

ISSN 2312–7821 (Print)
ISSN 2619–1164 (Online)

Том 9, № 3
Volume 9, No. 3
2021

БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

Рецензируемый научно-практический журнал
федерального государственного бюджетного учреждения
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

SAFETY AND RISK OF PHARMACOTHERAPY

Research and practice peer-reviewed journal
Federal State Budgetary Institution
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation



Журнал индексируется в российских и международных реферативных и индексных базах данных: Chemical Abstracts (CAS), Embase, «Российский индекс цитирования» (РИНЦ), его архив включен в базы крупнейших агрегаторов научных ресурсов и библиотек EBSCO, WorldCat, DOAJ, Российская государственная библиотека, Академия Google (Google Scholar), КиберЛенинка и др.

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.

Пятилетний импакт-фактор РИНЦ — 0,361

К публикации принимаются статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов, размещенными на сайте журнала www.risksafety.ru

Все статьи проходят рецензирование не менее чем двумя рецензентами.
Используется модель двойного слепого рецензирования.

Плата за публикацию статьи и рецензирование рукописи не взимается.
Ускоренная публикация не допускается.

Материалы заочных конференций не публикуются.

Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без ссылки на журнал является незаконным и влечет за собой ответственность, установленную действующим законодательством Российской Федерации.

БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

Рецензируемый научно-практический журнал

Рецензируемый научно-практический журнал ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Основан в 1994 г., до 2006 г. имел название «Безопасность лекарств», в 2006–2012 гг. — «Безопасность лекарств и фармаконадзор». Журнал является уникальным изданием, информирующим специалистов об аспектах фармакотерапии, связанных с риском возникновения нежелательных реакций. В журнале освещаются актуальные вопросы эффективности и безопасности лекарственных препаратов, совершенствования системы фармаконадзора, разработки и оптимизации методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у пациентов, публикуются результаты изучения механизмов действия и проявлений нежелательных реакций, актуальная информация об административных решениях зарубежных регуляторных органов об ограничении обращения лекарственных препаратов, о необходимости внесения изменений в инструкции по их медицинскому применению в связи с изменением профиля безопасности.

В журнале публикуются обзоры, оригинальные статьи, клинические наблюдения, область исследований которых соответствует медицинским отраслям науки и следующим научным специальностям: Фармакология, клиническая фармакология, Внутренние болезни, Кардиология, Психиатрия, Педиатрия, Инфекционные болезни, Нервные болезни, Геронтология и гериатрия.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Аляутдин Ренат Николаевич, д-р мед. наук, профессор, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Трапкова Алла Аркадьевна, канд. биол. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Романов Борис Константинович, д-р мед. наук, доцент, РНИМУ им. Н. И. Пирогова (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Корсун Лилия Владимировна, канд. биол. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Архипов Владимир Владимирович, д-р мед. наук, доцент, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Астахова Алла Васильевна, канд. мед. наук, доцент, РУДН (Москва, Россия)

Верлан Надежда Вадимовна, д-р мед. наук, профессор, ИГМАПО — филиал РМАНПО (Иркутск, Россия)

Гавриленко Лариса Николаевна, канд. мед. наук, доцент, БГМУ (Минск, Республика Беларусь)

Драпкина Оксана Михайловна, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, НМИЦ ТПМ (Москва, Россия)

Журавлева Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Зиганшин Айрат Усманович, д-р мед. наук, профессор, Казанский ГМУ (Казань, Россия)

Зиганшина Лилия Евгеньевна, д-р мед. наук, профессор, РМАНПО (Москва, Россия)

Зурдинова Аида Аширалиевна, д-р мед. наук, профессор, Кыргызско-Российский Славянский Университет (Бишкек, Кыргызская Республика)

Зырянов Сергей Кенсаринович, д-р мед. наук, профессор, РУДН (Москва, Россия)

Иежица Игорь Николаевич, д-р биол. наук, профессор, Международный медицинский университет (Куала-Лумпур, Малайзия)

Каспаров Сергей Ашотович, д-р мед. наук, профессор, Бристольский университет (Бристоль, Великобритания)

Колбин Алексей Сергеевич, д-р мед. наук, профессор, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия)

Кононова Светлана Владимировна, д-р фарм. наук, профессор, ПИМУ (Нижний Новгород, Россия)

Крашенинников Анатолий Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор, РНИМУ им. Н. И. Пирогова (Москва, Россия)

Лазарева Наталья Борисовна, д-р мед. наук, доцент, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва, Россия)

Лепехин Владимир Константинович, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Максимов Максим Леонидович, д-р мед. наук, доцент, ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ (Казань, Россия)

Нейман Инесса, Ph.D., Пфайзер (Нью-Йорк, США)

Постников Сергей Сергеевич, д-р мед. наук, профессор, РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

Прокофьев Алексей Борисович, д-р мед. наук, профессор, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Солонина Анна Владимировна, д-р мед. наук, профессор, ПГФА (Пермь, Россия)

Спасов Александр Алексеевич, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, ВолгГМУ (Волгоград, Россия)

Сычев Дмитрий Алексеевич, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, РМАНПО (Москва, Россия)

Хохлов Александр Леонидович, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, ЯГМУ (Ярославль, Россия)

Чельцов Виктор Владимирович, д-р мед. наук, профессор, Медицинский центр управления делами Мэра и Правительства Москвы (Москва, Россия)

РЕДАКЦИЯ

Федотова Ольга Федоровна, шеф-редактор, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Смирнова Юлия Анатольевна, научный редактор, канд. фарм. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Калиничев Сергей Анатольевич, редактор, канд. фарм. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Губарева Ольга Николаевна, редактор перевода, канд. филол. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

SAFETY AND RISK OF PHARMACOTHERAPY

[BEZOPASNOST' I RISK FARMAKOTERAPII]

Research and practice journal

Safety and Risk of Pharmacotherapy is a peer-reviewed journal covering topics related to applied sciences, which is published by the Federal State Budgetary Institution *Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products* of the Ministry of Health of the Russian Federation. The journal was founded in 1994, it was named *Safety of Medicines* in 1994–2006, and *Safety of Medicines and Pharmacovigilance* in 2006–2012. It is an unparalleled publication covering pharmacotherapy issues that are associated with risks of adverse reactions. The journal publishes materials on medicines' efficacy and safety, improvement of the pharmacovigilance system, development and streamlining of methods used for disease prevention and treatment, results of studies investigating mechanisms of action and adverse reactions of medicines, updated information about decisions of national regulatory authorities concerning restrictions on the marketing of medicines and variations of patient information leaflets due to changes in the safety profiles.

The journal publishes original research articles, reviews, clinical case studies pertaining to medical research and one of the following specialist fields: Pharmacology, Clinical Pharmacology, Internal Diseases, Cardiology, Psychiatry, Pediatrics, Infectious Diseases, Nervous Diseases, Gerontology and Geriatrics.

EDITOR-IN-CHIEF

Renad N. Alyautdin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Alla A. Trapkova, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Boris K. Romanov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

EXECUTIVE EDITOR

Lilia V. Korsun, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Vladimir V. Arkhipov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Alla V. Astakhova, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Nadezhda V. Verlan, Dr. Sci. (Med.), Prof., Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Irkutsk, Russia)

Larisa N. Gavrilenko, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Republic of Belarus)

Oksana M. Drapkina, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (Moscow, Russia)

Marina V. Zhuravleva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Airat U. Ziganshin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

Lilia E. Ziganshina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Aida A. Zurdinova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kyrgyz-Russian Slavic University (Bishkek, Kyrgyzstan)

Sergey K. Zyryanov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Igor N. Iezhitsa, Dr. Sci. (Biol.), Prof., International Medical University (Kuala Lumpur, Malaysia)

Sergey A. Kasparov, Dr. Sci. (Med.), Prof., University of Bristol (Bristol, United Kingdom)

Alexey S. Kolbin, Dr. Sci. (Med.), Prof., I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Svetlana V. Kononova, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Privolzhsky Research Medical University (Nizhniy Novgorod, Russia)

Anatoly E. Krashenninnikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Natalia B. Lazareva, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Vladimir V. Lepakhin, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow, Russia)

Maxim L. Maximov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (Kazan, Russia)

Inessa Neyman, Ph.D., Pfizer, Inc. (New York, USA)

Sergey S. Postnikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Alexey B. Prokofiev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Anna V. Soloninina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Perm State Pharmaceutical Academy (Perm, Russia)

Alexander A. Spasov, Academician of RAS, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Dmitry A. Sychev, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Alexander L. Khokhlov, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Yaroslavl State Medical University (Yaroslavl, Russia)

Viktor V. Cheltsov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Medical Centre of the Administrative Department of the Mayor and the Government of Moscow (Moscow, Russia)

EDITORIAL STAFF

Olga F. Fedotova, Managing Editor, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Yulia A. Smirnova, Science Editor, Cand. Sci. (Pharm.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Sergey A. Kalinichev, Editor, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Olga N. Gubareva, Translation Editor, Cand. Sci. (Philology), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)



БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

Том 9, № 3, Июль – сентябрь 2021

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ

Подготовка к инспекции системы фармаконадзора Б. К. Романов	111
--	-----

Лекарственно-индуцированное острое повреждение почек Е. В. Захарова, О. Д. Остроумова, М. В. Клепикова	117
---	-----

Факторы риска и некоторые особенности нежелательных реакций при применении бета-лактамов антибиотиков у пациентов пожилого и старческого возраста Е. А. Сокова, В. В. Архипов, О. А. Демидова, И. А. Мазеркина, Т. В. Александрова, М. В. Журавлева	128
---	-----

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Сравнительный анализ межлекарственного взаимодействия антибактериальных препаратов при терапии внебольничной пневмонии А. А. Таубэ, М. В. Журавлева, Т. В. Александрова, О. А. Демидова, И. А. Мазеркина	136
---	-----

Анализ нежелательных реакций у пожилых пациентов с использованием количественных методов выявления сигналов о безопасности К. Э. Затолочина, Е. А. Ушкалова, А. С. Казаков, С. К. Зырянов, В. А. Поливанов	144
---	-----

Организация российской системы фармаконадзора: результаты опроса уполномоченных лиц по фармаконадзору А. Е. Крашенинников, А. В. Матвеев, С. Д. Марченко	154
--	-----

Журнал «Безопасность и риск фармакотерапии» зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство ПИ № ФС77-55538 от 7 октября 2013 г.

Учредитель: ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

Адрес учредителя и редакции: 127051, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – Т57940,
агентства «Урал-Пресс» – 57940.

Тираж 100 экз. Цена свободная.

Издатель ООО «НЭИКОН ИСП»: 115114, Москва,
ул. Летниковская, д. 4, стр. 5

Типография ООО «БЕАН»: 603003, Нижний Новгород,
ул. Баррикад, д. 1, корп. 5

Подписано в печать: 29.09.2021



SAFETY AND RISK OF PHARMACOTHERAPY

Vol. 9, No. 3, July – September 2021

CONTENTS

REVIEWS

Preparation for the Inspection of the Pharmacovigilance System 111
B. K. Romanov

Drug-Induced Acute Kidney Injury 117
E. V. Zakharova, O. D. Ostroumova, M. V. Klepikova

Risk Factors and Characteristics of Adverse Reactions Associated with the Use of Beta-Lactam Antibiotics in Older Patients 128
E. A. Sokova, V. V. Arkhipov, O. A. Demidova, I. A. Mazerkina, T. V. Alexandrova, M. V. Zhuravleva

ORIGINAL ARTICLES

Comparative Analysis of Drug Interactions with Antibacterial Agents in the Treatment of Community-Acquired Pneumonia 136
A. A. Taube, M. V. Zhuravleva, T. V. Alexandrova,
O. A. Demidova, I. A. Mazerkina

Analysis of Adverse Reactions in Elderly Patients Based on Quantitative Methods for Signal Detection 144
K. E. Zatolochina, E. A. Ushkalova, A. S. Kazakov,
S. K. Zyryanov, V. A. Polivanov

Organization of the Russian Pharmacovigilance System: Survey of Pharmacovigilance Officers 154
A. E. Krashenninnikov, A. V. Matveev, S. D. Marchenko

Journal *Safety and Risk of Pharmacotherapy* is registered
in the Federal Service for Supervision of Communications,
Information Technologies and Mass Communications.

Certificate PI No. FS77-55538 dated 7 October 2013

Founder: Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products

Postal address of the founder and editorial office:
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051

Subscription codes are provided in the catalogues
of Pressa Rossii—T57940 and Ural-Press agency—57940.

Print run: 100 copies. Free price.

Publisher NEICON ISP LLC:
4/5 Letnikovskaya St., Moscow 115114

Printing office BEAN: 1/5 Barricad St., Nizhny Novgorod 603003

Passed for printing: 29 September 2021

Подготовка к инспекции системы фармаконадзора

Б. К. Романов

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

Резюме. Процессы планирования, проведения, отчетности и последующих мер для инспекций систем фармаконадзора регламентированы Правилами надлежащей практики фармаконадзора (Good pharmacovigilance practices, GVP) и локальными нормативными актами. При этом инспекционные процессы, относящиеся прежде всего к деятельности держателей регистрационных удостоверений лекарственных препаратов для медицинского применения, разработчиков и уполномоченных ими юридических лиц, представлены в этих документах с позиций регуляторных организаций. В настоящее время отсутствуют рекомендации для фармацевтических организаций по подготовке к инспекции системы фармаконадзора. Цель работы: разработка рекомендаций по подготовке фармацевтической организации к инспекции системы фармаконадзора. Анализ рисков плановых и внеплановых инспекций систем фармаконадзора для фармацевтических организаций проведен с учетом данных о количестве зарубежных регистрационных удостоверений и разрабатываемых лекарственных препаратов в государственных реестрах лекарственных средств и медицинских изделий государств — членов Евразийского экономического союза (ЕАЭС), Содружества Независимых Государств и ряда европейских стран по состоянию на 30.06.2021. Отмечены различия в работе российских и зарубежных инспекторов систем фармаконадзора, одной из причин которых является различная взаимная представленность лекарственных препаратов, зарегистрированных в государствах — членах ЕАЭС, на фармацевтических рынках этих государств. На основе полученных результатов, а также личного опыта выполнения функций уполномоченного лица по фармаконадзору, полученного при подготовке и прохождении инспекций зарубежными регуляторными органами систем фармаконадзора российских фармацевтических организаций и выполнении планов корректирующих и предупреждающих действий, автором статьи разработаны пилотные рекомендации по подготовке системы фармаконадзора фармацевтической организации государства — члена ЕАЭС к прохождению инспекции. Эффективная организация работы систем фармаконадзора фармацевтических организаций будет способствовать обеспечению населения качественными безопасными лекарственными препаратами.
Ключевые слова: фармаконадзор; инспекция; система фармаконадзора; надлежащая практика фармаконадзора; GVP; уполномоченное лицо по фармаконадзору; корректирующие и предупреждающие действия

Для цитирования: Романов БК. Подготовка к инспекции системы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(3):111–116. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-3-111-116>

Контактное лицо: Романов Борис Константинович; bkr@ya.ru

Preparation for the Inspection of the Pharmacovigilance System

B. K. Romanov

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

Abstract. The processes of planning, performing, documenting, and follow-up of pharmacovigilance system inspections are regulated by the Good Pharmacovigilance Practices (GVP) and local regulations. These inspection processes apply mainly to marketing authorisation holders, developers of medicinal products for human use, and their authorised legal representatives, but they are presented from the perspective of regulatory authorities. Currently, there are no recommendations for pharmaceutical companies on how to prepare for a pharmacovigilance system inspection. The aim of the study was to develop recommendations on how pharmaceutical companies should prepare for a pharmacovigilance system inspection. The analysis of risks associated with scheduled and unscheduled inspections of pharmaceutical companies' pharmacovigilance systems was performed with due consideration of the number of foreign marketing authorisations and the number of medicinal products under development according to the national registers of medicinal products and medical devices of the countries of the Eurasian Economic Union (EAEU), the Commonwealth of Independent States, and some European countries as of 30 June 2021. Some differences were identified in the work of Russian and foreign pharmacovigilance inspectorates, which are partially due to different numbers of EAEU-authorized medicinal products in the national markets. Based on the results obtained as well as personal experience as a pharmacovigilance officer in preparation of and participation in pharmacovigilance inspections of Russian companies by foreign regulators, implementation of corrective and preventive actions, the author of the paper has developed preliminary recommendations on how to prepare a EAEU pharmaceutical company's pharmacovigilance system for an inspection. Effective management of pharmaceutical companies' pharmacovigilance systems would contribute to the provision of the population with high-quality and safe medicines.

Key words: pharmacovigilance; inspection; pharmacovigilance system; Good Pharmacovigilance Practice; GVP; pharmacovigilance officer; corrective and preventive action

For citation: Romanov BK. Preparation for the inspection of the pharmacovigilance system. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(3):111–116. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-3-111-116>

Corresponding author: Boris K. Romanov; bkr@ya.ru

Инспекция — это метод регуляторного контроля уполномоченной организацией (обычно — регуляторной) системы фармаконадзора (СФ) инспектируемой организации — держателя регистрационных удостоверений (ДРУ), разработчика лекарственных препаратов (ЛП) или иной организации, привлеченной для выполнения всех или отдельных обязательств по фармаконадзору (ФН)¹. При полном делегировании всех полномочий по ФН другому юридическому лицу (компании-вендору или глобальному офису — для представительств международных компаний) ДРУ и разработчикам ЛП не обязательно создавать и поддерживать собственную СФ. В соответствии с требованиями национальных и международных Правил надлежащей практики фармаконадзора (Good Pharmacovigilance Practices, GVP) плановая или внеплановая инспекции проводятся инспекционной группой (не менее двух инспекторов) по фактическому месту осуществления деятельности по ФН (офис ДРУ, вендора и т.д.) с целью подтверждения наличия персонала, систем, а также помещений, средств и оборудования, необходимых для выполнения своих обязательств по ФН, и для выявления, оценки и регистрации несоответствий (которые могут представлять опасность для здоровья населения) в документах и в процессах, а также с целью информирования инспектируемой стороны и комиссии регуляторного органа о результатах инспекции. При наличии замечаний в отчете об инспекции фармацевтическая организация готовит и реализует план корректирующих и предупреждающих действий (corrective and preventive action plan, CAPA). Перед инспекцией уполномоченная регуляторная организация, планирующая ее проведение, запрашивает у инспектируемой организации мастер-файл СФ (МФСФ, pharmacovigilance system master file, PSMF). Этот документ используется для подготовки программы проведения инспекции, которая оценивает СФ (в целом) и систему качества СФ — организационную структуру, обязанности, процедуры, процессы и ресурсы СФ инспектируемого, включая надлежащее управление им ресурсами, документацией и соответствие нормам регулирования.

Результаты инспекции могут быть использованы для обоснования регуляторных действий в отношении инспектируемой организации, которая обязана своевременно устранить каждое выявленное несоответствие, разработав и внедрив CAPA.

До и после инспекции эффективность функционирования СФ фармацевтической организации (ФО) должна непрерывно оцениваться уполномоченным лицом по фармаконадзору (УЛФ, qualified person responsible for pharmacovigilance, QPPV) и руководителем ФО по заранее определенным индикаторам эффективности процессов, включенным в МФСФ.

Процессы планирования, проведения, отчетности и последующих мер (follow-up) для инспекций СФ регламентируются Правилами GVP и локальными нормативными актами². Перечень нормативных актов, в соответствии с которыми производится подготовка документов системы качества СФ (руководство по качеству, МФСФ, стандартные операционные процедуры (СОП) и др.), определяется, но не ограничивается законодательно закрепленными нормами тех стран, на территории которых находятся в обращении ЛП ДРУ, включенные в МФСФ.

Требования указанных нормативных актов распространяются на ФО или их вендоров, но они представляют и отражают инспекционные процессы прежде всего с точки зрения регуляторных органов. Детальное описание процесса подготовки ФО к инспекции в научной и методической литературе не представлено, что подтвердили результаты библиографического поиска, проведенного в базах данных eLIBRARY.RU и PubMed®. Внутренние и внешние (с правильным отбором поставщиков этой услуги) аудиты, даже при правильном учете и исполнении рекомендаций по их подготовке [1] и иных рекомендаций [2–5], не всегда позволяют выявить все критические несоответствия нормативным требованиям и не несут на себе бремя риска отказа в регистрации ЛП или приостановки действия регистрационных удостоверений (РУ) ЛП или разрешений на проведение клинических исследований ЛП.

Цель работы — разработка рекомендаций по подготовке фармацевтической организации к инспекции системы фармаконадзора.

Представленные в статье рекомендации разработаны УЛФ на основе опыта подготовки и прохождения инспекций СФ российскими и зарубежными ФО, а также опыта разработки и выполнения CAPA и предназначены для других УЛФ и руководителей ФО, являющихся ДРУ ЛП для медицинского применения либо осуществляющих функции по ФН на делегированной им договорной основе.

¹ Good pharmacovigilance practices. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>

² Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об Утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 18.11.2020 № 102 «Об инспектировании (фармацевтических инспекциях) на соответствие надлежащим фармацевтическим практикам».

Приказ Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 27.01.2021 № КР ДСМ-9 «Об утверждении правил проведения фармацевтических инспекций по надлежащим фармацевтическим практикам».

Анализ рисков плановых и внеплановых инспекций СФ для ФО в целом и по отдельным ЛП проведен с учетом данных о количестве РУ и разрабатываемых ЛП в государственных реестрах лекарственных средств (ЛС) и медицинских изделий государств — членов Евразийского экономического союза (ЕАЭС): Республики Армения³, Республики Беларусь⁴, Республики Казахстан⁵, Кыргызской Республики⁶, Российской Федерации⁷, а также государств — членов Содружества Независимых Государств (СНГ): Республики Азербайджан⁸, Республики Молдова⁹, Республики Таджикистан¹⁰, Республики Узбекистан¹¹ и 30 европейских государств¹² по состоянию на 30.06.2021.

В результате проведенного анализа установлено, что основой потенциальных рисков в части инспекций СФ является недостаточный соответствующий опыт ФО и уполномоченных органов в государствах — членах ЕАЭС и диспропорциональность количества национальных РУ в реестрах государств — членов ЕАЭС, СНГ и европейских стран: российских ЛП в других странах ЕАЭС зарегистрировано гораздо больше, чем зарегистрировано в России препаратов из других стран ЕАЭС. Примеры значимых для ДРУ отдельных государств — членов ЕАЭС

диспропорциональностей количества РУ представлены в таблице 1.

При отсутствии российского инспектората СФ, российского законодательства в части инспектората СФ и законодательства ЕАЭС в части взаимного признания результатов внешних аудитов и инспекций СФ данная диспропорциональность может ограничивать конкурентоспособность российских ФО, нести репутационные и финансовые риски для ФО, тормозить развитие присутствия российских ФО на международных фармацевтических рынках и повышать регуляторную и ресурсную нагрузку на российские ФО и зарубежные инспектораты СФ.

Требования российских и зарубежных, а также международных инспекторатов различаются, что приводит к сложностям при проведении инспекций СФ инспекторами различной государственной принадлежности. Очевидно, что подходы к инспекции в различных государствах должны быть гармонизированы. Имеющиеся различия иллюстрирует точка зрения отдельных регуляторных органов¹³ о невозможности встраивания СФ в систему качества (для обеспечения независимости УЛФ), а примером потенциальных договоренностей может стать соглашение о невключении локальных инспекторов в состав

Таблица 1. Взаимная представленность лекарственных препаратов на фармацевтических рынках государств — членов Евразийского экономического союза (по данным государственных реестров лекарственных средств)

Table 1. The number of medicinal products authorised in the Eurasian Economic Union (EAEU) in the EAEU national markets (according to the national registers of medicinal products)

Реестр государства — члена Евразийского экономического союза	Количество реестровых записей о регистрационных удостоверениях на лекарственные препараты
<i>ДРУ — российские фармацевтические организации</i>	
Российская Федерация	47210
Республика Беларусь	271
Республика Казахстан	565
<i>ДРУ — белорусские фармацевтические организации</i>	
Российская Федерация	1048
Республика Беларусь	3127
Республика Казахстан	234
<i>ДРУ — казахстанские фармацевтические организации</i>	
Российская Федерация	143
Республика Беларусь	0
Республика Казахстан	947

Примечание. ДРУ — держатели регистрационных удостоверений.

Note. ДРУ—marketing authorisation holders.

³ <http://www.pharm.am/index.php/ru/2015-04-06-15-57-25>

⁴ <https://www.rceth.by/Refbank>

⁵ http://register.ndda.kz/category/Gosudarstvennyi_reesttr

⁶ <http://212.112.103.101/reestr>

⁷ <http://grls.rosminzdrav.ru>

⁸ <http://pharma.az>

⁹ <https://amdm.gov.md>

¹⁰ <https://moh.tj>

¹¹ <https://www.uzpharm-control.uz/ru>

¹² National registers of authorised medicines. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/national-registers-authorised-medicines>

¹³ Алтайская Е. Четыре секрета эффективного фармаконадзора. <https://lekoboz.ru/svezhij-nomer/lekoboz-19-20-chetyre-sekreta-effektivnogo-farmakonadzora-11-10-2018/chetyre-sekreta-effektivnogo-farmakonadzora>

инспекционной группы. По мнению автора, этот процесс может быть реализован для ЕАЭС под эгидой Евразийской академии надлежащих практик¹⁴, которая с конца 2021 г. должна стать экспертной площадкой для обсуждения и научного обоснования согласованных решений в области унификации подходов и требований. Углубленный анализ указанных проблем не входил в задачи данной работы, но для выработки регуляторных решений в дальнейшем потребуются его проведение.

Рекомендации по подготовке ДРУ к инспекции СФ сформулированы следующим образом.

1. Разработчик ЛП, ДРУ или другие уполномоченные ими юридические лица должны быть готовы к инспекции СФ к моменту получения первого разрешения на проведение клинического исследования разрабатываемого ЛП или подачи регистрационного досье и должны оставаться в состоянии этой готовности до завершения срока действия РУ ЛП. Готовность может быть определена отсутствием критических и существенных несоответствий в отчете внешнего аудита (при условии надлежащего отбора поставщика этой услуги) либо полной, правильной и своевременной реализацией САРА в случае их выявления (что в некоторых случаях может быть более предпочтительным). Приостановка действия РУ не снимает с ФО обязанности поддерживать СФ и может являться причиной инспекции СФ.

2. Руководитель ФО или другого уполномоченного им юридического лица должен обеспечить СФ штатными кадрами (как минимум — УЛФ, его заместитель на время отсутствия и контактное лицо в каждой стране, включенной в МФСФ) и проводить своевременное обучение таких кадров. Следует, кроме того, предоставить необходимые для их функционирования ресурсы — офисное помещение с защищенным архивом для хранения документов СФ, защищенную компьютерную сеть и валидированное программное обеспечение для СФ (работа с данными и переписка могут проводиться только по каналам защищенной электронной почты, использование мессенджеров и социальных сетей должно быть исключено), обеспечить доступ к специализированным ресурсам на сайтах регуляторных органов всех стран, включенных в МФСФ, и к классификатору медицинского словаря для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) на необходимых языках. Другие специалисты, необходимые для функционирования СФ (медицинские писатели, специалисты системы менеджмента качества, биостатистики и др.), могут быть привлечены с использованием системы аутсорсинга. Возможна передача на аутсорсинг выполнения всех функций ФО по ФН, это

является довольно частой и обоснованной практикой (в том числе и для разделения системы качества СФ с другими системами качества ФО). В этом случае необходим надлежащий отбор организаций (подтверждаемый результатами аудитов), осуществляющих такие функции, и непрерывный контроль их работы со стороны ФО.

3. УЛФ в организационно-штатной структуре инспектируемой организации должен подчиняться непосредственно руководителю этой организации (или ее руководителям — частый вариант для вендоров), должен быть в круглосуточном доступе и должен иметь право приостановить действие РУ в связи с потенциальным изменением профиля эффективности и безопасности ЛП. УЛФ должен иметь доступ к документам системы качества СФ и к договорам, имеющим отношение к СФ (соглашения об обмене данными с клиническими центрами и производственными площадками, с дистрибьюторами и др., о делегировании полномочий по исполнению функций в СФ и др.), а также иметь возможность осуществлять непрерывное равноправное взаимодействие с регуляторным и медицинским подразделениями ФО (внесение изменений в инструкцию по медицинскому применению ЛП, организация и проведение клинических исследований и др.), с системой качества в части разработки, поддержания и контроля СОП для СФ и смежных видов деятельности (учет объема продаж как косвенной характеристики объема потребления ЛП и др.).

4. При получении информации о проведении инспектирования руководитель ФО должен своим приказом определить состав комиссии на период от подготовки к инспекции до ее фактического завершения (получения решения комиссии регуляторного органа после рассмотрения им отчета инспекции или отчета о полном выполнении САРА). В состав этой комиссии должны быть включены лица для отдельного сопровождения каждого члена инспекционной группы (с резервом) при проведении осмотров подразделений, систем и процессов инспектируемой организации, при необходимости — переводчики (переводчиками должны быть квалифицированные эксперты по ФН) и руководители следующих подразделений: службы безопасности, менеджмента качества, регуляторного, юридического, IT, медицинского либо замещающие их сотрудники. Члены комиссии разрабатывают план работы своих подразделений на период инспекции, который утверждают УЛФ и руководитель инспектируемой организации. Руководитель инспектируемой организации должен выделить инспекционной группе отдельное помещение для работы, провести необходимые организационные мероприятия,

¹⁴ <https://gxp-academy.org/about/>

обеспечить беспрепятственный доступ инспекторов ко всем сотрудникам, документам, материалам и помещениям, связанным с осуществлением функций по ФН, присутствие/доступность всех ключевых сотрудников, назначить контактное лицо (обычно это УЛФ) и группы по подготовке к инспекции.

