

На правах рукописи

КУЗЬМИНА Анна Вячеславовна

**МЕДИЦИНСКИЕ ОШИБКИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ БЕТА-ЛАКТАМНЫХ
АНТИБИОТИКОВ**

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2018

Работа выполнена на кафедре общей и клинической фармакологии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Зырянов Сергей Кенсаринович

Официальные оппоненты:

Заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент

Романов Борис Константинович

Профессор кафедры госпитальной терапии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), доктор медицинских наук, профессор

Яковлев Сергей Владимирович

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2018 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 212.203.18 при Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ»).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

Диссертация и автореферат диссертации размещены на сайте: www.rudn.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2018 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 212.203.18,
доктор медицинских наук, профессор

Г. К. Киякбаев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Антибактериальные препараты (АБП) являются одним из самых многочисленных и широко используемых в практическом здравоохранении классов лекарственных средств. В России лидирующие позиции по валовым объемам продаж в группе антибиотиков в течение многих лет занимают бета-лактамы [Центр маркетинговых исследований «Фармэксперт», 2009, DSM Group, 2013, DSM Group, 2016].

В связи с клинической значимостью, а также большими объемами потребления антибиотиков, и, в частности, бета-лактамов, следует особенно серьезно относиться к изучению и оценке рисков, связанных с антибактериальной терапией. Особое место занимает проблема медицинских ошибок (МО), допускаемых при применении антибактериальных препаратов.

Исполнительный комитет Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) еще в январе 2002 г. рассмотрел специальную резолюцию "Качество здравоохранения и безопасность больных", где отмечается, что, несмотря на возрастающий интерес к теме безопасности лечения, в мире еще нет осознания чрезвычайной важности проблемы неблагоприятных побочных реакций и ошибок при оказании медицинской помощи. В основном это связано с недостаточностью специальных исследований и фактических данных по этому вопросу [WHO, 2002].

В марте 2017 года ВОЗ выступила с глобальной инициативой, направленной на сокращение числа предотвратимых случаев нанесения ущерба здоровью в результате ошибок применения лекарственных средств во всех странах в течение пяти следующих лет. ВОЗ подчеркивает важность поиска способов предупреждения МО и повышения осведомленности граждан о рисках, связанных с неправильным использованием лекарственных препаратов (ЛП) [WHO, 2017].

Медицинские ошибки подрывают веру пациентов в систему здравоохранения и увеличивают затраты на лечение больных [Jha A. K., 2010]. По данным Агентства по контролю лекарственных средств и продуктов питания Соединенных Штатов Америки (FDA), около 7 тысяч пациентов в Соединенных Штатах ежегодно умирают вследствие неправильного использования лекарственных средств [Holquist C., 2013].

Проблема медицинских ошибок при применении противомикробных препаратов особенно важна, так как неверное, в том числе избыточное, использование ЛП данной группы приводит к росту лекарственной устойчивости микроорганизмов, что может иметь существенные последствия для всего мирового здравоохранения. В Российской Федерации (РФ) вопрос предупреждения развития устойчивости бактерий к существующим АБП стоит особенно остро в связи с безрецептурным отпуском антибиотиков и отсутствием достаточной информированности населения о

правилах использования данной группы лекарственных препаратов [Козлов Р. С., 2014].

Выявление МО – важнейший шаг на пути к разработке стратегий правильного и безопасного использования ЛП. Учитывая сложность вопроса, предложены разные методы выявления ошибок при применении лекарственных средств: анализ медицинской документации, наблюдательные исследования, дополнительный контроль правильности лекарственных назначений со стороны фармацевтических работников, методика оценки триггеров (trigger tools), а также анализ баз спонтанных сообщений (СС) о нежелательных реакциях (НР). Ни один из методов не является универсальным, у каждого из представленных способов выявления медицинских ошибок есть свои преимущества и недостатки [WHO, 2014].

В связи с тем, что общее число отечественных исследований в области лекарственных МО невелико и до настоящего времени в РФ отсутствуют работы, посвященные анализу ошибок при применении АБП на основании данных спонтанной отчетности, изучение этой проблемы в России особенно актуально.

Степень разработанности темы. Проблема медицинских ошибок при применении лекарственных препаратов обсуждается в научных публикациях многих ведущих российских и зарубежных ученых (Дворецкий Л.И., Яковлев С.В., Аляутдин Р.Н., Переверзев А.П., Романов Б.К., Бунятян Н.Д., Лепяхин В.К., Астахова А.В., Яворский А.Н., Овчинникова Е.А., Aronson J.K., Bates D.W., Dornan T., Ashcroft D., Lewis P., Berman A., Boyle D.L., Avery T., Barber N., Ghaleb M., Handler S.M., Bailey C.G., Luescher J.N., Taylor M.L.). Работы ряда авторов посвящены изучению правильности применения противомикробных препаратов в России, однако представленные в этих исследованиях результаты ограничены использованием антибиотиков либо в одном конкретном лечебно-профилактическом учреждении (Фоминых С.Г.), либо у отдельной категории больных, например, у детей (Спичак Т.В.) или у беременных женщин (Чилова Р.А., Ищенко А.И., Рафальский В.В.). Достоинством метода спонтанных сообщений является возможность получения информации о применении лекарственных препаратов у всех групп пациентов со всей страны в условиях реальной практики. Анализ российской базы спонтанных сообщений для выявления проблем, связанных с неверным использованием антибиотиков, проводится впервые.

Цель исследования

Совершенствование методологии выявления случаев лекарственных медицинских ошибок на основе анализа информации российской базы спонтанных сообщений и разработка рекомендаций по профилактике медицинских ошибок при применении бета-лактамовых антибиотиков и ассоциированных с ними нежелательных реакций.

Задачи исследования:

1. Выявить случаи медицинских ошибок при применении бета-лактамов антибиотиков на основе анализа российской базы данных спонтанных сообщений.
2. Проанализировать структуру медицинских ошибок, допущенных при применении бета-лактамов антибиотиков.
3. Определить влияние качества спонтанных сообщений на возможность выявления медицинских ошибок.
4. На основании полученных результатов и их анализа подготовить рекомендации, направленные на снижение количества случаев медицинских ошибок при использовании бета-лактамов антибиотиков.

Методология и методы исследования

Методологической основой послужили современные концепции фармакоэпидемиологических исследований. Для решения поставленных задач использовалось ретроспективное фармакоэпидемиологическое описательное исследование.

Научная новизна исследования

В представленной работе впервые проведена оценка правильности использования бета-лактамов антибиотиков на основании анализа информации спонтанных сообщений о нежелательных реакциях, что позволило выявить ошибки при применении указанных лекарственных препаратов в 28,9% извещений.

