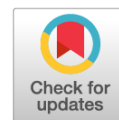


DOI: <http://doi.org/10.17816/0869-2106-2021-27-2-175-182>

Неэффективность антибиотиков

© С.П. Алпатов, Н.В. Богуш, Д.А. Борозденко, Н.М. Буянова, И.В. Ганшина, Г.О. Дибирова, Н.Б. Дмитриева, Е.В. Калинина, А.В. Кириллова, Н.М. Киселева, Г.В. Кукушкин, Т.И. Леонтьева, М.Л. Максимов, Е.В. Маркина, С.Е. Милешина, М.Д. Цицуашвили, Д.Е. Юров

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

В обзорной статье представлена информация о случаях неэффективности (недостаточного действия) антибиотиков в глобальной популяции за последние три года. Обзор выполнен на основе публикаций, данных клинических исследований и данных международной программы Всемирной организации здравоохранения по мониторингу лекарственных средств (VigiBase) за 2018–2020 годы. Представлены значения глобальных показателей эффективности и безопасности антибактериальных лекарственных препаратов для медицинского применения. Полученные данные могут представлять практический интерес для врачей, исследователей, разработчиков и регуляторов здравоохранения.

Ключевые слова: антибиотик; антибиотикотерапия; неэффективность; недостаточное действие; VigiBase.

Как цитировать:

Алпатов С.П., Богуш Н.В., Борозденко Д.А., Буянова Н.М., Ганшина И.В., Дибирова Г.О., Дмитриева Н.Б., Калинина Е.В., Кириллова А.В., Киселева Н.М., Кукушкин Г.В., Леонтьева Т.И., Максимов М.Л., Маркина Е.В., Милешина С.Е., Цицуашвили М.Д., Юров Д.Е. Неэффективность антибиотиков. *Российский медицинский журнал*. 2021. Т. 27, № 2. С. 175–182.

DOI: <http://doi.org/10.17816/0869-2106-2021-27-2-175-182>

DOI: <http://doi.org/10.17816/0869-2106-2021-27-2-175-182>

Antibiotic treatment failure

© Sergey P. Alpatov, Nadezhda V. Bogush, Denis A. Borozdenko, Natalia M. Buyanova, Irina V. Ganshina, Gulnara O. Dibirova, Natalia B. Dmitrieva, Elena V. Kalinina, Anna V. Kirillova, Nina M. Kiseleva, German V. Kukushkin, Tatiana I. Leonteva, Maxim L. Maximov, Elena V. Markina, Svetlana E. Mileshina, Maia D. Tsitsuashvili, Dmitry E. Yurov

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

This review presents information on cases of antibiotic failure (insufficient effect) in the global population over the past three years. We analyzed scientific papers, clinical trial data, and the WHO Program for International Drug Monitoring (VigiBase) data from 2018 to 2020. The values of global success and safety rates of antibacterial drugs for medical use are presented. The findings may be of practical interest to physicians, researchers, developers, and healthcare regulators.

Keywords: antibiotic; antibiotic therapy; failure; insufficient effect; VigiBase.

To cite this article:

Alpatov SP, Bogush NV, Borozdenko DA, Buyanova NM, Ganshina IV, Dibirova GO, Dmitrieva NB, Kalinina EV, Kirillova AV, Kiseleva NM, Kukushkin GV, Leonteva TI, Maksimov ML, Markina EV, Mileshina SE, Tsitsuashvili MD, Yurov DE. Antibiotic treatment failure. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation)*. 2021;27(2):175–182.

