

Актуальные вопросы выявления и мониторинга нежелательных реакций при применении цефалоспориновых антибиотиков

*Е. Ю. Демченкова^{1,2}, Г. И. Городецкая^{1,2}, И. А. Мазеркина¹, М. В. Журавлева^{1,2}, А. С. Казаков^{1,3},
М. В. Городецкий³, Л. Ю. Бадридиноva², С. Ю. Сереброva^{1,2}

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

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

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов»,
ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Российская Федерация

Резюме. Широкое практическое применение цефалоспориновых антибиотиков требует повышенного внимания к возможному развитию нежелательных реакций. Сведения о серьезных или непредвиденных нежелательных реакциях, выявленных в процессе пострегистрационного применения препаратов, поступают в национальные и международные базы фармаконадзора. Анализ этих сообщений позволяет выявить новые нежелательные реакции на лекарственные препараты. **Цель работы:** изучение профиля безопасности цефалоспориновых антибиотиков по данным спонтанных сообщений международной базы данных VigiBase. **Материалы и методы:** анализ профиля нежелательных реакций при применении цефалоспориновых антибиотиков (в соответствии с системно-органными классами MedDRA) проведен на основании данных спонтанных сообщений, поступивших в VigiBase с начала функционирования базы по август 2020 г. **Результаты:** выделены наиболее клинически значимые нежелательные реакции для различных поколений цефалоспоринов. Проведен сравнительный анализ имеющейся информации о нежелательных реакциях в VigiBase и в инструкциях по медицинскому применению лекарственных препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации. Установлено, что некоторые указанные в спонтанных сообщениях VigiBase нежелательные реакции, развивавшиеся при применении цефалоспоринов V поколения, отсутствуют в разделе «Побочное действие» инструкций по медицинскому применению этих препаратов. По данным VigiBase, применение цефтаролина сопровождалось развитием генерализованного эксфолиативного дерматита, синдрома Стивенса–Джонсона, тубулоинтерстициального нефрита; применение цефтолозана — острым почечным повреждением, почечной недостаточностью, сепсисом, пневмонией, дыхательной недостаточностью. **Выводы:** репортирование о случаях развития непредвиденных и серьезных нежелательных реакций при применении цефалоспориновых антибиотиков является актуальной задачей специалистов практического здравоохранения. Доступность информации о специфичности выявленных серьезных нежелательных реакций в зависимости от класса и поколения препарата позволит прогнозировать и предотвращать их возможное развитие.

Ключевые слова: цефалоспорины; нежелательные реакции; безопасность лекарственных средств; база данных; спонтанное сообщение; VigiBase; фармаконадзор

Для цитирования: Демченкова ЕЮ, Городецкая ГИ, Мазеркина ИА, Журавлева МВ, Казаков АС, Городецкий МВ, Бадридиноva ЛЮ, Сереброva СЮ. Актуальные вопросы выявления и мониторинга нежелательных реакций при применении цефалоспориновых антибиотиков. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(1):34–42. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-1-34-42>

***Контактное лицо:** Демченкова Елена Юрьевна; demchenkova@expmed.ru

Major Aspects of Detection and Monitoring of Adverse Reactions Associated with Cephalosporin Antibiotic Treatment

*E. Yu. Demchenkova^{1,2}, G. I. Gorodetskaya^{1,2}, I. A. Mazerkina¹, M. V. Zhuravleva^{1,2}, A. S. Kazakov^{1,3},
M. V. Gorodetskiy³, L. Yu. Badriddinova², S. Yu. Serebrova^{1,2}

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

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

³ Peoples' Friendship University of Russia,
6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russian Federation

Abstract. Widespread use of cephalosporin antibiotics in clinical practice calls for greater attention to the risk of adverse drug reactions. Information on serious or unexpected adverse events reported during post-marketing experience is submitted to national and international pharmacovigilance databases. Analysis of these reports helps to identify new adverse drug reactions. **The aim** of the study was to analyse the safety profile of cephalosporin antibiotics based on spontaneous reports

in the international VigiBase database. **Materials and methods:** the analysis of the adverse reaction profile of cephalosporin antibiotics was based on MedDRA system organ classes and included spontaneous reports submitted to VigiBase from the moment of its creation until August 2020. **Results:** the authors identified the most clinically significant adverse reactions for different cephalosporin generations. They compared and analysed information on adverse events in VigiBase and in patient information leaflets of medicinal products authorised in the Russian Federation. It was demonstrated that some serious events described in VigiBase spontaneous reports for V-generation cephalosporins are not included in the “Side effects” section of the patient information leaflets. According to VigiBase, the use of ceftaroline was associated with the development of generalised exfoliative dermatitis, Stevens–Johnson syndrome, tubulointerstitial nephritis, while the use of ceftolozane was associated with acute kidney injury, renal insufficiency, sepsis, pneumonia, and respiratory insufficiency. **Conclusion:** reporting of unexpected and serious adverse drug reactions to cephalosporin antibiotics is an important task of healthcare practitioners. Availability of information on class-specific and generation-specific serious adverse reactions will help predict and prevent their development.

Keywords: cephalosporins; adverse reactions; drug safety; database; spontaneous report; VigiBase; pharmacovigilance

For citation: Demchenkova EYu, Gorodetskaya GI, Mazerkina IA, Zhuravleva MV, Kazakov AS, Gorodetskiy MV, Badridinova LYu, Serebrova SYu. Major aspects of detection and monitoring of adverse reactions associated with cephalosporin antibiotic treatment. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(1):34–42. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-1-34-42>

***Corresponding author:** Elena Yu. Demchenkova; demchenkova@expmed.ru

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), цефалоспориновые антибиотики наряду с пенициллинами относятся к наиболее часто применяемым группам антибактериальных препаратов в Европе¹, а в отдельных странах мира, в частности в США, они лидируют по назначениям в отделениях неотложной терапии².