Анализ данных, полученных в исследовании, выявил низкий уровень репортирования о лекарственных медицинских ошибках специалистами здравоохранения (0,8% всех спонтанных сообщений, 2,8% спонтанных сообщений с выявленными ошибками). Также обнаружена проблема неверного заполнения отправителями формы-извещения о нежелательной реакции: соответствующий термин, кодирующий медицинскую ошибку, в графе «Описание НР» был выбран в 0,5% спонтанных сообщений, в 0,3% извещений информация о факте медицинской ошибки содержалась только в разделе «Значимая дополнительная информация».

Изучена структура медицинских ошибок, которые были выявлены в 1043 сообщениях, полученных из 61 субъекта РФ. Установлено, что в структуре всех выявленных медицинских ошибок (n=1214) при применении бета-лактамов антибиотиков преобладали нарушения следующих видов: применение антибиотика при отсутствии показаний (32,5%), нарушения дозового режима (29,7%), назначение лекарственного препарата при наличии противопоказаний к его использованию (17,3%).

В ходе данной работы были выявлены существенные различия в информации, представленной в разделах «Противопоказания» и «Способ применения и дозы», инструкций по медицинскому применению зарегистрированных в Российской

Федерации лекарственных препаратов цефотаксима различных производителей. В инструкциях по медицинскому применению пероральных форм препаратов амоксициллина/клавуланата в дозировке 500+125 мг были выявлены различия в разделе «Способ применения и дозы». Проведенный анализ спонтанных сообщений установил, что 48,7% ошибок при использовании лекарственных препаратов с действующим веществом цефотаксим и 34,5% ошибок при использовании пероральных форм препаратов с действующим веществом амоксициллин/клавулановая кислота (500+125 мг) заключались в несоблюдении тех пунктов вышеуказанных разделов инструкций, информация в которых не была унифицирована.

Впервые проведена оценка качества информации спонтанных сообщений о нежелательных реакциях, развившихся при применении антибиотиков группы пенициллинов (n=1123). Это позволило продемонстрировать, что полнота представленной в извещении информации влияет на возможность выявления ошибок при применении лекарственных средств: в группе спонтанных сообщений с выявленными медицинскими ошибками частота заполнения пяти из восьми анализируемых пунктов формы-извещения была достоверно выше, чем в группе сообщений без медицинских ошибок ($p < 0,05$).

Теоретическая и практическая значимость исследования

Исследование подтвердило высокую значимость проблемы медицинских ошибок при применении антибактериальных препаратов в России. Удельный вес сообщений с медицинскими ошибками при применении препаратов цефазолина достигал 50,8%, для препаратов амоксициллина – 40,9%, для препаратов амоксициллина/клавуланата – 40,0%.

Показано, что при работе с российской базой данных спонтанных сообщений о нежелательных реакциях для выявления проблем, касающихся неверного использования лекарственных препаратов, в настоящее время необходимо проведение специалистами детального анализа всей информации, содержащейся в спонтанных сообщениях. Стандартный поиск сигналов, связанных с медицинскими ошибками, только по указанному отправителем термину в графе описания нежелательной реакции недостаточно информативен. Полный анализ всех сведений, представленных в спонтанных сообщениях, позволил выявить медицинские ошибки в 28,9% извещений, соответствующий термин, кодирующий факт медицинской ошибки, был указан в 0,5% извещений.

Продемонстрировано влияние качества информации, представленной в спонтанных сообщениях, на возможность выявления ошибок при использовании лекарственных препаратов. В спонтанных сообщениях, где были выявлены медицинские ошибки, частота заполнения таких пунктов извещения, как «показание к

применению», «суточная доза», «путь введения», «дата начала терапии», «аллергоanamнез» статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем в группе спонтанных сообщений, где ошибки обнаружены не были. Это обосновывает целесообразность разработки и использования программ автоматизированного расчета степени заполненности спонтанных сообщений, что даст возможность отбирать для первоочередного анализа только качественные извещения, содержащие достаточный объем информации.

Результаты данной работы, заключающиеся в обнаружении существенных различий в действующих на территории России инструкциях по медицинскому применению препаратов цефотаксима и пероральных форм препаратов амоксициллина/клавуланата в дозировке 500+125 мг, а также связанных с этим рисков медицинских ошибок при их использовании, послужили основанием для двух писем, изданных Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения: письмо №01-51788/16 от 07 ноября 2016 года о новых данных по безопасности лекарственных препаратов цефотаксима и письмо №01-54042/16 от 16 ноября 2016 года о новых данных по безопасности лекарственных препаратов с МНН амоксициллин+клавулановая кислота. Целью создания этих документов является устранение выявленных различий в инструкциях по медицинскому применению всех зарегистрированных в Российской Федерации лекарственных препаратов с вышеуказанными действующими веществами.

Полученные данные о преобладающих видах лекарственных медицинских ошибок дают возможность оптимизировать программы обучения и повышения квалификации медицинских работников, акцентировав внимание на системных, наиболее часто встречающихся ошибках при применении АБП группы бета-лактамов.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. При работе с российской базой спонтанных сообщений для выявления медицинских ошибок при применении лекарственных препаратов в настоящее время необходимо проведение специалистами полного анализа всей информации, содержащейся в извещениях.
2. По информации спонтанной отчетности, основными проблемами, связанными с неверным использованием бета-лактамовых антибиотиков, являются применение антибактериального препарата при отсутствии показаний, нарушения дозового режима и назначение лекарственного препарата без учета данных аллергоanamнеза пациента.
3. Отсутствие унификации сведений в инструкциях по медицинскому применению лекарственных препаратов с одним действующим веществом, но разных производителей, сопровождается риском ошибок при использовании данных препаратов.

4. Качественное заполнение формы-извещения о нежелательной реакции повышает вероятность выявления ошибок при применении лекарственных препаратов.

Внедрение результатов исследования. Основные положения и результаты работы используются при чтении лекций на проводимых Федеральным государственным бюджетным учреждением «Центр мониторинга и клинико-экономической экспертизы» (ФГБУ «ЦМИКЭЭ») Росздравнадзора образовательных семинарах по вопросам мониторинга безопасности лекарственных препаратов для всех субъектов обращения лекарственных средств в Российской Федерации. Результаты диссертационной работы используются в практической деятельности Центра по мониторингу эффективного, безопасного и рационального использования лекарственных средств Федерального государственного бюджетного учреждения «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» (ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП») Росздравнадзора для экспертной оценки безопасности лекарственных препаратов сотрудниками Центра. Материалы диссертации также используются для преподавания студентам, клиническим ординаторам кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов».

Апробация результатов. Апробация работы проведена на заседании кафедры общей и клинической фармакологии медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов». Основные положения диссертационного исследования доложены на ежегодной международной конференции Американского общества по инфекционным заболеваниям IDWeek 2016 (г. Новый Орлеан, 26-30 октября 2016 г.); XIX международном конгрессе по антимикробной терапии (г. Москва, 17-19 мая 2017 г.); а также организованных Федеральным государственным бюджетным учреждением «Центр мониторинга и клинико-экономической экспертизы» Росздравнадзора семинарах/вебинарах «Мониторинг безопасности лекарственных препаратов» (г. Москва, 12 июля 2016 г., 15 декабря 2016 г. и 23 марта 2017 г.).

