



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
info@cmac-journal.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2023.

Содержание

Болезни и возбудители

- 4 Носова А.О., Богословская Е.В., Шипулин Г.А.
Современные подходы и перспективы развития лабораторной диагностики кори
- 13 Каюмов К.А., Лямин А.В., Жестков А.В., Бажутова И.В.
Fusobacterium nucleatum: от классического пародонтопатогена до полноценного участника канцерогенеза

Антимикробные препараты

- 19 Попов Д.А., Зубарева Н.А., Паршаков А.А.
Азтреонам: клиничко-фармакологическая характеристика на современном этапе
- 26 Мишинова С.А., Сыраева Г.И., Колбин А.С., Полушин Ю.С., Вербицкая Е.В.
Отчет данных российской базы по нежелательным явлениям лекарственных средств, применяемых при новой коронавирусной инфекции (COVID-19), с акцентом на фавипиравир
- 34 Скрябина А.А., Никифоров В.В., Шахмарданов М.З., Застрожин М.С., Скрябин В.Ю., Сычев Д.А.
Нежелательные реакции, возникающие на фоне терапии макролидами: анализ спонтанных сообщений по данным подсистемы «Фармаконадзор»
- 41 Стецюк О.У., Коваленко Т.Н., Андреева И.В., Белькова Ю.А.
Неизвестное об известном: комбинации цефалоспоринов III–IV поколения с сульбактамом
- 56 Мустафин Р.Н.
Перспективы применения статинов в противовирусной терапии

Антибиотикорезистентность

- 68 Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Старостенков А.А.
AMRexpert – онлайн-платформа для интерпретации, верификации и валидации результатов определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам

Опыт работы

- 77 Гордина Е.М., Божкова С.А., Лабутин Д.В., Гончарук Д.А., Ткач Е.Н.
Антистафилококковая активность и цитосовместимость лизостафина
- 84 Куркова А.А., Рачина С.А., Козлов Р.С., Портнягина У.С., Палютин Ш.Х., Решетько О.В., Журавлева М.В., Карпова О.Ю., Мягкова О.Г., Кузнецова Е.В., Каменева Т.Р.
Исследование отпуска антимикробных препаратов аптечными организациями Российской Федерации во время пандемии COVID-19
- 93 Сафонова К.А., Дехнич Н.Н., Елистратов Н.Д., Ржевцева Е.Д., Филина П.Г., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Пунин А.А.
Факторы риска летального исхода COVID-19 у госпитализированных пациентов: результаты ретроспективного исследования
- 100 Жилинский М.Ю., Мухина Н.В., Комарова И.С., Рачина С.А., Черкасова Н.А., Борисов А.Б., Федина Л.В., Насрулова С.М.
Клинический случай инфекционного эндокардита, вызванного *Klebsiella pneumoniae*, у пациента с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST
- 106 Овсянников Н.В., Билевич О.А., Бережной В.Г., Романовская Е.В., Зятьков И.Н., Минькович О.П., Ештокин Д.И.
Аспергиллома легкого после перенесенного COVID-19: клинический случай и обзор литературы

Нежелательные реакции, возникающие на фоне терапии макролидами: анализ спонтанных сообщений по данным подсистемы «Фармаконадзор»

Скрябина А.А.¹, Никифоров В.В.¹, Шахмарданов М.З.¹, Застрожин М.С.², Скрябин В.Ю.^{2,3}, Сычев Д.А.²

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

³ ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Контактный адрес:

Анна Александровна Скрябина
Эл. почта: anna.skryabina.85@mail.ru

Ключевые слова: антибиотики, фармаконадзор, спонтанные сообщения, макролиды, нежелательные лекарственные реакции.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Провести фармакоэпидемиологический анализ спонтанных сообщений (СС) о нежелательных лекарственных реакциях (НЛР), зарегистрированных в подсистеме «Фармаконадзор 2.0» АИС Росздравнадзора, возникших при назначении антибиотиков из группы макролидов.

Материалы и методы. Был проведен ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ СС о НЛР, возникших при применении всех зарегистрированных в России антибиотиков класса макролидов и азалидов и зарегистрированных в электронной базе данных подсистемы «Фармаконадзор 2.0» АИС Росздравнадзора за период с 01.04.2019 г. (с даты начала функционирования обновленной базы данных) по 30.11.2022 г.