Антибиотики цефалоспоринового ряда, как и все антимикробные препараты, относятся к лекарственным средствам (ЛС), неконтролируемое применение которых приводит к развитию резистентности микроорганизмов, снижению эффективности терапии, а также к повышению риска развития нежелательных реакций (НР). Доклинические и предрегистрационные клинические исследования позволяют выявить около 50% НР, характерных для конкретного лекарственного препарата (ЛП) [1]. Для уточнения спектра безопасности ЛП необходим постоянный пострегистрационный мониторинг НР и возможных лекарственных взаимодействий³.

Основным источником информации о НР для практикующих врачей являются инструкции по медицинскому применению ЛП, где приведены известные НР, выявленные на этапах доклинических и клинических исследований [2]. Источниками новых данных о НР, которые могут развиваться в процессе применения ЛП, являются публикации отдельных клинических случаев, результатов клинических исследований, систематических обзоров и метаанализов. Кроме того, важным источником информации о НР являются

спонтанные сообщения от врачей и пациентов, которые направляются в национальные, а затем в международные базы данных фармаконадзора.

В Российской Федерации первичный сбор информации о НР или отсутствии эффекта ЛП осуществляется лечащим (дежурным) врачом, который оповещает заведующего отделением медицинской организации. Информация поступает к клиническому фармакологу и/или ответственному за фармаконадзор медицинской организации, который отправляет извещение о НР в автоматизированную информационную систему Росздравнадзора или по электронной почте pharm@roszdravnadzor.ru [3]. Пациенты, самостоятельно выявившие НР или отсутствие ожидаемого эффекта ЛП, вправе потребовать у лечащего врача заполнения данного извещения и направления его в Росздравнадзор либо самостоятельно отправить заполненное извещение⁴. Такие сообщения после аккумулирования и экспертного анализа могут стать основанием для дополнительных исследований и внесения информации о новых НР в соответствующие разделы инструкции по медицинскому применению ЛП.

VigiBase — международная база спонтанных сообщений Уппсальского центра мониторинга безопасности лекарственных средств (Uppsala Monitoring Centre, UMC) ВОЗ. В рамках программы ВОЗ по мониторингу безопасности ЛС в VigiBase регулярно поступают сообщения из 142 государств — полноценных участников программы и 29 ассоциированных государств-участников⁵. Россия является

¹ WHO report on surveillance of antibiotic consumption. 2016–2018. Early implementation. WHO; 2018. https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/oms-amr-amc-report-2016-2018/en/

² National Ambulatory Medical Care Survey: 2016 National Summary Tables. https://www.cdc.gov/nchs/data/ahcd/namcs_summary/2016_namcs_web_tables.pdf

³ Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

⁴ Извещение о нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата. <https://roszdravnadzor.gov.ru/drugs/monitprnglp/documents/547>

⁵ WHO Programme for International Drug Monitoring. <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/who-programme-for-international-drug-monitoring/>

полноценным участником данной программы с 1998 г. Сбор информации в глобальную базу данных облегчает обнаружение сигналов о безопасности ЛП, которые могут быть неочевидны из данных по одной стране, и увеличивает вероятность выявления редких НР при применении ЛП. Важным инструментом для углубленного анализа данных, поступивших в VigiBase, и поиска сигналов по безопасности ЛС, служит модуль VigiLyse⁶.

Знание возможных побочных эффектов любого антибиотика необходимо при принятии решения о его назначении. Своевременное распознавание НР позволяет начать адекватное лечение пациента и предупредить или уменьшить неблагоприятные последствия некоторых НР.

Цель работы — изучение профиля безопасности цефалоспориновых антибиотиков по данным спонтанных сообщений международной базы данных VigiBase.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы данные спонтанных сообщений о НР, поступивших в VigiBase в период с 1968 г. (начало функционирования базы) по август 2020 г. Для анализа структуры НР, развивающихся при применении цефалоспоринов, использован метод группировки, состоящий в разделении совокупности клинически значимых событий на группы по признаку соответствия определенному системно-органному классу в терминах медицинского словаря для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)⁷. Представлено количественное несравнительное описание наиболее клинически значимых НР на фоне применения цефалоспоринов разных поколений (статистическая обработка данных не представлялась корректной в связи с различиями в количестве препаратов разных поколений, в длительности опыта их клинического применения и в путях введения).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных VigiBase о НР, возникающих при применении цефалоспоринов, позволил определить, что чаще всего это легкие расстройства со стороны иммунной системы (9,67%), желудочно-кишечного тракта (12,68%), со стороны кожи и подкожной клетчатки (49,69%); реже — нарушения функций скелетно-мышечной и соединительной тканей (0,07%), почек и мочевыводящих путей (0,18%) (рис. 1).

Наиболее значимые с клинической точки зрения нежелательные реакции при применении цефалоспоринов

При назначении антибиотика цефалоспоринового ряда выбор ЛП врач осуществляет в зависимости от диагноза и вероятного возбудителя заболевания. При выборе ЛП среди представителей одного поколения необходимо учитывать возможность развития НР, характерных не только для всего поколения препаратов, но и для конкретного ЛП [1].

