

Аспекты безопасного применения антибактериальных препаратов при внебольничной пневмонии: значение межлекарственных взаимодействий

*А. А. ТАУБЭ¹, Б. К. РОМАНОВ², Е. В. ШУБНИКОВА¹, Р. Н. АЛЮТДИН¹,
М. В. ЖУРАВЛЕВА¹, О. А. ДЕМИДОВА¹, Е. Ю. ДЕМЧЕНКОВА¹

¹ ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Aspects of the Safe Use of Antibacterial Drugs in Community-Acquired Pneumonia: the Implications of Drug-Drug Interactions

*ALEXANDRA A. TAUBE¹, BORIS K. ROMANOV², ELENA V. SHUBNIKOVA¹,
RENAD N. ALYAUTDIN¹, MARINA V. ZHURAVLEVA¹, OLGA A. DEMIDOVA¹,
ELENA YU. DEMCHENKOVA¹

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Резюме

Актуальность. Межлекарственные взаимодействия являются важной проблемой фармакотерапии, способной серьезно повлиять на профиль безопасности лекарственного препарата. В условиях старения населения, возрастающей частоты полипрагмазии, распространения самолечения возникают нежелательные явления, которые сложно идентифицировать, установить причинно-следственную связь между приёмом определённого лекарственного препарата и возникновением нежелательных явлений и перевести нежелательные явления в нежелательную реакцию. Риск возникновения межлекарственных взаимодействий возрастает при комбинированной терапии, в результате неправильного применения лекарственного препарата (off-label), а также при отсутствии у врача и пациента полной информации о потенциальных межлекарственных взаимодействиях. Одним из способов выявления нежелательной реакции на лекарственный препарат является метод «спонтанных сообщений», когда карты-извещения установленной формы от субъектов обращения лекарственных средств поступают в национальные центры по фармаконадзору, далее в глобальную базу данных Всемирной организации здравоохранения Vigibase.

Цель работы — комплексный анализ соответствия содержания информации, представленной в инструкциях по медицинскому применению антибактериальных препаратов, о потенциальных межлекарственных взаимодействиях с валидированными сигналами из глобальной базы ВОЗ Vigibase.

Материал и методы. В исследовании были использованы информационно-аналитические сравнительные количественные, графические, логические методы анализа. Объекты исследования: инструкции по медицинскому применению на международные непатентованные наименования ампициллин, амоксициллин, азитромицин, кларитромицин.

Результаты. Было изучено содержание инструкций по применению о возможных взаимодействиях с другими лекарственными препаратами при их совместном приеме. Далее проведен сравнительный анализ полученных данных о межлекарственном взаимодействии антибиотиков с другими лекарственными препаратами с сигналами о межлекарственных взаимодействиях, прошедшими валидацию Vigibase.

Заключение. Исследование показало, что подробное описание рисков потенциальных межлекарственных взаимодействий в инструкциях по медицинскому применению с целью информированности врачей, пациентов и лиц, осуществляющих уход, способствует предотвращению применения нежелательных комбинаций, тем самым снижает риски возникновения нежелательных реакций при совместном применении лекарственных препаратов. Исследование выявило, что большая часть выявленной информации по безопасному применению лекарственных препаратов в инструкциях по медицинскому применению отсутствует.

Ключевые слова: межлекарственные взаимодействия; внебольничная пневмония; безопасность лекарственных средств; антибактериальные препараты; нежелательная реакция; фармаконадзор

Для цитирования: Таубэ А. А., Романов Б. К., Шубникова Е. В., Алютдин Р. Н., Журавлева М. В., Демидова О. А., Демченкова Е. Ю. Аспекты безопасного применения антибактериальных препаратов при внебольничной пневмонии: значение межлекарственных взаимодействий. *Антибиотики и химиотерапия*. 2022; 67: 3–4: 46–52. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-3-4-46-52.

Abstract

Background. Drug-drug interactions can seriously affect the safety profile of a drug and are an important problem worldwide. Due to the aging of the population, the increasing frequency of polypharmacy, as well as the spread of self-medication, adverse events that are difficult to identify may occur. It is hard to establish a causal relationship between the administration of a certain drug and the occurrence of an adverse event; it may also lead to the conversion of the adverse event into an adverse drug reaction. The risk of drug-drug interactions increases with combination therapy, as a result of misuse of a drug (off-label use), as well as in the absence of full disclosure from physician and patient about potential drug-drug interactions. One of the ways to detect an adverse reaction to a drug is a method of «spontaneous messages», when notification cards issued according to the regulated form are sent from subjects of drug circulation to the national centers for pharmacovigilance, then to the global database of the World Health Organization Vigibase.