Результаты. Выполнен анализ количества СС о возникновении НЛР, их структуры, исходов и критериев серьезности исходов НЛР. Выделены наиболее клинически значимые НЛР, о возникновении которых на фоне применения макролидных антибиотиков сообщалось в органы фармаконадзора. Результаты проведенного ретроспективного фармакоэпидемиологического анализа показали, что развитие осложнений фармакотерапии в большинстве случаев связано с применением азитромицина и кларитромицина. Основными клиническими проявлениями нежелательных лекарственных реакций являлись нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки, желудочно-кишечные нарушения, а также общие нарушения и реакции в месте введения.

Выводы. Установлено, что зарегистрированные СС в целом соответствовали общему спектру НЛР, характерных для отдельных представителей антибиотиков класса макролидов и азалидов.

Original Article

Adverse drug reactions of macrolide therapy: analysis of spontaneous reports according to the Pharmacovigilance system

Skryabina A.A.¹, Nikiforov V.V.¹, Shakhmardanov M.Z.¹, Zastrozhin M.S.², Skryabin V.Yu.^{2,3}, Sychev D.A.²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

³ Moscow Research and Practical Centre on Addictions, Moscow, Russia

Contacts:

Anna A. Skryabina
E-mail: anna.skryabina.85@mail.ru

Key words: antibiotics, pharmacovigilance, spontaneous reports, macrolides, adverse drug reactions.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

External funding source: no external funding received.

Objective. To perform pharmacoepidemiological analysis of spontaneous reports of adverse drug reactions (ADRs) occurred during macrolide group antibiotics prescription and registered in the "Pharmacovigilance 2.0" subsystem of the Federal Service for Surveillance in Healthcare.

Materials and methods. A retrospective pharmacoepidemiological analysis of spontaneous reports of ADRs arising from the use of all macrolide and azalide antibiotics registered in Russia and registered in the electronic database of the "Pharmacovigilance 2.0" subsystem of the Federal Service for Surveillance in Healthcare for the period from 01.04.2019 to 30.11.2022 was performed.

Results. Analysis of the number of spontaneous reports of ADRs, their structure, outcomes and severity criteria was performed. The most clinically significant ADRs were identified, the occurrence of which was reported to pharmacovigilance bodies. The results of a retrospective pharmacoepidemiological analysis showed that the development of complications of pharmacotherapy in most cases was associated with the use of azithromycin and clarithromycin. The main clinical manifestations of adverse drug reactions were skin and subcutaneous tissue disorders, gastrointestinal disorders, as well as general disorders and injection site reactions.

Conclusions: It was found that the reported events generally corresponded to the general spectrum of ADRs typical for individual representatives of macrolide and azalide antibiotics.

Скрябина А.А. и соавт.

Введение

На сегодняшний день применение лекарственных средств (ЛС) в клинической практике базируется на обязательной оценке соотношения потенциальной пользы фармакотерапии и ассоциированных с ней рисков [1]. Это требует не только убедительных доказательств эффективности лекарственных средств, но и изучения их безопасности. Неотъемлемым компонентом в обеспечении безопасности фармакотерапии является выявление и предотвращение развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР), которые представляют собой серьезную проблему здравоохранения во всем мире [2].

Наблюдение за безопасностью ЛС осуществляется в рамках функционирующей системы фармаконадзора. Согласно одному из определений, фармаконадзор представляет собой «вид научной и практической деятельности, направленный на выявление, оценку, понимание и предотвращение нежелательных последствий применения лекарственных препаратов» [3]. В настоящее время наиболее распространенным методом осуществления фармаконадзора в мире является метод спонтанных сообщений (СС), который представляет собой добровольную передачу специалистом системы здравоохранения или потребителем данных с описанием НЛР, возникшей на фоне применения ЛС, в адрес уполномоченного органа в сфере фармаконадзора [4]. Именно благодаря таким сообщениям были запрещены к использованию многие ранее зарегистрированные ЛС, вызывавшие серьезные НЛР [5].

Основным органом исполнительной власти по мониторингу безопасности лекарственных препаратов является Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор). Передача СС о возникновении НЛР осуществляется в соответствии с имеющейся в РФ законодательной базой. В частности, согласно пункту 3 статьи 64 Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», «Субъекты обращения лекарственных средств... обязаны сообщать в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти о побочных действиях, нежелательных реакциях, серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, об индивидуальной непереносимости, отсутствии эффективности лекарственных препаратов, а также об иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни или здоровью человека либо животного при применении лекарственных препаратов...» [6]. В соответствии с Приказом Росздравнадзора № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора» от 15.02.2017 г., субъекты обращения ЛС обязаны сообщать в Росздравнадзор обо всех случаях возникновения серьезных НЛР на лекарственные препараты; всех случаях передачи инфекционного заболевания через препарат; случаях отсутствия заявленной эффективности препаратов, применяемых при заболеваниях, представляющих угрозу для жизни человека, когда отсутствие клинического эффекта не вызвано индиви-

дуальными особенностями пациента и (или) спецификой его заболевания; а также обо всех НЛР, возникших вследствие злоупотребления препаратом [7]. С 1 сентября 2019 г. начала работать обновленная база данных «Фармаконадзор 2.0» Автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора, основанная на международном формате Совета по гармонизации ICH E2B.