Перед назначением цефалоспоринов у пациента выясняют наличие в анамнезе аллергических реакций, в том числе на другие β-лактамы антибиотиков, учитывая возможную перекрестную аллергию [4–7]. Знание времени, типа и продолжительности предшествующей антибиотикотерапии позволяет предположить наличие резистентности к антибактериальным препаратам и избежать излишне продолжительного курса, так как длительное применение цефалоспоринов повышает риск развития вторичной инфекции, в частности псевдомембранозного колита, вызванного *Clostridium difficile*. Следующий важный вопрос при назначении цефалоспоринов — имеются ли у пациента нарушения функции почек, поскольку большинство ЛП выводится почечной экскрецией. Снижение функции почек может привести к развитию НР, зависящих от концентрации ЛП в крови, например нейротоксичности [8, 9].

Среди наиболее значимых с клинической точки зрения НР⁸ (рис. 2), развившихся при терапии антибиотиками цефалоспоринового ряда I–V поколений, самыми распространенными были аллергические реакции (анафилактический шок, анафилактическая реакция, анафилактоидные реакции, ангионевротический отек, лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), синдром Стивенса–Джонсона). Чаще всего они отмечались при применении цефалоспоринов I–III поколений (5609, 5331 и 24255 сообщений соответственно). Для препаратов II, III и IV поколений характерно поражение кишечника в виде псевдомембранозного колита или колита, вызванного *C. difficile* (1976, 5024 и 475 сообщений соответственно). С клинической точки зрения псевдомембранозный колит и колит, вызванный *C. difficile*, — одно и то же. Однако в VigiBase они указаны как разные НР, что требует выбора одного из двух терминов. НР в виде острого нарушения функции почек наблюдалась при использовании препаратов I, III (наиболее часто), IV и V поколений (67, 601,

⁶ VigiLyze. <https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/>

⁷ Organisation. About MedDRA. <https://www.meddra.org/about-meddra/organisation>

⁸ Козлов СН, Козлов РС. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2017.

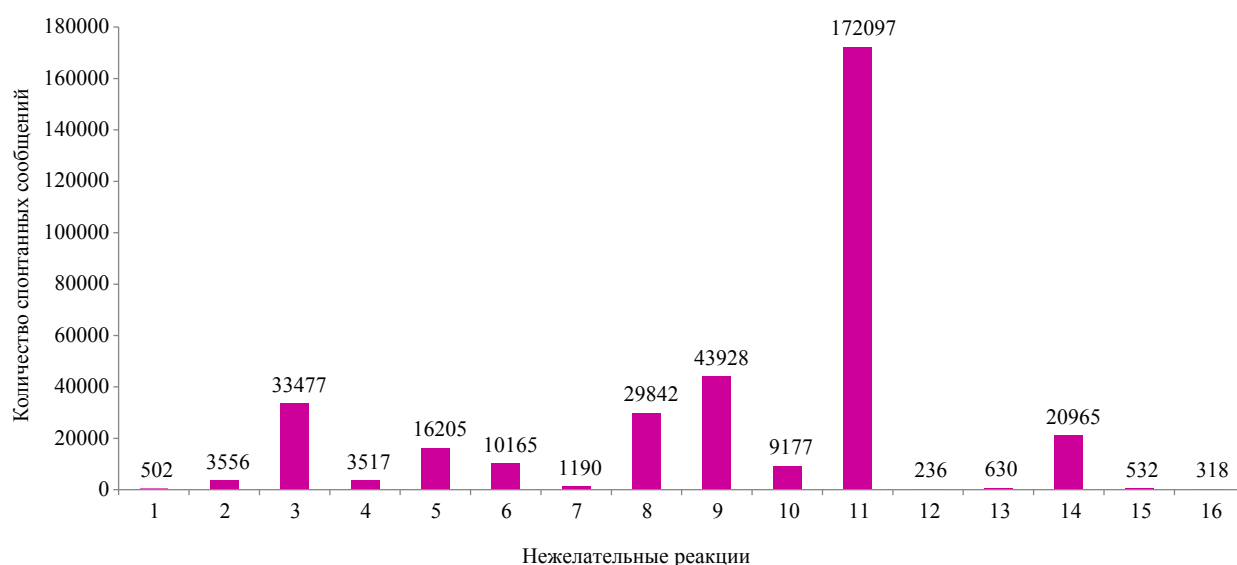


Рис. 1. Распределение по системно-органным классам MedDRA нежелательных реакций при применении цефалоспориновых антибиотиков (по данным спонтанных сообщений, поступивших в VigiBase): 1 — инфекционные и паразитарные заболевания; 2 — нарушения со стороны крови и лимфатической системы; 3 — нарушения со стороны иммунной системы; 4 — нарушения со стороны обмена веществ и питания; 5 — нарушения со стороны нервной системы; 6 — нарушения со стороны сердца; 7 — нарушения со стороны сосудов; 8 — нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения; 9 — нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта; 10 — нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей; 11 — нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки; 12 — нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани; 13 — нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей; 14 — общие расстройства и нарушения в месте введения; 15 — влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований; 16 — прочие

Fig. 1. Adverse reactions to cephalosporin antibiotics by MedDRA System Organ Classes (according to spontaneous reports submitted to VigiBase): 1—infections and infestations; 2—blood and lymphatic system disorders; 3—immune system disorders; 4—metabolism and nutrition disorders; 5—nervous system disorders; 6—cardiac disorders; 7—vascular disorders; 8—respiratory, thoracic and mediastinal disorders; 9—gastrointestinal disorders; 10—hepatobiliary disorders; 11—skin and subcutaneous tissue disorders; 12—musculoskeletal and connective tissue disorders; 13—renal and urinary disorders; 14—general disorders and administration site conditions; 15—influence on the results of laboratory and instrumental studies; 16—other

