

Факторы риска и некоторые особенности нежелательных реакций при применении бета-лактамов антибиотиков у пациентов пожилого и старческого возраста

*Е. А. Сокова¹, В. В. Архипов¹, О. А. Демидова¹, И. А. Мазеркина¹, Т. В. Александрова¹, М. В. Журавлева^{1,2}

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 Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Московский государственный университет им. И. М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),
Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

Резюме. Частота развития нежелательных реакций (НР) у пациентов пожилого и старческого возраста, по данным литературы, составляет около 11%. Антибиотики занимают третье место (19,5%) среди лекарственных препаратов по частоте развития НР у гериатрических пациентов. Бета-лактамы являются препаратами выбора при проведении эмпирической терапии в амбулаторных и стационарных условиях у пациентов пожилого и старческого возраста при внебольничной пневмонии, смертность от которой у этой категории пациентов составляет 85% смертности от этого заболевания в целом. Цель работы: анализ научной информации о факторах риска и некоторых особенностях НР при применении бета-лактамов антибиотиков у пациентов пожилого и старческого возраста. Особенности НР, возникающие при применении бета-лактамов антибиотиков у этой категории пациентов, обусловлены наличием возрастных изменений фармакокинетики и фармакодинамики, а также полиморбидности и полипрагмазии. Анализ научной литературы показал, что количество фармакоэпидемиологических исследований НР в этой популяции ограничено, а их данные разнородны. Частота возникновения НР у пожилых людей, чем у более молодых пациентов, тогда как уровень серьезных НР при применении цефаклора был более низкий. На сегодня вероятность развития нефротоксических, нейротоксических и гепатотоксических эффектов, связанных с применением бета-лактамов антимикробных препаратов, становится все более очевидной, но остается недооцененной в клинической гериатрической практике. Мониторинг безопасности, проведение терапевтического лекарственного мониторинга с учетом факторов риска развития НР у пациентов пожилого и старческого возраста, а также включение пациентов старших возрастных групп в клинические исследования антибактериальных препаратов будут способствовать повышению эффективности и безопасности антибиотикотерапии.

Ключевые слова: бета-лактамы антибиотиков; лекарственная безопасность; пожилой возраст; старческий возраст; нежелательная реакция; факторы риска; лекарственное средство; фармакодинамика; фармакокинетика; полиморбидность; полипрагмазия

Для цитирования: Сокова ЕА, Архипов ВВ, Демидова ОА, Мазеркина ИА, Александрова ТВ, Журавлева МВ. Факторы риска и некоторые особенности нежелательных реакций при применении бета-лактамов антибиотиков у пациентов пожилого и старческого возраста. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(3):128–135. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-3-128-135>

***Контактное лицо:** Сокова Елена Андреевна; sokova904@gmail.com

Risk Factors and Characteristics of Adverse Reactions Associated with the Use of Beta-Lactam Antibiotics in Older Patients

*Е. А. Сокова¹, В. В. Архипов¹, О. А. Демидова¹, И. А. Мазеркина¹, Т. В. Александрова¹, М. В. Журавлева^{1,2}

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

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

Abstract. The frequency of adverse drug reactions (ADRs) in older patients is approximately 11.0%, according to scientific literature. Antibiotics are the third largest group (19.5%) of medicinal products in terms of ADR frequency in geriatric patients. Beta-lactam antibiotics are the empiric treatment of choice for older outpatients and inpatients with community-acquired pneumonia. The mortality in this group of patients accounts for 85% of the overall mortality from community-acquired pneumonia. The aim of the study was to analyse scientific data on risk factors and characteristics of adverse drug reactions associated with the use of beta-lactam antibiotics in older patients. Specificity of ADRs to beta-lactam antibiotics in this group of patients is due to age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics as well as polymorbidity and polypharmacy. The analysis of scientific literature demonstrated that there have not been so many pharmacoepidemiological

studies in this group of patients, and their results have been inconsistent. The frequency, causes, and clinical manifestations of ADRs in geriatric patients are diverse and differ considerably from those in younger patients. Of the most widely used antibiotics, ceftriaxone and cefaclor exhibited a statistically lower risk of ADRs in older patients than in younger patients. At the same time, ceftriaxone was associated with a relatively higher frequency of serious ADRs in older patients as compared to younger patients, whereas the frequency of serious ADRs was lower with cefaclor. The likelihood of nephrotoxic, neurotoxic, and hepatotoxic ADRs associated with the use of beta-lactam antibiotics is becoming more and more obvious but it is still underestimated in clinical and geriatric practice. Safety monitoring, therapeutic drug monitoring with due consideration of ADR risk factors in older patients, and inclusion of older patients in clinical trials of antimicrobial drugs, would improve efficacy and safety of antibiotic treatment.

