

УДК 615.065:615.033.1:615.036.8
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-139-150>

Клиническое наблюдение | Clinical observation



Опыт использования терапевтического лекарственного мониторинга для контроля безопасности назначения ванкомицина у пациентов с сепсисом в условиях реанимационных отделений

А.Б. Прокофьев¹, С.А. Белков^{1,2}, Р.Е. Казаков^{1,✉}, Н.Г. Бердникова², Т.А. Родина¹, Е.С. Мельников¹,
А.А. Данько², Н.Е. Воронова², Р.З. Вафина², А.В. Завтонец², Д.В. Цыганко², Е.Ю. Демченкова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы
«Городская клиническая больница имени И.В. Давыдовского
Департамента здравоохранения города Москвы»,
ул. Яузская, д. 11, Москва, 109240, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Казаков Руслан Евгеньевич kazakov@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

Ванкомицин назначают пациентам в тяжелом состоянии при терапии инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами, однако при превышении терапевтической концентрации препарата в плазме крови он может оказывать нефротоксическое действие.

Цель работы: продемонстрировать возможность использования терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) для снижения риска развития нефропатии у пациентов с сепсисом в условиях реанимационных отделений.

Материалы и методы: проведен ретроспективный анализ 4 клинических случаев пациентов с сепсисом, находившихся в реанимационных отделениях ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского» в 2021 г., которым был назначен ванкомицин. Количественное определение ванкомицина в плазме крови пациентов при проведении ТЛМ было выполнено методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием.

Результаты: на примере 4 клинических случаев пациентов с сепсисом показано, что при назначении ванкомицина в дозе, адекватной для конкретного случая, концентрация препарата в плазме крови может выходить за пределы терапевтического диапазона. В одном случае при развитии острого повреждения почек у пациента на фоне сепсиса проведение ТЛМ концентрации ванкомицина позволило предотвратить прогрессирование нарушений функции почек у пациента, в 3 случаях – проконтролировать достижение терапевтической концентрации препарата либо провести своевременную коррекцию дозы препарата для ее достижения.

Выводы: своевременная коррекция дозы ванкомицина путем проведения ТЛМ концентрации препарата в плазме крови позволяет достигать высокого антимикробного эффекта у пациентов с сепсисом, минимизировать нефротоксическое действие препарата. Исследования целесообразности применения ТЛМ как инструмента персонализации при лечении пациентов в тяжелом состоянии будут продолжены.

Ключевые слова: ванкомицин; клинический случай; токсическая нефропатия; сепсис; терапевтический лекарственный мониторинг

Для цитирования: Прокофьев А.Б., Белков С.А., Казаков Р.Е., Бердникова Н.Г., Родина Т.А., Мельников Е.С., Данько А.А., Воронова Н.Е., Вафина Р.З., Завтоньев А.В., Цыганко Д.В., Демченкова Е.Ю. Опыт использования терапевтического лекарственного мониторинга для контроля безопасности назначения ванкомицина у пациентов с сепсисом в условиях реанимационных отделений. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(2):139–150. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-139-150>

Experience of Using Therapeutic Drug Monitoring to Control the Safety of Vancomycin in Intensive Care Unit Patients with Sepsis

A.B. Prokofiev¹, S.A. Belkov^{1,2}, R.E. Kazakov^{1,✉}, N.G. Berdnikova², T.A. Rodina¹, E.S. Melnikov¹, A.A. Danko², N.E. Voronova², R.Z. Vafina², A.V. Zavtoniev², D.V. Tsyganko², E.Yu. Demchenkova¹

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

² I.V. Davydovsky City Clinical Hospital, 11 Yauzskaya St., Moscow 109240, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Ruslan E. Kazakov** kazakov@expmed.ru

ABSTRACT

Vancomycin is prescribed to patients in serious condition with infections caused by Gram-positive microorganisms; however, if the therapeutic plasma concentration of the medicinal product is exceeded, it can have a nephrotoxic effect.

The aim of the study was to demonstrate the possibility of using therapeutic drug monitoring (TDM) to reduce the risk of developing nephropathy in intensive care unit patients with sepsis.

Materials and methods: the study comprised a retrospective analysis of four clinical cases of patients with sepsis admitted to intensive care units of I.V. Davydovsky City Clinical Hospital in 2021 and treated with vancomycin. TDM of vancomycin plasma levels was performed by reverse-phase high-performance liquid chromatography with mass spectrometric detection.

Results: using the four cases of septic patients, the study demonstrated that vancomycin at adequate case-specific doses may result in plasma concentrations beyond the therapeutic range. TDM of vancomycin concentrations helped to prevent further deterioration of renal dysfunction in one septic patient having developed acute kidney injury and to control the achievement of therapeutic vancomycin concentrations or timely adjust the dose to that effect in the other three cases.

Conclusions: a timely correction of vancomycin dosing with plasma TDM allows for achieving high antimicrobial efficacy in patients with sepsis and minimising the nephrotoxic effect of the medicinal product. Studies of the feasibility of using TDM as a treatment personalisation tool for patients in serious condition will continue in the future.