490 и 13 сообщений соответственно). Почечная недостаточность (395 и 12 сообщений) и тубуло-интерстициальный нефрит (253 и 8 сообщений) развивались на фоне приема цефалоспоринов III и V поколений соответственно. Применение препаратов II и III поколений вызывало кровоизлияния (101 и 218 сообщений соответственно). Сообщения о летальных исходах поступали после приема цефалоспоринов II (цефамандол — 96 случаев), III (цефотаксим — 112, цефтриаксон — 362, цефтазидим — 128, цефеперзон — 84, цефиксим — 27, цефподоксим — 12 случаев) и IV (цефпиром — 7 случаев) поколений. Судороги, эпилептический статус, токсическая энцефалопатия и миоклонус были отмечены при применении препаратов III и IV поколений (123 и 677 сообщений соответственно).

Реакции гиперчувствительности. Гиперчувствительность, согласно данным спонтанных сообщений VigiBase, возникала чаще всего при применении цефалоспоринов III поколения (20553 сообщения) и проявлялась в виде анафилактического шока, анафилактической

и анафилактоидной реакций. Ангioneвротический отек был также зафиксирован преимущественно при применении цефалоспоринов III поколения (2841 сообщение). Синдром Стивенса—Джонсона развивался после применения препаратов I и III поколений (241 и 1085 сообщений соответственно). С практической точки зрения важна возможность развития перекрестной аллергии на пенициллины и цефалоспорины. Установлено, что это связано не с наличием в их структуре β -лактамного кольца, а со сходным строением боковых цепей у некоторых пенициллинов и цефалоспоринов I—II поколений [10].

Дисульфирамоподобные реакции вызывают цефалоспорины, в химической структуре которых имеется тиометилтетразольный фрагмент, — цефоперазон, цефамандол и цефтриаксон. С наличием тиометилтетразола связывают блокаду ацетальдегиддегидрогеназы, в результате чего при одновременном приеме ЛП и алкоголя в организме накапливается ацетальдегид, вызывая токсические проявления. Дисульфирамоподобная реакция возникает с неопределенной частотой

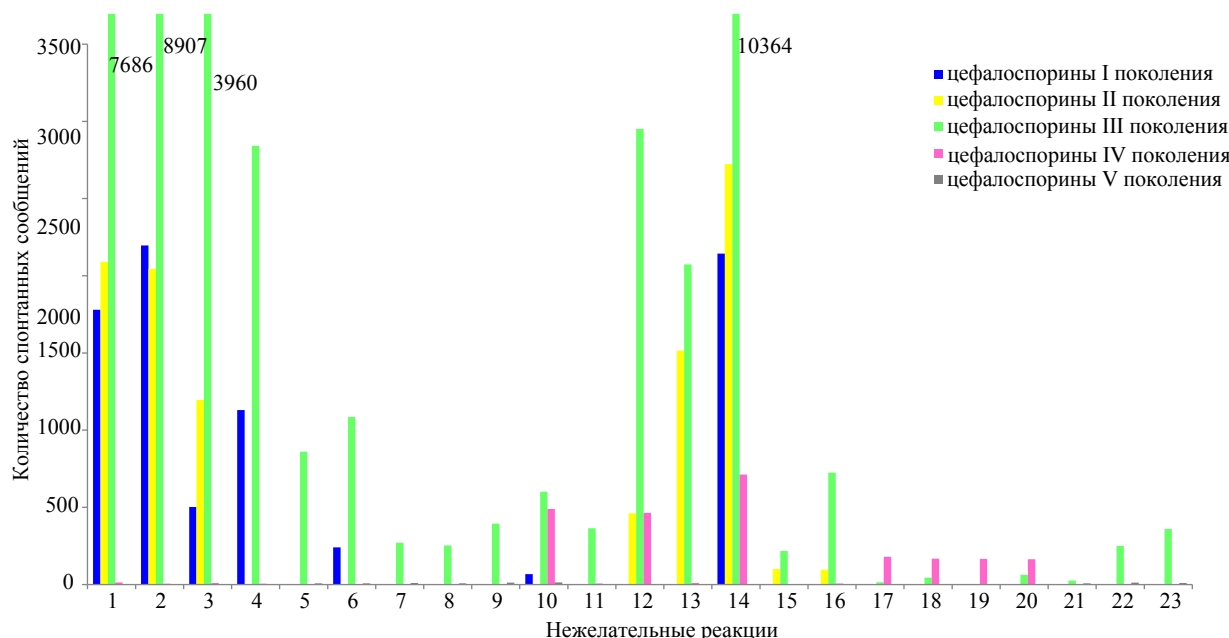


Рис. 2. Наиболее значимые с клинической точки зрения нежелательные реакции, выявленные на фоне применения антибактериальных препаратов цефалоспоринового ряда I–V поколений (по данным спонтанных сообщений, поступивших в VigiBase): 1 — анафилактический шок; 2 — анафилактическая реакция; 3 — анафилactoидные реакции; 4 — ангионевротический отек; 5 — лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром); 6 — синдром Стивенса–Джонсона; 7 — сепсис; 8 — тубулоинтерстициальный нефрит; 9 — почечная недостаточность; 10 — острое нарушение функции почек; 11 — нарушение функции печени; 12 — колит, вызванный *Clostridium difficile*; 13 — псевдомембранозный колит; 14 — диарея; 15 — кровоизлияние; 16 — летальный исход; 17 — судороги; 18 — эпилептический статус; 19 — токсическая энцефалопатия; 20 — миоклонус; 21 — фебрильная нейтропения; 22 — дыхательная недостаточность; 23 — пневмония

