

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
 214019, г. Смоленск, а/я 5.
 Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
info@cmac-journal.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

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

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2023.

Содержание

Болезни и возбудители

- Гостев В.В., Сулян О.С., Павлова П.А., Нестерова Е.В., Калиногорская О.С., Чулкова П.С., Трофимова Н.Н., Агеевец В.А., Агеевец И.В., Сидоренко С.В.
- 116** Геномная характеристика *mecA*-положительных *Staphylococcus aureus* ST59, проявляющих чувствительность к оксациллину
- Носов Н.Ю., Образцова О.А., Катунин Г.Л., Плахова К.И., Соломка В.С.
- 123** Филогенез и антибиотикорезистентность *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*
- Сацук А.В., Солопова Г.Г., Плоскирева А.А., Акимкин В.Г.
- 131** Систематический обзор серопревалентности маркеров гепатита В, С и ВИЧ среди пациентов онкогематологического профиля
- Тряпышко А.А., Дехнич Н.Н.
- 142** Комбинация гастропротекторов и пробиотиков в эрадикации инфекции *H. pylori*: результаты рандомизированного сравнительного клинического исследования

Антимикробные препараты

- Белькова Ю.А., Рачина С.А., Козлов Р.С., Кулешов В.Г., Васильева И.С., Куркова А.А., Бочанова Е.Н., Елохина Е.В., Попов Д.А., Портнягина У.С., Решетько О.В., Сычев И.Н., Шегимова В.Д., Дрогашевская Д.В., Чеснокова М.С. и российская рабочая группа проекта Global PPS
- 150** Одновременное многоцентровое исследование использования антимикробных препаратов в российских стационарах: результаты проекта Global-PPS 2021
- Клабукова Д.Л., Титова А.Р., Крысанов И.С., Поливанов В.А., Крысанова В.С., Ермакова В.Ю.
- 159** Анализ летальных случаев при применении цефтриаксона по данным национальной базы спонтанных сообщений
- Ортенберг Э.А.
- 165** Перспективные антимикотики для терапии инвазивных грибковых инфекций (краткий обзор литературы)
- Петрушин М.А., Мельниченко П.И., Власов П.А., Никифоров И.С., Кудряшова Е.А., Глуценко И.А.
- 171** Особенности проведения антибактериальной терапии у пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, получающих вено-венозную экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО)

Антибиотикорезистентность

- Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Сухорукова М.В., Козлов Р.С.
- 179** Системная оценка результатов определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам в медицинских организациях Российской Федерации
- Бочарова Ю.А., Савинова Т.А., Чеботарь И.В.
- 187** Хромосомные гены *ESKAPE*-патогенов, мутации в которых индуцируют антибиотикорезистентность

Опыт работы

- Попов Д.А., Осокина Р.А., Вострикова Т.Ю.
- 202** Носительство *K. pneumoniae* и молекулярная структура продуцируемых ими карбапенемаз у детей первого года жизни с врожденными пороками сердца
- Кондратенко О.В., Зубова К.В.
- 211** Распределение значений минимальных подавляющих концентраций антибактериальных препаратов в отношении представителей порядка *Flavobacteriales*, выделенных из респираторных образцов от пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации

Анализ летальных случаев при применении цефтриаксона по данным национальной базы спонтанных сообщений

Клабукова Д.Л.^{1,2}, Титова А.Р.³, Крысанов И.С.^{1,4}, Поливанов В.А.³, Крысанова В.С.⁴, Ермакова В.Ю.^{5,6}

- ¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия
² ГБУ МО «Научно-практический центр клинико-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области», Красногорск, Россия
³ ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора, Москва, Россия
⁴ Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет», Москва, Россия
⁵ ООО «Институт клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики», Мытищи, Россия
⁶ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Контактный адрес:

Дарья Леонидовна Клабукова
 Эл. почта: daria.klabukova@gmail.com
 com

Ключевые слова: цефтриаксон, летальный исход, анафилактический шок, местные анестетики, фармаконадзор, спонтанные сообщения.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Провести анализ спонтанных сообщений (СС) в национальной базе данных Автоматизированная информационная система (АИС) «Фармаконадзор» Росздравнадзора о нежелательных реакциях (НР), содержащих информацию о летальных исходах при применении цефтриаксона, и выявить факторы, ассоциированные с повышенным риском смерти при использовании цефтриаксона.