The aim of the work was a comprehensive analysis of the content compliance of the information presented in the instructions for the medical use of antibacterial drugs on potential drug-drug interactions with validated signals from the WHO global Vigibase database.

Material and Methods. The study used information and analytical comparative non-quantitative, graphical, logical methods of analysis, as well as regression analysis. Objects of the study: instructions for medical use for international generic drugs ampicillin, amoxicillin, azithromycin, clarithromycin.

Results. The contents of the instructions for use concerning possible interactions of ampicillin, amoxicillin, azithromycin, clarithromycin upon administration with other drugs were studied. Subsequently, a comparative analysis of the obtained data on drug-drug interactions of antibiotics with other drugs was carried out with signals of drug-drug interactions were validated by Vigibase.

Conclusion. The study showed that a detailed description of the risks of potential drug-drug interactions in the instructions for medical use with the aim of informing doctors, patients, and caregivers helps to prevent the use of undesirable combinations, thereby reducing the risk of adverse reactions when drugs are used together. The study found that most of the identified information on the safe use of drugs was missing in the instructions for medical use.

Keywords: drug-drug interactions; community-acquired pneumonia; drug safety; antibacterial drugs; adverse reaction, pharmacovigilance

For citation: Taube A. A., Romanov B. K., Shubnikova E. V., Alyautdin R. N., Zhuravleva M. V., Demidova O. A., Demchenkova E. Yu. Aspects of the safe use of antibacterial drugs in community-acquired pneumonia: the implications of drug-drug interactions. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2022; 67: 3–4: 46–52. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-3-4-46-52.

Введение

Межлекарственные взаимодействия (МВ) являются важной проблемой фармакотерапии, способной серьезно повлиять на профиль безопасности лекарственного препарата [1]. В условиях старения населения, возрастающей частоты полипрагмазии, распространения самолечения возникают нежелательные явления (НЯ), которые сложно идентифицировать, установить причинно-следственную связь между приёмом определённого лекарственного препарата (ЛП) и возникновением НЯ и перевести НЯ в нежелательную реакцию (НР). Риск возникновения МВ возрастает при комбинированной терапии, в результате неправильного применения ЛП (off-label), а также при отсутствии у врача и пациента полной информации о потенциальных МВ [2]. Одним из способов выявления НР на ЛП является метод «спонтанных сообщений», когда карты-извещения установленной формы от субъектов обращения лекарственных средств поступают в национальные центры по фармаконадзору [3].

В России спонтанные сообщения направляются в базу данных Росздравнадзора [4, 5]. Затем выявленные НР на ЛП подаются в международные базы данных. Самой крупной базой, аккумулирующей описания индивидуальных сообщений о НР после применения ЛП, является глобальная база данных ВОЗ, которая

находится в Уппсале — Vigibase, Центр сотрудничества ВОЗ по международному мониторингу лекарственных средств [6].

Из национальных центров по фармаконадзору участвующих в программе международного мониторинга ВОЗ, информация направляется в Vigibase, где подвергается статистической обработке и отбору по критериям исключения поступающих сигналов. На втором этапе проводится ручная обработка сигналов, расставляются приоритеты в зависимости от текущей политики ВОЗ в отношении сообщений по степени их доказательности. Vigibase хранит и поддерживает базу данных, а также проводит статистический и клинический анализ для выявления глобальных сигналов безопасности. Оценка сообщений включает анализ экспертами ВОЗ правильности отражения информации о безопасности в ИМП по каждой комбинации ЛП–ЛП–НР. Сигнал описывается как гипотеза ранее необнаруженного или не полностью задокументированного риска, связанного с применением ЛП, с различными уровнями доказательности и аргументов в поддержку гипотезы. Согласно статистике ВОЗ [7] из 668 поступивших сигналов на комбинации ЛП–ЛП–НР 75 проходят первичный отбор, после валидации окончательно подтверждаются 3 сигнала. Валидированные сигналы поступают в интерфейс Vigibase — Vigilise, которая до-

ступна национальным центрам по фармаконадзору, участвующим в программе международного мониторинга ВОЗ [8].

На основании полученных и статистически обработанных результатов ВОЗ принимает решения и разрабатывает рекомендации по безопасному применению ЛП и их комбинаций. Если информация о выявленных рисках подтверждается, то посредством процедуры внесения изменений в регистрационное досье попадает в инструкцию по медицинскому применению (ИМП).

