

## ФАРМАКОНАДЗОР В ЯРОСЛАВСКОЙ ОБЛАСТИ НА ПРИМЕРЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

*В.А. Маевская<sup>1</sup>, К.В. Горелов<sup>2</sup>, Н.С. Корзина<sup>3</sup>, А.С. Стримова<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

<sup>2</sup> Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения;

<sup>3</sup> Департамент здравоохранения и фармации Ярославской области

Для постоянного и обновляемого обмена информацией о безопасности лекарственных препаратов внедрена надлежащая практика фармаконадзора. Система фармаконадзора обеспечивает непрерывный мониторинг лекарственных средств, который может снизить заболеваемость, смертность и затраты структур здравоохранения. Целью данного исследования являлся анализ структуры и информации спонтанных сообщений, поступивших в Центр фармаконадзора в Ярославской области в 2018–2020 гг. Работа была разделена на 2 этапа: сбор информации и аналитический этап. По данным Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, на сегодняшний день антибактериальные препараты для системного использования занимают лидирующее положение в базе данных «Фармаконадзор», что также подтверждают данные нашего исследования. Применение антибиотиков описано более чем в 70 % случаев лечения COVID-19. Неправильное назначение антибиотиков пациентам с COVID-19 может привести к предотвратимым осложнениям, включая повышенную бактериальную резистентность.

**Ключевые слова:** фармаконадзор, антибактериальные препараты, мониторинг лекарственных средств.

DOI 10.19163/1994-9480-2021-2(78)-169-176

## PHARMACOVIGILANCE IN YAROSLAVL REGION ON THE EXAMPLE OF ANTIBACTERIAL DRUGS

*V.A. Mayevskaya<sup>1</sup>, K.V. Gorelov<sup>2</sup>, N.S. Korozina<sup>3</sup>, A.S. Stromova<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> FSBEI HE «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation;

<sup>2</sup> Federal Service for Surveillance in Healthcare;

<sup>3</sup> Department of Healthcare and Pharmacy of the Yaroslavl Region

Good pharmacovigilance practices have been introduced for continuous and updated exchange of information on drug safety. The pharmacovigilance system provides continuous monitoring of medicines, which can reduce morbidity, mortality and costs to health care providers. The purpose of this study was to analyze the structure and information of spontaneous messages received by the Pharmacovigilance Center in the Yaroslavl Region in 2018–2020. The work was divided into 2 stages: collection of information and analytical stage. According to the Federal Service for Surveillance in Healthcare, today antibacterial drugs for systemic use occupy a leading position in the Pharmacovigilance database, which is also confirmed by the data of our study. Antibiotic use has been reported in more than 70 % of COVID-19 cases. Inappropriate antibiotic treatment for COVID-19 patients can lead to preventable complications, including increased bacterial resistance.

**Key words:** pharmacovigilance, antibacterial drugs, drug monitoring.

Надзор за безопасностью лекарственных средств осуществляется на всех этапах жизненного цикла лекарственного препарата: начиная с его разработки до завершения обращения на рынке [4]. Новая информация при использовании как инновационных лекарственных средств (ЛС), так и применяемых в течение многих лет может регистрироваться в течение всего периода их оборота [12]. Для постоянного и обновляемого обмена информацией о безопасности лекарственных препаратов (ЛП) внедрена надлежащая практика фармаконадзора. С 2016 г. количество сообщений о случаях серьезных нежелательных реакциях возросло с 23 % от общего количества извещений до 69 % в 2018 г., что свидетельствует о повышении эффективности фармаконадзора [9]. Нежелательные

реакции (НР) могут оказывать непосредственное влияние на здоровье, длительность и качество жизни пациента, представляя собой весомую угрозу для системы здравоохранения. Применение ЛС в клинической практике должно базироваться на обязательной оценке соотношения польза – риск, когда польза от воздействия ЛС превышает потенциальный риск [7, 8].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Анализ структуры и информации спонтанных сообщений, поступивших в Центр фармаконадзора в Ярославской области в 2018–2020 гг.

Объектами исследования являлись сообщения о НР на лекарственные средства, переданные в Центр фармаконадзора в Ярославской области в 2018–2020 гг.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа была разделена на 2 этапа: сбор информации и аналитический этап. На этапе сбора информации для организации эффективной работы системы спонтанных сообщений посредством компьютерной сети была организована база данных спонтанных сообщений, обеспечена доступность и достоверность сведений, приведенных в сообщениях о НР специалистами медицинских организаций Ярославской области.

Завершающий этап анализа информации состоял из определения причинно-следственной связи (ПСС) между получаемым ЛП и НР и подведения итогов мониторинга безопасности ЛП. Для этого были применены критерии ВОЗ и алгоритм Наранжо (1981), рекомендованные Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения.

При анализе НР главной информационной базой официально утвержденных инструкций по медицинскому применению ЛП, зарегистрированных на территории РФ, являлся сайт Государственного реестра лекарственных средств <http://grls.rosminzdrav.ru>.