Key words: vancomycin; clinical case; toxic nephropathy; sepsis; therapeutic drug monitoring

For citation: Prokofiev A.B., Belkov S.A., Kazakov R.E., Berdnikova N.G., Rodina T.A., Melnikov E.S., Danko A.A., Voronova N.E., Vafina R.Z., Zavtoniev A.V., Tsyganko D.V., Demchenkova E.Yu. Experience of using therapeutic drug monitoring to control the safety of vancomycin in intensive care unit patients with sepsis. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(2):139–150. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-139-150>

Введение

Ванкомицин является гликопептидным антибиотиком, активным в отношении грамположительных бактерий, в том числе метициллинрезистентного *Staphylococcus aureus* (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA). Препарат выводится из организма практически полностью через почки, и серьезной нежелательной реакцией, связанной с его применением, является нарушение функции почек¹, в большинстве случаев имеющее обратимый характер. Степень нарушения, как правило, определяется по изменению уровня креатинина в плазме крови или клиренса креатинина в сравнении с их исходными значениями или по снижению диуреза [1]. При изучении потенциальных механизмов нефротоксичности ванкомицина было показано, что препарат способен влиять на митохондриальные процессы, а также вызывает состояние окислительного стресса в клетках проксимальных канальцев и их дозозависимую пролиферацию [2, 3].

Клиническую значимость нефротоксичности ванкомицина сложно оценить из-за различий в подходах к диагностике ванкомицин-ассоциированной нефропатии, отсутствия четких критериев нормализации функции почек, ограниченных данных о клинических исходах пациентов при наличии такого осложнения. Изучению особенностей нефротоксического действия ванкомицина посвящены несколько метаанализов. Так, в метаанализе 15 исследований было показано, что при концентрации ванкомицина в плазме крови ≥ 15 мг/л нефротоксичность проявлялась в среднем через 4–17 сут после начала терапии. При этом частота нарушений функции почек при применении ванкомицина у пациентов в отделениях интенсивной терапии варьировалась в широком диапазоне (от 5 до 43%) с дальнейшим восстановлением функции почек у 44–75% пациентов в течение 1 нед. после отмены препарата [1, 4]. Было отмечено, что скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов, которым не проводился мониторинг концентраций ванкомицина в плазме крови, была значительно ниже, чем при его проведении, и, следовательно, у таких пациентов риск нарушения функции почек был выше (отношение рисков (OR) 0,25, уровень статистической значимости $p < 0,05$) [5].

Риск ванкомицин-ассоциированного нарушения функции почек повышается при высоком уровне препарата в плазме крови (>20 мг/л),

применении его в высокой дозе (>4 г/сут), длительной терапии (>7 сут), сопутствующей терапии другими нефротоксичными препаратами [6, 7], ожирении и вазопрессорной поддержке [7]. У пациентов без предрасполагающих факторов ванкомицин редко оказывал нефротоксическое действие [8].

Как правило, после отмены ванкомицина функция почек восстанавливается [8], однако при остром повреждении почек (ОПП), развившемся в период применения препарата, прогноз может быть неблагоприятным. Результаты исследований свидетельствуют о том, что пациенты с диагностированным повреждением почек на фоне терапии ванкомицином дольше остаются в стационаре, чаще нуждаются в лечении дополнительными препаратами, в том числе антибиотиками, а также в диализе, у них отмечена более высокая летальность, чем у пациентов, у которых не наблюдалось ОПП [9, 10].

Консенсусным руководством по применению ванкомицина Американского общества по инфекционным болезням (Infectious Diseases Society of America), Американского общества фармацевтов систем здравоохранения (American Society of Health-System Pharmacists) и Обществом фармацевтов-инфекционистов (Society of Infectious Diseases Pharmacists) при терапии осложненных инфекций, вызванных *S. aureus* у взрослых, рекомендовано дозировать препарат таким образом, чтобы его концентрация в плазме крови составляла не менее 15–20 мг/л [11]. Достижение такой целевой концентрации ванкомицина определяет эффективность препарата у пациентов с инфекциями, вызванными MRSA [11, 12]. Недостаточная концентрация препарата в плазме крови может стать причиной неэффективности целевой терапии ванкомицином, появления бактериальной резистентности, повышения уровня летальности вследствие генерализации инфекционного процесса [13]. Дальнейшее повышение концентрации ассоциировано с более высокой вероятностью нарушения функции почек [12, 14, 15].

Мониторинг эффективности терапии было предложено проводить путем определения отношения площади под фармакокинетической кривой ванкомицина (AUC) к минимальной подавляющей концентрации (МПК) для чувствительных к препарату микроорганизмов. В 2009 г. Консенсусное руководство по применению ванкомицина включало рекомендацию о том,

¹ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

что целевым отношением $AUC/MПК$ является ≥ 400 , оно должно быть достижимо у пациентов с минимальными концентрациями препарата в плазме крови 15–20 мг/л при условии, что МПК для инфекционного патогена составляет ≤ 1 мг/л [11, 12, 14–16]. Однако целевого значения $AUC/MПК \geq 400$ трудно достичь путем дозирования у пациентов с нормальной функцией почек, если $MПК \geq 2$ мг/л, так как в этом случае риск развития нефропатии превышает эффективность антибактериальной терапии [17]. В 2020 г. Консенсусное руководство по применению ванкомицина [11] было пересмотрено на основании результатов проведенного исследования, свидетельствующих об увеличении рисков ванкомицин-индуцированной нефротоксичности при концентрации препарата в плазме крови 15–20 мг/л без повышения эффективности лечения серьезных инфекций, вызванных MRSA. Для достижения максимальной клинической эффективности и минимизации риска нарушения функции почек было предложено поддерживать отношение $AUC/MПК$ в пределах 400–600 [18].