Key words: beta-lactam antibiotics; drug safety; elderly age; old age; adverse drug reactions; risk factors; medicinal product; pharmacodynamics; pharmacokinetics; polymorbidity; polypharmacy

For citation: Sokova EA, Arkhipov VV, Demidova OA, Mazerkina IA, Alexandrova TV, Zhuravleva MV. Risk factors and characteristics of adverse reactions associated with the use of beta-lactam antibiotics in older patients. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(3):128–135. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-3-128-135>
***Corresponding author:** Elena A. Sokova; sokova904@gmail.com

По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2050 г. число людей в возрасте ≥ 60 лет в мире вырастет с 900 млн до 2 млрд¹. Фармакотерапия играет важную роль в поддержании качества жизни пожилых пациентов, и потребление рецептурных лекарственных препаратов (ЛП) с возрастом увеличивается [1]. Данные Европейского статистического бюро свидетельствуют, что 46% населения Европы в возрастной группе от 45 до 54 лет принимают ЛП по назначению врача, а среди лиц в возрасте ≥ 75 лет этот уровень возрастает до 87,1%². Применение ЛП у пациентов старшей возрастной группы часто сопровождается развитием нежелательных реакций (НР) [2]. По оценкам ряда исследователей, распространенность НР у пожилых людей составляет около 11% [3], при этом 3,3% НР приводят к экстренной госпитализации [4].

Инфекционные заболевания по-прежнему остаются одной из основных причин смертности в пожилом и старческом возрасте, на их долю приходится треть всех смертей среди людей в возрасте 65 лет и старше [5–7]. Смертность от пневмонии у лиц 65 лет и старше составляет 85% смертности от этого заболевания в целом [8]. Бета-лактамы антимикробные препараты являются препаратами выбора при проведении эмпирической терапии в амбулаторных и стационарных условиях у пациентов пожилого и старческого возраста при внебольничной пневмонии³. Принятие решения о назначении антимикробного препарата пациентам пожилого и старческого возраста требует обязательного учета не только конкретной клинической ситуации, но и особенностей данного возрастного контингента⁴.

В научной литературе широко обсуждаются факторы, которые повышают риск развития НР при

назначении ЛП, в том числе антибиотиков, в гериатрии и определяют особенности протекания НР у этой категории пациентов [5]. Несмотря на повышенный потенциальный риск возникновения НР у пациентов пожилого и старческого возраста, фармакоэпидемиологические клинические исследования (КИ) в этой популяции немногочисленны [3, 4, 9]. Это обусловлено сохраняющейся тенденцией в мировом научном сообществе по невключению гериатрических пациентов в КИ, в том числе в рандомизированные КИ (РКИ) эффективности и безопасности III фазы, даже если ЛП предназначены для лечения заболеваний, широко распространенных в этой возрастной группе [10].

Цель работы — анализ научной информации о факторах риска и некоторых особенностях нежелательных реакций при применении бета-лактамов антибиотиков у лиц пожилого и старческого возраста.

Факторы риска развития нежелательных реакций

Международный совет по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) рассматривает пожилых людей как особую группу, поскольку они отличаются от более молодых людей по параметрам фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД), спектру сопутствующих заболеваний, наличию полипрагмазии и повышенному риску развития НР⁵. По данным литературы, основными факторами риска развития НР у пациентов

¹ Global strategy and action plan on ageing and health. Geneva: World Health Organization; 2017. <https://www.who.int/ageing/WHO-GSAP-2017.pdf?ua=1>

² Medicine use statistics. Eurostat statistics explained. European Union; 2014. https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Medicine_use_statistics#Prescribed_medicines

³ Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации. Российское респираторное общество; 2019. https://minzdrav.midural.ru/uploads/clin_recomend%20%D0%A0%D0%A4.pdf

⁴ Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации. М.; 2016.

⁵ ICH Topic E7. Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. ICH Harmonised Tripartite Guideline. CPMP/ICH/379/95. EMEA; 1994. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-7-studies-support-special-populations-geriatrics-step-5_en.pdf

пожилого и старческого возраста являются наличие возрастных изменений ФК и ФД, большое количество сопутствующих заболеваний, а также полипрагмазия [5, 7, 10–12]. Учитывая особенности гериатрической популяции пациентов, найти баланс между эффективностью и безопасностью ЛП достаточно сложно [9, 10].

Возрастные особенности фармакокинетики

Старение связано с физиологическими изменениями, которые влияют на ФК, вызывая изменения абсорбции, распределения, метаболизма и выведения ЛП [13]. С возрастом количество жировой ткани в организме увеличивается, а количество воды и мышечная масса уменьшаются. В связи с этим кажущийся объем распределения гидрофильных лекарственных средств (ЛС) у пожилых уменьшается по сравнению с более молодыми пациентами, а для липофильных ЛС — увеличивается. Период полувыведения липофильных ЛС и, соответственно, вероятность повышения риска развития НР при их применении возрастают. У пожилых активность системы цитохрома P450 сохраняется, однако наблюдающееся при здоровом старении уменьшение размера печени на 25–35% и уменьшение в ней кровотока более чем на 40% может приводить к снижению метаболического клиренса ЛП [14].

