



Противомикробные препараты как этиологический фактор развития синдрома Стивенса — Джонсона и токсического эпидермального некролиза по данным российской базы спонтанных сообщений

Терёхина Е. Н.^{1,2}, Асецкая И. Л.¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учёту и анализу обращения средств медицинского применения», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Синдром Стивенса — Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) относят к серьёзным нежелательным реакциям (НР) при применении лекарственных препаратов (ЛП). Знание ЛП-триггеров важно для предупреждения НР.

Цель. Изучить структуру противомикробных препаратов, приводящих к развитию ССД и ТЭН.

Методы. Объект исследования — спонтанные сообщения (СС), поступившие в национальную базу «Фармаконадзор» с 01.04.2019 по 31.12.2023 гг. Включались СС о развитии ССД или ТЭН. Проведён анализ подозреваемых ЛП группы J по АТХ классификации.

Результаты. Из 170 включённых СС противомикробные препараты в качестве подозреваемых отмечены в 69, их количество составило 103. 75 ЛП приходилось на антибактериальные (лидировали бета-лактамы, $n = 46$), 21 — на противовирусные средства.

Заключение. В структуре противомикробных ЛП-триггеров 72,8% являлись антибактериальными, а 20,4% — противовирусными средствами.

Ключевые слова: спонтанные сообщения; синдром Стивенса — Джонсона; токсический эпидермальный некролиз; противомикробные препараты; фармаконадзор

Для цитирования: Терёхина Е. Н., Асецкая И. Л. Противомикробные препараты как этиологический фактор развития синдрома Стивенса — Джонсона и токсического эпидермального некролиза по данным российской базы спонтанных сообщений. *Качественная клиническая практика*. 2024;(3):34–36. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-3-34-36>. EDN: QIJFMA.

Поступила: 17.07.2024. В доработанном виде: 19.08.2024. Принята к печати: 15.09.2024. Опубликовано: 30.09.2024

Anti-infective drugs as etiologic factors for Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis according to the Russian database of spontaneous reports

Elizaveta N. Terekhina^{1,2}, Irina L. Asetskaia¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

² Information and Methodological Center for Expert Evaluation, Record and Analysis of Circulation of Medical Products, Moscow, Russian Federation

Annotation

Relevance. Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are serious adverse drug reactions (ADRs) associated with drug use. Knowledge of drug triggers is important for ADR prevention.

Objective. To study the structure of anti-infective drugs that cause the development of SJS and TEN.

Methods. We studied spontaneous reports (SRs) submitted to the Russian National Pharmacovigilance database from 01.04.2019 to 31.12.2023. SRs about the development of SJS or TEN were included. Suspected drugs in group J according to the ATC classification were analyzed.

Results. Among the 170 included SRs, anti-infectives were noted as suspects in 69, and the total number of drugs was 103. 75 drugs were antibacterial (beta-lactams were leading, $n = 46$), and 21 were antiviral agents.

Conclusion. In terms of the structure of anti-infective drug triggers, 72.8% were antibacterial drugs and 20.4% were antiviral agents.

Keywords: spontaneous reports; Stevens-Johnson syndrome; toxic epidermal necrolysis; antimicrobials; pharmacovigilance

For citation: Terekhina EN, Asetskaya IL. Anti-infective drugs as etiologic factors for Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis according to the Russian database of spontaneous reports. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2024;(3):34–36. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-3-34-36>. EDN: QIJFMA.

Received: 17.07.2024. **Revision received:** 19.08.2024. **Accepted:** 15.09.2024. **Published:** 30.09.2024.

Синдром Стивенса — Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) — редкие, тяжёлые заболевания кожи и слизистых оболочек, причиной развития которых чаще всего является применение лекарственных препаратов (ЛП), как правило, у лиц с генетической предрасположенностью. Более 200 ЛП могут являться триггерами развития ССД и ТЭН, наиболее часто — это антибиотики, противосудорожные препараты, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства [1–3]. По данным разных авторов структура ЛП-триггеров ССД и ТЭН различается, что связывают с генетическими особенностями этнических групп и практикой применения ЛП [2]. Это объясняет необходимость изучать проблему ССД и ТЭН на национальном уровне.

Цель исследования / Objective

Изучить структуру противомикробных препаратов, приводящих к развитию ССД и ТЭН на основе анализа национальной базы спонтанных сообщений.

