

## Медицинские ошибки при применении антибактериальных препаратов группы цефалоспоринов

Кузьмина А.В.<sup>1</sup>, Асецкая И.Л.<sup>1,2</sup>, Поливанов В.А.<sup>1</sup>, Зырянов С.К.<sup>2</sup>, Глаголев С.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения»

Росздравнадзор, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России, Москва, Россия

<sup>3</sup> Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения, Москва, Россия

Контактный адрес:

Анна Вячеславовна Кузьмина

Эл. почта: alimova.an@yandex.ru

Ключевые слова: антибактериальные препараты, цефалоспорины, медицинские ошибки, фармаконадзор, спонтанные сообщения.

**Цель.** Изучить структуру медицинских ошибок, совершаемых при применении антибиотиков группы цефалоспоринов, на основе анализа российской базы спонтанных сообщений о нежелательных реакциях.

**Материалы и методы.** В данное исследование было включено 2324 спонтанных сообщения, поступивших в российскую базу данных нежелательных реакций за период с 01.01.2012 по 01.08.2014 года, где в качестве подозреваемого препарата указан антибиотик группы цефалоспоринов. Для выявления случаев медицинских ошибок использовались утвержденные в РФ инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов, а также стандарты оказания медицинской помощи и клинические рекомендации по отдельным нозологиям.

**Результаты.** Частота медицинских ошибок при использовании антибактериальных препаратов группы цефалоспоринов выявлена нами в 25,2% спонтанных сообщений, включенных в исследование. При этом в 13,1% из этих случаев при лечении пациента было допущено одновременно 2 и более ошибок. Была выявлена высокая частота неверных назначений при использовании цефалоспоринов в педиатрической практике – 53,2% всех ошибок приходится на возрастную группу до 18 лет. Наиболее распространенным видом медицинских ошибок (35,9%) является назначение антибиотика при отсутствии показаний/по незарегистрированному показанию, при этом в 60,0% случаев в качестве такого показания выступали различные заболевания вирусной этиологии.

**Выводы.** Результаты проведенного исследования демонстрируют эффективность использования метода спонтанных сообщений для выявления случаев медицинских ошибок при применении лекарственных препаратов. Следует обратить особое внимание врачей, в особенности педиатров, на нерациональность превентивного назначения антибиотиков при вирусных инфекциях.

## Medication errors associated with the use of cephalosporins

Kuzmina A.V.<sup>1</sup>, Asetskaya I.L.<sup>1,2</sup>, Polivanov V.A.<sup>1</sup>, Zyryanov S.K.<sup>2</sup>, Glagolev S.V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budget Institution «Information and Methodological Center for Expertise, Stocktaking and Analysis of Circulation of Medical Products» of Roszdravnadzor, Moscow, Russia

<sup>2</sup> RUDN University, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Federal Service for Surveillance in Healthcare, Moscow, Russia

Contacts:

Anna V. Kuzmina

E-mail: alimova.an@yandex.ru

Key words: antibiotics, cephalosporins, medication errors, pharmacovigilance spontaneous reports.

**Objective.** To discover the prevalence and types of medication errors associated with the use of cephalosporins through analysis of national spontaneous reporting database.

**Materials and Methods.** We conducted a retrospective analysis of 2324 spontaneous reports concerning adverse drug reactions associated with the cephalosporins. All the reports were submitted to the Russian pharmacovigilance database between 01.01.2012 and 01.08.2014. Approved prescribing drug information, standards of medical care and practical guidelines for certain conditions were used to identify medication errors associated with specific products.

**Results.** Medication errors were detected for 25.2% of all the spontaneous reports. In 13.1% of these cases two or more errors were made. High prevalence of incorrect use of cephalosporins was discovered in pediatric population – in 53.2% of all the cases of medication errors the patients were under 18 years old. In 35.9% cases of wrong prescription the indication was absent or inappropriate, in 60.0% of these cases antibiotic was used for viral infections.

**Conclusions.** In our opinion, spontaneous reporting is an effective method of identification of medication errors. We suggest emphasizing the importance of the following aspect: doctors should avoid prescribing antibiotics in viral infections, especially in children.

## Введение

Антибактериальные препараты (АБП) являются одним из самых многочисленных и широко используемых в практическом здравоохранении классов лекарственных средств. В России в тройку наиболее востребованных групп антибиотиков по валовым объемам продаж в течение многих лет входят цефалоспорины, макролиды и пенициллины; на них приходится более половины рынка антибактериальных средств [1]. По данным аптечного аудита фармацевтического рынка России, проводимого DSM Group, первое место в рейтинге брендов по натуральным объемам продаж (упаковок) за первый квартал 2016 года занимает препарат цефтриаксон. Этот же препарат являлся лидером рейтинга и в 2015 году. Другие представители группы цефалоспоринов – цефазолин и цефотаксим – занимали, соответственно, 3 и 5 место по объемам продаж за 2015 год [2].