Метод спонтанных сообщений имеет очевидные преимущества, к которым относятся его простота и широкий охват, включающий все популяции пациентов. Однако этот метод имеет и свои недостатки, главным из которых является проблема недосообщений. Как известно, на практике число зарегистрированных извещений о возникновении НЛР значительно меньше реального количества возникших нежелательных реакций. Практикующие врачи сообщают не обо всех случаях развития НЛР даже в странах с высоким уровнем организации системы фармаконадзора: так, согласно опубликованным данным, в Великобритании, Швеции и Канаде (которые относятся к странам с высоким уровнем сообщаемости) выявляется не более 10% от общего числа серьезных НЛР [8]. Среди причин этого эксперты называют низкую мотивацию врачей (например, вследствие недооценки значимости проблемы), их недостаточную информированность (уверенность врачей в том, что для применения разрешены только безопасные препараты) нехватку времени на заполнение бланков извещений и отправку СС, а также боязнь ответственности [9]. Кроме того, метод СС не позволяет установить истинную частоту возникновения НЛР, поскольку для этого необходимы данные об объеме потребления ЛС [10]. Наконец, известно, что наибольшее число СС о возникновении НЛР регистрируется в течение первых лет применения препарата в клинической практике, в то время как со временем наиболее распространенные нежелательные реакции этого препарата становятся хорошо известны практикующим врачам, вследствие чего частота сообщаемости о них снижается [11].

Антибиотики являются одним из основных классов лекарственных средств, приводящих к госпитализации в отделения неотложной помощи в связи с возникновением серьезных НЛР на фоне их применения. По данным литературы, каждый год в США регистрируется около двухсот тысяч госпитализаций в отделения неотложной помощи в связи с нежелательными явлениями, связанными с приемом антибиотиков [12]. В целом, все антимикробные препараты относятся к ЛС, неконтролируемое применение которых приводит к развитию резистентности микроорганизмов, снижению эффективности терапии, а также к повышению риска развития НЛР. Для уточнения спектра безопасности антибиотиков необходим постоянный пострегистрационный мониторинг НЛР, развивающихся на фоне их применения [13].

В то же время, в начале сентября 2022 г. компания «Первый электронный рецепт» опубликовала резуль-

таты исследования, в котором перечислила десять наиболее популярных рецептурных препаратов в России [14]. Примечательно, что единственным антибиотиком, вошедшим в этот перечень, оказался азитромицин, что подтверждает сохраняющуюся популярность макролидов в рутинной клинической практике.

Цель исследования – провести фармакоэпидемиологический анализ СС о НЛР, зарегистрированных в подсистеме «Фармаконадзор 2.0» АИС Росздравнадзора, возникших при назначении антибиотиков из группы макролидов.

Материалы и методы

Исследование было проведено как ретроспективное фармакоэпидемиологическое наблюдение. Выполнен анализ СС о НЛР, возникших при применении всех зарегистрированных в России антибиотиков класса макролидов и азалидов (азитромицин, джозамицин, кларитромицин, мидекамицин, олеандомицин, рокситромицин, спирамицин, эритромицин – всего 8 международных непатентованных наименований (МНН)) и зарегистрированных в электронной базе данных подсистемы «Фармаконадзор 2.0» АИС Росздравнадзора за период с 01.04.2019 г. (с даты начала функционирования обновленной базы данных) по 30.11.2022 г. Данные для анализа были предоставлены Центром фармаконадзора ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора в электронном виде с соблюдением действующего законодательства о защите персональных данных и врачебной тайне.

Критерием включения в исследование являлось наличие среди лекарственных средств (ЛС), подозреваемых в развитии НЛР, одного или нескольких антибиотиков класса макролидов и азалидов. Из исследования исключались дубликаты и невалидные СС в соответствии с Правилами надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза.