DOI: <http://doi.org/10.17816/0869-2106-2021-27-2-175-182>

Received: 08.02.2021

Accepted: 26.02.2021

Published: 01.06.2021

АКТУАЛЬНОСТЬ

Неэффективность — это одна из форм проявления непреднамеренной неблагоприятной (нежелательной) реакции на применение лекарственного средства в соответствии с его инструкцией, выражающаяся в полном отсутствии эффекта либо в неполном эффекте (недостаточности действия). Неэффективность антибактериальных препаратов для медицинского применения (антибиотиков), главными возможными причинами которой являются резистентность микроорганизмов и несоответствующее качество, уже несколько десятилетий остается актуальной проблемой медицины и фармации [1–9]. Эта проблема, связанная с качеством конкретных препаратов (соответствием заявленным показателям) и их безопасностью (интегральной оценке отношения эффективности и риска), может проявляться с различной частотой на разных уровнях: от индивидуальных случаев и локального уровня (стационар, отделение) до регионального и даже глобального уровня всемирной популяции, на котором возможна оценка редких и непредвиденных нежелательных реакций, что приводит к необходимости учитывать непрерывно обновляющиеся данные, охватывающие всю совокупность разноуровневой информации. Непрерывная оценка актуальных данных может способствовать предупреждению неэффективности антибиотиков, оптимизации затрат на закупку менее эффективных и безопасных антибиотиков и повышению клинической эффективности и качества медицинской помощи [3–8].

Цель работы — обзор случаев неэффективности антибиотиков на глобальном уровне в 2018–2020 годах.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

При составлении обзора использовались научные статьи и их аннотации, размещенные в электронных библиотеках eLibrary [10] и PubMed [11] по состоянию на 1 февраля 2021 года, а также международные данные клинических исследований [12], данные Государственного реестра лекарственных средств Минздрава России и глобальные данные (Global view), полученные в аналитической системе VigiLyze [13] международной базы данных фармаконадзора VigiBase Уппсальского центра мониторинга Всемирной организации здравоохранения за 2018–2020 годы.

При оценке полученных разнородных данных использовали компромиссные соглашения, достигнутые по итогам научной дискуссии между авторами, имеющими профессиональный опыт клинической и научной работы, которые заявили об отсутствии конфликта интересов и личной заинтересованности в результатах исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результатом поискового запроса «антибиотик» и «неэффективность» в российской библиографической системе eLibrary, индексирующей более 35 млн документов, стали 683 публикации за 2018–2020 годы, детальное рассмотрение которых сокращает перечень имеющих отношение к теме исследования всего до 27 работ, из них 26 включают оценку проблемы неэффективности антибиотиков на локальном уровне и одна работа включает оценку проблемы на региональном уровне (речь идет об установлении факторов риска неэффективности лечения инфекций мочевыводящих путей на основе описания 343 случаев побочного действия антибиотиков в Иркутской области [14]). Российские обзоры, посвященные анализу проблемы на глобальном уровне, в 2018–2020 годах отсутствуют.

Поисковый запрос «antibiotic and ineffectiveness» в библиографической системе Национальной медицинской библиотеки США (PubMed), индексирующей более 30 миллионов медико-биологических документов, дает 686 результатов за 2018–2020 годы, в том числе 135 обзоров, из которых всего восемь систематические: семь обзоров локального уровня и один — регионального уровня (устойчивость к антибиотикам в Бангладеш). Обзоры в PubMed по состоянию проблемы неэффективности антибиотиков на глобальном уровне в 2018–2020 годах отсутствуют.

База данных ClinicalTrials.gov Национальной медицинской библиотеки США по состоянию на 8 февраля 2021 года содержала информацию о 366 369 клинических исследованиях, проведенных в 219 странах. Поисковые запросы по неэффективности антибиотиков показали отсутствие таких клинических исследований в этой базе и в базе данных разрешений на проведение клинических исследований на веб-сайте Государственного регистра лекарственных средств.

Таким образом, результаты поиска в крупнейших русскоязычных и международных библиографических базах данных, индексирующих медико-биологические публикации и клинические исследования, указывают на отсутствие информации о состоянии проблемы неэффективности антибиотиков на глобальном уровне в 2018–2020 годы.