Fig. 2. The most clinically significant adverse reactions to I–V-generation cephalosporins (according to spontaneous reports submitted to VigiBase): 1—anaphylactic shock; 2—anaphylactic reaction; 3—anaphylactoid reactions; 4—angioedema; 5—drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS-syndrome); 6—Stevens–Johnson syndrome; 7—sepsis; 8—tubulointerstitial nephritis; 9—renal failure; 10—acute renal impairment; 11—liver dysfunction; 12—colitis caused by *Clostridium difficile*; 13—pseudomembranous colitis; 14—diarrhea; 15—hemorrhage; 16—death; 17—convulsions; 18—status epilepticus; 19—toxic encephalopathy; 20—myoclonus; 21—febrile neutropenia; 22—respiratory failure; 23—pneumonia

и различной степенью тяжести. Симптомы могут включать покраснение лица, тошноту, головную боль, рвоту, боль в груди, головокружение, потоотделение, жажду, нечеткость зрения, слабость, спутанность сознания, гипотонию, повышение печеночных трансаминаз, то есть относятся к разным системно-органным классам в терминах MedDRA [11, 12]. Поэтому оценить количество случаев дисульфирамоподобной реакции на основании данных VigiBase не представляется возможным.

Дефицит витамина К, гипопротромбинемия, кровоточивость. Некоторые цефалоспорины в организме человека могут ингибировать эпоксид редуктазу, которая переводит витамин К в активную форму, в результате чего может нарушиться процесс тромбообразования. Метаанализ, проведенный G. H. Park и соавт., показал наличие связи применения цефалоспоринов с N-метилтиотетразоловой боковой цепью (цефамандол, цефоперазон, цефотетан и др.) с гипопротромбинемией, но не с кровотечениями.

Особую осторожность необходимо соблюдать при назначении цефалоспоринов пациентам с наличием факторов риска кровотечений [13].

Антибиотик-ассоциированная диарея. По данным VigiBase, основной НР при применении цефалоспоринов III поколения являлась диарея (10364 сообщения). Причиной развития данной патологии могут явиться различные микроорганизмы, в том числе *Clostridium difficile*. Это часто встречающееся, особенно при пероральном приеме антибиотиков, и закономерное с патогенетической точки зрения состояние, чаще протекающее в легкой форме, поэтому врачи и пациенты, как правило, не видят необходимости в активном репортировании о таких случаях.

Псевдомембранозный колит, вызванный *C. difficile*. Изменение кишечной микрофлоры после применения антибиотиков, в частности цефалоспоринов, является основным предрасполагающим фактором развития псевдомембранозного колита. Токсины, выделяемые *C. difficile*, вызывают повреждение слизистой оболочки преимущественно

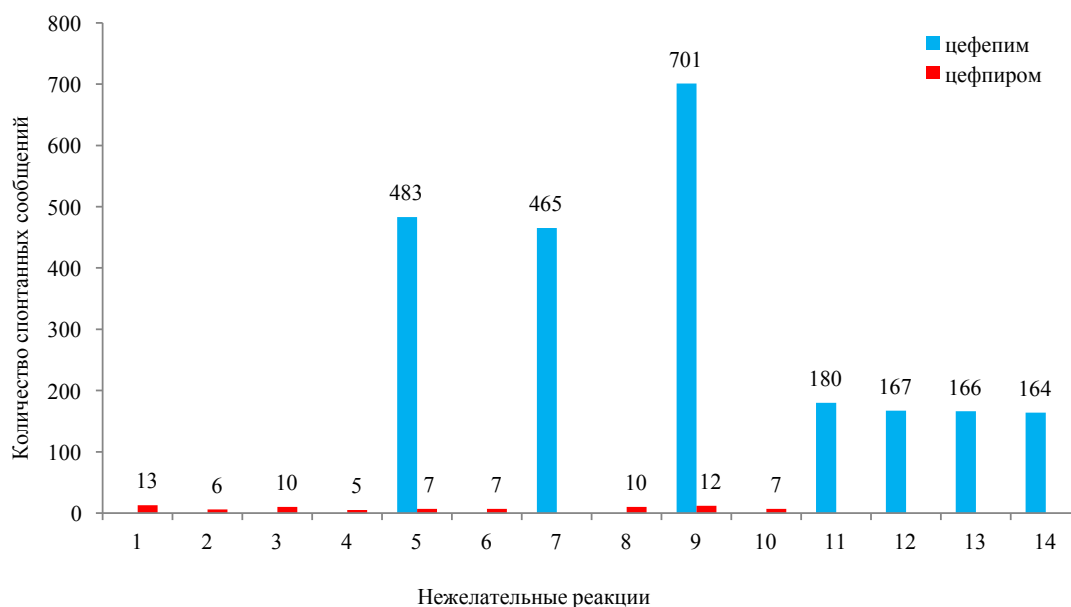


Рис. 3. Наиболее значимые с клинической точки зрения нежелательные реакции, выявленные на фоне применения цефалоспоринов IV поколения (по данным спонтанных сообщений, поступивших в *VigiBase*): 1 — анафилактический шок; 2 — анафилактическая реакция; 3 — анафилactoидные реакции; 4 — ангионевротический отек; 5 — острое нарушение функции почек; 6 — нарушение функции печени; 7 — колит, вызванный *Clostridium difficile*; 8 — псевдомембранозный колит; 9 — диарея; 10 — летальный исход; 11 — судороги; 12 — эпилептический статус; 13 — токсическая энцефалопатия; 14 — миоклонус