Всем НЛР, включенным в анализ, давалась оценка причинно-следственной связи, которую проводили лица, направившие СС, сотрудники Росздравнадзора и мы. Причинно-следственная связь оценивалась посредством классификации ВОЗ (WHO-UMC). В исследование включались СС, для которых причинно-следственная связь хотя бы одной из указанных сторон была оценена как «возможная», «вероятная» или «определенная».

Результаты

Всего за период с 01.04.2019 по 30.11.2022 г. в электронной базе данных подсистемы «Фармаконадзор 2.0» АИС Росздравнадзора было зарегистрировано 694 СС о НЛР, возникших при применении всех зарегистрированных в России антибиотиков класса макролидов и азалидов (азитромицин, джозамицин, кларитромицин, мидекамицин, олеандомицин, рокситромицин, спирамицин, эритромицин – всего 8 МНН). В качестве показаний к назначению указанных ЛС чаще всего указывались инфекционные заболевания нижних дыхатель-

Таблица 1. Динамика количества СС о возникновении НЛР при применении антибиотиков класса макролидов и азалидов в подсистеме «Фармаконадзор 2.0» АИС Росздравнадзора, 2019–2022 гг.

ЛС, МНН	2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.	Всего
Азитромицин	65	209	105	90	469
Джозамицин	14	3	14	7	38
Кларитромицин	26	58	39	31	154
Мидекамицин	0	2	1	0	3
Олеандомицин	0	0	1	0	1
Рокситромицин	0	1	0	0	1
Спирамицин	1	2	1	0	4
Эритромицин	9	9	4	2	24
Итого	115	284	165	130	694

ных путей (бронхиты, пневмонии), ЛОР-органов (ринофарингиты, синуситы, тонзиллиты) и кожи (карбункулы).

Анализ количества СС о возникновении НЛР за 2019–2022 гг. представлен в Таблице 1.

Лидерами по количеству СС о возникновении НЛР являлись азитромицин (67,58%) и кларитромицин (22,19%), на которые суммарно пришлось 89,77% от всех СС. очевидно, эти показатели во многом являются отражением объемов потребления ЛС (чем чаще применяется ЛС, тем чаще сообщается о возникновении НЛР на фоне его применения). При изучении динамики СС по годам обнаружено, что в 2020 г. количество СС о возникновении НЛР на фоне терапии азитромицином (209) и кларитромицином (58) было выше, чем в другие годы анализируемого периода. Это может быть связано с распространением новой коронавирусной инфекции COVID-19 и частой практикой применения азитромицина в сочетании с хлорохином и гидроксихлорохином для лечения этого заболевания. В дальнейшем, проведенные масштабные исследования не подтвердили эффективности такой схемы терапии, и азитромицин был исключен из числа ЛС, рекомендованных к назначению больным COVID-19, в десятой редакции временных методических рекомендаций Минздрава РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 от 08.02.2021 г. Врачам рекомендовалось использовать антибактериальную терапию только при наличии убедительных признаков присоединения бактериальной инфекции.

Нами было оценено распределение СС о возникновении НЛР по типу отправителя (Таблица 2).

Анализ распределения СС по типу отправителя показал, что в более чем половине случаев отправителями СС были медицинские работники (57,50%), в то время как фармацевтические компании являлись отправителями 22,05% СС. Остальные 20,45% сообщений были получены от других субъектов обращения ЛС: Центрального аппарата и Территориальных подразделений Росздравнадзора, дистрибьюторов и сотрудничающих центров ВОЗ по международному мониторингу ЛС.

Для проведения анализа структуры НЛР, возникающих при применении антибиотиков класса макролидов и

Таблица 2. Распределение СС о возникновении НЛР при применении антибиотиков класса макролидов и азалидов в подсистеме «Фармаконадзор 2.0» АИС Росздравнадзора по типу отправителя, 2019-2022 гг.

ЛС, МНН	Фармацевтическая компания	Медицинский работник	Региональный центр фармаконадзора	Уполномоченный орган	Другое (дистрибьютор, сотрудничающие центры ВОЗ по международному мониторингу ЛС)
Азитромицин	127	234	25	53	30
Джозамицин	0	27	5	4	2
Кларитромицин	24	112	6	11	1
Мидекамицин	0	3	0	0	0
Олеандомицин	0	1	0	0	0
Рокситромицин	0	1	0	0	0
Спирамицин	0	3	0	0	1
Эритромицин	2	18	0	4	0
Итого	153	399	36	72	34

Таблица 3. Распределение СС о возникновении НЛР при применении антибиотиков класса макролидов и азалидов в подсистеме «Фармаконадзор 2.0» АИС Росздравнадзора в соответствии с СОК по MedDRA, 2019-2022 гг.