Материалы и методы / Materials and methods

Дизайн — ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование. Объект исследования — СС о НР, поступившие в национальную базу данных «Фармаконадзор 2.0» в период с 01.04.2019 по 31.12.2023 г. Критерии включения на первом этапе: кодирование репортером НР, развившихся на территории РФ, терминами «синдром Стивенса — Джонсона» или «токсический эпидермальный некролиз»; критерии невключения: дубликаты и невалидные СС. Затем были отобраны СС, в которых подозреваемый ЛП относился к группе J (Противомикробные препараты для системного применения) согласно АТХ классификации. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2019.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Всего за изучаемый период в базу «Фармаконадзор 2.0», поступило 170 СС о ССД и ТЭН, в развитии

которых подозревалось 356 ЛП. Противомикробные препараты указывали в 69 СС (40,6%, 69/170), их количество составило 103 (28,9% от общего числа ЛП-триггеров).

Средний возраст пациентов составил $41 \pm 24,5$ лет (мин — 1 год, макс — 93 года). Женский пол указывался в 58% СС, мужской в 42%. На ССД пришлось 24 СС (34,8%), на ТЭН — 45 СС (65,2%). Во всех случаях НР были оценены репортёрами, как серьёзные.

При анализе структуры противомикробных препаратов, приведших к развитию ССД/ТЭН, 72,8% ЛП ($n = 75$) пришлось на антибактериальные препараты. Лидировали бета-лактамы — 61,3% (46/75), при этом доля пенициллинов составила 21,3% (16/75), цефалоспоринов — 34,7% (26/75), карбапенемов — 5,3% (4/75). Среди отдельных представителей следует отметить цефтриаксон 20% (15/75) и амоксициллин 10,7% (8/75). Реже указывали макролиды — 14,7% (11/75) и фторхинолоны — 8% (6/75). По данным крупного метаанализа [2] среди антибактериальных препаратов, которые являлись причиной ССД/ТЭН, лидировали сульфаниламиды — 32%, по нашим данным, на эту группу пришлось всего 2 случая — 2,7%. Такое различие можно объяснить более редким использованием сульфаниламидов в связи с высокой резистентностью к ним и их назначением по строго ограниченному показанию.

20,4% подозреваемых ЛП ($n = 21$) относились к противовирусным препаратам, более одного случая приходилось на ацикловир ($n = 4$), ламивудин ($n = 3$), тенофовир ($n = 3$), фавипиравир ($n = 3$). Оставшиеся 7 подозреваемых ЛП распределились по трём подгруппам: противогрибковые ЛП ($n = 3$), вакцины ($n = 3$), противотуберкулёзные ($n = 1$).

Выводы / Conclusion

В нашем исследовании 28,9% ЛП, подозреваемых в развитии ССД и ТЭН, относились к противомикробным препаратам. В этой группе 72,8% ЛП-триггеров являлись антибактериальными, а 20,4% — противовирусными препаратами. ЛП — лидерами были бета-лактамы — антибиотики, среди отдельных представителей — цефтриаксон.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Терёхина Елизавета Николаевна — Ординатор 1-го года кафедры общей и клинической фармакологии РУДН, Москва, Российская Федерация; ведущий специалист центра фармаконадзора ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора, Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: 1152230261@pfur.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1272-8042>

РИНЦ SPIN-код: 9997-4685

Асецкая Ирина Львовна — к. м. н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии РУДН, Москва, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6641-7752>

РИНЦ SPIN-код: 1189-2854

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All authors have made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

ABOUT THE AUTHORS

Elizaveta N. Terekhina — 1st year Resident of the Department of General and Clinical Pharmacology Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation; Leading specialist of the Pharmacovigilance Center, Information and Methodological Center for Expert Evaluation, Record and Analysis of Circulation of Medical Products, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: 1152230261@pfur.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1272-8042>

RSCI SPIN code: 9997-4685

Irina L. Asetskaia — PhD, Cand. Sci. (Med), Associate Professor of the Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6641-7752>

RSCI SPIN code: 1189-2854

Список литературы / References

1. Cheng L. Current Pharmacogenetic Perspective on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Front Pharmacol.* 2021 Apr 26;12:588063. doi: 10.3389/fphar.2021.588063.
2. Lee EY, Knox C, Phillips EJ. Worldwide Prevalence of Antibiotic-Associated Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2023 Apr 1;159(4):384-392. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.6378.
3. Abulatan IT, Ben-David SG, Morales-Colon LA, et al. A Compilation of Drug Etiologies of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Cureus.* 2023 Nov 13;15(11):e48728. doi: 10.7759/cureus.48728.