Fig. 3. The most clinically significant adverse reactions to IV-generation cephalosporins (according to spontaneous reports submitted to *VigiBase*): 1—anaphylactic shock; 2—anaphylactic reaction; 3—anaphylactoid reactions; 4—angioedema; 5—acute renal impairment; 6—impaired liver function; 7—colitis caused by *Clostridium difficile*; 8—pseudomembranous colitis; 9—diarrhea; 10—death; 11—convulsions; 12—status epilepticus; 13—toxic encephalopathy; 14—myoclonus

толстой кишки с образованием язв и характерных бляшек, которые, сливаясь, образуют псевдомембранозные поля. Данная патология проявляется диареей (иногда с кровью) и в редких случаях приводит к сепсису и развитию клинической симптоматики «острого живота» [14]. В *VigiBase* поступило 7097 сообщений о случаях развития псевдомембранозного колита и колита, вызванного *C. difficile*.

Нейротоксичность. Сообщалось о нейротоксичности при применении цефепима (рис. 3), цефазолина, цефуросима и цефтазидима. В большинстве случаев нейротоксичность развивалась у пациентов с нарушением функции почек вследствие повышения концентрации цефалоспоринов в крови. Основным механизмом нейротоксичности цефалоспоринов считают их конкурентный антагонизм с гамма-аминомасляной кислотой из-за особенности химической структуры, хотя не исключены и другие механизмы [8]. Клинически нейротоксичность цефалоспоринов проявляется спутанностью сознания у пациента, дезориентацией во времени и пространстве, а также судорогами.

Роль спонтанных сообщений в выявлении новых нежелательных реакций

Большое значение метода спонтанных сообщений — возможность обнаружения сравнительно редких НР, которые не проявились в выборке пациентов, участвовавших в клинических исследованиях, и отсроченных НР, проявившихся после окончания исследования⁹. Иногда НР при применении антибиотиков бывает трудно отличить от проявлений инфекционного заболевания (например, общая слабость, диарея и др.), и только длительное наблюдение и повторные сообщения могут стать сигналом о связи с применением антибиотика¹⁰.

Наименее изученными с точки зрения возможности развития НР считаются антибактериальные препараты цефалоспоринового ряда IV (цефепим, цефпиром) и V поколения (цефтаролин, цефтолозан) в связи с ограниченным опытом их применения. При сравнении препаратов IV поколения выявлены кардинальные различия в НР (рис. 3). Цефепим проявляет выраженный нейротоксический эффект (судороги, эпилептический

⁹ FDA Drug Safety Communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects. FDA; 2018. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-updates-warnings-oral-and-injectable-fluoroquinolone-antibiotics>

¹⁰ <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/publications/>

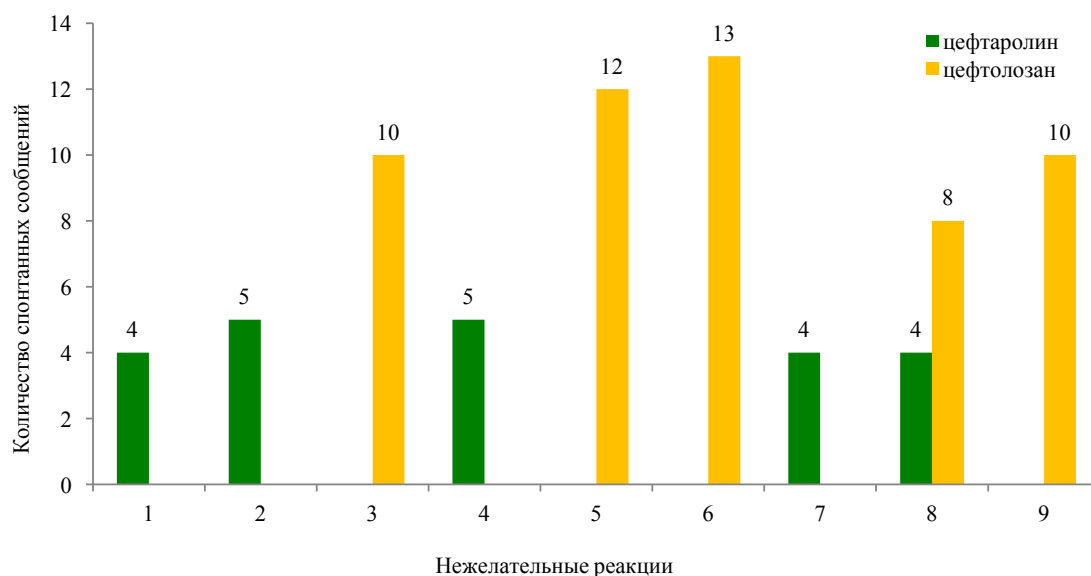


Рис. 4. Наиболее значимые с клинической точки зрения нежелательные реакции, выявленные на фоне применения цефалоспоринов V поколения (по данным спонтанных сообщений, поступивших в *VigiBase*): 1 — лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром); 2 — синдром Стивенса–Джонсона; 3 — сепсис; 4 — тубулоинтерстициальный нефрит; 5 — почечная недостаточность; 6 — острое нарушение функции почек; 7 — фебрильная нейтропения; 8 — дыхательная недостаточность; 9 — пневмония