В связи с широким использованием в клинической практике антибиотиков, и, в частности, цефалоспоринов, 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 [3].

В Правилах надлежащей практики фармаконадзора – руководстве, разработанном регуляторными органами государств-членов Евразийского экономического союза – представлено следующее определение: ошибка применения лекарственного препарата (ЛП) – это любая непреднамеренная ошибка работника системы здравоохранения, пациента или потребителя в назначении, отпуске, дозировке или введении/приеме лекарственного препарата [4].

Согласно статистике Европейского Агентства по лекарственным средствам (ЕМА) в Европе при оказании амбулаторной помощи частота лекарственных медицинских ошибок составляет 7,5% на этапе выписки рецептов и 0,08% – на этапе отпуска препарата, в стационаре частота ошибок колеблется от 0,3 до 9,1% на этапе выбора и от 1,6 до 2,1% на этапах отпуска и введения ЛП [5].

Проблема медицинских ошибок при применении противомикробных препаратов особенно актуальна, 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.

Учитывая клиническую значимость антибиотиков, чрезвычайно важным является получение объективной информации обо всех возможных эффектах противомикробной фармакотерапии. Только постоянный фармаконадзор за находящимися в обращении лекарственными препаратами позволяет составить адекватное представление о профиле их безопасности. Одним из основных методов фармаконадзора

во многих странах, в том числе в РФ, является метод спонтанных сообщений (СС). Метод основан на информировании специалистами здравоохранения уполномоченного федерального органа (в РФ – Росздравнадзора) о выявляемых нежелательных реакциях (НР) лекарственных препаратов. СС вносятся в национальную компьютерную базу данных, детальный анализ которой позволяет не только получить ценные сведения о безопасности ЛП, в том числе антибиотиков, при их применении в широкой клинической практике, но и выявить случаи их ошибочного использования, определить приоритетные проблемы в этой области и разработать меры, направленные на снижение рисков антибактериальной терапии.

## Цель работы

Изучить структуру медицинских ошибок, совершаемых при применении антибиотиков группы цефалоспоринов, на основе анализа национальной базы спонтанных сообщений о нежелательных реакциях.

## Материалы и методы

Объектом исследования в данной работе были спонтанные сообщения о нежелательных реакциях, возникших на фоне применения АБП группы цефалоспоринов, зарегистрированные в базе данных подсистемы «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора за период с 01.01.2012 года по 01.08.2014 года.

Аналізу подлежали первичные сообщения с учетом важной информации, содержащейся в некоторых повторных сообщениях. Исключались из исследования дубликаты и невалидные СС.

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

В работе использовалась классификация возрастных периодов человека, основанная на принятой Всемирной Организацией Здравоохранения в 2012 году периодизации [6]. Были выделены следующие группы: от рождения до 17 лет – детский возраст, от 18 до 44 лет – молодой возраст, 45-59 лет – средний возраст, 60-74 года – пожилые, 75-89 лет – старческий возраст, а после 90 – долгожители.

В анализ вошли АБП группы цефалоспоринов, зарегистрированные в РФ, со следующими МНН: цефазолин, цефотаксим, цефуроксим, цефоперазон, цефоперазон/сульбактам, цефтазидим, цефтриаксон, цефиксим, цефтибутен, цефепим, цефалексин, цефокситин, цефаклор, цефамандол, цефдиторен, цефпиром, цефподоксим, цефтаролина фосамил, цефтизоксим, цефтобипрол.

## Результаты исследования

### **Общая структура медицинских ошибок при назначении антибактериальных препаратов группы цефалоспоринов**

В базу данных «Фармаконадзор» за период с 01.01.2012 по 01.08.2014 гг. поступило 2324 первичных СС о НР, разбившихся на фоне использования АБП группы цефалоспоринов, что составило 6,2% от общего количества всех

первичных СС за указанный временной интервал. Также нами учитывалась информация повторных СС в 62 случаях. При анализе факты совершения МО при применении антибиотиков группы цефалоспоринов были выявлены в 586 сообщениях, т.е. в 25,2% случаев, при этом отправители самостоятельно указали на ошибки при использовании лекарственного препарата только в 13 СС (2,2%). В большинстве СС (509) содержалась информация о совершении 1 медицинской ошибки, в 72 СС – о 2-х МО, в 5 СС – о 3-х МО. Таким образом, общее количество обнаруженных ошибок составило 668.

Следует отметить, что мы исключили из анализа 102 СС, где, предположительно, могли быть МО, связанные с игнорированием аллергологического анамнеза, так как по нашему опыту подобные ситуации могут объясняться неверным заполнением формы-извещения о НР: незнанием репортера, что в графе «аллергия» следует отражать данные аллергоанамнеза, т.е. предыдущий (а не настоящий) опыт использования препарата [7].