Снижение функции почек, связанное с возрастом, влияет на клиренс ЛС, которые выводятся преимущественно почками. Для оценки функции почек обычно используется уровень креатинина сыворотки крови, но нормальная концентрация креатинина, например у пациентов со сниженной мышечной массой, что часто наблюдается у пожилых и лиц старческого возраста, не всегда свидетельствует о нормальной выделительной функции почек [15]. Известно, что экскреция практически всех бета-лактамов антибиотиков осуществляется почками⁶.

Вероятность проявления нефротоксичности, нейротоксичности и гепатотоксичности бета-лактамов антибиотиков становится все более очевидной с увеличением количества проведенных исследований, но остается недооцененной в клинической практике. В ретроспективном исследовании австралийские ученые [16], изучив результаты терапевтического лекарственного мониторинга пиперациллина⁷, меропенема и флуклоксациллина⁸ при их назначении в стандартном режиме дозирования, установили взаимосвязь «концентрация — токсичность» для общих побочных эффектов

при применении бета-лактамов антибиотиков. Авторы обнаружили статистически значимое повышение средних минимальных концентраций лекарственных веществ в сыворотке крови (C_{\min}) у пациентов с проявлениями нейротоксичности (пиперациллин, уровень статистической значимости $p < 0,01$; меропенем, $p = 0,04$; флуклоксациллин, $p = 0,01$), а также у пациентов с развившейся нефротоксичностью во время лечения пиперациллином ($p < 0,01$) или меропенемом ($p < 0,01$). Был сделан вывод, что при пороговых концентрациях лекарственных веществ в сыворотке крови существует 50% риск развития нефротоксичности (пиперациллин, $C_{\min} > 452,65$ мг/л) или нейротоксичности (пиперациллин, $C_{\min} > 361,4$ мг/л; меропенем, $C_{\min} > 64,2$ мг/л; флуклоксациллин, $C_{\min} > 125,1$ мг/л) [16]. Хотя авторы исследования не анализировали особенности ФК бета-лактамов у пациентов пожилого и старческого возраста, но вероятность влияния возрастных физиологических изменений на фармакокинетические параметры вполне очевидна.

На ФК и ФД антибиотиков могут оказывать влияние и ассоциированные с возрастом изменения нервной системы [17]. Нейротоксические свойства представителей бета-лактамов антибиотиков, например цефалоспоринов всех поколений, достаточно хорошо изучены, применение этих препаратов может вызвать судороги, энцефалопатию и периферическую нейропатию⁹. Наибольшее число сообщений о НР касается препарата I поколения цефазолина и препарата IV поколения цефепима [18, 19]. При этом пожилой и старческий возраст, наряду с нарушениями функции почек и проницаемости гемато-энцефалического барьера, выделены как основные факторы риска, способствующие проявлению нейротоксичности [17, 20]. Корреляция возрастания частоты развития нейротоксических эффектов с увеличением возраста пациентов, а также с наличием почечной недостаточности в анамнезе и повышением концентрации цефепима в сыворотке крови отмечена и другими авторами [16, 21]. Считается, что патофизиология нейротоксичности цефепима связана с ингибированием рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) типа ГАМК-A или, возможно, с ингибированием высвобождения ГАМК [22].

Результаты систематического обзора клинических случаев развития нейротоксических эффектов при применении цефепима [22] показали, что средний возраст пациентов с клиническими проявлениями НР составил 67 лет, а в 87%

⁶ Козлов СН, Страчунский ЛС. Современная антимикробная химиотерапия: руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство; 2017.

⁷ В Российской Федерации разрешен к применению только в составе препарата пиперациллин+тазобактам.

⁸ Препарат не зарегистрирован в Российской Федерации.

⁹ Козлов СН, Страчунский ЛС. Современная антимикробная химиотерапия: руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство; 2017.

рассмотренных случаев у пациентов уже имелась почечная недостаточность. Признаки нейротоксического действия были отмечены через 5 сут после начала введения цефепима, при этом наиболее частыми клиническими проявлениями НР были делирий и энцефалопатия, в 80% случаев наблюдали снижение уровня сознания, в 47% случаев — дезориентацию или возбуждение, в 40% случаев — миоклонус. Авторы исследования полагают, что, поскольку цефепим выводится через почки и может преодолевать гематоэнцефалический барьер, то снижение клубочковой фильтрации, острое или хроническое нарушение почечной функции может привести к непреднамеренному повышению уровней цефепима в сыворотке крови и в спинномозговой жидкости, которое будет способствовать развитию нейротоксического действия. S.-Yu. Kim и соавт. [23] описали два клинических случая обратимого развития НР с неврологической симптоматикой (снижение уровня сознания, дезориентация, афазия, судороги, беспокойство) у пациентов пожилого возраста с хронической почечной недостаточностью, возникших через 2 и 4 сут после введения цефепима в дозе 1 г/сут. У обоих пациентов на электроэнцефалограмме отображалась трехфазная волна, что свидетельствовало о метаболической энцефалопатии. Четкая временная связь с терапией цефепимом, а также улучшение состояния через 2 сут после отмены препарата, подтвержденное клинически и электроэнцефалографически, указывало на НР, связанную с применением препарата.