Fig. 4. The most clinically significant adverse reactions to V-generation cephalosporins (according to spontaneous reports submitted to *VigiBase*): 1—drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS-syndrome); 2—Stevens–Johnson syndrome; 3—sepsis; 4—tubulointerstitial nephritis; 5—renal failure; 6—acute renal impairment; 7—febrile neutropenia; 8—respiratory failure; 9—pneumonia

статус, токсическая энцефалопатия, миоклонус) и способствует развитию колита, ассоциированного с *Clostridium difficile*. Применение цефпиром не вызывает нейротоксический эффект, но в отличие от цефепима может быть причиной развития аллергических реакций (анафилактический шок, анафилактическая реакция, анафилактоидные реакции, ангионевротический отек), хотя и с небольшой частотой. Цефепим и цефпиром обладают нефротоксическим действием (более выражено у цефепима). Диарея чаще наблюдалась при применении цефепима, чем цефпиром.

Цефалоспорины IV поколения длительное время находятся в обращении на международном фармацевтическом рынке. Вероятно, это является причиной наличия в *VigiBase* информации только о тех НР, которые уже внесены в инструкции по медицинскому применению этих ЛП. При назначении цефалоспоринов V поколения (рис. 4), выпущенных в оборот относительно недавно, были отмечены НР, не указанные в инструкциях по медицинскому применению в разделе «Побочное действие». Так, при применении цефтаролина сообщалось о развитии генерализованного эксфолиативного дерматита (6 случаев), синдрома Стивенса–Джонсона (5 случаев), тубулоинтерстициального нефрита (5 случаев); при применении цефтолозана — об остром почечном повреждении (13 случаев), почечной недостаточности (12 случаев), сепсисе (10 случаев),

пневмонии (10 случаев), дыхательной недостаточности (8 случаев). Среди других НР при применении цефтаролина отмечены аллергические реакции (DRESS-синдром, синдром Стивенса–Джонсона), нейтропения.

Отметим, что оба препарата V поколения характеризуются нефротоксическим действием: цефтаролин явился причиной развития тубулоинтерстициального нефрита, цефтолозан — почечной недостаточности и острого нарушения функции почек. Также оба препарата способствовали развитию дыхательной недостаточности, а цефтолозан — пневмонии и сепсиса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

База данных НР *VigiBase* содержит значительный объем информации, анализ которой позволяет выявлять редкие НР и снижать риски развития НР. Большинство НР при применении цефалоспоринов являются дозозависимыми, поэтому особое внимание следует уделять нарушениям функций мочевыделительной системы, в частности почек, когда концентрации этих препаратов в крови могут повышаться. Кроме того, анализ данных спонтанных сообщений показал, что препарат IV поколения цефепим проявляет выраженный нейротоксический эффект, поэтому его следует назначать с учетом неврологического анамнеза пациента.

При анализе информации базы данных VigiBase были выявлены НР, не внесенные (на момент написания статьи) в инструкции по медицинскому применению цефтаролина и цефтолозана — препаратов цефалоспоринового ряда V поколения. Учитывая относительно короткий опыт применения этих препаратов, необходимо в дальнейшем провести оценку вероятности влияния на формирование приведенных данных неучтенных объективных и субъективных факторов, а также продолжить таргетированный мониторинг выявленных серьезных НР с оценкой их специфичности в зависимости от класса и поколения цефалоспоринов.

Репортирование в национальные и международные БД о непредвиденных и серьезных НР при применении лекарственных препаратов, в т. ч. антибиотиков цефалоспоринового ряда, является важной задачей для специалистов практического здравоохранения. Применение данных, полученных в результате анализа спонтанных сообщений, позволяет прогнозировать риски возможного развития НР и предотвращать их возникновение на ранних этапах.

Вклад авторов. *Е. Ю. Демченкова* — концепция и дизайн работы, сбор, анализ, интерпретация и критический пересмотр содержания и результатов работы, ответственность за все аспекты работы; *Г. И. Городецкая* — сбор, анализ, интерпретация результатов, надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с достоверностью данных; *И. А. Мазеркина* — поиск и анализ источников литературы, концепция работы, анализ результатов, решение вопросов, связанных с достоверностью данных; *М. В. Журавлева* — надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с целостностью всех частей статьи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; *А. С. Казаков* — работа в VigiLyze с предоставлением данных VigiBase; *М. В. Городецкий* — сбор и анализ

данных литературы о системе VigiBase; *Л. Ю. Бадридинова* — сбор и анализ данных литературы; *С. Ю. Сереброва* — критический пересмотр содержания, решение вопросов, связанных с целостностью всех частей статьи. **Authors' contributions.** *Elena Yu. Demchenkova*—elaboration of the concept and design of the study, collection, analysis, interpretation and review of the study results, overall responsibility for all aspects of the study; *Galina I. Gorodetskaya*—collection, analysis, interpretation of data, review of all aspects related to data reliability; *Irina A. Mazerkina*—literature search and review, elaboration of the concept of the study, analysis of the obtained results, review of all aspects related to data reliability; *Marina V. Zhuravleva*—review of all aspects related to coherence of all parts of the paper, approval of the final version of the paper for publication; *Alexander S. Kazakov*—mining VigiBase data using the VigiLyze tool; *Matvey V. Gorodetskiy*—collection and analysis of literature data on the VigiBase system; *Lidiya Yu. Badriddinova*—collection and analysis of literature data; *Svetlana Yu. Serebrova*—revision of the paper contents, review of all aspects related to coherence of all parts of the paper.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00005-21-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022400082-4).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project № 056-00005-21-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121022400082-4).

