 3×7 мм, на уровне трахеобронхиального (бифуркационного) – интенсивное включение, в прикорневых слева и справа – до 2 мм.

01.06.2018 проконсультирована фтизиатром. С учетом наличия локального туберкулеза и лечения основного заболевания глюкокортикостероидами рекомендован прием двух препаратов для лечения туберкулеза на весь период глюкокортикостероидной терапии: рифампицин и левофлоксацин внутривенно.

С момента поступления девочка получала терапию: преднизолон, дипиридамолом, циклоспорин, эналаприл, пентоксифиллин, спиринолактон, бромгексин, омепразол, калия и магния аспарагинат, кальция карбонат+колекальциферол, урсодезоксихолевая кислота, кларитромицин, ингаляции комбинированным бронхорасширяющим препаратом ипратропия бромид+фенотерол, интраназально гидроксиметилхиноксалиндиоксид (диоксидин). После консультации фтизиатра к проводимому лечению были добавлены рифампицин и левофлоксацин.

Время нахождения в стационаре 01.06.2018 у девочки развился эпизод повышения артериального давления до 180/100 мм рт. ст., которое не купировалось приемом гипотензивных препаратов. На этом фоне возникли судороги. Эпизод судорог повторялся трижды. Судороги купированы введением раствора диазепама.

Для дальнейшего наблюдения и лечения ребенок был переведен в ОРИТ, где находился до 04.06.2018. Прием циклоспорина был приостановлен.

В ОРИТ была проведена инфузионно-корригирующая терапия, продолжалась заместительная терапия, антибактериальная терапия в соответствии с рекомендациями фтизиатра, гормональная терапия, добавлена гипотензивная терапия (амлодипин, лозартан), была отменена бронходилатационная и отхаркивающая терапия. Однако количество получаемых препаратов все так же превышало 10 наименований.

В связи с эпизодами судорожного синдрома было проведено дообследование пациентки. 01.06.2018 выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. Заключение: в правой теменной области кортикально-субкортикально визуализируются зоны с высокой интенсивностью сигнала в T2 ВИ и Flair, вероятнее всего, ишемического генеза. Кроме того, в стволе мозга на уровне моста отмечается повышение T2-сигнала — нельзя исключить понтинный миелолиз.

В связи с выявлением при МРТ головного мозга очага ишемии 01.06.2018 был назначен гепарин в дозе 10 МЕ/кг/час внутривенно капельно. В динамике под контролем коагулограммы проводилась коррекция дозы гепарина. 04.06.2018 ребенок был переведен из ОРИТ в инфекционно-боксованное отделение, где была продолжена антибактериальная, симптоматическая терапия. С 05.06.2018 внутривенное введение гепарина заменено подкожным введением.

05.06.2018 исследование мокроты методом ПЦР на респираторные инфекции выявило пневмоцистную инфекцию (ДНК *Pneumocystis jirovecii* (carinii)), по поводу которой была назначена терапия препаратом сульфаметоксазол+триметоприм в течение 14 сут.

05.06.2018 выполнена электроэнцефалография (ЭЭГ), по данным которой диффузная, локальная и генерализованная пик-волновая активность в коре больших полушарий не были выявлены. Очаговые и пароксизмальные формы активности также не регистрировались. На фоне диффузных общемозговых изменений активности ирритативного характера в теменно-затылочных отделах полушарий и изменений тормозного характера в лобных отделах полушарий, в височных отделах конвекса регистрировалась межполушарная асимметрия за счет доминирования полиморфной заостренной дельта-активности справа. Функциональные

нагрузки существенно не изменяли паттерн ЭЭГ. Неврологом диагностирована симптоматическая эпилепсия. Назначена противосудорожная терапия вальпроевой кислотой.

С 09.06.2018 в связи с отрицательной динамикой в виде прогрессирующей гипопропротеинемии (в анализе крови от 08.06.2018 уровень общего белка снизился до 43 г/л, альбумина — до 26,5 г/л; в анализе мочи от 08.06.2018 сохранялась протеинурия — белок 101,4 мг/дл, гематурия — эритроциты измененные — 923 в поле зрения) после консультации нефролога было решено начать пульс-терапию метилпреднизолоном (900 мг/сут через день). А с 14.06.2018 решено вновь вернуться к приему циклоспорина в дозе 100 мг/сут, с 15.06.2018 — 150 мг/сут с параллельным осуществлением терапевтического лекарственного мониторинга, то есть под контролем концентрации препарата в плазме крови. С 19.06.2018 снижена доза рифампицина до 300 мг/сут (2 табл. по 150 мг 1 раз/сут). 21.06.2018 суточная доза циклоспорина увеличена до 200 мг/сут, а затем с 26.06.2018 прекращено применение рифампицина в связи со значительным снижением концентрации циклоспорина в плазме крови. Схема применения рифампицина и циклоспорина представлена в таблице 1, динамика концентрации циклоспорина в плазме крови пациентки — на рисунке 1.