5. Все материалы, имеющие отношение к СФ и подтверждающие данные, приведенные в МФСФ, в том числе документы и записи, включенные в номенклатуру дел УЛФ и относящиеся к ФН (организационная структура, должностные инструкции, обязанности и функции персонала, соглашения с субподрядными организациями и иными третьими сторонами, система управления ресурсами, должностные инструкции сотрудников организаций, уполномоченных на выполнение работ в области ФН, планы и отчеты по нагрузке на каждого сотрудника, документы системы качества СФ с планами инспекций СФ и их отчетами (при наличии), МФСФ с СОП для всех критических процессов, рабочие инструкции и формы, процедура работы с индивидуальными сообщениями о нежелательных реакциях, периодические отчеты и планы управления рисками для всех ЛП, включенных в МФСФ с планами их подготовки и подачи, планы и материалы для обучения сотрудников ФО и смежных организаций с результатами их обучения, планы и отчеты аудитов СФ и САРА с отчетами по ним и по ранее проведенным инспекциям СФ, план обеспечения непрерывности ФН в нерабочее время, работа горячей линии, данные мониторинга безопасности, материалы по выявлению и управлению сигналами, порядок взаимодействия с регуляторными органами, информирование медицинских и фармацевтических работников, пациентов обо всех изменениях в оценке отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения ЛП, данные об объемах потребления ЛП, данные клинических исследований, отчеты постмаркетингового применения ЛП и др.) должны быть актуализированы согласно периодичности их пересмотра, иметь сквозные единые формулировки, подписи, отметки и даты, и должны быть освоены сотрудниками для подтверждения надлежащего выполнения процессов.

6. Каждый сотрудник СФ и подразделений, связанных с работой СФ инспектируемой организации, должен быть подготовлен к интервью с инспекторами, которые могут проверить знание им своих должностных обязанностей, относящихся к ним СОП, а также оценить практические аспекты выполнения данной деятельности, в том числе во взаимодействии со смежными подразделениями.

7. К инспекции должны быть подготовлены все процессы и системы для сбора, ввода данных, контроля качества, медицинской оценки, сбора последующей информации, ее предоставления в регуляторные органы и архивирования, а также компьютеризированные системы, используемые СФ, базы данных и системы их архивирования, лицензии, сертификаты на оборудование и компьютерные программы, валидационные документы, документы, подтверждающие защиту данных (резервные возможности и ресурсы).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка рекомендаций по подготовке ФО к инспекции СФ для УЛФ и руководителей ФО, являющихся ДРУ и разработчиками ЛП (а также осуществляющих их функции по ФН на договорной основе), является сложным и постоянно развивающимся процессом вследствие разнообразия СФ и причин их инспектирования. По мере внесения изменений в Правила GVP и национальные законодательства различия в подходах и оценках к инспектированию могут только увеличиться.

Таким образом, представляется целесообразным создание соответствующего экспертного направления («инспекция СФ») в рамках Евразийской академии надлежащих практик для подготовки научно обоснованных рекомендаций для регуляторных органов и инспекторов в реальные сроки, например к началу 2026 г. Это позволит ФО надлежащим образом разрабатывать и использовать гармонизированные документы СФ, а также ограничит риски ДРУ и национальных уполномоченных органов на международных фармацевтических рынках.

Представленные рекомендации по подготовке к инспекции СФ не являются окончательными и единственно верными, автор готов к их конструктивному обсуждению с УЛФ, инспекторами и другими специалистами в области ФН. Дальнейшее совершенствование этих рекомендаций будет способствовать обеспечению населения эффективными, безопасными, качественными ЛП, а также управлению финансовыми и репутационными рисками ФО, в том числе при их выходе на международные фармацевтические рынки.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Конфликт интересов. Б. К. Романов является заместителем главного редактора журнала «Безопасность и риск фармакотерапии».

Conflict of interest. Boris K. Romanov is the Deputy Editor-in-Chief of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy*.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Глаголев СВ, Олефир ЮВ, Романов БК, Аляутдин РН. Рекомендации по планированию и проведению аудита системы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2016;(3):5–12. [Glagolev SV, Olefir YuV, Romanov BK, Alyautdin RN. Guidelines for the planning and implementing of pharmacovigilance systems audit. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii* = *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2016;(3):5–12 (In Russ.)]
2. Гуськова ТА, Хохлов АЛ, Романов БК, Аляутдин РН, Синицина ОА, Спешилова СА и др. *Безопасность лекарств: от доклиники к клинике*. Москва–Ярославль: Аверс-Плюс; 2018. [Gus'kova TA, Khokhlov AL, Romanov BK, Alyautdin RN, Sinitina OA, Speshilova SA, et al. *Safety of drugs: from pre-clinic to clinic*. Moscow–Yaroslavl: Avers-Plus; 2018 (In Russ.)]
3. Колбин АС, Зырянов СК, Белоусов ДЮ, ред. *Фармаконадзор*. М.: Буки-Веди: ОКИ; 2019. [Kolbin AS, Zyryanov SK, Belousov DYU. *Pharmacovigilance*. Moscow: Buki-Vedi: OKI; 2019 (In Russ.)]
4. Олефир ЮВ, Медунитсин НВ, Авдеева ЖИ, Солдатов АА. Актуальные вопросы разработки и перспективы использования. Современные биологические/биотехнологические лекарственные препараты. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2016;16(2):67–77. [Olefir YuV, Medunitsyn NV, Avdeeva ZhI, Soldatov AA, Movsesyants AA, Merkulov VA, Bondarev VP. Modern biological/biotechnological medicinal products. Topical issues and prospects for development. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie* = *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2016;16(2):67–77 (In Russ.)]
5. Гильдеева ГН, Белостоцкий АВ. Актуальные изменения в системе фармаконадзора в России и ЕАЭС. *ФАРМАКО-ЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2019;12(2):86–90. [Gildeeva GN, Belostotsky AV. Recent changes in the pharmacovigilance system in the Russian Federation and the EAEU. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya* = *PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2019;12(2):86–90 (in Russ.)] <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.2.86-90>

ОБ АВТОРЕ / AUTHOR

Романов Борис Константинович, д-р мед. наук, доцент. Boris K. Romanov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5429-9528>

Статья поступила 02.07.2021
После доработки 16.08.2021
Принята к печати 03.09.2021

Article was received 2 July 2021
Revised 16 August 2021
Accepted for publication 3 September 2021

СПРАВОЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Казахстан внедряет практику инспектирования системы фармаконадзора

Казахстан с 2021 года первым среди стран — членов Евразийского экономического союза (ЕАЭС) начал проводить инспекции системы фармаконадзора держателей регистрационных удостоверений лекарственных средств в плановом порядке, основанном на риск-ориентированном подходе. Инспекции проводятся силами экспертов Департамента фармаконадзора и мониторинга безопасности, эффективности и качества медицинских изделий, имеющих достаточную квалификацию, подтвержденную сертификатами Международного общества фармаконадзора (International Society of Pharmacovigilance, ISoP), надлежащей практики фармаконадзора (Good pharmacovigilance practices, GVP), и прошедших соответствующую подготовку.

В результате проведенных инспекций был выявлен ряд несоответствий, в том числе — низкий уровень коммуникаций между главным офисом и представительствами в отношении сигналов и мероприятий по управлению рисками, необоснованные несоответствия в информации о безопасности в соответствующих документах, например, в Перечне основных данных по лекарственному препарату держателя регистрационного удостоверения (Company Core Data Sheet, CCDS), общей характеристике лекарственного препарата (Summary of Product Characteristics, SPC) и инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, а также несоблюдение сроков информирования о нежелательных реакциях лекарственных препаратов.

В ближайшее время также предполагается проведение инспекций среди держателей регистрационных удостоверений как фармацевтических организаций Казахстана, так и других стран — членов ЕАЭС. Такие инспекции могут быть плановыми и внеплановыми, поэтому компаниям — держателям регистрационных удостоверений, следует всегда быть готовыми к ним. Информация о плановых инспекциях в Казахстане размещается заранее на сайте Национального центра экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий www.ndda.kz.

Проведение инспектирования позволяет подтвердить выполнение обязательств по фармаконадзору держателем регистрационного удостоверения. Данная мера необходима для снижения риска любых выявленных проблем безопасности и оценки баланса пользы и риска лекарственных средств. Соблюдение обязательств способствует, в свою очередь, защите прав пациентов и населения на использование безопасных и эффективных лекарственных препаратов.

По материалам информационного портала ФармПром.РФ¹ от 01.09.2021

¹ <https://pharmprom.ru/kazakhstan-vnedryaet-praktiku-inspektirovaniya-sistemy-farmakonadzora>

Лекарственно-индуцированное острое повреждение почек

Е. В. Захарова^{1,2}, *О. Д. Остроумова^{1,3}, М. В. Клепикова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Российская Федерация

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С. П. Боткина» Департамента здравоохранения Москвы, 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, 125284, Российская Федерация

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова», Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

Резюме. Нефротоксическое воздействие лекарственных средств (ЛС) является третьей по частоте причиной развития острого повреждения почек (ОПП). Цель работы: анализ и систематизация данных о причинах, обуславливающих повышенный риск развития лекарственно-индуцированного ОПП, механизмах его возникновения, а также о возможных методах профилактики и лечения этого состояния. В настоящее время выделяют следующие фенотипы лекарственно-индуцированного ОПП: острое повреждение сосудов, острое повреждение клубочков, острое повреждение канальцев / тубулонекроз, острое интерстициальное повреждение. Выявлено, что эти осложнения чаще всего возникают при использовании антибактериальных ЛС, блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, нестероидных противовоспалительных препаратов и противоопухолевых ЛС, в том числе таргетных. Факторами риска развития лекарственно-индуцированного ОПП являются возраст старше 65 лет, женский пол, низкая масса тела, уже имевшаяся у пациента хроническая болезнь почек, гиповолемия, гипоальбуминемия, острая и хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, злокачественные новообразования, цирроз печени, длительная терапия нефротоксичным ЛС и одновременное назначение нескольких нефротоксичных ЛС. Отмена ЛС, при применении которого возникло нарушение функции почек, является первым и ключевым принципом ведения не только пациентов с лекарственно-индуцированным ОПП, но и всех пациентов с ОПП. Для профилактики лекарственно-индуцированного ОПП следует избегать применения потенциально нефротоксичных ЛС, в особенности у пациентов из группы риска. В случае необходимости назначения ЛС, влияющих на почечную гемодинамику, терапию следует начинать с минимальной допустимой дозы препарата, избегать одновременного воздействия двух и более потенциально нефротоксичных препаратов. Необходимо тщательно контролировать функцию почек у пациентов группы высокого риска, а также информировать пациентов о необходимости соблюдать адекватный питьевой режим для предотвращения гиповолемии.

Ключевые слова: лекарственно-индуцированное острое повреждение почек; лекарственные средства; нежелательные лекарственные реакции; антибиотики; блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; нестероидные противовоспалительные препараты; противоопухолевые препараты

Для цитирования: Захарова ЕВ, Остроумова ОД, Клепикова МВ. Лекарственно-индуцированное острое повреждение почек. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(3):117–127. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-3-117-127>

* Контактное лицо: Olga D. Ostroumova; ostroumova.olga@mail.ru

Drug-Induced Acute Kidney Injury

E. V. Zakharova^{1,2}, *O. D. Ostroumova^{1,3}, M. V. Klepikova¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russian Federation

² Botkin Hospital, 5 2nd Botkinsky Passage, Moscow 125284, Russian Federation

³ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

Abstract. Drug-induced nephrotoxicity is the third most common cause of acute kidney injury (AKI). The aim of the study was to analyse and summarise data on the factors and mechanisms responsible for increased risk of drug-induced AKI, to analyse potential methods of its prevention and treatment. At present, the following phenotypes of drug-induced AKI are distinguished: acute vascular disease, acute glomerular disease, acute tubular injury / necrosis, and acute interstitial nephritis. It was discovered that most often these complications occur following the use of antimicrobial drugs, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and anticancer drugs, including targeted therapy. Risk factors for drug-induced AKI include age >65, female gender, low body weight, pre-existing chronic kidney disease, hypovolemia, hypoalbuminemia, acute and chronic heart failure, diabetes, malignancies, liver cirrhosis, prolonged use of nephrotoxic drugs, and simultaneous use of two or more nephrotoxic drugs. Discontinuation of the drug which resulted in kidney failure is the first and foremost principle for managing not only drug-induced, but all AKI patients. The use of potentially nephrotoxic drugs should be avoided, especially in high-risk patients, in order to prevent drug-induced AKI. If a patient needs

a drug that affects renal hemodynamics, the therapy should begin with a minimum effective dose, and combinations of two and more nephrotoxic drugs should be avoided. Close monitoring of kidney function is crucial for high-risk patients. They should also be informed about the importance of adequate water consumption schedule for prevention of hypovolemia.

Key words: drug-induced acute kidney injury; drugs; adverse drug reactions; antibiotics; renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors; non-steroidal anti-inflammatory drugs; anticancer drugs

For citation: Zakharova EV, Ostroumova OD, Klepikova MV. Drug-induced acute kidney injury. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(3):117–127. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-3-117-127>

*Corresponding author: Olga D. Ostroumova; ostroumova.olga@mail.ru

Острое повреждение почек (ОПП) — синдром стадийного нарастающего острого поражения почек от минимальных нарушений почечной функции до ее полной утраты в результате непосредственного воздействия повреждающих факторов [1]. Причины развития ОПП делятся по инициирующему патогенетическому механизму на преренальные, ренальные и постренальные [1, 2]. ОПП диагностируется при наличии любого из критериев: нарастание уровня креатинина сыворотки крови (КрС) >26,5 мкмоль/л в течение 48 ч, или нарастание уровня КрС более чем в 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем (если это известно или предполагается, что это произошло в течение предшествующих 7 сут), или снижение объема мочи до <0,5 мл/кг/ч в течение 6 ч [2].

В популяции на 100 000 населения выявляется 181–288 случаев ОПП (в среднем около 0,25%), а частота ОПП у пациентов, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии, может достигать 60%. Смертность от ОПП превышает суммарную смертность от таких заболеваний, как рак молочной железы, рак предстательной железы, сахарный диабет и сердечная недостаточность [1, 3–16]. Нефротоксическое воздействие лекарственных средств (ЛС) является третьей по частоте причиной развития ОПП [12]. Лекарственно-индуцированные ОПП (ЛИ ОПП) составляют 20–30% от всех ОПП; на долю ЛИ ОПП приходится до 26% случаев ОПП среди госпитализированных пациентов. ЛИ ОПП встречается у пациентов различных возрастных групп, но чаще у детей и у пациентов пожилого и старческого возраста [1, 2, 4, 12, 17].

Цель работы — анализ и систематизация данных о причинах, обуславливающих повышенный риск развития лекарственно-индуцированного острого повреждения почек, механизмах его возникновения, а также о возможных методах профилактики и лечения этого состояния.

Поиск информации был проведен в открытых источниках научной литературы и медицинской документации: научных статьях, индексируемых в базах данных eLIBRARY.RU, MEDLINE и Embase® (до июня 2020 г.), руководствах и методических рекомендациях, материалах баз данных нежелательных реакций, инструкциях по медицинскому применению лекарственных препаратов.

Фенотипы лекарственно-индуцированного поражения почек

Международный консорциум серьезных нежелательных явлений (International Serious Adverse Events Consortium, iSAEC) выделяет 4 клинических фенотипа лекарственно-индуцированного поражения почек: ОПП, гломерулярные повреждения, канальцевые дисфункции и нефролитиаз / кристаллурия [17]. Но поскольку ЛИ ОПП может развиваться при повреждении всех сегментов нефрона (сосудов, клубочков, канальцев и интерстиция), была разработана более полная классификация [18]: 1) острое повреждение сосудов; 2) острое гломерулярное повреждение; 3) острое повреждение канальцев / тубулонефроз; 4) острый интерстициальный нефрит (дополнительно выделен вариант кристаллической нефропатии).

В настоящем обзоре мы рассматриваем только ЛИ ОПП. Основные фенотипы ЛИ ОПП, их клинико-морфологические характеристики и примеры ЛС, применение которых ассоциировано с развитием того или иного фенотипа, представлены в таблице 1 [17–39].

Патогенетические механизмы

Патогенетические механизмы ЛИ ОПП соответствуют таковым при ОПП в целом [2, 39, 40]. Развитие ЛИ ОПП может быть обусловлено: снижением перфузии почек вследствие потерь жидкости через желудочно-кишечный тракт без прямой нефротоксичности (преренальное ОПП); лекарственно-опосредованным поражением внутрипочечных сосудов или клубочкового аппарата (тромботическая микроангиопатия, васкулит, гломерулонефрит); прямым токсическим воздействием ЛС на клетки почечных канальцев (острый тубулонефроз); аллергической реакцией на ЛС (острый интерстициальный нефрит); отложением кристаллов ЛС (кристаллическая нефропатия / нефролитиаз). При этом одно и то же ЛС может индуцировать поражение различных отделов нефрона, поэтому четкую границу между различными патогенетическими вариантами ЛИ ОПП зачастую провести невозможно. Так, например, преренальное ОПП, приведшее к развитию ишемического тубулонефроза, трансформируется в ренальное ОПП [2, 11, 18, 41].

Таблица 1. Характеристика фенотипов лекарственно-индуцированного острого повреждения почек (по R.L. Mehta и соавт. [17], H. Izzedine, M.A. Perazella [18] с изменениями по [19–39])
Table 1. Characteristics of drug-induced AKI phenotypes (adapted from R.L. Mehta et al. [17], H. Izzedine, M.A. Perazella [18] with changes as presented in [19–39])

Категория повреждения почек	Клинико-морфологическая характеристика	Лекарственные средства различных групп	Примеры лекарственных средств	
			Противоопухолевые лекарственные средства	
Острое повреждение сосудов	Тромботическая микроангиопатия	Интерферон-α, такролимус, тиенопридины, хинин, циклоспорин	<i>Традиционные препараты:</i> - препараты платины; - антимабоциты; - противоопухолевые антибиотики; - препараты хлорэтилнитрозомочевины; - ингибиторы микротрубочек. <i>Таргетные препараты:</i> - ингибиторы сосудистого эндотелиального фактора роста; - ингибиторы тирозинкиназ; - ингибиторы цитотоксического антигена Т-лимфоцитов; - ингибиторы белка — продукта филадельфийской хромосомы; - ингибиторы протеасом; - ингибиторы мишени рапамицина у млекопитающих. <i>Средства иммунотерапии:</i> - интерфероны	
	Васкулит	Аллопуринол, гидралазин*, карбимазол*, метимазол*, миноциклин, пеницилламин, пропилтиоурацил, софосбувир, сульфасалазин, фебуксостат, филграстим	<i>Таргетные препараты:</i> - ингибиторы сосудистого эндотелиального фактора роста; - ингибиторы тирозинкиназ	
	Нефротический синдром, болезнь минимальных изменений / фокальный сегментарный гломерулосклероз (включая коллабирующий вариант)	Интерферон-α, памидроновая кислота, препараты лития (лития карбонат), стероидные противовоспалительные препараты	<i>Традиционные препараты:</i> - алкилирующие препараты; - антимабоциты; - противоопухолевые антибиотики; - противоопухолевые средства — антиэстрогены (тамоксифен). <i>Таргетные препараты:</i> - ингибиторы сосудистого эндотелиального фактора роста; - ингибиторы тирозинкиназ; - ингибиторы рецептора 1 эпидермального фактора роста; - ингибиторы цитотоксического антигена Т-лимфоцитов; - ингибиторы мишени рапамицина у млекопитающих; - ингибиторы v-RAF онкогенного гомолога В мышины саркомы; - ингибиторы митоген-активированной протеинкиназы; - ингибиторы программированной клеточной смерти. <i>Средства иммунотерапии:</i> - интерфероны; - иммуномодуляторы	
Острое повреждение клубочков	Эпителиальные клетки (подочиты)			

Продолжение табл. 1
Table 1 (continued)

Категория повреждения почек		Клинико-морфологическая характеристика	Лекарственные средства различных групп	Примеры лекарственных средств	
				Противоопухолевые лекарственные средства	
Острое повреждение клубочков	Эндотелиальные клетки (в том числе при ANCA-ассоциированном васкулите)	Тромботическая микроангиопатия	Примеры лекарственных средств см. выше в разделе «Тромботическая микроангиопатия» в категории «Острое повреждение сосудов»	Примеры противоопухолевых лекарственных средств см. выше в разделе «Тромботическая микроангиопатия» в категории «Острое повреждение сосудов»	
	Эндотелиальные клетки	Некротизирующий гломерулонефрит с полулуниями	Примеры лекарственных средств см. выше в разделе «Васкулит» в категории «Острое повреждение сосудов»	Примеры противоопухолевых лекарственных средств см. выше в разделе «Васкулит» в категории «Острое повреждение сосудов»	
	Эндотелиальные клетки	Волчаночно-почечный нефрит (класс III/IV/V)	Апектолол*, гидралазин*, изониазид, ингибиторы фактора некроза опухоли-α, каптоприл, карбамазепин, метилдопа, миноциклин, прокаинамид, пропилтиоурацил, хинидин*, хлорпромазин	Традиционные препараты: - антиметаболиты. Таргетные препараты: - ингибиторы программированной клеточной смерти; - ингибиторы цитотоксического антигена Т-лимфоцитов; - ингибиторы мишени рапамицина у млекопитающих	
Острое повреждение канальцев	Субэпителиальные повреждения	Мембранозная нефропатия	Бутилламин, каптоприл, нестероидные противовоспалительные препараты, пенициллин, препараты золота	Таргетные препараты: - ингибиторы сосудистого эндотелиального фактора роста; - ингибиторы цитотоксического антигена Т-лимфоцитов; - ингибиторы мишени рапамицина у млекопитающих	
	Острое повреждение канальцев	Острый канальцевый некроз	Аминогликозиды, амфотерицин В, антикоагулянты, дефазирокс, золендроновая кислота, иммуноглобулин человека нормальный для внутривенных инфузий, напроксен, орлистат, такролимус, тенофосфат, тетрациклин, цефалоспорины, циклоспорин	Традиционные препараты: - препараты платины; - алкилирующие препараты; - антиметаболиты; - противоопухолевые антибиотики; - препараты хлорэтилнитрозомочевины; - ингибиторы микротрубочек; - триоксид мышьяка, винкристин. Таргетные препараты: - ингибиторы тирозинкиназ; - ингибиторы v-RaF онкогенного гомолога В мышинной саркомы; - ингибиторы киназы анапластической лимфомы; - ингибиторы рецептора I эпидермального фактора роста; - ингибиторы белка — продукта филадельфийской хромосомы; - ингибиторы цитотоксического антигена Т-лимфоцитов; - ингибиторы программированной клеточной смерти;	

Продолжение табл. 1
Table 1 (continued)

Категория повреждения почек	Клинико-морфологическая характеристика	Примеры лекарственных средств	
		Лекарственные средства различных групп	Противоопухолевые лекарственные средства
Острое повреждение канальцев	Острый канальцевый некроз	Аминогликозиды, амфотерицин В, антикоагулянты, деферазирокс, золотдроновая кислота, иммуноглобулин человека нормальный для внутривенных инфузий, напроксен, орлистат, такролимус, тенофовир, тетрациклины, цефалоспорины, циклоспорин	- ингибиторы мишени рапамицина у млекопитающих; - ингибиторы рецептора 2 человеческого эпидермального фактора роста. <i>Средства иммунотерапии:</i> - интерлейкин-2; - иммуномодуляторы; - Т-клетки с химерными антигенными рецепторами
	Кристаллическая нефропатия	Аллопуринол, ацикловир, ганцикловир, индинавир, пробенецид*, сульфаниламиды, топирамат, фоскорнет натрия*, фуросемид	Примеров противоопухолевых лекарственных средств не обнаружено
Острое интерстициальное повреждение	Острый интерстициальный нефрит, в том числе гранулематозный	5-аминосалициловая кислота (месалазин), блокаторы H2-гистаминовых рецепторов, вальпроевая кислота, ингибиторы протонной помпы, нестероидные противовоспалительные препараты, препараты лития (лития карбонат), рифампицин, такролимус, тиазидные диуретики, фенитоин, фуросемид, циклоспорин, ципрофлоксацин, эритромицин	<i>Традиционные препараты:</i> - алкилирующие препараты; - антиметаболиты; - препараты хлорэтилнитрозомочевины; - триоксид мышьяка. <i>Таргетные препараты:</i> - ингибиторы тирозинкиназ; - ингибиторы v-RAF онкогенного гомолога В мышшиной саркомы; - ингибиторы цитотоксического антигена Т-лимфоцитов; - ингибиторы программированной клеточной смерти; - ингибиторы протеасом. <i>Средства иммунотерапии:</i> - иммуномодуляторы

Примечание. ANCA — антинейтрофильные цитоплазматические антитела.

* Препарат не зарегистрирован в Российской Федерации.

Note. ANCA—anti-neutrophil cytoplasmic antibody.

* The drug is not authorised in the Russian Federation.

Факторы риска

Предрасположенность почек к повреждению могут определять следующие факторы: демографические особенности, генетические заболевания почек, дегидратация организма, некоторые острые и хронические сопутствующие заболевания и состояния. Риск возникновения ОПП определяется совокупностью влияния этих факторов и продолжительности, а также типа воздействия повреждающего агента [2, 4, 11, 18, 39, 42–45]. Среди факторов риска ОПП, в том числе ЛИ ОПП, выделяют:

- возраст старше 65 лет;
- женский пол;
- низкая масса тела;
- хроническая болезнь почек (ХБП);
- гиповолемия;
- гипоальбуминемия;
- острая и хроническая сердечная недостаточность (ХСН);
- сахарный диабет;
- злокачественные новообразования;
- цирроз печени;
- длительная терапия нефротоксичными ЛС;
- гемодинамические дозозависимые эффекты ЛС;
- известная аллергическая реакция на ЛС;
- одновременное назначение нескольких нефротоксичных ЛС.

Существуют также факторы риска развития ЛИ ОПП, характерные для конкретных препаратов. Например, ОПП, ассоциированное с приемом амфотерицина В, чаще развивается у лиц мужского пола и пациентов, имеющих массу тела более 90 кг [39]. Снижение потребления жидкости является фактором риска развития не только прerenально-го ОПП, но и лекарственно-индуцированной кристаллической нефропатии / нефролитиаза (ампициллин, цiproфлоксацин, сульфаниламиды, ацикловир, ганцикловир, метотрексат и триамтерен [3]), а основными факторами риска возникновения ОПП при использовании метотрексата являются гиповолемия и закисление мочи [2, 19].

Диагностика и дифференциальный диагноз

Диагноз устанавливается согласно определению ОПП. Для установления причины необходимы: оценка водного баланса, анализ мочи с микроскопией мочевого осадка, гематологические и серологические тесты, использование различных методов визуализации органов мочевыводящей системы и, в ряде случаев, биопсия почек [2]. ЛИ ОПП ассоциировано со следующими признаками и симптомами [39]:

- конституциональные симптомы — болезненность костноverteбрального угла, лихорадка, слабость, недомогание;

- острый интерстициальный нефрит — артралгии, эозинофилия, лейкоцитурия, эозинофилурия, кожные высыпания;

- острый канальцевый некроз / тубулопатии — олигурия / полиурия, электролитные расстройства, повышение КрС;

- гломерулонефрит — пенистая моча, отеки, олигурия, протеинурия, артериальная гипертензия;

- нефролитиаз — гематурия, почечная колика.

Заболевания и состояния, с которыми необходимо проводить дифференциальный диагноз при подозрении на ЛИ ОПП, включают ХБП любой этиологии, цирроз печени, декомпенсацию ХСН, инфекции, сепсис [11, 39]. Если у пациента подозревается лекарственно-индуцированный нефролитиаз, необходимо исключить аневризму брюшного отдела аорты, острый аппендицит, внематочную беременность, острый пиелонефрит [39].

Общие подходы к ведению пациентов

Общие принципы ведения пациентов с ОПП или с риском развития ОПП включают [2]:

- отмену всех возможных нефротоксических агентов;
- обеспечение нормализации волеического статуса и перфузионного давления;
- обеспечение функционального гемодинамического мониторинга;
- контроль уровня КрС и объема мочи;
- контроль гликемии;
- отказ от применения рентгеноконтрастных веществ;
- коррекцию дозировок ЛС;
- решение вопроса о начале заместительной почечной терапии;
- решение вопроса о переводе пациента в отделение интенсивной терапии.

Таким образом, отмена нефротоксичных ЛС является первым и ключевым принципом ведения всех пациентов с ОПП в целом и пациентов с ЛИ ОПП в частности [2, 11].