Личный вклад автора. Все использованные в работе данные получены при непосредственном участии автора, как на этапе постановки цели и задач, адаптации методических подходов и их выполнения, так и при обработке первичной информации, обобщении и интерпретации полученных результатов для написания и оформления рукописи. Личный вклад автора является определяющим, заключается в его непосредственном участии на всех этапах работы и составляет более 80%.

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 6 работ в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 1 публикация в зарубежном издании.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 138 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, главы с результатами исследования, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 66 отечественных и 93 зарубежных источника. Работа содержит 29 таблиц и 12 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования - ретроспективное описательное фармакоэпидемиологическое исследование.

Набор материалов исследования проводился на базе ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора.

Объектом исследования были спонтанные сообщения о НР, поступившие в национальную базу данных, подсистему «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора, за период с 01.01.2012 по 01.08.2014 года.

Критерием включения в исследование являлось наличие среди подозреваемых в развитии НР лекарственных средств одного или нескольких антибиотиков группы бета-лактамов.

Критерии исключения: сообщения-дубликаты и невалидные СС. Валидность СС определялась согласно пункту VI.A.2.5 руководства Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) и пункту 7.1.2 проекта Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза (в редакции от 06.11.2014).

Был проведен ретроспективный анализ СС на предмет наличия в них информации об ошибках при применении ЛП. Медицинской ошибкой при применении ЛП считалась любая непреднамеренная ошибка работника системы здравоохранения, пациента или потребителя в назначении, отпуске, дозировке или введении/приеме лекарственного препарата, согласно определению, представленному в проекте Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза (в редакции от 06.11.2014). Случаи намеренного и ненадлежащего применения лекарственного препарата не в соответствии с инструкцией с незаконными или немедицинскими целями («misuse») к МО не относились.

При поиске информации о МО мы принимали во внимание сведения, представленные в повторных спонтанных сообщениях о НР, но при дальнейшем статистическом анализе повторные сообщения не учитывались, поскольку их включение в выборку привело бы к искажению результатов исследования.

Для выявления случаев медицинских ошибок, связанных с назначением АБП, использовались утвержденные в Российской Федерации инструкции по медицинскому применению ЛП, доступные на официальном сайте государственного реестра лекарственных средств [<http://grls.rosminzdrav.ru>], а также стандарты оказания медицинской помощи и клинические рекомендации по отдельным нозологиям, которые встречались в нашем исследовании.

В ходе исследования анализировались все заполненные пункты СС. В тех случаях, когда НР потребовала досрочной отмены ЛП, длительность антибактериальной терапии не оценивалась. Если НР развилась в первые сутки лечения и потребовала отмены подозреваемого ЛП, не рассчитывались также кратность применения и суточная доза АБП.

К ошибкам, связанным с несвоевременной отменой ЛП, были отнесены случаи, когда прием АБП был продолжен, несмотря на появление у пациента признаков аллергии, либо тяжелых НР, не относящихся к реакциям гиперчувствительности.

Целесообразность описанной в СС смены антибиотиков оценивалась с учетом клинической ситуации, сведений в разделе «Значимая дополнительная информация», в ряде случаев (когда данная информация была предоставлена) - результатов бактериологического посева. В спорных ситуациях оценка проводилась независимо тремя экспертами ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора.

Все выявленные ошибки были разделены на следующие группы: назначение АБП при отсутствии показаний/по незарегистрированному показанию; назначение ЛП при наличии противопоказаний к его применению; нарушения дозового режима; несвоевременная отмена препарата при развитии НР; несвоевременная смена АБП при его неэффективности; неверная оценка эффективности терапии; нерациональная смена АБП; неверное приготовление раствора антибиотика, применение препарата по неоговоренному в инструкции пути введения; нерациональная комбинация ЛП; назначение неверной схемы лечения заболевания; выбор неверной тактики ведения пациента; неправильный выбор лекарственной формы АБП; случайное непреднамеренное употребление ЛП; нарушение условий хранения антибиотика.

Для оценки качества информации, содержащейся в извещениях, все СС, полученные за выбранный период времени, где в качестве подозреваемого препарата был указан антибиотик пенициллинового ряда, были проанализированы на предмет наличия информации в следующих графах: показание к применению подозреваемого

ЛС, разовая доза, суточная доза, дата начала терапии, дата окончания терапии, путь введения ЛС, аллергия, значимая дополнительная информация.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 10.0 для Windows, а также программы Microsoft Office Excel 2007 для персонального компьютера. Описательная статистика была выполнена для всех анализируемых показателей; качественные переменные описаны абсолютными (n) и относительными (%) величинами. Сравнительный анализ качественных переменных проводился с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия считались достоверными при значении уровня статистической значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование вошло 3608 первичных и 145 повторных СС о НР, возникших на фоне использования АБП класса бета-лактамов. В 1123 случаях подозреваемый ЛП относился к группе пенициллинов, в 2324 – цефалоспоринов, 161 – карбапенемов. Из группы монобактамов, также относящейся к бета-лактамам антибиотикам, в России в клинической практике применяется только один представитель – азтреонам. За выбранный нами период времени СС о развитии НР на фоне использования этого ЛП в базе данных АИС Росздравнадзора не зарегистрировано.

МО были выявлены в 1043 сообщениях, т.е. в 28,9% случаев. В большинстве СС (84,9%, 886 СС) имелась информация о совершении 1 медицинской ошибки, в 15,1% случаев было выявлено две и более ошибок одновременно: в 144 СС (13,8%) содержались сведения о 2-х МО, в 12 СС (1,2%) – о 3-х и в 1 СС (<0,1%) – о 4-х. Таким образом, общее количество обнаруженных ошибок составило 1214, то есть было больше числа СС с МО.

Наибольший удельный вес СС с МО был зарегистрирован для АБП пенициллиновой группы – 37,1% (417 из 1123 СС). Доли СС с МО при использовании цефалоспоринов и карбапенемов составили 25,2% (586 из 2324 СС) и 24,8% (40 из 161 СС), соответственно.

Отправители самостоятельно указали на ошибки при использовании лекарственного препарата в 29 СС (2,8% СС с выявленными МО, 0,8% всех СС), при этом соответствующий термин, кодирующий МО, в разделе описания НР был выбран в 18 из этих сообщений (62,1%, 0,5% всех СС), в других 11 извещениях (37,9%, 0,3% всех СС) информация о факте лекарственной медицинской ошибки содержалась в разделе СС «Значимая дополнительная информация». Это свидетельствует о том, что для выявления проблем, касающихся неверного использования ЛП, необходимо проведение специалистами детального анализа информации, содержащейся в СС; поиск сигналов, связанных с МО, только по указанному отправителем термину в графе описания нежелательной реакции в настоящее время малоинформативен.