G. Chagach и соавт. [24] описали случаи острых обратимых нейротоксических проявлений у пожилых пациентов с сохраненной функцией почек при лечении цефалоспорином. В одном случае у мужчины 78 лет при лечении артрита цефазолином в дозе 1 г 3 раза/сут возникли спутанность сознания и эпилептический приступ, а у женщины 83 лет при лечении пневмонии цефтриаксоном в дозе 1 г 1 раз/сут появились галлюцинации. Проявления нейротоксичности возникли на 2 и 4 сут и прекратились в течение 2 сут после отмены антибиотика и назначения симптоматического лечения.

Таким образом, из-за возрастных изменений ФК, связанных со снижением функции почек, у пациентов пожилого и старческого возраста чаще, чем у более молодых, развиваются трудно прогнозируемые и имеющие нетипичные клинические проявления НР при применении бета-лактамов [11].

Полиморбидность и полипрагмазия

Полиморбидность и полипрагмазия — актуальные проблемы современной клинической гериатрии, поскольку они являются факторами риска развития НР при применении многих ЛП [4,

25, 26]. Так, в исследовании В.У. Nailu и соавт. [5] было показано, что существенными детерминантами проблем, связанных с развитием НР при применении ЛП у лиц пожилого и старческого возраста, были полипрагмазия (отношение шансов ОШ = 4,350; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,212–9,260, $p = 0,020$) и полиморбидность (ОШ = 1,588; 95% ДИ 1,029–2,450, $p = 0,037$). Антибиотики были на втором месте по частоте возникновения НР, связанных с полиморбидностью и полипрагмазией, у гериатрических пациентов.

Следует отметить, что в научной литературе нами не было обнаружено работ, посвященных изучению полиморбидности и полипрагмазии как факторов риска НР при применении бета-лактамовых антибиотиков у лиц пожилого и старческого возраста, однако общая закономерность в этом вопросе хорошо известна и подтверждена данными многих исследований. Так, результаты систематического обзора С. Violan и соавт., объединившего данные 39 обсервационных исследований [27], показали возрастную вариабельность полиморбидности: среди лиц в возрасте ≤ 18 лет она составляла 12,9%, а среди лиц в возрасте ≤ 65 лет — до 95,1%. Полиморбидность у пожилых людей приводит к увеличению количества назначений ЛП в этой группе пациентов и, соответственно, к полипрагмазии, которая, в свою очередь, увеличивает риск возникновения межлекарственного взаимодействия и НР [25, 26].

С. Pedros и соавт. [4] выявили, что полипрагмазию имели 86% пожилых пациентов, госпитализированных в связи с возникновением НР при применении ЛП различных групп, а в 49% случаев у пожилых было отмечено нежелательное межлекарственное взаимодействие. В популяционном исследовании, проведенном в 15 странах Центральной Европы, среди взрослого населения в возрасте ≤ 50 лет был также продемонстрирован рост распространенности полиморбидности с увеличением возраста [28]. Для изучения взаимосвязи между полипрагмазией и уровнем смертности проведен систематический обзор 47 КИ (по шкале Ньюкасла–Оттавы 28 КИ были оценены как исследования высокого качества и 19 КИ — среднего). Было установлено, что ОШ смерти при применении от 1 до 4 ЛП составило 1,24 (95% ДИ 1,10–1,39), 5 ЛП — 1,31 (95% ДИ 1,17–1,47), от 6 до 9 ЛП — 1,59 (95% ДИ 1,36–1,87), а при применении 10 или более ЛП — 1,96 (95% ДИ 1,42–2,71) [29].

Риски возникновения НР у пациентов пожилого и старческого возраста, в том числе распространенные полиморбидность и полипрагмазия, диктуют необходимость постоянного мониторинга безопасности бета-лактамовых антибиотиков

с целью минимизации вероятности развития межлекарственного взаимодействия препаратов и НР¹⁰.

Распространенность, причины и характеристики нежелательных реакций

По данным нескольких метаанализов обсервационных КИ, проведенных в 21 стране мира, доля госпитализаций в связи с развитием НР при применении ЛП у людей пожилого и старческого возраста колеблется в диапазоне от 10 до 17%, хотя было отмечено, что эти результаты были получены на основании исследований малой мощности. Была обнаружена значительная вариабельность частоты госпитализаций, связанная с размером выборки КИ и географическим положением. Например, госпитализация пожилых пациентов при развитии НР наиболее часто требовалась в странах Африки (20,1%) и Латинской Америки (14,7%), а наиболее редко — в странах Азии (4,3%), США (4,2%) и Канаде (4,4%). В 14 проанализированных КИ приведены данные по ЛП, которые явились причиной госпитализаций в связи с НР. Применение антибиотиков у пожилых пациентов было отмечено как одна из наиболее частых причин развития НР с последующей госпитализацией. Разброс частоты госпитализаций составил 1,1–22,2%, что, по мнению авторов, связано с большой гетерогенностью размеров выборок КИ [30].