В Центр фармаконадзора в Ярославской области извещения о НР поступали по электронной почте, телефону или при заполнении электронной формы на сайте.

Для обеспечения валидности данных о группах ЛС использовалась анатомо-терапевтически-химическая (АТХ) классификация (ее первый и второй уровень), рекомендованная ВОЗ (1981); для классификации поражений органов и систем, характеристики симптомов нежелательной реакции – терминология MedDRA.

Все извещения о НР, занесенные в базу данных Центра фармаконадзора в Ярославской области, были выгружены в формате Excel-файлов. Результаты обработки спонтанных сообщений о НР на лекарственные средства заносились в единую таблицу, выполненную с помощью программы Microsoft Office Excel 2010.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программных пакетов «Statistica 13.1» (Stat Soft), R 4.0.3 и Microsoft Excel (2010). Порядковые, категориальные и качественные данные представлены с помощью абсолютных частот (количества наблюдений) и относительных частот (процентов). Описательная статистика была выполнена для всех анализируемых показателей; качественные переменные описаны абсолютными (n) и относительными (%) величинами. Вероятность ошибки I рода (двусторонний уровень значимости) была установлена на уровне 0,05 для всех сравнений. Сравнение групп для порядковых, категориальных и качественных данных осуществлялось с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона (с поправкой на непрерывность в случае, если хотя бы в одной из ячеек ожидаемая частота явления будет от 5 до 10). Различия между исследуемыми параметрами считались статистически значимыми при  $p < 0,05$  [2].

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

#### Анализ извещений о НР, поступивших в Центр фармаконадзора в Ярославской области в 2018–2020 гг.

Центром Фармаконадзора в Ярославской области с июля 2018 по декабрь 2020 гг. включительно зарегистрировано и передано в «АИС Росдравнадзор» 467 сообщений о НР. Среди них 275 нежелательных и 189 серьезных нежелательных реакций (СНР).

Различия для распределения нежелательных событий по признаку серьезности в указанные годы являются статистически значимыми с преобладанием СНР в 2018 году и обратной ситуацией в 2019 и 2020 гг. (рис. 1).

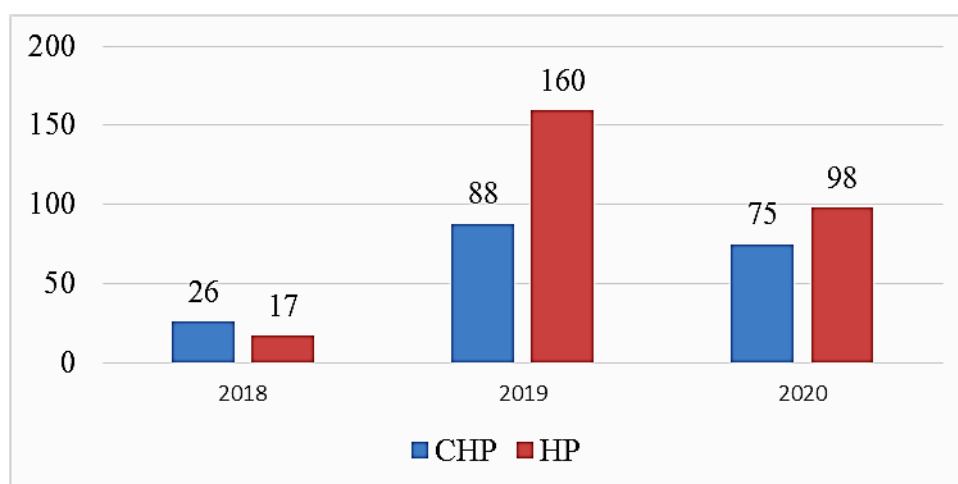


Рис. 1. Количество зарегистрированных НР на ЛП в 2018–2020 гг. (различия статистически значимы  $p = 0,006$ , критерий  $\chi^2$  Пирсона)

Подозреваемые лекарственные средства распределялись в группы, соответствующие классификации ЛП в Государственном реестре лекарственных средств. Все препараты, в отношении которых

возникли НР, были агрегированы в группы с использованием АТХ классификации фармакологических групп. Распределение НР по классу АТХ подозреваемого ЛП отражено в табл. 1.

Таблица 1

Количество ЛС согласно кодам АТХ (критерий  $\chi^2$  Пирсона,  $p = 0,002$ )

АТХ		Количество НР, абс.*	Количество НР, %*
J01	Противомикробные препараты для системного применения	82	17,67
N03	Противоэпилептические препараты	64	13,79
R03	Препараты для лечения бронхиальной астмы	35	7,54
A10	Препараты для лечения сахарного диабета	31	6,68
J05	Противовирусные препараты	28	6,03
L04	Иммунодепрессанты	28	6,03
B01	Антикоагулянты	23	4,96
N04	Противопаркинсонические препараты	18	3,88
L01	Противоопухолевые препараты	17	3,66
A09	Препараты, способствующие пищеварению	15	3,23
L03	Иммуностимуляторы	11	2,37
A07	Противодиарейные, кишечные	10	2,16
B03	Антианемические	10	2,16
J04	Препараты, активные в отношении микобактерий	10	2,16
M01	Противовоспалительные и противоревматические	7	1,51
A05	Препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей	6	1,29