Помимо неблагоприятного влияния на почки в отношении ванкомицина также следует учитывать: узкий терапевтический

диапазон, медленную бактерицидную активность, а также необходимость контроля сопутствующей терапии нефротоксичными препаратами [19, 20]. Но, несмотря на то что показана эффективность терапии инфекций, вызванных MRSA, рядом препаратов (даптомицин, линезолид, цефтаролин, телаванцин) [21, 22] без необходимости коррекции режима дозирования у пациентов с почечной недостаточностью, экономическая составляющая по-прежнему делает ванкомицин незаменимым в реальной клинической практике.

Для достижения целевых фармакокинетических и фармакодинамических параметров ванкомицина и, соответственно, для повышения клинической эффективности этого препарата и снижения риска нефротоксичности применяют терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) [23].

В реанимационных отделениях ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского» ванкомицин назначается довольно часто — проведенный анализ медицинской документации (архивного материала) показал, что этот препарат использовали при лечении 747 (13%) из 5785 пациентов, госпитализированных в 2020 г. (табл. 1). Наиболее

Таблица 1. Частота назначения ванкомицина пациентам реанимационных отделений ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского» в 2020 г.

Table 1. Frequency of vancomycin prescribing to patients admitted to the intensive care units of I.V. Davydovsky City Clinical Hospital in 2020

Реанимационные отделения <i>Intensive care units</i>	Всего пациентов, чел. <i>Total patients, pers.</i>	Из них пациентов, получавших ванкомицин <i>Of these, patients treated with vancomycin</i>	
		чел. / pers.	%
Реанимационное отделение для больных хирургического профиля <i>Intensive care unit for surgical patients</i>	752	158	21
Отделение реанимации и интенсивной терапии для больных терапевтического профиля <i>Intensive care unit for non-surgical patients</i>	272	68	25
Отделение реанимации и интенсивной терапии для больных с коронавирусной инфекцией <i>Intensive care unit for patients with coronavirus infection</i>	238	76	32
Отделение анестезиологии и реанимации кардиохирургического отделения <i>Anaesthesia and intensive care unit of the cardiac surgery department</i>	220	88	40
Палата интенсивной терапии отделения нарушений мозгового кровообращения <i>Intensive care ward of the department of cerebral circulation disorders</i>	1336	120	9
Блок кардиореанимации <i>Cardiac resuscitation unit</i>	2967	237	8
Всего <i>Total</i>	5785	747	13

часто препарат назначали пациентам в реанимационных отделениях кардиохирургического (40% случаев), хирургического (21%), терапевтического (25%) профилей и в реанимационном отделении для пациентов с COVID-19 (32%).

Цель работы – продемонстрировать возможность использования терапевтического лекарственного мониторинга для снижения риска развития нефропатии у пациентов с сепсисом в условиях реанимационных отделений.

Материалы и методы

Выполнен ретроспективный анализ четырех клинических случаев пациентов с сепсисом, находившихся в реанимационных отделениях ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского» в 2021 г., которым был назначен ванкомицин.

В схемах лечения пациентов был использован ванкомицин отечественного производства, порошок для приготовления раствора для инфузий 1 г во флаконе. Содержимое одного флакона растворяли в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида, введение осуществляли внутривенно (в/в) капельно в течение не менее 60 мин. Первоначальную дозу ванкомицина назначали пациентам в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата².

Необходимо отметить, что при сепсисе ванкомицин не используется в качестве монотерапии. В состав комплексной терапии пациентов реанимационных отделений помимо антибиотиков были включены препараты для лечения сопутствующих заболеваний. Однако анализ фармакокинетического профиля ванкомицина показал, что риск клинически значимых межлекарственных взаимодействий

ванкомицина на фоне полипрагмазии является минимальным, и применение у пациентов других лекарственных средств не повлияло на концентрацию ванкомицина в плазме крови.

Количественное определение ванкомицина в плазме крови пациентов при проведении ТЛМ было выполнено методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС, система жидкостной хроматографии Nexera с тройным квадрупольным масс-спектрометром LCMS-8040, Shimadzu, Япония). Для обеспечения правильности и прецизионности определения концентрации ванкомицина использовали эремомицин в качестве внутреннего стандарта. Хроматографическое разделение проводили на колонке Jupiter C18, 50×4,6 мм, 5 мкм, 300 Å (Phenomenex, США) с универсальной предколонкой C18, 4×3,0 мм (Phenomenex, США) при температуре термоста 40 °С. Подвижная фаза: элюент А (0,1% (об.) муравьиная кислота / деионизированная вода) и элюент В (0,1% (об.) муравьиная кислота / ацетонитрил). Режим элюирования градиентный (табл. 2). Объем вводимой пробы – 3 мкл.

Ионизацию проводили методом электро-распыления с регистрацией положительно заряженных ионов. Параметры детектирования в режиме мониторинга множественных реакций подобраны экспериментально (табл. 3).