В 56,4% всех сообщений с фактами МО указывался женский пол пациентов, в 42,3% – мужской, в 1,2% – информация по данному разделу отсутствовала.

Важным представляется тот факт, что самая высокая частота ошибок, допускаемых при использовании изучаемой группы препаратов, приходится на педиатрическую популяцию – 53,2% всех случаев (312 СС) неверных назначений было выявлено у детей до 18 лет. В 121 сообщении о МО (20,6%) пациенты были молодого возраста (от 18 до 44 лет). Доля ошибок при применении АБП у лиц среднего и пожилого возраста составила 11,4% (67 СС) и 8,2% (48 СС) соответственно. При использовании АБП у лиц старческого возраста (75-89 лет) МО выявлены в 5,1% случаев (30 сообщений). 1 СС касается использования цефалоспоринового антибиотика у больного старше 90 лет. В 7 СС (1,2%) возраст больных не был указан (Рисунок 1).

Так как большинство цефалоспоринов выпускаются в инъекционных формах и являются препаратами для стационаров, частота лекарственных медицинских ошибок была значительно выше на госпитальном этапе оказания помощи, чем на амбулаторном – 85,8% и 7,6% соответственно (519 и 46 сообщений). Несмотря на то, что данные ЛП не предназначены

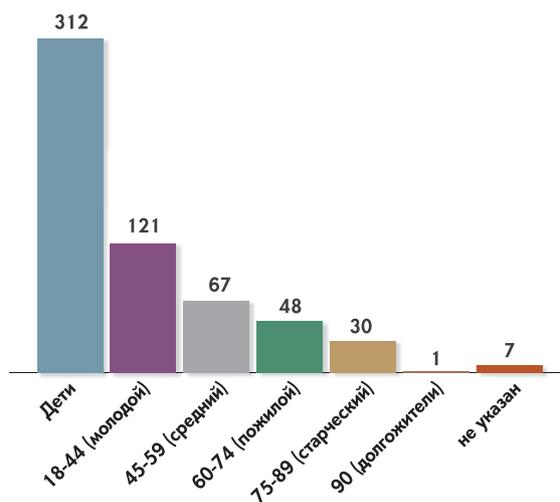


Рисунок 1. Количество СС с МО при применении цефалоспоринов у пациентов разных возрастных групп

для терапии неосложненных форм заболеваний в домашних условиях и должны отпускаться из аптек по рецепту врача, нами был выявлен 31 случай использования препаратов этой группы, в том числе для парентерального введения, при самолечении (Рисунок 2). В нашем исследовании в большинстве случаев ошибки при самостоятельном использовании АБП больными приводили к развитию серьезных НР, что для одной пациентки закончилось летальным исходом (см. ниже).

#### Виды медицинских ошибок при применении антибиотиков группы цефалоспоринов.

Все группы выявленных нами ошибок представлены в Таблице 1.

#### Медицинские ошибки, связанные с применением антибиотика при отсутствии показаний и/или наличии противопоказаний

Как видно из таблицы 1, самой частой ошибкой является назначение антибиотика при отсутствии к нему показаний, либо по незарегистрированному показанию. Данный вид МО составляет более трети всех случаев (35,9%) ошибочного применения антибактериальных препаратов. При этом в 60,0% из этих случаев АБП использовали для лечения вирусных заболеваний: в 132 сообщениях (55,0%) – при ОРВИ, в 5 (2,1%) – для лечения больных с аденовирусной инфекцией, в 4 (1,7%) – с целью терапии других вирусных инфекций (без дополнительных уточнений), в 3 случаях (1,3%) – при инфекционном мононуклеозе. В настоящее время доказано, что превентивное назначение антибиотиков при вирусных заболеваниях не предотвращает возможность развития бактериальных осложнений, но при этом чревато формированием устойчивости бактерий к данным противомикробным лекарственным препаратам [8]. Кроме того, использование антибиотиков в подобных случаях при сомнительной их эффективности может сопровождаться развитием нежелательных реакций (в частности, аллергических), что приводит к неблагоприятному соотношению польза/риск такого лечения. Результаты нашего исследования показали, что из 132 случаев использования антибиотиков группы цефалоспоринов при ОРВИ у 61 пациента



Рисунок 2. Распределение сообщений с МО в зависимости от этапов оказания медицинской помощи

(46,2%) развились серьезные НР, в том числе 8 случаев анафилактического шока и 2 эпизода тяжелого ангионевротического отека. К другим неверным показаниям мы относим также случаи назначения цефалоспоринов для лечения лихорадки (13 сообщений – 5,4%) или с целью противовоспалительной терапии (13 сообщений – 5,4%).