Результаты анализа назначений антибиотиков в учреждениях долгосрочного ухода в провинции Канады Британская Колумбия по данным из централизованной системы данных PharmaNet в период с 2007 по 2014 г. [7] подтвердили, что антибактериальные препараты назначают в 60,5% случаев обращения за медицинской помощью у лиц в возрасте 60 лет и старше. При этом было установлено, что применение таких бета-лактамов антибиотиков, как ампициллин, амоксициллин и цефалоспорины, очень часто приводило к развитию инфекции, ассоциированной с *Clostridium difficile*.

Анализ и оценка причин развития и характеристик НР у пожилых пациентов (≥ 65 лет) по сравнению с более молодыми людьми (< 65 лет) были проведены по результатам популяционного исследования в Южной Корее [9]. Оценены 37 523 спонтанных сообщения о НР, зарегистрированных в корейском центре фармаконадзора с 2011 по 2018 г., и проанализированы 18 842 НР только с определенной (15,3%) и вероятной (84,7%) причинно-следственными связями, выявленными на основе критериев Всемирной организации здравоохранения. Продемонстрированы значительные различия в долях определенной (8,3% против 17,2%,

$p < 0,001$) и вероятной (91,7% против 82,8%, $p < 0,001$) связи у пожилых и молодых соответственно, при этом тяжелое течение НР достоверно чаще встречалась у пожилых пациентов (6,4% против 4,9%, $p < 0,001$). Все три случая (0,07%) серьезных НР со смертельным исходом были зарегистрированы у пожилых пациентов. По данным авторов, антибиотики занимали 3-е место по числу случаев НР у пожилых (19,5%) после анальгетиков (22,4%) и контрастных препаратов (20,1%). Среди наиболее часто применяемых бета-лактамов антибиотиков цефтриаксон (ОШ = 0,67, 95% ДИ 0,54–0,84, $p < 0,001$) и цефаклор (ОШ = 0,74, 95% ДИ 0,55–0,99, $p = 0,040$) показали меньший риск НР у пожилых, чем у молодых людей. В то же время для цефтриаксона была продемонстрирована относительно более высокая частота серьезных НР у пожилых людей (ОШ = 2,75, 95% ДИ 1,28–5,93, $p = 0,008$), чем у более молодых пациентов, тогда как для цефаклора более низкий уровень серьезных НР (ОШ = 0,04, 95% ДИ 0,01–0,13, $p < 0,001$). Следует отметить, что частота встречаемости клинических проявлений НР, связанных с приемом антибиотиков, не различалась в зависимости от возраста [9].

По данным S. D. Woo и соавт. [9], серьезные НР у пожилых людей чаще всего развивались при применении нестероидных противовоспалительных препаратов и антибиотиков. Сходные результаты были получены в двух ретроспективных исследованиях спонтанных сообщений о НР, поступивших в базы данных центров фармаконадзора в Корее [31] и Португалии [32]. В исследовании [31] отмечено, что антибиотики вызывают серьезные НР у пожилых в 14,3% случаев, причем применение цефалоспоринов наиболее часто было ассоциировано с серьезными НР. По данным, представленным I. Ribeiro-Vaz и соавт. [32], распространенность НР была выше у женщин, чем у мужчин, как среди пожилых, так и у пациентов молодого возраста. Было высказано предположение, что более высокая распространенность НР у женщин связана с более высокой, чем у мужчин, склонностью к сообщению врачу о симптомах заболевания, с более частым обращением за медицинской помощью, большим количеством назначаемых ЛП, с особенностями гормональной регуляции и фармакокинетики у женщин.

В обзоре, представленном V. R. Moore и соавт. [33], были проанализированы частота, тяжесть и причинная связь НР с применением ЛП на основании информации базы данных по делам ветеранов США за 2009–2016 гг. Анализ 484 351 отчета о развитии НР, наблюдавшихся у 395 703 пациентов, продемонстрировал нелинейную связь

¹⁰ Сычев ДА. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. Учебное пособие. М.: ГБОУ ДПО РМАПО; 2016.

с возрастом. Пик частоты развития НР — 15% — приходился на возраст 60–69 лет. В 13% случаев НР возникали у пациентов в возрасте 70–79 лет, в 11% — 80–89 лет.

Следует отметить, что нередко бывает сложно определить причину НР у пожилых пациентов, и клинические проявления НР могут быть не выявлены при госпитализации. Так, в исследовании, проведенном в Нидерландах с участием 641 пациента в возрасте 65 лет и старше, находящихся на длительном лечении в Академическом медицинском центре Амстердама, было показано, что наиболее частыми проявлениями НР при применении ЛП были делирий и падения. Более 25% пожилых пациентов имели эти симптомы при поступлении на лечение (26% — делирий и 12% — падение), причем в 4,8% случаев эти НР были ассоциированы с приемом антибиотиков [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В научной литературе широко обсуждаются факторы, которые повышают риск развития НР при назначении различных ЛП в гериатрической практике, в том числе антибиотиков, и определяют особенности развития НР у этой категории пациентов. Бета-лактамовые антибиотики — препараты выбора у пациентов пожилого и старческого возраста при многих инфекционных процессах, в том числе и внебольничной пневмонии.