Пробоподготовку плазмы крови осуществляли путем осаждения белков экспериментально подобранным осадителем – 50% раствором трифторуксусной кислоты (99%, Acros Organics) в воде. Для этого к 400 мкл исследуемой плазмы крови добавляли 10 мкл раствора внутреннего стандарта (раствор эремомицина

Таблица 2. Состав подвижной фазы при хроматографировании (скорость потока 1,0 мл/мин)

Table 2. Mobile phase gradient throughout a chromatographic run at a flow rate of 1.0 mL/min

Время анализа, мин <i>Analysis time, min</i>	Объемная доля элюента В, % <i>Volume fraction of eluent B, %</i>
0,0→0,50	2
0,50→2,00	2→20
2,00→2,10	20→100
2,10→3,50	100
3,50→3,90	100→2
3,90→5,00	2

² <https://grls.rosminzdrav.ru/>

Таблица 3. Параметры детектирования ванкомицина и эремомицина в режиме мониторинга множественных реакций (MRM)

Table 3. Detection parameters for vancomycin and eremomycin in multiple reaction monitoring (MRM) mode

Определяемое вещество <i>Analyte</i>	Ион-предшественник, m/z <i>Precursor ion, m/z</i>	Фрагментный ион, m/z <i>Fragment ion, m/z</i>	Энергия соударений, В <i>Collision energy, V</i>
Ванкомицин <i>Vancomycin</i>	725,70	144,00	-18,0
Эремомицин (внутренний стандарт) <i>Eremomycin (internal standard)</i>	520,00	144,10	-12,0
	520,00	100,00	-25,0

с концентрацией 800 мкг/мл), встряхивали на шейкере типа Vortex в течение 15 с. Добавляли 200 мкл раствора осадителя, встряхивали в течение 1 мин, после чего центрифугировали 15 мин со скоростью 15 000 об/мин. Надосадочную жидкость переносили в вials, которые помещали в автосамплер хроматографа, и проводили хроматографический анализ.

Подтвержденный аналитический диапазон методики составил от 1 до 100 мкг/мл. Валидация методики проведена в соответствии с требованиями управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA)³. Методика позволяет проводить прямое определение количества ванкомицина в плазме крови.

Отбор образцов крови у пациента осуществляли дважды, временной интервал между отборами был обоснован информацией о фармакокинетике ванкомицина [24]. Интервалы дозирования ванкомицина могут быть различными (8, 12 и 24 ч), поэтому для достижения сопоставимости данных процесс забора образцов крови был стандартизирован: первый отбор образцов крови проводили через 1 ч после окончания инфузии (вблизи максимального значения концентрации ванкомицина), второй – через 7 ч. На основании полученных результатов рассчитывали значения AUC/МПК и принимали решение о возможном изменении терапии.

Клинические случаи

Пациентка Л., 58 лет, находилась в реанимационном отделении с диагнозом: остеомиелит и гнойный артрит левого грудинно-ключичного сочленения, осложнившиеся параартикулярной флегмоной, гнойным затеком в субплевральное пространство слева. Кроме того, у пациентки имели место морбидное ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия. Ранее пациентка находилась на стационарном лечении

по поводу COVID-19, двусторонней пневмонии, обусловленной вирусно-бактериальной ассоциацией и осложнившейся эмпиемой плевры.

Ведение пациента осуществлялась в соответствии с актуальными стандартами лечения. В данной публикации мы не приводим весь объем проведенных лечебных мероприятий, поскольку основной задачей было описание ТЛМ ванкомицина. Из раневого отделяемого и крови высеян *S. aureus*, чувствительный к ванкомицину, МПК < 2 мкг/мл. Назначен ванкомицин по 1 г в/в капельно 1 раз/сут под контролем ТЛМ, а также цефепим по 2 г в/в капельно 2 раза/сут СКФ, рассчитанная по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study), составила 28 мл/мин/1,73 м². Через двое суток у пациентки развилась клинико-лабораторная картина вторичного гнойного менингита и сепсиса, было отмечено прогрессирующее снижение СКФ до 13 мл/мин/1,73 м² с дальнейшим развитием анурии, потребовавшим сеанса заместительной почечной терапии. При прогрессировании ОПП, развившегося на фоне сепсиса, концентрация ванкомицина, назначенного в адекватной для данной клинической ситуации дозе (1 г в/в 1 раз/сут), стала заметно нарастать ко 2 сут заболевания, а к 5 сут во второй временной точке взятия образца крови повысилась с 13,8 до 35,1 мкг/мл (табл. 4). Ванкомицин отменен, пациентка переведена на меропенем и рифампицин. Несмотря на проводимый комплекс лечебных мероприятий, пациентка скончалась.

Причину повышения концентрации ванкомицина в плазме крови не всегда возможно определить. ОПП у пациентов в тяжелом состоянии может развиваться как вследствие нефротоксического действия препарата, так и на фоне различных клинических состояний (сепсис, сочетанные травмы, ожоги) и заболеваний (хроническая болезнь почек и др.) [13]. В рассмотренном клиническом случае у пациентки наблюдалось развитие

³ Guidance for industry: Bioanalytical method validation. Washington, DC: FDA, CDER; 2018.

Таблица 4. Динамика концентрации ванкомицина в плазме крови у пациентки Л. при применении ванкомицина в дозе 1 г внутривенно 1 раз/сут

Table 4. Changes in plasma vancomycin concentrations in patient L. receiving intravenous vancomycin once a day at a dose of 1 g

Срок проведения терапевтического лекарственного мониторинга (сутки от начала введения ванкомицина) <i>Days of therapeutic drug monitoring (days from the start of vancomycin administration)</i>	Концентрация ванкомицина, мкг/мл <i>Vancomycin concentration, µg/mL</i>		AUC/МПК <i>AUC/MIC</i>
	через 1 ч <i>after 1 h</i>	через 7 ч <i>after 7 h</i>	
3	33,5	13,8	274
5	114,6	35,1	768

Примечание. AUC – площадь под фармакокинетической кривой ванкомицина; МПК – минимальная подавляющая концентрация препарата.

Note. AUC – area under the concentration – time curve of vancomycin; MIC – minimum inhibitory concentration of the medicinal product.