20,8% всех выявленных МО касаются использования АБП при наличии противопоказаний к его применению. Согласно нашим результатам, в большинстве подобных сообщений (в 88 из 139 – 63,3%) таким противопоказанием

**Таблица 1.** Виды и распространенность медицинских ошибок при применении антибиотиков группы цефалоспоринов

Тип ошибки	Число случаев	%
Использование по незарегистрированному показанию/при отсутствии показаний	240	35,9%
Назначение при наличии противопоказаний	139	20,8%
Использование в дозе, превышающей рекомендуемую	92	13,8%
Нарушение кратности применения ЛП	55	8,2%
Использование в более низких дозах, чем рекомендовано	9	1,3%
Большая длительность терапии	9	1,3%
Несвоевременная отмена ЛП при развитии НР	37	5,5%
Нерациональная смена АБП при его неэффективности	28	4,2%
Неверное приготовление раствора ЛП	27	4,0%
Несвоевременная смена АБП при его неэффективности	10	1,5%
Применение по неоговоренному в инструкции пути введения	7	1,0%
Нерациональная комбинация ЛП	6	0,9%
Неверная оценка эффективности	3	0,4%
Неверная тактика лечения	3	0,4%
Неверная схема лечения	1	0,1%
Итого	668	100%

являлось наличие в прошлом у пациента аллергии на данный препарат или на другие бета-лактамы антибиотики. Еще в 35,3% случаев (49 СС из 139) ошибки были обусловлены игнорированием возрастных ограничений на использование ЛП, в том числе, определенных путей их введения. В частности, в большом количестве сообщений (44 СС) содержалась информация о внутримышечном введении цефотаксима детям до 2,5 лет (согласно инструкции к препарату, такой способ применения в данной возрастной группе противопоказан). В 3 случаях ошибка заключалась в назначении цефепима детям младше 2 месяцев.

#### Медицинские ошибки, связанные с нарушением дозового режима

Почти четверть всех случаев медицинских ошибок (196 СС – 24,7%) в целом связаны с различными нарушениями дозового режима: несоблюдение кратности применения препарата встречается в 55 СС (8,2%), в 92 случаях (13,8%) имело место превышение рекомендуемой дозы АБП, в 9 случаях (1,3%) – использование антибиотика в низкой дозе, еще в 9 случаях (1,3%) указана слишком большая длительность терапии.

Следует подчеркнуть, что особенностью фармакодинамики цефалоспоринов является их принадлежность к лекарственным препаратам с время-зависимым антимикробным действием. Цель режимов дозирования таких препаратов – сохранение в сыворотке крови и очаге инфекции концентрации препарата в 3-4 раза превышающей минимальную подавляющую концентрацию в течение не менее 40-60% временного интервала между дозами [9]. Поэтому для повышения эффективности цефалоспоринов более важно соблюдать кратность введения, а не увеличивать однократные дозы.

Хотя ни в одном сообщении, где была выявлена меньшая кратность применения АБП, не указывалось на неэффективность проводимой антибактериальной терапии, следует отметить, что в международной практике подобные отклонения от представленных в инструкциях рекомендаций рассматриваются как серьезные из-за повышенного риска развития резистентных штаммов микроорганизмов.

Нами был обнаружен только один случай, когда 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.

Ошибки, связанные с нарушением длительности приема препарата, не всегда выявляются методом спонтанных сообщений, так как при появлении нежелательной реакции подозреваемый ЛП в большинстве случаев отменяют – досрочно прекращают лечение, либо проводят смену терапии. Нам удалось установить МО подобного рода только в тех сообщениях, где НР носили отсроченный характер и возникали через некоторое время после окончания полного курса лечения.

В 37 сообщениях (5,5%) описаны случаи, когда после появления начальных признаков аллергических реакций, прием подозреваемого ЛП был продолжен. Подобные действия чреваты нарастанием тяжести НР, что может увеличить временные и финансовые затраты на устранение возникших симптомов.

#### Медицинские ошибки, связанные с неправильной тактикой применения антибиотика

В 28 сообщениях (4,2%) имелась информация о нерациональной смене АБП. Примером может служить следующая ситуация. Женщина 40 лет получала стационарное лечение по поводу внебольничной пневмонии: в течение 5 дней проводилось внутривенное введение цефоперазона/сульбактама (антибиотик группы цефалоспоринов III поколения + ингибитор бета-лактамаз), затем пациентку перевели на цефтазидим (цефалоспориновый антибиотик III поколения) внутримышечно, инъекции делали в течение еще трех дней, после чего по тому же показанию был назначен цефтриаксон (также цефалоспорин III поколения) внутримышечно. В первый день использования цефтриаксона у пациентки развилась аллергическая реакция

по типу крапивницы, которая потребовала отмены противомикробного препарата и назначения лекарственной терапии в виде преднизолона и супрастина. Нежелательная реакция полностью разрешилась в течение суток. О причинах смены антибиотиков и результатах лечения пневмонии не сообщается.