\* Различия статистически значимы  $p < 0,001$ , критерий  $\chi^2$  Пирсона

Согласно представленным результатам, наиболее часто регистрируемым, были сообщения для противомикробных (класс J01) – 17,67 % ( $n = 82$ ), противоэпилептических ЛП (класс N03) – 13,79 % ( $n = 64$ ), препаратов для лечения бронхиальной астмы (класс R03) – 7,54 % ( $n = 35$ ). 25 НР поступило на препараты для лечения сахарного диабета (6,68 %). По 28 НР было зарегистрировано для противовирусных препаратов и иммунодепрессантов.

#### Анализ извещений о НР на антибактериальные средства для системного применения за 2019 и 2020 гг.

Среди НР по причине применения противомикробных препаратов для системного применения в 2019 г. было выявлено 45,07 % ( $n = 32$ ) НР, в 2020 г. – 54,93 % ( $n = 39$ ) НР. За 2020 г. наблюдается рост серьезных нежелательных реакций на 10,33 % (рис. 2).

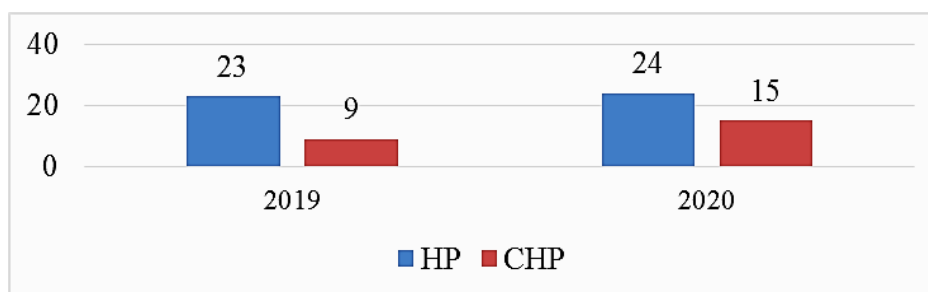


Рис. 2. Количество НР и СНР за 2019 и 2020 гг.

Причиной роста нежелательных реакций в 2020 г. возможно является применение антибактериальных препаратов для лечения сопутствующей бактериальной инфекции при COVID-19, согласно Временным методи-

ческим рекомендациям по профилактики, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Министерства здравоохранения Российской Федерации (11 версия от 07.05.2021).

Наибольшее число НР было выявлено при стационарном лечении (80,28 %), что может быть обусловлено ограничением самостоятельного применения антибактериальных ЛП по причине контролируемого рецептурного отпуска таких ЛП.

В 2020 г. значительно изменилась структура распределения НР в зависимости от вида лечения: возросло количество НР при амбулаторном применении антибактериальных препаратов, что подтверждено статистически (табл. 2).

Таблица 2

Структура НР в зависимости от вида лечения

Возраст, НР всего		2019	2020	Всего
Амбулаторное*	абс.	2	12	14
	%	6,25	30,77	19,72
Стационарное*	абс.	30	27	57
	%	93,75	69,23	80,28

\* Различия статистически значимы  $p < 0,05$ , точный критерий Фишера.

Более чем в 80 % сообщений отсутствовала информация о нарушениях функции почек или печени, что свидетельствует о неполноте заполнения извещений о нежелательных реакциях.

Среди указанного класса АТХ лидируют антибактериальные препараты цефалоспоринового ряда – 9 назначений в 2019 г. и 17 – в 2020 г. (чаще всего

использовались ЛП с МНН цефтриаксон, цефотаксим и цефазолин). За 2020 г. возросло количество НР на препараты аминогликозидного (МНН – амикацин) ряда и карбапенемы (МНН – имипенем и меропенем). Применение фторхинолонов и пенициллинов сопровождалось одинаковым количеством НР за оба года (рис. 3).