Системно-органный класс по MedDRA	Азитромицин	Джозамицин	Кларитромицин	Мидекамицин	Олеандомицин	Рокситромицин	Спирамицин	Эритромицин	Итого
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	9	0	10	0	0	0	0	3	22
Нарушения со стороны сердца	17	0	1	0	0	0	0	0	18
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	1	0	1	0	0	0	0	1	3
Желудочно-кишечные нарушения	97	2	30	1	0	0	0	12	142
Общие нарушения и реакции в месте введения	65	0	16	0	0	0	1	10	92
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	12	0	5	0	0	0	0	0	17
Нарушения со стороны иммунной системы	6	0	1	0	0	0	0	0	7
Инфекции и инвазии	13	0	7	0	0	0	0	0	20
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	2	0	1	0	0	0	1	0	4
Нарушения со стороны нервной системы	17	1	8	0	0	0	1	2	29
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	3	0	1	0	0	0	0	0	4
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	19	0	2	0	0	0	0	1	22
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	195	36	80	2	1	1	3	8	326

азалидов, нами использовался метод группировки. Этот метод заключался в разделении совокупности клинически значимых событий на группы по признаку соответствия определенному системно-органному классу (СОК) в терминах медицинского словаря для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA). В случае, если одно СС содержало информацию о развитии нескольких НЛР, при проведении анализа такие события рассматривали по отдельности за исключением случаев, когда они могли быть объединены согласно правилам кодирования. Полученные данные приведены в Таблице 3.

Как видно из представленных в таблице данных, наиболее часто направляются СС о возникновении НЛР, относящихся к СОК «Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки» (326 СС), «Желудочно-кишечные нарушения» (142 СС) и «Общие нарушения и реакции в месте введения» (92 СС).

Для двух антибиотиков, азитромицина и кларитромицина, регистрировались случаи использования, не предусмотренные инструкцией по медицинскому применению: 60 и 4 соответственно. Таким образом, на случаи off-label применения азитромицина и эритромицина приходится 12,79% и 16,67% СС соответственно.

Таблица 4. Распределение СС о возникновении НЛР при применении антибиотиков класса макролидов и азалидов в подсистеме «Фармаконадзор 2.0» АИС Росздравнадзора в соответствии с исходами НЛР, 2019-2022 гг.

Исход	Азитромицин	Джозамицин	Кларитромицин	Мидекамицин	Олеандомицин	Рокситромицин	Спирамицин	Эритромицин	Итого
Смерть	43	0	0	0	0	0	0	0	43
Выздоровление с последствиями	2	0	0	0	0	0	0	0	2
Состояние без изменений	26	1	9	0	0	0	0	0	36
Улучшение состояния	137	18	49	0	0	0	1	3	208
Выздоровление без последствий	199	12	74	3	1	1	3	21	314
Неизвестно	62	7	22	0	0	0	0	0	91

Таблица 5. Распределение СС о возникновении НЛР при применении антибиотиков класса макролидов и азалидов в подсистеме «Фармаконадзор 2.0» АИС Росздравнадзора в соответствии с критериями серьезности исходов НЛР, 2019-2022 гг.

Критерий серьезности	Азитромицин	Джозамицин	Кларитромицин	Мидекамицин	Олеандомицин	Рокситромицин	Спирамицин	Эритромицин	Итого
Смерть	43	0	0	0	0	0	0	0	43
Угроза жизни	42	0	15	1	1	0	1	5	65
Госпитализация или ее продление	84	10	36	0	0	0	0	2	132
Клинически значимое событие	300	28	103	2	0	1	3	17	454

Показаниями к применению указанных ЛС во всех случаях являлись пневмония, вызванная COVID-19, и артропатический псориаз.

Затем нами был проведен анализ СС с точки зрения их исходов и критериев серьезности исходов. Указанные данные приведены в Таблицах 4 и 5.

Чаще всего из известных исходов регистрировались «выздоровление без последствий» и «улучшение состояния». Самый редким исходом являлось «выздоровление с последствиями». Были зарегистрированы 43 случая летальных исходов, все – на фоне применения азитромицина.