Общая характеристика спонтанных сообщений с выявленными медицинскими ошибками

СС, в которых нами были выявлены МО, получены из 61 субъекта Российской Федерации. Наибольшее количество СС с выявленными МО поступило из следующих субъектов России: Астраханская область (12,9%, 135 СС), Алтайский край (10,0%, 104 СС), Москва (9,0%, 94 СС), Амурская область (7,2%, 75 СС), Свердловская область (4,5%, 47 СС). За временной интервал данного исследования эти же регионы входили в первую десятку субъектов РФ по общему количеству СС, зарегистрированных в подсистеме «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора. Активное репортирование в уполномоченные органы о случаях развития НР при применении ЛП свидетельствует о наличии в указанных регионах налаженной системы фармаконадзора.

При анализе демографических показателей пациентов было установлено, что в 59,5% СС с выявленными МО указывался женский пол пациентов, в 38,4% - мужской, в 2,1% случаев информация по данному разделу отсутствовала.

В результате изучения распределения СС с МО по возрастным группам пациентов было выявлено, что самая высокая доля СС с МО была зарегистрирована при использовании АБП у детей до 18 лет – 43,8% (457 СС). Общая доля СС с ошибками при применении АБП у лиц старше 60 лет составила 15,8% (таблица 1).

Таблица 1 - Распределение спонтанных сообщений с выявленными медицинскими ошибками при применении бета-лактамовых антибиотиков по возрастным группам пациентов

Возраст пациента	Число СС с МО (абс.)	% от общего числа СС с МО
0-17 лет (дети)	457	43,8%
18-44 года (молодой)	243	23,3%
45-59 лет (средний)	144	13,8%
60-74 года (пожилой)	113	10,8%
75-89 лет (старческий)	48	4,6%
90 лет и старше (долгожители)	4	0,4%
Не указан	34	3,3%
Всего	1043	100,0%

Большая доля СС с МО при применении бета-лактамовых антибиотиков у детей отчасти может объясняться частым использованием данной группы ЛП в педиатрии. Но также необходимо учитывать, что, согласно многим литературным источникам [Kaushal R, 2001, Wong I. C., 2004, Ghaleb M. A., 2010, Manias E., 2014], риск ошибок фармакотерапии у детей более высокий, чем у взрослых пациентов, и это обусловлено

целым рядом факторов: отсутствием у многих ЛП специальных детских лекарственных форм; необходимостью расчета доз большинства лекарственных препаратов исходя из массы или площади поверхности тела ребенка; ограниченностью сведений по применению многих ЛП в детской популяции. Кроме того, по мнению некоторых авторов, одной из проблем отечественной педиатрии является слишком агрессивная тактика антибиотикотерапии – необоснованное назначение АБП с первых дней жизни ребенка, в особенности, при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ) [Бондарь Г. Н., 2007, Пономарева Ю. В., 2011].

Виды выявленных медицинских ошибок при применении бета-лактамов антибиотиков

32,5 % всех выявленных МО были связаны с назначением АБП вне утвержденных показаний к его применению (таблица 2). При этом в 60,5% из этих случаев (n=239) АБП использовали для лечения вирусных заболеваний: в 53,7% случаев (n=212) - при ОРВИ, в 2,8% (n=11) – с целью терапии других вирусных инфекций (без дополнительных уточнений), 2,8% (n=11) – для лечения больных с аденовирусной инфекцией, в 1,0% (n=4) – при инфекционном мононуклеозе, в 0,3% (n=1) – при гриппе. Еще в 0,5% сообщений с МО данной группы (n=2) содержалась информация о применении антибиотика с целью профилактики ОРВИ. Таким образом, суммарная доля ошибок, связанных с использованием антибиотика при ОРВИ, в данной группе МО составила 61,0% (n=241). Также ошибочным мы считали назначение антибиотиков, когда в качестве показаний указывались такие состояния, как лихорадка (6,8%, n=27), воспаление (3,8%, n=15), кашель (3,0%, n=12), боль в горле (1,5%, n=6).

На долю ошибок, связанных с назначением АБП вне утвержденных показаний к его применению, в группе пенициллинов приходилось 30,2% всех выявленных случаев неверного использования антибиотика (n=150), из них в 62,0% (n=93) сообщений в качестве показания были указаны заболевания вирусной этиологии. В группе цефалоспоринов удельный вес подобных ошибок был равен 35,9% (n=240), при этом при вирусных инфекциях препарат применяли в 60,0% случаев (n=144). В группе карбапенемов 10,0% МО (n=5) были связаны с применением антибиотика вне одобренных показаний. Случаев использования карбапенемов при вирусных заболеваниях не зарегистрировано.

Полученные нами результаты согласуются с данными литературных источников, так как большое количество публикаций последних лет посвящено теме избыточного необоснованного использования противомикробных препаратов [Пономарева Ю. В., 2011, Козлов Р. С., 2014, Якимова Ю. Н., 2016]. В отличие от других исследований, носящих локальный характер, наша работа позволяет

продемонстрировать масштаб проблемы и свидетельствует о том, что подобная практика типична не только для отдельных медицинских учреждений или регионов, но и для всей России в целом.

Таблица 2 - Виды ошибок при применении бета-лактамов антибиотиков

Виды МО	Число случаев МО (n)	% от общего числа выявленных МО
Применение при отсутствии показаний/по незарегистрированному показанию	395	32,5%
Нарушение кратности применения	153	12,6%
Использование в дозе, превышающей рекомендованную	138	11,4%
Использование в более низких дозах, чем рекомендовано	47	3,9%
Большая длительность терапии	19	1,6%
Меньшая длительность лечения	3	0,2%
Назначение при наличии противопоказаний	210	17,3%
Несвоевременная отмена ЛП при развитии НР	80	6,6%
Нерациональная смена АБП	59	4,9%
Несвоевременная смена АБП при его неэффективности	31	2,6%
Неверное приготовление раствора антибиотика	27	2,2%
Неверная оценка эффективности лечения	13	1,1%
Нерациональная комбинация ЛП	10	0,8%
Применение препарата по неоговоренному в инструкции пути введения	8	0,7%
Неверная схема лечения заболевания	6	0,5%
Случайное употребление ЛП непреднамеренное	5	0,4%
Неверная тактика лечения заболевания	5	0,4%
Использование ЛП при несоблюдении условий его хранения	4	0,3%
Выбор неверной лекарственной формы	1	0,1%
Всего	1214	100%

В общей сложности, 29,7% МО (n=360), выявленных в нашем исследовании, заключались в различных нарушениях дозового режима. Случаи несоблюдения рекомендуемой кратности применения препарата составили 12,6% МО (n=153), при этом 12,4% МО (n=151) приходилось на использование антибиотика с меньшей кратностью, чем прописано в инструкции. Несмотря на то, что только в 8 СС, где была выявлена меньшая кратность применения АБП, сопровождавшаяся уменьшением суточной дозы ЛП, указывалось на неэффективность проводимой антибактериальной терапии, следует отметить, что в международной практике подобные нарушения рассматриваются как серьезные из-за повышенного риска развития устойчивых штаммов микроорганизмов. Кроме того, следует подчеркнуть, что особенностью фармакодинамики всех бета-лактамов является их принадлежность

к лекарственным препаратам с время-зависимой антимикробной активностью. Основным параметром, определяющим клиническую и микробиологическую эффективность этих препаратов, является время, в течение которого концентрация антибиотика в крови превышает его минимальную подавляющую концентрацию для конкретного возбудителя. Поэтому для обеспечения результативности противомикробной терапии препаратами этой группы крайне важно соблюдать рекомендуемые интервалы введения.