Нефротоксичные лекарственные средства и принципы ведения отдельных групп пациентов

Объем статьи не позволяет подробно осветить весь спектр ЛС, потенциально обладающих нефротоксическим действием, поэтому в разделе будут рассмотрены лишь наиболее значимые в клинической практике группы ЛС и отдельные их представители (см. также табл. 1). Помимо антибактериальных ЛС (аминогликозидов, бета-лактамов, ванкомицина, сульфаниламидов и противогрибковых ЛС), весомый вклад в развитие ЛИ ОПП вносят блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), нестероидные

противовоспалительные препараты (НПВП) и противоопухолевые ЛС [2, 17–20, 22, 23, 39].

Развитие ОПП в 6–38% случаев может быть связано с использованием блокаторов РААС [22, 23, 39]. Основной причиной острого повышения КрС при применении блокаторов РААС является снижение эффективного артериального кровотока вследствие гиповолемии, обусловленной низким сердечным выбросом и/или агрессивной диуретической терапией у больных с ХСН. В результате снижения давления в афферентных артериолах происходит еще большее снижение внутривисцерального давления. То же касается и повышения КрС у пациентов с гипоперфузией почек при двухстороннем стенозе почечных артерий [39, 46].

ОПП, ассоциированное с применением блокаторов РААС, быстро обратимо при условии, что кровоток в почке не был нарушен достаточно долго, чтобы вызвать необратимое ишемическое повреждение. Если повышение КрС составляет <30% от исходного уровня, терапия может быть продолжена; повышение КрС >30% выше исходного уровня может быть устранено при снижении дозы на 50%. Если пациент уже получает минимальную дозу препарата и/или повышение КрС сохраняется более 4 недель, терапию блокаторами РААС следует прекратить [39, 46]. На фоне приема блокаторов РААС может наблюдаться гиперкалиемия, особенно у пациентов с фоновой ХБП или при одновременном приеме препаратов калия и калийсберегающих диуретиков [39, 48]. В части случаев гиперкалиемия может спонтанно разрешаться после восполнения объема жидкости, но при концентрации калия (K^+) в сыворотке крови >5,5 ммоль/л и отсутствии эффекта от регидратационной терапии может потребоваться применение ионообменных смол. После купирования явлений ОПП при наличии абсолютных показаний применение блокаторов РААС может быть возобновлено в низких дозах, а через 1–2 недели следует повторно оценить концентрацию КрС и K^+ [39, 47–49].

Еще одной частой причиной возникновения ОПП является применение НПВП. Механизмы воздействия НПВП включают снижение экскреции натрия и калия и снижение перфузии почек, что ведет к задержке жидкости, гиперкалиемии или к развитию ОПП [39, 50]. Большинство случаев ОПП разрешается в течение 2–8 сут после прекращения приема НПВП [2, 11, 39, 51, 52]. Введение жидкости (внутривенно или перорально) может ускорить восстановление почечной функции, но следует учитывать возможность гипергидратации на фоне нарушения экскреции натрия. При уровне K^+ в сыворотке крови <6 ммоль/л могут быть назначены препараты ионообменных смол. Если же уровень K^+ >6 ммоль/л

и/или появляются признаки перегрузки объемом, показано проведение гемодиализа [39, 52].

Все большую роль в заболеваемости ОПП приобретает применение противоопухолевых ЛС. Примеры групп противоопухолевых ЛС, применение которых ассоциировано с различными вариантами повреждения почек, приведены в таблице 1. Далее рассмотрим некоторые препараты.

Метотрексат, цитостатический препарат из группы антиметаболитов, не разрешен к применению при любой степени нарушения функции почек, но нефротоксическое действие этого препарата может возникнуть и у пациентов с сохранной почечной функцией вследствие precipitation нерастворимых метаболитов (7-гидроксиметотрексата) в просвете канальцев с развитием кристаллической нефропатии. Частота ОПП в целом составляет 1,8%, но может возрастать до 50% при применении высоких доз препарата у пациентов из групп риска [19]. Обычно ОПП носит обратимый характер, коррекция гиповолемии и подщелачивание мочи достигаются инфузией физиологического раствора и раствора бикарбоната натрия. Для купирования метотрексат-индуцированной нефротоксичности при назначении высоких доз препарата целесообразно введение прямого антидота — лейковорина. Если же высокая концентрация метотрексата в крови сохраняется, то вне зависимости от уровня азотемии показано проведение гемодиализа; рекомендуют также применение карбоксипептидазы G (препарат не зарегистрирован в Российской Федерации), которая метаболизирует метотрексат до неактивных метаболитов — 4-дезоксиде-4-амино-N-10-метилптероевой кислоты и глутамата, которые выводятся печенью (с желчью), а не почками [19, 53–55].

Использование антагониста пиримидина гемцитабина — одна из наиболее частых (2,4%) причин развития лекарственно-индуцированной тромботической микроангиопатии (ТМА). ТМА развивается вследствие прямого повреждения эндотелия микроциркуляторного русла почек с высвобождением мультимеров фактора Виллебранда и ингибитора активатора плазминогена и отложением на поверхности эндотелия фибрина и тромбоцитов. Отмена гемцитабина приводит в большинстве случаев к полному или частичному восстановлению функции почек [19, 56].

Моноклональные антитела к сосудистому эндотелиальному фактору роста (Vascular endothelial growth factor, VEGF) и циркулирующему рецептору VEGF, а также препараты, ингибирующие тирозинкиназы, блокируют ангиогенные функции VEGF. Нарушение сигнального пути VEGF приводит к дисфункции гломерулярных эндотелиальных клеток и повреждению фильтрационного

барьера, что ведет к развитию ОПП, протеинурии, артериальной гипертензии и ТМА. При возникновении ТМА требуется прекращение применения препаратов или снижение их дозы [19]. В ряде случаев возможно назначение глюкокортикоидов и плазматерапия (инфузии свежзамороженной плазмы и плазмообмен) [19, 56].

ОПП является самым частым осложнением при применении ингибиторов иммунных контрольных точек [19]. ОПП возникает у каждого шестого пациента и обусловлено высвобождением цитокинов, гиповолемией и острым канальцевым некрозом [57]. Степень тяжести ОПП при этом колеблется от умеренной до выраженной, лечение заключается в отмене препаратов и назначении глюкокортикостероидов, гемодиализ требуется в небольшом количестве случаев [19].

Иммунотерапия, в частности CAR T-клеточная терапия (Chimeric Antigen Receptor T-cell therapy), основанная на использовании Т-клеток с химерными антигенными рецепторами к специфическим опухолевым антигенам, а также терапия с применением интерлейкина-2 ассоциирована с электролитными нарушениями, гипотензией и развитием ОПП [19, 20]. Для лечения гипотензии используют вазопрессоры, инфузионную терапию и оксигенотерапию. В условиях тяжелого синдрома высвобождения цитокинов и синдрома активации макрофагов выраженность побочных эффектов может снижать назначение моноклонального антитела к рецептору интерлейкина-6 тоцилизумаба и/или глюкокортикостероидов [19, 58].

Основные направления профилактики

Основные направления профилактики ЛИ ОПП следующие [2, 11, 19, 59, 60]:

- избегать применения ЛС, ассоциированных с развитием ОПП, у пациентов с факторами риска;
- избегать одновременного применения других ЛС, влияющих на почечную гемодинамику;
- при назначении препаратов с потенциальным неблагоприятным воздействием на почечную гемодинамику начинать терапию с минимальной дозы;
- избегать форсированного диуреза;
- избегать одновременного воздействия двух и более нефротоксичных ЛС;
- при назначении аминогликозидов рассмотреть возможность однократного ежедневного применения;
- информировать пациентов о повышенном риске развития поражения почек в случае обезвоживания и о необходимости поддерживать адекватный питьевой режим;
- рассмотреть возможность преимущественного использования ЛС на основе липидов;

- по возможности ограничить продолжительность терапии ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ОПП;

- тщательно контролировать функцию почек у пациентов из группы высокого риска.

При применении блокаторов РААС основной стратегией профилактики ЛИ ОПП является обеспечение адекватного внутрисосудистого объема: перед инициацией терапии следует отменить диуретики или уменьшить их дозу. Терапию блокаторами РААС следует начинать с низких доз, титрация дозы должна происходить под контролем уровня КрС, который следует определять каждые 2 недели до его стабилизации, а также после любого увеличения дозы [2, 11, 39, 61].

Отказ от применения НПВП у пациентов с ХБП (значимый фактор риска — уровень КрС $>150,2$ мкмоль/л) и других групп риска в большинстве случаев позволяет предотвратить развитие ОПП, поэтому следует рассматривать возможность назначения альтернативной фармакотерапии (например, ацетаминофена / парацетамола или наркотических анальгетиков) [2, 39, 47]. При необходимости применения НПВП у пациентов высокого риска следует использовать минимальные эффективные дозы в течение короткого периода времени (3–5 сут) [2, 39, 47]. Если НПВП используют более длительно, мониторинг должен включать измерение уровней КрС, K^+ , концентрации натрия и мочевины в сыворотке крови в течение 1–3 недель от начала терапии, а затем каждые 3–6 мес. [39, 47]. Необходимо избегать одновременного назначения с НПВП других препаратов, влияющих на почечную гемодинамику, например диуретиков и блокаторов РААС [2].

Для профилактики ОПП, индуцированного применением антибиотиков, необходимо тщательно подбирать препарат и дозу с использованием мониторинга концентрации ЛС в плазме крови. Контроль функции почек должен проводиться каждые 2–3 сут, а в случае исходного повышения уровня КрС — ежедневно [2]. При повышенном уровне КрС желательно использовать препараты, не обладающие нефротоксичным действием или с меньшим риском развития ОПП.

Профилактика ОПП при применении метотрексата включает проведение регидратационной терапии в объеме 40–60 мл/кг/сут, подщелачивание мочи введением гидрокарбоната натрия, назначение петлевых диуретиков [19, 54]. Некоторые авторы полагают, что применение фолиевой кислоты также способствует профилактике ОПП [19, 54, 62].

Профилактика нефротоксичности, связанной с применением CART-терапии, заключается в превентивной химиотерапии для уменьшения опухолевой массы и в назначении глюкокортикостероидов

[19, 58]. Для профилактики развития ОПП при применении рекомбинантного интерлейкина-2 необходима отмена антигипертензивных препаратов и введение физиологического раствора, рекомендуют также использовать низкие дозы дофамина (2 мкг/кг/мин) [19, 63].

Для более подробного ознакомления с особенностями нефротоксического действия противоопухолевых ЛС рекомендуем обратиться к нашей публикации, посвященной конкретно этому вопросу [64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нефротоксичность является одним из наиболее распространенных видов побочного действия ЛС. К развитию ЛИ ОПП может привести использование антибактериальных препаратов (аминогликозидов, бета-лактамов, ванкомицина, сульфаниламидов и противогрибковых ЛС), блокаторов РААС, НПВП. Нефротоксическое действие оказывает также использование длительно или в высоких дозах таких противоопухолевых препаратов, как метотрексат, моноклональные антитела к VEGF и циркулирующему рецептору VEGF, ингибиторы тирозинкиназы, ингибиторы иммунных контрольных точек, а также иммунотерапия, в частности CAR T-клеточная терапия.

Успешное лечение ЛИ ОПП основано на ранней диагностике и своевременной отмене нефротоксических ЛС. Среди мер, направленных на предупреждение развития ЛИ ОПП, наиболее значимыми являются выявление потенциально нефротоксических ЛС и факторов риска развития нефротоксического действия,

отказ от использования препаратов с известными нефротоксическими эффектами, применение минимальных доз препаратов, борьба с полипрагматизией, депрескрайбинг (контролируемое снижение дозы, отмена или замена ЛС), а также коррекция гиповолемии.

Вклад авторов. *Е. В. Захарова* — идея, концепция и дизайн исследования, анализ научной литературы, утверждение окончательной версии статьи; *О. Д. Остроумова* — написание текста, критический пересмотр содержания, доработка рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; *М. В. Клепикова* — существенный вклад в дизайн исследования, сбор и анализ данных литературы, обобщение результатов исследования, формулировка выводов, написание и редактирование рукописи, ответственность за все аспекты работы, связанные с достоверностью данных.

Authors' contributions. *Elena V. Zakharova*—elaboration of the study idea, concept, and design, analysis of scientific literature, approval of the final version of the paper for publication; *Olga D. Ostroumova*—writing and revision of the paper, editing of the text, approval of the final version of the paper for publication; *Maria V. Klepikova*—an important contribution to elaboration of the study design, collection and analysis of scientific literature, summarising of the study results, formulation of conclusions, writing and editing of the paper, carrying responsibility for all aspects of the study related to data reliability.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ, Шилов ЕМ, Ватазин АВ, Каюков ИГ и др. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть I. *Нефрология*. 2016;20(1):79–104. [Smirnov AV, Dobronravov VA, Rumyantsev AS, Shilov EM, Vatazin AV, Kayukov IG, et al. National guidelines acute kidney injury: basic principles of diagnosis, prevention and therapy. Part I. *Nefrologiya = Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2016;20(1):79–104 (In Russ.)]
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1):1–126. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.8>
3. Ghane SF, Assadi F. Drug-induced renal disorders. *J Renal Inj Prev*. 2015;4(3):57–60. <https://doi.org/10.12861/jrip.2015.12>
4. Sales G, Foresto R. Drug-induced nephrotoxicity. *Rev Assoc Med Bras*. 2020;66(Suppl. 1):82–90. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.S1.82>
5. Petejova N, Martinek A, Zadrazil J, Teplan V. Acute toxic kidney injury. *Ren Fail*. 2019;41(1):576–94. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2019.1628780>
6. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(5):930–6. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2002.32766>
7. Schetz M, Dasta J, Goldstein S, Golper T. Drug induced acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care*. 2005;11(6):555–65. <https://doi.org/10.1097/01.ccx.0000184300.68383.95>
8. Ali T, Khan I, Simpson W, Prescott G, Townend J, Smith W, Macleod A. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(4):1292–8. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006070756>
9. Wang HE, Muntner P, Chertow GM, Warnock DG. Acute kidney injury and mortality in hospitalized patients. *Am J Nephrol*. 2012;35(4):349–55. <https://doi.org/10.1159/000337487>
10. Thakar CV, Christianson A, Freyberg R, Almenoff P, Render M. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study. *Crit Care Med*. 2009;37(9):2552–8. <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e3181a5906f>
11. Смирнов АВ, Румянцев АШ. Острое повреждение почек. Часть I. *Нефрология*. 2020;24(1):67–95. [Smirnov AV, Rumyantsev AS. Acute kidney disease. Part I. *Nefrologiya = Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2020;24(1):67–95 (In Russ.)] <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-1-67-95>
12. Kane-Gill SL, Goldstein SL. Drug-induced acute kidney injury: a focus on risk assessment for prevention. *Crit Care Clin*. 2015;31(4):675–84. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2015.06.005>
13. Ympa YP, Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL. Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature. *Am J Med*. 2005;118(8):827–32. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.01.069>
14. Gruberg L, Weissman NJ, Pichard AD, Waksman R, Kent KM, Satler LF, et al. Impact of renal function on morbidity and mortality after percutaneous aortocoronary saphenous vein graft intervention. *Am Heart J*. 2003;145(3):529–34. <https://doi.org/10.1067/mhj.2003.121>

15. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005;294(7):813–8. <https://doi.org/10.1001/jama.294.7.813>
16. Ananthan S, Lewington AJP. Acute kidney injury. *J R Coll Physicians Edinb*. 2013;43(4):323–8. <https://doi.org/10.4997/jrcpe.2013.412>
17. Mehta RL, Awdishu L, Davenport A, Murray P, Macedo E, Cerda J, et al. Phenotype standardization for drug-induced kidney disease. *Kidney Int*. 2015;88(2):226–34. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.115>
18. Izzedine H, Perazella MA. Anticancer drug-induced acute kidney injury. *Kidney Int Rep*. 2017;2(4):504–14. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2017.02.008>
19. Perazella MA. Update on the renal effects of anticancer agents. *J Onco-Nephrol*. 2017;1(3):170–8. <https://doi.org/10.5301/jon.5000026>
20. Chemotherapy and radiation related kidney diseases. In: Finkel KW, Perazella MA, Cohen EP, eds. *Onco-Nephrology*. Elsevier; 2020. Section 4. P. 127–96.
21. Paueksakon P, Fogo AB. Drug-induced nephropathies. *Histopathology*. 2017;70(1):94–108. <https://doi.org/10.1111/his.13064>
22. Jackson B, Matthews PG, McGrath BP, Johnston CI. Angiotensin converting enzyme inhibition in renovascular hypertension: frequency of reversible renal failure. *Lancet*. 1984;1(8370):225–6. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(84\)92149-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(84)92149-4)
23. Mason NA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and renal function. *DICP*. 1990;24(5):496–505. <https://doi.org/10.1177/106002809002400511>
24. Whelton A, Hamilton CW. Non-steroidal anti inflammatory drugs: effects on kidney function. *Clin Pharmacol*. 1991;31(7):588–98. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1991.tb03743.x>
25. Goli R, Mukku KK, Devaraju SB, Uppin MS. Acyclovir-induced thrombotic microangiopathy. *Indian J Nephrol*. 2017;27(2):131–2. <https://doi.org/10.4103/0971-4065.181453>
26. Rey A, Batteux B, Laville SM, Marianne J, Masmoudi K, Gras-Champel V, Liabeuf S. Acute kidney injury associated with febuxostat and allopurinol: a post-marketing study. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):229. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-2011-y>
27. Leowattana V. Antiviral drugs and acute kidney injury (AKI). *Infect Disord Drug Targets*. 2019;19(4):375–82. <https://doi.org/10.2174/1871526519666190617154137>
28. Kim YG, Kim B, Kim MK, Chung SJ, Han HJ, Ryu JA, et al. Medullary nephrocalcinosis associated with long-term furosemide abuse in adults. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(12):2303–9. <https://doi.org/10.1093/ndt/16.12.2303>
29. Gagnon RF, Mehio A, Iqbal S, Tsoukas CM. Nephropathie tubulo-interstitielle associée à l'indinavir. *Nephrol Ther*. 2007;3(7):461–2. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2007.07.004>
30. Wu D, Stoller ML. Indinavir urolithiasis. *Curr Opin Urol*. 2000;10(6):557–61. <https://doi.org/10.1097/00042307-200010000-00004>
31. Lamb EJ, Nashef L, Stevens PE. Topiramate increases biochemical risk of nephrolithiasis. *Ann Clin Biochem*. 2004;41(Pt 2):166–9. <https://doi.org/10.1258/000456304322880104>
32. de la Prada Alvarez FJ, Prados Gallardo AM, Tugores Vázquez A, Uriol Rivera M, Morey Molina A. Insuficiencia renal aguda por depósito de cristales de Sulfadiacina. *An Med Interna*. 2007;24(5):235–8.
33. Kubota M, Nishi-Nagase M, Sakakihara Y, Noma S, Nakamoto M, Kawaguchi H, et al. Zonisamide-induced urinary lithiasis in patients with intractable epilepsy. *Brain Dev*. 2000;22(4):230–3. [https://doi.org/10.1016/s0387-7604\(00\)00118-2](https://doi.org/10.1016/s0387-7604(00)00118-2)
34. Ram R, Swarnalatha G, Prasad N, Prayaga A, Dakshina Murthy KV. Granulomatous interstitial nephritis after prolonged use of phenytoin. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2009;20(1):131–3.
35. Torregrosa E, Rovira RE, Calvo C, Hernández-Jaras J, Maduell F, García H. Nephritis interstitial aguda por omeprazol. *Nefrologia*. 2004;24 Suppl 3:61–3.
36. Muthukumar T, Jayakumar M, Fernando EM, Muthusethupathi M. Acute renal failure due to rifampicin: a study of 25 patients. *Am J Kidney Dis*. 2002;40(4):690–6. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2002.35675>
37. Enríquez R, Cabezu JB, González C, Lacueva J, Teruel A, Fernández J, Arenas MD. Granulomatous interstitial nephritis associated with hydrochlorothiazide/amiloride. *Am J Nephrol*. 1995;15(3):270–3. <https://doi.org/10.1159/000168845>
38. Yoshikawa H, Watanabe T, Abe T. Tubulo-interstitial nephritis caused by sodium valproate. *Brain Dev*. 2002;24(2):102–5. [https://doi.org/10.1016/s0387-7604\(02\)00007-4](https://doi.org/10.1016/s0387-7604(02)00007-4)
39. Tisdale JE, Miller DA, eds. *Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management*. 3rd ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018.
40. Derungs A. Medikamentös bedingte akute Nierenschädigung. *Ther Umsch*. 2015;72(11–12):717–27. <https://doi.org/10.1024/0040-5930/a000742>
41. Постников СС, Грацианская АН, Костылева МН. Лекарственные поражения почек. *Педиатрия*. 2016;95(4):167–73. [Postnikov SS, Gratsianskaya AN, Kostyleva MN. Drug-induced kidney injury. *Pediatr = Pediatra*. 2016;95(4):167–73 (In Russ.)]
42. Reddy VG. Prevention of postoperative acute renal failure. *J Postgrad Med*. 2002;48(1):64–70.
43. Venkataraman R. Can we prevent acute kidney injury? *Crit Care Med*. 2008;36(4 Suppl.):166–71. <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e318168c74a>
44. Stewart J, Findlay G, Smith N, Kelly K, Mason M. *Adding Insult to Injury: A Review of the Care of Patients Who Died in Hospital with a Primary Diagnosis of Acute Kidney Injury (Acute Renal Failure)*. London: NCEPOD; 2009.
45. Cerda J, Bagga A, Kher V, Chakravarthi R. The contrasting characteristics of acute kidney injury in developed and developing countries. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2008;4(3):138–53. <https://doi.org/10.1038/ncpneph0722>
46. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med*. 2000;160(5):685–93. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.5.685>
47. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ, Шилов ЕМ, Ватазин АВ, Каюков ИГ и др. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть II. *Нефрология*. 2016;20(2):86–100. [Smirnov AV, Dobronravov VA, Rumyantsev AS, Shilov EM, Vatazin AV, Kayukov IG, et al. National guidelines acute kidney injury: basic principles of diagnosis, prevention and therapy. Part II. *Nephrologia = Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2016;20(2):86–100 (In Russ.)]
48. Bidulka P, Fu EL, Leyrat C, Kalogirou F, McAllister KSL, Kingdon EJ, et al. Stopping renin-angiotensin system blockers after acute kidney injury and risk of adverse outcomes: parallel population-based cohort studies in English and Swedish routine care. *BMC Med*. 2020;18(1):195. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01659-x>
49. Hsu CY, Liu KD, Yang J, Glidden DV, Tan TC, Pravoverov L, et al. Renin-angiotensin system blockade after acute kidney injury (AKI) and risk of recurrent AKI. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(1):26–34. <https://doi.org/10.2215/CJN.05800519>
50. Brater DC. Anti-inflammatory agents and renal function. *Semin Arthritis Rheum*. 2002;32(3 Suppl 1):33–42. <https://doi.org/10.1053/sarh.2002.37216>
51. Graham MG. Acute renal failure related to high-dose cefcecoxib. *Ann Intern Med*. 2001;135(1):69–70. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-135-1-200107030-00038>
52. Perazella MA, Eras J. Are selective COX-2 inhibitors nephrotoxic? *Am J Kidney Dis*. 2000;35(5):937–40. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(00\)70266-6](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(00)70266-6)
53. Евсютина ЕП, Диникина ЮВ, Белогурова МБ, Александрович ЮС. Профилактика токсичности при химиотерапии высокими дозами метотрексата у детей. *Педиатрия*. 2019;10(2):89–98. [Evsutina EP, Dinikina YuV, Belogurova MB, Aleksandrovich YuS. Prevention of toxicity in chemotherapy with high doses of methotrexate in children. *Pediatr = Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(2):89–98 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/PED10289-98>
54. Громова ЕГ, Бирюкова ЛС, Дзумабаева БТ, Курмуков ИА. Практические рекомендации по коррекции нефротоксичности противоопухолевых препаратов. *Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO*. 2020;10(3s2):118–30. [Gromova EG, Biryukova LS, Dzuma-baeva BT, Kurmukov IA. Practical recommendations for the correction of nephrotoxicity of antitumor drugs. *Zlokachestven-*

- nye opukholi. *Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO = Malignant tumors. Practical recommendations RUSSCO*. 2020;10(3s2):118–30 (In Russ.)] <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-46>
55. Widemann BC, Schwartz S, Jayaprakash N, Christensen R, Pui CH, Chauhan N, et al. Efficacy of glucarpidase (carboxypeptidase g2) in patients with acute kidney injury after high-dose methotrexate therapy. *Pharmacotherapy*. 2014;34(5):427–39. <https://doi.org/10.1002/phar.1360>
56. Izzedine H, Perazella MA. Thrombotic microangiopathy, cancer, and cancer drugs. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(5):857–68. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.02.340>
57. Perazella MA, Sprangers B. AKI in patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(7):1077–9. <https://doi.org/10.2215/CJN.02340219>
58. Gill S, Maus MV, Porter DL. Chimeric antigen receptor T cell therapy: 25 years in the making. *Blood Rev*. 2016;30(3):157–67. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2015.10.003>
59. Pazhayattil GS, Shirali AC. Drug-induced impairment of renal function. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7:457–68. <https://doi.org/10.2147/ijnrd.s39747>
60. Острая почечная недостаточность лекарственного происхождения. Раздел 1. Обзорная информация. *Безопасность лекарств*. 2000;(1):31–8. [Acute renal failure of medicinal origin. Section 1. Overview information. *Bezopasnost' lekarstv = Drug Safety*. 2000;(1):31–8 (In Russ.)]
61. Thomas MC. Diuretics, ACE inhibitors and NSAIDs — the triple whammy. *Med J Aust*. 2000;172(4):184–5. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2000.tb125548.x>
62. Муравьев ЮВ. Как же назначать фолиевую кислоту при ревматоидном артрите в период лечения метотрексатом? *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(2):201–4. [Murav'yev YuV. How is folic acid to be used in rheumatoid arthritis during methotrexate treatment? *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):201–4 (In Russ.)] <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2013-649>
63. Cosmai L, Porta C, Foramitti M, Perrone V, Mollica L, Gallieni M, Capasso G. Preventive strategies for acute kidney injury in cancer patients. *Clin Kidney J*. 2020;14(1):70–83. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa127>
64. Захарова ЕВ, Остроумова ОД. Онконефрология: поражение почек при использовании противоопухолевых препаратов. Обзор литературы — часть 1. *Нефрология и диализ*. 2020;22(3):383–95. [Zakharova EV, Ostroumova OD. Onconephrology: anti-cancer drug-induced kidney damage. Review of literature — part 1. *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis*. 2020;22(3):383–95 (In Russ.)] <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2020-3-383-395>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Захарова Елена Викторовна, канд. мед. наук, доцент. *Elena V. Zakharova*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0178-7549>

Остроумова Ольга Дмитриевна, д-р мед. наук, профессор. *Olga D. Ostroumova*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Клепикова Мария Викторовна, канд. мед. наук. *Maria V. Klepikova*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4258-1889>

Статья поступила 28.06.2021

После доработки 19.07.2021

Принята к печати 03.09.2021

Article was received 28 June 2021

Revised 19 July 2021

Accepted for publication 3 September 2021

ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ СЕМИНАРЫ ЦЕНТРА ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ПРОГРАММ ФГБУ "НЦЭСМП" МИНЗДРАВА РОССИИ

Расписание семинаров на октябрь-ноябрь 2021 года

20 октября	Онлайн-тематический семинар «Современные требования к разработке и регистрации лекарственных препаратов растительного происхождения и гомеопатических лекарственных средств»
26 октября	Онлайн-тематический семинар «Мастер-файл системы фармаконадзора»
27 октября	Онлайн-тематический семинар «Правила и порядок проведения этической экспертизы при получении разрешения на проведение клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения»
9 ноября	Онлайн-тематический семинар «Статистические аспекты планирования клинических исследований»
15 ноября	Онлайн-тематический семинар «Теоретические аспекты фармаконадзора»
17 ноября	Онлайн-тематический семинар «Практические аспекты фармаконадзора»
23–25 ноября	Онлайн-тематический семинар «Правила организации и проведения клинических исследований лекарственных средств — GCP (продвинутый уровень)»

Перечень образовательных мероприятий и научных конференций
доступен на сайте ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России¹

¹ <https://www.regmed.ru/edu/education/SeminarPlan>

Факторы риска и некоторые особенности нежелательных реакций при применении бета-лактамов антибиотиков у пациентов пожилого и старческого возраста

*Е. А. Сокова¹, В. В. Архипов¹, О. А. Демидова¹, И. А. Мазеркина¹, Т. В. Александрова¹, М. В. Журавлева^{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 университет им. И. М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),
Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

Резюме. Частота развития нежелательных реакций (НР) у пациентов пожилого и старческого возраста, по данным литературы, составляет около 11%. Антибиотики занимают третье место (19,5%) среди лекарственных препаратов по частоте развития НР у гериатрических пациентов. Бета-лактамы антибиотиков являются препаратами выбора при проведении эмпирической терапии в амбулаторных и стационарных условиях у пациентов пожилого и старческого возраста при внебольничной пневмонии, смертность от которой у этой категории пациентов составляет 85% смертности от этого заболевания в целом. Цель работы: анализ научной информации о факторах риска и некоторых особенностях НР при применении бета-лактамов антибиотиков у пациентов пожилого и старческого возраста. Особенности НР, возникающие при применении бета-лактамов антибиотиков у этой категории пациентов, обусловлены наличием возрастных изменений фармакокинетики и фармакодинамики, а также полиморбидности и полипрагматии. Анализ научной литературы показал, что количество фармакоэпидемиологических исследований НР в этой популяции ограничено, а их данные разнородны. Частота возникновения НР, причины и клинические проявления НР у гериатрических пациентов разнообразны и заметно отличаются от таковых у более молодых людей. Среди наиболее часто применяемых бета-лактамов антибиотиков цефтриаксон и цефаклор показали достоверно меньший риск развития НР у пожилых, чем у молодых людей. В то же время для цефтриаксона была продемонстрирована относительно более высокая частота возникновения серьезных НР у пожилых людей, чем у более молодых пациентов, тогда как уровень серьезных НР при применении цефаклора был более низким. На сегодня вероятность развития нефротоксических, нейротоксических и гепатотоксических эффектов, связанных с применением бета-лактамов антимикробных препаратов, становится все более очевидной, но остается недооцененной в клинической гериатрической практике. Мониторинг безопасности, проведение терапевтического лекарственного мониторинга с учетом факторов риска развития НР у пациентов пожилого и старческого возраста, а также включение пациентов старших возрастных групп в клинические исследования антибактериальных препаратов будут способствовать повышению эффективности и безопасности антибиотикотерапии.

