

УДК 615.065:615.03

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-110-117>

Оригинальная статья | Original article



Оценка сигналов по безопасности азтреонама в различных возрастных группах: отечественный и зарубежный мониторинг

Е.А. Сокова^{1,✉}, В.В. Архипов¹, А.С. Казаков¹, Б.К. Романов², Р.Н. Аляутдин¹, М.В. Журавлева¹

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
«Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Сокова Елена Андреевна sokova904@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Азтреонам является единственным разрешенным к медицинскому применению β-лактамным антибиотиком из группы монобактамов, активным в отношении грамотрицательных аэробных бактерий, в первую очередь *Pseudomonas aeruginosa*. За более чем 35-летний период применения азтреонама и 15-летний срок нахождения на фармацевтическом рынке азтреонама лизина накопились новые данные о безопасности этих препаратов, однако в литературе сведения по этому вопросу малочисленны, несмотря на клиническую, микробиологическую эффективность азтреонама при тяжелых инфекциях и его социальную значимость при муковисцидозе.

Цель работы: анализ информации о нежелательных реакциях (НР) при применении азтреонама у пациентов различных возрастных групп по данным VigiBase и базы данных мониторинга лекарственной безопасности «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора.

Материалы и методы: информация о случаях развития НР при применении азтреонама в любой лекарственной форме из индивидуальных отчетов, включенных в базу данных VigiBase Уппсальского центра мониторинга безопасности лекарственных средств по состоянию на 15.09.2021 и Российскую базу данных спонтанных сообщений АИС «Фармаконадзор» Росздравнадзора по состоянию на 05.10.2021.

Результаты: анализ случаев НР при применении азтреонама по зарегистрированным показаниям выявил различия в частоте, видах и серьезности развития НР у пациентов различных возрастных групп. Наиболее частой НР при применении азтреонама был муковисцидоз, который отмечался в 1828 сообщениях (12,0%) и чаще регистрировался у пациентов в возрасте от 18 до 44 лет (39,2%).

Выводы: полученные данные позволили сформировать новый сигнал по безопасности азтреонама – повышенный риск неэффективности или недостаточной эффективности препарата при муковисцидозе, который рассматривался в индивидуальных отчетах, поступивших в базы данных спонтанных сообщений, как НР. Для подтверждения данного сигнала необходимо проведение дальнейшего мониторинга.

Ключевые слова: азтреонам; спонтанное сообщение; сигнал; лекарственная безопасность; эффективность; возраст; нежелательная реакция; муковисцидоз

Для цитирования: Сокова Е.А., Архипов В.В., Казаков А.С., Романов Б.К., Аляутдин Р.Н., Журавлева М.В. Оценка сигналов по безопасности азтреонама в различных возрастных группах: отечественный и зарубежный мониторинг. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(2):110–117. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-110-117>

Assessment of Safety Signals for Aztreonam in Different Age Groups: National and International Drug Safety Monitoring

E.A. Sokova^{1,✉}, V.V. Arkhipov¹, A.S. Kazakov¹, B.K. Romanov², R.N. Alyautdin¹, M.V. Zhuravleva¹

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

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

✉ Corresponding author: **Elena A. Sokova** sokova904@gmail.com

ABSTRACT

Aztreonam is the only approved monocyclic β -lactam antibiotic for human use that is active against Gram-negative aerobes, primarily *Pseudomonas aeruginosa*. Aztreonam has been used for more than 35 years, and aztreonam lysine has been on the market for 15 years. Although the medicinal products show clinical and microbiological efficacy in severe infections and are significant for cystic fibrosis patients, little information is published on their safety. In the meantime, new data have accumulated.

The aim of the study was to analyse the data on adverse reactions in patients of different age groups receiving aztreonam, collected in the safety monitoring databases VigiBase and Pharmacovigilance.

Materials and methods: the data on adverse reactions associated with aztreonam, in any dosage form, from the individual case reports submitted to VigiBase (the database of the Uppsala Monitoring Centre) before 15.09.2021 and to Pharmacovigilance (the database for spontaneous reports in the Automated Information System of the Federal Service for Surveillance in Healthcare of the Russian Federation) before 05.10.2021.