Материалы и методы. В исследование включено 122 СС о летальных случаях при терапии цефтриаксоном, поступивших в российскую базу данных о НР с 06.05.2019 по 23.11.2022 г. Проведен ретроспективный анализ случаев возникновения летальных НР после антибиотикотерапии цефтриаксоном по следующим показателям: пол, возраст пациентов, прием и способ введения препаратов, клинические симптомы анафилактического шока (АШ). Дополнительно оценивали наличие указания на одновременное применение в качестве растворителя лекарственных препаратов для местной анестезии.

Результаты. Всего 86 СС (70,5%) были первичными и релевантными для дальнейшего анализа. За 8 месяцев 2019 г. в базе данных было зарегистрировано 16 СС (18,6%), в 2020 г. – 25 (29,1%), в 2021 г. – 15 (17,4%), за неполных 11 месяцев 2022 г. поступило 30 СС (34,9%). Количество сообщений о НР у пациентов мужского и женского пола было одинаковым. Среди возрастных групп наибольшее количество СС пришлось на средний и пожилой возраст – 27 (31,4%) и 23 (26,7%) соответственно, у детей зарегистрировано 8 случаев (9,3%). В 50 СС (58,1%) сообщалось о развитии летальных НР в стационарных условиях, в 31 СС (36,1%) – на амбулаторном этапе. Было выявлено 18 СС с указанием на самолечение пациента, что составляет 20,9% всех первичных сообщений. Клинические симптомы АШ отмечены в 63 сообщениях (73,3%). Дополнительный анализ случаев совместного применения цефтриаксона и местных анестетиков продемонстрировал целый ряд медицинских ошибок.

Выводы. Показано, что применение цефтриаксона ассоциировано с высоким риском развития АШ, а его использование в амбулаторных условиях, особенно в режиме самолечения, является дополнительным фактором риска летального исхода. Нерациональное использование лекарственных препаратов для местной анестезии совместно с цефтриаксоном является дополнительным серьезным фактором риска неблагоприятного исхода.

Original Article

Analysis of fatal outcomes associated with ceftriaxone treatment from the Russian database of spontaneous reports

Klabukova D.L.^{1,2}, Titova A.R.³, Krysanov I.S.^{1,4}, Polivanov V.A.³, Krysanova V.S.⁴, Ermakova V.Yu.^{5,6}

- ¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
² Scientific and Practical Center for Clinical and Economic Analysis of the Ministry of Healthcare of Moscow Region, Krasnogorsk, Russia
³ Information and Methodological Center for Evaluation, Accounting and Analysis of Circulation of Medicinal Products, Moscow, Russia
⁴ Medical Institute of Continuous Education at the "Russian Biotechnological University", Moscow, Russia
⁵ LLC "Institute of Clinical and Economic Expertise and Pharmacoeconomics", Mytishchi, Russia
⁶ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Contacts:

Daria L. Klabukova
 E-mail: daria.klabukova@gmail.com

Objective. To analyze spontaneous reports (SRs) from the Russian database of adverse reactions (Automated information system "Pharmacovigilance" of Roszdravnadzor), containing information on fatal outcomes during ceftriaxone treatment, and to identify factors associated with an increased risk of death with ceftriaxone use.

Клабукова Д.Л. и соавт.

Key words: ceftriaxone, fatal outcome, anaphylactic shock, local anesthetics, pharmacovigilance, spontaneous reports.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

External funding source: no external funding received.

Materials and methods. The study included 122 SRs concerning fatal cases during ceftriaxone therapy. All SRs were submitted to the Russian pharmacovigilance database from 06 May 2019 to 23 November 2022. A retrospective analysis of fatal adverse reactions cases in ceftriaxone treatment was carried out according to the following parameters: gender, age, drug intake and route of administration, clinical symptoms of anaphylaxis. Additionally, indications for the simultaneous use of drugs for local anesthesia as a solvent were evaluated.