Внебольничная пневмония является важной причиной заболеваемости и смертности во всем мире [9], так в США она является восьмой из причин смертности и наиболее частой причиной госпитализаций [10]. При лечении внебольничной пневмонии в рутинной клинической практике рекомендуется эмпирическая антибактериальная терапия. Применение антибактериальных препаратов всегда сопряжено с возникновением НР [11]. Помимо эмпирической антибактериальной терапии предусмотрен комплекс мероприятий, направленных на адекватную респираторную поддержку, а также по показаниям возможно применение неантибактериальной терапии [12]. Кроме того в группе риска по внебольничной пневмонии находятся лица с хроническими заболеваниями [13, 14]. Наряду с лечением внебольничной пневмонии возможна терапия декомпенсаций или обострения хронических сопутствующих заболеваний, поэтому в организм пациента поступают одновременно несколько ЛП разных фармакотерапевтических групп, которые могут вступать в МВ [15].

Цель работы — комплексный анализ соответствия содержания информации представленной в ИМП антибактериальных препаратов о потенциальных МВ с валидированными сигналами из глобальной базы ВОЗ VigiBase.

Материал и методы

Материалами являлись ИМП, содержащиеся на общедоступном сайте «Государственный реестр лекарственных средств» (grls.rosminzdrav.ru). В качестве объектов были выбраны антибактериальные препараты, широко применяемые для лечения инфекций нижних дыхательных путей, с достаточно хорошо изученной эффективностью и безопасностью: антибиотики широкого спектра действия из группы пенициллинов (амоксциллин и ампициллин), из группы макролидов — азитромицин, из группы фторхинолонов — левофлоксацин. Амоксициллин широко применяется в практике с 1972 г., ампициллин начал коммерческое использование в 1961 г. Согласно классификации антибиотиков ВОЗ, эти препараты относятся к группе выбора (Access) и применяются в первую очередь [16]. Азитромицин разрешён к применению с 1988 г, левофлоксацин был запатентован в 1985 г., оба относятся по классификации ВОЗ к препаратам группы критически важных противомикробных препаратов (Watch) [17]. Амоксициллин, ампициллин, азитромицин включены ВОЗ в список основных лекарственных препаратов [18].

Кроме того в клинических рекомендациях Американского торакального общества и Американского общества по

инфекционным заболеваниям [19], а также в российских рекомендациях [13, 20, 21] в качестве стандартной эмпирической терапии пневмонии рекомендованы, в том числе, антибактериальные препараты следующих групп: бета-лактамы, макролиды и фторхинолоны.

Информация о зарегистрированных сигналах МВ была получена из VigiBase (с момента начала сбора информации для каждого МНН по 15.02.2021 г.). Все НР в VigiBase представляются для конкретного МНН.

В исследовании были использованы сравнительные количественные, графические, логические и информационно-аналитические методы анализа.

Результаты и обсуждение

ИМП является документом для пациентов и лиц, осуществляющих уход за пациентами, для получения полной информации об эффективности и безопасности применяемого ЛП. Медицинские работники тоже получают основную информацию о ЛП из ИМП. Утверждённая [22] форма ИМП содержит раздел: «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами». Держатель регистрационного удостоверения подаёт обновлённую ИМП в составе документов РД при получении новых данных о безопасности ЛП, куда вносит информацию о выявленных и подтверждённых МВ [23].

Вышеуказанный раздел в ИМП не является результатом деятельности по фармаконадзору. Он содержит результаты фармакокинетических и фармакодинамических исследований взаимных влияний ЛП при совместном приёме и включает информацию об особенностях МВ, которые могут повлиять как на эффективность путём синергии или антагонизма, так и на безопасность ЛП вследствие различных механизмов действия. Однако развитие НР, связанных с совместным приёмом ЛП зависит от биодоступности и путей биотрансформации ЛП в организме человека и индивидуальных особенностей пациента. Эти НР выявляются в результате деятельности по фармаконадзору.

МВ могут изменять фармакодинамические и фармакокинетические параметры исследуемых ЛП. В ИМП помещают также информацию о возможном воздействии описываемого ЛП на биодоступность и активность других совместно применяемых ЛП. Также опосредованно информацию о возможных рисках МВ можно получить в разделах ИМП «Противопоказания», «С осторожностью» и «Особые указания».

Информация о МВ в зарегистрированной ИМП на МНН ампициллин (ЛП-004479-280917), амоксициллин (ЛП-006933-130421), азитромицин (ЛП-006971-260421), левофлоксацин (ЛП-007139-280621) была получена на официальном сайте Государственного реестра лекарственных средств grls.ru.