Results: the analysis of adverse reactions during the use of aztreonam for approved indications showed differences in frequency, types and severity of the adverse reactions amongst the age groups. The most common adverse reaction with aztreonam was cystic fibrosis referred to in 1828 reports (12.0%). It was recorded more often in patients aged 18–44 years (39.2%).

Conclusions: the data obtained allowed the authors to identify a new safety signal for aztreonam, namely an increased risk of inefficacy or insufficient efficacy in cystic fibrosis considered an adverse reaction in the individual reports from the databases of spontaneous reports. Confirmation of the signal requires further monitoring.

Key words: aztreonam; spontaneous report; safety signal; drug safety; efficacy; age; adverse drug reaction; cystic fibrosis

For citation: Sokova E.A., Arkhipov V.V., Kazakov A.S., Romanov B.K., Alyautdin R.N., Zhuravleva M.V. Assessment of safety signals for aztreonam in different age groups: national and international drug safety monitoring. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(2):110–117. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-110-117>

Введение

В настоящее время азтреонам является единственным разрешенным к медицинскому применению β -лактамам антибиотиком из группы монобактамов [1]. Азтреонам уникален спектром своей активности — это селективность

в отношении грамотрицательных аэробных бактерий, в том числе резистентных к цефалоспорином и аминогликозидам. Он демонстрирует выраженный бактерицидный эффект в отношении устойчивых к тобрамицину *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Serratia* spp., *Proteus* spp.

и *Pseudomonas aeruginosa*¹. Азтреонам избирательно взаимодействует с пенициллин-связывающим белком-3 — транспептидазой, участвующей в завершающем этапе синтеза клеточной стенки бактерий и соединяющей пептидогликаны в единую структуру биополимера [2].

Азтреонам (Azactam®) для внутривенного и внутримышечного введения в 1986 г. был одобрен Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) и рядом европейских регуляторных органов [3]. В регистрационных и пострегистрационных клинических исследованиях (КИ) была продемонстрирована высокая клиническая эффективность азтреонама — 91,5%, в том числе при инфекциях нижних дыхательных путей — 86,0%, а также хорошая переносимость и отсутствие серьезных нежелательных реакций (НР) препарата [4]. Клиническая (92,9%) и микробиологическая эффективность азтреонама были также показаны в педиатрической популяции [5]. На сегодняшний день в России зарегистрированы четыре воспроизведенных лекарственных препарата азтреонама под торговыми названиями Азтреабол®, АЗНАМ Дж, Азтреонам-ДЕКО, Азтреонам Эльфа, показаниями к их применению являются инфекционные процессы любой локализации, в этиологии которых преобладают грамотрицательные аэробы².

Азтреонам лизин для ингаляций (Causton®) был одобрен FDA в 2010 г., его клиническая эффективность и переносимость у пациентов с хронической инфекцией *P. aeruginosa* были доказаны в КИ с участием взрослых и детей [6–9]. В настоящее время длительное применение ингаляционных антибиотиков является стандартом лечения хронической инфекции *P. aeruginosa* у пациентов с муковисцидозом (МВ) и показано для снижения риска обострений заболеваний легких у взрослых и детей [8].

Муковисцидоз — одно из наиболее частых моногенно наследуемых заболеваний легких с полиорганной манифестацией. Пациенты с МВ — это одна из самых тяжелых категорий из пульмонологических больных. Эффективная антибактериальная терапия респираторной инфекции при МВ определяет прогноз заболевания. Азтреонам лизин является одним из наиболее часто используемых антибиотиков

для ингаляционной терапии легочных инфекций у пациентов с МВ наряду с колистином, тобрамицином и, в последнее время, левофлоксацином [10, 11]. В Российской Федерации азтреонам лизин не зарегистрирован, его назначают индивидуально при непереносимости тобрамицина, колистина или резистентности к ним³.