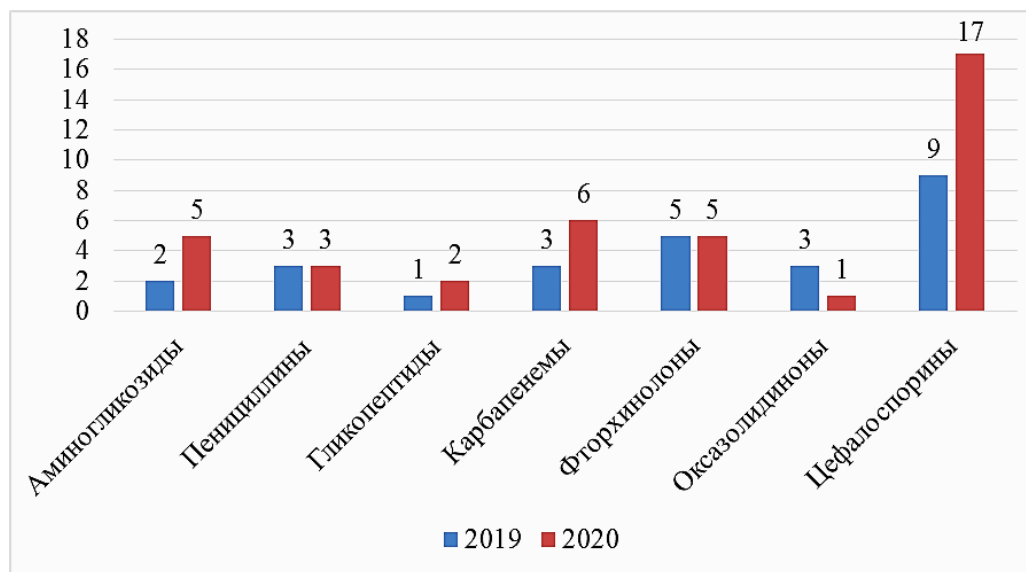


Рис. 3. Сравнение использования АБ препаратов различных классов в 2019 и 2020 гг.

Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии, согласно Временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (11 версия от 07.05.2021), включает в себя применение пенициллинов (ингибиторозащищенного амоксициллина), макролидов, респираторных хинолонов, цефалоспоринов третьего поколения [1].

Активное применение антибактериальных препаратов данных классов провоцирует возникновение

большого числа НР в 2020 г., по сравнению с 2019 г. (рис. 4).

Наиболее часто встречающимися проявлениями НР были кожные проявления: зуд и высыпания. Чаще стали встречаться НР, затрагивающие функции ЖКТ: тошнота и рвота, псевдомембранозный колит, диарея. В 2020 г. наблюдались реакции анафилактического шока, изменения показателей крови, судорожный синдром и лихорадка. Отмечалось снижение эпизодов гиперемии и крапивницы (рис. 4).

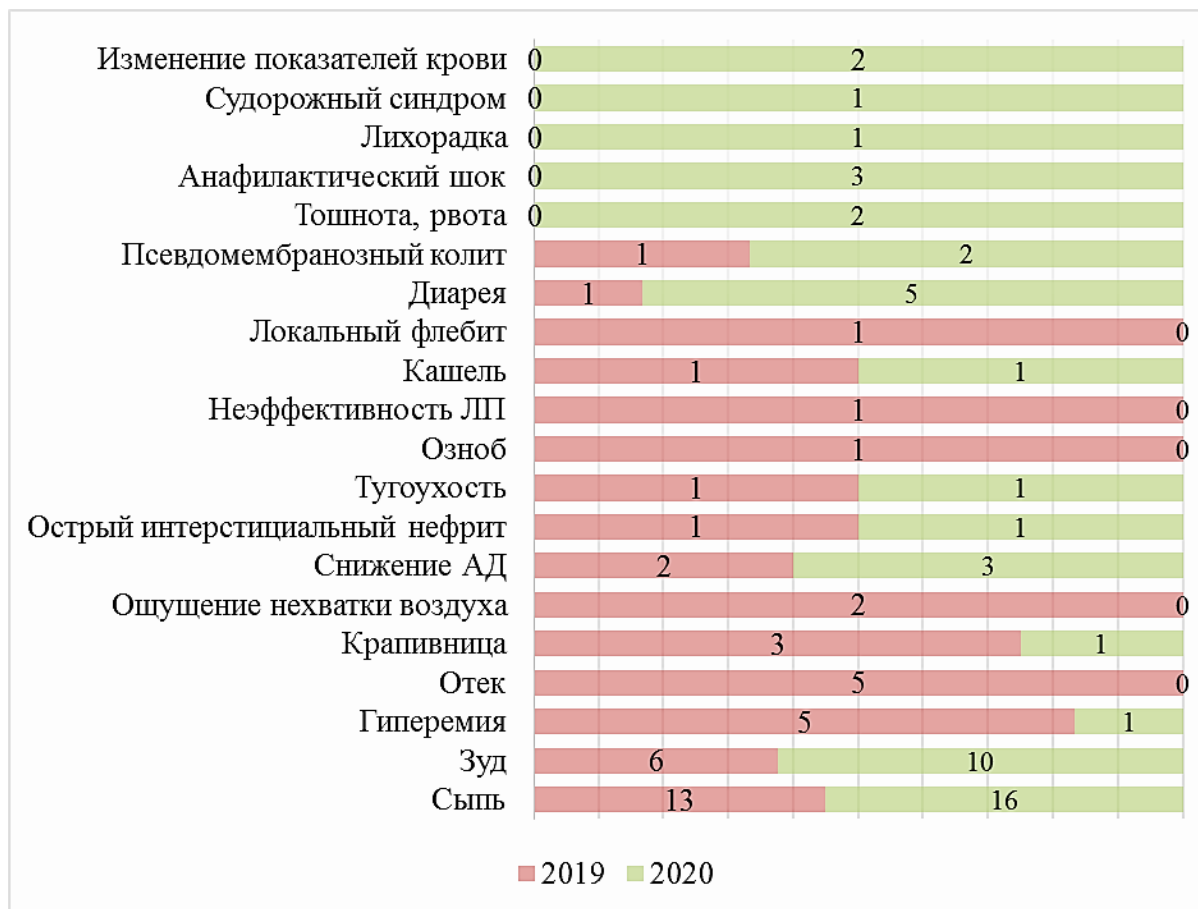


Рис. 4. Сравнение количества НР в 2019 и 2020 г.