С учетом дополнительных данных обследования и клинической картины диагноз был дополнен: «нефротический синдром. Клинически излеченный первичный туберкулезный комплекс с исходом в петрификат, кальцинат слева. Пневмоцистная инфекция (от 05.06.2018). Симптоматическая эпилепсия. Полинейропатический синдром токсического генеза. Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря».

Результаты лабораторных исследований на фоне лечения. Общий анализ крови от 03.07.2018: гемоглобин — 121 г/л, эритроциты — $4,21 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $13,2 \times 10^9/л$, СОЭ 26 мм/ч. Общий анализ мочи от 03.07.2018: удельный вес 1009, глюкоза — не обнаружено, белок 63,9 мг/дл, эпителий плоский не обнаружен, лейкоциты до 3 в поле зрения, эритроциты 74 в поле зрения. Биохимический анализ крови от 02.07.2018: уровень общего белка несколько повысился — 49 г/л, уровень альбуминов повысился до 30 г/л, мочевины — 2,7 ммоль/л, креатинин — 41,71 мкмоль/л, билирубин общий — 3,90 мкмоль/л, прямой — 0,1 мкмоль/л, не прямой — 3,8 мкмоль/л. АлАТ — 16 МЕ/л, АсАт — 22 МЕ/л,

Таблица 1. Схема терапии рифампицином и циклоспорином у пациентки N.**Table 1.** Treatment regimen with rifampicin and cyclosporine in patient N.

Период применения препарата <i>Dosing period</i>	Название препарата <i>Product name</i>	Доза <i>Dosage</i>
01.06.2018–18.06.2018	Рифампицин <i>Rifampicin</i>	450 мг 1 раз/сут внутривенно капельно <i>450 mg 1 time/day by intravenous infusion</i>
14.06.2018–15.06.2018	Циклоспорин <i>Cyclosporine</i>	50 мг 2 раза/сут <i>50 mg 2 times/day</i>
15.06.2018–20.06.2018	Циклоспорин <i>Cyclosporine</i>	75 мг 2 раза/сут <i>75 mg 2 times/day</i>
19.06.2018–25.06.2018	Рифампицин <i>Rifampicin</i>	300 мг 1 раз/сут <i>300 mg 1 time/day</i>
21.06.2018–07.07.2018	Циклоспорин <i>Cyclosporine</i>	100 мг 2 раза/сут <i>100 mg 2 times/day</i>

уровень глюкозы в крови – 4,1 ммоль/л, уровень холестерина снизился до 9,61 ммоль/л.

07.07.2018 пациентка была выписана из стационара с подробными рекомендациями по продолжению медикаментозной терапии.

Обсуждение

В рассматриваемом случае уже с первых дней нахождения в стационаре ребенок получал ежедневно более 13 наименований ЛП. Часть из них была назначена в связи с основной

почечной патологией (гормональная, иммуносупрессивная, диуретическая терапия, средства, улучшающие почечный кровоток), часть была назначена в связи с обструктивным бронхитом (антибактериальная, бронходилатационная терапия, муколитическая терапия), а часть – для коррекции минерального обмена и предотвращения возможных нежелательных эффектов основной терапии. Далее была добавлена терапия противотуберкулезными средствами. При проведенной