Таблица 5. Динамика концентрации ванкомицина в плазме крови пациента П. при применении ванкомицина в дозе 1 г 1 раз/сут

Table 5. Changes in plasma vancomycin concentrations in patient P. receiving vancomycin once a day at a dose of 1 g

Срок проведения терапевтического лекарственного мониторинга (сутки от начала введения ванкомицина) <i>Days of therapeutic drug monitoring (days from the start of vancomycin administration)</i>	Концентрация ванкомицина, мкг/мл <i>Vancomycin concentration, µg/mL</i>		AUC/МПК <i>AUC/MIC</i>
	через 1 ч <i>after 1 h</i>	через 7 ч <i>after 7 h</i>	
3	24,3	20,4	441
5	9,4	8,6	195
7	20,2	11,7	337

Примечание. AUC – площадь под фармакокинетической кривой ванкомицина; МПК – минимальная подавляющая концентрация препарата.

Note. AUC – area under the concentration – time curve of vancomycin; MIC – minimum inhibitory concentration of the medicinal product.

ОПП на фоне сепсиса с повышением концентрации препарата в плазме крови. Продолжение лечения ванкомицином могло привести к дальнейшему прогрессированию ОПП, поэтому по результатам ТМЛ препарат был отменен.

Пациент П., 57 лет, находился на стационарном лечении в хирургическом и реанимационном отделениях с диагнозом: цирроз печени, класс С по классификации Чайлда–Пью, осложнившийся синдромом портальной гипертензии, кровотечением из расширенных вен пищевода, тяжелая постгеморрагическая анемия, хроническая алкогольная интоксикация с поливисцеропатией, энцефалопатией, полинейропатией. У пациента на фоне пролежня крестцовой области и острого гнойного пансинуита развился сепсис и септический шок. При проведении микробиологических исследований в разные сроки были высеваны в диагностически значимых титрах: из всех локусов, включая кровь, – *K. pneumoniae* MBL, также в моче определялись

E. faecalis 10⁵ КОЕ/мл, в мокроте и материалах бронхоальвеолярного смыва – *P. mirabilis* 10⁸ КОЕ/мл и *S. pneumoniae* 10⁶ КОЕ/мл. Назначена комбинированная антибиотикотерапия с проведением в дальнейшем коррекции: цефоперазон+сульбактам, тигециклин, линезолид с последующей заменой последнего на ванкомицин. Ванкомицин вводили по 1 г 1 раз/сут в соответствии с клиренсом креатинина, СКФ (расчет по формуле MDRD) – 46 мл/мин/1,73 м². В течение 2 сут (18.02.2021 и 19.02.2021) осуществлялся ТМЛ концентрации препарата в плазме крови (табл. 5).

При проведении ТМЛ на 3 сут концентрация ванкомицина во второй временной точке взятия образца крови (через 7 ч после введения препарата) снизилась незначительно и оставалась в пределах терапевтического диапазона. При следующем проведении ТМЛ, на 5 сут, несмотря на применение препарата по прежней схеме, его концентрация в обеих точках была более чем в 2 раза ниже, чем при первом

определении, и не достигала нижней границы целевого диапазона при сохранении СКФ на прежнем уровне – 48 мл/мин/1,73 м². На основании результатов ТЛМ доза препарата была увеличена до 1 г 2 раза/сут, при этом была достигнута терапевтическая концентрация ванкомицина в крови. Пациент в дальнейшем выписан из стационара.

Пациент З., 60 лет, находился на стационарном лечении в плановом порядке в блоке кардиореанимации и кардиохирургии с диагнозом: переходящая атриовентрикулярная блокада III степени, имплантация двухкамерного электрокардиостимулятора, инфекционный эндокардит имплантированного устройства, полное удаление системы электрокардиостимуляции торакоскопическим доступом с санацией ложа. С учетом нормальной СКФ (расчет по формуле MDRD) – 78 мл/мин/1,73 м² со дня поступления пациента в стационар начата антибактериальная терапия меропенемом и ванкомицином (по 1 г 2 раза/сут в/в капельно). Пациенту дважды проводили ТЛМ концентрации ванкомицина в плазме крови (табл. 6).

В течение указанного периода наблюдения уровень креатинина в плазме крови был в норме, а концентрация ванкомицина – в пределах терапевтического диапазона (15–20 мг/л). Роста микроорганизмов в крови и раневом отделяемом не было обнаружено. Пациент выписан из стационара. Представленные данные являются примером адекватного назначения ванкомицина.

Пациент Ш., 61 год, госпитализирован в реанимационное отделение с диагнозом: вторичный бактериальный менингит (накануне оперативное лечение: шваннома G1 WHO VIII справа),

сопутствующая нозокомиальная левосторонняя полисегментарная пневмония и тромбоэмболия легочной артерии. В качестве стартовой антибиотикотерапии использовали цефоперазон+сульбактам 2 г 2 раза/сут в/в (4 г в сут по цефоперазону) и ванкомицин по 1 г 2 раза/сут в/в капельно. На фоне проводимой терапии была отмечена положительная клинико-лабораторная динамика менингита. Учитывая присоединившуюся нозокомиальную пневмонию, проведена смена антибиотикотерапии согласно результатам бактериологического исследования посева: в материалах бронхиальных смывов определялась *K. pneumoniae* ESBL 10⁶ КОЕ/мл, в крови – *A. baumannii*. В этой связи пациент был переведен на терапию меропенемом 2 г 3 раза/сут в виде продленной инфузии на 3 ч в сочетании с тигециклином 100 мг в/в 2 раза/сут. На фоне проводимой терапии было отмечено прогрессирование клинико-лабораторной картины сепсиса. Произведена коррекция антибиотикотерапии: продолжено введение меропенема в прежней дозе, тигециклин заменен на ванкомицин по 1 г в/в капельно 1 раз в 3 сут с учетом снижения СКФ (расчет по формуле MDRD) до 39 мл/мин/1,73 м², согласно рекомендациям⁴. Данные ТЛМ концентрации ванкомицина в плазме крови пациента представлены в таблице 7.