По состоянию на 1 февраля 2021 года международная база данных VigiBase включала более 24 млн (24 531 797) индивидуальных сообщений о нежелательной реакции (Individual Case Safety Report, ICSR) на лекарственные препараты, в том числе 8 030 374 ICSR о случаях побочного действия за период с 1 января 2018 по 31 декабря 2020 года, в том числе 723 349 ICSR, в которых сообщалось о нежелательных реакциях на антибактериальные препараты для системного применения из группы J01 по анатомо-терапевтически-химической

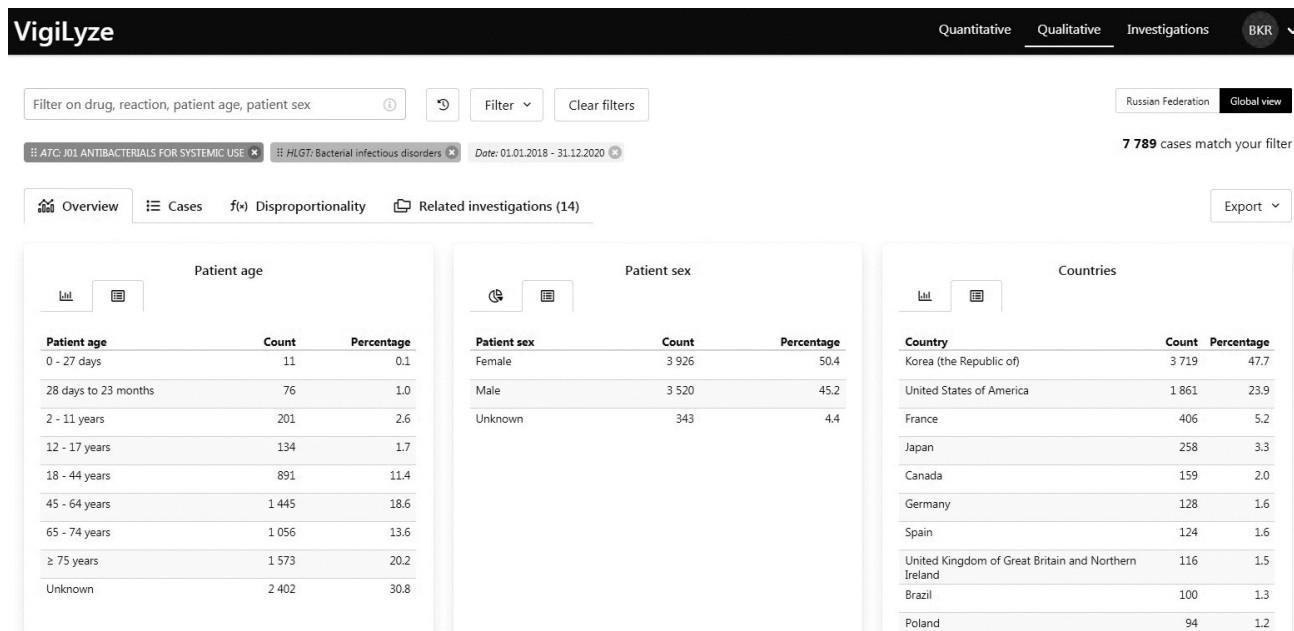


Рис. 1. Данные Vigilize о неэффективности антибиотиков за 2018–2020 годы.

Fig. 1. Vigilize data on antibiotic failure from 2018 to 2020.

(АТХ) классификации лекарственных средств для медицинского применения. Для отбора среди них сообщений о случаях неэффективности антибактериальных препаратов (всего выявлено 7789 таких ICSR) использовали фильтр «Bacterial infection disorders» (рис. 1).

Наибольшее количество ICSR (более 1% от населения страны) с описанием случаев неэффективности антибиотиков поступило из государств с развитыми системами фармакологического надзора: Республики Корея (47,7% всех этих ICSR), США (23,9%), Франции (5,2%), Японии (3,3%), Канады (2%), Германии и Испании (по 1,6%), Великобритании (1,5%), Бразилии (1,3%) и Польши (1,2%).