Нам удалось выявить 10 случаев (1,5% СС с МО), когда пациенты продолжали принимать антибиотик в течение недели и даже более при отсутствии признаков эффективности назначенного лечения. В еще в 3-х сообщениях (0,4%) имела место неверная оценка эффективности терапии, когда о неуспешности лечения судили уже через сутки после начала применения АБП. Согласно общепринятым рекомендациям, первоначальная оценка эффективности антибактериальной терапии проводится через 48-72 часа после начала лечения. Основными критериями эффективности являются, прежде всего, уменьшение выраженности симптомов заболевания, снижение температуры тела ниже 37,5 градусов, улучшение лабораторных показателей [10, 11]. Если в течение первых трех суток с начала приема антибиотика улучшения не наступает, следует провести смену АБП [11].

Ошибки, связанные с нерациональной комбинацией лекарственных препаратов, в основном включали в себя случаи одновременного назначения двух антибиотиков группы цефалоспоринов. Примером такой ситуации может быть сообщение, когда у ребенка 8 месяцев для лечения острого инфекционного гастроэнтероколита (возбудитель не указан) применялись два цефалоспорины III поколения с разными путями введения – цефиксим перорально и цефтриаксон внутримышечно. На фоне лечения на лице и груди пациента появилась сыпь по типу крапивницы. Также в эту группу ошибок вошли два сообщения о неблагоприятном лекарственном взаимодействии: в 1 случае мужчине 78 лет с пиелонефритом и хронической почечной недостаточностью был назначен цефотаксим в сочетании с амикацином, в другом случае женщина 61 года также для лечения пиелонефрита получала цефотаксим в комбинации с гентамицином. Повышение креатинина в плазме крови, нарушение работы почек являются хорошо известными, описанными нежелательными реакциями как для цефотаксима, так и для амикацина и гентамицина. При одновременном приеме цефотаксима с аминогликозидами увеличивается риск нефротоксичности, что у пациентов с уже имеющимися нарушениями почечной функции может приводить к серьезным последствиям.

Ошибки, связанные с неверной лечебной тактикой, включали в себя 2 случая назначения лоперамида пациентам с развившейся на фоне антибиотикотерапии *Clostridium difficile* - ассоциированной диареей (в обоих случаях в кале больных были обнаружены клостридиальные цитотоксины). Применение антидиарейных препаратов при данном заболевании строго противопоказано из-за опасности развития тяжелого осложнения – токсического мегаколона.

К ошибкам, связанным с отклонениями от существующей схемы лечения заболевания, было отнесено следующее сообщение: мужчине 35 лет в течение 8 дней вводили цефуросим внутривенно по показанию пневмония. Согласно инструкции по применению данного препарата, при пневмонии рекомендовано внутривенное введение этого антибиотика в течение первых трех дней лечения, далее следует перевести пациента на пероральный прием цефуросима в форме таблеток. Безусловно, подобное отклонение от инструкции не является серьезным нарушением, так как не может негативно повлиять на эффективность проводимой терапии либо нанести другой

вред больному. Однако при назначении лечения следует принимать во внимание фармакоэкономические аспекты, а также удобство использования препарата. По двум указанным пунктам выбранная в данном случае схема лечения не является оптимальной.

#### Медицинские ошибки, связанные с нарушением способа введения антибиотика

4,0% ошибок (27 СС) были связаны с неверным приготовлением раствора антибиотика. Данные ошибки были выявлены для цефалоспоринов со следующими МНН: цефтриаксон – 7,9% всех МО при применении этого препарата (20 СС), цефотаксим – 3,4% МО (6 СС), цефуросим – 3,6% МО (1 СС). В 20 СС указано, что в качестве растворителя для антибиотика перед его внутримышечным введением применялся новокаин, в то время как по инструкции допустимо использование только 1% лидокаина или воды для инъекций. В 5 сообщениях применялся лидокаин 2%. Имеется одно сообщение о случае с летальным исходом: пациентка 50 лет в домашних условиях без назначения врача развела цефтриаксон 10%-ным раствором лидокаина, после внутримышечного введения препаратов наступила смерть больной, причина смерти не указана, дополнительная информация по данному случаю недоступна. В одном сообщении содержится информация о получении при неправильном разведении цефуросима вязкой суспензии, кристаллы порошка забивали просвет инъекционной иглы, что делало невозможным введение препарата, в результате чего ошибка была своевременно обнаружена. Используемый первоначально растворитель в сообщении не назван, но указано, что после разведения порошка цефуросима водой для инъекций, согласно инструкции, физико-химические свойства получившегося раствора были удовлетворительными.

Примером применения препарата по неоговоренному в инструкции пути введения может служить случай введения цефазолина в брюшную полость с целью лечения перитонита. В данном сообщении имеют место сразу две медицинских ошибки: во-первых, цефазолин не должен использоваться для лечения осложненных интраабдоминальных инфекций, так как этот антибиотик обладает узким спектром действия, а во-вторых, согласно существующим рекомендациям, антибактериальные препараты при перитоните следует вводить внутривенно [12-14]. В инструкции по медицинскому применению цефазолина указано, что раствор препарата предназначен для внутримышечного и внутривенного введения.