По данным метаанализа, проведенного O. Varannai и соавт. (2021), азтреонам лизин может быть оптимальным вариантом лечения хронической инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, в плане улучшения объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и плотности мокроты [10]. Такая терапия основана на доказательствах достоверного уменьшения плотности *P. aeruginosa* в мокроте, а также улучшения функции легких и качества жизни пациентов [7–9, 12].

Есть мнение, что лечение респираторных инфекций антибиотиками в ингаляционной форме останется основой терапии МВ и в обозримом будущем [13, 14]. Антибиотики в аэрозольной форме имеют преимущества перед системной терапией (пероральной или внутривенной), поскольку относительно высокие уровни концентрации лекарственного средства могут доставляться непосредственно в дыхательные пути, что улучшает показатели фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД), а также снижает риск системной токсичности [7, 15, 16]. По данным, полученным при проведении КИ, при терапии препаратом азтреонам лизин наиболее частыми НР являются кашель (54%), заложенность носа (16%) и хрипы (16%)⁴, которые классифицируются как легкие или умеренные НР.

За более чем 35-летний период существования азтреонама и 15-летний срок нахождения азтреонама лизина на фармацевтическом рынке накопились новые данные о безопасности препаратов, однако в литературе пострегистрационные сведения по этому вопросу малочисленны, несмотря на доказанную эффективность азтреонама для лечения тяжелых вне- и внутрибольничных инфекций, вызванных полирезистентными грамотрицательными аэробными бактериями, и социальную значимость при МВ. С другой стороны, частота, тяжесть и исходы НР при использовании различных препаратов могут варьировать в зависимости от возраста пациента, что может быть обусловлено возрастными

¹ <https://coronavirus.jhu.edu/>

² <https://grls.rosminzdrav.ru>

³ Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. Национальный консенсус. М.; 2016.

⁴ <https://reference.medscape.com/drug/causton-aztreonam-inhalation-999481>

физиологическими особенностями, наличием возрастных изменений ФК, ФД, а также рядом факторов риска [17, 18].

Цель работы – анализ информации о нежелательных реакциях при применении азтреонама у пациентов различных возрастных групп по данным VigiBase и базы данных мониторинга лекарственной безопасности «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора.

Материалы и методы

В качестве материалов для анализа использовали открытые данные индивидуальных отчетов (спонтанных сообщений) о случаях развития НР (Individual Case Safety Report, ICSR) при применении азтреонама, включенных в базу данных VigiBase⁵ Уппсальского центра мониторинга (Uppsala Monitoring Centre, UMC) Программы международного лекарственного мониторинга Всемирной организации здравоохранения (по состоянию на 15.09.2021).

Проведен ретроспективный анализ спонтанных сообщений, поступивших в базу данных мониторинга лекарственной безопасности «Фармаконадзор» Автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора о случаях развития НР при применении азтреонама (по состоянию на 05.10.2021).

Критерием отбора сообщений для целей исследования было одновременное наличие в них информации о начале применения азтреонама в любой лекарственной форме (для инъекционного и ингаляционного путей введения) и информации о развитии НР. Из исследования были исключены повторные сообщения, сообщения-дубликаты и невалидные (неполные или ошибочные) сообщения. Сообщения содержали международное непатентованное название препарата (препаратов), который был указан в качестве возможной причины данного осложнения, краткое описание НР или сведения о неэффективности лечения, исход НР, оценку ее серьезности, а также в ряде случаев указание степени достоверности причинно-следственной связи между описанной НР и применением препарата.

НР распределяли по системно-органным классам в соответствии с используемыми в базах данных классификациями Медицинского словаря регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)⁶.

⁵ www.vigiaccess.org

⁶ <https://www.meddra.org/>

⁷ Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. Национальный консенсус. М.; 2016.