Results. A total of 86 SRs (70.5%) were primary and relevant for further analysis. 16 SRs (18.6%) were registered in the database for 8 months of 2019, 25 (29.1%) – for 2020, 15 (17.4%) – for 2021, for less than 11 months 2022 received 30 reports (34.9%). The number of adverse reactions reports in male and female patients was similar. Among the age groups, the largest number of SRs was observed in middle-aged and elderly patients – 27 (31.4%) and 23 (26.7%) reports, respectively, 8 cases (9.3%) were registered in pediatric population. The development of fatal adverse reactions in the hospital was reported in 50 (58.1%) SRs, in outpatient setting – in 31 (36.1%) SRs. 18 SRs were identified with an indication of the patient's self-treatment, which is 20.9% of all primary reports. Clinical symptoms of anaphylactic shock were noted in 63 reports (73.3%). Additional analysis of the combined use of ceftriaxone and local anesthetics cases revealed a range of medical errors.

Conclusions. Ceftriaxone treatment was associated with a high risk of anaphylactic shock. The use of this antibiotic in outpatient setting, especially as self-treatment is an additional risk factor for death. Inappropriate use of local anesthetics in combination with ceftriaxone is an additional serious risk factor for fatal outcome.

Введение

Антибактериальные препараты (АБП) для системного применения являются наиболее распространенными триггерами лекарственной аллергии, от которой страдают примерно 10% пациентов [1]. Среди всех АБП риск серьезных аллергических реакций, в том числе анафилаксии и анафилактического шока (АШ), значительно выше для инъекционных форм бета-лактамов АБП – пенициллинов, цефалоспоринов [2–4].

Одним из наиболее часто используемых в клинической практике цефалоспоринов является цефтриаксон. Цефтриаксон представляет собой полусинтетический цефалоспорин третьего поколения широкого спектра действия, обычно используемый для лечения различных серьезных инфекций, таких как бактериальный менингит, внебольничная тяжелая и внутрибольничная пневмония, осложненные интраабдоминальные инфекции, инфекции мочевыводящих путей, сепсис [5], а также в качестве варианта антибактериальной терапии нетяжелой и тяжелой внебольничной пневмонии при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [6].

Частота реакций гиперчувствительности, вызванных цефтриаксоном, составляет 1–3%, однако частота анафилаксии составляет всего 0,1–0,0001% [7]. При этом случаи АШ при использовании данного АБП, приведшие к летальному исходу, регулярно регистрируются во всем мире [8–10], в том числе среди детей [11, 12]. В Китае применение цефтриаксона привело к 22 смертям по данным опубликованных с 2002 по 2009 г. клинических случаев [13]. Анализ информации о развитии тяжелых нежелательных реакций (НР) при применении цефтриаксона, опубликованной в научной литературе, показал, что именно АШ является основной причиной смерти пациентов [14].

Вероятность возникновения анафилаксии значительно возрастает при одновременном использовании

других высокорекреогенных препаратов. Так, для приготовления раствора цефтриаксона для внутримышечного введения в качестве растворителя и средства для местной анестезии при инъекции может использоваться 1% раствор лидокаина. По данным медицинской литературы, риск возникновения аллергии при применении современных местных анестетиков оценивается как 1:2000000 инъекций, однако они могут также являться причиной возникновения системных токсических реакций (риск оценен как 1:1000 инъекций), в том числе острой кардиотоксичности [15]. Данное осложнение может проявляться теми же симптомами, что и АШ (падение артериального давления, брадикардия, судороги, спутанность сознания), даже при применении препарата с соблюдением рекомендуемых для местной анестезии доз [16]. Это затрудняет дифференциальную диагностику и оценку частоты АШ при парентеральном применении цефтриаксона [17].