Согласно общепринятым представлениям антибиотиков лидируют по количеству НР [13, 24], и в нашем случае большинство НР относились к этому классу АТХ. В 2020 г. в обновленную базу данных «Фармаконадзор 2.0» Автоматизированной информационной системы Росздравнадзора поступило и рассмотрено 58 495 сообщений субъектов обращения лекарственных средств о нежелательных реакциях и терапевтической неэффективности при применении лекарственных препаратов [3]. По данным Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, на сегодняшний день антибактериальные препараты для системного использования занимают лидирующее положение в базе данных «Фармаконадзор» – их число составляет 23 164 сообщения о НР, что также подтверждает данные нашего исследования.

По результатам фармаконадзора, в Минздрав России направлено 29 писем о новых данных по безопасности и эффективности лекарственных препаратов для рассмотрения вопроса о необходимости внесения изменений в регистрационное досье ЛП, отмены государственной регистрации, либо иных дополнительных исследований качества, эффективности и безопасности ЛП. Указанные письма касались новых данных

по безопасности и эффективности лекарственных препаратов, в том числе и такого антибиотика группы пенициллинов, как амоксициллин [3].

Продажи антибактериальных препаратов в российских аптеках по итогам девяти месяцев 2020 г. составили 28,6 млрд руб., превысив показатели аналогичного периода прошлого года на 14 %. Увеличение применения противомикробных препаратов связано с тем, что несколько международных непатентованных наименований (МНН) были включены Минздравом в список лекарств, рекомендованных для лечения коронавируса (COVID-19) [6]. Первый всплеск продаж зафиксирован в середине марта, повышенный спрос наблюдался в течение весны и лета прошлого года, осенью отмечается сильный скачок. Продажи азитромицина в сентябре выросли почти в 2,4 раза (в сравнении с сентябрем 2019 г.), левофлоксацина – в 2,2 раза, цефотаксима – в 1,7 раза, умифеновира – в 3,1 раза [5].

Применение антибиотиков описано более чем в 70 % случаев лечения COVID-19 [19, 22]. Подозрение на сопутствующую бактериальную пневмонию и доказательство суперинфекции, возможно, были мотивирующим фактором такого широкого использования. Однако

некоторые исследования показывают, что бактериальная инфекция встречается редко, менее чем в 10 % случаев [16, 23]. Неправильное назначение антибиотиков пациентам с COVID-19 может привести к предотвратимым осложнениям, включая повышенную бактериальную резистентность [15, 25].

Наиболее частыми НР были кожные реакции гиперчувствительности, связанные с применением антимикробных препаратов, подобные результаты были описаны в исследовании Machado-Alba JE и др. [17] β-лактамы являются наиболее часто используемыми антибиотиками, которые вызывают кожные побочные реакции [26].

Знание о наиболее распространенных НР в стране может помочь сообществам пациентов понять риск, которому они подвергаются при использовании определенных ЛП [10].

Случаи нефрита при применении антибиотиков аминогликозидного ряда (амикацин) обусловлены фармакокинетикой данного антибактериального препарата. Аминогликозиды преимущественно поглощаются эпителием проксимального канальца, а также изменяют метаболизм фосфолипидов, что приводит к некрозу. Аминогликозиды также вызывают почечную вазоконстрикцию, которая может способствовать развитию НР [21].

По данным исследований, цефалоспорины являются важной причиной лекарственно-индуцированных НР, но их характеристики до конца не изучены. Цефтриаксон составлял большую часть извещений о НР такого исследования [18], что сопоставимо с нашими данными. Исследования (ЭЭГ, уровень глюкозы в плазме крови и функция почек) могут стать ценным инструментом для клиницистов, позволяющим быстро поставить диагноз и улучшить результаты лечения пациентов [18].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство бактериальных пневмоний, выявленных достаточно рано, можно безопасно и эффективно лечить антибиотиками, а антибиотики широкого спектра часто используются у пациентов с COVID-19 [13, 17]. В случае коронавирусной инфекции более глубокое понимание и прогнозирование тяжести заболевания, во избежание излишнего употребления антибактериальных препаратов, может помочь направлять лечение и избежать дополнительного нежелательного влияния на пациента [11], что имеет значение для эффективной борьбы с пандемией.