Результаты и обсуждение

По данным VigiBase при применении азтреонама во всех возрастных группах было зафиксировано 15 245 случаев НР, наиболее частые из них – МВ (12,0%), сыпь (9,0%), зуд (8,0%), летальный исход (6,0%), пневмония (5,5%), а также использование препарата по показаниям, не зарегистрированным в инструкции по медицинскому применению (off-label) (5,2%) (табл. 1).

Наиболее частой НР при применении азтреонама по данным спонтанных сообщений был МВ, он отмечен в 1828 случаях (12,0%).

В литературе обсуждается вопрос о том, что в ряде случаев в сигнальную информацию могут попасть НР, связанные с основным или сопутствующими заболеваниями, при которых применялись подозреваемые препараты [19]. По мнению К.Э. Затолочной и соавт. [19], исключать подобные случаи из категории сигналов нецелесообразно, они требуют дополнительного анализа и оценки. В качестве рабочей гипотезы нами было высказано предположение о повышенном риске неэффективности или недостаточной эффективности азтреонама при МВ, которые рассматривались в сообщениях как НР. Это послужило основанием для формирования нового сигнала по безопасности азтреонама с необходимостью проведения дальнейшего мониторинга для его подтверждения.

При анализе частоты возникновения НР на фоне применения азтреонама в зависимости от возраста было выявлено, что наиболее часто НР регистрировали у пациентов в возрасте от 18 до 44 лет (39,2%) и от 45 до 64 лет (18,8%), а наименее часто – в возрастной группе до 2 лет (табл. 2).

Частота возникновения НР при применении азтреонама различалась в возрастных группах (табл. 3).

В последнее время во всем мире отмечается увеличение количества пациентов с МВ подросткового, юношеского возраста и взрослых, что свидетельствует о постепенной трансформации заболевания в хроническую патологию взрослых⁷. По данным нашего исследования, наиболее часто НР в виде МВ регистрировали у пациентов в возрасте от 12 до 17 лет (21,1%) и от 18 до 44 лет (17,0%), а в остальных возрастных группах пациентов эта НР возникала значительно реже. Пик количества НР в виде серьезных НР – летальных исходов – попадает

Таблица 1. Количество сообщений и частота нежелательных реакций при применении азтреонама во всех возрастных группах (данные VigiBase по состоянию на 15.09.2021)

Table 1. The number of spontaneous reports and the frequency of adverse reactions associated with aztreonam in all age groups (the VigiBase data submitted before 15.09.2021)

Нежелательная реакция (в терминах Медицинского словаря регуляторной деятельности) <i>Adverse drug reaction</i> (according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities)	Количество сообщений, шт. <i>Number of reports, pieces</i>	Частота, % <i>Frequency, %</i>
Муковисцидоз <i>Cystic fibrosis</i>	1828	12,0
Сыпь <i>Rash</i>	1532	9,0
Зуд <i>Itching</i>	1401	8,0
Летальный исход <i>Fatal outcomes</i>	919	6,0
Пневмония <i>Pneumonia</i>	845	5,5
Использование, не предусмотренное инструкцией <i>Off-label uses</i>	795	5,2
Одышка <i>Dyspnea</i>	774	5,1
Тошнота <i>Nausea</i>	607	4,0
Боль в грудной клетке <i>Chest pain</i>	546	3,6
Нарушение со стороны легких <i>Lung disorder</i>	447	2,9

Таблица 2. Частота всех нежелательных реакций при применении азтреонама в зависимости от возраста пациентов (данные VigiBase по состоянию на 15.09.2021)

Table 2. The frequency of all adverse reactions with aztreonam, according to patient age (the VigiBase data submitted before 15.09.2021)

Возраст пациента, лет <i>Age of patients, years</i>	Количество сообщений, шт. <i>Number of reports, pieces</i>	Частота, % <i>Frequency, %</i>
<2	160	1,0
2–11	1078	7,1
12–17	1228	8,1
18–44	5979	39,2
45–64	2862	18,8
65–74	1148	7,5
≥75	1016	6,7
Возраст неизвестен <i>Age unknown</i>	1774	11,6