Ключевые слова: бета-лактамы антибиотиков; лекарственная безопасность; пожилой возраст; старческий возраст; нежелательная реакция; факторы риска; лекарственное средство; фармакодинамика; фармакокинетика; полиморбидность; полипрагматия

Для цитирования: Сокова ЕА, Архипов ВВ, Демидова ОА, Мазеркина ИА, Александрова ТВ, Журавлева МВ. Факторы риска и некоторые особенности нежелательных реакций при применении бета-лактамов антибиотиков у пациентов пожилого и старческого возраста. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(3):128–135. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-3-128-135>

***Контактное лицо:** Сокова Елена Андреевна; sokova904@gmail.com

Risk Factors and Characteristics of Adverse Reactions Associated with the Use of Beta-Lactam Antibiotics in Older Patients

*Е. А. Sokova¹, V. V. Arkhipov¹, O. A. Demidova¹, I. A. Mazerkina¹, T. V. Alexandrova¹, M. V. Zhuravleva^{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 (Sechenov University),
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

Abstract. The frequency of adverse drug reactions (ADRs) in older patients is approximately 11.0%, according to scientific literature. Antibiotics are the third largest group (19.5%) of medicinal products in terms of ADR frequency in geriatric patients. Beta-lactam antibiotics are the empiric treatment of choice for older outpatients and inpatients with community-acquired pneumonia. The mortality in this group of patients accounts for 85% of the overall mortality from community-acquired pneumonia. The aim of the study was to analyse scientific data on risk factors and characteristics of adverse drug reactions associated with the use of beta-lactam antibiotics in older patients. Specificity of ADRs to beta-lactam antibiotics in this group of patients is due to age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics as well as polymorbidity and polypharmacy. The analysis of scientific literature demonstrated that there have not been so many pharmacoepidemiological

studies in this group of patients, and their results have been inconsistent. The frequency, causes, and clinical manifestations of ADRs in geriatric patients are diverse and differ considerably from those in younger patients. Of the most widely used antibiotics, ceftriaxone and cefaclor exhibited a statistically lower risk of ADRs in older patients than in younger patients. At the same time, ceftriaxone was associated with a relatively higher frequency of serious ADRs in older patients as compared to younger patients, whereas the frequency of serious ADRs was lower with cefaclor. The likelihood of nephrotoxic, neurotoxic, and hepatotoxic ADRs associated with the use of beta-lactam antibiotics is becoming more and more obvious but it is still underestimated in clinical and geriatric practice. Safety monitoring, therapeutic drug monitoring with due consideration of ADR risk factors in older patients, and inclusion of older patients in clinical trials of antimicrobial drugs, would improve efficacy and safety of antibiotic treatment.

Key words: beta-lactam antibiotics; drug safety; elderly age; old age; adverse drug reactions; risk factors; medicinal product; pharmacodynamics; pharmacokinetics; polymorbidity; polypharmacy

For citation: Sokova EA, Arkhipov VV, Demidova OA, Mazerkina IA, Alexandrova TV, Zhuravleva MV. Risk factors and characteristics of adverse reactions associated with the use of beta-lactam antibiotics in older patients. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(3):128–135. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-3-128-135>
***Corresponding author:** Elena A. Sokova; sokova904@gmail.com

По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2050 г. число людей в возрасте ≥ 60 лет в мире вырастет с 900 млн до 2 млрд¹. Фармакотерапия играет важную роль в поддержании качества жизни пожилых пациентов, и потребление рецептурных лекарственных препаратов (ЛП) с возрастом увеличивается [1]. Данные Европейского статистического бюро свидетельствуют, что 46% населения Европы в возрастной группе от 45 до 54 лет принимают ЛП по назначению врача, а среди лиц в возрасте ≥ 75 лет этот уровень возрастает до 87,1%². Применение ЛП у пациентов старшей возрастной группы часто сопровождается развитием нежелательных реакций (НР) [2]. По оценкам ряда исследователей, распространенность НР у пожилых людей составляет около 11% [3], при этом 3,3% НР приводят к экстренной госпитализации [4].

Инфекционные заболевания по-прежнему остаются одной из основных причин смертности в пожилом и старческом возрасте, на их долю приходится треть всех смертей среди людей в возрасте 65 лет и старше [5–7]. Смертность от пневмонии у лиц 65 лет и старше составляет 85% смертности от этого заболевания в целом [8]. Бета-лактамы антимикробные препараты являются препаратами выбора при проведении эмпирической терапии в амбулаторных и стационарных условиях у пациентов пожилого и старческого возраста при внебольничной пневмонии³. Принятие решения о назначении антимикробного препарата пациентам пожилого и старческого возраста требует обязательного учета не только конкретной клинической ситуации, но и особенностей данного возрастного контингента⁴.

В научной литературе широко обсуждаются факторы, которые повышают риск развития НР при

назначении ЛП, в том числе антибиотиков, в гериатрии и определяют особенности протекания НР у этой категории пациентов [5]. Несмотря на повышенный потенциальный риск возникновения НР у пациентов пожилого и старческого возраста, фармакоэпидемиологические клинические исследования (КИ) в этой популяции немногочисленны [3, 4, 9]. Это обусловлено сохраняющейся тенденцией в мировом научном сообществе по невключению гериатрических пациентов в КИ, в том числе в рандомизированные КИ (РКИ) эффективности и безопасности III фазы, даже если ЛП предназначены для лечения заболеваний, широко распространенных в этой возрастной группе [10].

Цель работы — анализ научной информации о факторах риска и некоторых особенностях нежелательных реакций при применении бета-лактамов антибиотиков у лиц пожилого и старческого возраста.

Факторы риска развития нежелательных реакций

Международный совет по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) рассматривает пожилых людей как особую группу, поскольку они отличаются от более молодых людей по параметрам фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД), спектру сопутствующих заболеваний, наличию полипрагмазии и повышенному риску развития НР⁵. По данным литературы, основными факторами риска развития НР у пациентов

¹ Global strategy and action plan on ageing and health. Geneva: World Health Organization; 2017. <https://www.who.int/ageing/WHO-GSAP-2017.pdf?ua=1>

² Medicine use statistics. Eurostat statistics explained. European Union; 2014. https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Medicine_use_statistics#Prescribed_medicines

³ Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации. Российское респираторное общество; 2019. https://minzdrav.midural.ru/uploads/clin_recomend%20%D0%A0%D0%A4.pdf

⁴ Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации. М.; 2016.

⁵ ICH Topic E7. Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. ICH Harmonised Tripartite Guideline. CPMP/ICH/379/95. EMEA; 1994. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-7-studies-support-special-populations-geriatrics-step-5_en.pdf

пожилого и старческого возраста являются наличие возрастных изменений ФК и ФД, большое количество сопутствующих заболеваний, а также полипрагмазия [5, 7, 10–12]. Учитывая особенности гериатрической популяции пациентов, найти баланс между эффективностью и безопасностью ЛП достаточно сложно [9, 10].

Возрастные особенности фармакокинетики

Старение связано с физиологическими изменениями, которые влияют на ФК, вызывая изменения абсорбции, распределения, метаболизма и выведения ЛП [13]. С возрастом количество жировой ткани в организме увеличивается, а количество воды и мышечная масса уменьшаются. В связи с этим кажущийся объем распределения гидрофильных лекарственных средств (ЛС) у пожилых уменьшается по сравнению с более молодыми пациентами, а для липофильных ЛС — увеличивается. Период полувыведения липофильных ЛС и, соответственно, вероятность повышения риска развития НР при их применении возрастают. У пожилых активность системы цитохрома P450 сохраняется, однако наблюдающееся при здоровом старении уменьшение размера печени на 25–35% и уменьшение в ней кровотока более чем на 40% может приводить к снижению метаболического клиренса ЛП [14].

Снижение функции почек, связанное с возрастом, влияет на клиренс ЛС, которые выводятся преимущественно почками. Для оценки функции почек обычно используется уровень креатинина сыворотки крови, но нормальная концентрация креатинина, например у пациентов со сниженной мышечной массой, что часто наблюдается у пожилых и лиц старческого возраста, не всегда свидетельствует о нормальной выделительной функции почек [15]. Известно, что экскреция практически всех бета-лактамов антибиотиков осуществляется почками⁶.

Вероятность проявления нефротоксичности, нейротоксичности и гепатотоксичности бета-лактамов антибиотиков становится все более очевидной с увеличением количества проведенных исследований, но остается недооцененной в клинической практике. В ретроспективном исследовании австралийские ученые [16], изучив результаты терапевтического лекарственного мониторинга пиперациллина⁷, меропенема и флуоксациллина⁸ при их назначении в стандартном режиме дозирования, установили взаимосвязь «концентрация — токсичность» для общих побочных эффектов

при применении бета-лактамов антибиотиков. Авторы обнаружили статистически значимое повышение средних минимальных концентраций лекарственных веществ в сыворотке крови ($C_{\min}$) у пациентов с проявлениями нейротоксичности (пиперациллин, уровень статистической значимости $p < 0,01$; меропенем, $p = 0,04$; флуоксациллин, $p = 0,01$), а также у пациентов с развившейся нефротоксичностью во время лечения пиперациллином ($p < 0,01$) или меропенемом ($p < 0,01$). Был сделан вывод, что при пороговых концентрациях лекарственных веществ в сыворотке крови существует 50% риск развития нефротоксичности (пиперациллин, $C_{\min} > 452,65$ мг/л) или нейротоксичности (пиперациллин, $C_{\min} > 361,4$ мг/л; меропенем, $C_{\min} > 64,2$ мг/л; флуоксациллин, $C_{\min} > 125,1$ мг/л) [16]. Хотя авторы исследования не анализировали особенности ФК бета-лактамов у пациентов пожилого и старческого возраста, но вероятность влияния возрастных физиологических изменений на фармакокинетические параметры вполне очевидна.

На ФК и ФД антибиотиков могут оказывать влияние и ассоциированные с возрастом изменения нервной системы [17]. Нейротоксические свойства представителей бета-лактамов антибиотиков, например цефалоспоринов всех поколений, достаточно хорошо изучены, применение этих препаратов может вызвать судороги, энцефалопатию и периферическую нейропатию⁹. Наибольшее число сообщений о НР касается препарата I поколения цефазолина и препарата IV поколения цефепима [18, 19]. При этом пожилой и старческий возраст, наряду с нарушениями функции почек и проницаемости гемато-энцефалического барьера, выделены как основные факторы риска, способствующие проявлению нейротоксичности [17, 20]. Корреляция возрастания частоты развития нейротоксических эффектов с увеличением возраста пациентов, а также с наличием почечной недостаточности в анамнезе и повышением концентрации цефепима в сыворотке крови отмечена и другими авторами [16, 21]. Считается, что патофизиология нейротоксичности цефепима связана с ингибированием рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) типа ГАМК-А или, возможно, с ингибированием высвобождения ГАМК [22].

Результаты систематического обзора клинических случаев развития нейротоксических эффектов при применении цефепима [22] показали, что средний возраст пациентов с клиническими проявлениями НР составил 67 лет, а в 87%

⁶ Козлов СН, Страчунский ЛС. Современная антимикробная химиотерапия: руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство; 2017.

⁷ В Российской Федерации разрешен к применению только в составе препарата пиперациллин+тазобактам.

⁸ Препарат не зарегистрирован в Российской Федерации.

⁹ Козлов СН, Страчунский ЛС. Современная антимикробная химиотерапия: руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство; 2017.

рассмотренных случаев у пациентов уже имелась почечная недостаточность. Признаки нейротоксического действия были отмечены через 5 сут после начала введения цефепима, при этом наиболее частыми клиническими проявлениями НР были делирий и энцефалопатия, в 80% случаев наблюдали снижение уровня сознания, в 47% случаев — дезориентацию или возбуждение, в 40% случаев — миоклонус. Авторы исследования полагают, что, поскольку цефепим выводится через почки и может преодолевать гематоэнцефалический барьер, то снижение клубочковой фильтрации, острое или хроническое нарушение почечной функции может привести к непреднамеренному повышению уровней цефепима в сыворотке крови и в спинномозговой жидкости, которое будет способствовать развитию нейротоксического действия. S.-Yu. Kim и соавт. [23] описали два клинических случая обратимого развития НР с неврологической симптоматикой (снижение уровня сознания, дезориентация, афазия, судороги, беспокойство) у пациентов пожилого возраста с хронической почечной недостаточностью, возникших через 2 и 4 сут после введения цефепима в дозе 1 г/сут. У обоих пациентов на электроэнцефалограмме отображалась трехфазная волна, что свидетельствовало о метаболической энцефалопатии. Четкая временная связь с терапией цефепимом, а также улучшение состояния через 2 сут после отмены препарата, подтвержденное клинически и электроэнцефалографически, указывало на НР, связанную с применением препарата.

G. Charach и соавт. [24] описали случаи острых обратимых нейротоксических проявлений у пожилых пациентов с сохраненной функцией почек при лечении цефалоспорином. В одном случае у мужчины 78 лет при лечении артрита цефазолином в дозе 1 г 3 раза/сут возникли спутанность сознания и эпилептический приступ, а у женщины 83 лет при лечении пневмонии цефтриаксоном в дозе 1 г 1 раз/сут появились галлюцинации. Проявления нейротоксичности возникли на 2 и 4 сут и прекратились в течение 2 сут после отмены антибиотика и назначения симптоматического лечения.

Таким образом, из-за возрастных изменений ФК, связанных со снижением функции почек, у пациентов пожилого и старческого возраста чаще, чем у более молодых, развиваются трудно прогнозируемые и имеющие нетипичные клинические проявления НР при применении бета-лактамов [11].

Полиморбидность и полипрагмазия

Полиморбидность и полипрагмазия — актуальные проблемы современной клинической гериатрии, поскольку они являются факторами риска развития НР при применении многих ЛП [4,

25, 26]. Так, в исследовании В.У. Nailu и соавт. [5] было показано, что существенными детерминантами проблем, связанных с развитием НР при применении ЛП у лиц пожилого и старческого возраста, были полипрагмазия (отношение шансов ОШ = 4,350; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,212–9,260, $p = 0,020$) и полиморбидность (ОШ = 1,588; 95% ДИ 1,029–2,450, $p = 0,037$). Антибиотики были на втором месте по частоте возникновения НР, связанных с полиморбидностью и полипрагмазией, у гериатрических пациентов.

Следует отметить, что в научной литературе нами не было обнаружено работ, посвященных изучению полиморбидности и полипрагмазии как факторов риска НР при применении бета-лактамов антибиотиков у лиц пожилого и старческого возраста, однако общая закономерность в этом вопросе хорошо известна и подтверждена данными многих исследований. Так, результаты систематического обзора С. Violan и соавт., объединившего данные 39 обсервационных исследований [27], показали возрастную вариабельность полиморбидности: среди лиц в возрасте ≤ 18 лет она составляла 12,9%, а среди лиц в возрасте ≤ 65 лет — до 95,1%. Полиморбидность у пожилых людей приводит к увеличению количества назначений ЛП в этой группе пациентов и, соответственно, к полипрагмазии, которая, в свою очередь, увеличивает риск возникновения межлекарственного взаимодействия и НР [25, 26].

С. Pedros и соавт. [4] выявили, что полипрагмазию имели 86% пожилых пациентов, госпитализированных в связи с возникновением НР при применении ЛП различных групп, а в 49% случаев у пожилых было отмечено нежелательное межлекарственное взаимодействие. В популяционном исследовании, проведенном в 15 странах Центральной Европы, среди взрослого населения в возрасте ≤ 50 лет был также продемонстрирован рост распространенности полиморбидности с увеличением возраста [28]. Для изучения взаимосвязи между полипрагмазией и уровнем смертности проведен систематический обзор 47 КИ (по шкале Ньюкасла–Оттавы 28 КИ были оценены как исследования высокого качества и 19 КИ — среднего). Было установлено, что ОШ смерти при применении от 1 до 4 ЛП составило 1,24 (95% ДИ 1,10–1,39), 5 ЛП — 1,31 (95% ДИ 1,17–1,47), от 6 до 9 ЛП — 1,59 (95% ДИ 1,36–1,87), а при применении 10 или более ЛП — 1,96 (95% ДИ 1,42–2,71) [29].

Риски возникновения НР у пациентов пожилого и старческого возраста, в том числе распространенные полиморбидность и полипрагмазия, диктуют необходимость постоянного мониторинга безопасности бета-лактамов антибиотиков

с целью минимизации вероятности развития межлекарственного взаимодействия препаратов и НР¹⁰.

Распространенность, причины и характеристики нежелательных реакций

По данным нескольких метаанализов обсервационных КИ, проведенных в 21 стране мира, доля госпитализаций в связи с развитием НР при применении ЛП у людей пожилого и старческого возраста колеблется в диапазоне от 10 до 17%, хотя было отмечено, что эти результаты были получены на основании исследований малой мощности. Была обнаружена значительная вариабельность частоты госпитализаций, связанная с размером выборки КИ и географическим положением. Например, госпитализация пожилых пациентов при развитии НР наиболее часто требовалась в странах Африки (20,1%) и Латинской Америки (14,7%), а наиболее редко — в странах Азии (4,3%), США (4,2%) и Канаде (4,4%). В 14 проанализированных КИ приведены данные по ЛП, которые явились причиной госпитализаций в связи с НР. Применение антибиотиков у пожилых пациентов было отмечено как одна из наиболее частых причин развития НР с последующей госпитализацией. Разброс частоты госпитализаций составил 1,1–22,2%, что, по мнению авторов, связано с большой гетерогенностью размеров выборок КИ [30].

Результаты анализа назначений антибиотиков в учреждениях долгосрочного ухода в провинции Канады Британская Колумбия по данным из централизованной системы данных PharmaNet в период с 2007 по 2014 г. [7] подтвердили, что антибактериальные препараты назначают в 60,5% случаев обращения за медицинской помощью у лиц в возрасте 60 лет и старше. При этом было установлено, что применение таких бета-лактамов антибиотиков, как ампициллин, амоксициллин и цефалоспорины, очень часто приводило к развитию инфекции, ассоциированной с *Clostridium difficile*.

Анализ и оценка причин развития и характеристик НР у пожилых пациентов (≥ 65 лет) по сравнению с более молодыми людьми (< 65 лет) были проведены по результатам популяционного исследования в Южной Корее [9]. Оценены 37 523 спонтанных сообщения о НР, зарегистрированных в корейском центре фармаконадзора с 2011 по 2018 г., и проанализированы 18 842 НР только с определенной (15,3%) и вероятной (84,7%) причинно-следственными связями, выявленными на основе критериев Всемирной организации здравоохранения. Продемонстрированы значительные различия в долях определенной (8,3% против 17,2%,

$p < 0,001$) и вероятной (91,7% против 82,8%, $p < 0,001$) связи у пожилых и молодых соответственно, при этом тяжелое течение НР достоверно чаще встречалось у пожилых пациентов (6,4% против 4,9%, $p < 0,001$). Все три случая (0,07%) серьезных НР со смертельным исходом были зарегистрированы у пожилых пациентов. По данным авторов, антибиотики занимали 3-е место по числу случаев НР у пожилых (19,5%) после анальгетиков (22,4%) и контрастных препаратов (20,1%). Среди наиболее часто применяемых бета-лактамов антибиотиков цефтриаксон (ОШ = 0,67, 95% ДИ 0,54–0,84, $p < 0,001$) и цефаклор (ОШ = 0,74, 95% ДИ 0,55–0,99, $p = 0,040$) показали меньший риск НР у пожилых, чем у молодых людей. В то же время для цефтриаксона была продемонстрирована относительно более высокая частота серьезных НР у пожилых людей (ОШ = 2,75, 95% ДИ 1,28–5,93, $p = 0,008$), чем у более молодых пациентов, тогда как для цефаклора более низкий уровень серьезных НР (ОШ = 0,04, 95% ДИ 0,01–0,13, $p < 0,001$). Следует отметить, что частота встречаемости клинических проявлений НР, связанных с приемом антибиотиков, не различалась в зависимости от возраста [9].

По данным S.D. Woo и соавт. [9], серьезные НР у пожилых людей чаще всего развивались при применении нестероидных противовоспалительных препаратов и антибиотиков. Сходные результаты были получены в двух ретроспективных исследованиях спонтанных сообщений о НР, поступивших в базы данных центров фармаконадзора в Корее [31] и Португалии [32]. В исследовании [31] отмечено, что антибиотики вызывают серьезные НР у пожилых в 14,3% случаев, причем применение цефалоспоринов наиболее часто было ассоциировано с серьезными НР. По данным, представленным I. Ribeiro-Vaz и соавт. [32], распространенность НР была выше у женщин, чем у мужчин, как среди пожилых, так и у пациентов молодого возраста. Было высказано предположение, что более высокая распространенность НР у женщин связана с более высокой, чем у мужчин, склонностью к сообщению врачу о симптомах заболевания, с более частым обращением за медицинской помощью, большим количеством назначаемых ЛП, с особенностями гормональной регуляции и фармакокинетики у женщин.

В обзоре, представленном V.R. Moore и соавт. [33], были проанализированы частота, тяжесть и причинная связь НР с применением ЛП на основании информации базы данных по делам ветеранов США за 2009–2016 гг. Анализ 484 351 отчета о развитии НР, наблюдавшихся у 395 703 пациентов, продемонстрировал нелинейную связь

¹⁰ Сычев ДА. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. Учебное пособие. М.: ГБОУ ДПО РМАПО; 2016.

с возрастом. Пик частоты развития НР — 15% — приходился на возраст 60–69 лет. В 13% случаев НР возникали у пациентов в возрасте 70–79 лет, в 11% — 80–89 лет.

Следует отметить, что нередко бывает сложно определить причину НР у пожилых пациентов, и клинические проявления НР могут быть не выявлены при госпитализации. Так, в исследовании, проведенном в Нидерландах с участием 641 пациента в возрасте 65 лет и старше, находящихся на длительном лечении в Академическом медицинском центре Амстердама, было показано, что наиболее частыми проявлениями НР при применении ЛП были делирий и падения. Более 25% пожилых пациентов имели эти симптомы при поступлении на лечение (26% — делирий и 12% — падение), причем в 4,8% случаев эти НР были ассоциированы с приемом антибиотиков [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В научной литературе широко обсуждаются факторы, которые повышают риск развития НР при назначении различных ЛП в гериатрической практике, в том числе антибиотиков, и предопределяют особенности развития НР у этой категории пациентов. Бета-лактамы антибиотиков — препараты выбора у пациентов пожилого и старческого возраста при многих инфекционных процессах, в том числе и внебольничной пневмонии.

Анализ данных научной литературы показал, что частота развития НР и причины их возникновения у пожилых людей разнообразны, различаются по данным КИ в зависимости от размера выборки и региона проведения исследования и заметно отличаются от таковых у более молодых людей, хотя есть сведения, что клинические проявления НР, связанные с приемом бета-лактамов антибиотиков, однотипны для пациентов любого возраста. Данные по частоте распространенности НР у пожилых людей при применении бета-лактамов в литературе не представлены.

На сегодняшний день связь применения бета-лактамов антибиотиков с нефротоксичностью, нейротоксичностью и гепатотоксичностью становится все более очевидной, но остается недооцененной в клинической гериатрической практике. Применение антибиотиков у лиц в возрасте 60 лет и старше чаще, чем у молодых пациентов, связано с появлением микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью и развитием инфекции, вызванной *Clostridium difficile*. В группе бета-лактамов антибиотиков наиболее часто к развитию инфекции, вызванной *C. difficile*, приводит применение ампициллина, амоксициллина, цефалоспоринов. Среди наиболее часто назначаемых бета-лактамов антибиотиков применение цефтриаксона и цефаклора было ассоциировано

с достоверно меньшим риском развития НР у пожилых по сравнению с более молодыми пациентами. В то же время при применении цефтриаксона была продемонстрирована относительно более высокая частота возникновения серьезных НР у пожилых пациентов, чем у более молодых, тогда как в случае цефаклора наблюдался более низкий уровень серьезных НР.

Особенности НР у пожилых при применении бета-лактамов антибиотиков обусловлены наличием у этой категории пациентов таких факторов риска развития НР, как ассоциированные с возрастом изменения ФК и ФД, полиморбидность и полипрагмазия. НР у пожилых пациентов могут иметь клиническую симптоматику, сходную с проявлениями гериатрических синдромов, что усложняет их дифференциальную диагностику. Возрастные изменения ФК, связанные со снижением функции почек, при применении бета-лактамов антибиотиков способствуют проявлению нейротоксичности этих препаратов, причем ее клинические признаки нередко трудно прогнозируемы и нетипичны. Риск развития нейротоксических эффектов при применении цефепима свидетельствует о необходимости дальнейших исследований безопасности этого ЛП. С особой осторожностью цефепим следует назначать пожилым пациентам с нарушением функции почек.

Мониторинг безопасности, проведение терапевтического лекарственного мониторинга, а также настороженность врачей в рамках рутинной клинической практики в отношении риска развития НР при применении бета-лактамов антибиотиков у пациентов старшей возрастной группы, безусловно, имеют важное значение для минимизации риска развития нежелательных реакций.

Вклад авторов. *Е. А. Сокова* — планирование дизайна статьи, поиск, обобщение и анализ данных литературы, написание, редактирование, оформление рукописи; *В. В. Архипов* — анализ данных литературы, редактирование рукописи, утверждение окончательной версии статьи; *О. А. Демидова* — анализ данных литературы, участие в написании подраздела рукописи «Возрастные изменения фармакокинетики и фармакодинамики у пожилых»; *И. А. Мазеркина* — анализ данных литературы, участие в написании подраздела рукописи «Возрастные изменения фармакокинетики и фармакодинамики у пожилых»; *Т. В. Александрова* — анализ данных литературы, участие в написании подраздела рукописи «Возрастные изменения фармакокинетики и фармакодинамики у пожилых»; *М. В. Журавлева* — анализ данных научной литературы, критический пересмотр содержания.

Authors' contributions. *Elena A. Sokova*—planning of the study design, search, systematisation, and analysis of scientific literature, writing, editing, and formatting of the paper; *Vladimir V. Arkhipov*—analysis of scientific literature, editing of the paper, approval of the final version of the paper for publication; *Olga A. Demidova*—analysis of scientific litera-

ture, writing the part of the paper on “age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics in older patients”; **Irina A. Mazerkina**—analysis of scientific literature, writing the part of the paper on “age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics in older patients”; **Tatiana V. Alexandrova**—analysis of scientific literature, writing the part of the paper on “age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics in older patients”; **Marina V. Zhuravleva**—analysis of scientific literature, revision 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 121021800098-4).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00005-21-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

Конфликт интересов. 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.