Ежегодное количество сообщений составило от 1546 ICSR (19,8%) в 2020 году до 3309 ICSR (42,5%) в 2019 году. Больше всего сообщений было отправлено врачами (43,4%) и средним медицинским персоналом (38,4%), а также пациентами (12,8%) и фармацевтами (6%). Меньше всего сообщений (6 ICSR, т. е. 0,1%) о неэффективности антибиотиков было отправлено в Vigilize юристами из США (3 ICSR), Дании и Швеции (по 2 ICSR) и Австралии (1 ICSR).

Случаи неэффективности антибиотиков отмечались примерно с равной частотой у женщин и мужчин (50,4% у женщин); наиболее часто — в возрастной группе старше 75 лет (20,2%) и 45–64 года (18,6%), реже — в возрастных группах 65–74 года (13,6%) и 18–44 года (11,4%) и наименее часто — у детей (чем младше, тем реже) и у новорожденных — всего 11 ICSR о случаях у пациентов в возрасте до 27 дней (0,1%).

К случаям серьезных нежелательных реакций (СНР) отнесено 3751 ICSR (48,2%), в том числе 410 ICSR (5,3%) содержат описание летальных исходов после

применения антибиотиков вследствие их неэффективности. Наиболее часто среди случаев СНР отмечалась необходимость госпитализации или ее продления (28,5%) и другие клинически значимые события (30,9%).

Таким образом, в настоящее время примерно 90% сообщений о случаях неэффективности антибиотиков поступает из стран с развитыми системами фармакологического надзора, 82% таких сообщений направляют врачи и средний медицинский персонал. Неэффективность антибиотиков отмечается с примерно равной частотой у женщин и мужчин, наиболее часто — в возрастной группе старше 75 лет, может приводить к летальным исходам в 5,3%.

Группы антибиотиков (по классификации WHO Drug), которые наиболее часто упоминались в сообщениях о неэффективности, представлены в табл. 1.

При оценке и использовании этой информации необходимо учитывать, что указанная частота развития неэффективности для отдельных групп антибиотиков является прежде всего отражением объемов потребления этих средств («чем чаще применяется, тем чаще сообщается»), причем преимущественно — в странах с наиболее развитыми системами фармаконадзора (о чем упоминалось выше). Эти данные ни в коей мере не могут характеризовать качество и эффективность конкретного препарата. Однако эта информация может служить ориентиром при выборе врачом эмпирической антибиотикотерапии — для учета опыта передовых стран за последние 3 года.

Возбудители и инфекции, в отношении которых наиболее часто сообщалось о неэффективности антибиотиков в 2018–2020 годах, представлены в табл. 2.

Таблица 1. Группы антибиотиков, наиболее часто включаемых в число индивидуальных сообщений о нежелательной реакции (Individual Case Safety Report, ICSR) из-за неэффективности в 2018–2020 годах

Table 1. Antibiotic groups most frequently included in the Individual Case Safety Report (ICSR) due to treatment failure from 2018 to 2020

Группы антибиотиков	ICSR, шт	Доля, %
J01D: другие бета-лактамы (цефалоспорины 1–5 поколений, карбапенемы, монобактамы)	3674	47,2
J01C: пенициллины (природные и полусинтетические)	1924	24,7
J01X: другие антибиотики (ванкомицин, линезолид, колистин, даптомицин, рифампицин, фосфомицин)	1707	21,9
J01M: фторхинолоны	1383	17,8
J01F: макролиды, линкозамиды и стрептограммы	768	9,9
J01G: аминогликозиды	354	4,5
J01A: тетрациклины	220	2,8

Таблица 2. Инфекции и их возбудители, при которых отмечалась неэффективность антибиотиков в 2018–2020 годах

Table 2. Infections and their causative agents for which antibiotic failure was reported from 2018 to 2020