Число исследований, посвященных безопасности цефалоспоринов, в частности цефтриаксона, в реальной клинической практике на территории Российской Федерации, ограничено [18, 19]. При этом важным источником новой информации о НР, развивающихся при использовании лекарственных препаратов в пострегистрационном периоде, являются спонтанные сообщения (СС), поступающие от врачей и пациентов в региональные и национальные базы данных фармаконадзора. В связи с этим анализ информации, поступившей в национальную электронную базу СС (подсистема «Фармаконадзор» автоматизированной информационной системы [АИС] Росздравнадзора), позволит прогнозировать риски развития серьезных и летальных НР при использовании антибиотикотерапии и определить превентивные меры для снижения количества неблагоприятных событий, вызванных применением цефтриаксона.

Цель исследования – провести анализ спонтанных сообщений (СС) в национальной базе данных о нежелательных реакциях (НР), содержащих информацию о летальных исходах при применении цефтриаксона, и выявить факторы, ассоциированные с повышенным риском смерти при его использовании.

Материалы и методы

Объектом исследования были СС о НР, содержащие информацию о летальных исходах при применении лекарственного препарата с МНН цефтриаксон у детей и взрослых, зарегистрированные в базе данных подсистемы «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора за период с 06.05.2019 по 23.11.2022 г.

Аналізу подлежали первичные СС с учетом важной информации, содержащейся в некоторых повторных СС. Исключались дубликаты и невалидные сообщения. Валидность СС определялась согласно пункту 407 Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза (GVP EAЭС) в редакции от 19.05.2022 г. [20].

На основе сведений, содержащихся в СС, проведен ретроспективный анализ случаев возникновения летальных НР после применения цефтриаксона по следующим показателям: пол, возраст пациентов, прием и способ введения препаратов, клиника АШ. Дополнительно оценивали наличие указания на одновременное применение лекарственных препаратов для местной анестезии (МНН лидокаин, бупивакаин, ропивакаин, прокаин, артикаин). Отобрали случаи развития АШ у пациентов, получавших лечение цефтриаксоном в медицинских учреждениях, амбулаторно или применявших данный АБП для самолечения.

В работе использовалась классификация возрастных периодов человека, основанная на принятой Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2012 г. периодизации. Были выделены следующие группы: от рождения до 17 лет – детский возраст, 18–44 года – молодой возраст, 45–59 лет – средний возраст, 60–74 года – пожилой возраст, 75–89 лет – старческий возраст, 90 лет и более – долгожители.

Обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения MS Excel 2016. Описательная статистика была выполнена для всех анализируемых показателей; качественные переменные описаны абсолютными (n) и относительными (%) величинами.

Результаты

В базу данных АИС «Фармаконадзор» Росздравнадзора за период с 06.05.2019 по 23.11.2022 г. поступило 122 СС о летальных НР у детей и взрослых, развившихся на фоне использования АБП цефтриаксон. Из них 86 СС (70,5%) были первичными и релевантными для дальнейшего анализа. Дублирующих и невалидных сообщений обнаружено не было.

За 8 месяцев 2019 г. в АИС было зарегистрировано 16 СС (18,6%) (Рисунок 1). Отмечено, что за неполных

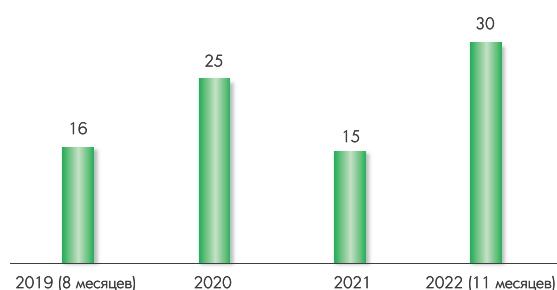


Рисунок 1. Количество СС о летальном исходе при применении цефтриаксона с мая 2019 по ноябрь 2022 г.

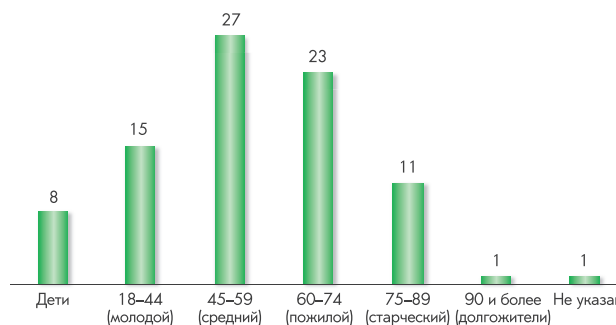


Рисунок 2. Количество СС о летальном исходе при применении цефтриаксона у пациентов разных возрастных групп

11 месяцев 2022 г. поступило 30 СС (34,9%) – больше, чем за 2020 г. или 2021 г., 25 (29,1%) и 15 (17,4%) СС соответственно. Это может быть связано как с растущей осведомленностью врачей и пациентов о возможности и важности подачи сообщений о НР, так и с периодами подъема заболеваемости COVID-19.