Еще в 3,9% случаях (n=47) имело место использование антибиотика в более низкой дозе, чем рекомендовано. Только в одном извещении содержалась информация о том, что использование АБП в дозе ниже, чем того требует инструкция, могло явиться причиной неэффективности лечения, но практика использования низких доз АБП также активно критикуется в рамках проблемы бактериальной резистентности.

Существуют объективные трудности, связанные с выявлением методом спонтанных сообщений МО, обусловленных нарушением длительности приема препарата, так как при развитии НР подозреваемый ЛП в большинстве случаев отменяют - досрочно прекращают лечение, либо проводят смену терапии. Нам удалось установить МО подобного рода только в тех сообщениях (1,8 % МО, n=22), где НР носили отсроченный характер и возникли через некоторое время после окончания полного курса лечения.

С нарушениями дозового режима были связаны 34,9% МО (n=173) в группе пенициллинов, 24,7% МО (n=165) в группе цефалоспоринов и 44,0% МО (n=22) в группе карбапенемов. При этом нарушения кратности применения препарата составляли 17,7% случаев МО (n=88) при использовании пенициллинов, 8,2% МО (n=55) при использовании цефалоспоринов и 20,0% МО (n=10) при использовании карбапенемов.

17,3% всех выявленных МО (n=210) касались использования АБП при наличии противопоказаний к его применению, при этом 71,4% из этих случаев (n=150) были связаны с назначением ЛП пациентам, имеющим в прошлом аллергические реакции на данный препарат или на препараты сходной химической структуры.

11,9% МО (n=59) при использовании пенициллинов и 13,2% МО (n=88) при применении цефалоспоринов заключались в назначении антибиотика больным, у которых в прошлом уже отмечались аллергические реакции на этот препарат или на препараты той же группы. При применении карбапенемов доля ошибок подобного рода составила 6,0% случаев (n=3).

Результаты других исследований также свидетельствуют о том, что проблема качества сбора аллергоанамнеза до сих пор остается актуальной, и наши данные по этому пункту согласуются с информацией, представленной в литературных

источниках [Фоминых С. Г., 2017, Avery T., 2012]. При этом наша работа также показывает опасность ошибок подобного рода. Так, в 48,0% СС (72 СС), содержащих информацию об использовании бета-лактамовых антибиотиков у пациентов с гиперчувствительностью к данным ЛП, было указано на развитие серьезных аллергических реакций. В 14,0% случаях (21 СС) НР заключались в возникновении ангионевротического отека, в 5,3% случаях (8 СС) имело место развитие анафилактического шока, в 3,3% (5 СС) – токсикодермии, еще в 3,3% (5 СС) – бронхоспазма, в 1,4% (2 СС) описано развитие синдрома Стивенса-Джонсона, в 0,7% (1 СС) – синдрома Лайелла, в остальных 20,0% (30 СС) извещений нежелательные реакции включали в себя различные кожные проявления медикаментозной аллергии (сыпь, кожный зуд), которые требовали госпитализации пациента или ее продления.

МО других видов встречались в СС значительно реже.

Доли спонтанных сообщений с медицинскими ошибками в разных подгруппах бета-лактамовых антибиотиков

Из всех сообщений, содержащих информацию о развитии НР при применении антибиотиков пенициллинового ряда, 94,3% СС пришлось на препараты с пятью международными непатентованными наименованиями (МНН): амоксициллин/клавуланат – 462 СС, амоксициллин – 279 СС, ампициллин/сульбактам – 127 СС, ампициллин – 113 СС, бензилпенициллин – 78 СС. Различия в количестве СС отражают частоту использования АБП в медицинской практике. Согласно информации, предоставленной DSM Group, в период проведения данного исследования, наибольший объем аптечных продаж среди всех пенициллинов приходился на генерические препараты на основе амоксициллина. Нами было выявлено, что доля СС с МО при использовании препаратов с вышеуказанными МНН, также самая высокая и достигает 40,9% (рисунок 1).

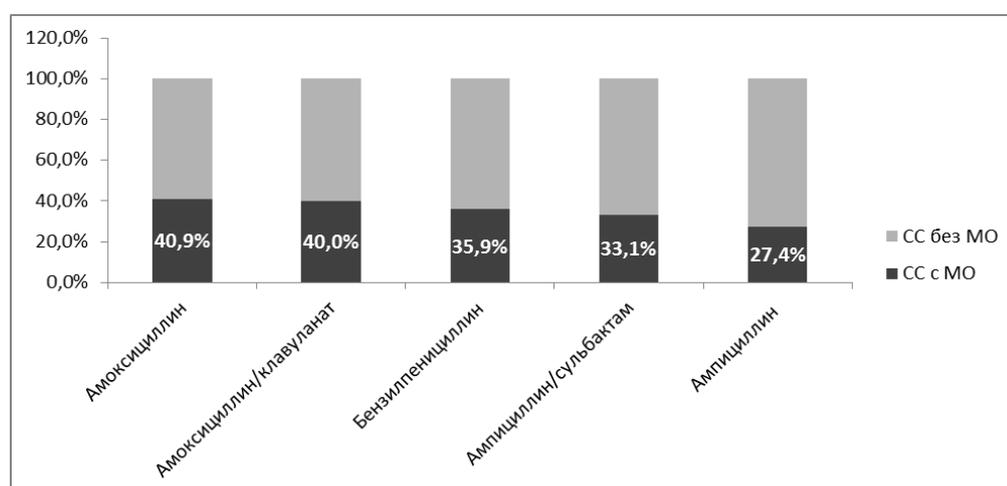


Рисунок 1. Доли спонтанных сообщений с медицинскими ошибками при применении различных антибиотиков пенициллиновой группы

В 94,1% СС о НР, развившихся на фоне использования антибиотиков группы цефалоспоринов, были указаны препараты со следующими МНН: цефтриаксон – 1251 СС, цефотаксим – 411 СС, цефазолин – 305 СС, цефоперазон/сульбактам – 91 СС, цефуроксим – 68 СС, цефтазидим – 61 СС. Наибольшее общее количество СС поступило на препараты цефтриаксона, но самый большой удельный вес СС с МО приходится на ЛП с МНН цефазолин – 50,8% (рисунок 2).