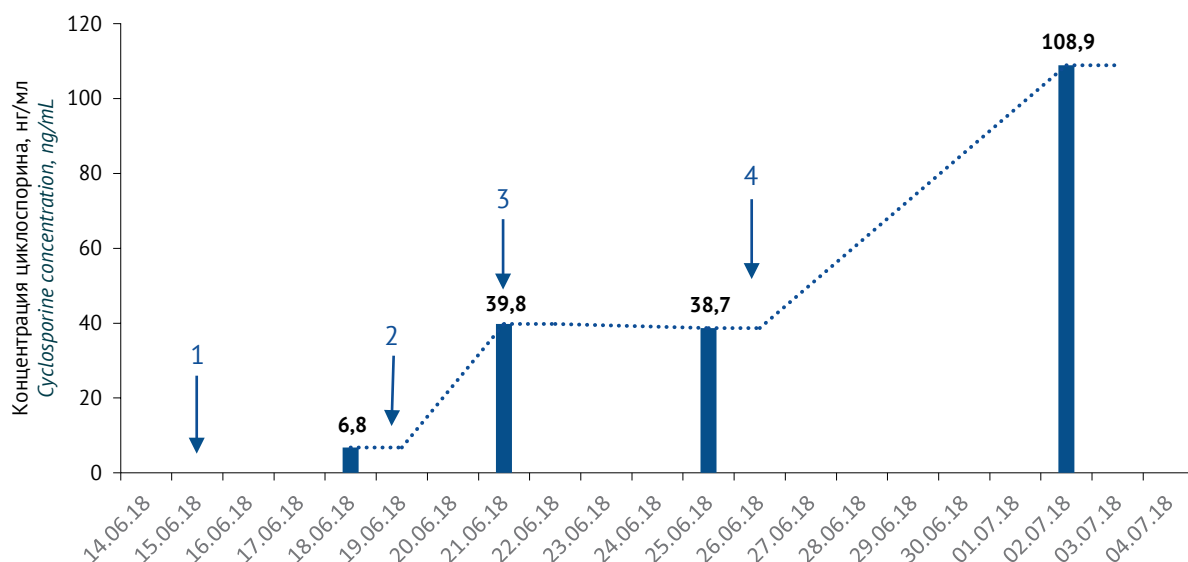


Рис. 1. Динамика концентрации циклоспорина в плазме крови у пациентки N. Ключевые события в процессе терапии: 1 – повышение дозы циклоспорина (15.06.2018); 2 – снижение дозы рифампицина (19.06.2018); 3 – повышение дозы циклоспорина (21.06.2018); 4 – отмена рифампицина (26.06.2018)

Fig. 1. Time course of plasma cyclosporine concentrations in patient N. Key events during therapy: 1–increase of the cyclosporine dose (15.06.2018); 2–decrease of the rifampicin dose (19.06.2018); 3–increase of the cyclosporine dose (21.06.2018); 4–discontinuation of rifampicin (26.06.2018)

нами прицельной оценке возможных межлекарственных взаимодействий назначенных препаратов (была использована информация, имеющаяся в инструкциях по медицинскому применению (ИМП) препаратов, а также имеющиеся в открытом доступе ресурсы, в частности Drug Interactions Checker⁶) выделены потенциально значимые взаимодействия, которые могли повлиять на результат лечения, прежде всего вызвать осложнение течения основного заболевания – нефротического синдрома. К значимым взаимодействиями могли привести совместно назначаемые пары препаратов: циклоспорин и рифампицин, циклоспорин и эналаприл, циклоспорин и спиронолактон. То есть все небезопасные комбинации включали циклоспорин.

Основными нежелательными реакциями при применении циклоспорина, согласно сведениям ИМП, являются нарушение функции почек, тремор, гирсутизм, повышение артериального давления, диарея, анорексия, тошнота, рвота⁷. Многие побочные эффекты дозозависимы и обратимы при уменьшении дозы. Циклоспорин следует с осторожностью применять с калийсберегающими препаратами, включая ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и калийсберегающие диуретики, так как возможно развитие выраженной гиперкалиемии. В представленном клиническом случае ожидаемым результатом взаимодействия циклоспорина с эналаприлом и спиронолактоном стало некоторое повышение уровня калия в крови у ребенка (до 4,8–5,0 ммоль/л при норме 3,4–4,5 ммоль/л), которое было успешно скорректировано (ограничение поступления калия, введение раствора глюконата кальция внутривенно).

Кроме того, необходимо учитывать, что ингибитор кальциневрина циклоспорин является иммуносупрессантом с узким терапевтическим индексом. Исследование К. Ishikura и соавт. (2008) показало, что в лечении нефротического синдрома у детей необходимо опираться на целевое значение концентрации циклоспорина в крови [24]. Однако имеющиеся данные в отношении сравнения ответа на лечение нефротического синдрома в условиях различной концентрации циклоспорина в крови ограничены [25–27]. Дозировки и целевые уровни циклоспорина в крови базируются на практике, принятой в трансплантологии [28]. Согласно

клиническим рекомендациям, для лечения стероид-чувствительного нефротического синдрома рекомендовано поддержание целевого уровня концентрации циклоспорина в крови через 12 ч после приема препарата в пределах 60–150 нг/мл (50–125 нмоль/л), что позволяет сохранять ремиссию и предотвращать токсическое действие препарата [29]. Оценка эффективности лечения может быть оценена по снижению протеинурии.