Conflict of interest. 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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Silva C, Ramalho C, Luz I, Monteiro J, Fresco P. Drug-related problems in institutionalized, polymedicated older patients: opportunities for pharmacist intervention. *Int J Clin Pharm*. 2015;37(2):327–34. <https://doi.org/10.1007/s11096-014-0063-2>
- Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356(9237):1255–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02799-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02799-9)
- Alhawassi TM, Krass I, Bajorek BV, Pont LG. A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *Clin Interv Aging*. 2014;9:2079–86. <https://doi.org/10.2147/CIA.S71178>
- Pedros C, Formiga F, Corbella X, Arnau JM. Adverse drug reactions leading to urgent hospital admission in an elderly population: prevalence and main features. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(2):219–26. <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1974-0>
- Hailu BY, Berhe DF, Gudina EK, Gidey K, Getachew M. Drug related problems in admitted geriatric patients: the impact of clinical pharmacist interventions. *BMC Geriatr*. 2020;20(1):13. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-1413-7>
- Страчунский ЛС, Белоусов ЮБ, Козлов СН, ред. *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии*. Смоленск: МАКМАХ; 2007. [Strachunsky LS, Belousov YB, Kozlov SN, eds. *Practical guide to anti-infectious chemotherapy*. Smolensk: MAKMAKH; 2007 (In Russ.)]
- Zagaria MAE. Addressing challenges of infection: antibiotic adverse drug events in older adults. *US Pharm*. 2019;44(4):6–12.
- Peyrani P, Mandell L, Torres A, Tillotson GS. The burden of community-acquired bacterial pneumonia in the era of antibiotic resistance. *Expert Rev Respir Med*. 2019;13(2):139–52. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1562339>
- 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>
- van Marum RJ. Underrepresentation of the elderly in clinical trials, time for action. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(10):2014–6. <https://doi.org/10.1111/bcp.14539>
- Davies EA, O'Mahony MS. Adverse drug reactions in special populations — the elderly. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(4):796–807. <https://doi.org/10.1111/bcp.12596>
- Lee SJ, Walter LC. Prevention and screening. In: Halter JB, Ouslander JG, Studenski S, High KP, Asthana S, Supiano MA, Ritchie C, eds. *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology*. 7th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017.
- Shi S, Klotz U. Age-related changes in pharmacokinetics. *Curr Drug Metab*. 2011;12(7):601–10. <https://doi.org/10.2174/138920011796504527>
- Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57(1):6–14. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2003.02007.x>
- Perazella MA. Pharmacology behind common drug nephrotoxicities. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(12):1897–908. <https://doi.org/10.2215/CJN.00150118>
- Imani S, Buscher H, Marriott D, Gentili S, Sandaradura I. Too much of a good thing: a retrospective study of β -lactam concentration-toxicity relationships. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(10):2891–7. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx209>
- Горбачев ВИ, Брагина НВ. Гематозенцефалический барьер с позиции анестезиолога-реаниматолога. Обзор литературы. Часть 1. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2020;(3):35–45. [Gorbachev VI, Bragina NV. Blood-brain barrier from the point of view of anesthesiologist. Review. Part 1. *Vestnik intensivnoy terapii im. A.I. Saltanova = Annals of Critical Care*. 2020;(3):35–45 (In Russ.)] <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2020-3-35-45>
- Bhattacharyya S, Darby R, Berkowitz AL. Antibiotic-induced neurotoxicity. *Curr Infect Dis Rep*. 2014;16(12):448. <https://doi.org/10.1007/s11908-014-0448-3>
- Sutter R, Rüegg S, Tschudin-Sutter S. Seizures as adverse events of antibiotic drugs: a systematic review. *Neurology*. 2015;85(15):1332–41. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002023>
- 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>
- Cock HR. Drug-induced status epilepticus. *Epilepsy Behav*. 2015;49:76–82. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.034>
- Appa AA, Jain R, Rakita RM, Hakimian S, Pottinger PS. Characterizing cefepime neurotoxicity: a systematic review. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(4):ofx170. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx170>
- Kim S, Lee I, Park S, Lee J. Cefepime neurotoxicity in patients with renal insufficiency. *Ann Rehabil Med*. 2012;36(1):159–62. <https://doi.org/10.5535/arm.2012.36.1.159>
- Charach G, Argov O, Nochomovich H, Geiger K, Charach L, Steinvil R, et al. Cephalosporin-induced neurological toxicity in elderly patients with preserved renal function. *Arch Med*. 2016;(8):6. <https://doi.org/10.21767/1989-5216.1000181>
- Путилина МВ. Коморбидность у пациентов пожилого возраста. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2016;116(5):106–11. [Putilina MV. Comorbidity in elderly patients. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(5):106–11 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/jnevro201611651106-111>
- Аносова Е, Филимонов М, Прошаев К, Романчиков А. Полиморбидность — полипрагмазия — депрескрайбинг: современные тенденции в фармакотерапии гериатрических пациентов и ее оптимизации. *Врач*. 2019;(6):17–23. [Anosova E, Filimonov M, Proshaev K, Romanchikov A. Polymorbidity — polypharmacy — deprescribing: current trends in pharmacotherapy of geriatric patients and its optimization. *Vrach = Doctor*. 2019;(6):17–23 (In Russ.)] <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-06-04>
- Violan C, Foguet-Boreu Q, Flores-Mateo G, Salisbury C, Blom J, Freitag M, et al. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: a systematic review of observational studies. *PLoS One*. 2014;9(7):e102149. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102149>

28. Souza DLB, Oliveras-Fabregas A, Minobes-Molina E, de Camargo Cancela M, Galbany-Estragués P, Jerez-Roig J. Trends of multimorbidity in 15 European countries: a population-based study in community-dwelling adults aged 50 and over. *BMC Public Health*. 2021;21(1):76. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-10084-x>
29. Leelakanok N, Holcombe AL, Lund BC, Gu X, Schweizer ML. Association between polypharmacy and death: a systematic review and meta-analysis. *J Am Pharm Assoc*. 2017;57(6):729–38. <https://doi.org/10.1016/j.japh.2017.06.002>
30. Oscanoa T, Lizaraso F, Carvajal A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(6):759–70. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2225-3>
31. Yu YM, Shin WG, Lee JY, Choi SA, Jo YH, Youn SJ, et al. Patterns of adverse drug reactions in different age groups: analysis of spontaneous reports by community pharmacists. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132916. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132916>
32. Ribeiro-Vaz I, Marques J, Demoly P, Polonia J, Gomes ER. Drug-induced anaphylaxis: a decade review of reporting to the Portuguese Pharmacovigilance Authority. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(3):673–81. <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1376-5>
33. Moore VR, Glassman PA, Au A, Good CB, Leadholm TC, Cunningham FE. Adverse drug reactions in the Veterans Affairs healthcare system: Frequency, severity, and causative medications analyzed by patient age. *Am J Health Syst Pharm*. 2019;76(5):312–9. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxy059>
34. Wierenga PC, Buurman BM, Parlevliet JL, van Munster BC, Smorenburg SM, Inouye SK, de Rooij S. Association between acute geriatric syndromes and medication-related hospital admissions. *Drugs Aging*. 2012;29(8):691–9.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Сокова Елена Андреевна, канд. мед. наук, доцент. *Elena A. Sokova*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6389-2099>

Архипов Владимир Владимирович, д-р мед. наук, доцент. *Vladimir V. Arkhipov*, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1441-3418>

Демидова Ольга Александровна, канд. фарм. наук. *Olga A. Demidova*, Cand. Sci. (Pharm.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0123-3044>

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

Александрова Татьяна Владимировна, канд. мед. наук. *Tatiana V. Alexandrova*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3855-5899>

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

Статья поступила 15.04.2021

После доработки 16.08.2021

Принята к печати 03.09.2021

Article was received 15 April 2021

Revised 16 August 2021

Accepted for publication 3 September 2021

ПРОГРАММЫ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ ЦЕНТРА ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ПРОГРАММ ФГБУ «НЦЭСМП» МИНЗДРАВА РОССИИ

Очные программы с электронными формами обучения

1. Основы надлежащей практики дистрибуции иммунобиологических лекарственных препаратов.
2. Основы надлежащей практики дистрибуции лекарственных средств — GDP. Организация работы ответственного лица в фармацевтической компании.
3. Основы надлежащей практики дистрибуции лекарственных средств. Организация работы ответственного лица — GDP.
4. Основы надлежащей практики фармаконадзора. Организация работы уполномоченного лица — GVP (базовый уровень).
5. Основы надлежащей практики фармаконадзора. Организация работы уполномоченного лица — GVP (продвинутый уровень).
6. Основы регуляторной практики — GRP.
7. Организация работы ответственного лица на фармацевтическом предприятии.
8. Правила организации и проведения доклинических исследований лекарственных средств — GLP.
9. Правила организации и проведения клинических исследований лекарственных средств — GCP (базовый уровень).
10. Правила организации и проведения клинических исследований лекарственных средств — GCP (продвинутый уровень).
11. Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств — GMP.
12. Экспертиза и регистрация лекарственных средств (базовый уровень).
13. Экспертиза и регистрация лекарственных средств (продвинутый уровень).

По окончании обучения выдается Удостоверение о повышении квалификации. Центр образовательных программ работает на основании государственной лицензии на образовательную деятельность № 2506 от 26 декабря 2016 г.

Перечень образовательных мероприятий и научных конференций
доступен на сайте ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России¹

¹ <https://www.regmed.ru/edu/education/SeminarPlan>

Сравнительный анализ межлекарственного взаимодействия антибактериальных препаратов при терапии внебольничной пневмонии

*А. А. Таубэ¹, М. В. Журавлева^{1,2}, Т. В. Александрова¹, О. А. Демидова¹, И. А. Мазеркина¹

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 университет им. И. М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),
Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

Резюме. По данным ВОЗ, пневмония и другие инфекционные заболевания нижних дыхательных путей занимают одно из ведущих мест в рейтинге причин смерти во всем мире. Одновременное назначение антибактериальных препаратов и сопутствующей фармакотерапии при пневмонии может привести к развитию нежелательных реакций. **Цель работы:** анализ информации о нежелательных реакциях, возникающих в результате межлекарственного взаимодействия (МЛВ) при различных схемах эмпирической антибиотикотерапии нетяжелых внебольничных пневмоний с учетом одновременной симптоматической неантибактериальной терапии и сопутствующей терапии хронических заболеваний. **Материалы и методы:** проанализированы данные спонтанных сообщений международной базы данных Vigibase (по состоянию на 15.02.2021 за весь период сбора информации) о нежелательных реакциях при МЛВ лекарственных препаратов, включенных в отечественные клинические рекомендации по лечению внебольничной пневмонии. **Результаты:** на основании утвержденных рекомендаций по лечению внебольничной пневмонии и часто встречающихся сопутствующих хронических заболеваний составлены перечень антибактериальных лекарственных препаратов (амоксиклав, амоксициллин, ампициллин, азитромицин, кларитромицин, левофлоксацин, моксифлоксацин, цефотаксим, цефтриаксон, линезолид), а также перечни препаратов для симптоматической и сопутствующей терапии. В международной базе данных Vigibase проведен поиск сообщений о нежелательных реакциях, развившихся в результате возможных МЛВ с участием этих лекарственных препаратов. **Выводы:** анализ выявленных нежелательных реакций при приеме комбинаций лекарственных препаратов, назначаемых при терапии нетяжелой внебольничной пневмонии, показал, что наибольшее количество сообщений о связанных с МЛВ нежелательных реакциях было ассоциировано с применением азитромицина, наименьшее — цефотаксима и цефтриаксона. Изучение МЛВ позволит предотвратить возможное развитие нежелательных реакций, выявить рациональные комбинации лекарственных препаратов и усовершенствовать существующие алгоритмы ведения пациентов с внебольничной пневмонией.

Ключевые слова: межлекарственное взаимодействие; мониторинг безопасности лекарственных средств; внебольничная пневмония; комбинации лекарственных препаратов; фармаконадзор; нежелательная реакция; антибактериальные лекарственные препараты; клинические рекомендации

Для цитирования: Таубэ АА, Журавлева МВ, Александрова ТВ, Демидова ОА, Мазеркина ИА. Сравнительный анализ межлекарственного взаимодействия антибактериальных препаратов при терапии внебольничной пневмонии. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(3):136–143. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-3-136-143>

***Контактное лицо:** Таубэ Александра Альбертовна; altaube@mail.ru

Comparative Analysis of Drug Interactions with Antibacterial Agents in the Treatment of Community-Acquired Pneumonia

*А. А. Таубэ¹, М. В. Журавлева^{1,2}, Т. В. Александрова¹, О. А. Демидова¹, И. А. Мазеркина¹

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 (Sechenov University),
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

Abstract. According to the World Health Organisation, pneumonia and other lower respiratory tract infections are one of the leading causes of death all over the world. Simultaneous treatment of pneumonia with antibacterial drugs and concomitant medicines may result in adverse drug reactions (ADRs). **The aim of the study** was to analyse ADRs resulting from drug-drug interactions in different empiric antibiotic treatment regimens used for mild community-acquired pneumonia (CAP), taking into account the concomitant symptomatic non-antibacterial treatment and chronic disease treatment. **Materials and methods:** the authors analysed spontaneous reports in the Vigibase global database (starting from the date the database was created and until 15 February 2021) on ADRs resulting from interactions of medicinal products included in the Russian clinical guidelines for CAP. **Results:** the authors compiled a list of antibacterial drugs (amoxicillin+clavulanic acid, amoxicillin, ampicillin, azithromycin, clarithromycin, levofloxacin, moxifloxacin, cefotaxime, ceftriaxone, linezolid), as well as lists of medicinal products for symptomatic and concomitant treatment, based on the approved guidelines for management of CAP and frequent comorbid chronic diseases. They searched Vigibase for ADRs that may have resulted from drug-drug interactions involving

these medicinal products. **Conclusions:** the analysis of adverse reactions used for mild CAP treatment demonstrated that the largest number of ADRs were associated with drug-drug interactions involving azithromycin, while the smallest number of ADRs were associated with cefotaxime and ceftriaxone. Further study of drug-drug interactions will help to prevent potential ADRs, identify rational drug combinations, and improve the existing patient management strategies.

Key words: drug-drug interaction; drug safety monitoring; community-acquired pneumonia; drug combinations; pharmacovigilance; adverse reaction; antibacterial agents; clinical guidelines

For citation: Taube AA, Zhuravleva MV, Alexandrova TV, Demidova OA, Mazerkina IA. Comparative analysis of drug interactions with antibacterial agents in the treatment of community-acquired pneumonia. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii* = *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(3):136–143. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-3-136-143>

*Corresponding author: Aleksandra A. Taube; altaube@mail.ru

Результаты исследования заболеваемости, смертности и этиологии инфекций нижних дыхательных путей, проведенного в 195 странах за период 26 лет [1], показали, что пневмония и бронхит различной этиологии, в первую очередь вызванные *Streptococcus pneumoniae*, являются ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире. В 2016 г. инфекции нижних дыхательных путей во всем мире стали причиной 652 572 случаев смерти среди детей младше 5 лет, 1 080 958 случаев смерти среди взрослых старше 70 лет и 2 377 697 смертей среди людей всех возрастов [1].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2019 г. пневмония и другие инфекционные заболевания нижних дыхательных путей заняли четвертое место в рейтинге ведущих причин смерти в мире¹. В группе риска возникновения инфекций нижних дыхательных путей находятся дети, особенно в возрасте до 5 лет², и граждане стран с низким уровнем дохода [1]. Количество смертей от пневмонии в странах Европейского союза постепенно снижается: если в период 1993–2000 гг. оно оставалось на уровне 18–20 тыс. на 100 тыс. человек, то в 2016 г. составило порядка 15 тыс. на 100 тыс. человек³. В России, по данным ВОЗ, количество смертельных случаев от пневмонии в этот период было несколько выше и сохранялось примерно на одном уровне: в период 1993–2000 гг. зафиксировано до 25 тыс. смертей на 100 тыс. человек, а в 2014 г. — около 23,4 тыс. на 100 тыс. человек⁴.

Пневмонии — группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной

экссудации⁵. Наиболее важный с клинической точки зрения принцип классификации предусматривает подразделение пневмонии на внебольничную и нозокомиальную. Внебольничная пневмония (ВП) диагностируется в случае развития заболевания вне стационара либо в первые 48 ч с момента госпитализации⁶. По данным Роспотребнадзора⁷, заболеваемость ВП в Российской Федерации за 2018 г. составила 492,2 случая на 100 тыс. населения, или 721 926 человек. Для сравнения заболеваемость гриппом за тот же период оставила 26,48 случая на 100 тыс. населения. В то же время по данным отдельных эпидемиологических исследований и расчетным данным общее число больных ВП в России ежегодно превышает 1,5 млн человек [2].

Основной терапией ВП является эмпирическая антибиотикотерапия (АБТ) — назначение терапии без определения конкретного возбудителя [3]. Также назначение антибиотиков зависит от чувствительности возбудителя, вызвавшего заболевание, к различным антибактериальным средствам и степени тяжести ВП. Как и любая фармакотерапия, антибактериальная терапия может сопровождаться развитием нежелательных явлений, которые в процессе фармаконадзора могут быть классифицированы как нежелательные реакции (НР). Сообщения о НР поступают в локальные (национальные) базы данных и далее в VigiBase⁸ — международную базу спонтанных сообщений Уппсальского центра мониторинга безопасности лекарственных средств (Uppsala Monitoring Centre, UMC) ВОЗ (далее — база данных VigiBase). НР, выявляемые в процессе фармаконадзора, анализируются и учитываются в дальнейшем при составлении алгоритмов выбора фармакотерапии, актуализации

¹ WHO reveals leading causes of death and disability worldwide: 2000–2019: WHO's 2019 Global Health Estimates. <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>

² Защита детей от смертельной, но не получающей достаточного внимания болезни: обнародование глобального плана действий ВОЗ по профилактике и лечению пневмонии. <https://www.euro.who.int/ru/media-centre/sections/press-releases/2009/11/protecting-children-from-a-forgotten-but-deadly-disease-who-releases-global-action-plan-to-prevent-and-treat-pneumonia>

³ https://gateway.euro.who.int/ru/indicators/hfamdb_726-sdr-pneumonia-per-100-000/

⁴ Там же.

⁵ Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации. Российское респираторное общество; 2019. https://minzdrav.midural.ru/uploads/clin_recomend%20%D0%A0%D0%A4.pdf

⁶ Там же.

⁷ https://www.rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277

⁸ <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/>

общей характеристики лекарственного препарата и инструкции по его медицинскому применению.

Одной из причин развития НР могут являться межлекарственные взаимодействия (МЛВ) при одновременном приеме двух и более лекарственных препаратов (ЛП). Одновременное применение ЛП может приводить к различным последствиям, в частности к увеличению или уменьшению эффективности или безопасности фармакотерапии [4]. При этом может возрастать риск развития новых НР или усугубления клинических проявлений, уже имеющих на фоне применения другого ЛП.

Цель работы — анализ информации о нежелательных реакциях, возникающих в результате межлекарственного взаимодействия при различных схемах эмпирической антибиотикотерапии нетяжелых внебольничных пневмоний с учетом одновременной симптоматической неантибактериальной терапии и сопутствующей терапии хронических заболеваний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На первом этапе исследования на основе клинических рекомендаций Минздрава России по лечению ВП были составлены перечни ЛП для дальнейшего изучения. Перечень антибактериальных препаратов и ЛП, используемых для симптоматической терапии, применяемых при нетяжелой ВП, был сформирован на основании анализа клинических рекомендаций⁹ и алгоритмов оказания медицинской помощи¹⁰. Перечень ЛП, используемых для терапии сопутствующих заболеваний при нетяжелых ВП, был сформирован на основании анализа клинических рекомендаций по лечению часто встречающихся хронических заболеваний: хронической обструктивной болезни легких¹¹, хронической сердечной недостаточности¹², сахарного диабета¹³, хронической болезни почек¹⁴.

Далее был проведен поиск информации о возможных МЛВ при применении ЛП, включенных в перечни, в базе данных VigiBase по состоянию на 15.02.2021 за весь период сбора информации. Были

сформированы поисковые запросы «drug interaction» (лекарственное взаимодействие), включающие международные непатентованные наименования ЛП, и выявлены ЛП, развитие НР при применении которых связано с МЛВ. НР, развивающиеся в результате МЛВ, были распределены по классам в соответствии с терминологией медицинского словаря для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)¹⁵.

Отбор первичных данных проводили по критерию «Co-reported active ingredients» (нежелательные реакции, возникшие в результате совместного применения двух ингредиентов). В полученном массиве первичных данных были выбраны сообщения о МЛВ, включенных в составленные перечни антибактериальных препаратов, с ЛП для симптоматической терапии и сопутствующей терапии хронических заболеваний, а также о МЛВ двух антибиотиков в случае назначения комбинированной антибактериальной терапии.

Проведен качественный сравнительный анализ полученных данных. Поскольку анализировали сообщения о МЛВ за период сбора информации для каждого ЛП с момента начала его обращения, статистическая обработка данных не представляется корректной.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Принципы назначения антибактериальной терапии при внебольничной пневмонии

В клинических руководствах и протоколах оказания медицинской помощи при пневмонии, утвержденных Минздравом России¹⁶, антибактериальные ЛП подразделены на препараты выбора, назначаемые в первую очередь, и альтернативные ЛП, назначаемые в случае неэффективности препаратов выбора или возникновения серьезных НР при их применении. При терапии ВП легкой и средней тяжести препаратом выбора является амоксициллин, а для пациентов с сопутствующими заболеваниями — амоксициллин+клавулановая кислота. Бета-лактамы антибиотики наиболее

⁹ Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации. Российское респираторное общество; 2019. https://minzdrav.midural.ru/uploads/clin_recomend%20%D0%A0%D0%A4.pdf

¹⁰ Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.03.2020 № 30-4/И2-2702 «Об алгоритме оказания медицинской помощи взрослому населению с внебольничными пневмониями».

¹¹ Хроническая обструктивная болезнь легких. Российское респираторное общество; 2016. https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf

¹² Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020. https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_HSN.pdf

¹³ Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации. 9-й выпуск (дополненный). М.; 2019.

¹⁴ Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации. Ассоциация нефрологов; 2021. https://www.rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf

¹⁵ Organisation. About MedDRA. <https://www.meddra.org/about-meddra/organisation>

¹⁶ Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации. Российское респираторное общество; 2019. https://minzdrav.midural.ru/uploads/clin_recomend%20%D0%A0%D0%A4.pdf

Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.03.2020 № 30-4/И2-2702 «Об алгоритме оказания медицинской помощи взрослому населению с внебольничными пневмониями».

эффективны при лечении стрептококковых инфекций [5]. Алгоритм назначения АБТ также учитывает наличие возможных сопутствующих заболеваний.

В перечень антибактериальных ЛП для дальнейшего изучения МЛВ нами были включены препараты выбора (амоксциллин, амоксициллин+клавулановая кислота) и некоторые антибиотики, используемые в качестве альтернативной терапии (ампициллин, азитромицин, кларитромицин, левофлоксацин, линезолид, моксифлоксацин, цефотаксим, цефтриаксон).

Симптоматическая терапия при внебольничной пневмонии

В составе комплексной терапии ВП помимо антибиотиков используют ЛП различных групп, оказывающие воздействие на симптомы заболевания или снижающие тяжесть течения ВП¹⁷:

- 1) инотропные средства (допамин, эпинефрин, норэпинефрин);
- 2) антикоагулянтные средства (гепарин натрия);
- 3) бронходилататоры:
 - селективные агонисты β_2 -адренорецепторов (фенотерол, сальбутамол);
 - комбинированные препараты (ипратропия бромид/фенотерол);
- 4) анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): парацетамол, ибупрофен, кетопрофен (при вирусно-бактериальной пневмонии может использоваться только парацетамол);
- 5) муколитические средства (ацетилцистеин, амброксол);
- 6) блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов (фамотидин) и ингибиторы протонного насоса (омепразол).

Терапия сопутствующих хронических заболеваний

Одновременный прием ЛП, назначаемых для лечения сопутствующих хронических заболеваний, с антибактериальными ЛП также может стать причиной МЛВ. Развитие перекрестных МЛВ возможно не только у пациентов с хроническими заболеваниями с ВП, но и при лечении ВП у лиц, не имеющих таких заболеваний. Однако при наличии хронических заболеваний анализ возможных исходов МЛВ затруднен в связи с возможными нарушениями метаболизма и, как следствие, изменениями фармакокинетических параметров некоторых препаратов. Так, минимальные изменения функции почек, в том числе преходящего характера, оказывают существенное влияние на параметры фармакокинетики антибактериальных ЛП [6].

Для изучения возможных МЛВ с антибактериальными препаратами для лечения ВП был сформирован перечень ЛП, применяемых при терапии хронических заболеваний (табл. 1).

Анализ тенденций возникновения нежелательных реакций при межлекарственном взаимодействии

Полученные перечни антибиотиков, ЛП для симптоматической терапии при ВП и сопутствующей терапии основных хронических заболеваний были использованы для составления поисковых запросов для выявления возможных МЛВ при терапии ВП по информации спонтанных сообщений, поступивших в базу данных VigiBase. При анализе данных не учитывали количественные характеристики, а именно весовые доли МЛВ для каждого ЛП в общем объеме МЛВ. Фиксировался только сам факт наличия или отсутствия МЛВ.

Результатом проведенного поиска явилась выборка из базы данных VigiBase сообщений о нежелательных МЛВ при применении антибиотиков и ЛП для симптоматической терапии при ВП, а также препаратов для сопутствующего лечения основных хронических заболеваний (табл. 2). В таблицу 2 не внесены ЛП для симптоматической терапии и терапии хронических заболеваний, при применении которых не были обнаружены МЛВ ни с одним антибиотиком из составленного перечня.

Основные выявленные НР при применении амоксициллина и препарата амоксициллин+клавулановая кислота идентичны, поэтому ЛП объединены в одной ячейке таблицы 2. НР, развивающиеся в результате МЛВ с участием антибиотиков группы пенициллина — ампициллина и комбинированного ЛП амоксициллин+клавулановая кислота — схожи, но ампициллин взаимодействует с меньшим количеством ЛП. Спектр МЛВ при одновременном применении клавулановой кислоты с другими ЛП отличается от спектра МЛВ амоксициллина и препарата амоксициллин+клавулановая кислота с другими ЛП, за исключением наличия МЛВ с ибупрофеном. В то же время не обнаружено МЛВ между ампициллином и ибупрофеном. Все НР (100%), которые развивались в результате МЛВ клавулановой кислоты с другими препаратами, были оценены как серьезные.

Не выявлено МЛВ антибиотиков и ЛП, используемых для симптоматической терапии при ВП, следующих групп: инотропные средства (допамин, эпинефрин, норэпинефрин), ингибитор ренина, нефракционированные гепарины, муколитические средства. Случаи развития НР в результате МЛВ антибактериальных ЛП

¹⁷ Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.03.2020 № 30-4/И2-2702 «Об алгоритме оказания медицинской помощи взрослому населению с внебольничными пневмониями».

Таблица 1. Перечень основных лекарственных препаратов, рекомендованных для терапии хронических заболеваний
Table 1. List of essential drugs recommended for chronic conditions

Заболевание	Группы лекарственных препаратов (лекарственные препараты)
Хроническая обструктивная болезнь легких ¹⁸	Бронходилатирующие средства: - селективные агонисты β_2 -адренорецепторов (сальбутамол, фенотерол; формотерол бромид, салметерол, индакатерол); - ингибиторы фосфодиэстераз (теофиллин). М-холиноблокаторы (аклидиния бромид, гликопиррония бромид, тиотропия бромид, умеклидиния бромид). Глюкоротикостероиды (беклометазона дипропионат, будесонид, флутиказон, циклесонид). Фосфодиэстеразы-4 ингибитор (рофлумиласт). Отхаркивающие муколитические средства (карбоцистеин, N-ацетилцистеин)
Хроническая сердечная недостаточность ¹⁹	β -адреноблокаторы (бисопролол, метапролол). Гипогликемическое средство (дапаглифлозин). Сердечные гликозиды (дигоксин). Диуретические средства (фуросемид, спиронолактон). Антиангинальные средства (ивабрадин). Вазодилатирующие средства (изосорбида динитрат)
Сахарный диабет ²⁰	Гипогликемические средства (инсулины, глибенкламид, глипизид, гликвидон, гликлазид, глимепирид, репаглинид, натеглинид, метформин, акарбоза)
Хроническая болезнь почек ²¹	Антигипертензивные средства: - ангиотензинпревращающего фермента ингибиторы (каптоприл, эналаприл, лизиноприл); - ингибиторы рецепторов ангиотензина II (лозартан, ирбесартан, кандесартан, валсартан); - ингибиторы ренина (алискирен). Статины (симвастатин, аторвастатин). Блокаторы «медленных» кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем, нифедипин, амлодипин, фелодипин, циннаризин)

с препаратами группы бронхолитиков описаны для сальбутамола и ипратропия бромида. Практически все анальгетики и НПВП (за исключением кетопрофена) взаимодействовали с антибиотиками с развитием НР, наибольшая вероятность возникновения МЛВ — с парацетамолом. При одновременном применении антибактериальных ЛП с блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов и ингибиторами протонной помпы МЛВ не выявлены только с фамотидином.

