

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-196-199>

Справочная информация / Reference information



Безопасность антибактериальных и противопротозойных лекарственных препаратов

РЕЗЮМЕ

Анализ административных решений зарубежных регуляторных органов об ограничении обращения антибактериальных и противопротозойных лекарственных препаратов и/или о необходимости внесения изменений в инструкции по их медицинскому применению в связи с изменением профиля безопасности, проведенный экспертами ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, позволил выявить 16 административных решений, содержащих информацию о следующих лекарственных средствах, зарегистрированных в России: эртапенем, цефтриаксон, цефазолин, амоксициллин, цефоперазон+сульбактам, пиперациллин+тазобактам, клиндамицин, тейкопланин, рифампицин, ко-тримоксазол, гидроксихлорохин.

Ключевые слова: нежелательные реакции; пострегистрационные исследования; профиль безопасности; лекарственные препараты; антибактериальные средства; противопротозойные средства; инструкции по медицинскому применению; фармаконадзор

Для цитирования: Шубникова Е.В., Букатина Т.М., Дружинина А.А., Журавлева Е.О., Вельц Н.Ю., Кутехова Г.В. Безопасность антибактериальных и противопротозойных лекарственных препаратов. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(2):196–199. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-196-199>

Safety of Antibacterial and Antiprotozoal Medicinal Products

ABSTRACT

The experts of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products analysed administrative decisions of foreign regulatory authorities on the recalls of antibacterial and antiprotozoal medicinal products and/or the need for labelling updates due to changes in the safety profile. The analysis revealed 16 decisions containing information on the following medicines registered in Russia: ertapenem, ceftriaxone, cefazolin, amoxicillin, cefoperazone+sulbactam, piperacillin+tazobactam, clindamycin, teicoplanin, rifampin, co-trimoxazole, hydroxychloroquine.

Key words: adverse drug reactions; post-marketing studies; safety profile; medicinal products; antibacterials; antiprotozoals; labelling; pharmacovigilance

For citation: Shubnikova E.V., Bucatina T.M., Druzhinina A.A., Zhuravleva E.O., Velts N.Yu., Kutekhova G.V. Safety of antibacterial and antiprotozoal medicinal products. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(2):196–199. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-196-199>

β-лактамы антибиотиков

β-лактамы антибиотиков – группа антибиотиков, имеющих в структуре β-лактамы кольцо. Ингибируют синтез клеточной стенки микробных клеток путем связывания с активным

центром пенициллинсвязывающих белков – ферментов, участвующих в синтезе основного компонента наружной мембраны (пептидогликана) как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов. К β-лактамам

относятся пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы. Отдельную группу составляют комбинированные препараты, состоящие из β-лактаминового антибиотика и ингибитора β-лактамаз (клавулановая кислота, сульбактам, тазобактам) и получившие название «ингибиторозащищенные β-лактамы» [1].

Эртапенем. В марте 2022 г. Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению лекарственных препаратов (ИМП ЛП), содержащих эртапенем, информацией о риске развития энцефалопатии¹.

Цефтриаксон. В декабре 2021 г. Управление по контролю за оборотом лекарственных средств и изделий медицинского назначения Австралии (Therapeutic Goods Administration, TGA) на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении ИМП ЛП, содержащих цефтриаксон, информацией о риске развития гепатита². В 2021 г. Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) рекомендовал дополнить ИМП ЛП, содержащие цефтриаксон, информацией о риске развития гепатита³.

Цефазолин. В октябре 2021 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении ИМП ЛП, содержащих цефазолин, информацией о риске

развития острого генерализованного экзантематозного пустулеза⁴.

Амоксициллин. В декабре 2021 г. регуляторный орган Канады (Health Canada), а в мае 2022 г. – Управление медицинских наук Сингапура (Health Sciences Authority, HSA) на основании результатов пострегистрационных исследований сообщили о риске развития асептического менингита при применении лекарственных средств, содержащих амоксициллин⁵.

Цефоперазон+сульбактам. В сентябре 2021 г. Агентство по лекарственным средствам и медицинским изделиям Японии (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA) на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении ИМП ЛП, содержащих цефоперазон+сульбактам, информацией о риске развития острого коронарного синдрома, связанного с аллергической реакцией⁶.

Пиперациллин+тазобактам. В 2021 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении ИМП ЛП, содержащих пиперациллин+тазобактам, информацией о риске развития нервно-мышечной блокады⁷, в апреле 2022 г. – о риске развития гемофагоцитарного лимфоцитоза⁸.