## Обсуждение результатов

Проведенный нами анализ СС о НР, возникших на фоне применения АБП группы цефалоспоринов, показал, что лекарственный препарат назначался с МО в 25,2% случаев. Согласно нашим данным, средняя частота ошибок при использовании цефалоспоринов оказалась ниже, чем при использовании антибиотиков пенициллинового ряда, для которых ошибки были выявлены в 36,9% назначений [7].

В данном исследовании мы зарегистрировали высокую долю неверных назначений цефалоспоринов у детей – 53,2% всех ошибок приходится на возрастную группу до 18 лет. Проведенный нами литературный поиск среди отечественных и зарубежных источников не выявил подобных работ по изучению МО данной группы антибиотиков в детской практике. Следует отметить, что у цефалоспоринов, безусловно, широкое поле использования в педиатрии, причем они могут применяться и

амбулаторно (оральные), и в стационаре – при тяжелых инфекционных заболеваниях, приводящих к госпитализации пациентов, и в случаях развития нозокомиальных инфекций. Цефалоспорины отвечают основным требованиям, предъявляемым к антибиотикам для их использования у детей, в том числе первого года жизни, – обладают высокой степенью безопасности и системностью действия, в связи с чем в настоящее время это одна из наиболее широко применяемых групп противомикробных препаратов в педиатрии [15]. Наряду с этим, в последнее время появляется все больше статей о злоупотреблении в использовании противомикробных препаратов у детей, необоснованном назначении данных ЛП с превентивной целью и без учета утвержденных показаний к их применению [16-18]. Согласно информации, представленной в публикациях, теоретически большинство врачей знает и понимает нецелесообразность антибактериальной терапии при острых респираторных вирусных инфекциях, однако на практике под влиянием различных причин (профилактика осложнений, ранний возраст, административные установки и др.) антибактериальные препараты назначаются, причем нередко проводятся неадекватные курсы лечения или применяются явно заниженные возрастные дозы [17]. Результаты нашего исследования согласуются с имеющимися литературными данными: наиболее частым видом МО при применении цефалоспоринов является назначение антибиотика при отсутствии показаний к его применению/по незарегистрированному показанию. Но также нам удалось выявить и другие проблемы, которые существуют при использовании антибиотиков в педиатрической практике, в частности, игнорирование возрастных ограничений на использование определенных ЛП или путей их введения.

Не теряет актуальности вопрос качества сбора лекарственного анамнеза у пациента. 13,2% всех выявленных МО были связаны с назначением антибиотика больным, у которых в прошлом уже отмечались аллергические реакции на этот препарат или на другие бета-лактамы антибиотиков. Согласно нашим данным, при использовании антибиотиков пенициллиновой группы аналогичные ошибки встречаются почти с такой же частотой – 12,0% [7]. Несмотря на то, что в различных исследованиях было показано, что только небольшая доля пациентов, сообщавших о наличии у них аллергических реакций на антибиотики, страдала в действительности от истинной гиперчувствительности, именно клинико-анамнестические данные служат основными критериями выявления вероятной аллергии на антибиотики. Кожные пробы на препараты цефалоспоринов не стандартизированы, отрицательные результаты тестирования не исключают наличия аллергии. Также нельзя не упомянуть о недопустимости использования ЛП бензилпенициллина для проведения кожных тестов, что иногда практикуется в ряде российских лечебных учреждений. В связи с этим, при наличии клинико-анамнестических данных о непереносимости пациентом бета-лактамов, единственным приемлемым вариантом является рассмотрение использования альтернативных антибиотиков [19].

Другая важная проблема, которую позволило выявить наше исследование, – отклонение от рекомендаций по кратности введения антибиотика (8,2% всех МО). Все бета-лактамы, в том числе и цефалоспорины, обладают время-зависимой бактерицидной активностью, которая характеризуется таким показателем, как время воздействия антибиотика, необходимое для гибели конкретного микроорганизма. Основная цель при разработке режимов дозирования время-зависимых АБП за-

ключается в достижении оптимальной длительности воздействия антибиотика на патоген. 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 [20]. Нарушения дозового режима чреваты серьезными последствиями, такими как неэффективность лечения и формирование резистентности у микроорганизмов.

Необходимо также подчеркнуть, что 5,3% ошибок были допущены при самолечении. Вероятно, количество ошибок, которые совершают пациенты при самостоятельном подборе терапии, значительно больше, но подобные эпизоды очень сложны для выявления и обнаруживаются только в тех случаях, когда у больного возникают серьезные нежелательные реакции, требующие медицинской помощи. Далеко не все ошибки при применении лекарств приводят к ухудшению самочувствия пациента, но неверное использование антибиотиков опасно развитием у возбудителя устойчивости к противомикробным препаратам. Свободная продажа антибиотиков в аптеках, безусловно, является важным фактором, способствующим росту как числа медицинских ошибок, так резистентности бактерий.