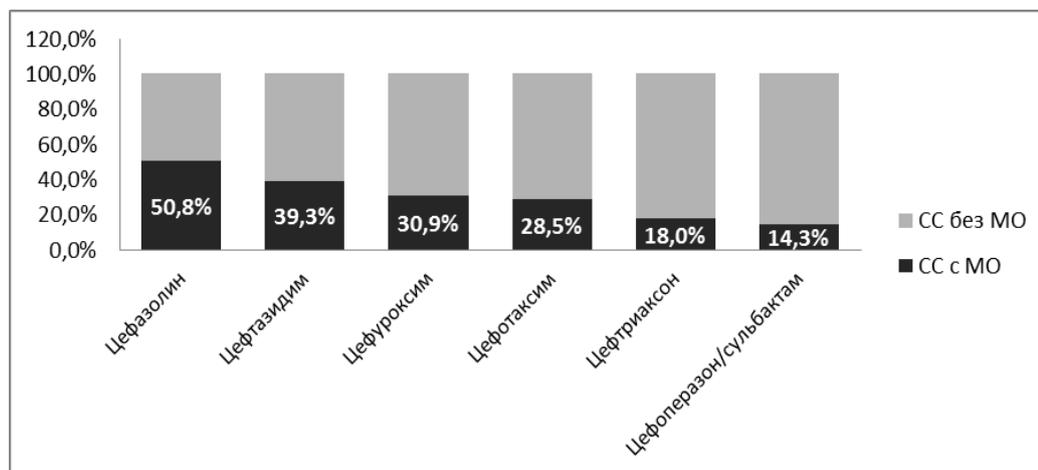


Рисунок 2. Доли спонтанных сообщений с медицинскими ошибками при использовании различных препаратов группы цефалоспоринов

Всего за выбранный нами временной интервал было получено 76 СС о развитии НР при применении ЛП с МНН меропенем, случаи неверного использования этого антибиотика были выявлены в 20 СС (26,3%). В исследование было включено 71 СС о развитии НР при использовании ЛП с МНН имипенем/циластатин. МО были обнаружены в 18 из них (25,4%). На ЛП с МНН эртапенем в базе данных было зарегистрировано 14 СС, в 2 из них содержалась информация о МО (14,3%). СС о развитии НР на фоне применения ЛП с МНН дорипенем за указанный промежуток времени в российскую базу данных не поступало. Малое количество извещений на карбапенемы обусловлено относительно редким использованием препаратов данной группы по сравнению с другими представителями бета-лактамов, а также сложностью выявления НР: так как эти антибиотики используются при серьезных инфекциях, на фоне тяжелого состояния пациентов, многие возникающие в процессе лечения симптомы могут расцениваться врачами как проявления или осложнения основного заболевания, а не следствие использования лекарственного препарата.

Медицинские ошибки при применении отдельных препаратов класса бета-лактамовых антибиотиков

Далее более подробно будут рассмотрены АБП с высокими долями выявленных МО.

Наибольшая доля СС с МО была выявлена для антибиотиков с МНН цефазолин - 50,8%. 69,7% всех СС с МО при использовании данного ЛП (108 СС) пришлось на возрастную группу до 18 лет. Самой распространенной ошибкой по информации СС является применение этого антибиотика при отсутствии показаний/по незарегистрированному показанию – 66,7% случаев МО (n=108). Наиболее часто в качестве неверного показания выступали ОРВИ (59,3% МО данного вида, n=64) и острая кишечная инфекция (7,4%, n=8). Еще в 11,1% случаев (n=12) в диагноз были вынесены одновременно и ОРВИ, и острая кишечная инфекция. Таким образом, 18,5% случаев применения цефазолина по незарегистрированному показанию данный антибиотик был назначен с целью лечения острых кишечных инфекций.

В отношении препаратов с МНН амоксициллин (общая доля СС с МО=40,9%) наибольшая доля СС с МО также приходилась на ошибки, связанные с использованием антибиотика при отсутствии показаний: данный вид нарушений составил 38,2% всех выявленных МО (n=55). В 65,5% из этих случаев (n=36) антибактериальный препарат применяли при вирусных инфекциях. В 18,8% случаев (n=27) ошибки заключались в использовании антибиотика в дозах ниже терапевтических. В 16,7% (n=24) были выявлены факты назначения препарата при наличии противопоказаний к его использованию, из них в 23 случаях из 24 сообщалось об отягощенном аллергоанамнезе пациентов, 1 случай был связан с применением амоксициллина без учета возрастных ограничений.

Также высокий удельный вес СС с МО выявлен для препаратов с МНН амоксициллин/клавуланат и цефотаксим – 40,0% и 28,5%, соответственно. В ходе нашей работы было установлено, что такое большое количество МО во многом может быть обусловлено существенными расхождениями в инструкциях по медицинскому применению указанных препаратов. Так, на момент проведения данного исследования в России были зарегистрированы ЛП с МНН амоксициллин/клавулановая кислота в лекарственных формах для перорального применения, 500 мг+125 мг, 12 различных держателей регистрационных удостоверений. При этом в инструкциях содержались разные рекомендации по кратности применения данных ЛП у взрослых и детей старше 12 лет: в 6 случаях рекомендуемая кратность составляла 2 раза в сутки, в 6 других инструкциях – 3 раза в сутки. МО при использовании пероральных форм амоксициллина/клавуланата в дозировке 500+125 мг были выявлены в 45 СС (общее число выявленных МО составило 55), при этом в 34,5% случаев (n=19) ошибки заключались в применении препарата у лиц старше 12 лет с меньшей кратностью (дважды в день), чем рекомендовано в инструкции.

В изучаемый период времени в РФ были зарегистрированы ЛП с МНН цефотаксим в лекарственной форме порошок для приготовления раствора для

внутривенного и внутримышечного введения 36 различных держателей регистрационных удостоверений. В 28 инструкциях к ЛП с МНН цефотаксим в разделе «Противопоказания» было указано «детский возраст до 2,5 лет (внутримышечное введение)», в 7 инструкциях других производителей - «детский возраст до 2,5 лет при использовании растворителя лидокаин при внутримышечном введении», в одной инструкции возраст до 2,5 лет в целом относился к противопоказаниям. Также в инструкциях различалась информация о рекомендуемой кратности введения препарата детям до 12 лет (от 2 до 6 раз в сутки), были представлены разные варианты дозирования антибиотика у новорожденных и недоношенных детей. Кроме того, в инструкциях не всегда было четко прописано, где указана разовая доза, а где суточная, что затрудняло интерпретацию этой информации.