Грамположительных бактерий в исследуемых локусах обнаружено не было. На фоне проводимой терапии клинико-лабораторная и рентгенологическая картина пневмонии и сепсиса разрешились. К 15 сут СКФ увеличилась до 71 мл/мин/1,73 м², в связи с чем доза ванкомицина была увеличена до 1 г 2 раза/сут. При этом концентрация ванкомицина в плазме крови сохранялась в пределах целевых терапевтических значений. Пациент выписан из стационара.

Таблица 6. Динамика концентрации креатинина и ванкомицина в плазме крови пациента З. при применении ванкомицина в дозе 1 г 2 раза/сут

Table 6. Changes in plasma creatinine and vancomycin levels in patient Z. receiving vancomycin twice a day at a dose of 1 g

Срок проведения терапевтического лекарственного мониторинга (сутки от начала введения ванкомицина) <i>Days of therapeutic drug monitoring (days from the start of vancomycin administration)</i>	Уровень креатинина, ммоль/л <i>Creatinine level, mmol/L</i>	Концентрация ванкомицина, мкг/мл <i>Vancomycin concentration, µg/mL</i>		AUC/МПК <i>AUC/MIC</i>
		через 1 ч <i>after 1 h</i>	через 7 ч <i>after 7 h</i>	
3	100	17,6	9,6	285
6	96	20,2	13,9	376

Примечание. AUC – площадь под фармакокинетической кривой ванкомицина; МПК – минимальная подавляющая концентрация препарата.

Note. AUC – area under the concentration–time curve of vancomycin; MIC – minimum inhibitory concentration of the medicinal product.

⁴ Гилберт Д, Меллеринг Р, Элиопулос Дж, Чемберс Г, ред. Антимикробная терапия по Джею Сэнфорду. М.: Гранат; 2013.

Таблица 7. Динамика изменения скорости клубочковой фильтрации и концентрации ванкомицина в плазме крови пациента Ш. при применении ванкомицина в дозе 1 г 1 раз в 3 сут

Table 7. Changes in the glomerular filtration rate and plasma vancomycin concentrations in patient Sh. receiving vancomycin once every 3 days at a dose of 1 g

Сутки проведения терапевтического лекарственного мониторинга (от начала введения ванкомицина) <i>Days of therapeutic drug monitoring (from the start of vancomycin administration)</i>	Скорость клубочковой фильтрации (расчет по формуле MDRD), мл/мин/1,73 м ² <i>Glomerular filtration rate (according to the MDRD equation), mL/min/1,73 m²</i>	Концентрация ванкомицина, мкг/мл <i>Vancomycin concentration, mg/mL</i>		AUC/МПК <i>AUC/MIC</i>
		через 1 ч <i>after 1 h</i>	через 7 ч <i>after 7 h</i>	
3	38	36,48	24,46	1193
4	50	21,80	14,89	118
11	49	20,83	11,60	340
15	71	35,50	17,20	538

Примечание. MDRD – исследование изменения диеты при заболеваниях почек (Modification of Diet in Renal Disease Study); AUC – площадь под фармакокинетической кривой ванкомицина; МПК – минимальная подавляющая концентрация препарата.

Note. MDRD – Modification of Diet in Renal Disease Study; AUC – area under the concentration–time curve of vancomycin; MIC – minimum inhibitory concentration of the medicinal product.

В представленном случае у пациента на фоне адекватной терапии сепсиса и улучшения клинических показателей нарастала СКФ, что позволило перейти на более интенсивную схему введения ванкомицина. При коррекции дозы ванкомицина ключевое значение имел ТЛМ.

Анализ результатов 4 случаев применения ТЛМ концентрации ванкомицина в плазме крови показал, что при назначении препарата по стандартной схеме его концентрация выходит за пределы терапевтического диапазона. Сходные результаты были получены в других исследованиях. Например, по данным H.M. Al-Dorzi и соавт. [6], применение ванкомицина сопровождалось очень высокой частотой ошибок при дозировании: доза препарата была корректной только у 22,1% пациентов, недостаточной – у 70,7%, передозировку наблюдали у 7,2%. При этом дозирование других антибиотиков (пиперациллин+тазобактам, меропенем, имипенем, цефтриаксон, ципрофлоксацин, колистин, гентамицин) осуществлялось надлежащим образом в более чем 70% случаев. Ошибочное дозирование ванкомицина наиболее часто отмечено у пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком, что связано с низкой СКФ при этих состояниях [6]. То есть необходим персонализированный подход к применению ванкомицина, учитывающий как результаты проведения ТЛМ концентрации препарата, так и функциональное состояние почек (как в начале терапии, так и его изменение на фоне антибиотикотерапии), а также наличие у пациента коморбидных состояний.

Выводы

1. Значительные различия концентрации ванкомицина в плазме крови пациентов с сепсисом при назначении препарата по стандартной схеме свидетельствуют о том, что существует необходимость в дополнительных способах персонализации лечения для достижения терапевтической концентрации препарата.