## Выводы

При анализе российской базы о нежелательных реакциях мы установили, что в 25,2% спонтанных сообщений, где в качестве подозреваемого лекарства указывался антибиотик группы цефалоспоринов, были допущены МО при использовании данных препаратов.

Нами зарегистрирована высокая доля неверных назначений цефалоспоринов при их использовании в педиатрической практике – 53,2% всех ошибок приходится на возрастную группу до 18 лет.

Наиболее распространенным видом МО (35,9%) является назначение антибиотика при отсутствии показаний/по незарегистрированному показанию. В большинстве случаев (60,0%) в качестве такого показания выступали различные заболевания вирусной этиологии.

До настоящего времени важной проблемой остается частое назначение АБП пациенту без учета его аллергологического анамнеза. При подборе антибиотика больным с реакциями гиперчувствительности в анамнезе следует помнить о возможности возникновения перекрестной аллергии на препараты того же класса или сходной химической структуры.

Особенности фармакодинамики цефалоспоринов обуславливают важность соблюдения правильной кратности применения этих лекарственных препаратов. При этом частота ошибок, связанных с меньшей кратностью введения антибиотика, достаточно высока и составляет 8,2% всех МО.

Метод анализа спонтанных сообщений является эффективным способом выявления ошибок при применении лекарственных препаратов. Очень важно направлять информацию обо всех случаях развития нежелательных реакций в результате неверного использования лекарственных средств в органы фармаконадзора для ее учета, дальнейшего анализа и разработки мер по предотвращению подобных эпизодов. Это позволит повысить эффективность и безопасность медикаментозной терапии и тем самым улучшить качество оказания медицинской помощи.

## Литература

1. Центр маркетинговых исследований: ЦМИ «Фармэксперт» – Аналитический обзор фармацевтического рынка 2009;10:9-31.
2. DSM Group. Рейтинг продаж антибиотиков в России. 29.06.2016. Available from: URL: [http://www.dsm.ru/news/269/?sphrase\\_id=5665](http://www.dsm.ru/news/269/?sphrase_id=5665).
3. Quality of Care Patient Safety. WHO, 2002, Resolution EB,109,16. Available from: URL: <http://www.who.int/iris/bitstream/10665/79460/1/reb109r16.pdf>.
4. Правила «Надлежащей практики фармаконадзора». Термины и определения. Проект, редакция от 06.11.2014, согласована РБ, РК, РФ. Available from: URL: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/txn-reg/deptexreg/konsultComitet/Documents/.pdf>.
5. Council of Europe Expert Group on Safe Medication Practices. Creation of a better medication safety culture in Europe: Building up safe medication practices 2006.
6. Интернет-ресурс. Available from: URL: <http://www.who.int/topics/classification/ru/>.
7. Кузьмина АВ, Поливанов ВА, Асецкая ИЛ, Зырянов СК. Медицинские ошибки при применении антибиотиков пенициллиновой группы. Клин микробиол антимикроб химиотер 2016;18(2):93-103.
8. Геппе НА, Снегочкая МН, Евдокимов ЕМ. Внебольничные пневмонии. Диагностика и лечение. Практика педиатра 2005;(10):3-5.
9. Белоусов ЮБ, Кукес ВГ, Лепакхин ВК, Петров ВИ, под ред. Клиническая фармакология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014:398.
10. Хамитов РФ, Визель АА, Амиров НБ, Потапова МВ, Лысенко ГВ. Клинические рекомендации по диагностике и лечению внебольничных пневмоний у взрослых. Казань 2011:28-41.
11. Козлов СН, Стречунский ЛС. Современная антимикробная химиотерапия: руководство для врачей. М., 2009:448.
12. Прудков МИ, Щулутко АМ, Антоненко ИВ, Барыков ВН, Дарвин ВВ, Гиберт БК и соавт. Неотложная хирургия. Клинические рекомендации по оказанию. Медицинской помощи населению Уральского федерального округа. Екатеринбург 2013:82.
13. Иванов ЮВ, Истомин НП, Соловьев НА. Проблема перитонита на современном этапе развития медицины. Клиническая практика 2011;3:71-7.
14. Гельфанд ЕБ, Бурневич СЗ, Бражник ТБ. Антибактериальная терапия абдоминальных хирургических инфекций. РМЖ 2002;8:400.
15. Самсыгина ГА. Цефалоспорины в педиатрии. В мире лекарств: Клин фармакол фармакотер 2000;1:7.
16. Самсыгина ГА, Коваль ГС. Часто болеющие дети: проблемы диагностики, патогенеза и терапии. Лечащий врач 2009;1:10-5.
17. Пономарева ЮВ. Актуальные аспекты антибиотикотерапии в педиатрической практике. Лекарственный вестник 2011;6(41):19-27.
18. Бондарь ГН, Лучанинова ВН. Применение антибактериальных препаратов у детей при острых респираторных инфекциях в амбулаторной практике Владивостока. Педиатрическая фармакология 2007;4(1):19-22.
19. Андреева ИВ., Стецюк ОУ. Аллергия на антибиотики у детей: кто виноват и что делать? Педиатрическая фармакология 2012;10(6):42-52.
20. Зырянов СК, Козлов РС, Макушкин ББ. Новый взгляд на известные антибиотики: как правильно использовать фармакодинамические параметры. Клин микробиол антимикроб химиотер 2016;18(2):125-8.