Согласно информации VigiBase МВ на МНН, ампициллин обнаружены с МНН 17 фармакотерапевтических групп (по убыванию): гентамицин, фенитоин, фуросемид, ацетилсалициловая кис-

лота, дигоксин, парацетамол, сальбутамол, амоксициллин, азитромицин, дофетилид, карбамазепин, зопиклон, пантопразол, амитриптилин, спиронолактон, фенобарбитал, амфотерицин В, метформин, рифампицин, флуцитозин. Сравнительный анализ показал, что сведения в Vigibase о МВ совпадают с информацией представленной в ИМП на потенциальные взаимодействия только с 5 фармакотерапевтическими группами: аминоклизидами, диуретиками, нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), макролидами, рифампицином.

Согласно информации Vigibase, у МНН амоксициллин на первом месте по частоте МВ с МНН кларитромицин. Указание на возможное взаимодействие с антибактериальным препаратом из группы макролидов также содержится в изученной ИМП. Совпадают данные из Vigibase о МВ и информация в ИМП в отношении следующих МНН: варфарин (антикоагулянты), фуросемид (диуретики), ацетилсалициловая кислота (НПВС), амлодипин (блокаторы «медленных» кальциевых каналов), аллопуринол (противоподагрическое средство), метотрексат (цитостатик). В ИМП не указана информация о потенциальных МВ, репортированных в Vigibase с ЛП фармакотерапевтической группы ингибиторов протонного насоса (омепразол, пантопразол, лансопразол, эзомепразол), антибиотиками группы фторхинолов (ципрофлоксацин), селективными адreno-блокаторами (бисопролол, метопролол), глюкокортикостероидами (преднизолон), иммунодепрессорами (лефлуномид), АПФ блокатором (лизиноприл), анальгетиками (парацетамол), метронидазолом, симвастином. Таким образом, информация о большинстве выявленных межлекарственных взаимодействий не попала в ИМП.

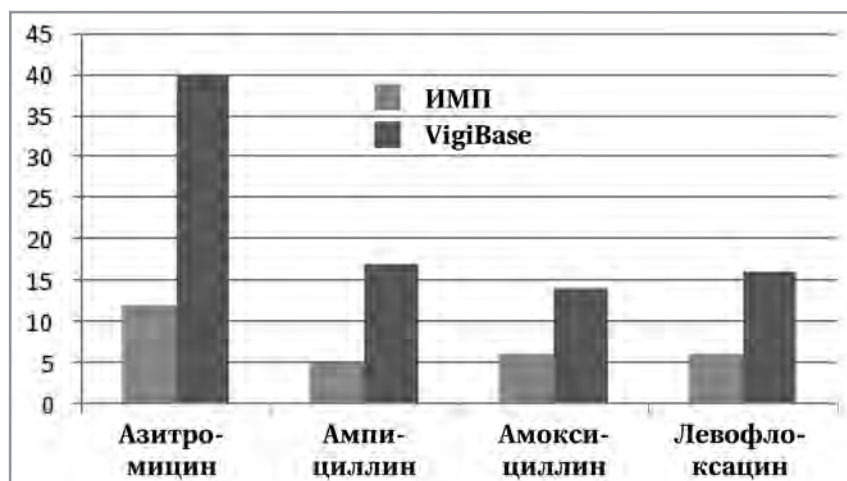
МВ для МНН азитромицин в Vigibase совпадают с информацией в ИМП на азитромицин по 12 из 40 репортированных фармакотерапевтических групп: антикоагулянты непрямого действия (варфарин), антидепрессанты (циталопрам), иммунодепрессанты (циклоспорин), гиполлипидемические средства (аторвастатин), антиаритмические ЛП, антимикробные группы фторхинолонов (фторхинолон, левофлоксацин) и макролидов (эритромицин), нейролептиков, антигистаминные, сердечные гликозиды, анксиолитики, рифампицин. Следует отметить, что в ИМП и в базе данных Vigibase могут находиться сведения о ЛП из одной фармакотерапевтической группы, но с разными МНН. Например, в ИМП содержатся све-

дения о потенциальном неблагоприятном взаимодействии азитромицина с циклоспорином, в Vigibase — указание на такролимус (кальциневрин ингибитор) и микофеноловую кислоту. Антиаритмические лекарственные препараты указаны в ИМП — класса Ia (хинидин, прокаинамид) и III (дофетилид, амиодарон, соталол); в Vigibase репортирован только один МНН — амиодарон. Это может быть связано с тем, что в ИМП подробно описано возможное взаимодействие азитромицина с антиаритмическими ЛП и данные комбинации ЛП в терапевтической практике отсутствуют.