Анализ данных научной литературы показал, что частота развития НР и причины их возникновения у пожилых людей разнообразны, различаются по данным КИ в зависимости от размера выборки и региона проведения исследования и заметно отличаются от таковых у более молодых людей, хотя есть сведения, что клинические проявления НР, связанные с приемом бета-лактамовых антибиотиков, однотипны для пациентов любого возраста. Данные по частоте распространенности НР у пожилых людей при применении бета-лактамов в литературе не представлены.

На сегодняшний день связь применения бета-лактамовых антибиотиков с нефротоксичностью, нейротоксичностью и гепатотоксичностью становится все более очевидной, но остается недооцененной в клинической гериатрической практике. Применение антибиотиков у лиц в возрасте 60 лет и старше чаще, чем у молодых пациентов, связано с появлением микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью и развитием инфекции, вызванной *Clostridium difficile*. В группе бета-лактамовых антибиотиков наиболее часто к развитию инфекции, вызванной *C. difficile*, приводит применение ампициллина, амоксициллина, цефалоспоринов. Среди наиболее часто назначаемых бета-лактамовых антибиотиков применение цефтриаксона и цефаклора было ассоциировано

с достоверно меньшим риском развития НР у пожилых по сравнению с более молодыми пациентами. В то же время при применении цефтриаксона была продемонстрирована относительно более высокая частота возникновения серьезных НР у пожилых пациентов, чем у более молодых, тогда как в случае цефаклора наблюдался более низкий уровень серьезных НР.

Особенности НР у пожилых при применении бета-лактамовых антибиотиков обусловлены наличием у этой категории пациентов таких факторов риска развития НР, как ассоциированные с возрастом изменения ФК и ФД, полиморбидность и полипрагмазия. НР у пожилых пациентов могут иметь клиническую симптоматику, сходную с проявлениями гериатрических синдромов, что усложняет их дифференциальную диагностику. Возрастные изменения ФК, связанные со снижением функции почек, при применении бета-лактамовых антибиотиков способствуют проявлению нейротоксичности этих препаратов, причем ее клинические признаки нередко трудно прогнозируемы и нетипичны. Риск развития нейротоксических эффектов при применении цефепима свидетельствует о необходимости дальнейших исследований безопасности этого ЛП. С особой осторожностью цефепим следует назначать пожилым пациентам с нарушением функции почек.

Мониторинг безопасности, проведение терапевтического лекарственного мониторинга, а также настороженность врачей в рамках рутинной клинической практики в отношении риска развития НР при применении бета-лактамовых антибиотиков у пациентов старшей возрастной группы, безусловно, имеют важное значение для минимизации риска развития нежелательных реакций.

Вклад авторов. *Е. А. Сокова* — планирование дизайна статьи, поиск, обобщение и анализ данных литературы, написание, редактирование, оформление рукописи; *В. В. Архипов* — анализ данных литературы, редактирование рукописи, утверждение окончательной версии статьи; *О. А. Демидова* — анализ данных литературы, участие в написании подраздела рукописи «Возрастные изменения фармакокинетики и фармакодинамики у пожилых»; *И. А. Мазеркина* — анализ данных литературы, участие в написании подраздела рукописи «Возрастные изменения фармакокинетики и фармакодинамики у пожилых»; *Т. В. Александрова* — анализ данных литературы, участие в написании подраздела рукописи «Возрастные изменения фармакокинетики и фармакодинамики у пожилых»; *М. В. Журавлева* — анализ данных научной литературы, критический пересмотр содержания.

Authors' contributions. *Elena A. Sokova*—planning of the study design, search, systematisation, and analysis of scientific literature, writing, editing, and formatting of the paper; *Vladimir V. Arkhipov*—analysis of scientific literature, editing of the paper, approval of the final version of the paper for publication; *Olga A. Demidova*—analysis of scientific litera-

ture, writing the part of the paper on “age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics in older patients”; **Irina A. Mazerkina**—analysis of scientific literature, writing the part of the paper on “age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics in older patients”; **Tatiana V. Alexandrova**—analysis of scientific literature, writing the part of the paper on “age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics in older patients”; **Marina V. Zhuravleva**—analysis of scientific literature, revision of the paper.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00005-21-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00005-21-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