За указанный период поступило по 43 (50,0%) СС о НР у пациентов мужского и женского пола. Сообщений без указания пола пациента не было.

По возрастным группам СС распределились следующим образом (Рисунок 2): наибольшее количество приходится на средний и пожилой возраст – 27 (31,4%) и 23 (26,7%) сообщений соответственно. В педиатрической популяции зарегистрировано 8 случаев (9,3%). В одном сообщении (1,2%) возраст пациента указан не был.

Сообщений о развитии данных НР у беременных не зарегистрировано.

О развитии НР с летальным исходом на фоне антибиотикотерапии цефтриаксоном при оказании медицинской помощи в стационаре сообщалось в 50 СС (58,1%), на амбулаторном этапе – в 31 СС (36,1%), еще в 5 СС (5,8%) об условиях оказания медицинской помощи не сообщалось (Рисунок 3). При этом было выявлено 18 СС с указанием на самолечение пациента, что составляет 20,9% всех первичных извещений. Из них три случая лечения в домашних условиях зарегистрированы у детей.

Клинические симптомы АШ, приведшие к летальному исходу после внутривенной или внутримышечной инъек-

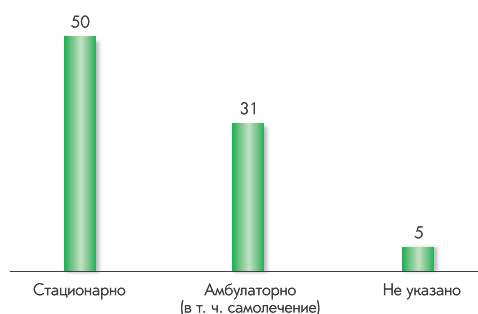


Рисунок 3. Количество СС о летальном исходе при применении цефтриаксона с распределением по условиям оказания медицинской помощи

ции цефтриаксона, отмечены в 63 СС (73,3%), при этом в половине из них (31 СС) препараты вводились в амбулаторных условиях, в том числе в процессе самолечения (18 СС). Достоверное отсутствие причинно-следственной связи между применением препарата и смертью пациента показано в 23 СС (26,7%).

Дополнительный анализ указаний на одновременное применение цефтриаксона и местных анестетиков продемонстрировал целый ряд медицинских ошибок. В 28 СС имеется указание на применение следующих лекарственных препаратов для местной анестезии: в 20 случаях – лидокаина, в 7 случаях – прокаина, в 1 случае – ропивокаина, в то время как по инструкции допустимо использование в качестве растворителя только 1% раствора лидокаина или воды для инъекций. При этом случай применения ропивокаина имел место в условиях стационара. Кроме того, в трех СС лидокаин указан в концентрации 2% (два из которых зарегистрированы при стационарном лечении), и в одном СС – в концентрации 10% (самолечение). Три случая применения местных анестетиков зарегистрировано у детей. В 12 из 28 случаев в СС присутствует указание на самолечение пациента.

Обсуждение

Для анализа случаев летального исхода при применении цефтриаксона во всем мире используют как национальные, так и региональные базы СС о НР.

Так, цефтриаксон был связан с наибольшим числом летальных исходов при анализе национальной базы данных фармаконадзора Ирана – 49 случаев за период с 1998 по 2009 г. При этом 1205 (5,8% от всех СС) были связаны с данным АБП; 357 сообщений (30%) отнесены к категории серьезных, включая остановку сердца, анафилактические и анафилактоидные реакции [21].