Развитие НР в результате МЛВ возможно также при одновременном применении антибиотиков и препаратов для терапии сопутствующих хронических заболеваний. Были отмечены МЛВ с препаратами, рекомендованными для лечения хронической обструктивной болезни легких, в частности при применении будесонида с линезолидом, флутиказона с азитромицином. При назначении антибактериальных ЛП с препаратами группы селективных β -адреноблокаторов, рекомендованных для лечения хронической сердечной недостаточности, наиболее часто были выявлены МЛВ с метапрололом, тогда как при применении бисопролола сообщалось только

о МЛВ с амоксициллинами и кларитромицином. В группе диуретических ЛП наиболее часто были отмечены МЛВ с антибиотиками при применении спиронолактона. Сердечный гликозид дигоксин, по данным спонтанных сообщений, взаимодействовал с ампициллином, азитромицином, кларитромицином, цефотаксимом. Среди гипогликемических средств максимальное количество взаимодействий было отмечено для метформина — с ампициллином, кларитромицином, левофлоксацином и моксифлоксацином, тогда как при применении глимепирида сообщалось только о МЛВ с левофлоксацином, инсулина — с линезолидом, глибенкламида — с азитромицином. Некоторые ЛП, рекомендованные для лечения хронической болезни почек, в частности антагонисты рецепторов ангиотензина II, не взаимодействовали с антибиотиками для терапии ВП, тогда как применение препарата из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента эналаприла сопровождалось МЛВ с азитромицином. Для препаратов группы статинов — симвастатина и аторвастатина (объединены в одну ячейку таблицы) — сообщалось о МЛВ

¹⁸ Хроническая обструктивная болезнь легких. Российское респираторное общество; 2016. https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf

¹⁹ Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020. https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_HSN.pdf

²⁰ Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации. 9-й выпуск (дополненный). М.; 2019.

²¹ Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации. Ассоциация нефрологов; 2021. https://www.rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf

Таблица 2. Межлекарственные взаимодействия при терапии нетяжелой внебольничной пневмонии (по данным спонтанных сообщений, поступивших в Vigibase)

Table 2. Drug-drug interactions in the treatment of mild community-acquired pneumonia (according to spontaneous reports submitted to Vigibase)

Лекарственные препараты для симптоматической и сопутствующей терапии	Антибактериальные лекарственные препараты									
	Амоксициллин, амоксициллин+клавулановая кислота	Клавулановая кислота	Ампициллин	Азитромицин	Кларитромицин	Левифлоксацин	Моксифлоксацин	Цефотаксим	Цефтриаксон	Линезолид
Амиодарон	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—
Амлодипин	+	—	—	+	+	—	—	—	—	—
Ацетисалициловая кислота	+	—	+	+	+	—	+	+	+	+
Бисопролол	+	—	—	—	+	—	—	—	—	—
Будесонид	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+
Верапамил	—	+	—	+	—	+	—	—	—	—
Гепарин	—	—	—	—	—	—	—	+	—	+
Глибенкламид	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—
Глимепирид	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—
Дигоксин	—	—	+	+	+	—	—	+	—	—
Дилтиазем	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—
Ипратропия бромид	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+
Ибупрофен	+	+	—	+	—	—	—	—	+	—
Инсулины	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+
Лизиноприл	+	—	—	+	—	—	—	—	—	+
Метапролол	+	—	—	+	+	+	+	—	—	+
Метформин	—	—	+	—	+	+	+	—	—	—
Омепразол	+	—	—	+	+	+	—	—	+	+
Парацетамол	+	—	+	+	+	+	+	+	+	+
Сальбутамол	—	—	+	+	+	+	+	—	—	+
Симвастатин, аторвастатин	+	—	—	+	+	+	+	—	+	+
Спиронолактон	—	—	+	+	—	—	—	+	—	—
Флутиказон	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—
Формотерол	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+
Фуросемид	+	—	+	—	+	+	+	+	+	+
Эналаприл	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—
Итого межлекарственных взаимодействий	10	2	7	17	11	9	7	6	6	13

Примечание: «+» — возможно неблагоприятное межлекарственное взаимодействие; «—» — межлекарственное взаимодействие не выявлено.

Note: + potential adverse drug-drug interactions; — no adverse drug-drug interactions were reported.

практически со всеми рассмотренными антибиотиками, за исключением ампициллина и цефотаксима. В группе блокаторов «медленных» кальциевых каналов наименьшее количество МЛВ выявлено при применении дилтиазема, он взаимодействовал только с азитромицином.

Наибольшее количество МЛВ рассматриваемых антибиотиков с ЛП сопутствующей терапии выявлено при применении азитромицина (взаимодействие с 17 из 22 ЛП), линезолида (13 ЛП), кларитромицина (11 ЛП), амоксициллина и препарата амоксициллин+клавулановая кислота (10 ЛП). Отметим, что к НР привело взаимодействие клавулановой кислоты только с 2 ЛП — верапамилом

и ибупрофеном, но в то же время сообщения о НР при одновременном применении верапамила и препарата амоксициллин+клавулановая кислота не поступали.

Таким образом, результаты анализа спонтанных сообщений, поступивших в базу данных Vigibase, свидетельствуют о том, что наиболее безопасными антибиотиками по критерию количества возможных МЛВ с ЛП для симптоматической терапии при ВП и препаратами для сопутствующей терапии основных хронических заболеваний являются препараты цефалоспоринового ряда цефотаксим и цефтриаксон.

Отдельно были проанализированы данные о МЛВ при назначении комбинированной АБТ (табл. 3).

Таблица 3. Нежелательные межлекарственные взаимодействия антибактериальных лекарственных препаратов, назначаемых в комбинированной антибиотикотерапии внебольничных пневмоний (по данным спонтанных сообщений, поступивших в Vigibase)

Table 3. Adverse drug interactions with antibacterial drugs used in combination antibiotic therapy for community-acquired pneumonia (according to spontaneous reports submitted to Vigibase)

Лекарственный препарат	Амоксициллин, амоксициллин+клавулановая кислота	Клавулановая кислота	Ампициллин	Азитромицин	Кларитромицин	Левифлоксацин	Моксифлоксацин	Цефотаксим	Цефтриаксон
Амоксициллин, амоксициллин+клавулановая кислота	X	+	X	—	+	—	—	X	X
Клавулановая кислота	+	X	—	—	+	+	—	X	X
Ампициллин	—	—	X	+	+	—	—	X	X
Азитромицин	—	—	+	X	X	X(+)	X	—	+
Кларитромицин	+	+	+	X	X	—	—	—	—
Левифлоксацин	—	+	—	X(+)	—	X	—	X(+)	X
Моксифлоксацин	—	—	—	—	—	—	X	X	X
Цефотаксим	X	X	X	—	—	X(+)	—	X	X
Цефтриаксон	X	X	X	+	—	—	X	X	X

Примечание: X — совместный прием не предусмотрен; «+» — возможно неблагоприятное межлекарственное взаимодействие, «—» — межлекарственные взаимодействия не выявлены; X(+) — совместный прием не предусмотрен, но межлекарственные взаимодействия зафиксированы.

Note: X—no combination treatment prescribed; + potential adverse drug-drug interactions; — no adverse drug-drug interactions reported; X(+)—no combination treatment prescribed, but adverse drug-drug interactions were reported.

По результатам проведенного анализа установлено, что НР в результате МЛВ чаще всего развивались при применении клавулановой кислоты в сочетании с кларитромицином, левофлоксацином, а также в комбинации с амоксициллином. Единственным антибактериальным препаратом, сообщения о нежелательных МЛВ при применении которого в составе комбинированной АБТ при ВП не поступали в базу данных Vigibase, является моксифлоксацин. Также отсутствовали сообщения о МЛВ при комбинированной АБТ на фоне применения цефотаксима при его назначении по утвержденным показаниям, однако его использование off-label при в сочетании с левофлоксацином привело к развитию НР. Кроме того, выявлены случаи МЛВ при off-label применении левофлоксацина одновременно с азитромицином.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты, полученные при анализе спонтанных сообщений, поступивших в базу данных Vigibase, свидетельствуют о возможности возникновения нежелательных МЛВ при применении ЛП, назначаемых в комплексной терапии нетяжелой ВП. Наиболее часто в базу данных Vigibase поступали сообщения о развитии НР в результате МЛВ с участием антибиотика азитромицина, наименьшее количество сообщений относилось к МЛВ с участием антибиотиков цефалоспоринового ряда цефотаксима и цефтриаксона.

Взаимное влияние ЛП, применяемых одновременно, следует учитывать при разработке клинических рекомендаций ведения пациентов (алгоритма выбора эмпирической АБТ). В соответствии с полученными данными антибактериальные ЛП могут быть назначены в любых терапевтических комбинациях с инотропными, антикоагулянтными и муколитическими средствами, поскольку МЛВ при этом не наблюдались. При применении антибиотиков в сочетании с препаратами группы анальгетиков и НПВП следует отдать предпочтение кетопрофену, так как МЛВ с его участием не зафиксированы, а из бронходилатирующих ЛП предпочтительно назначать фенотерол. При необходимости назначения терапии блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов и ингибиторами протонной помпы в сочетании с антибиотиками следует выбрать фамотидин, применение омепразола сопровождалось МЛВ с большинством рассмотренных антибактериальных ЛП. При выборе гипогликемической терапии предпочтительным является применение глимепирида. Пациентам, получающим инсулинотерапию на фоне АБТ, следует с осторожностью назначать линезолид. При необходимости назначения комбинированной АБТ следует учитывать возможность развития МЛВ между антибактериальными ЛП. По результатам проведенного исследования наиболее безопасными с точки зрения МЛВ с другими антибактериальными ЛП являются моксифлоксацин и цефотаксим.

Дальнейшее изучение причин и механизмов возникновения МЛВ позволит эффективно предотвращать развитие НР, а также совершенствовать существующие алгоритмы ведения пациентов путем выявления и включения рациональных комбинаций ЛП в схемы эмпирической АБТ при ВП.

Вклад авторов. *А. А. Таубэ* — концепция исследования, анализ спонтанных сообщений базы данных VigiBase, анализ и интерпретация полученных результатов, написание текста рукописи, работа с табличным материалом, ответственность за все аспекты работы; *М. В. Журавлева* — редактирование текста, ответственность за все аспекты выполнения работы; *Т. В. Александрова* — написание и редактирование текста рукописи, обобщение результатов исследования, формулировка выводов; *О. А. Демидова* — анализ научной и методической литературы, написание, редактирование и доработка текста рукописи, ответственность за все аспекты работы, связанные с достоверностью данных, интерпретация полученных результатов; *И. А. Мазеркина* — анализ научной и методической литературы, интерпретация результатов исследования, редактирование текста рукописи, критический пересмотр содержания статьи.

Authors' contributions. *Aleksandra A. Taube*—elaboration of the study idea, analysis of VigiBase spontaneous reports, analysis and interpretation of the obtained results, writing of the text, preparation of the tables, carrying responsibility for

all aspects of the study; *Marina V. Zhuravleva*—editing of the text, carrying responsibility for all aspects of the study; *Tatiana V. Alexandrova*—writing and editing of the text, summarising the study results, formulation of conclusions; *Olga A. Demidova*—analysis of scientific literature and guidelines, writing, editing and revision of the text, carrying responsibility for all aspects of the study related to the reliability of the data, interpretation of the obtained results; *Irina A. Mazerkina*—analysis of scientific literature and guidelines, interpretation of the study results, editing and revision of the text.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00005-21-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022000154-2).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00005-21-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121022000154-2).

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

1. Murdoch DR, Howie SRC. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(11):1191–210. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30310-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30310-4)
2. Зайцев АА. Внебольничная пневмония: эпидемиология, диагностика и антимикробная терапия. *Терапия*. 2018;(1):63–71. [Zaitsev AA. Community-acquired pneumonia: epidemiology, diagnosis and antimicrobial therapy. *Terapiya* = *Therapy*. 2018;(1):63–71 (In Russ.)]
3. Зырянов СК, Бутранова ОИ. Современные подходы к выбору антибиотика для терапии внебольничной пневмонии у различных категорий пациентов. *Качественная клиническая практика*. 2019;(1):97–113. [Zyryanov SK, Butranova OI. Modern approaches to the rational choice of antibiotic for treatment of community-acquired pneumonia in various categories of patients. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2019;(1):97–113 (In Russ.)]
4. Матвеев АВ, Крашенинников АЕ, Егорова ЕА, Коняева ЕИ. Ретроспективный анализ карт-извещений о нежелательных реакциях антибиотиков пенициллинового ряда с применением метода системы проблем, связанных с лекарственными препаратами. *Фармация и фармакология*. 2020;8(1):57–64. [Matveev AV, Krashennnikov AE, Egorova EA, Konyaeva EI. Retrospective analysis of adverse drug reaction reporting forms associated with penicillin family antibiotics (PCNE-DRP 9.0) based on drug-related approach. *Farmatsiya i farmakologiya* = *Pharmacy and Pharmacology*. 2020;8(1):57–64 (In Russ.)] <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2020-8-1-57-64>
5. Сиренко НВ, Алексеенко СИ, Цурикова ГП, Волкова МО. Паратонзиллярные абсцессы у детей. Клинико-микробиологические методы исследования. *Антибиотики и химиотерапия*. 2017;62(1–2):35–9. [Sirenko NV, Alekseenko SI, Tsurikova GP, Volkova MO. Paratonsillar abscess in children. Clinical and microbiological methods of investigation. *Antibiotiki i khimioterapiya* = *Antibiotics and Chemotherapy*. 2017;62(1–2):35–9 (In Russ.)]
6. Лукина МВ, Морозова ТЕ, Андрущишина ТБ, Чукина МА, Раменская ГВ, Шохин ИЕ. Расчет клиренса ванкомицина по данным математического моделирования и фармакокинетического исследования. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(1):72–7. [Lukina MV, Morozova TE, Andrushchishina TB, Chukina MA, Ramenskaya GV, Shokhin IE. Vancomycin clearance calculation according to the mathematical modeling and pharmacokinetic research. *Meditinskiy vestnik Severnogo Kavkaza* = *Medical News of the North Caucasus*. 2020;15(1):72–7 (In Russ.)] <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15016>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Таубэ Александра Альбертовна, канд. фарм. наук. *Aleksandra A. Taube*, Cand. Sci. (Pharm.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5594-4859>
Журавлева Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор. *Marina V. Zhuravleva*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>

Александрова Татьяна Владимировна, канд. мед. наук. *Tatiana V. Alexandrova*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3855-5899>

Демидова Ольга Александровна, канд. фарм. наук. *Olga A. Demidova*, Cand. Sci. (Pharm.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0123-3044>

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

Статья поступила 03.06.2021

После доработки 29.06.2021

Принята к печати 03.09.2021

Article was received 3 June 2021

Revised 29 June 2021

Accepted for publication 3 September 2021

Анализ нежелательных реакций у пожилых пациентов с использованием количественных методов выявления сигналов о безопасности

*К. Э. Затолочина¹, Е. А. Ушкалова¹, А. С. Казаков^{1,2}, С. К. Зырянов^{1,3}, В. А. Поливанов⁴

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов»,
ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Российская Федерация

² 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

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы»,
ул. Писцовая, д. 10, Москва, 127015, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Информационно-методический центр по экспертизе,
учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора,
Славянская пл., д. 4, стр. 1, Москва, 109012, Российская Федерация

Резюме. Увеличение рисков развития нежелательных реакций у пациентов пожилого и старческого возраста по сравнению с более молодыми — известная проблема фармакотерапии. Российская база данных фармаконадзора содержит значительное количество индивидуальных спонтанных сообщений о нежелательной реакции, касающихся пациентов 65 лет и старше. Рост репортирования о нежелательных реакциях делает затруднительным выявление сигналов о безопасности лекарственных средств исключительно на основе качественных подходов, что ведет к необходимости использования статистических методов выявления сигналов на основе диспропорциональности.

Цель работы: оценка возможности использования количественных методов выявления сигналов о безопасности и анализ рисков развития нежелательных реакций у пожилых пациентов по данным спонтанных сообщений, поступивших в отечественную базу данных. **Материалы и методы:** в исследование была включена информация, поступившая в базу спонтанных сообщений с января 2008 г. по июнь 2018 г. о пациентах в возрасте 65 лет и старше. Для выявления потенциальных статистических сигналов о безопасности использовалась методика, рекомендованная Европейским агентством по лекарственным средствам. Потенциальные статистические сигналы соответствовали следующим критериям: коэффициент отношения шансов репортирования (Reporting Odds Ratio, ROR) — нижняя граница 95% доверительного интервала >1 , число случаев ≥ 2 ; коэффициент пропорциональности репортирования (Proportional Reporting Ratio, PRR): $PRR \geq 2$, критерий χ^2 Пирсона ≥ 4 , число случаев ≥ 3 и нижняя граница 95% доверительного интервала ≥ 1 , число случаев ≥ 3 . **Результаты:** идентифицирован 2231 потенциальный статистический сигнал. Подавляющее большинство комбинаций подозреваемых лекарственных средств и нежелательных реакций оказалось связано с известными рисками применения лекарственных средств и не являлось новыми сигналами о безопасности для этих препаратов. Наибольшее число статистических сигналов идентифицировано для следующих фармакологических групп: антиагреганты, цефалоспорины, нестероидные противовоспалительные средства, фторхинолоны, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, метаболитические средства, антикоагулянты непрямого действия. **Выводы:** полученные результаты позволяют констатировать применимость и эффективность статистических методов, основанных на диспропорциональности отчетности, для анализа российской базы спонтанных сообщений с целью выявления статистических сигналов о безопасности.

Ключевые слова: фармаконадзор; спонтанное сообщение; сигнал; нежелательная реакция; пожилые пациенты; анализ диспропорциональности; коэффициент отношения шансов репортирования; коэффициент пропорциональности репортирования

Для цитирования: 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):144–153. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-3-144-153>

* Контактное лицо: Karina E. Zatolochina; w00100@yandex.ru

Analysis of Adverse Reactions in Elderly Patients Based on Quantitative Methods of Signal Detection

*K. E. Zatolochina¹, E. A. Ushkalova¹, A. S. Kazakov^{1,2}, S. K. Zyryanov^{1,3}, V. A. Polivanov⁴

¹ Peoples' Friendship University of Russia,
6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russian Federation

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

³ City Clinical Hospital No. 24 of the Moscow City Health Department,
10 Pistovaya St., Moscow 127015, Russian Federation

⁴ Information and Methodological Center for Expert Evaluation,
Recording and Analysis of Circulation of Medical Products,
4/1 Slavyanskaya Sq., Moscow 109012, Russian Federation

Abstract. A well-known problem in pharmacotherapy is an increased risk of adverse drug reactions (ADRs) in older as compared to younger patients. The Russian pharmacovigilance database includes a significant number of spontaneous reports of suspected ADRs in patients aged 65 and older. An increase in ADRs reporting makes it difficult to identify potential safety signals based on qualitative approaches only, which necessitates the use of statistical methods for signal detection based on disproportionality. **The aim of the study** was to assess the applicability of quantitative methods for signal detection and analysis of ADR risks in the elderly using the Russian spontaneous report database. **Materials and methods:** the study covered the reports on patients 65 years of age and older, which were submitted to the spontaneous report database from January 2008 until June 2018. The procedure recommended by the European Medicines Agency was used to identify potential statistical safety signals which were determined based on the following criteria: Reporting Odds Ratio, ROR—lower bound of the 95% confidence interval >1 , number of cases ≥ 2 ; Proportional Reporting Ratio, PRR ≥ 2 , Chi-square value $\chi^2 \geq 4$, number of cases ≥ 3 , lower bound of the 95% confidence interval >1 , number of cases ≥ 3 . **Results:** 2231 potential statistical signals were identified. Of these, the vast majority of combinations of suspected drugs and ADRs were associated with known drug risks, and were not new safety signals for these drugs. The largest proportion of statistical signals was attributed to the following pharmacological groups: antiplatelet agents, cephalosporins, non-steroidal anti-inflammatory drugs, fluoroquinolones, angiotensin-converting enzyme inhibitors, metabolic agents, and indirect anticoagulants. **Conclusion:** the results obtained indicate the applicability and effectiveness of statistical methods based on disproportionality of reporting for the analysis of the Russian spontaneous report database in order to identify potential drug safety issues.

Key words: pharmacovigilance; spontaneous report; signal; adverse drug reaction; elderly patients; disproportionality analysis; Reporting Odds Ratio; Proportional Reporting Ratio

For citation: Zatolochina 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):144–153. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-3-144-153>

*Corresponding author: Karina E. Zatolochina; w00100@yandex.ru

В связи со старением населения рациональная фармакотерапия лиц пожилого возраста приобрела в XXI веке значение одной из наиболее важных задач клинической фармакологии и практической медицины. Эффективность и безопасность применения лекарственных средств (ЛС) у пожилых может существенно отличаться от таковой у лиц молодого и среднего возраста, что объясняется возрастными изменениями фармакокинетики и фармакодинамики ЛС, высоким уровнем хронической коморбидности, одновременным приемом сопутствующих ЛС, что увеличивает риск лекарственных взаимодействий [1]. Пациенты пожилого возраста более уязвимы в отношении возникновения нежелательных реакций (НР) при применении ЛС, однако данные о безопасности фармакотерапии у пожилых крайне ограничены, так как эта категория пациентов на протяжении длительного времени исключалась из рандомизированных клинических исследований [2]. Кроме того, на этапе предрегистрационных рандомизированных контролируемых клинических исследований, как правило, не выявляются редкие серьезные НР ЛС, представляющие угрозу здоровью и жизни пациентов. Эту задачу позволяют решать фармако-эпидемиологические исследования, прежде всего анализ информации баз данных, содержащих сведения о НР.

Неотъемлемым компонентом практики фармаконадзора¹ является выявление и оценка сигналов по безопасности [3]. Ключевую роль в выявлении информации, предполагающей наличие новой потенциальной связи между воздействием лекарственного препарата (ЛП) и нежелательным явлением (НЯ), нового аспекта известной взаимосвязи или информации об изменении частоты развития уже известной НР, играет метод спонтанных сообщений. Наиболее крупная национальная база данных спонтанных сообщений Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA), в которую в настоящее время ежегодно поступает более 2 млн индивидуальных извещений, — FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)². Международные системы фармаконадзора, такие как программа мониторинга безопасности ЛС Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)³ и система фармаконадзора Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA), собирают и анализируют информацию о НР от национальных систем мониторинга⁴. Результаты анализа информации баз данных спонтанной отчетности дают основу для принятия мер по минимизации рисков или решения о дополнительном изучении и проведения пострегистрационного исследования безопасности ЛС.

¹ Guideline on good pharmacovigilance practices. EMA; 2021. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c#section1

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об Утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

² FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Public Dashboard. <https://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/surveillance/adversedrugs/ucm070093.htm>

³ VigiBase: signalling harm and pointing to safer use. <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/vigibase-signalling-harm-and-pointing-to-safer-use>

⁴ EudraVigilance. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance>

С увеличением объема поступающих сведений и наличием в базе данных десяти и более тысяч сообщений классический способ выявления сигнала — экспертная оценка комбинации подозреваемого ЛС и произошедшего клинического события (подозреваемой НР) в каждом индивидуальном сообщении (качественный метод выявления) — оказывается крайне затруднительным. В связи с этим многие зарубежные регуляторные органы в настоящее время используют количественные статистические методы выявления сигналов и алгоритмы интеллектуального анализа данных (DataMining) для периодической обработки поступающих сведений и поиска возможных неизвестных ассоциаций, связанных с воздействием ЛС⁵. Такие подходы основаны на идентификации диспропорции количества сообщений в базе данных о предполагаемой подозреваемой НР при применении ЛС по сравнению с сообщениями о других ЛС (disproportionality methods). Каждое сообщение, отобранное в качестве потенциального сигнала после скрининга диспропорциональности, изучают с клинической точки зрения для интерпретации и принятия решения о необходимости дальнейших действий [4].

Количественные статистические методы выявления сигнала делят на частотные и байесовские [5–8], преимущественное использование тех или иных методов для выявления сигналов по информации баз данных спонтанной отчетности регуляторных органов представлено в таблице 1.

Несмотря на то что за рубежом проведено значительное число исследований, посвященных сравнению характеристик различных алгоритмов выявления сигналов с точки зрения чувствительности, специфичности, точности и раннего выявления проблем безопасности, единого стандарта методологии пока не существует.

В России до настоящего времени идентификация и выявление сигналов о безопасности

проводились исключительно на основе качественных подходов. В большей степени это было связано с малым объемом российской базы данных спонтанных сообщений. Однако рост репортирования, особенно в последние годы, ведет к необходимости изучения и внедрения количественных скрининговых методов выявления сигналов в нашей стране.

Поскольку увеличение риска развития НР у пациентов пожилого возраста по сравнению с молодыми не зависит от принадлежности ЛП к фармакологической группе, для апробации метода количественного выявления сигнала мы провели субгрупповой анализ спонтанных сообщений российской базы данных.

Цель работы — оценка возможности использования количественных методов выявления сигналов о безопасности и анализ рисков развития нежелательных реакций у пожилых пациентов по данным спонтанных сообщений, поступивших в отечественную базу данных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ информации, поступившей в федеральную базу данных спонтанных сообщений о НР «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора за период с января 2008 г. по июнь 2018 г. Критерием включения в исследование был возраст пациента ≥ 65 лет. Дубликаты и невалидные сообщения идентифицированы и исключены из анализа. Неблагоприятные события были закодированы в соответствии с терминологией, содержащейся в терминологическом словаре нежелательных реакций ВОЗ — WHOART (WHO Adverse Reaction Terminology). Использование для исследования данных, закодированных на основании использовавшегося ранее терминологического словаря (WHOART) обусловлено тем, что терминология медицинского словаря для регуляторной деятельности MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory

Таблица 1. Методы количественного выявления сигналов в базах данных спонтанной отчетности

Table 1. Quantitative methods for signal detection in spontaneous report databases

Методы	Используемый алгоритм	Регуляторное агентство: название базы данных*
Частотные	ROR (Reporting Odds Ratio)	Lareb (Нидерланды). Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (Япония)
	PRR (Proportional Reporting Ratio)	European Medicines Agency (Европейский союз): EudraVigilance. Agenzia Italiana del Farmaco (Италия)
Байесовские	MGPS (Multi-item Gamma Poisson Shrinker)	Food and Drug Administration (США): FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)
	BCPN (Bayesian Confidence Propagation Neural network)	Uppsala Monitoring Centre (Всемирная организация здравоохранения): Vigibase

*При наличии.

*If available.

⁵ Screening for adverse reactions in EudraVigilance. EMA/849944/2016. EMA; 2016.

Activities) была внедрена в российскую базу фармаконадзора только в 2019 г.

Мы извлекли из базы данных информацию обо всех парах ЛС–НР для пациентов пожилого возраста и провели стандартный расчет показателей, рекомендованный ЕМА⁶: коэффициент отношения шансов репортирования ROR (Reporting Odds Ratio) и коэффициент пропорциональности репортирования PRR (Proportional Reporting Ratio), которые показывают относительное увеличение доли отдельных случаев конкретного НЯ для конкретного ЛС ко всем другим случаям НЯ и ЛС в базе данных [5–8].

Показатели ROR и PRR были рассчитаны с 95% доверительными интервалами (95% CI) с помощью следующих уравнений:

$$ROR = \frac{a/c}{b/d}, \quad (1)$$

$$95\% \text{ CI} = e^{\ln(ROR) \pm 1,96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}, \quad (2)$$

$$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}, \quad (3)$$

$$95\% \text{ CI} = e^{\ln(PRR) \pm 1,96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}, \quad (4)$$

где a , b , c и d были определены в таблице сопряженности 2×2 следующим образом: « a » — число случаев возникновения интересующего НЯ, которые произошли после использования интересующего подозреваемого ЛС, « b » — число случаев возникновения других НЯ, которые произошли после использования интересующего подозреваемого ЛС, « c » — число случаев возникновения интересующего НЯ, которые произошли после использования всех других ЛП, « d » — число случаев возникновения других НЯ, которые произошли после использования всех других ЛП.

Также для показателя PRR рассчитаны значения критерия χ^2 Пирсона и χ^2 с поправкой Йетса (в случаях, когда одна из переменных составляла меньше 10). При этом a , b , c и d были определены не как количество сообщений, а как число сочетаний НЯ и ЛП (пары «ЛП–НЯ»).

Потенциальные статистические сигналы о безопасности устанавливали на основании следующих критериев⁷:

- 1) по показателю ROR: нижняя граница 95% CI >1 , число случаев ≥ 2 ;
- 2) по показателю PRR:
 - $PRR \geq 2$, $\chi^2 \geq 4$, число случаев ≥ 3 ;
 - нижняя граница 95% CI ≥ 1 , число случаев ≥ 3 .

Показатели были рассчитаны для всех комбинаций подозреваемых ЛС и НР. Статистические

сигналы были отобраны при соответствии одновременно всем критериям, представленным выше. Особое внимание уделено комбинациям с наибольшим числом случаев, в особенности когда было зарегистрировано 50 и более случаев.

Статистический анализ проводили с использованием Microsoft Excel version 2013 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA), JMP 11.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Выявленный статистический сигнал показывает исключительно статистическую диспропорциональность отчетности для конкретной пары «ЛС–НЯ», поэтому на этапе статистического скрининга невозможно однозначно констатировать, относится ли данное неблагоприятное событие к НЯ или НР. При дальнейшем анализе неблагоприятные события могут оказаться как известными или возможными проявлениями НР, так и событиями, не связанными с применением ЛП. В описании исследования мы преимущественно использовали термин «нежелательная реакция», поскольку предполагали выявление значительного количества уже известных закономерностей, в том числе указанных в инструкциях по медицинскому применению ЛП. Однако в случаях, где неблагоприятное событие могло оказаться не связанным с применением ЛП или, напротив, в дальнейшем стать сигналом о новом идентифицированном риске, был использован термин «нежелательное явление».