Конфликт интересов. В. В. Архипов и М. В. Журавлева являются членами редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Vladimir V. Arkhipov and Marina V. Zhuravleva are members of the Editorial Board of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy*, the other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Silva C, Ramalho C, Luz I, Monteiro J, Fresco P. Drug-related problems in institutionalized, polymedicated older patients: opportunities for pharmacist intervention. *Int J Clin Pharm.* 2015;37(2):327–34. <https://doi.org/10.1007/s11096-014-0063-2>
- Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet.* 2000;356(9237):1255–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02799-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02799-9)
- Alhawassi TM, Krass I, Bajorek BV, Pont LG. A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *Clin Interv Aging.* 2014;9:2079–86. <https://doi.org/10.2147/CIA.S71178>
- Pedros C, Formiga F, Corbella X, Arnau JM. Adverse drug reactions leading to urgent hospital admission in an elderly population: prevalence and main features. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(2):219–26. <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1974-0>
- Hailu BY, Berhe DF, Gudina EK, Gidey K, Getachew M. Drug related problems in admitted geriatric patients: the impact of clinical pharmacist interventions. *BMC Geriatr.* 2020;20(1):13. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-1413-7>
- Страчунский ЛС, Белоусов ЮБ, Козлов СН, ред. *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии.* Смоленск: МАКМАХ; 2007. [Strachunsky LS, Belousov YB, Kozlov SN, eds. *Practical guide to anti-infectious chemotherapy.* Smolensk: MAKMAKH; 2007 (In Russ.)]
- Zagaria MAE. Addressing challenges of infection: antibiotic adverse drug events in older adults. *US Pharm.* 2019;44(4):6–12.
- Peyrani P, Mandell L, Torres A, Tillotson GS. The burden of community-acquired bacterial pneumonia in the era of antibiotic resistance. *Expert Rev Respir Med.* 2019;13(2):139–52. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1562339>
- Woo SD, Yoon J, Doo GE, Park Y, Lee Y, Lee SH, et al. Common causes and characteristics of adverse drug reactions in older adults: a retrospective study. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2020;21:87. <https://doi.org/10.1186/s40360-020-00464-9>
- van Marum RJ. Underrepresentation of the elderly in clinical trials, time for action. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86(10):2014–6. <https://doi.org/10.1111/bcp.14539>
- Davies EA, O'Mahony MS. Adverse drug reactions in special populations — the elderly. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(4):796–807. <https://doi.org/10.1111/bcp.12596>
- Lee SJ, Walter LC. Prevention and screening. In: Halter JB, Ouslander JG, Studenski S, High KP, Asthana S, Supiano MA, Ritchie C, eds. *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology.* 7th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017.
- Shi S, Klotz U. Age-related changes in pharmacokinetics. *Curr Drug Metab.* 2011;12(7):601–10. <https://doi.org/10.2174/138920011796504527>
- Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57(1):6–14. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2003.02007.x>
- Perazella MA. Pharmacology behind common drug nephrotoxicities. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(12):1897–908. <https://doi.org/10.2215/CJN.00150118>
- Imani S, Buscher H, Marriott D, Gentili S, Sandaradura I. Too much of a good thing: a retrospective study of β -lactam concentration-toxicity relationships. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(10):2891–7. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx209>
- Горбачев ВИ, Брагина НВ. Гематоэнцефалический барьер с позиции анестезиолога-реаниматолога. Обзор литературы. Часть 1. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова.* 2020;(3):35–45. [Gorbachev VI, Bragina NV. Blood-brain barrier from the point of view of anesthesiologist. Review. Part 1. *Vestnik intensivnoy terapii im. A.I. Saltanova = Annals of Critical Care.* 2020;(3):35–45 (In Russ.)] <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2020-3-35-45>
- Bhattacharyya S, Darby R, Berkowitz AL. Antibiotic-induced neurotoxicity. *Curr Infect Dis Rep.* 2014;16(12):448. <https://doi.org/10.1007/s11908-014-0448-3>
- Sutter R, Rüegg S, Tschudin-Sutter S. Seizures as adverse events of antibiotic drugs: a systematic review. *Neurology.* 2015;85(15):1332–41. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002023>
- Payne LE, Gagnon DJ, Riker RR, Seder DB, Glisic EK, Morris JG, Fraser GL. Cefepime-induced neurotoxicity: a systematic review. *Crit Care.* 2017;21(1):276. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1856-1>
- Cock HR. Drug-induced status epilepticus. *Epilepsy Behav.* 2015;49:76–82. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.034>
- Appa AA, Jain R, Rakita RM, Hakimian S, Pottinger PS. Characterizing cefepime neurotoxicity: a systematic review. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(4):ofx170. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx170>
- Kim S, Lee I, Park S, Lee J. Cefepime neurotoxicity in patients with renal insufficiency. *Ann Rehabil Med.* 2012;36(1):159–62. <https://doi.org/10.5535/arm.2012.36.1.159>
- Charach G, Argov O, Nochomovich H, Geiger K, Charach L, Steinvil R, et al. Cephalosporin-induced neurological toxicity in elderly patients with preserved renal function. *Arch Med.* 2016;(8):6. <https://doi.org/10.21767/1989-5216.1000181>
- Путилина МВ. Коморбидность у пациентов пожилого возраста. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2016;116(5):106–11. [Putilina MV. Comorbidity in elderly patients. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2016;116(5):106–11 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/jnevro201611651106-111>
- Аносова Е, Филимонов М, Прошаев К, Романчиков А. Полиморбидность — полипрагмазия — депрескрайбинг: современные тенденции в фармакотерапии гериатрических пациентов и ее оптимизации. *Врач.* 2019;(6):17–23. [Anosova E, Filimonov M, Proshaev K, Romanchikov A. Polymorbidity — polypharmacy — deprescribing: current trends in pharmacotherapy of geriatric patients and its optimization. *Vrach = Doctor.* 2019;(6):17–23 (In Russ.)] <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-06-04>
- Violan C, Foguet-Boreu Q, Flores-Mateo G, Salisbury C, Blom J, Freitag M, et al. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: a systematic review of observational studies. *PLoS One.* 2014;9(7):e102149. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102149>