В США анализ диспропорциональности базы данных FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) с 2004 по 2012 г. выявил, что из всех цефалоспоринов III поколения цефтриаксон наиболее часто приводил к анафилаксии ($n = 189$, 67,9% всех СС об анафилаксии). Из этих 189 случаев смерть была зарегистрирована в 43%, госпитализация – в 24%, а жизнеугрожающие реакции – в 21% случаев [22].

В Китае в региональной базе СС провинции Хубэй за период с 2014 по 2019 г. было зарегистрировано 3 случая смерти детей по причине анафилактической реакции и АШ при применении цефтриаксона. При этом 7,3% из 1128 СС, касающихся данного АБП, были классифицированы как серьезные [23].

При анализе 112 извещений о случаях АШ, зарегистрированных в базе СС Республики Крым ARCADE (Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database) с 2010 по 2018 г., показано, что цефтриаксон является лидером по частоте развития АШ – 22 случая (19,6% от общего числа извещений), 3 из которых были смертельными [24]. Это и другие исследования [25] говорят также о важности тщательного сбора аллергологического анамнеза во избежание развития перекрестной аллергии, что особенно актуально для пенициллинов и цефалоспоринов.

Одновременное применение с цефтриаксоном других лекарственных препаратов, в том числе растворов местных анестетиков, существенно увеличивает количество и тяжесть реакций гиперчувствительности у пациентов и вероятность развития АШ. Кроме того, использование лидокаина и его производных ассоциировано с развитием острой кардиотоксичности. Профилактика системной токсичности местных анестетиков со стороны врача заключается в тщательном сборе анамнеза, в том числе аллергологического, строгом соблюдении инструкций по применению, безошибочном выполнении техники анестезии и внимательном отношении к пациенту до и во время проведения инъекции [26]. Использование же данных препаратов в амбулаторных условиях и в процессе самолечения пациентов с учетом стремительности развития данных НР является серьезным фактором риска неблагоприятного исхода, в связи с чем недопустимо.

Несмотря на то что цефтриаксон не предназначен для терапии неосложненных форм заболеваний вне стационара, выпускается в форме порошка для приготовления раствора для инъекций и инфузий и должен отпускаться из аптек по рецепту врача, в данной работе было выявлено 18 летальных случаев использования препарата в режиме самолечения, в том числе 3 смертельных случая при лечении детей в домашних условиях. В двух из трех случаев разведение порошка цефтриаксона осуществлялось раствором лидокаина, что в педиатрической популяции инструкцией по медицинскому применению не предусмотрено.

В нашей работе особое внимание обращает на себя случай домашнего лечения ребенка 4 лет с показанием «ОРВИ, острый бронхит». Лекарственные препараты были куплены родителями самостоятельно в аптеке. Разведение порошка цефтриаксона осуществлялось 10% раствором лидокаина, в то время как по инструкции допустимо использование только 1% раствора лидокаина (и только для взрослых) или воды для инъекций. Введение препаратов привело к мышечным спазмам, сомнолентности, угнетению дыхания, клиника НР соответствовала передозировке лидокаина. Проводимые родителями и бригадой скорой медицинской помощи в течение 40 минут реанимационные мероприятия оказались неэффективны, и ребенок скончался. Этот и другие подобные случаи под-

тверждают недопустимость широкого доступа к парентеральным формам некоторых лекарственных препаратов, в том числе цефтриаксона, а также их использования вне стационара и в отсутствие возможности быстрого проведения реанимационных мероприятий.

Заключение

По результатам анализа СС в национальной базе фармаконадзора, был выявлен ряд факторов, связанных с повышенным риском развития НР с летальным ис-

ходом при использовании цефтриаксона. Показано, что применение препаратов цефтриаксона ассоциировано с высоким риском развития АШ. Использование данного АБП в амбулаторных условиях является дополнительным фактором риска развития серьезных НР, в том числе с летальным исходом. Кроме того, необходимы меры тщательного контроля за совместным применением цефтриаксона и лекарственных препаратов для местной анестезии, поскольку их нерациональное использование также является серьезным фактором риска неблагоприятных исходов.