РЕЗУЛЬТАТЫ

В базе данных было обнаружено 25 005 сообщений, касающихся пациентов пожилого возраста. Количество индивидуальных подозреваемых ЛС составило 1250, а НР — 1804. В общей сложности число комбинаций подозреваемых ЛС и НР (пары «ЛС–НР») составило 50 951. Из них число комбинаций (пар), где число случаев развития НР было 3 и более, в совокупности насчитывало 28 353 (55,6%), а число индивидуальных комбинаций («определенное ЛС — определенная НР») — 3799.

В целом был идентифицирован 2231 потенциальный статистический сигнал, соответствующий одновременно всем минимальным критериям. Подавляющее большинство комбинаций подозреваемых ЛС и НР оказалось связано с известными рисками ЛС, и не являлось новыми сигналами о безопасности для этих препаратов. С формальной точки зрения такие статистические сигналы не соответствуют определению «сигнал», то есть информации, которая предполагает наличие

⁶ EudraVigilance expert working group (EV-EWG). Guideline on the use of statistical signal detection methods in the EudraVigilance data analysis system. EMEA/106464/2006 rev. 1. EMA; 2008.

Screening for adverse reactions in EudraVigilance. EMA/849944/2016. EMA; 2016.

⁷ Там же.

новой потенциальной причинно-следственной связи [4]. Подобные «старые» сигналы после их изучения и оценки в большинстве случаев не относят к важным идентифицированным и важным потенциальным рискам, и, как правило, они не влияют на отношение ожидаемой пользы к возможному риску применения ЛП, однако в некоторых случаях их выявление позволяет обнаружить новые аспекты известной взаимосвязи между воздействием ЛП и неблагоприятным последствием.

Наибольшее число статистических сигналов идентифицировано для препаратов из следующих фармакологических групп: антиагреганты — 151, цефалоспорины — 77, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) — 58, фторхинолоны — 57, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) — 52, метаболические средства — 51, антикоагулянты непрямого действия — 50. Наибольшее число сигналов для индивидуального ЛС составило 69 (тикагрелор).

ЛС, для каждого из которых идентифицировано 15 и более статистических сигналов, представлены в таблице 2.

В таблице 3 представлены 27 комбинаций (в порядке убывания частоты) подозреваемых ЛС

и НР, для которых зарегистрировано ≥ 50 случаев у пожилых пациентов и идентифицирован статистический сигнал о безопасности. Из них 19 сигналов было отнесено к известным (предвиденным) НР, 4 — к НЯ, связанным с заболеванием (тикагрелор — 2, метформин — 1, глимепирид — 1), и 4 сигнала требовали дальнейшей оценки (инсулин гларгин — 1, инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный] — 1, инсулин-изофан [человеческий генно-инженерный] — 1, тикагрелор — 1). Таким образом, при выявлении исключительно количественных статистических закономерностей подавляющее большинство комбинаций подозреваемых ЛП и НР оказалось связано с известными рисками ЛП и не являлось новыми сигналами о безопасности для этих препаратов.

Наиболее частой комбинацией «ЛС–НР» была «тикагрелор–кровоподтек» — 404 случая (ROR: 43,30, 95% CI: 36,16–51,85; PRR: 37,38, 95% CI: 31,49–44,38, χ^2 : 4460,01). Другими НЯ и НР, связанными с приемом тикагрелора, были одышка — 330 случаев (ROR: 8,59, 95% CI: 7,49–9,84; PRR: 7,72, 95% CI: 6,81–8,75, χ^2 : 1346,34), боль в груди (111 случаев), носовое кровотечение (93 случая), кровотечение неуточненное (81 случай), инфаркт миокарда (79 случаев) и окклюзия стента (54 случая).

Таблица 2. Лекарственные средства с наибольшим количеством идентифицированных статистических сигналов о безопасности

Table 2. Drugs with the highest numbers of identified safety signals

Лекарственное средство	Количество сигналов, ед.
Тикагрелор	69
Варфарин	50
Клопидогрел	39
Цефтриаксон	38
Дабигатрана этексилат	35
Дапаглифлозин	32
Инсулин гларгин	30
Ривароксабан	28
Ципрофлоксацин	27
Будесонид+формотерол	26
Ацетилсалициловая кислота	24
Метформин	24
Розувастатин	20
Леводопа+карбидопа	19
Натрия хлорид	19
Цефотаксим	19
Золедроновая кислота	17
Инсулин-изофан [человеческий генно-инженерный]	17
Лерканидипин	17
Салметерол+флутиказон	17
Гликлазид	16
Мельдоний	16
Йопромид	15
Лидокаин	15
Метотрексат	15
Эналаприл	15

Таблица 3. Комбинации подозреваемых лекарственных средств и нежелательных реакций (или нежелательных явлений), для которых зарегистрировано 50 и более случаев у пациентов ≥ 65 лет
Table 3. Combinations of suspected drugs and adverse reactions (or adverse events) with 50 or more cases reported in patients aged ≥ 65

Лекарственное средство	Нежелательная реакция	a	b	c	d	ROR (-)	ROR	ROR (+)	PRR (-)	PRR	PRR (+)	χ^2
Тикагелор	Кровопоптек (синяк)	404	2482	180	47885	36,16	43,30	51,85	31,49	37,38	44,38	4460,01
Тикагелор	Одышка	330	2556	712	47353	7,49	8,59	9,84	6,81	7,72	8,75	1346,34
Эналаприл	Сухой кашель	178	480	468	49825	32,50	39,48	47,96	24,91	29,07	33,93	3540,19
Инсулин гларгин	Гипергликемия	145	546	488	49772	22,09	27,09	33,20	18,24	21,61	25,60	2225,13
Цефтриаксон	Крапивница	136	1241	1606	47968	2,72	3,27	3,93	2,58	3,05	3,60	178,72
Цефтриаксон	Антибиотик-ассоциированная диарея	114	1263	244	49330	14,51	18,25	22,95	13,56	16,82	20,87	1164,32
Тикагелор	Боль в груди	111	2775	115	47950	12,81	16,68	21,71	12,42	16,08	20,81	802,07
Лизиноприл	Сухой кашель	107	214	539	50091	36,29	46,47	59,49	26,26	31,31	37,34	2653,30
Метформин	Тошнота	107	837	1495	48512	3,37	4,15	5,11	3,15	3,79	4,56	211,88
Клопидогрел	Кровопоптек (синяк)	100	980	484	49387	8,32	10,41	13,03	7,76	9,54	11,73	640,98
Тикагелор	Носовое кровотечение	93	2793	152	47913	8,09	10,50	13,62	7,89	10,19	13,15	480,52
Инсулин-изофан [человеческий генно-инженерный]	Гипергликемия	81	428	552	49890	13,30	17,10	22,00	11,71	14,54	18,05	901,96
Тикагелор	Кровотечение	81	2805	173	47892	6,12	7,99	10,44	6,01	7,80	10,13	328,57
Тикагелор	Инфаркт миокарда	79	2807	94	47971	10,62	14,36	19,42	10,40	14,00	18,83	519,80
Метформин	Гипергликемия	67	877	566	49441	5,14	6,67	8,67	4,91	6,27	8,01	268,74
Натрия хлорид	Озноб	67	285	417	50182	21,32	28,29	37,55	18,25	23,10	29,24	1231,98
Инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный]	Гипергликемия	64	305	569	50013	13,91	18,44	24,45	12,16	15,42	19,55	785,44
Эналаприл	Отек ангионевротический	61	597	828	49465	4,65	6,10	8,01	4,39	5,63	7,22	220,22
Изосорбид динитрат	Головная боль	60	55	966	49870	38,85	56,32	81,65	22,80	27,46	33,06	1469,73
Цефтриаксон	Шок анафилактический	60	1317	353	49221	4,81	6,35	8,40	4,68	6,12	8,00	221,42
Ципрофлоксацин	Антибиотик-ассоциированная диарея	56	589	302	50004	11,70	15,74	21,18	10,99	14,46	19,03	596,18
Метформин	Рвота	55	889	765	49242	3,01	3,98	5,28	2,92	3,81	4,97	108,01
Ципрофлоксацин	Крапивница	55	590	1687	48619	2,03	2,69	3,56	1,97	2,54	3,29	51,62
Тикагелор	Окклюзия стента	54	2832	8	48057	54,46	114,54	240,91	53,55	112,42	235,99	770,36
Варфарин	Макрогематурия	53	785	42	50071	53,36	80,49	121,41	50,63	75,46	112,48	1724,88
Цефтриаксон	Колит псевдомембранозный	51	1326	76	49498	17,49	25,05	35,87	17,01	24,16	34,31	679,24
Глимепирид	Гипергликемия	50	225	583	50093	13,90	19,09	26,22	12,14	15,80	20,57	646,64

Примечание. a — число случаев развития интересующей нежелательной реакции (НР) или нежелательного явления (НЯ), которые произошли после применения интересующего подозреваемого лекарственного средства (ЛС); b — число случаев других НР или НЯ, которые произошли после применения интересующего подозреваемого ЛС; c — число случаев интересующих НР или НЯ, которые произошли после применения всех других ЛС; d — число случаев других НР или НЯ, которые произошли после применения всех других ЛС; PRR — коэффициент пропорциональности репортирования; ROR (-) — нижняя граница 95% CI; χ^2 — значения критерия χ^2 Пирсона.

Note. a—number of suspected adverse drug reactions (ADRs) or adverse events (AEs) following the use of the suspected drug; b—number of all other ADRs or AEs after using the suspected drug; c—number of suspected ADRs or AEs after using all other drugs; d—number of all other ADRs or AEs after using all other drugs; ROR—Reporting Odds Ratio; PRR—Proportional Reporting Ratio; ROR (-)—lower bound of 95% confidence interval (CI), ROR (+)—upper bound of 95% CI, PRR (-)—lower bound of 95% CI, PRR (+)—upper bound of 95% CI; χ^2 —Ch-square value.

При применении ЛС из группы ингибиторов АПФ часто отмечали сухой кашель: эналаприл — 178 случаев (ROR 39,48, 95% CI: 32,50–47,96; PRR: 29,07, 95% CI: 24,91–33,93, χ^2 : 3540,19), лизинаприл — 107 (ROR 46,47, 95% CI: 36,29–59,49; PRR: 31,31, 95% CI: 26,26–37,34, χ^2 : 2653,30).

Среди наиболее встречаемых комбинаций выявлены две, касающиеся развития антибиотик-ассоциированной диареи, и одна — псевдомембранозного колита: «цефтриаксон—антибиотик-ассоциированная диарея» — 114 случаев (ROR: 18,25, 95% CI: 14,51–22,95; PRR: 16,82, 95% CI: 13,56–20,87, χ^2 : 1164,32), «ципрофлоксацин—антибиотик-ассоциированная диарея» — 56 случаев (ROR: 15,74, 95% CI: 11,70–21,18; PRR: 14,46, 95% CI: 10,99–19,03, χ^2 : 596,18) и «цефтриаксон—колит псевдомембранозный» — 51 случай (ROR: 25,05, 95% CI: 17,49–35,87; PRR: 24,16, 95% CI: 17,01–34,31, χ^2 : 679,24).

Обнаружено значительное количество комбинаций, связанных с реакциями гиперчувствительности при применении метамизола натрия, а также препаратов, его содержащих: «метамизол натрия—анафилактический шок» — 21 случай (ROR: 13,76, 95% CI: 8,68–21,82; PRR: 12,52, 95% CI: 8,24–19,03, χ^2 : 213,10), «метамизол натрия—ангионевротический отек» — 11 случаев (ROR: 3,03, 95% CI: 1,65–5,58; PRR: 2,93, 95% CI: 1,64–5,23, χ^2 : 14,05), «метамизол натрия—крапивница» — 25 случаев (ROR: 3,72, 95% CI: 2,44–5,65; PRR: 3,40, 95% CI: 2,35–4,94, χ^2 : 43,32). При этом идентифицировано только два статистических сигнала о НР, связанных с парацетамолом: крапивница — 4 случая (ROR: 3,43, 95% CI: 1,21–9,69; PRR: 3,17, 95% CI: 1,25–8,00, χ^2 : 4,09), кожная сыпь — 4 случая (ROR: 7,53, 95% CI: 2,66–21,29; PRR: 6,82, 95% CI: 2,70–17,25, χ^2 : 14,63).

Выявлены статистические сигналы о серьезных НР и НЯ, связанных с off-label применением препаратов, не рекомендованных или не имеющих доказанной эффективности у пациентов пожилого возраста. Так, обнаружена информация о развитии анафилактического шока (7 случаев, ROR: 4,99, 95% CI: 2,33–10,69; PRR 4,84, 95% CI: 2,32–10,06, χ^2 : 17,47) и ангионевротического отека (4 случая, ROR: 4,52, 95% CI: 1,63–12,54; PRR: 4,26, 95% CI: 1,66–10,96, χ^2 : 7,07) при применении депротенинизированного гемодеривата крови телят, а также нейротоксичности (9 случаев, ROR: 308,27, 95% CI: 139,50–681,21; PRR: 257,06, 95% CI: 129,31–510,99, χ^2 : 1609,18) при применении комбинированного препарата мяты перечной, фенобарбитала, хмеля и этилбромизовалерианата. Данные случаи требуют более детального рассмотрения, их анализ с помощью качественных методов в настоящей статье не приводится.

Значительное число идентифицированных нами «старых» сигналов, связанных с применением ЛП из разных фармакологических групп,

показывает эффективность количественных подходов в выявлении сигналов при анализе данных российской базы спонтанных сообщений. Для каждого выявленного сигнала, основанного на диспропорциональности отчетности, необходимо проводить анализ, в том числе с клинической точки зрения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Принципом отбора статистических сигналов явилось соответствие одновременно всем трем минимальным критериям — как по показателю ROR, так и по показателю PRR. Таким образом, критическим условием было наличие не менее 3 пар комбинаций «ЛС—НР» на каждую комбинацию (критерии по показателю PRR). По всей видимости, в случае идентификации и отбора сигналов только по показателю ROR, где одно из условий — наличие минимум 2 пар комбинаций «ЛС—НР», количество сигналов могло оказаться большим.

Количество идентифицированных сигналов было наибольшим для антиагрегантов и антикоагулянтов (тикагрелор, варфарин, клопидогрел). Наиболее часто встречающимися комбинациями «ЛС—НР» у пожилых пациентов были комбинации «тикагрелор—кровоподтек», «тикагрелор—одышка» и «эналаприл—сухой кашель». Все выявленные НР были отнесены к предвиденным (включенным в инструкцию по медицинскому применению ЛП), известным фактором риска развития которых является пожилой возраст пациентов.

Особая уязвимость пожилых больных в отношении развития антибиотик-ассоциированной диареи также известна. В исследовании EIP было показано более чем 13-кратное увеличение заболеваемости *Clostridium difficile*-ассоциированной диареей у пожилых людей по сравнению с более молодыми [9]. Противомикробными препаратами, при применении которых риск возникновения антибиотик-ассоциированной диареи наибольший, являются клиндамицин, цефалоспорины и фторхинолоны, в меньшей степени — макролиды и сульфаниламиды. Результаты нашего исследования также подтвердили высокие риски развития антибиотик-ассоциированной диареи на фоне терапии цефтриаксоном и ципрофлоксацином.

Значительную долю среди включенных в анализ сообщений составили случаи неэффективности ЛС различных фармакологических групп, что требует дальнейшего анализа с точки зрения рациональности их применения. Некоторые сигналы позволяют предположить несоответствие требованиям, предъявляемым к качеству ЛС. В частности, озноб и повышение температуры при использовании натрия хлорида в качестве растворителя могут быть связаны с его микробной контаминацией.

Озабоченность вызывает назначение пожилым пациентам ЛП с недоказанной клинической эффективностью или потенциально не рекомендованных для лиц пожилого возраста, например депротенинизированного гемодеривата крови телят, комбинированного препарата мяты перечной, фенobarбитала, хмеля и этилбромизовалерианата, которые по данным нашего исследования ассоциировались с такими серьезными НР, как анафилактический шок, ангионевротический отек и нейротоксичность.

Полученные результаты свидетельствуют о частом назначении метамизола натрия в качестве анальгетического средства пациентам пожилого возраста. Метамизол натрия, не разрешенный или ограниченный к применению более чем в 100 странах мира в связи с проблемами безопасности (агранулоцитоз, анафилактический шок), продолжает оставаться в Российской Федерации наиболее популярным анальгетиком. В нашем исследовании не выявлено сигнала о развитии агранулоцитоза, что может объясняться особенностями методологии, однако применение метамизола натрия было ассоциировано с развитием анафилактического шока, ангионевротического отека, крапивницы, падением артериального давления. При этом число спонтанных сообщений о НР при применении парацетамола, рассматриваемого в качестве препарата выбора во всех международных рекомендациях, особенно в «пограничных» возрастных группах (дети, пожилые), было значительно меньшим, а выявленные сигналы по безопасности парацетамола включали в себя только кожную сыпь и крапивницу. Поэтому целесообразно проводить образовательную работу с врачами и пациентами по выбору анальгетика лицам пожилого возраста. Следует также объяснять пациентам пожилого возраста и их опекунам недопустимость превышения терапевтической дозы анальгетиков (которая была превышена по данным нескольких сообщений), так как в этом случае и парацетамол теряет свои преимущества с точки зрения безопасности перед другими анальгетиками и НПВС. Применение парацетамола в токсических дозах чревато серьезными угрожающими жизни осложнениями со стороны печени, включая фульминантный гепатит, а также развитием серьезных НР со стороны почек, сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта [10, 11]. Прием парацетамола в дозах выше 2 г/сут, особенно на протяжении длительного времени, по данным фармакоэпидемиологических исследований, ассоциируется со значительным (до 3,6 раз) повышением риска желудочно-кишечных кровотечений, прежде всего у лиц пожилого возраста [12, 13], развитием острого интерстициального нефрита, нефротического синдрома и острой почечной недостаточности у 1–2% пациентов [14, 15], повышением

артериального давления и другими осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы [16, 17], в том числе повышением на 40% риска развития застойной сердечной недостаточности [18].

Врачам следует тщательно взвешивать отношение ожидаемой пользы к возможному риску при назначении пациентам пожилого возраста не только препаратов системного действия, но и лекарственных форм для местного применения, в частности, офтальмологических, применение которых, по данным нашего исследования, было ассоциировано с такими НР, как отек и зуд век, слезотечение, боль в глазах, светобоязнь и др., что может отрицательно сказаться на четкости зрения. Нарушения зрения, в свою очередь, могут иметь крайне негативные последствия для лиц пожилого и особенно старческого возраста как с точки зрения качества жизни, развития депрессивных расстройств, снижения социальной активности [19], так и повышенного риска переломов [20, 21] и нарушения когнитивных функций [22].

В ходе анализа идентифицированных сигналов было установлено, что большинство из рассматриваемых статистических сигналов (для которых зарегистрировано более 50 случаев у пожилых пациентов) представляли собой предвиденные НР, описанные в инструкциях по медицинскому применению ЛП. В цели нашего исследования не входил анализ данных в отношении возможного увеличения частоты развития предвиденных НР, однако необходимо отметить, что сигнальная информация, касающаяся предвиденных НР, также может требовать дальнейшего рассмотрения.

Было выявлено, что в ряде случаев в сигнальную информацию могут попасть НЯ, связанные с основным или сопутствующими заболеваниями, при которых применялись подозреваемые препараты (пары «тикагрелор—инфаркт миокарда», «метформин—гипергликемия», «тикагрелор—окклюзия стента», «глимепирид—гипергликемия»). По нашему мнению, однозначно исключать подобные случаи из категории сигналов нецелесообразно, они требуют дополнительного анализа и оценки, поскольку могут свидетельствовать о неэффективности или снижении терапевтического эффекта ЛП.

Среди рассматриваемых сигналов 4 были отнесены к категории требующих дальнейшего анализа и оценки. Так, сигналы о развитии гипергликемии на фоне терапии препаратами инсулина (3 сигнала) можно рассматривать как проявление недостаточной эффективности ЛП. В свою очередь, для определения причин неэффективности данных препаратов, в том числе с учетом их групповой принадлежности (биологические лекарственные препараты), необходим детальный качественный анализ всех имеющихся индивидуальных случаев. Боль в груди на фоне терапии тикагрелором, согласно информации в инструкции

по медицинскому применению ЛП, разрешенных к применению в Российской Федерации, не относят к НР, связанным с применением препарата. Вместе с тем, данная НР по информации зарубежных источников является предвиденной⁸.

Несмотря на то что в последние годы для анализа баз данных используют различные аналитические методы, такие как ассоциативный анализ, логистическая регрессионная модель [23, 24], в настоящем исследовании мы использовали показатели ROR и PRR. Данные показатели позволяют проводить всестороннюю оценку рисков для всех возможных комбинаций «ЛС–НР», просты для расчета и интерпретации результатов исследования.

Проведение внутригруппового статистического анализа диспропорциональности повышает возможность обнаружения сигналов в гериатрической популяции. Вместе с тем в качестве дополнительных критериев для выявления сигналов в этой популяции используют относительные показатели, отражающие соотношение между subgroupовыми значениями ROR и всеми остальными значениями ROR⁹. В нашем исследовании мы не ставили задачи проведения подобного анализа, однако очевидно, что такое исследование необходимо и будет способствовать выявлению возможных рисков для гериатрических пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на ограничения метода спонтанных сообщений (отсутствие данных о количестве пациентов, которые получили интересующие препараты, недорепортирование, отсутствующие данные и др.), полученные нами результаты позволяют констатировать применимость и эффективность статистических методов, основанных на диспропорциональности отчетности, для анализа информации российской базы спонтанных сообщений с целью скринингового выявления статистических сигналов о безопасности. Использование подобных подходов позволит при необходимости в более короткие сроки вырабатывать своевременные административные меры, направленные на повышение эффективности и безопасности ЛП, в том числе у пожилых пациентов.

Проведенное исследование позволило идентифицировать 2231 потенциальный статистический

сигнал о безопасности применения ЛС у пожилых пациентов. Подавляющее большинство выявленных статистических сигналов касалось известных рисков ЛС («старые» сигналы). Большинство статистических сигналов выявлено для препаратов из фармакологических групп, наиболее широко применяемых в данной возрастной группе: антиагрегантов, антикоагулянтов непрямого действия, НПВС, ингибиторов АПФ, метаболитических средств и антибиотиков (цефалоспорины, фторхинолоны). Полученные результаты являются основанием для дальнейшего анализа выявленных проблем, а также могут быть использованы при разработке рекомендаций, направленных на минимизацию рисков, связанных с фармакотерапией у пожилых пациентов.

Вклад авторов. К. Э. Затолочина — разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация результатов, обработка результатов, написание и редактирование текста статьи; Е. А. Ушкалова — разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи, утверждение окончательной версии статьи; А. С. Казаков — поиск и анализ данных литературы, обработка результатов, работа с графическими материалами; С. К. Зырянов — разработка концепции и дизайна исследования, утверждение окончательной версии статьи; В. А. Поливанов — работа с базой данных спонтанных сообщений, анализ и интерпретация результатов.

Authors' contributions. Karina E. Zatolochina—elaboration of the concept and design of the study, analysis and interpretation of the results, processing of the results, writing and editing of the text; Elena A. Ushkalova—elaboration of the concept and design of the study, writing the text, approval of the final version of the paper; Alexander S. Kazakov—search for and analysis of literature data, processing of the results, preparation of the graphic materials; Sergey K. Zyryanov—elaboration of the concept and design of the study, approval of the final version of the paper; Vitaliy A. Polivanov—analysis of the spontaneous report database, analysis and interpretation of the results.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

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

Conflict of interest. Sergey K. Zyryanov is 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

1. Pham CB, Dickman RL. Minimizing adverse drug events in older patients. *Am Fam Physician*. 2007;76(12):1837–44. PMID: 18217523
2. Ушкалова ЕА, Ткачева ОН, Рунихина НК, Чухарева НА, Бевз АЮ. Особенности фармакотерапии у пожилых пациентов. Введение в проблему. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(1):94–100. [Ushkalova EA, Tkacheva ON, Runikhina NK, Chukhareva NA, Bevz AYU. Features of pharmacotherapy in the elderly patients. Introduction to the problem. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(1):94–100 (In Russ.)] <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-1-94-100>
3. Лепяхин ВК, Романов БК, Торопова ИА. Анализ сообщений о нежелательных реакциях на лекарственные

⁸ Ticagrelor. <https://www.drugs.com/monograph/ticagrelor.html>

⁹ Screening for adverse reactions in EudraVigilance. EMA/849944/2016. EMA; 2016.

- средства. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2012;(1):22–5. [Lepakhin VK, Romanov BK, Toropova IA. The analysis of reports on adverse drug reactions. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2012;(1):22–5 (In Russ.)]
4. Журавлева ЕО, Вельц НЮ, Кутехова ГВ, Дармоусткова МА, Аляутдин РН. Сигнал как инструмент системы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2018;6(2):61–7. [Zhuravleva EO, Velts NYu, Kutekhova GV, Darmostukova MA, Alyautdin RN. Signal as a tool of the pharmacovigilance. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii* = *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2018;6(2):61–7 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-2-61-67>
 5. Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2001;10(6):483–6. <https://doi.org/10.1002/pds.677>
 6. Bate A, Lindquist M, Edwards IR, Olsson S, Orre R, Lansner A, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;54(4):315–21. <https://doi.org/10.1007/s002280050466>
 7. Duggirala HJ, Tonning JM, Smith E, Bright RA, Baker JD, Ball R, et al. Use of data mining at the Food and Drug Administration. *J Am Med Inform Assoc*. 2016;23(2):428–34. <https://doi.org/10.1093/jamia/ocv063>
 8. Lindquist M, Stahl M, Bate A, Edwards IR, Meyboom RHB. A retrospective evaluation of a data mining approach to aid finding new adverse drug reaction signals in the WHO international database. *Drug Saf*. 2000;23(6):533–42. <https://doi.org/10.2165/00002018-200023060-00004>
 9. Olsen MA, Stwalley D, Demont C, Dubberke ER. Increasing age has limited impact on risk of *Clostridium difficile* infection in an elderly population. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(7):ofy160. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy160>
 10. Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S, Latchem S, Constanti M, Miller P, et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):552–9. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206914>
 11. Wise J. True risks of paracetamol may be underestimated, say researchers. *BMJ*. 2015;350:h1186. <https://doi.org/10.1136/bmj.h1186>
 12. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology*. 2001;12(5):570–6. <https://doi.org/10.1097/00001648-200109000-00018>
 13. Rahme E, Barkun A, Nedjar H, Gaugris S, Watson D. Hospitalizations for upper and lower GI events associated with traditional NSAIDs and acetaminophen among the elderly in Quebec, Canada. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(4):872–82.
 14. Waddington F, Naunton M, Thomas J. Paracetamol and analgesic nephropathy: are you kidneying me? *Int Med Case Rep J*. 2014;8:1–5. <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S71471>
 15. Evans M, Fored CM, Bellocchio R, Fitzmaurice G, Fryzek JP, McLaughlin JK, et al. Acetaminophen, aspirin and progression of advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(6):1908–18. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn745>
 16. Sudano I, Flammer AJ, Périat D, Enseleit F, Hermann M, Wolfrum M, et al. Acetaminophen increases blood pressure in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2010;122(18):1789–96. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.956490>
 17. Chung YT, Chou CY, Tsai WC, Chen WK, Lin CL, Chung WS. Acetaminophen poisoning may increase coronary artery disease risk: a nationwide cohort study. *Cardiovasc Toxicol*. 2018;18(4):386–91. <https://doi.org/10.1007/s12012-017-9442-y>
 18. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Nonsteroidal antiinflammatory drugs as a trigger of clinical heart failure. *Epidemiology*. 2003;14(2):240–6. <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000034633.74133.c3>
 19. Matthews K, Nazroo J, Whillans J. The consequences of self-reported vision change in later-life: evidence from the English Longitudinal Study of Ageing. *Public Health*. 2017;142:7–14. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2016.09.034>
 20. Loriaut P, Loriaut P, Boyer P, Massin P, Cochereau I. Visual impairment and hip fractures: a case-control study in elderly patients. *Ophthalmic Res*. 2014;52(4):212–6. <https://doi.org/10.1159/000362881>
 21. Moncada LVV, Mire LG. Preventing falls in older persons. *Am Fam Physician*. 2017;96(4):240–7. PMID: 28925664
 22. Chen SP, Bhattacharya J, Pershing S. Association of vision loss with cognition in older adults. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(9):963–70. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.2838>
 23. Fujiwara M, Kawasaki Y, Yamada H. A pharmacovigilance approach for post-marketing in Japan using the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) Database and Association Analysis. *PLoS One*. 2016;11(4):e0154425. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154425>
 24. Narushima D, Kawasaki Y, Takamatsu S, Yamada H. Adverse events associated with incretin-based drugs in Japanese spontaneous reports: a mixed effects logistic regression model. *Peer J*. 2016;4:e1753. <https://doi.org/10.7717/peerj.1753>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Затолочина Карина Эдуардовна, канд. мед. наук. *Karina E. Zatolochina*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0925-0623>

Ушкалова Елена Андреевна, д-р мед. наук, профессор. *Elena A. Ushkalova*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4165-1726>

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

Зырянов Сергей Кенсаринович, д-р мед. наук, профессор. *Sergey K. Zyryanov*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

Поливанов Виталий Анатольевич. *Vitaliy A. Polivanov*. **SPIN-код РИНЦ:** 1699-3254

Статья поступила 13.07.2021

После доработки 20.08.2021

Принята к печати 03.09.2021

Article was received 12 July 2021

Revised 20 August 2021

Accepted for publication 3 September 2021

Организация российской системы фармаконадзора: результаты опроса уполномоченных лиц по фармаконадзору

*А. Е. Крашенинников^{1,2}, А. В. Матвеев^{1,3,4}, С. Д. Марченко⁵

¹ Автономная некоммерческая организация
«Национальный научный центр фармаконадзора»,
Малая Сухареvская пл., д. 2, 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

³ Медицинская академия им. С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного
учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского»
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации,
б-р Ленина, д. 5/7, Симферополь, 295006, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального
образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Российская Федерация

⁵ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),
Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

Резюме. Обеспечение безопасности фармакотерапии является приоритетным направлением регуляторной политики государства в области здравоохранения, что закреплено в международном и федеральном законодательстве. Изучение квалифицированного экспертного мнения уполномоченных лиц по фармаконадзору (УЛФ) об актуальных проблемах в этой сфере является одним из доступных инструментов повышения эффективности работы системы фармаконадзора. **Цель работы:** исследование организации российской системы фармаконадзора путем анкетирования УЛФ. **Материалы и методы:** методом экспертного опроса проведено анкетирование 26 УЛФ — представителей фармацевтических организаций. **Результаты:** большинство опрошенных (50%) имели непродолжительный стаж работы в данной области и совмещали работу УЛФ с другими функциями, при этом 73,08% отметили недостаток штатных сотрудников по фармаконадзору в организации. Одной из ключевых проблем организации фармаконадзора в Российской Федерации, по мнению респондентов, является низкая квалификация специалистов в данной области, что объясняется отсутствием специальных циклов по фармаконадзору в профильных вузах. Недостаток квалифицированных специалистов проявляется сложностями в подготовке соответствующей отчетной и рутинной документации по фармаконадзору (что отметили 67,1% респондентов), а также в реализации критических процессов фармаконадзора (например, управления рисками) и организации системы качества фармаконадзора. Кроме того, в статье затронуты вопросы государственной поддержки деятельности по фармаконадзору фармацевтических организаций и создания консолидированной системы просвещения и информирования потребителей по вопросам фармаконадзора. **Выводы:** для совершенствования системы фармаконадзора целесообразно оказание государственного управленческого воздействия на уполномоченные регуляторные, надзорные органы, держателей регистрационных удостоверений, а также на профессиональные сообщества; оказание воздействия профессиональными сообществами и организациями системы высшего образования на систему фармаконадзора путем обучения специалистов практическим аспектам фармаконадзора на этапах как профессионального, так и постдипломного обучения; корректное отображение проблем в области фармаконадзора и их решений в средствах массовой информации.