Таким образом, постоянный мониторинг и анализ нежелательных реакций на антибактериальные ЛП для системного применения необходим для более глубокого понимания причин и механизмов таких

реакций. Накопленный опыт анализа о продолжительности, проявлении нежелательных событий и их исходах, взаимодействии с другими ЛП позволит в дальнейшем учесть эту информацию при назначении антибактериальных препаратов, избежать появления нежелательных реакций, а также замедлить развитие антибиотикорезистентности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) версия 11 от 07.05.2021 // Сайт Минздрава России. – URL: <https://minzdrav.gov.ru/news/2021/05/07/16568-minzdrav-rossii-vypustil-novuyu-versiyu-metodrekomentatsiy-po-koronavirusu>.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1999. – 150 с.
3. Доклад об осуществлении государственного контроля (надзора) в сфере охраны здоровья граждан и об эффективности такого контроля (надзора) в 2020 году // Сайт Росздравнадзора. – URL: <https://roszdravnadzor.gov.ru/documents/71757>.
4. Журавлева М.В., Романов Б.К., Городецкая Г.И. и др. Актуальные вопросы безопасности лекарственных средств, возможности совершенствования системы фармаконадзора // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2019. – Т. 7, № 3. – С. 109–119.
5. Калиновская Е. Дефицит азитромицина и других антибиотиков возник на фоне удвоения продаж // Фармацевтический вестник. – 2020. – URL: <https://pharmvestnik.ru/content/news/Deficit-azitromicina-i-drugih-antibiotikov-voznik-na-fone-udvoeniya-prodaj.html>.
6. Котова М. Продажи антибиотиков в России выросли // Ведомости. – 15 ноября 2020. – URL: <https://www.vedomosti.ru/business/articles/2020/11/15/846988-prodazhi-antibiotikov>.
7. Кулес В.Г., Стародубцев А.К. и др. Клиническая фармакология и фармакотерапия : учебник для студентов медицинских вузов. – М., 2006. – 640 с.
8. Марченков Н.В., Хуткина Г.А. Актуальные вопросы системы фармаконадзора в Республике Беларусь // Вестник Фармации. – 2019. – № 2. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39537644>.
9. Мурашко М.А. Росздравнадзор сегодня // Вестник Росздравнадзора. – 2019. – № 2. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37539269>.
10. Стародубов В.И., Каграманян И.Н., Хохлов А.Л. и др. Оценка медицинских технологий. Международный опыт. – М., 2012. – 102 с.
11. Хохлов А.Л., Яворский А.Н., Игнатъев В.С. и др. Культура безопасности лекарственной терапии : монография. – Ярославль, 2011. – 156 с.
12. Шубникова Е.В., Дармостукова М.А., Букатина Т.М. и др. О зарегистрированных в постмаркетинговый период нежелательных реакциях лекарственных средств // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2019. – № 1. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/o-zaregistrirovannyh-v-postmarketingovyy-period-nezhelatelnyh-reaktsiyah-lekarstvennyh-sredstv>.
13. Beović B., Doušak M., Ferreira-Coimbra J. Antibiotic use in patients with COVID-19: a «snapshot» Infectious Diseases International Research Initiative (ID-IRI) survey // J Antimicrob Chemother. – 2020. – DOI:10.1093/jac/dkaa326.

14. Budnitz D.S., Pollock D.A., Mendelsohn A.B., et al. Emergency department visits for outpatient adverse drug events: Demonstration for a national surveillance system // *Ann Emerg Med.* – 2005. – No. 45. – P. 197–206. – URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2004.09.020>.

15. Calderón-Parra J., Muiño-Miguez A., Bendala-Estrada A.D., et al. SEMI-COVID-19 Network. Inappropriate antibiotic use in the COVID-19 era: Factors associated with inappropriate prescribing and secondary complications. Analysis of the registry SEMI-COVID // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16, no. 5. – DOI: 10.1371/journal.pone.0251340.

16. Clancy C.J., Nguyen M.H. Coronavirus disease 2019, superinfections, and antimicrobial development: what can we expect? // *Clin infect dis.* – 2020. – Vol. 71, no 10. – P. 36–43.

17. Ginsburg A.S., Klugman K.P. COVID-19 pneumonia and the appropriate use of antibiotics // *Lancet Glob Health.* – 2020. – Vol. 8, no. 12. – P. 1453–1454. – DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30444-7.

18. Lacroix C., Kheloufi F., Montastruc F., et al. Serious central nervous system side effects of cephalosporins: a national analysis of serious reports registered in the French Pharmacovigilance Database // *J Neurol Sci.* – 2019. – Vol. 15, no. 398. – P. 196–201. – DOI: 10.1016/j.jns.2019.01.018.

19. Langford B.J., So M., Raybardhan S., et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis // *Clin Microbiol Infect.* – 2021. – Vol. 27, no. 4. – P. 520–531.

20. Machado-Alba J.E., Londoño-Builes M.J., Echeverri-Cataño L.F., Ochoa-Orozco S.A. Adverse drug reactions in Colombian patients, 2007–2013: Analysis of population databases // *Biomedica.* – 2016. – Vol. 36, no. 1. – P. 59–66. – DOI: 10.7705/biomedica.v36i1.2781.