2. Применение ТЛМ ванкомицина в плазме крови в сочетании с контролем динамики биохимических показателей, отражающих функцию почек, позволяет контролировать безопасность его применения у пациентов с сепсисом, в том числе при нарушениях функции почек и на фоне сопутствующих заболеваний и состояний, а также своевременно корректировать дозу препарата для достижения высокого антимикробного эффекта и минимизации нефротоксического действия.

3. Своевременная коррекция дозы ванкомицина у коморбидных пациентов с сепсисом и нарушениями функции почек на основании контроля за СКФ и динамики содержания ванкомицина в плазме крови может способствовать снижению риска нефротоксичности при его применении, в том числе в сочетании с другими лекарственными средствами.

Исследования целесообразности применения ТЛМ для контроля эффективности и безопасности терапии ванкомицином, а также как инструмента персонализации при лечении пациентов в тяжелом состоянии будут продолжены.

Литература / References

1. van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(2):734–44. <https://doi.org/10.1128/AAC.01568-12>
2. King DW, Smith MA. Proliferative responses observed following vancomycin treatment in renal proximal tubule epithelial cells. *Toxicol In Vitro.* 2004;18(6):797–803. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2004.03.013>
3. Elyasi S, Khalili H, Hatamkhani S, Dashti-Khavidaki S. Prevention of vancomycin induced nephrotoxicity: a review of preclinical data. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(4):747–54. <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1406-3>
4. Ponce D, Zorzenon CDPF, Dos Santos NY, Teixeira UA, Balbi AL. Acute kidney injury in intensive care unit patients: a prospective study on incidence, risk factors and mortality. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2011;23(3):321–6. <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2011000300010>
5. Iwamoto T, Kagawa Y, Kojima M. Clinical efficacy of therapeutic drug monitoring in patients receiving vancomycin. *Biol Pharm Bull.* 2003;26(6):876–9. <https://doi.org/10.1248/bpb.26.876>
6. Al-Dorzi HM, Eissa AT, Al-Harbi SA, Aldabbagh T, Khan RM, Arabi YM. Antibiotic dosing errors in critically ill patients with severe sepsis or septic shock. In: 36th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine: Brussels, Belgium. 15–18 March 2016. *Crit Care.* 2016;20(Suppl 2):94. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1208-6>
7. Wong-Beringer A, Joo J, Tse E, Beringer P. Vancomycin-associated nephrotoxicity: a critical appraisal of risk with high-dose therapy. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;37(2):95–101. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.10.013>
8. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(9):1243–55. <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1259-9>
9. Shen WC, Chiang YC, Chen HY, Chen TH, Yu FL, Tang CH, Sue YM. Nephrotoxicity of vancomycin in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Nephrology (Carlton).* 2011;16(8):697–703. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2011.01488.x>
10. Hall RG, Giuliano CA, Haase KK, Hazlewood KA, Frei CR, Forcade NA, et al. Empiric guideline-recommended weight-based vancomycin dosing and mortality in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2012;12(104):1–5. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-104>
11. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschahfer JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis.* 2009;49(3):325–7. <https://doi.org/10.1086/600877>
12. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med.* 2006;166(19):2138–44. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.19.2138>
13. Murphy JE, Gillespie DE, Bateman CV. Predictability of vancomycin trough concentrations using seven approaches for estimating pharmacokinetic parameters. *Am J Health Syst Pharm.* 2006;63(23):2365–70. <https://doi.org/10.2146/ajhp060047>
14. Bosso JA, Nappi J, Rudisill C, Wellein M, Bookstaver PB, Swindler J, Mauldin PD. Relationship between vancomycin trough concentrations and nephrotoxicity: a prospective multicenter trial. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(12):5475–9. <https://doi.org/10.1128/AAC.00168-11>
15. Kalil AC, Murthy MH, Hermsen ED, Neto FK, Sun J, Rupp ME. Linezolid versus vancomycin or teicoplanin for nosocomial pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2010;38(9):1802–8. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181eb3b96>
16. Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, Micek ST, Kollef MH. A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Clin Ther.* 2007;29(6):1107–15. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.06.014>
17. Patel N, Pai MP, Rodvold KA, Lomaestro B, Drusano GL, Lodise TP. Vancomycin: we can't get there from here. *Clin Infect Dis.* 2011;52(8):969–74. <https://doi.org/10.1093/cid/cir078>
18. Костицына МА, Загородникова КА, Ряснянский ВЮ, Мурзина АА. Вариабельность концентраций ванкомицина у пациентов с сохранной функцией почек и с почечной недостаточностью при его применении в рутинной клинической практике. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* 2016;8(4):67–74. [Kostitsyna MA, Zagorodnikova KA, Ryasnyanskiy VYu, Murzina AA. Variability of vancomycin concentrations in patients with normal renal function and renal failure measured in routine clinical practice. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova = Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.* 2016;8(4):67–74 (In Russ.)]
19. Lodise TP, Patel N, Lomaestro BM, Rodvold KA, Drusano GL. Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. *Clin Infect Dis.* 2009;49(4):507–14. <https://doi.org/10.1086/600884>

20. Kullar R, Davis SL, Levine DP, Rybak MJ. Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. *Clin Infect Dis*. 2011;52(8):975–81. <https://doi.org/10.1093/cid/cir124>
21. Holmes NE, Turnidge JD, Munckhof WJ, Robinson JO, Korman TM, O'Sullivan MV, et al. Vancomycin AUC/MIC ratio and 30-day mortality in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(4):1654–63. <https://doi.org/10.1128/AAC.01485-12>
22. Holubar M, Meng L, Deresinski S. Bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: new therapeutic approaches. *Infect Dis Clin North Am*. 2016;30(2):491–507. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2016.02.009>
23. Álvarez R, López Cortés LE, Molina J, Cisneros JM, Pachón J. Optimizing the clinical use of vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(5):2601–9. <https://doi.org/10.1128/AAC.03147-14>
24. Jeffres MN. The whole price of vancomycin: toxicities, troughs, and time. *Drugs*. 2017;77(11):1143–54. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0764-7>