В соответствии с приведенными в таблице данными, самым частым критерием серьезности как для всей группы антибиотиков класса макролидов и азалидов в целом, так и для каждого из исследуемых ЛС в частности, является «клинически значимое событие», в то время как наименее частый критерий серьезности – «смерть». Все случаи смерти возникли на фоне применения азитромицина и были вызваны дыхательной недостаточностью при пневмониях, вызванных COVID-19 (41 случай), а также тотальным псевдомембранозным колитом и профузным кишечным кровотечением (по одному случаю).

Обсуждение

Остановимся на наиболее значимых с клинической точки зрения СС о возникновении НЛР при применении антибиотиков класса макролидов и азалидов.

Желудочно-кишечные нарушения. Одними из наиболее распространенных НЛР, возникавших на фоне приема исследуемых ЛС, являются нарушения со сто-

роны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включающие диарею, боли и дискомфорт в животе, тошноту и рвоту. Возникновение перечисленных НЛР обусловлено, в первую очередь, прокинетическими эффектами макролидных антибиотиков. Опубликованный в 2019 г. Кокрейновский обзор выявил, что нарушения со стороны ЖКТ являются наиболее частыми НЛР, возникающими при приеме макролидов [15]. Доступные литературные данные свидетельствуют о том, что желудочно-кишечные нарушения представляют собой НЛР, наиболее характерные для азитромицина и кларитромицина [16]. Проведенный нами анализ показал, что наибольшее количество СС о возникновении НЛР со стороны ЖКТ было зарегистрировано для азитромицина (97 сообщений) и кларитромицина (30 случаев).

Инфекции и инвазии. Длительное применение антибиотиков (особенно широкого спектра действия) вызывает угнетение облигатной анаэробной микрофлоры кишечника и повышает риск развития вторичной инфекции, в частности псевдомембранозного колита, вызванного *Clostridioides difficile*. Исходом колита может стать сепсис, токсический мегаколон и перфорация кишечника, что обуславливает высокую летальность у таких пациентов. При этом риск развития *C. difficile*-колита не зависит от дозы, кратности и способа введения антибиотика [17]. Из всех проанализированных нами СС, клостридиальный псевдомембранозный колит был выявлен на фоне применения двух ЛС: азитромицина (13 случаев) и кларитромицина (7 случаев). В одном случае было зарегистрировано развитие тотального псевдомембранозного колита на фоне терапии азитромицином, что привело к летальному исходу.

Нарушения со стороны сердца. В настоящее время установлено, что применение макролидов может быть сопряжено с развитием серьезных НЛР со стороны сердечно-сосудистой системы, наиболее частым из которых является удлинение интервала QT, способное привести к гибели пациента. Вызванное макролидами нарушение работы калиевых каналов приводит к задержке реполяризации желудочков, а вследствие этого – к удлинению интервала QT [18]. В рамках данного исследования удлинение интервала QT было зафиксировано в 15 случаях на фоне применения азитромицина и в одном случае при назначении кларитромицина. Кроме того, зарегистрированы два СС о возникновении острого коронарного синдрома на фоне терапии азитромицином.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки. На НЛР указанной группы приходилось наибольшее количество СС как для всей группы антибиотиков класса макролидов и азалидов в целом, так и для каждого из исследуемых ЛС по отдельности. Чаще всего сообщалось о возникновении у пациентов таких НЛР, как крапивница, эритемы, аллергические дерматиты, кожный зуд и ангионевротический отек. Примечательно, что СС о возникновении ангионевротического отека были зарегистрированы для всех исследуемых ЛС, за исключением рокситромицина. В рамках исследования были также выявлены СС о возникновении наиболее тяжелых кожных реакций гиперчувствительности на фоне терапии макролидами – синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза. Указанные серьезные жизнеугрожающие НЛР зарегистрированы для азитромицина (один случай синдрома Стивенса-Джонсона и 4 случая токсического эпидермального некролиза) и кларитромицина (по одному случаю развития каждой из указанных НЛР).

В целом, зарегистрированные СС соответствовали общему спектру НЛР, характерных для отдельных представителей антибиотиков класса макролидов и азалидов. Интерпретируя полученные результаты, важно помнить о том, что данные для выполнения анализа были получены методом спонтанных сообщений в условиях

реальной клинической практики. Это означает, что к полученным результатам применимы те же перечисленные выше ограничения, которые присущи методу спонтанных сообщений. Таким образом, нами приводится не истинная частота возникновения НЛР на фоне терапии исследуемыми ЛС, а частота репортирования о них. Кроме того, влияние на полученные результаты может оказать проблема недосообщений о развитии НЛР, которые могут расцениваться клиницистами как не подлежащие сообщению регуляторным органам или связанные с назначением других ЛС.