Возбудители и инфекции	ICSR, шт.	Доля, %
Клостридиальный колит (<i>Clostridium difficile</i>)	4924	63,2
Стафилококковая инфекция (<i>Staphylococcal</i> infection)	296	3,8
Псевдомонадная инфекция (<i>Pseudomonas</i> infection)	288	3,7
Клебсиелловая инфекция (<i>Klebsiella</i> infection)	94	1,2
Энтерококковая инфекция (<i>Enterococcal</i> infection)	84	1,1
Стафилококковый сепсис (<i>Staphylococcal</i> bacteriemia)	83	1,1
Эшерихийная инфекция (<i>Escherichia</i> infection)	77	1,0
Стентрофомонадная инфекция (<i>Stenotrophomonas</i> infection)	45	0,6
Стрептококковая инфекция (<i>Streptococcal</i> infection)	44	0,6
Стрептококковый фарингит (<i>Pharyngitis streptococcal</i>)	41	0,5

Примечание: ICSR — Individual Case Safety Report, индивидуальное сообщение о нежелательной реакции.

Проявления неэффективности антибиотикотерапии по классификации Медицинского словаря для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA), представлены в табл. 3.

Проявления неэффективности антибиотиков часто возникали на фоне одновременного применения сопутствующих лекарственных средств (табл. 4).

ВЫВОДЫ

Обзорные публикации о состоянии проблемы неэффективности антибиотиков на глобальном уровне в 2018–2020 годах отсутствуют.

В настоящее время примерно 90% сообщений о случаях неэффективности антибиотиков поступает из стран с развитыми системами фармакологического надзора.

82% таких сообщения поступили от врачей и среднего медицинского персонала.

Неэффективность антибиотиков не связана с полом пациентов, наиболее часто отмечается в возрасте старше 75 лет и может приводить к летальным исходам в 5,3% случаев.

Неэффективность отмечается наиболее часто (в 47,2% случаев) для цефалоспоринов, карбапенемов и монобактамов, что отражает объем их потребления в странах с развитыми системами фармаконадзора и не характеризует качество и эффективность конкретных препаратов.

В большинстве случаев (63,2%) неэффективность антибиотиков отмечается при клостридиальном колите (*Clostridium difficile*); сепсис отмечается значительно реже (до 2%) и связан в основном со стафилококками.

Проявления неэффективности антибиотикотерапии разнообразны, при этом только один из них (диарея) отмечается чаще, чем в 5% случаев.

В сообщениях о неэффективности антибиотиков у пожилых пациентов чаще, чем в других возрастных

Таблица 3. Наиболее частые проявления неэффективности антибиотиков, наиболее часто включаемые в число индивидуальных сообщений о нежелательной реакции (Individual Case Safety Report, ICSR) в 2018–2020 годах

Table 3. The most frequent antibiotic failures most commonly included in the Individual Case Safety Report (ICSR) from 2018 to 2020

Проявления неэффективности	ICSR, шт.	Доля, %
Диарея (Diarrhoea)	401	5,1
Гипертермия (Pyrexia)	288	3,7
Пневмония (Pneumonia)	189	2,4
Тошнота (Nausea)	186	2,4
Острое повреждение почек (Acute kidney injury)	167	2,1
Рвота (Vomiting)	158	2,0
Диспноэ (Dyspnoea)	139	1,8
Сепсис (Sepsis)	131	1,7
Септический шок (Septic shock)	127	1,6
Чувство слабости (Fatigue)	125	1,6
Кашель (Cough)	114	1,5
Недомогание (Malaise)	110	1,4
Потеря веса (Weight decreased)	109	1,4
Боль (Pain)	104	1,3
Астения (Asthenia)	100	1,3
Головная боль (Headache)	87	1,1

Примечание: ICSR — Individual Case Safety Report, индивидуальное сообщение о нежелательной реакции.