Период отсутствия достижения целевых значений концентрации циклоспорина в плазме крови в рассматриваемом случае у пациентки при проведении курса антибактериальной терапии с участием рифампицина, направленной на лечение туберкулезного процесса (рис. 1), вероятно, является результатом взаимодействия циклоспорина с рифампицином⁸. Циклоспорин в значительной степени подвергается биотрансформации системой цитохрома P450 (изофермент CYP3A4) с образованием примерно 15 метаболитов. Все выявленные метаболиты содержат интактную пептидную структуру неизменного препарата. Некоторые из метаболитов обладают незначительным иммуносупрессивным действием (10% от такового для циклоспорина). Рифампицин вызывает индукцию ферментов системы цитохрома P450, влияет на Р-гликопротеин и вызывает ускорение выведения циклоспорина. Низкая концентрация циклоспорина в плазме крови (с 18.06.2018 по 25.06.2018 – см. рис. 1), несмотря на повышение его дозы, свидетельствует о фармакокинетическом взаимодействии этих двух препаратов.

Согласно информации в ИМП циклоспорина, у пациентов, получающих препарат по показаниям, не связанным с трансплантацией, взаимосвязь концентрации циклоспорина в крови и клинических эффектов не доказана. Однако в представленном клиническом случае достижение целевых значений концентрации циклоспорина после коррекции фармакотерапии сопровождалось положительной динамикой основного заболевания. Отмена рифампицина привела к значимому росту концентрации циклоспорина, а в последующем – и к ожидаемому клиническому эффекту: у пациентки повысился уровень общего белка в крови, уменьшилась протеинурия, гематурия, снизился уровень холестерина в крови.

⁶ Drug Interactions Checker. https://www.drugs.com/drug_interactions.html

⁷ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=29e9f766-993e-4bbf-bb48-b14fe68d9c7a&t=

⁸ Там же.

Заключение

Таким образом, на примере представленного клинического случая показано, что проблема полипрагмазии в педиатрическом стационаре достаточно актуальна. В результате МЛВ циклоспорина и рифампицина на фоне полипрагмазии у ребенка коррекция терапии заняла довольно длительное время – 2 недели, с 16.06.2018 по 02.07.2018, продлевая период госпитализации. Для коррекции терапии был использован терапевтический лекарственный мониторинг циклоспорина, что позволило достичь целевых значений уровня концентрации препарата в крови и положительной динамики лабораторных

данных, касающихся нефротического синдрома. Учитывая то, что циклоспорин является препаратом с узким терапевтическим интервалом, рутинное осуществление терапевтического мониторинга препарата в лечении ребенка с нефротическим синдромом является оправданным, особенно в условиях полипрагмазии.

Выявление потенциально значимых межлекарственных взаимодействий и условий для их реализации особенно у мультиморбидных педиатрических пациентов, своевременная коррекция и персонализированный подход к каждому пациенту с полипрагмазией, на наш взгляд, актуальны для дальнейших исследований.