Вклад авторов. А.Б. Прокофьев – концепция и дизайн работы, сбор, анализ, интерпретация и критический пересмотр результатов работы и содержания рукописи, ответственность за все аспекты работы; С.А. Белков – сбор, анализ, интерпретация результатов, надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с достоверностью данных; Р.Е. Казаков – написание и редактирование рукописи, надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с целостностью всех частей статьи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; Н.Г. Бердникова – участие в разработке концепции работы, поиск и анализ данных литературы, анализ результатов, решение вопросов, связанных с достоверностью данных; Т.А. Родина – участие в разработке концепции и дизайна работы, анализ образцов методом ВЭЖХ-МС/МС; Е.С. Мельников – сбор и анализ данных литературы, анализ результатов, анализ образцов методом ВЭЖХ-МС/МС; А.А. Данько, Н.Е. Воронова, Р.З. Вафина и А.В. Завтоньев – анализ медицинской документации и интерпретация данных; Д.В. Цыганко и Е.Ю. Демченкова – критический пересмотр содержания рукописи, решение вопросов, связанных с целостностью всех частей статьи.

Согласие пациентов. Получено информированное согласие пациентов (их законных представителей) на использование их медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в обезличенной форме в научных целях.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022400082-4).

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

Authors' contributions. Alexey B. Prokofiev—elaboration of the work concept and design, collection, analysis, interpretation and critical revision of the results of the work and the manuscript content, responsibility for all aspects of the work; Sergey A. Belkov—collection, analysis, and interpretation of the results, appropriate study and solution of issues related to data reliability; Ruslan E. Kazakov—writing and editing of the manuscript, appropriate study and solution of issues related to the integrity of the article, approval of the final version of the article for publication; Nadezhda G. Berdnikova—participation in elaboration of the study concept and design, search and analysis of literature data, analysis of the results, solution of issues related to data reliability; Tatiana A. Rodina—participation in elaboration of the study concept and design, HPLC-MS/MS analysis; Evgeny S. Melnikov—collection and analysis of literature data, analysis of the results, HPLC-MS/MS analysis; Andrei A. Danko, Natalia E. Voronova, Regina Z. Vafina and Alexander V. Zavtoniev—collection and analysis of medical records, interpretation of data; Dmitry V. Tsyganko and Elena Yu. Demchenkova—critical revision of the manuscript content, solution of issues related to the integrity of the article.

Informed consent. The patients (or their legally authorised representatives) gave informed consent for the anonymised use of their protected health information (diagnostic testing, treatment and observation results) for scientific purposes.

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00001-22-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121022400082-4).

Conflict of interest. Alexey B. Prokofiev 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

Прокофьев Алексей Борисович, д-р мед. наук, профессор.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>
prokofiev@expmed.ru

Белков Сергей Александрович, д-р мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5587-5918>

evgenol-cinc@mail.ru

Казаков Руслан Евгеньевич, канд. биол. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0802-4229>

kazakov@expmed.ru

Бердникова Надежда Георгиевна, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2036-7403>

berdnad@mail.ru

Родина Татьяна Александровна, канд. хим. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0528-3068>

rodina@expmed.ru

Мельников Евгений Сергеевич, канд. фарм. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8993-4808>

melnik11@list.ru

Данько Андрей Андреевич, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2963-5312>

andreida@mail.ru

Воронова Наталья Евгеньевна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9191-8893>

nataljavnva@rambler.ru

Вафина Регина Закировна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8910-0646>

v-reg.80@yandex.ru

Завтоньев Александр Валентинович.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5975-4072>

monkey_92@mail.ru

Цыганко Дмитрий Викторович.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2978-3371>

riverdrinking@mail.ru

Демченкова Елена Юрьевна, канд. фарм. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1972-4386>

demchenkova@expmed.ru

Alexey B. Prokofiev, Dr. Sci. (Med.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>
prokofiev@expmed.ru

Sergey A. Belkov, Dr. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5587-5918>
evgenol-cinc@mail.ru

Ruslan E. Kazakov, Cand. Sci. (Biol.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0802-4229>
kazakov@expmed.ru

Nadezhda G. Berdnikova, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2036-7403>
berdnad@mail.ru

Tatiana A. Rodina, Cand. Sci. (Chem.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0528-3068>
rodina@expmed.ru

Evgeny S. Melnikov, Cand. Sci. (Pharm.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8993-4808>
melnik11@list.ru

Andrei A. Danko, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2963-5312>
andreida@mail.ru

Natalia E. Voronova.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9191-8893>
nataljavnva@rambler.ru

Regina Z. Vafina.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8910-0646>
v-reg.80@yandex.ru

Alexander V. Zavtoniev.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5975-4072>
monkey_92@mail.ru

Dmitry V. Tsyganko.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2978-3371>
riverdrinking@mail.ru

Elena Yu. Demchenkova, Cand. Sci. (Pharm.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1972-4386>
demchenkova@expmed.ru

Статья поступила 12.10.2021

После доработки 01.04.2022

Принята к печати 08.06.2022

Article was received 12 October 2021

Revised 1 April 2022

Accepted for publication 8 June 2022