группах, отмечалось одновременное использование других лекарственных препаратов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / DISCLAIMERS

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Таблица 4. Международные непатентованные наименования (МНН) лекарственных средств, которые наиболее часто упоминались в сообщениях о неэффективности антибиотиков

Table 4. International nonproprietary names of the drugs most frequently mentioned in antibiotic failure reports

МНН сопутствующих препаратов	ICSR, шт.	Доля, %
Преднизон	184	2,4
Парацетамол	176	2,3
Такролимус	155	2,0
Ацетилсалициловая кислота	145	1,9
Фуросемид	144	1,8
Левотироксин	130	1,7
Микофеноловая кислота	127	1,6
Колекальциферол	122	1,6
Салбутамол	121	1,6
Метотреат	111	1,4
Омепразол	117	1,5
Адалимуаб	106	1,4
Амлодипин	106	1,4
Метилпреднизолон	82	1,1
Метопролол	81	1,0
Флуконазол	76	1,0
Преднизолон	69	0,9
Дексаметазон	68	0,9
Ацикловир	59	0,8

Примечание: ICSR — Individual Case Safety Report, индивидуальное сообщение о нежелательной реакции.

Наибольший вклад распределен следующим образом:

Н.М. Киселева — идея работы, написание статьи; С.П. Алпатов, Н.В. Богуш, Д.А. Борозденко, Н.М. Буянова, И.В. Ганшина, Г.О. Дибирова, Н.Б. Дмитриева, Е.В. Калинина, А.В. Кириллова, Г.В. Кукушкин, Т.И. Леонтьева, М.Л. Максимов, Е.В. Маркина, С.Е. Милешина, М.Д. Цицашвили, Д.Е. Юров — экспертный анализ данных и их обсуждение.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Author contributions: N.M. Kiseleva, the study idea, text writing; S.P. Alpatov, N.V. Bogush, D.A. Borozdenko, N.M. Buyanova, I.V. Ganshina, G.O. Dibirova, N.B. Dmitrieva, Ye.V. Kalinina, A.V. Kirillova, G.V. Kukushkin, T.I. Leontyeva, M.L. Maksimov, Ye.V. Markina, S.Ye. Milesheva, M.D. Tsitsuashvili, D.Ye. Yurov, expert data analysis and discussion.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Евтеев В.А., Муслимова О.В., Мазеркина И.А., и др. Транспортеры органических анионов и их влияние на токсичность β-лактамов антибиотиков // Безопасность и риск фармакотерапии. 2017. Т. 5, № 2. С. 70–75.
2. Молчан Н.В., Смирнова Ю.А., Вельц Н.Ю., и др. Фторхинолоновые антибиотики: безопасность применения на примере ципрофлоксацина // Безопасность и риск фармакотерапии. 2019. Т. 7, № 2. С. 72–83. doi: 10.30895/2312-7821-2019-7-2-72-83
3. Ортенберг Э.А., Хохлавина Р.М., Шпилькина Л.В., Хохлавин Р.Л. Локальная антибиотикорезистентность в многопрофильном стационаре: достаточна ли ежегодная ее оценка? // Уральский медицинский журнал. 2007. № 6. С. 54–58.
4. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Павлеева Е.Е., Кравченко Е.В. Лекарственно-индуцированные нейтропения и агранулоцитоз // Безопасность и риск фармакотерапии. 2020. Т. 8, № 3. С. 109–122. doi: 10.30895/2312-7821-2020-8-3-109-122
5. Остроумова О.Д., Шахова Е.Ю., Кочетков А.И. Лекарственно-индуцированная эозинофилия // Безопасность и риск фармакотерапии. 2019. Т. 7, № 4. С. 176–189. doi: 10.30895/2312-7821-2019-7-4-176-189
6. Постников С.С., Теплова Н.В., Николаев В.В., Абдуллаев Ф.К., Солонцов Ю.Н., Ермилин А.Е., Костылева М.Н., Грацианская А.Н. Случай полиэтиологической антибиотик-ассоциированной гепатотоксичности у ребенка грудного возраста // Безопасность и риск фармакотерапии. 2019. Т. 7, № 3. С. 146–151. doi: 10.30895/2312-7821-2019-7-3-146-151
7. Решетько О.В., Якимова Ю.Н., Новокрещенова И.Г. Антибактериальные средства для системного применения в формулярах различного уровня // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2016. № 3. С. 62–66.
8. Титова А.Р., Пастернак Е.Ю., Асецкая И.Л., и др. О безопасности антибактериальных препаратов, применяемых в педиатрии // Безопасность и риск фармакотерапии. 2015. № 2. С. 12–22.
9. Яковлев С. Современные проблемы антибиотикорезистентности в стационаре // Врач. 2007. № 1. С. 9–12.
10. eLibrary [Internet]. Научная электронная библиотека [дата обращения: 25.02.2021]. Доступ по ссылке: <https://elibrary.ru>
11. ncbi.nlm.nih.gov [Internet]. PubMed [дата обращения: 25.02.2021]. Доступ по ссылке: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
12. clinicaltrials [Internet]. clinicaltrials [дата обращения: 25.02.2021]. Доступ по ссылке: <https://clinicaltrials.gov>
13. vigoalyze [Internet]. clinicaltrials [дата обращения: 25.02.2021]. Доступ по ссылке: <https://vigoalyze.who-umc.org>
14. Солодوخина О.А., Верлан Н.В., Кочкина Е.О., Рожкова Н.Ю. Данные мониторинга безопасности антибактериальных препаратов в клинической практике // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. 2018. Т. 8, № 2. С. 116–123.