Литература

1. Tanno L.K., Chalmers R., Bierrenbach A.L., Simons F.E.R., Martin B., Molinari N., et al. Changing the history of anaphylaxis mortality statistics through the World Health Organization's International Classification of Diseases-11. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(3):627-633. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.05.013
2. Fischer D., Vander Leek T., Ellis A., Kim H. Anaphylaxis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14(Suppl. 2):54. DOI: 10.1186/s13223-018-0283-4
3. Panesar S.S., Javad S., de Silva D., Nwaru B.I., Hickstein L., Muraro A., et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy.* 2013;68(11):1353-1361. DOI: 10.1111/all.12272
4. Pagani S., Lombardi N., Crescioli G., Vighi V.G., Spada G., Andretta P., et al. Drug-related hypersensitivity reactions leading to emergency department: original data and systematic review. *J Clin Med.* 2022;11(10):2811. DOI: 10.3390/jcm11102811
5. The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee, 2017 (including the 20th WHO Model List of Essential Medicines and the 6th WHO Model List of Essential Medicines for Children). Geneva: World Health Organization; 2017 (WHO technical report series; no. 1006). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
6. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection. Version 16, August 18, 2022 Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V16.pdf. Accessed April 2023. Russian. (Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции. Версия 16 от 18.08.2022 г. Доступно по ссылке: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V16.pdf. Ссылка активна на апрель 2023 г.)
7. Kelkar P.S., Li J.T. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med.* 2001;345(11):804-809. DOI: 10.1056/NEJMra993637
8. Riezzo I., Bello S., Neri M., Turillazzi E., Fineschi V. Ceftriaxone intradermal test-related fatal anaphylactic shock: a medico-legal nightmare. *Allergy.* 2010;65(1):130-131. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02088.x
9. Imam E.A., Ibrahim M.I.M. Ceftriaxone-induced fatal anaphylaxis shock at an emergency department: a case report. *J Pharm Pract Community Med.* 2017;3(4):299-301. DOI: 10.5530/jppcm.2017.4.75
10. Puranik A. Ceftriaxone induced anaphylaxis and death: a case report. *Int J Basic Clin Pharmacol.* 2021;10:442-443. DOI: 10.18203/2319-2003.ijbcp20211030
11. Ul Mustafa Z., Salman M., Raza M.H., Yasmin K., Shehzadi N., Hussain K., et al. Ceftriaxone induced cardiopulmonary arrest: a fatal case report. *Arch Pharm Pract.* 2021;12(1):115-117. DOI: 10.51847/JCBSIPKYby
12. Calapai G., Imbesi S., Ventura-Spagnolo E., Cafeo V., Milone L., Navarra M., Gangemi S. Fatal anaphylactic shock ceftriaxone-induced in a 4-year-old child. *Pediatr Emerg Care.* 2016;32(1):32-33. DOI: 10.1097/PEC.0000000000000311
13. Yao Y., Zhou R., Wang Y. Fatal adverse effects of injected ceftriaxone sodium in China. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21(11):1197-1201. DOI: 10.1002/pds.3232
14. Zhang Z., Lin Z., Tang L., Chen C. Analysis of severe adverse drug reactions caused by ceftriaxone sodium injection. *China J Mod Med.* 2010;20(14):2224-2227.
15. Finucane B.Y., Ed. Complications of regional anesthesia. New York: Springer; 2007.
16. Di Gregorio G., Neal J.M., Rosenquist R.W., Weinberg G.L. Clinical presentation of local anesthetic systemic toxicity: a review of published cases, 1979 to 2009. *Reg Anesth Pain Med.* 2010;35(2):181-187. DOI: 10.1097/aap.0b013e3181d2310b
17. Dolginina S.I., Osadchiy I.A., Faerman K.M., Aleksanin A.V. A case of acute development of shock on the introduction of the drug ceftriaxone, complicated by acute coronary syndrome with ST segment elevation. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie.* 2019;(4):99-102. Russian. (Долгина С.И., Осадчий И.А., Фаерман К.М., Александрин А.В. Случай острого развития шока на введение препарата цефтриаксона, осложненного острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. Сибирское медицинское обозрение. 2019;(4):99-102.) DOI: 10.20333/2500136-2019-4-99-102
18. Kuzmina A.V., Asetskaia I.L., Polivanov V.A., Zyryanov S.K., Glagolev S.V. Medication errors associated with the use of cephalosporins. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapia.* 2017;19(1):18-24. Russian. (Кузьмина А.В., Асецкая И.Л., Поливанов В.А., Зырянов С.К., Глаголев С.В. Медицинские ошибки при