## References

1. Center of marketing research «Pharmexpert» - Analytical review of pharmaceutical market 2009;10:9-31.
2. DSM Group. Antimicrobials selling rating in Russia. 29.06.2016. Available from URL: [http://www.dsm.ru/news/269/?sphrase\\_id=5665](http://www.dsm.ru/news/269/?sphrase_id=5665)
3. Quality of Care Patient Safety. WHO, 2002, Resolution EB, 109, 16. Available from URL: <http://www.who.int/iris/bitstream/10665/79460/1/reb109r16.pdf>
4. Guidelines-Nadlezhashchey-praktiki-farmakonadzora-terminy-i-opredeleniya-proekt-redakciya-ot-06-11-2014-soglasovana-RB-RK-RF. Available from URL: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/txn-reg/deptexreg/konsultComitet/Documents/.pdf>
5. Council of Europe Expert Group on Safe Medication Practices. Creation of a better medication safety culture in Europe: Building up safe medication practices 2006.
6. WHO website. Available from URL: <http://www.who.int/topics/classification/ru/>
7. Kuzmina AV, Polivanov VA, Asetskaia IL, Zyryanov SK. Medication Errors Associated with the Use of Penicillins. Clin Microbiol Antimicrob Chemother 2016;18:93-103.
8. Geppe NA, Snegotskaya MN, Evdokimov EM. Community-acquired pneumonia. Diagnostika-i-Lechenie. Praktika-Pediatra 2005;(10):3-5.
9. Belousov YuB, Kukes VG, Lepakhin VK, Petrov VI, editors. Klinicheskaya-Farmakologiya. Nacionalnoe-rukovodstvo. M-GEHOTAR-media, 2014:398.
10. Khamitov RF, Vizel AA, Amirov NB, Potapova MV, Lysenko G.V. Klinicheskie-rekomendacii-po-diagnostike-i-lecheniyu-vnebolnichnyh-pnevmonij-u-vzroslyh. Kazan, 2011:28-41.
11. Kozlov SN, Strachunsky LS. Sovremennaya-antimikrobnaya-himioterapiya-rukovodstvo-dlya-vrachej. M., 2009: 448.
12. Prudkov MI, Shulutko AM, Antonenko IV, Barykov VN, Darvin VV, Gibert BK, et al. Neotlozhnaya-hirurgiya. Klinicheskie-rekomendacii-po-okazaniu-medicinskoj-pomoshchi-naseleniyu-Uralskogo-federalnogo-okruga. Ekaterinburg, 2013: 82.
13. Ivanov YuV, Istomin NP, Solovyev NA. Problema-peritonita-na-sovremennom-ehtape-razvitiya-mediciny. Klinicheskaya-praktika 2011; 3:71-7.
14. Gelfand EB, Burnevich SZ, Brazhnik TB. Antibakterialnaya-terapiya-abdominalnyh-hirurgicheskikh-infekcij. Rossijskij-Medicinskij-Zhurnal 2002;8:400.
15. Samsygina GA. Cefalosporiny-v-pediatrii. V-mire-lekarstv. Klinicheskaya-farmakologiya-i-farmakoterapiya 2000;1:7.
16. Samsygina GA, Koval GS. Chasto-boleyushchie-deti-problemy-diagnostiki-patogeneza-i-terapii. Lechashchij-vrach 2009;1:10-5.
17. Ponomareva YuV. Aktualnye-aspekty-antibiotikoterapii-v-pediatricheskoj-praktike. Lekarstvennyj-vestnik 2011;6(41):19-27.
18. Bondar GN, Luchaninova VN. Primenenie-antibakterialnyh-preparatov-u-detej-pri-ostryh-respiratornyh-infekciyah-v-ambulatornoj-praktike-Vladivostoka. Pediatricheskaya-farmakologiya 2007;4(1):19-22.
19. Andreeva IV, Stetsiuk OU. Allergiya-na-antibiotiki-u-detej-kto-vinovat-i-chto-delat? Pediatricheskaya-farmakologiya 2012;10(6):42-52.
20. Zyryanov SK, Kozlov RS, Makushkin BB. A Novel View on Common Antibiotics: How to Properly Use Pharmacodynamic Parameters. Clin Microbiol Antimicrob Chemother 2016;18(2):125-8.