Ключевые слова: фармаконадзор; уполномоченное лицо по фармаконадзору; держатель регистрационного удостоверения; обучение по фармаконадзору; документы системы фармаконадзора; образование

Для цитирования: Крашенинников АЕ, Матвеев АВ, Марченко СД. Организация российской системы фармаконадзора: результаты опроса уполномоченных лиц по фармаконадзору. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(3):154–160. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-3-154-160>

***Контактное лицо:** Крашенинников Анатолий Евгеньевич; pv.assistant@drugsafety.ru

Organisation of the Russian Pharmacovigilance System: Survey of Pharmacovigilance Officers

*А. Е. Krashennnikov^{1,2}, А. В. Matveev^{1,3,4}, S. D. Marchenko⁵

¹ National Pharmacovigilance Research Center,
2/2 Malaya Sukharevskaya Sq., Moscow 127051, Russian Federation

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

³ Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky Crimean Federal University,
5/7 Lenina Blvd, Simferopol 295006, Russian Federation

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,
2/1/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russian Federation

⁵ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

Abstract. Ensuring the safety of pharmacotherapy is a priority of the national regulatory health policy and is enshrined in the international and federal legislation. Survey of qualified pharmacovigilance experts on current problems in pharmacovigilance is one of the tools for improving the pharmacovigilance system efficiency. **The aim of the study** was to analyse the Russian pharmacovigilance system organisation based on the results of a survey of pharmacovigilance officers. **Materials and methods:** the authors carried out a survey of 26 pharmacovigilance officers from pharmaceutical companies. **Results:** the majority of the respondents (50%) had short work experience in this area and combined pharmacovigilance duties with other functions in the company. At the same time, 73.08% of the respondents noted the lack of full-time pharmacovigilance staff in the company. According to the respondents, one of the most important problems in organising pharmacovigilance in the Russian Federation is a low level of staff qualification, which stems from the lack of specific pharmacovigilance courses at medical universities. The lack of qualified staff hinders the preparation of periodic and routine pharmacovigilance reports (according to 67.1% of the respondents) as well as the implementation of critical pharmacovigilance processes, e.g., risk management, and organisation of the pharmacovigilance quality management system. In addition, the paper discusses the issues of state support of private pharmacovigilance activities and the creation of a consolidated system for promoting consumer awareness about pharmacovigilance. **Conclusions:** the improvement of the pharmacovigilance system should be based on: state oversight of the authorised regulatory and supervisory bodies, marketing authorisation holders, and professional communities; joint efforts on the part of professional communities and educational institutions in order to train staff in practical pharmacovigilance aspects—as part of post-graduate and professional education programmes; adequate reflection of pharmacovigilance problems and potential solutions in the mass media.

Key words: pharmacovigilance; pharmacovigilance officer; marketing authorisation holder; pharmacovigilance training; pharmacovigilance documentation; education

For citation: Krashennnikov AE, Matveev AV, Marchenko SD. Organisation of the Russian pharmacovigilance system: survey of pharmacovigilance officers. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(3):154–160. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-3-154-160>

*Corresponding author: Anatoly E. Krashennnikov; pv.assistant@drugsafety.ru

Обращение лекарственных средств (ЛС) в Российской Федерации неразрывно связано с приоритетной направленностью государственного регулирования на обеспечение их безопасности как в рамках государственной регистрации, так и в пострегистрационном периоде. Созданная в стране система фармаконадзора (ФН) [1] является частью глобальной межнациональной системы, объединившей более 150 стран-участниц [2]. Институт ФН получил нормативно-правовое закрепление в Федеральном законе Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

Значимость проблемы лекарственной безопасности способствовала консолидации усилий отдельных стран в области создания единых правил и требований в этой области сначала для стран Европейского союза, а затем и под эгидой Евразийского экономического союза (ЕАЭС) [3, 4]. Российская Федерация входит в состав ЕАЭС и, соответственно, следует «Правилам надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС»¹. Однако результаты ряда исследований [5, 6]

свидетельствуют о необходимости повышения эффективности работы системы российского ФН.

Выявить проблемные вопросы и барьеры для дальнейшего развития ФН возможно, опираясь на мнение субъектов обращения ЛС². В обеспечении безопасности применения лекарственных препаратов (ЛП) обязаны принимать участие, в частности, держатели регистрационных удостоверений (ДРУ) ЛП. Для этой цели ДРУ назначает уполномоченное лицо по фармаконадзору (УЛФ), которое является квалифицированным участником отношений в сфере ФН, обладающим полномочием документально подтвердить, что все необходимые мероприятия по безопасности, определенные законодательством, выполнены, а система ФН ДРУ соответствует установленным требованиям. Таким образом, УЛФ могут выступать в качестве экспертов по вопросам реализации ФН в фармацевтических организациях.

Цель работы — исследование организации российской системы фармаконадзора путем анкетирования уполномоченных лиц по фармаконадзору.

¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

² Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Ст. 64.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методом экспертного опроса проведено анкетирование 26 специалистов — УЛФ, что соответствует минимально допустимому количеству респондентов. Минимально допустимое количество респондентов при предельно допустимой относительной ошибке экспертной оценки $\varepsilon_r = 0,5$ и доверительной вероятности оценки $P = 0,99$ рассчитано по формуле, приведенной А. В. Кряновым и С. С. Семеновым [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение экспертов по стажу работы было следующим: 50,00% — лица со стажем работы УЛФ 1–2 года, 19,23% — 3–4 года, 30,77% — 5 и более лет. 69,23% опрошенных совмещали в фармацевтической организации позицию УЛФ с другой должностью, в том числе с должностями начальника отдела (33,34%), менеджера по качеству (11,11%), ассистента по клиническим исследованиям или специалиста медицинского отдела (по 5,56%). 38,46% опрошенных не являлись представителями отдела ФН организации ввиду отсутствия такового, ни один из включенных в опрос экспертов не работал в контрактной исследовательской организации, предоставляющей услуги по ФН (аутсорсинг). Опрошенные УЛФ являлись сотрудниками как небольших, так и довольно крупных фармацевтических организаций: номенклатура препаратов в портфеле организации в 30,77% случаев превышала 50 наименований, а еще 15,39% имели в своем портфеле от 11 до 40 препаратов.

Подавляющее большинство УЛФ (73,08%), в том числе работающих в составе отделов ФН ДРУ, отметили, что в их организации недостаточно штатных сотрудников по ФН. При этом 50,00%

экспертов сочли достаточным количество штатных сотрудников по ФН 5 и более человек, 23,08% полагали, что достаточно 2–3 человек, а 26,92% указали, что наличие единственной штатной должности по ФН является оптимальным.

В ходе проведенного изучения экспертных мнений УЛФ выделили наиболее сложные для реализации процессы ФН. От 26 УЛФ получено 76 вариантов ответа (рис. 1).

Наиболее сложной для реализации, по мнению опрошенных (67,1% респондентов), являлась подготовка документации, в том числе внедрение, реализация и оценка системы управления рисками — подготовка планов управления рисками (ПУР) (28,95%), разработка и предоставление периодической отчетности по безопасности ПОВ в Росздравнадзор в определенный законодательством срок (11,84%), коррекция отклоненных экспертами регуляторных органов ПОВ и учет их рекомендаций (14,47%). Подготовка другой документации по ФН (мастер-файл системы ФН, стандартные операционные процедуры (СОПы)) вызвала затруднения у 11,84% опрошенных.

Кроме того, УЛФ часто указывали (30,25% респондентов), что сложными являлись следующие процессы ФН: самостоятельная организация отдела ФН и организация эффективной системы ФН (9,21%), оценка информации по безопасности ЛП (7,89%), ведение и анализ базы данных нежелательных реакций (по 5,26%), еженедельный мониторинг информации по безопасности в источниках литературы (5,26%), а также проведение аудита системы ФН (2,63%). Полученные нами результаты согласуются с данными других исследователей, также выявивших трудности у специалистов при подготовке документов по ФН, несмотря на наличие соответствующих нормативных правовых документов и методических рекомендаций [8].

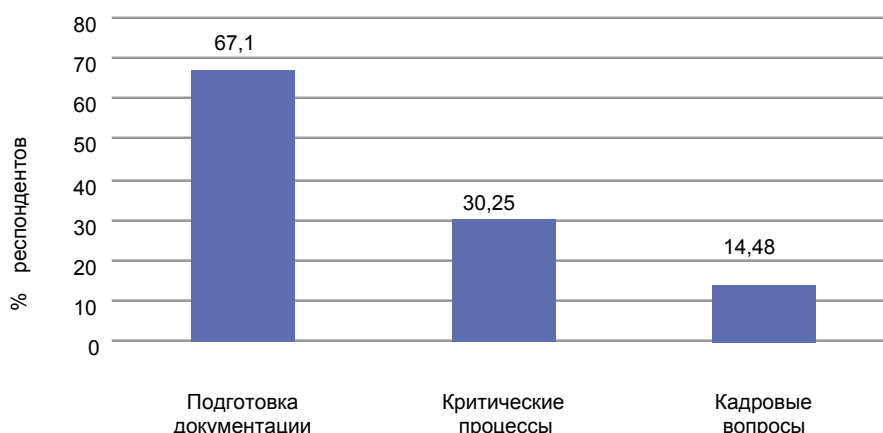


Рис. 1. Наиболее сложные для реализации аспекты организации фармаконадзора (по результатам анкетирования уполномоченных лиц по фармаконадзору)

Fig. 1. Most difficult practical issues of organising pharmacovigilance (according to the survey of pharmacovigilance officers)

В сфере кадрового обеспечения системы ФН в организации наиболее сложными для опрошенных (14,48% от общего числа вариантов ответов) оказались следующие процессы: поиск и назначение специалиста по ФН (10,53%), разработка и проведение тренингов по ФН для сотрудников (2,63%), взаимодействие с контактными лицами по ФН на национальном уровне (1,32%).

Необходимость усовершенствования многих процессов ФН в своей организации отметили все эксперты, был представлен 81 вариант ответа. Экспертами было предложено усовершенствовать методические рекомендации по организации системы ФН (24,69% от общего числа вариантов ответов), детализировать процессы взаимодействия с лечебными учреждениями (17,28%) и аптечными организациями (8,64%), создать единый реестр международных дат регистрации ЛП (14,81%), расширить правила подготовки ПОБ (13,58%), уточнить некоторые нормативные требования по ФН (12,35%) и детализировать требования к разработке такой документации по ФН, как мастер-файл системы ФН или СОПы (8,64%).

Сложности реализации процессов ФН на фармацевтическом предприятии, выявленные в ходе экспертного опроса, вполне объяснимы, поскольку на многих предприятиях отсутствуют подразделения, занимающиеся вопросами безопасности ЛП. Этот факт отметили 38,46% УЛФ, а 69,23% опрошенных сочли наличие такого отдела необходимым. Возможно, подобное мнение продиктовано представлением, что самостоятельный отдел ФН способен консолидировать усилия нескольких вовлеченных в систему ФН лиц и распределить между ними рабочую нагрузку и функциональные обязанности. Вероятно, по этой же причине многие эксперты указали на необходимость разработки типовых индивидуальных должностных инструкций УЛФ (34,62%) и директора предприятия — производителя ЛС (34,62%), а также на необходимость разработки механизмов для обеспечения своевременного и полного ответа регуляторного органа на запросы УЛФ (42,31%).

Результаты изучения коммуникаций по вопросам безопасности ЛП показали, что опрошенные УЛФ взаимодействовали в прошедшем году с 84 субъектами обращения ЛС, при этом большинство таких коммуникаций (54,77%) было осуществлено со сторонними организациями. Так, 17,86% экспертов активно общались с представителями медицинских организаций, 15,48% — с представителями регуляторных органов, 14,29% — с потребителями ЛП, по 3,57% — с дистрибьюторами и работниками аптечных организаций. Внутри фармацевтического предприятия были сконцентрированы 45,23% коммуникаций:

взаимодействие с отделами качества, регистрации, медицинскими представителями (32,14%), с отделами рекламаций, юридическим отделом или административным отделом (по 2,38%) и столь же малое количество (2,38%) — с руководителем организации. Таким образом, УЛФ больше взаимодействуют с представителями профессионального сообщества, нежели со специалистами финансово-экономических и производственных отделов.

Данное обстоятельство можно объяснить тем, что, по мнению самих экспертов, УЛФ должны иметь медицинское (68,42%) или фармацевтическое (18,42%) образование. Лишь небольшое количество экспертов сочло приемлемым наличие естественно-научного (например, биологического), юридического, математического или управленческого профессионального образования (по 2,63% соответственно). Стандарты высшего образования по фармации и медицине, по мнению опрошенных, должны содержать требования к знаниям и умениям, связанным с ФН (92,31%), а учебные планы учреждений высшего образования — циклы (29,17%) или отдельные темы (66,67%) по ФН. Современные учебные планы вузов, как правило, не включают специальные циклы по ФН, в силу чего УЛФ используют возможности получить дополнительную информацию по ФН вне системы основного профильного образования, в том числе на научно-практических семинарах, конференциях, иных мероприятиях, в частности, по вопросам клинической оценки случаев нежелательных реакций (16,48%), разработки документации по ФН (14,29%), системы выявления и оценки сигналов по безопасности (14,29%), методических рекомендаций по организации системы ФН (13,19%), подготовки отчетов по безопасности (12,09%), валидации программных продуктов по безопасности (10,99%), работы с данными специальной литературы (6,59%), организации обучения по ФН (6,59%), функциональным аспектам деятельности УЛФ (5,49%). Полученные результаты согласуются с данными других исследователей [9], которые выявили, что среди выпускников медицинских университетов недостаточно квалифицированных специалистов, владеющих основами надлежащих практик. Таким образом, необходима перестройка систем коммуникации и образования в области ФН.

В ходе опроса экспертами были предложены актуальные темы для обсуждения: 16 экспертов сформулировали 27 тем, а 10 участников опроса затруднились сформулировать какие-либо предложения. Темы были сгруппированы нами по сходству вопросов в 13 групп (табл. 1). В первую очередь экспертов интересовали вопросы, касающиеся обучения практической деятельности по ФН, в том числе составления отчетности по ФН (18,92%). Следующий

блок по количеству предложений составили темы по оценке информации о нежелательных реакциях, поступающей от потребителей, а также вопросы разработки и валидации программных продуктов и баз данных по безопасности ЛП (8,11%). В третий блок вошли вопросы, касающиеся определения степени риска для конкретного ЛП, в частности, применение метода оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску по методологии PrOACT-URL (Problems, Objectives, Alternatives, Consequences, Trade-offs, Uncertainty, Risk attitudes, and Linked decisions), а также по организации системы ФН в условиях дефицита ресурсов, и потенциальные риски разных подходов к организации системы ФН.

Результаты опроса позволили выявить возможный вектор приложения усилий всех заинтересованных в ФН сторон (регуляторного органа, УЛФ, пациентов и потребителей, медицинских и фармацевтических специалистов). Большинство УЛФ

(92,31%) сочли, что сотрудничество разных участников в организации системы ФН является необходимым. Только 3,85% экспертов не согласились с такой позицией. Роли заинтересованных в ФН сторон были оценены экспертами по-разному: ведущая роль отведена регуляторному органу по ФН (85,19%) и УЛФ (78,57%), тогда как ведомая роль отведена потребителям (40,74%) и средствам массовой информации (СМИ) (48,15%). В то же время значительная часть экспертов (33,33%) полагала, что потребители должны играть ведущую роль в ФН, а еще 3,70% опрошенных признали их основным источником информации о случаях возникновения нежелательных явлений при применении ЛП. В отношении СМИ мнения УЛФ также разделились: 14,81% респондентов считали, что журналисты имеют большое влияние на распространение информации по вопросам ФН, а 3,70% опрошенных также указали СМИ как источники информации о случаях возникновения нежелательных

Таблица 1. Рейтинг выдвинутых экспертами предложений по темам для обсуждения
Table 1. Rating of topics for discussion proposed by pharmacovigilance experts

Группы тем для обсуждения	Всего предложений, абс.	Доля, %
1. Обучение оценке соотношения «польза–риск», детальное разъяснение требований по подготовке периодического отчета по безопасности (ПОБ), отчета по безопасности разрабатываемого (исследуемого) лекарственного препарата (РОБ), плана управления рисками (ПУР)	7,00	18,92
2. Полнота информации о нежелательной реакции от пациента, например позвонившего на горячую линию организации. Степень доверия словам пациента	3,00	8,11
3. Разработка и валидация программных продуктов, баз данных по безопасности лекарственных препаратов	3,00	8,11
4. Выработка системы взаимодействия уполномоченного лица по фармаконадзору с медицинскими работниками	2,00	5,41
5. Методология PrOACT-URL (Problems, Objectives, Alternatives, Consequences, Trade-offs, Uncertainty, Risk attitudes, and Linked decisions)	2,00	5,41
6. Организация фармаконадзора в условиях минимизации средств бюджета, ресурсов	2,00	5,41
7. Потенциальные риски разных подходов к организации системы ФН	2,00	5,41
8. Использование медицинского словаря для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)	1,00	2,70
9. Организация анализа серьезных нежелательных реакций по международному непатентованному наименованию (МНН) лекарственного препарата	1,00	2,70
10. Выявление сигналов по безопасности и работа с ними. Причинно-следственная связь между применением лекарственного препарата и нежелательной реакцией	1,00	2,70
11. Оценка качества системы фармаконадзора	1,00	2,70
12. Проведение инспекций по проверке соответствия требованиям Правил надлежащей практики фармаконадзора (Good Pharmacovigilance practices, GVP), в том числе в рамках регистрации лекарственных препаратов по требованиям Евразийского экономического союза	1,00	2,70
13. Специфика организации системы фармаконадзора для радиофармацевтических препаратов	1,00	2,70
Затрудняюсь ответить	10,00	27,03
Всего	37,00	100,00

явлений. Кроме того, 11,11% экспертов отметили важность деятельности СМИ в области донесения информации по безопасности ЛП до потребителя, а 61,54% УЛФ сочли, что факты ненадлежащей безопасности ЛС необходимо обязательно доводить до сведения населения. Только 19,23% УЛФ сочли, что такие факты необязательно представлять общественности, а еще 3,70% УЛФ высказались за ограничение в СМИ рекламы ЛС.

Работники медицинских организаций, по мнению экспертов, в значительной степени нуждаются в мобильном приложении для осуществления сбора спонтанных сообщений по безопасности ЛС (28,57%). Опрошенные УЛФ отметили, что ДРУ также нуждаются в подобном программном продукте, но в меньшей степени (26,79%). Еще меньше мобильное приложение, по мнению экспертов, необходимо работникам аптечных организаций (14,29%), потребителям (12,50%), регуляторным органам (10,71%) и дистрибьюторам (7,14%).

Результаты опроса также показали, что, по мнению экспертов, для осуществления ФН необходима государственная поддержка, причем в самых разных формах. За предоставление государственной поддержки в виде субсидий предприятиям, которые занимаются научной деятельностью, высказались 84,62% опрошенных УЛФ, а против — лишь 3,85%. Все респонденты (100%) полагают, что в Росздравнадзоре и его региональных представительствах необходима организация очного консультационного приема по ФН. В свою очередь, сами УЛФ также готовы стать частью консолидированной системы просвещения и информирования потребителей по вопросам ФН. Так, 50% экспертов считают целесообразным проведение консультаций по вопросам безопасности ЛП для населения, медицинских и фармацевтических работников в их организации; против осуществления подобной консультационной деятельности высказались 26,92% опрошенных.

ВЫВОДЫ

Проведенный опрос УЛФ фармацевтических предприятий показал, что одной из особенностей организации российской системы ФН является сложность его практической реализации, особенно в отношении правильности формирования отчетной и текущей документации (ПОБ, ПУР, мастер-файл системы ФН, СОПы и др.).

Важной особенностью организации российской системы ФН является, по мнению

опрошенных УЛФ, ее выраженный патерналистский характер, где ФН имеет единственный «двигатель» развития в лице государства. Так, ведущую роль в системе ФН эксперты отвели регуляторному органу и УЛФ.

Результаты анализа экспертных мнений свидетельствуют о возможности совершенствования российской системы ФН по нескольким направлениям.

1. Государственное управленческое воздействие должно оказываться, с одной стороны, на уполномоченные регуляторные, надзорные органы и ДРУ, а с другой — на научное, журналистское, медицинское и фармацевтическое профессиональные сообщества и потребителей ЛС.

2. Государственное управленческое воздействие на ФН должно соответствующим образом корректно отображаться в СМИ.

3. Воздействие профессиональных сообществ и образовательных/исследовательских организаций на систему ФН должно быть направлено на обучение практическим аспектам ФН, в том числе и на постдипломном этапе обучения.

Вклад авторов. *А. Е. Крашенинников* — разработка анкеты, организация опроса, ведение таблицы результатов и их анализ, статистическая обработка данных, анализ и систематизация данных научной литературы, написание и редактирование текста статьи; *А. В. Матвеев* — критический пересмотр содержания статьи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; *С. Д. Марченко* — статистическая обработка данных, написание текста статьи, сбор и анализ данных литературы.

Authors' contributions. *Anatoly E. Krashenninnikov*—elaboration and organisation of the survey, tabulation and analysis of the survey results, statistical processing of the data, analysis and systematisation of scientific literature, writing and editing of the text; *Alexander V. Matveev*—revision of the paper, approval of the final version of the paper for publication; *Servara D. Marchenko*—statistical processing of the data, writing the text, compilation and analysis of scientific literature.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

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

Conflict of interest. Anatoly E. Krashenninnikov 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

1. Холownя-Волоскова МЭ, Фисун АГ, Ермолаева АД, Максимова ТЕ, Дубовцева ВА, Крысанова ВС и др. Система фармаконадзора — международный опыт. *Труды Научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента. Сборник научных трудов*. М; 2019. С. 79–80. [Kholovnya-

- Voloskova ME, Fisun AG, Ermolaeva AD, Maksimova TE, Dubovtseva VA, Krysanova VS, et al. System of pharmacovigilance-international experience. *Proceedings of the Scientific Research Institute of the Organization of Health Care and Medical Management. Collection of scientific works*. Moscow; 2019. P. 79–80 (In Russ.)]

2. Казаков АС, Шубникова ЕВ, Дармостукова МА, Снегирева ИИ, Кутехова ГВ, Затолочина КЭ и др. Международный мониторинг безопасности лекарственных средств. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(3):120–6. [Kazakov AS, Shubnikova EV, Darmostukova MA, Snegireva II, Kutekhova GV, Zatolochina KE, et al. International drug safety monitoring. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii* = *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(3):120–6 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-3-120-126>
3. Гильдеева ГН, Белостоцкий АВ. Актуальные изменения в системе фармаконадзора в России и ЕАЭС. *ФАРМАКО-ЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2019;12(2):86–90. [Gildeeva, GN, Belostotsky AV. Recent changes in the pharmacovigilance system in the Russian Federation and the EAEU. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya* = *PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2019;12(2):86–90 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.2.86-90>
4. Колбин АС, Зырянов СК, Белоусов ДЮ. *Фармаконадзор*. М.: ОКИ: Буки-Веди; 2019. [Kolbin AS, Zyryanov SK, Belousov DYU. *Pharmacovigilance*. Moscow: OKI: Buki-Vedi; 2019 (In Russ.)]
5. Журавлева МВ, Романов БК, Городецкая ГИ, Муслимова ОВ, Крысанова ВС, Демченкова ЕЮ. Актуальные вопросы безопасности лекарственных средств, возможности совершенствования системы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(3):109–19. [Zhuravleva MV, Romanov BK, Gorodetskaya GI, Muslimova OV, Krysanova VS, Demchenkova EYu. Topical issues of drug safety, possibilities of improving of pharmacovigilance. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii* = *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(3):109–19 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-3-109-119>
6. Кушакова КА, Конакова АВ. Нежелательный эффект лекарственных средств. *Аллея науки*. 2019;(9):156–8. [Kushakova KA, Konakova AV. Undesirable effect of medicinal products. *Alleya nauki* = *Alley of Science*. 2019;(9):156–8 (In Russ.)]
7. Крянев, АВ, Семенов СС. К вопросу о качестве и надежности экспертных оценок при определении технического уровня сложных систем. *Надежность*. 2013;(4):90–9. [Kryanev, AV, Semenov SS. On the issue of quality and reliability of expert judgments in determining the engineering level of complex systems. *Nadezhnost' = Reliability*. 2013;(4):90–9 (In Russ.)]
8. Голоенко НГ, Ягудина РИ, Куликов АЮ, Серпик ВГ, Протченко МВ, Логвинюк ПА. Образовательные потребности как отображение профессиональных интересов специалистов сферы обращения лекарственных средств. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(1):44–52. [Goloenko NG, Yagudina RI, Kulikov AYU, Serpik VG, Protsenko MV, Logvinyuc PA. Learning needs as a reflection of professional interests among health experts. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii* = *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(1):44–52 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-1-44-52>
9. Кожанкова ДС, Мищенко МА, Пискунова МС, Пономарев АА, Осипова ВА, Коннова МА. Федеральный государственный образовательный стандарт третьего поколения по фармации как фактор развития кадрового потенциала фармацевтической отрасли. *Оригинальные исследования*. 2020;10(1):138–45. [Kozhankova DS, Mishchenko MA, Piskunova MS, Ponomarev AA, Osipova VA, Konnova MA. The third generation of federal state educational standard in pharmacy as a factor of staff potential of the pharmaceutical sector development. *Original'nye issledovaniya* = *Original Research*. 2020;10(1):138–45 (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Крашенинников Анатолий Евгеньевич, д-р фарм. наук, доцент. *Anatoly E. Krashenninnikov*, Dr. Sci. (Pharm.), Associate Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7791-6071>

Матвеев Александр Васильевич, канд. мед. наук, доцент. *Alexander V. Matveev*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6636-3950>

Марченко Севара Джуробековна, канд. фарм. наук. *Sevara D. Marchenko*, Cand. Sci. (Pharm.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0177-6826>

Статья поступила 18.06.2021

После доработки 20.08.2021

Принята к печати 03.09.2021

Article was received 18 July 2021

Revised 20 August 2021

Accepted for publication 3 September 2021



Подписку на журнал
«Безопасность и риск фармакотерапии»
можно оформить в любом почтовом отделении России.

- В региональных агентствах подписки
«Урал-Пресс» (www.ural-press.ru) — 57940
- По объединенному каталогу
«Пресса России» (www.pressa-rf.ru) — Т57940