21. Patek T.M., Teng C., Kennedy K.E., et al. Comparing acute kidney injury reports among antibiotics: a pharmacovigilance study of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) // *Drug Saf.* – 2020. – Vol. 43, no. 1. – P. 17–22. – DOI: 10.1007/s40264-019-00873-8.

22. Rawson T.M., Ming D., Ahmad R., et al. Antimicrobial use, drug-resistant infections and COVID-19 // *Nat Rev Microbiol.* – 2020. – Vol. 18, no. 8. – P. 409–410. – DOI: 10.1038/s41579-020-0395-y.

23. Rawson T.M., Moore L.S.P., Zhu N., et al. Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing // *Clin Infect Dis.* – 2020. – Vol. 71, no. 9. – P. 2459–2468. – DOI: 10.1093/cid/ciaa530.

24. Tribiño G., Maldonado C., Segura O., Díaz J. Costos directos y aspectos clínicos de las reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna de una institución de tercer nivel de Bogotá // *Biomédica.* – 2006. – No. 26. – P. 31–41. – URL: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v26i1.139220>.

25. Usman M., Farooq M., Hanna K. Environmental side effects of the injudicious use of antimicrobials in the era of COVID-19 // *Sci Total Environ.* – 2020. – No. 745. – DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.141053.

26. Zhao J., Hu L., Zhang L., et al. Causative drugs for drug-induced cutaneous reactions in central China: a 608-case analysis // *An Bras Dermatol.* – 2019. – Vol. 94, no. 6. – P. 664–670. – DOI: 10.1016/j.abd.2019.01.007.

## REFERENCES

1. Vremennye metodicheskie rekomendacii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19) versija 11 ot 07.05.2021 [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) version 11 of 07.05.2021]. *Sayt Minzdrava Rossii* [Website of the Ministry of Health of the Russian Federation]. URL: <https://minzdrav.gov.ru/news/2021/05/07/16568-minzdrav-rossii-vypustil-novuyu-versiyu-metodrekomentatsiy-po-koronavirusu/> (In Russ.; abstr. in Engl.).

2. Glanc S. Mediko-biologicheskaja statistika [Medico-biological statistics]. Moscow, Praktika Publ., 1999. 150 p. (In Russ.; abstr. in Engl.).

3. Doklad ob osushhestvlenii gosudarstvennogo kontrolja (nadzora) v sfere ohrany zdorov'ja grazhdan i ob jeffektivnosti takogo kontrolja (nadzora) v 2020 godu [Report on the implementation of state control (supervision) in the field of public health protection and on the effectiveness of such control (supervision) in 2020]. *Sayt Roszdravnadzora* [Roszdravnadzor website]. URL: <https://roszdravnadzor.gov.ru/documents/71757> (In Russ.; abstr. in Engl.).

4. Zhuravleva M.V., Romanov B.K., Gorodeckaja G.I., et al. Aktual'nye voprosy bezopasnosti lekarstvennyh sredstv, vozmozhnosti sovershenstvovanija sistemy farmakonadzora [Topical issues of drug safety, opportunities for improving the pharmacovigilance system]. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii* [Safety and risk of pharmacotherapy], 2019, vol. 7, no. 3, pp. 109–119. (In Russ.; abstr. in Engl.).

5. Kalinovskaja E. Deficit azitromicina i drugih antibiotikov voznik na fone udvoeniya prodazh [The shortage of azithromycin and other antibiotics occurred against the background of a doubling of sales]. *Farmaceuticheskij vestnik* [Pharmaceutical Bulletin], 2020. URL: <https://pharmvestnik.ru/content/news/Deficit-azitromicina-i-drugih-antibiotikov-voznik-na-fone-udvoeniya-prodaj.html> (In Russ.; abstr. in Engl.).

6. Kotova M. Prodzazhi antibiotikov v Rossii vyrosli [Sales of antibiotics in Russia have increased]. *Vedomosti* [Vedomosti]. November 15, 2020. URL: <https://www.vedomosti.ru/business/articles/2020/11/15/846988-prodzazhi-antibiotikov>. (In Russ.; abstr. in Engl.).

7. Kukes V.G., Starodubcev A.K., et al. Klinicheskaja farmakologiya i farmakoterapiya: uchebnik dlya studentov medicinskih vuzov [Clinical pharmacology and pharmacotherapy: a textbook for medical students]. Moscow, 2006. 640 p. (In Russ.; abstr. in Engl.).

8. Marchenkov N.V., Hutkina G.A. Aktual'nye voprosy sistemy farmakonadzora v Respublike Belarus' [Topical issues of the pharmacovigilance system in the Republic of Belarus]. *Vestnik Farmacii* [Bulletin of Pharmacy], 2019, no. 2. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39537644>. (In Russ.; abstr. in Engl.).

9. Murashko M.A. Roszdravnadzor segodnja [Roszdravnadzor today]. *Vestnik Roszdravnadzora* [Bulletin of Roszdravnadzor], 2019, no. 2. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37539269>. (In Russ.; abstr. in Engl.).