на возрастные категории пациентов молодого возраста от 18 до 44 лет (6,6%) и старческого возраста ≥75 лет (7,2%). Наименьшая частота летальных исходов отмечена у детей до 2 лет

(2,3%). Важно отметить, что у пациентов с МВ патология дыхательных путей является главной причиной развития осложнений и наступления летального исхода (более чем в 90%

Таблица 3. Наиболее часто встречающиеся нежелательные реакции при применении азтреонама в различных возрастных группах (данные VigiBase по состоянию на 15.09.2021)

Table 3. The most common adverse reactions with aztreonam in different age groups (the VigiBase data submitted before 15.09.2021)

Нежелательные реакции <i>Adverse drug reactions</i>	Частота, % <i>Frequency, %</i>						
	<2 лет / years	2–11 лет / years	12–17 лет / years	18–44 года / years	45–64 года / years	65–74 года / years	≥75 лет / years
Муковисцидоз <i>Cystic fibrosis</i>	1,5	9,8	21,1	17,0	5,5	2,4	0,7
Летальный исход <i>Fatal outcomes</i>	2,3	3,1	3,1	6,6	4,4	4,9	7,2
Использование, не предусмотренное инструкцией <i>Off-label uses</i>	8,4	10,6	4,2	2,5	3,9	8,2	9,7
Пневмония <i>Pneumonia</i>	3,1	5,1	7,4	6,5	4,1	4,7	5,3
Аллергическая реакция <i>Allergic reaction</i>	41	26,9	6,9	13,0	24,3	26,1	25,0

случаев)⁸. Аллергические реакции наиболее часто возникали у детей до 2 лет (41,0%), от 2 до 11 лет (26,9%), а также у пожилых пациентов от 65 до 74 лет (26,1%). Применение азтреонама off-label, по данным VigiBase, было максимально частым у пациентов в возрастной категории от 2 до 11 лет (10,6%) и у пациентов старше 75 лет (9,7%).

При анализе спонтанных сообщений отчетственной базы данных «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора во всех возрастных группах нами было выявлено только 2 сообщения о развитии НР на фоне применения азтреонама. В первом случае у мальчика 13 лет после внутривенного капельного введения азтреонама при хронической инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, развился флебит в месте инфузии. Степень достоверности причинно-следственной связи «лекарственное средство – НР» была определена как вероятная. Во втором случае – это НР в виде заложенности уха у женщины в возрасте 61 год после внутривенного введения азтреонама в течение 2 сут, степень достоверности причинно-следственной связи в сообщении не указана.

Выводы

Результаты анализа сообщений о НР при применении азтреонама, включенных в базу данных VigiBase Уппсальского центра мониторинга, показали, что:

⁸ Там же.

1) наиболее частой НР у пациентов был МВ, который отмечался в 1828 сообщениях (12,0%), что позволило сформировать новый сигнал по безопасности азтреонама, требующий дальнейшего мониторинга для подтверждения. В качестве рабочей гипотезы высказано предположение о повышенном риске неэффективности или недостаточной эффективности азтреонама при МВ, которые рассматривались в сообщениях как НР. Наиболее часто НР в виде МВ регистрировали у пациентов в возрасте от 12 до 17 лет (21,1%) и от 18 до 44 лет (17,0%);

2) наиболее часто НР регистрировали у пациентов в возрасте от 18 до 44 лет (39,2%) и от 45 до 64 лет (18,8%), а наименее часто – в возрастной группе до 2 лет;

3) максимальное количество НР с летальным исходом зафиксировано у пациентов в возрасте от 18 до 44 лет (6,6%) и в старческом возрасте – старше 75 лет (7,2%). Наименьшая частота серьезных НР в виде летального исхода отмечена у детей до 2 лет (2,3%);

4) off-label применение азтреонама наиболее часто отмечалось в возрастной категории от 2 до 11 лет (10,6%) и у пациентов старше 75 лет (9,7%).

Малочисленность сообщений о НР после применения азтреонама в базе данных мониторинга лекарственной безопасности «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора (всего 2 спонтанных сообщения) не позволила провести анализ зависимости НР от возраста и нозологии по этим данным.