Антибактериальные препараты других групп

Клиндамицин – полусинтетический антибиотик, производное линкомицина, ингибирует синтез белка в клетках бактерий, нарушая процесс удлинения белковой цепочки путем связывания с 50S субъединицей рибосомы. Клиндамицин

¹ INVANZ (NDA-021337) (ERTAPENEM SODIUM) Safety-related labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 03/17/2022 (SUPPL-51). FDA; 2022. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1798>

² PRAC recommendations on signals (EMA/PRAC/319259/2021). Adopted at the 7–10 June 2021 PRAC meeting. EMA; 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/document-prac-recommendations-signals-adopted-7-10-june-2021-prac-meeting_en.pdf

³ Ceftriaxone and risk of hepatitis and encephalopathy. Medicines safety. TGA; 2021. <https://www.tga.gov.au/publication-issue/ceftriaxone-and-risk-hepatitis-and-encephalopathy>

⁴ CEFAZOLIN AND DEXTROSE (NDA-050779) (CEFAZOLIN SODIUM) Safety-related labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 10/08/2021 (SUPPL-31). FDA; 2021. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=2361>

⁵ Summary Safety Review – Amoxicillin-containing products. Health Canada; 2021. <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/summary-safety-review-detail.php?lang=en&linkID=SSR00276>

⁶ Amoxicillin and risk of aseptic meningitis. HSA; 2022. <https://www.hsa.gov.sg/announcements/safety-alert/amoxicillin-and-risk-of-aseptic-meningitis>

⁷ Summary of investigation results Cefoperazone sodium/sulbactam sodium. October 12, 2021. PMDA; 2022. <https://www.pmda.go.jp/files/000243228.pdf>

⁸ ZOSYN 05/26/2020 (SUPPL-96) PIPERACILLIN SODIUM; TAZOBACTAM SODIUM. Safety-related labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 04/08/2022 (SUPPL-47) FDA; 2022. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=262>

⁸ ZOSYN (NDA-050684) (PIPERACILLIN SODIUM; TAZOBACTAM SODIUM). Safety-related Labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). FDA; 2022. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=261>

способен ингибировать процесс связывания аминокислотной т-РНК и реакцию транслокации, которая происходит после прикрепления молекулы аминокислоты к рибосоме. Активен в отношении аэробных грамположительных микроорганизмов и широкого спектра анаэробных бактерий. Применяется для лечения тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными к клиндамицину микроорганизмами [2].

В феврале 2022 г. TGA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении ИМП ЛП, содержащих клиндамицин (в капсулах и инъекционных формах), информацией о риске развития острой почечной недостаточности⁹. В мае 2022 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении ИМП ЛП, содержащих клиндамицин, информацией о риске развития острой почечной недостаточности, полиартрита, DRESS-синдрома¹⁰.

Тейкопланин — гликопептидный антибиотик, нарушает синтез клеточной стенки путем блокирования формирования бактериальной мембраны за счет связывания с ацил-D-аланил-D-аланином мукопептида. Активен в отношении стафилококков, стрептококков, микрококков, энтерококков, коринебактерий, а также пептококков и грамположительных анаэробов [3].

В мае 2022 г. PMDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении ИМП ЛП, содержащих тейкопланин, информацией о риске развития острого генерализованного экзантематозного пустулеза¹¹.

Рифампицин — полусинтетический антибиотик, оказывает бактерицидное действие, подавляя синтез РНК бактерий путем ингибирования ДНК-зависимой РНК-полимеразы. Высокоактивен в отношении *Mycobacterium tuberculosis*, является противотуберкулезным препаратом I ряда. Применяется для лечения туберкулеза, инфекционно-воспалительных

заболеваний, вызванных чувствительными к рифампицину возбудителями (в том числе остеомиелит, пневмония, пиелонефрит, лепра, менингококковое носительство) [4].

В мае 2022 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении ИМП ЛП, содержащих рифампицин, информацией о риске развития интерстициального заболевания легких, пневмонита, эозинофильной пневмонии, фиброза легких, острого респираторного дистресс-синдрома¹².

Ко-тримоксазол [сульфаметоксазол+триметоприм] — комбинированное противомикробное синтетическое средство широкого спектра действия. Сульфаметоксазол оказывает бактериостатическое действие, которое связано с ингибированием процесса утилизации парааминобензойной кислоты (ПАБК) и нарушением синтеза дигидрофолиевой кислоты в бактериальных клетках. Триметоприм ингибирует фермент, который участвует в метаболизме фолиевой кислоты, превращая дигидрофолат в тетрагидрофолат. Таким образом, блокируются две последовательные стадии биосинтеза пуринов и, следовательно, нуклеиновых кислот, которые необходимы для роста и размножения бактерий. Ко-тримоксазол применяется для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными к нему микроорганизмами (инфекции дыхательных путей, мочевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта, кожи и мягких тканей, септицемия) [5].

В октябре 2021 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении ИМП ЛП, содержащих ко-тримоксазол, информацией о риске развития острого генерализованного экзантематозного пустулеза, острого фебрильного нейтрофильного дерматоза (синдром Свита), синдрома удлиненного интервала QT, желудочковой тахикардии типа «пируэт» (torsade de pointes)¹³.