10. Starodubov V.I., Kagramanyan I.N., Hohlov A.L., et al. Ocenka medicinskih tekhnologij. Mezhdunarodnyj opyt [Evaluation of medical technologies. International experience]. Moscow, 2012. 102 p. (In Russ.; abstr. in Engl.).

11. Hohlov A.L., Yavorskij A.N., Ignat'ev V.S., et al. Kul'tura bezopasnosti lekarstvennoj terapii: Monografiya [Safety culture of drug therapy: monograph]. Yaroslavl', 2011. 156 p. (In Russ.; abstr. in Engl).
12. Shubnikova E.V., Darmostukova M.A., Bukatina T.M., et al. O zaregistrirrovannyh v postmarketingovyy period nezhelatel'nyh reakcijah lekarstvennyh sredstv [About adverse drug reactions registered in the post-marketing period]. Bezopasnost' i risk farmakoterapii [Safety and risk of pharmacotherapy]. 2019, no. 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/o-zaregistrirrovannyh-v-postmarketingovyy-period-nezhelatelnyh-reaktsiyah-lekarstvennyh-sredstv> (In Russ.; abstr. in Engl).
13. Beović B., Doušak M., Ferreira-Coimbra J. Antibiotic use in patients with COVID-19: a «snapshot» Infectious Diseases International Research Initiative (ID-IRI) survey. J Antimicrob Chemother, 2020. DOI: 10.1093/jac/dkaa326.
14. Budnitz D.S., Pollock D.A., Mendelsohn A.B., et al. Emergency department visits for outpatient adverse drug events: Demonstration for a national surveillance system. Ann Emerg Med, 2005, no. 45, pp. 197–206. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2004.09.020>
15. Calderón-Parra J., Muiño-Miguez A., Bendala-Estrada A.D., et al. SEMI-COVID-19 Network. Inappropriate antibiotic use in the COVID-19 era: Factors associated with inappropriate prescribing and secondary complications. Analysis of the registry SEMI-COVID. PLoS One, 2021, vol. 16, no. 5. DOI: 10.1371/journal.pone.0251340.
16. Clancy C.J., Nguyen M.H. Coronavirus disease 2019, superinfections, and antimicrobial development: what can we expect? Clin infect dis., 2020, vol. 71, no. 10, pp. 36–43.
17. Ginsburg A.S., Klugman K.P. COVID-19 pneumonia and the appropriate use of antibiotics. Lancet Glob Health, 2020, vol. 8, no. 12, pp. 1453–1454. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30444-7.
18. Lacroix C., Kheloufi F., Montastruc F., et al. Serious central nervous system side effects of cephalosporins: A national analysis of serious reports registered in the French Pharmacovigilance Database. J Neurol Sci, 2019, vol. 15, no. 398, pp. 196–201. DOI: 10.1016/j.jns.2019.01.018.
19. Langford B.J., So M., Raybardhan S., et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect, 2021, vol. 27, no. 4, pp. 520–531.
20. Machado-Alba J.E., Londoño-Builes M.J., Echeverri-Cataño L.F., Ochoa-Orozco S.A. Adverse drug reactions in Colombian patients, 2007–2013: Analysis of population databases. Biomedica, 2016, vol. 36, no. 1, pp. 59–66. DOI: 10.7705/biomedica.v36i1.2781.
21. Patek T.M., Teng C., Kennedy K.E., et al. Comparing acute kidney injury reports among antibiotics: a pharmacovigilance study of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Drug Saf, 2020, vol. 43, no. 1, pp. 17–22. DOI: 10.1007/s40264-019-00873-8.
22. Rawson T.M., Ming D., Ahmad R., et al. Antimicrobial use, drug-resistant infections and COVID-19. Nat Rev Microbiol, 2020, vol. 18, no. 8, pp. 409–410. DOI: 10.1038/s41579-020-0395-y.
23. Rawson T.M., Moore L.S.P., Zhu N., et al. Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. Clin Infect Dis, 2020, vol. 71, no. 9, pp. 2459–2468. DOI: 10.1093/cid/ciaa530.
24. Tribiño G., Maldonado C., Segura O., Díaz J. Costos directos y aspectos clínicos de las reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna de una institución de tercer nivel de Bogotá. Biomédica, 2006, no. 26, pp. 31–41. URL: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v26i1.139220>.
25. Usman M., Farooq M., Hanna K. Environmental side effects of the injudicious use of antimicrobials in the era of COVID-19. Sci Total Environ, 2020, no. 745. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.141053.
26. Zhao J., Hu L., Zhang L., et al. Causative drugs for drug-induced cutaneous reactions in central China: a 608-case analysis. An Bras Dermatol., 2019, vol. 94, no. 6, pp. 664–670. DOI: 10.1016/j.abd.2019.01.007.

**Контактная информация**

**Маевская Виктория Александровна** – аспирант 3-го курса кафедры клинической фармакологии, Ярославский государственный медицинский университет, e-mail: [vikaomiss13@gmail.com](mailto:vikaomiss13@gmail.com)