Литература / References

1. Sykes RB, Bonner DP. Aztreonam: the first monobactam. *Am J Med.* 1985;78(2A):2–10. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(85\)90196-2](https://doi.org/10.1016/0002-9343(85)90196-2)
2. Swabb EA. Review of the clinical pharmacology of the monobactam antibiotic aztreonam. *Am J Med.* 1985;78(2A):11–8. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(85\)90197-4](https://doi.org/10.1016/0002-9343(85)90197-4)
3. Biedenbach DJ, Kazmierczak K, Bouchillon SK, Sahm DF, Bradford PA. In vitro activity of aztreonam–avibactam against a global collection of Gram-negative pathogens from 2012 and 2013. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(7):4239–48. <https://doi.org/10.1128/aac.00206-15>
4. Norrby SR. Clinical experience with aztreonam in Europe: a summary of studies in Belgium, England, Finland, Ireland, the Netherlands, Norway, Portugal, and Sweden. *Rev Infect Dis.* 1985;7(4):836–9. https://doi.org/10.1093/clinids/7.supplement_4.s836
5. Fuyii R, Meguro H, Arimasu O, Sunakawa K, Ishizuka Y, Nakazawa S, et al. Bacteriological, pharmacokinetic and clinical studies on aztreonam in the pediatric field. Pediatric Study Group of Aztreonam. *Jpn J Antibiot.* 1985;38(11):3195–216. PMID: 3912524
6. Tiddens HAWM, De Boeck K, Clancy JP, Fayon M, Arets HGM, Bresnik M, et al. Open label study of inhaled aztreonam for *Pseudomonas* eradication in children with cystic fibrosis: The ALPINE study. *J Cyst Fibros.* 2015;14(1):111–9. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.06.003>
7. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros.* 2018;17(2):153–78. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006>
8. Goetz D, Ren CL. Review of cystic fibrosis. *Pediatr Ann.* 2019;48(4):e154–61. <https://doi.org/10.3928/19382359-20190327-01>
9. Hatziaorou E, Orenti A, Drevinek P, Kashirskaya N, Mei-Zahav M, De Boeck K, et al. Changing epidemiology of the respiratory bacteriology of patients with cystic fibrosis—data from the European cystic fibrosis society patient registry. *J Cyst Fibros.* 2020;19(3):376–83. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.08.006>
10. Varannai O, Gede N, Juhász MF, Szakács Z, Dembrovsky F, Németh D, et al. Therapeutic approach of chronic *Pseudomonas* infection in cystic fibrosis – a network meta-analysis. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(8):936. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10080936>
11. Elborn JS, Vataire AL, Fukushima A, Aballea S, Khemiri A, Moore C, et al. Comparison of inhaled antibiotics for the treatment of chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in patients with cystic fibrosis: systematic literature review and network meta-analysis. *Clin Ther.* 2016;38(10):2204–26. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.08.014>
12. Scott CB, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med.* 2020;8(1):65–124. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(19\)30337-6](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(19)30337-6)
13. Davies JC, Martin I. New anti-pseudomonal agents for cystic fibrosis – still needed in the era of small molecule CFTR modulators? *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(12):1327–36. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1505864>
14. Somayaji R, Nichols DP, Bell SC. Cystic fibrosis – ten promising therapeutic approaches in the current era of care. *Expert Opin Investig Drugs.* 2020;29(10):1107–24. <https://doi.org/10.1080/13543784.2020.1805733>
15. Kors van der Ent C, Elborn JS. Improving inhaled antibiotic treatment – practice defeats the proof. *J Cyst Fibros.* 2016;15(6):705–7. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.10.003>
16. Fiel SB. Aerosolized antibiotics in cystic fibrosis: current and future trends. *Expert Rev Respir Med.* 2008;2(4):479–87. <https://doi.org/10.1586/17476348.2.4.479>
17. Shi S, Klotz U. Age-related changes in pharmacokinetics. *Curr Drug Metab.* 2011;12(7):601–10. <https://doi.org/10.2174/138920011796504527>
18. 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>
19. Затолочина КЭ, Ушкалова ЕА, Казаков АС, Зырянов СК, Поливанов ВА. Анализ нежелательных реакций у пожилых пациентов с использованием количественных методов выявления сигналов о безопасности. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2021;9(3):144–53. [Zalolochina KE, Ushkalova EA, Kazakov AS, Zyryanov SK, Polivanov VA. Analysis of adverse reactions in elderly patients based on quantitative methods of signal detection. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2021;9(3):144–53 (In Russ.))] <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-3-144-153>