В ИМП на МНН левофлоксацин совпадают сведения с Vigibase о МВ в отношении 6 из 16 фармакотерапевтических групп, зарегистрированных в Vigibase: непрямые антикоагулянты (варфарин), НПВС (Vigibase — только ацетилсалициловая кислота), трициклические антидепрессанты, макролиды, гипогликемические средства — глибенкламид, инсулин (Vigibase — метформин, глимепирид). В ИМП на левофлоксацин отсутствует информация о потенциальных взаимодействиях со следующими МНН: фуросемид, метопролол, пантопразол, ципрофлоксацин, парацетамол, сальбутамол, габапентин, трамадол, симвастатин, левотироксин, сульфаметоксозол, метронидазол, аторвастатин, ондансетрон.

В данном случае также наблюдается явление, когда выявлены МВ препаратов, предназначенных для терапии одной нозологии, но относящихся к разным фармакотерапевтическим группам, так, например, в ИМП указан противоастматический ЛП теофиллин (фосфодиэстеразы ингибитор), в Vigibase — сальбутамол (бета 2 адреномиметик селективный).

На рисунке представлены количества выявленных МЛ на каждый МНН по фармакотерапевтическим группам. Таким образом, ИМП со-



Соотношение количества фармако-терапевтических групп с выявленным межлекарственным взаимодействием [2].

The ratio of the number of pharmacotherapeutic groups with identified drug interactions [2].

держит незначительную часть известной информации, выявленной в результате деятельности по фармаконадзору.

Ограничением данного исследования является то, что для конкретного МНН изучили информацию из одной ИМП. Несмотря на то, что во всех ИМП на одно МНН должны содержаться аналогичные сведения по безопасности, заявления о внесении изменений в регистрационное досье подаются в разное время. В связи с этим у ЛП различных производителей сведения о профиле безопасности, представленные в ИМП, могут отличаться. Кроме того, в исследовании не учитывались разные лекарственные формы и пути введения ЛП, так как они могут существенно изменять профиль безопасности и возможные механизмы МВ.

Заключение

Исследование показало, что подробное описание рисков потенциальных МВ в ИМП с целью информированности врачей, пациентов и лиц, осуществляющих уход, способствует предотвращению применения нежелательных комбинаций, тем самым снижает риски возникновения нежелательных реакций при совместном применении лекарственных препаратов.

При анализе МВ, возникающих при применении антибактериальных препаратов различных групп — полусинтетических пенициллинов, макролидов, фторхинолонов, обнаружены МВ с непрямыми антикоагулянтами, диуретиками, НПВС, противозачаточными препаратами. Таким образом, анализ всего 4 антибактериальных препаратов, применяемых при лечении инфекций нижних дыхательных путей, выявил общие закономерности МВ, которые можно учитывать при разработке клинических рекомендаций для лечения инфекций нижних дыхательных путей.

Исследование выявило, что ИМП содержит информацию по возможным и вероятным МВ. При этом большая часть выявленной информации по безопасному применению ЛП в ИМП отсутствует. Отчасти это связано с процедурами внесения информации в ИМП. Содержание ИМП утверждается в результате научной экспертизы регистрационного досье на ЛП при его государственной регистрации. В дальнейшем, информация

в ИМП обновляется в результате процедуры внесения изменений в регистрационное досье на ЛП. Длительность процедуры внесения изменений в ИМП занимает по законодательству ЕАЭС до 6 мес. Кроме того, сигналы по НР, попадающие в международную базу данных VigiBase проходят валидацию и оформляются в виде международных решений и рекомендаций, данная процедура также требует временных затрат.

Дополнительная информация

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00005-21-02 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учёта НИР 121022000154-2).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00005-21-02 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121022000154-2).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. А. А. Таубэ — концепция исследования, анализ спонтанных сообщений базы данных VigiBase, анализ и интерпретация полученных результатов, написание текста рукописи, работа с табличным материалом, ответственность за все аспекты работы; Б. К. Романов — анализ спонтанных сообщений базы данных VigiBase, разработка модели, анализ и интерпретация полученных результатов, ответственность за все аспекты выполнения работы, связанные с достоверностью данных, интерпретация полученных результатов; Е. В. Шубникова — написание текста, анализ научной и методической литературы; Р. Н. Аляутдин — обобщение результатов исследования, формулировка выводов; М. В. Журавлева — редактирование текста; редактирование и доработка текста рукописи, финальное утверждение рукописи, ответственность за все аспекты работы; О. А. Демидова — интерпретация результатов исследования, редактирование текста рукописи, критический пересмотр содержания статьи; Е. Ю. Демченкова — анализ научной и методической литературы, анализ и интерпретация результатов, написание и редактирование текста рукописи.