28. Souza DLB, Oliveras-Fabregas A, Minobes-Molina E, de Camargo Cancela M, Galbany-Estragués P, Jerez-Roig J. Trends of multimorbidity in 15 European countries: a population-based study in community-dwelling adults aged 50 and over. *BMC Public Health*. 2021;21(1):76. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-10084-x>
29. Leelakanok N, Holcombe AL, Lund BC, Gu X, Schweizer ML. Association between polypharmacy and death: a systematic review and meta-analysis. *J Am Pharm Assoc*. 2017;57(6):729–38. <https://doi.org/10.1016/j.japh.2017.06.002>
30. Oscanoa T, Lizaraso F, Carvajal A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(6):759–70. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2225-3>
31. Yu YM, Shin WG, Lee JY, Choi SA, Jo YH, Youn SJ, et al. Patterns of adverse drug reactions in different age groups: analysis of spontaneous reports by community pharmacists. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132916. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132916>
32. Ribeiro-Vaz I, Marques J, Demoly P, Polonia J, Gomes ER. Drug-induced anaphylaxis: a decade review of reporting to the Portuguese Pharmacovigilance Authority. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(3):673–81. <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1376-5>
33. Moore VR, Glassman PA, Au A, Good CB, Leadholm TC, Cunningham FE. Adverse drug reactions in the Veterans Affairs healthcare system: Frequency, severity, and causative medications analyzed by patient age. *Am J Health Syst Pharm*. 2019;76(5):312–9. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxy059>
34. Wierenga PC, Buurman BM, Parlevliet JL, van Munster BC, Smorenburg SM, Inouye SK, de Rooij S. Association between acute geriatric syndromes and medication-related hospital admissions. *Drugs Aging*. 2012;29(8):691–9.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Сокова Елена Андреевна, канд. мед. наук, доцент. *Elena A. Sokova*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6389-2099>

Архипов Владимир Владимирович, д-р мед. наук, доцент. *Vladimir V. Arkhipov*, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1441-3418>

Демидова Ольга Александровна, канд. фарм. наук. *Olga A. Demidova*, Cand. Sci. (Pharm.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0123-3044>

Мазеркина Ирина Анатольевна, канд. мед. наук. *Irina A. Mazerkina*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3733-6822>
Александрова Татьяна Владимировна, канд. мед. наук. *Tatiana V. Alexandrova*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3855-5899>

Журавлева Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор. *Marina V. Zhuravleva*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>

Статья поступила 15.04.2021

После доработки 16.08.2021

Принята к печати 03.09.2021

Article was received 15 April 2021

Revised 16 August 2021

Accepted for publication 3 September 2021

ПРОГРАММЫ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ ЦЕНТРА ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ПРОГРАММ ФГБУ «НЦЭСМП» МИНЗДРАВА РОССИИ

Очные программы с электронными формами обучения

1. Основы надлежащей практики дистрибуции иммунобиологических лекарственных препаратов.
2. Основы надлежащей практики дистрибуции лекарственных средств — GDP. Организация работы ответственного лица в фармацевтической компании.
3. Основы надлежащей практики дистрибуции лекарственных средств. Организация работы ответственного лица — GDP.
4. Основы надлежащей практики фармаконадзора. Организация работы уполномоченного лица — GVP (базовый уровень).
5. Основы надлежащей практики фармаконадзора. Организация работы уполномоченного лица — GVP (продвинутый уровень).
6. Основы регуляторной практики — GRP.
7. Организация работы ответственного лица на фармацевтическом предприятии.
8. Правила организации и проведения доклинических исследований лекарственных средств — GLP.
9. Правила организации и проведения клинических исследований лекарственных средств — GCP (базовый уровень).
10. Правила организации и проведения клинических исследований лекарственных средств — GCP (продвинутый уровень).
11. Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств — GMP.
12. Экспертиза и регистрация лекарственных средств (базовый уровень).
13. Экспертиза и регистрация лекарственных средств (продвинутый уровень).

По окончании обучения выдается Удостоверение о повышении квалификации. Центр образовательных программ работает на основании государственной лицензии на образовательную деятельность № 2506 от 26 декабря 2016 г.

Перечень образовательных мероприятий и научных конференций доступен на сайте ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России¹

¹ <https://www.regmed.ru/edu/education/SeminarPlan>