- применении антибактериальных препаратов группы цефалоспоринов. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017;19(1):18-24.)
19. Demchenkova E.Yu., Gorodetskaya G.I., Mazerkina I.A., Zhuravleva M.V., Kazakov A.S., Gorodetskiy M.V., Badriddinova L.Yu., Serebrova S.Yu. Major aspects of detection and monitoring of adverse reactions associated with cephalosporin antibiotic treatment. Safety and risk of pharmacotherapy. 2021;9(1):34-42. Russian. (Демченкова Е.Ю., Городецкая Г.И., Мазеркина И.А., Журавлева М.В., Казаков А.С., Городецкий М.В. и соавт. Актуальные вопросы выявления и мониторинга нежелательных реакций при применении цефалоспориновых антибиотиков. Безопасность и риск фармакотерапии. 2021;9(1):34-42.) DOI: 10.30895/2312-7821-2021-9-1-34-42
 20. Good Pharmacovigilance Practice Rules of the Eurasian Economic Union. Approved by the Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated November 3, 2016 No. 87 (as amended by the Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated May 19, 2022 No. 81). Available at: www.rceth.by/Documents/9es10rsN8120220519.pdf. Accessed April 2023. Russian. (Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза. Утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. №87 (в редакции Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 19 мая 2022 г. №81). Доступно по адресу: www.rceth.by/Documents/9es10rsN8120220519.pdf. Ссылка активна на апрель 2023 г.)
 21. Shalviri G., Yousefian S., Gholami K. Adverse events induced by ceftriaxone: a 10-year review of reported cases to Iranian Pharmacovigilance Centre. J Clin Pharm Ther. 2012;37(4):448-451. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2011.01321.x
 22. Pawar A.M., Caffrey A.R. Anaphylaxis adverse events with 3rd generation cephalosporins: disproportionality analysis of the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting system (FAERS). Value in health. 2014;17(3):A265. DOI: 10.1016/j.jval.2014.03.1544
 23. Cai Y., Yang L., Shangguan X., Zhao Y., Huang R. Status and safety signals of cephalosporins in children: a spontaneous reporting database study. Front Pharmacol. 2021;12:736618. DOI: 10.3389/fphar.2021.736618
 24. Matveev A.V., Krashenninnikov A.E., Belostotsky A.V., Andreeva D.M., Marchenko S.D., Egorova E.A. Drug anaphylactic shock. Obshhaja reanimatologija. 2020;16(3):76-84. Russian. (Матвеев А.В., Крашенников А.Е., Белостоцкий А.В., Андреева Д.М., Марченко С.Д., Егорова Е.А. Лекарственный анафилактический шок. Общая реаниматология. 2020;16(3):76-84.) DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-76-84
 25. Kuzmina A.V., Polivanov V.A., Asetskaia I.L., Zyryanov S.K. Medication errors associated with the use of penicillins. Klinicheskaa mikrobiologija i antimikrobnaa himioterapija. 2016;18(2):93-103. Russian. (Кузьмина А.В., Поливанов В.А., Асецкая И.Л., Зырянов С.К. Медицинские ошибки при применении антибиотиков пенициллиновой группы. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2016;18(2):93-103.)
 26. Letter from the Federal Service for Surveillance in Healthcare (Roszdravnadzor) on ensuring the safe use of local anesthetics. Available at: <https://roszdravnadzor.gov.ru/i/upload/images/2015/11/2/1446468980.1342-1-12084.pdf>. Accessed April 2023. Russian. (Письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) об обеспечении безопасного применения местных анестетиков. Доступно по адресу: <https://roszdravnadzor.gov.ru/i/upload/images/2015/11/2/1446468980.1342-1-12084.pdf>. Ссылка активна на апрель 2023 г.)