В нашем исследовании наиболее распространенный тип ошибок при использовании цефотаксима (30,6% всех МО, n=44) представлял собой внутримышечное введение препарата детям до 2,5 лет (либо внутримышечное введение детям до 2,5 лет при использовании в качестве растворителя лидокаина, в зависимости от того, что указано в инструкции). Еще в 18,1% случаев МО (n=26) были выявлены ошибки, связанные с меньшей кратностью применения препарата у детей до 12 лет. Таким образом, для препаратов цефотаксима общая доля МО, связанных с нарушениями тех пунктов инструкций, информация в которых различалась у ЛП разных производителей, составила 48,7%.

Мы не относили к МО спорные случаи, когда производитель подозреваемого ЛП не был указан, но хотя бы в одной из действующих на территории РФ инструкций к препаратам с указанным МНН допускался описанный в СС способ применения.

Описанная ситуация представляет собой наглядный пример того, что не все медицинские ошибки обусловлены заблуждением врача. В связи с существующей в настоящее время практикой выписывания лекарственного препарата по МНН врач не может точно знать, какой конкретно ЛП получит больной. При этом было выявлено, что одни и те же рекомендации могут соответствовать одним инструкциям, но противоречить другим. Подобные проблемы требуют участия регуляторных органов для устранения существующих различий и унификации информации, содержащейся в инструкциях по медицинскому применению лекарственных препаратов с одинаковыми действующими веществами в одинаковых дозировках и схожих лекарственных формах, но разных производителей.

Оценка качества спонтанных сообщений на примере извещений, поступивших на препараты группы пенициллинов. Как видно из таблицы 3, в СС, где были выявлены МО, содержится больше информации по сравнению с группой СС без МО. Имеются статистически значимые различия в частоте заполнения

следующих пунктов извещения: показание к применению, суточная доза, дата начала терапии, путь введения ЛП, аллергоanamнез ($p < 0,05$).

Таблица 3 – Качество заполнения форм-извещений о нежелательной реакции в группах спонтанных сообщений с выявленными медицинскими ошибками и без медицинских ошибок

Графа СС	СС с МО (n=417)		СС без МО (n=706)	
	Число СС, содержащих информацию в указанной графе (абс.)	% от общего числа СС с МО	Число СС, содержащих информацию в указанной графе (абс.)	% от общего числа СС без МО
Показание	390	93,5*	616	87,3*
Разовая доза	326	78,2	525	74,4
Суточная доза	376	90,2*	594	84,1*
Дата начала терапии	380	91,1*	596	84,4*
Дата окончания терапии	334	80,1	538	76,2
Путь введения	396	95,0*	628	89,0*
Аллергия	293	70,3*	343	48,6*
Значимая дополнительная информация	299	71,7	505	71,5

Примечание:* – $p < 0,05$ при сравнении количества СС, содержащих информацию в указанной графе, в группах СС с МО и СС без МО

Таким образом, результаты нашего исследования демонстрируют, что чем больше данных содержится в извещении, тем более полный и качественный анализ случая, в том числе и на предмет ошибок при использовании ЛП, можно провести. Автоматизированная оценка степени заполненности сообщений позволит оптимизировать работу экспертов, так как избавит от необходимости просматривать вручную каждое СС из заданной выборки и даст возможность отобрать для первоочередного анализа только качественные извещения, содержащие достаточный объем информации.

Выводы

1. На основании анализа национальной базы спонтанных сообщений было установлено, что доля сообщений, где бета-лактамы назначались с ошибками, в целом составила 28,9%. Отправители самостоятельно указали на ошибки при использовании лекарственного препарата в 0,8% спонтанных сообщений; в графе описания нежелательной

реакции кодирующий медицинскую ошибку термин был указан в 0,5% спонтанных сообщений.

2. Наиболее распространенными видами медицинских ошибок, выявленных в спонтанных сообщениях, являлись следующие: применение антибиотика при отсутствии показаний - 32,5% случаев медицинских ошибок (из них в 61,0% – при вирусных инфекциях); нарушения дозового режима - 29,7% случаев; назначение лекарственного препарата при наличии противопоказаний - 17,3% случаев (из них в 71,4% - при наличии у пациента в анамнезе аллергии на подозреваемый препарат или препараты той же группы).
3. Наибольшие доли спонтанных сообщений с медицинскими ошибками были выявлены для антибиотиков с МНН цефазолин (50,8%), амоксициллин (40,9%) и амоксициллин/клавуланат (40,0%). В 18,5% случаев применения цефазолина по незарегистрированному показанию данный антибиотик был назначен с целью лечения острых кишечных инфекций.
4. Отсутствие унификации сведений, содержащихся в инструкциях к лекарственным препаратам с одним МНН разных производителей, сопровождается риском медицинских ошибок при использовании данных препаратов. Были выявлены различия в инструкциях по медицинскому применению лекарственных препаратов с действующим веществом цефотаксим и пероральных форм препаратов с действующим веществом амоксициллин/клавулановая кислота в дозировке 500+125 мг, при этом 48,7% ошибок при применении цефотаксима и 34,5% ошибок при применении пероральных форм амоксициллина/клавуланата, 500+125 мг, заключались в несоблюдении тех пунктов инструкций по их медицинскому применению, информация в которых не была унифицирована.
5. Спонтанные сообщения, где были выявлены медицинские ошибки, характеризовались большей частотой наличия информации в пунктах «показание к применению», «суточная доза», «путь введения», «дата начала терапии», «аллергоanamнез» по сравнению с группой спонтанных сообщений, где ошибок выявлено не было.

Практические рекомендации

1. В рамках образовательной деятельности по вопросам фармаконадзора следует акцентировать внимание на необходимости качественного заполнения формы-извещения о нежелательной реакции: вносить информацию во все имеющиеся графы, в случаях ошибок при применении лекарственного препарата в графе «Описание НР» обязательно выбирать термин, кодирующий этот факт.

2. В целях снижения частоты ошибок при применении бета-лактамовых антибиотиков следует обратить особое внимание медицинских работников на следующие моменты:

- нерациональность применения антибиотиков при вирусных инфекциях;
- важность соблюдения рекомендованных режимов дозирования антибактериальных препаратов;
- необходимость тщательно собирать лекарственный анамнез пациента и учитывать возможность возникновения перекрестной аллергии на антибиотики того же класса;
- необоснованность назначения цефазолина при острых кишечных инфекциях.

3. В случае обнаружения расхождений в действующих на территории Российской Федерации инструкциях по медицинскому применению лекарственных препаратов, содержащих одинаковые действующие вещества в одинаковых дозировках и схожих лекарственных формах, всем субъектам обращения лекарственных средств следует информировать уполномоченные органы (Росздравнадзор) об этих фактах для решения вопроса об устранении выявленных различий на государственном уровне.