Вклад авторов. Е.А. Сокова – дизайн исследования, поиск, обобщение и анализ данных литературы, написание, редактирование, оформление текста рукописи; В.В. Архипов – анализ данных литературы, редактирование текста рукописи; А.С. Казаков – сбор и анализ данных, интерпретация результатов, написание, редактирование текста рукописи; Б.К. Романов – дизайн исследования, анализ данных, редактирование текста рукописи; Р.Н. Аляутдин – существенный вклад в концепцию и дизайн исследования; М.В. Журавлева – анализ данных научной литературы, критический пересмотр содержания текста рукописи.

Authors' contributions. Elena A. Sokova—elaboration of the study design, search, consolidation and analysis of literature data, writing, editing and formatting of the text of the manuscript; Vladimir V. Arkhipov—analysis of literature data, editing of the text of the manuscript; Alexander S. Kazakov—collection and analysis of data, interpretation of the results, writing and editing of the text of the manuscript; Boris K. Romanov—elaboration of the study design, analysis of data, editing of the text of the manuscript; Renad N. Alyautdin—a substantial contribution to the study concept and design; Marina V. Zhuravleva—analysis of scientific literature data and critical revision of the manuscript content.

Соответствие принципам этики. Авторы заявляют, что одобрение комитетом по этике не требовалось, поскольку проанализированные данные были основаны на ранее опубликованных обезличенных данных и в исследовании непосредственно не участвовали люди.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022000154-2).

Конфликт интересов. Р. Н. Аляутдин является главным редактором, Б.К. Романов — заместителем главного редактора, 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.

Ethics approval. According to the authors, the analysis was based on previously published anonymised data, and the study did not involve direct participation of human subjects. Hence, this work is exempt from the ethics approval process.

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. 121022000154-2).

Conflict of interest. Renad N. Alyautdin is the Editor-in-Chief, Boris K. Romanov is the Deputy Editor-in-Chief, 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.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Сокова Елена Андреевна, канд. мед. наук, доцент.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6389-2099>
sokova904@gmail.com

Архипов Владимир Владимирович, д-р мед. наук, доцент.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1441-3418>
arkhipov@expmed.ru

Казakov Александр Сергеевич, канд. мед. наук.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2665-796X>
KazakovAS@expmed.ru

Романов Борис Константинович, д-р мед. наук, доцент.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5429-9528>
bkr@ya.ru

Аляутдин Ренад Николаевич, д-р мед. наук, профессор.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4647-977X>
Alyautdin@expmed.ru

Журавлева Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>
zhuravleva@expmed.ru

Elena A. Sokova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6389-2099>
sokova904@gmail.com

Vladimir V. Arkhipov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1441-3418>
arkhipov@expmed.ru

Alexander S. Kazakov, Cand. Sci. (Med.).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2665-796X>
KazakovAS@expmed.ru

Boris K. Romanov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5429-9528>
bkr@ya.ru

Renad N. Alyautdin, Dr. Sci. (Med.), Professor.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4647-977X>
Alyautdin@expmed.ru

Marina V. Zhuravleva, Dr. Sci. (Med.), Professor.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>
zhuravleva@expmed.ru

Статья поступила 25.10.2021
После доработки 28.01.2022
Принята к печати 08.06.2022

Article was received 25 October 2021
Revised 28 January 2022
Accepted for publication 8 June 2022