Литература/References

1. Grannell L. Drug interaction resources: mind the gaps. Aust Prescr. 2020; 43 (1): 18–23 doi: 10.18773/austprescr.2020.005 Epub 2020 Feb 3.
2. Таубэ А.А., Журавлева М.В., Александрова Т.В., Демидова О.А., Мазеркина И.А. Сравнительный анализ межлекарственного взаимодействия антибактериальных препаратов при терапии внебольничной пневмонии. Безопасность и риск фармакотерапии. 2021; 9 (3): 136–143. doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-3-136-143. [Taube A.A., Zhuravleva M.V., Alexandrova T.V., Demidova O.A., Mazerkina I.A. Comparative analysis of drug interactions with antibacterial

- agents in the treatment of community-acquired pneumonia. Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2021; 9 (3): 136–143. doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-3-136-143. [in Russian]
3. Филиппова О.В., Умерова А.Р., Каштанова О.А., Кирилочев О.О. и др. Методы повышения выявляемости и структура нежелательных реакций на лекарственные препараты на примере Астраханской области. РМЖ. 2019; 27 (8–1): 70–72. [Fillipova O.V., Umerova A.R., Kashtanova O.A., Kirilochev O.O. et al. Structure analysis of manifested adverse events in the drug use in the Astrakhan region. Russkij Meditsinskij Zhurnal. 2019; 27 (8–1): 70–72. (in Russian)]

4. Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 N 1071 (ред. от 16.07.2020) «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора». Доступно по: <https://roszdravnadzor.gov.ru/documents/39003> Ссылка активна на 18.10.2021. [Приказ Roszdravnadzora от 15.02.2017 N 1071 (red. ot 16.07.2020) «Ob utverzhdenii Poryadka osushchestvleniya farmakonadzora». Dostupno po: <https://roszdravnadzor.gov.ru/documents/39003> Ssylka aktivna na 18.10.2021. (in Russian)]
5. Титова А.Р., Пастернак Е.Ю., Асеева И.Л., Зырянов С.К., Поливанов В.А., Аляутдин Р.Н. и др. О безопасности антибактериальных препаратов, применяемых в педиатрии. Безопасность и риск фармакотерапии. 2015; 2: 12–22. [Titova A.R., Pasternak E.Yu., Asetskaya I.L., Zyryanov S.K., Polivanov V.A., Alyautdin R.N. et al. The safety of antibacterial drugs used in pediatrics. Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2015; 2: 12–22. (in Russian)]
6. Демченко Е.Ю., Городецкая Г.И., Мазеркина И.А., Журавлева М.В., Казаков А.С., Городецкий М.В. и др. Актуальные вопросы выявления и мониторинга нежелательных реакций при применении цефалоспориновых антибиотиков. Безопасность и риск фармакотерапии. 2021; 9 (1): 34–42. doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-1-34-42. [Demchenko E.Yu., Gorodetskaya G.I., Mazerkina I.A., Zhuravleva M.V., Kazakov A.S., Gorodetskiy M.V. et al. Major Aspects of Detection and Monitoring of Adverse Reactions Associated with Cephalosporin Antibiotic Treatment. Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2021; 9 (1): 34–42. doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-1-34-42. (in Russian)]
7. Hult S., Bergvall T., Bradley T., Gattepaille L., Grundmark B., Sartori D. Evaluation of a predictive model for suspected drug-drug interactions in routine signal detection [cited 18.10.2021]. Available from: <https://www.who-umc.org/media/164003/drug-drug-interactionweb.pdf>
8. Uppsala monitoring Centre. [Internet]. Signal detection at UMC [cited 18.10.2021]. Available from: <https://www.who-umc.org/research-scientific-development/signal-detection/signal-detection-at-umc/>
9. van den Bergh D., Messina A.P., Goff D.A., van Jaarsveld A., Coetzee R., de Wet Y. et al. A pharmacist-led prospective antibiotic stewardship intervention improves compliance to community-acquired pneumonia guidelines in 39 public and private hospitals across South Africa. Int J Antimicrob Agents. 2020; 56 (6): 106189. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106189.
10. American College of Emergency Physicians Clinical Policies Subcommittee (Writing Committee) on Community-Acquired Pneumonia, Smith M.D., Fee C., Mace S.E., Maughan B., Perkins J.C., Kaji A., Wolf S.J. Clinical policy: critical issues in the management of adult patients presenting to the emergency department with community-acquired pneumonia. Ann Emerg Med. 2021; 77 (1): e1–e57. doi: 10.1016/j.annemergmed.2020.10.024.
11. Матвеев А.В., Крашенинников А.Е., Егорова Е.А., Коняева Е.И., Бекирова Э.Ю. Безопасность антибактериальных препаратов в педиатрической практике. Ретроспективный анализ базы данных спонтанных сообщений о нежелательных реакциях лекарственных средств в республике Крым. Детская медицина Северо-Запада. 2020; 8 (1): 222–223. [Matveev A.V., Krashennikov A.E., Egorova E.A., Kon'yayeva E.I., Bekirova E.Yu. Bezopasnost' antibakterial'nykh preparaty v pediatricheskoj praktike. Retrospektivnyi analiz bazy dannykh spontannykh soobshchenii o nezhelatel'nykh reaktsiyakh lekarstvennykh sredstv v respublike Krym. Detskaya meditsina Severo-Zapada. 2020; 8 (1): 222–223. (in Russian)]
12. Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации. Российское респираторное общество. 2019. [Vnebol'nichnaya pnevmoniya u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii. Rossiiskoe Respiatornoe Obshchestvo. 2019. (cited 18.10.2021). Available from: https://minzdrav.midural.ru/uploads/clin_recomend%20%D0%A0%D0%A4.pdf
13. Зайцев А.А., Синопальников А.И. Практические рекомендации по ведению пациентов с нетяжелой внебольничной пневмонией. РМЖ. 2020; 4: 19–23. [Zaitsev A.A., Sinopalnikov A.I. Practical guidelines for the patient management with non-severe community-acquired pneumonia. Russkij Meditsinskij Zhurnal=RMJ. 2020; 4: 19–23 (in Russian)]
14. Bordon J., Slomka M., Gupta R., Furmanek S., Cavallazzi R., Sethi S. et al. Hospitalization due to community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence, epidemiology and outcomes. Clin Microbiol Infect. 2020; 26 (2): 220–226. doi: 10.1016/j.cmi.2019.06.025.
15. Руженцова Т.А., Хавкина Д.А., Мешкова Н.А., Чухляев П.В., Гарбузов А.А. Стратегия рациональной терапии острых респираторных инфекций у пациентов с коморбидной соматической патологией. Безопасность и риск фармакотерапии. 2020; 8 (2): 77–83. doi: 10.30895/2312-7821-2020-8-2-77-83. [Ruzhentsova T.A., Khavkina D.A., Meshkova N.A., Chukhlyayev P.V., Garbuzov A.A. Strategiya ratsional'noi terapii ostrykh respiratornykh infektsii u patsientov s komorbidnoi somaticheskoi patologiei. Bezopasnost' i Risk Farmakoterapii. 2020; 8 (2): 77–83. doi: 10.30895/2312-7821-2020-8-2-77-83. (in Russian)]
16. WHO [Internet] Model Lists of Essential Medicine. Access group [cited 29.09.2021] Available from: <https://list.essentialmeds.org/antibiotics/access>
17. WHO [Internet] Model Lists of Essential Medicine. Watch group [cited 29.09.2021]. Available from: <https://list.essentialmeds.org/antibiotics/WATCH>
18. Всемирная организация здравоохранения. (2007). Примерный перечень ВОЗ основных лекарственных средств. 15-й перечень, март 2007 г. Всемирная организация здравоохранения. [cited 29.09.2021]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/90865>
19. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C., Anzueto A. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. AJRCCM. 2019; 200 (7): e45–e67. doi: 10.1164/rccm.201908-1581ST.
20. Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.03.2020 № 30-4/И2-2702 «Об алгоритме оказания медицинской помощи взрослому населению с внебольничными пневмониями». Доступно по: <https://minzdrav.gov.ru/documents>. [Pis'mo Ministerstva zdavoookhraneniya Rossiiskoi Federatsii ot 06.03.2020 № 30-4/I2-2702 «Ob algoritme okazaniya meditsinskoi pomoshchi vzrosloму naseleniyu s vnebol'nichnymi pnevmoniyami». Dostupno po: <https://minzdrav.gov.ru/documents>. (in Russian)]
21. Малиарчиков А. В., Шаповалов К. Г., Лукьянов С. А., Терешков П. П., Казанцева Л. С. Активность системы негативной регуляции Т-клеточного ответа PD-1/PD-L1/PD-L2 у больных пневмониями на фоне гриппа А/Н1N1. Общая реаниматология. 2021; 17 (4): 4–11. doi: 10.15360/1813-9779-2021-4-4-11. [Malyarchikov A.V., Shapovalov K.G., Lukyanov S.A., Tereshkov P.P., Kazantseva L.S. Activity of negative regulation of the PD-1/PD-L1/PD-L2 T-cell response system in patients with pneumonia and influenza A (H1N1). Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology. 2021; 17 (4): 4–11. doi: 10.15360/1813-9779-2021-4-4-11 (in Russian and Engl)]
22. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 88 «Об утверждении требований к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов и общей характеристике лекарственных препаратов для медицинского применения» (вместе с «Требованиями к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения». <http://www.eurasiancommission.org/en/act/txnnreg/deptexreg/LSMI/Documents/EEC%20Decision%2088%20SmPC%20Requiremets.pdf>. Ссылка активна на 19.10.2021. [EECC Decision №88 on the Adoption of the Requirements for the Medication Guide and Summary of Product Characteristics of medicinal products for human use. <http://www.eurasiancommission.org/en/act/txnnreg/deptexreg/LSMI/Documents/EEC%20Decision%2088%20SmPC%20Requiremets.pdf>. Ssylka aktivna na 19.10.2021.
23. Журавлева М.В., Романов Б.К., Городецкая Г.И., Муслимова О.В., Крысанова В.С., Демченко Е.Ю. Актуальные вопросы безопасности лекарственных средств, возможности совершенствования системы фармаконадзора. Безопасность и риск фармакотерапии. 2019; 7 (3): 109–119. doi: 10.30895/2312-7821-2019-7-3-109-119. [Zhuravleva M.V., Romanov B.K., Gorodetskaya G.I., Muslimova O.V., Krysanova V.S., Demchenko E.Yu. Topical issues of drug safety, possibilities of improving of pharmacovigilance. Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2019; 7 (3): 109–119. doi: 10.30895/2312-7821-2019-7-3-109-119. (in Russian)]