4. Для оптимизации работы экспертов центров фармаконадзора рекомендована разработка и использование программ автоматизированного расчета степени заполненности спонтанных сообщений.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Кузьмина, А.В. Вопросы безопасности при использовании антибактериальных препаратов в современной клинической практике / А.В. Кузьмина, В.А. Поливанов, И.Л. Асецкая, С.К. Зырянов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2015. – Т. 17. – № 2. – С. 146–156.

2. Кузьмина, А.В. Ошибки применения лекарственных препаратов: современное состояние проблемы / А.В. Кузьмина, И.Л. Асецкая, С.К. Зырянов, В.А. Поливанов // Лечебное дело. – 2015. – № 3. – С. 17–27.

3. Кузьмина, А.В. Медицинские ошибки при применении антибиотиков пенициллиновой группы / А.В. Кузьмина, И.Л. Асецкая, С.К. Зырянов, В.А. Поливанов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2016. – Т. 18. – № 2. – С. 93–103.

4. Кузьмина, А.В. Как снизить медицинские ошибки при применении лекарственных препаратов / А.В. Кузьмина, И.Л. Асецкая, В.А. Поливанов // Здоровье. – 2016. – № 11. – С. 74–77.

5. Кузьмина, А.В. Риски при применении антибактериальных препаратов: как их избежать? / А.В. Кузьмина, И.Л. Асецкая, В.А. Поливанов, С.К. Зырянов // Хирург. – 2016. – № 11–12 (145–146). – С. 41–52.

6. Кузьмина, А.В. Медицинские ошибки при применении лекарственных препаратов в практическом здравоохранении / А.В. Кузьмина, И.Л. Асецкая, В.А. Поливанов, С.К. Зырянов // Практическая пульмонология. – 2016. – № 3. – С. 76–83.

7. Кузьмина, А.В. Медицинские ошибки при применении антибактериальных препаратов группы карбапенемов / А.В. Кузьмина, И.Л. Асецкая, В.А. Поливанов, С.К. Зырянов // Качественная клиническая практика. – 2016. – № 4. – С. 48-53.

8. Кузьмина, А.В. Медицинские ошибки при применении антибактериальных препаратов группы цефалоспоринов / А.В. Кузьмина, И.Л. Асецкая, В.А. Поливанов, С.К. Зырянов, С.В. Глаголев // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – Т. 19. – № 1. – С. 18–24.

9. Кузьмина, А.В. Медицинские ошибки при применении бета-лактамовых антибиотиков в Российской Федерации / А.В. Кузьмина, И.Л. Асецкая, В.А. Поливанов, С.К. Зырянов // Тезисы XIX Международного конгресса МАКМАХ по антимикробной терапии и клинической микробиологии (Москва, 17-19 мая 2017 г.). – 2017. – Т. 19 (Приложение 1). – С. 25.

10. Zyryanov, S. Medication errors associated with the use of beta-lactam antibiotics in Russian Federation / S. Zyryanov, I. Asetskaaya, A. Kuzmina, V. Polivanov // Open Forum Infectious Diseases. – 2016. – Vol. 3, Issue supplement 1. – P. 984.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБП – антибактериальный препарат

АИС – автоматизированная информационная система

ЛП – лекарственный препарат

МНН – международное непатентованное наименование

МО – медицинская ошибка при применении лекарственного средства

НР – нежелательная реакция

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

РФ – Российская Федерация

СС – спонтанное сообщение

ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения»

ФГБУ «ЦМИКЭЭ» – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр мониторинга и клинико-экономической экспертизы»

ЕМА – Европейское Агентство по лекарственным средствам

FDA – Агентство по контролю лекарственных средств и продуктов питания

Соединенных Штатов Америки

GVP – Good Pharmacovigilance Practices – надлежащая практика фармаконадзора

p – уровень статистической значимости

Кузьмина Анна Вячеславовна (Российская Федерация)

Медицинские ошибки при применении бета-лактамовых антибиотиков

Проведен ретроспективный анализ российской базы спонтанных сообщений (СС). В исследовании было проанализировано 3608 первичных СС о нежелательных реакциях, развившихся при использовании бета-лактамовых антибиотиков, на предмет наличия в сообщениях информации об ошибках при применении лекарственных препаратов. Медицинские ошибки (МО) были выявлены в 28,9% СС, отправители самостоятельно указали на факт неверного применения антибиотика в 0,8% СС. Наиболее распространенными видами МО являлись: применение антибиотика по незарегистрированным показаниям - 32,5% МО, нарушения дозового режима - 29,7% МО, использование лекарственного препарата при наличии противопоказаний - 17,3% МО. Особую проблему представляет частое назначение антибиотиков при вирусных инфекциях и без учета данных анамнеза пациента. Установлено, что наибольшие доли СС с МО приходились на антибиотики с действующими веществами цефазолин (50,8% СС на данные препараты), амоксициллин (40,9% СС) и амоксициллин/клавуланат (40,0% СС). Выявлено, что расхождение информации в отдельных разделах инструкций по медицинскому применению лекарственных препаратов с одним действующим веществом, но разных производителей, сопровождается риском совершения ошибок. Так, 48,7% МО при применении цефотаксима и 34,5% МО при применении пероральных форм амоксициллина/клавуланата заключались в несоблюдении тех пунктов инструкций, информация в которых не была унифицирована. На основании проведенного анализа полноты информации, содержащейся в СС на антибиотики пенициллинового ряда, продемонстрировано, что качественное заполнение формы-извещения о нежелательной реакции повышает вероятность выявления ошибок при применении лекарственных препаратов.

Kuzmina Anna Vyacheslavovna (Russian Federation)

Medication errors associated with beta-lactam antibiotics

We conducted a retrospective analysis of Russian database of spontaneous reports (SRs). We analyzed 3608 initial SRs concerning adverse drug reactions associated with beta-lactam antibiotics to identify medication errors (MEs). MEs were detected in 28.9% SRs, medication error-related terms were indicated by reporters in 0.8% SRs. The most common types of identified MEs were inappropriate indication for the antibiotic – 32.5% MEs, deviations from the recommended dosing scheme – 29.7% MEs and the use of contraindicated drug – 17.3% MEs. The use of antibiotics for viral infections and errors associated with a patient with documented hypersensitivity to administered drug pose a special problem. The highest number of SRs with MEs was associated with the use of cefazolin (50.8% SRs for this suspect drug), amoxicillin (40.9% SRs), amoxicillin/clavulanate (40.0% SRs). Differences in drug labeling text for various medicinal products with the same active substance can cause MEs. 48.7% MEs associated with cefotaxime and 34.5% MEs associated with amoxicillin/clavulanate in forms for oral administration resulted from deviations from those items of approved drug labels which were not harmonized for different drug manufacturers. We measured the amount of clinically relevant information included in SRs for penicillin derivatives, the results of this analysis demonstrate that high quality of the data in individual case safety reports helps to detect MEs.