Тем не менее, проведенное исследование позволяет выделить наиболее часто репортируемые НЛР.

Заключение

Результаты проведенного ретроспективного фармакоэпидемиологического анализа спонтанных сообщений о нежелательных лекарственных реакциях, возникших при применении всех зарегистрированных в России антибиотиков класса макролидов и азалидов и зарегистрированных в электронной базе данных подсистемы «Фармаконадзор 2.0» АИС Росздравнадзора за период с 01.04.2019 г. по 30.11.2022 г. показали, что развитие осложнений фармакотерапии в большинстве случаев связано с применением азитромицина и кларитромицина, наиболее вероятно ввиду существенно большего объема потребления именно этих препаратов. Основными клиническими проявлениями нежелательных лекарственных реакций являлись нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки, желудочно-кишечные нарушения, а также общие нарушения и реакции в месте введения. Полученные результаты в целом соответствуют современным представлениям о безопасности исследуемых лекарственных средств.

Для предотвращения развития большинства из зарегистрированных дозозависимых и предсказуемых нежелательных лекарственных реакций целесообразно применение персонализированного подхода к назначению антибактериальной терапии для повышения ее безопасности.

Литература

1. Murashko M.A., Parkhomenko D.V., Asetskaia I.L., Kosenko V.V., Polivanov V.A., Glagolev S.V. Current issues of drug safety monitoring in the Russian Federation. *Obstetrics and gynecology*. 2015;2:72-80. Russian. (Мурашко М.А., Пархоменко Д.В., Асецкая И.Л., Косенко В.В., Поливанов В.А., Глаголев С.В. Актуальные вопросы мониторинга безопасности лекарственных средств в Российской Федерации. *Акушерство и гинекология*. 2015;2:72-80.)
2. Zyryanov S.K., Zatolochina K.E., Kazakov A.S. Current issues of patient safety: the role of pharmacovigilance. *Obshchestvennoe zdorov'e*. 2022;2(3):25-34. Russian. (Зырянов С.К., Затолочина К.Э., Казаков А.С. Актуальные вопросы обеспечения безопасности пациентов: роль фармаконадзора. *Общественное здоровье*. 2022;2(3):25-34.) DOI: 10.21045/2782-1676-2021-2-3-25-34
3. Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission of 03.11.2016 № 87 (revised on 19.05.2022) "On approval of the rules of Good Pharmacovigilance Practice of the Eurasian Economic Union". Available at: <https://docs.cntd.ru/document/456026106?ysclid=lcjemp8ukj272943824>. Accessed March 29, 2023. Russian. (Решение Совета Евразийской экономической комис-