REFERENCES

1. Evteev VA, Muslimova OV, Mazerkina IA, et al. Organic anion transporters and their influence on the toxicity of β-lactam antibiotics. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii*. 2017;5(2):70–75. (In Russ).
2. Molchan NV, Smirnova YA, Vel'ts NY, et al. Fluoroquinolone antibiotics: safety of use by the example of ciprofloxacin. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii*. 2019;7(2):72–83. (In Russ). doi: 10.30895/2312-7821-2019-7-2-72-83
3. Ortenberg EA, Khokhlyavina RM, Shpil'kina LV, Khokhlyavin RL. Local antibiotic resistance in a multidisciplinary state: is an annual assessment sufficient? *Ural'skii meditsinskii zhurnal*. 2007;(6):54–58. (In Russ).
4. Ostroumova OD, Kochetkov AI, Pavleeva EE, Kravchenko EV. Drug-Induced Neutropenia and Agranulocytosis. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii*. 2020;8(3):109–122. (In Russ). doi: 10.30895/2312-7821-2020-8-3-109-122
5. Ostroumova OD, Shahova EY, Kochetkov AI. Drug-Induced Eosinophilia. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii*. 2019;7(4):176–189. (In Russ). doi: 10.30895/2312-7821-2019-7-4-176-189
6. Postnikov SS, Teplova NV, Nikolaev VV, et al. A Case of Multiple Antibiotic-Associated Hepatotoxicity in an Infant. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii*. 2019;7(3):146–151. (In Russ). doi: 10.30895/2312-7821-2019-7-3-146-151
7. Reshet'ko OV, Yakimova YN, Novokreshchenova IG. Antibacterials for systemic use as reflected in formularies at different levels. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo*. 2016;(3):62–66. (In Russ).
8. Titova AR, Pasternak EY, Asetskaia L, et al. On the safety of antibacterial drugs used in pediatrics. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii*. 2015;(2):12–22. (In Russ).
9. Yakovlev S. Modern problems of antibiotic resistance in the hospital. *Vrach*. 2007;(1):9–12. (In Russ).
10. eLibrary [Internet]. Nauchnaya elektronnyaya biblioteka [cited 25 Feb 2021]. Available from: <https://elibrary.ru>
11. ncbi.nlm.nih.gov [Internet]. PubMed [cited 25 Feb 2021]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
12. Clinicaltrials [Internet]. Clinicaltrials [cited 25 Feb 2021]. Available from: <https://clinicaltrials.gov>
13. vigoalyze [Internet]. Vigolyze [cited 25 Feb 2021]. Available from: <https://vigoalyze.who-umc.org>
14. Solodukhina OA, Verlan NV, Kochkina EO, Rozhkova NY. Monitoring of antibacterial drug safety in clinical practice. *Izvestiya vuzov. Prikladnaya khimiya i biotekhnologiya*. 2018;8(2):117–124. (In Russ). doi: 0.21285/2227-2925-2018-8-2-117-124