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

Conflict of interest. Marina V. Zhuravleva is a member of the Editorial Board of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy*, the other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Кузьмина АВ, Поливанов ВА, Асеецкая ИЛ, Зырянов СК. Вопросы безопасности при использовании антибактериальных препаратов в клинической практике. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2015;17(2):146–56. [Kuzmina AV, Polivanov VA, Asetsckaya IL, Zyryanov SK. Safety issues with the use of antimicrobials in current clinical practice. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* = *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2015;17(2):146–56 (In Russ.)]
- Николаева ТН, Романова СВ, Романов БК, Аляутдин РН. Анализ данных по безопасности клинических исследований в России в 2012–2016 гг. *Медицинская этика*. 2017;5(1):60–2. [Nikolaeva TN, Romanova SV, Romanov BK, Alyautdin RN. Analysis of safety data of clinical trials in Russia in 2012–2016. *Meditsinskaya etika* = *Medical Ethics*. 2017;5(1):60–2 (In Russ.)]
- Глаголев СВ, Горелов КВ, Чижова ДА. Развитие системы фармаконадзора в Российской Федерации. *Вестник Росздравнадзора*. 2019;(2):72–8. [Glagolev SV, Gorelov KV, Chizhova DA. Development of the pharmacovigilance system in the Russian Federation. *Vestnik Roszdravnadzora* = *Bulletin of Roszdravnadzora*. 2019;(2):72–8 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2019-03-8-14>
- Dash CH. Penicillin allergy and the cephalosporins. *J Antimicrob Chemother*. 1975;1(3 Suppl):107–18. https://doi.org/10.1093/jac/1.suppl_3.107
- Moreno E, Macías E, Dávila I, Laffond E, Ruiz A, Lorrente F. Hypersensitivity reactions to cephalosporins. *Expert Opin Drug Saf*. 2008;7(3):295–304. <https://doi.org/10.1517/14740338.7.3.295>
- Яковлев СВ. Современное значение цефалоспоринов при лечении инфекций в стационаре. *ПМЖ*. 2005;(10):720. [Yakovlev SV. The current significance of cephalosporins in the treatment of infections in a hospital. *RMZh* = *RMJ*. 2005;(10):720 (In Russ.)]
- Демко ИВ. Лекарственная аллергия. *Сибирское медицинское обозрение*. 2013;(4):83–7. [Demko IV. Medication allergy. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie* = *Siberian Medical Review*. 2013;(4):83–7 (In Russ.)]
- Payne LE, Gagnon DJ, Riker RR, Seder DB, Glisic EK, Morris JG, Fraser GL. Cefepime-induced neurotoxicity: a systematic review. *Crit Care*. 2017;21(1):276. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1856-1>
- Grill MF, Maganti R. Cephalosporin-induced neurotoxicity: clinical manifestations, potential pathogenic mechanisms, and the role of electroencephalographic monitoring. *Ann Pharmacother*. 2008;42(12):1843–50. <https://doi.org/10.1345/aph.1L307>
- Dickson SD, Salazar KC. Diagnosis and management of immediate hypersensitivity reactions to cephalosporins. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45(1):131–42. <https://doi.org/10.1007/s12016-013-8367-x>

11. Uri JV, Parks DB. Disulfiram-like reaction to certain cephalosporins. *Ther Drug Monit.* 1983;5(2):219–24. <https://doi.org/10.1097/00007691-198306000-00013>
12. Mergenhagen KA, Wattengel BA, Skelly MK, Clark CM, Russo TA. Fact versus fiction: a review of the evidence behind alcohol and antibiotic interactions. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(3):e02167–19. <https://doi.org/10.1128/AAC.02167-19>
13. Park GH, Kim S, Kim MS, Yu YM, Kim GH, Lee JS, Lee E. The association between cephalosporin and hypoprothrombinemia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(20):3937. <https://doi.org/10.3390/ijerph16203937>
14. Mylonakis E, Ryan ET, Calderwood SB. Clostridium difficile-associated diarrhea: a review. *Arch Intern Med.* 2001;161(4):525–33. <https://doi.org/10.1001/archinte.161.4.525>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Демченкова Елена Юрьевна, канд. фарм. наук. *Elena Yu. Demchenkova*, Cand. Sci. (Pharm.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1972-4386>

Городецкая Галина Ивановна. *Galina I. Gorodetskaya*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7322-3323>

Мазеркина Ирина Анатольевна, канд. мед. наук. *Irina A. Mazerkina*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3733-6822>

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

Казakov Александр Сергеевич, канд. мед. наук. *Alexander S. Kazakov*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-2665-796X>

Городецкий Матвей Витальевич. *Matvey V. Gorodetskiy*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2116-1025>

Бадриддинова Лидия Юнусовна, канд. мед. наук. *Lidiya Yu. Badriddinova*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6031-9342>

Сереброва Светлана Юрьевна, д-р мед. наук, профессор. *Svetlana Yu. Serebrova*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>

Статья поступила 02.02.2021

После доработки 02.03.2021

Принята к печати 01.03.2021

Article was received 2 February 2021

Revised 2 March 2021

Accepted for publication 1 March 2021