- сии от 03.11.2016 № 87 (ред. от 19.05.2022) «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза». Доступно по адресу: <https://docs.cntd.ru/document/456026106?ysclid=lcjemp8ukj272943824>. Ссылка активна на 29 марта 2023 г.)
4. Perova N.N., Ryabchunova L.V., Golovina V.N. Development of pharmacovigilance services in medical institutions. *Mnogoprofil'nyj stacionar*. 2019;6(1):37-43. Russian. (Перова Н.Н., Рябчунова Л.В., Головина В.Н. Развитие службы фармаконадзора в медицинских организациях. Многопрофильный стационар. 2019;6(1):37-43.)
 5. Sychev D.A. Polypragmasy in clinical practice: problems and solutions. Educational and methodical manual. Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Moscow, 2016. Russian. (Сычев Д.А. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. Учебно-методическое пособие. Российская медицинская академия последипломного образования. Москва, 2016.)
 6. Federal Law No. 61-FZ "On circulation of medicines" dated April 12, 2010. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/902209774>. Accessed March 29, 2023. Russian. (Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ. Доступно по адресу: <https://docs.cntd.ru/document/902209774>. Ссылка активна на 29 марта 2023 г.)
 7. Order of Roszdravnadzor No. 1071 of 15.02.2017 "On approval of the procedure for pharmacovigilance". Available at: <https://docs.cntd.ru/document/420394411>. Accessed March 29, 2023. Russian. (Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора». Доступно по адресу: <https://docs.cntd.ru/document/420394411>. Ссылка активна на 29 марта 2023 г.)
 8. Kostyleva M.N., Belousov Yu.B., Gratsianskaya A.N., Postnikov S.S. Safety assessment of drug therapy in clinical practice. *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2014;7(1):26-31. Russian. (Костылева М.Н., Белоусов Ю.Б., Грацианская А.Н., Постников С.С. Оценка безопасности лекарственной терапии в клинической практике. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2014;7(1):26-31.)
 9. Khoseva E.N., Morozova T.E. Problematic aspects of the development of the pharmacovigilance system in the Russian Federation at the present stage (review). *Kachestvennaja klinicheskaja praktika*. 2013;3:40-45. Russian. (Хосева Е.Н., Морозова Т.Е. Проблемные аспекты развития системы фармаконадзора в Российской Федерации на современном этапе (обзор). Качественная клиническая практика. 2013;3:40-45.)
 10. Burashnikova I.S. Comparative analysis of adverse reactions when using typical and atypical antipsychotics. *Bulletin of Roszdravnadzor*. 2016;5:61-65. Russian. (Бурашникова И.С. Сравнительный анализ нежелательных реакций при применении типичных и атипичных антипсихотиков. Вестник Росздравнадзора. 2016;5:61-65.)
 11. Glagolev S.V., Polivanov V.A., Chizhova D.A., Gorelov K.V. Drug Safety Monitoring: Status and Prospects. *Bulletin of Roszdravnadzor*. 2013;4:17-20. Russian. (Глаголев С.В., Поливанов В.А., Чижова Д.А., Горелов К.В. Мониторинг безопасности лекарственных средств: состояние и перспективы. Вестник Росздравнадзора. 2013;4:17-20.)
 12. Shehab N., Lovegrove M.C., Geller A.I., Rose K.O., Weidle N.J., Budnitz D.S. US emergency department visits for outpatient adverse drug events, 2013-2014. *JAMA*. 2016;316(20):2115-2125. DOI: 10.1001/jama.2016.16201
 13. Demchenkova E.Yu., Gorodetskaya G.I., Mazerkina I.A., Zhuravleva M.V., Kazakov A.S., Gorodetskiy M.V., et al. Current issues of detection and monitoring of adverse reactions when using cephalosporin antibiotics. *Safety and risk of pharmacotherapy*. 2021;9(1):34-42. Russian. (Демченкова Е.Ю., Городецкая Г.И., Мазеркина И.А., Журавлева М.В., Казаков А.С., Городецкий М.В. и соавт. Актуальные вопросы выявления и мониторинга нежелательных реакций при применении цефалоспориновых антибиотиков. Безопасность и риск фармакотерапии. 2021;9(1):34-42.) DOI: 10.30895/2312-7821-2021-9-1-34-42
 14. Top 10 popular prescription drugs in Russia. *GxP News*. From 01.09.2022. Available at: <https://gxpnews.net/2022/09/top-10-samyh-populyarnyh-recepturnyh-preparatov-rossii/>. Accessed March 29, 2023. Russian. (Топ-10 популярных рецептурных препаратов России. Новости GxP. От 01.09.2022. Доступно по адресу: <https://gxpnews.net/2022/09/top-10-samyh-populyarnyh-recepturnyh-preparatov-rossii/>. Ссылка активна на 29 марта 2023 г.)
 15. Hansen M.P., Scott A.M., McCullough A., Thorning S., Aronson J.K., Beller E.M., et al. Adverse events in people taking macrolide antibiotics versus placebo for any indication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1(1):CD011825. DOI: 10.1002/14651858.CD011825.pub2
 16. Sinopal'nikov A.I., Andreeva I.V., Stetsyuk O.U. Safety of macrolide antibiotics: a critical review. *Clinical medicine*. 2012;90(3):23-30. Russian. (Синопальников А.И., Андреева И.В., Стецюк О.У. Безопасность макролидных антибиотиков: критический анализ. Клиническая медицина. 2012;90(3):23-30.)
 17. Safin A.L., Achkasov S.I., Sukhina M.A., Sushkov O.I. *Clostridium difficile* infection: clinic, diagnosis and treatment (literature review). *Coloproctology*. 2017;2(60):80-88. Russian. (Сафин А.Л., Ачкасов С.И., Сухина М.А., Сушков О.И. *Clostridium difficile* инфекция: клиника, диагностика и лечение (обзор литературы). *Koloproktologia*. 2017;(2):80-88.) DOI: 10.33878/2073-7556-2017-0-2-80-88
 18. Shay S.E., Yakovleva Yu.V. Effect of macrolide antibiotics on the QT interval. *Young Scientist*. 2021;27(369):102-105. Russian. (Шай С.Е., Яковлева Ю.В. Влияние макролидных антибиотиков на интервал QT. Молодой ученый. 2021;27(369):102-105.)