Литература / References

- Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995–2010. *BMC Med.* 2015;13:74. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0322-7>
- Грацианская АН, Костылева МН, Постников СС, Белоусов ЮБ. Опыт «off-label» назначений в педиатрическом стационаре. *Лечебное дело.* 2014;(2):4–6. [Gratsianskaya AN, Kostyleva MN, Postnikov SS, Belousov YuB. Experience of using “off-label” in a pediatric hospital. *Lechebnoe delo = General Medicine.* 2014;(2):4–6 (In Russ.)]
- Pazan F, Wehling M. Polypharmacy in older adults: a narrative review of definitions, epidemiology and consequences. *Eur Geriatr Med.* 2021;12(3):443–52. <https://doi.org/10.1007/s41999-021-00479-3>
- Khezrian M, McNeil CJ, Murray AD, Myint PK. An overview of prevalence, determinants and health outcomes of polypharmacy. *Ther Adv Drug Saf.* 2020;11:2042098620933741. <https://doi.org/10.1177/2042098620933741>
- Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr.* 2017;17(1):230. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0621-2>
- Лазарева НБ, Ших ЕВ, Реброва ЕВ, Рязанова АЮ. Полипрагмазия в педиатрической практике: современные реалии. *Вопросы современной педиатрии.* 2019;18(3):212–8. [Lazareva NB, Shikh EV, Rebrova EV, Ryazanova AYU. Polypharmacy in pediatrics: modern conditions. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics.* 2019;18(3):212–8 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i3.2039>
- Bakaki PM, Horace A, Dawson N, Winterstein A, Waldron J, Staley J, et al. Defining pediatric polypharmacy: a scoping review. *PLoS One.* 2018;13(11):e0208047. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208047>
- Постников СС, Карманов МЕ, Кувалдина ЕВ, Гаджиева АЗ, Костылева МН, Грацианская АН, Ермилин АЕ. Случай синдрома Кушинга у ребенка 15 лет после длительного эндоназального применения дексаметазона. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2018;6(4):187–90. [Postnikov SS, Karmanov ME, Kuvaldina EV, Gadzhieva AZ, Kostyleva MN, Gratsianskaya AN, Ermilin AE. The case of cushing syndrome in a child of 15 years after prolonged endonasal use of dexamethasone. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2018;6(4):187–90 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-4-187-190>
- Gnjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, Naganathan V, Waite L, Seibel MJ, et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2012;65(9):989–95. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.02.018>
- Duerden M, Avery T, Payne R. *Polypharmacy and Medicines Optimisation: Making It Safe and Sound.* London, UK: Kings fund; 2013.
- Mizokami F, Koide Y, Noro T, Furuta K. Polypharmacy with common diseases in hospitalized elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2012;10(2):123–8. <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2012.02.003>
- Dai D, Feinstein JA, Morrison W, Zuppa AF, Feudtner C. Epidemiology of polypharmacy and potential drug-drug interactions among pediatric patients in ICUs of U.S. children's hospitals. *Pediatr Crit Care Med.* 2016;17(5):e218–28. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000684>
- Feudtner C, Dai D, Hexem KR, Luan X, Metjian TA. Prevalence of polypharmacy exposure among hospitalized children in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012;166(1):9–16. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2011.161>
- Cadieux RJ. Drug interactions in the elderly. How multiple drug use increases risk exponentially. *Postgrad Med.* 1989;86(8):179–86. <https://doi.org/10.1080/00325481.1989.11704506>
- Григорьев КИ, Харитонов ЛА. К вопросу об эффективности и безопасности назначения

- фармакологических средств в педиатрической практике. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;(1):5–13. [Grigoriev KI, Kharitonova LA. On the issue of efficacy and safety of prescription of pharmacological agents in pediatric practice. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(1):5–13 (In Russ.)] <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-197-1-5-13>
16. Janković SM, Pejić AV, Milosavljević MN, Opančina VD, Pešić NV, Nedeljković TT, Babić GM. Risk factors for potential drug-drug interactions in intensive care unit patients. *J Crit Care*. 2018;43:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.jcrrc.2017.08.021>
 17. Feinstein J, Dai D, Zhong W, Freedman J, Feudtner C. Potential drug-drug interactions in infant, child, and adolescent patients in children's hospitals. *Pediatrics*. 2015;135(1):e99–108. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-2015>
 18. Cadogan CA, Ryan C, Hughes CM. Appropriate polypharmacy and medicine safety: when many is not too many. *Drug Saf*. 2016;39(2):109–16. <https://doi.org/10.1007/s40264-015-0378-5>
 19. Кобалава ЖД, Конради АО, Недогода СВ, Шляхто ЕВ, Арутюнов ГП, Баранова ЕИ и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
 20. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Царьков ПВ, Королев МП, Андреев ДН, Баранская ЕК и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(1):49–70. [Ivashkin VT, Maev IV, Tsar'kov PV, Korolev MP, Andreev DN, Baranskaya EK, et al. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer in Adults (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(1):49–70 (In Russ.)] <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70>
 21. Maxwell SRJ, Webb DJ. Improving medication safety: focus on prescribers and systems. *Lancet*. 2019;394(10195):283–5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31526-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31526-0)
 22. Павличенко СН, Леонова МВ, Упницкий АА. Особенности фармакотерапии у пожилых пациентов с мультиморбидностью: критерии Бирса. *Лечебное дело*. 2017;(2):18–26. [Pavlichenko SN, Leonova MV, Upnitskiy AA. Pharmacotherapy in elderly patients with multimorbidity: Beers criteria. *Lechebnoe delo = General Medicine*. 2017;(2):18–26 (In Russ.)]
 23. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2015;44(2):213–8. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu145>
 24. Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, et al. Two-year follow-up of a prospective clinical trial of cyclosporine for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(10):1576–83. <https://doi.org/10.2215/CJN.00110112>
 25. Saito T, Iwano M, Matsumoto K, Mitarai T, Yokoyama H, Yorioka N, et al. Significance of combined cyclosporine-prednisolone therapy and cyclosporine blood concentration monitoring for idiopathic membranous nephropathy with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled multicenter trial. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18(5):784–94. <https://doi.org/10.1007/s10157-013-0925-2>
 26. Djabarouti S, Mora P, Lahouati M, Gigan M, d'Houdain N, Sourisseau B, et al. Intérêt des dosages pharmacologiques d'immunosuppresseurs et immunomodulateurs dans la prise en charge des maladies autoimmunes. *Rev Med Interne*. 2022;43(7):412–8. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2022.03.343>
 27. Gregory MJ, Smoyer WE, Sedman A, Kershaw DB, Valentini RP, Johnson K, Bunchman TE. Long-term cyclosporine therapy for pediatric nephrotic syndrome: a clinical and histologic analysis. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7(4):543–9. <https://doi.org/10.1681/ASN.V74543>
 28. Srinivas NR. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine and area under the curve prediction using a single time point strategy: appraisal using peak concentration data. *BioPharm Drug Dispos*. 2015;36(9):575–86. <https://doi.org/10.1002/bdd.1967>
 29. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int*. 2021;100(4S):S1–S276. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05>