⁹ Clindamycin capsules and injections – acute kidney injury. Medicines Safety Update. 3 February 2022. TGA; 2022. <https://www.tga.gov.au/publication-issue/clindamycin-capsules-and-injections-acute-kidney-injury>

¹⁰ CLEOCIN (NDA-050680) (CLINDAMYCIN PHOSPHATE) Safety-related labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 05/17/2022 (SUPPL-19) FDA; 2022. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1253>

¹¹ Revision of precautions. Teicoplanin. May 13, 2022. PMDA; 2022. <https://www.pmda.go.jp/files/000246370.pdf>

¹² RIFADIN (NDA-050420) (RIFAMPIN) Safety-related labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 01/29/2022 (SUPPL-87). FDA; 2022. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1041>

¹³ SULFAMETHOXAZOLE AND TRIMETHOPRIM (NDA-018598). (SULFAMETHOXAZOLE; TRIMETHOPRIM). Safety-related labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 10/15/2021 (SUPPL-54). FDA; 2022. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=2539>

Противопротозные препараты

Гидроксихлорохин – противомаларийный препарат, производное 4-аминохинолина, оказывает иммунодепрессивное, противовоспалительное, противомаларийное, противопрозоное действие. Оказывает шизонто- и гамонтоцидное действие в отношении всех видов плазмодия (кроме *Plasmodium falciparum*). Уплотняет лизосомальные мембраны и препятствует выходу лизосомальных ферментов, нарушает редупликацию ДНК, синтез РНК и утилизацию гемоглобина эритроцитарными формами плазмодия. Обладает противовоспалительными и иммунодепрессивными свойствами, подавляет свободнорадикальные процессы, ослабляет активность протеолитических ферментов (протеазы и коллагеназы), лейкоцитов, хемотаксис лимфоцитов. Применяется при лечении малярии, ревматоидного артрита, ювенильного ревматоидного артрита, красной волчанки [6].

Результаты ретроспективного observational исследования показали, что одновременное применение гидроксихлорохина с азитромицином у пациентов с ревматоидным артритом связано с повышенным риском развития серьезных сердечно-сосудистых событий и летальных исходов¹⁴. В феврале 2022 г. регуляторный орган Великобритании (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении ИМП ЛП, содержащих гидроксихлорохин, информацией о риске развития сердечно-сосудистых событий и летальных исходов при одновременном применении с макролидами у пациентов с ревматоидным артритом.

В мае 2022 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении ИМП ЛП, содержащих гидроксихлорохин, информацией о риске развития фосфолипидоза¹⁵.

Литература / References

1. Bush K, Bradford PA. β -lactams and β -lactamase inhibitors: an overview. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016;6(8):a025247. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025247>
2. Tenson T, Lovmar M, Ehrenberg M. The mechanism of action of macrolides, lincosamides and streptogramin B reveals the nascent peptide exit path in the ribosome. *J Mol Biol.* 2003;330(5):1005–14. [https://doi.org/10.1016/s0022-2836\(03\)00662-4](https://doi.org/10.1016/s0022-2836(03)00662-4)
3. Zeng D, Debabov D, Hartsell TL, Cano RJ, Adams S, Schuyler JA, et al. Approved glycopeptide antibacterial drugs: mechanism of action and resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016;6(12):a026989. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a026989>
4. Wehrli W. Rifampin: mechanisms of action and resistance. *Rev Infect Dis.* 1983;5 Suppl 3:S407–11. https://doi.org/10.1093/clinids/5.supplement_3.s407
5. Schrezenmeier E, Minato Y, Dawadi S, Kordus SL, Sivanandam A, Aldrich CC, Baughn AD. Mutual potentiation drives synergy between trimethoprim and sulfamethoxazole. *Nat Commun.* 2018;9(1):1003. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03447-x>
6. Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(3):155–66. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0372-x>

Информацию подготовили эксперты
Управления экспертизы безопасности лекарственных средств
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России
Шубникова Е.В., Букатина Т.М., Дружинина А.А.,
Журавлева Е.О., Вельц Н.Ю., Кутехова Г.В.

¹⁴ Hydroxychloroquine, chloroquine: increased risk of cardiovascular events when used with macrolide antibiotics; reminder of psychiatric reactions. MHRA; 2022. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/hydroxychloroquine-chloroquine-increased-risk-of-cardiovascular-events-when-used-with-macrolide-antibiotics-reminder-of-psychiatric-reactions>

¹⁵ PLAQUENIL (NDA-009768) (HYDROXYCHLOROQUINE SULFATE). Safety-related labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 05/04/2022 (SUPPL-56). FDA; 2022. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabeling-changes/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=815>