ОБ АВТОРАХ

***Киселева Нина Михайловна**, д.б.н., профессор;
адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1754-9051>,
e-mail: kiseleva.67@mail.ru

Алпатов Сергей Петрович, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2233-7301>,
e-mail: immunosport@rambler.ru

Богущ Надежда Валерьевна;
e-mail: nadinbogush@gmail.com

Борозденко Денис Андреевич;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6797-9722>,
e-mail: borozdenko@phystech.edu

Буянова Наталья Михайловна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4073-475X>,
e-mail: natasha-buyanova@mail.ru

Ганшина Ирина Владимировна;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4049-7907>,
e-mail: july1119661@rambler.ru

Дибирова Гюльнара Омарбековна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1500-4974>,
e-mail: g.dibirova@mail.ru

Дмитриева Наталья Борисовна, к.м.н.;
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7101760859>,
e-mail: natapharm@gmail.com

Калинина Елена Владимировна, к.м.н.;
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=8958305800>,
e-mail: lena_vk@mail.ru

Кириллова Анна Вячеславовна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3966-4448>,
e-mail: kirillova6@yandex.ru

Кукушкин Герман Владимирович, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1661-1071>,
e-mail: germanpharm@yandex.ru

Леонтьева Татьяна Ивановна, к.б.н.;
e-mail: leontevati@mail.ru

Максимов Максим Леонидович, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8979-8084>,
e-mail: maksim_maksimov@mail.ru

Маркина Елена Викторовна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5943-4423>,
e-mail: elvikmark2015@yandex.ru

Милешина Светлана Евгеньевна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-001-8082-9393>,
e-mail: svetikshrv@rambler.ru

Цицуашвили Майя Давидовна, к.б.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7761-8683>,
e-mail: mayan318@gmail.com

Юров Дмитрий Евгеньевич, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0178-8736>,
e-mail: dmpfarm@gmail.com

AUTHORS INFO

***Nina M. Kiseleva**, MD, Dr. Sci. (Biol.), Professor;
address: 1 Ostrovityanova str., 117997, Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1754-9051>,
e-mail: kiseleva.67@mail.ru

Sergey P. Alpatov, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2233-7301>,
e-mail: immunosport@rambler.ru

Nadezhda V. Bogush;
e-mail: nadinbogush@gmail.com

Denis A. Borozdenko;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6797-9722>,
e-mail: borozdenko@phystech.edu

Natalia M. Buyanova;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4073-475X>,
e-mail: natasha-buyanova@mail.ru

Irina V. Ganshina;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4049-7907>,
e-mail: july1119661@rambler.ru

Gulnara O. Dibirova, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1500-4974>,
e-mail: g.dibirova@mail.ru

Natalia B. Dmitrieva, MD, Cand. Sci. (Med.);
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7101760859>,
e-mail: natapharm@gmail.com

Elena V. Kalinina, MD, Cand. Sci. (Med.);
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=8958305800>,
e-mail: lena_vk@mail.ru

Anna V. Kirillova, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3966-4448>,
e-mail: kirillova6@yandex.ru

German V. Kukushkin, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1661-1071>,
e-mail: germanpharm@yandex.ru

Tatiana I. Leonteva, MD, Cand. Sci. (Biol.);
e-mail: leontevati@mail.ru

Maxim L. Maximov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8979-8084>,
e-mail: maksim_maksimov@mail.ru

Elena V. Markina;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5943-4423>,
e-mail: elvikmark2015@yandex.ru

Svetlana E. Mileschina, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-001-8082-9393>,
e-mail: svetikshrv@rambler.ru

Maia D. Tsitsuashvili, MD, Cand. Sci. (Biol.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7761-8683>,
e-mail: mayan318@gmail.com

Dmitry E. Yurov, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0178-8736>,
e-mail: dmpfarm@gmail.com