Вклад авторов. М.Н. Костылева – идея исследования, обобщение и интерпретация результатов, написание текста рукописи, формулировка выводов, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; А.Б. Строк – сбор и анализ данных литературы, обсуждение и интерпретация результатов, написание отдельных разделов; С.С. Постников – участие в разработке концепции исследования, сбор и систематизация данных литературы, обсуждение и интерпретация результатов, написание и редактирование текста, формулировка выводов; А.Н. Грацианская – анализ, обобщение результатов, написание и доработка рукописи, редактирование текста; А.Е. Ермилин – сбор и анализ данных литературы.

Согласие пациентов. Получено подписанное информированное согласие законного представителя пациента на обработку персональных данных, включая сбор, накопление, хранение, обновление, изменение, использование, передачу по сетям связи, в том числе на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. С.С. Постников является членом редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Authors' contributions. Maria N. Kostyleva—elaboration of the study idea, consolidation and interpretation of the results, writing of the text of the manuscript, formulation of conclusions, approval of the final version of the manuscript; Alina B. Strok—collection and analysis of literature data, discussion and interpretation of the results, writing of several sections of the article; Sergey S. Postnikov—participation in the elaboration of the study concept, collection and systematisation of literature data, discussion and interpretation of the results, writing and editing of the text, formulation of conclusions. Anna N. Gratsianskaya—analysis and consolidation of literature data, writing and finalisation of the manuscript, editing of the text. Alexey E. Ermilin—collection and analysis of literature data.

Informed consent. The patient's legal representative has signed the informed consent for the processing of personal data, including collection, accumulation, storage, updating, modification, use, and transmission over communication networks, and for the publication of anonymised personal medical information.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Conflict of interest. Sergey S. Postnikov is a member of the Editorial Board of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Костылева Мария Николаевна, канд. мед. наук.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7656-1539>
mkostyleva@mail.ru

Строк Алина Борисовна, канд. мед. наук.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5769-0450>
strok_ab@pfur.ru

Постников Сергей Сергеевич, д-р мед. наук, профессор.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8468-6959>
salmova@mail.ru

Грацианская Анна Николаевна, канд. мед. наук.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0876-8973>
annagrats@rambler.ru

Ермилин Алексей Евгеньевич.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9026-2255>
elixin@list.ru

Статья поступила 17.03.2022
После доработки 20.06.2022
Принята к печати 30.08.2022

Maria N. Kostyleva, Cand. Sci. (Med.).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7656-1539>
mkostyleva@mail.ru

Alina B. Strok, Cand. Sci. (Med.).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5769-0450>
strok_ab@pfur.ru

Sergey S. Postnikov, Dr. Sci. (Med.), Professor.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8468-6959>
salmova@mail.ru

Anna N. Gratsianskaya, Cand. Sci. (Med.).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0876-8973>
annagrats@rambler.ru

Alexey E. Ermilin.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9026-2255>
elixin@list.ru

Article was received 17 March 2022
Revised 20 June 2022
Accepted for publication 30 August 2022