Информация об авторах

Таубэ Александра Альбертовна — к. ф. н., ведущий научный сотрудник Центр планирования и координации научно-исследовательских работ ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-5594-4859. Researcher ID: AAE-7032-2020. eLIBRARY SPIN-код: 7634-4399

Романов Борис Константинович — д. м. н., доцент, ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Российская Феде-

About the authors

Alexandra A. Taube — Ph. D. in pharmaceuticals, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-5594-4859. Researcher ID: AAE-7032-2020. eLIBRARY SPIN: 7634-4399

Boris K. Romanov — D.Sc. in medicine, Associate Professor, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian

рация. ORCID: 0000-0001-5429-9528. eLIBRARY SPIN-код: 8453-9166

Аляутдин Ренад Николаевич — д. м. н., профессор, начальник Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-4647-977X. eLIBRARY SPIN-код: 1722-1817. Scopus: 6701792451. Web of Science Researcher ID L-9261-2014

Шубникова Елена Владимировна — к. м. н., ведущий эксперт Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-2888-5993. Researcher ID B-6727-2018. eLIBRARY SPIN-код: 9311-2231. Scopus Author ID: 35622241800

Журавлева Марина Владимировна — д. м. н., профессор, заместитель директора центра клинической фармакологии ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-9198-8661. eLIBRARY SPIN-код: 6267-9901. Scopus Author ID: 55878917900

Демидова Ольга Александровна — к. ф. н., научный сотрудник Центра клинической фармакологии ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Российская Федерация. eLIBRARY SPIN-код: 3065-3567

Демченкова Елена Юрьевна — к. ф. н., старший аналитик Центра клинической фармакологии ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Российская Федерация. eLIBRARY SPIN-код: 1913-9834

Federation. ORCID: 0000-0001-5429-9528. eLIBRARY SPIN: 8453-9166

Renad N. Alyautdin — D. Sc. in medicine, Professor, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-4647-977X. eLIBRARY SPIN: 1722-1817. Scopus: 6701792451. Web of Science Researcher ID: L-9261-2014

Elena V. Shubnikova — Ph. D. in medicine, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-2888-5993. Researcher ID: B-6727-2018. eLIBRARY SPIN: 9311-2231. Scopus Author ID: 35622241800

Marina V. Zhuravleva — D. Sc. in medicine, Professor, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-9198-8661. eLIBRARY SPIN: 6267-9901. Scopus Author ID: 55878917900

Olga A. Demidova — Ph. D. in pharmaceutics, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. eLIBRARY SPIN: 3065-3567

Elena Yu. Demchenkova — Ph. D. in pharmaceutics, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. eLIBRARY SPIN: 1913-9834