

## Медицинские ошибки при применении антибиотиков пенициллиновой группы

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

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

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

**Цель.** Изучить частоту и структуру медицинских ошибок, совершаемых при применении антибиотиков пенициллинового ряда, на основе анализа национальной базы спонтанных сообщений о нежелательных реакциях.

**Материал и методы.** В данное исследование было включено 1123 спонтанных сообщения, поступивших в российскую базу данных нежелательных реакций за период с 01.01.2012 по 01.08.2014 г., где в качестве подозреваемого препарата указан антибиотик группы пенициллинов. 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 пенициллиновой группы составила 36,9% назначений. При этом в 17% из этих случаев при лечении пациента было допущено одновременно две и более ошибок. Треть медицинских ошибок (32,9%) обусловлена различными нарушениями режима дозирования. 29,8% всех случаев неверного применения лекарственного препарата связаны с назначением антибиотика при отсутствии показаний или по незарегистрированному пока-

занию. 13,0% выявленных медицинских ошибок касаются использования антибактериального препарата при наличии противопоказаний к его применению, чаще всего (в 92% случаев) таким противопоказанием являлось наличие в прошлом у пациента аллергии на данный препарат или на другие бета-лактамы антибиотики. Самая высокая доля ошибок приходится на препараты, которые используются чаще всего, — амоксициллин и амоксициллин/клавуланат — 41 и 40% соответственно.

**Выводы.** Результаты проведенного исследования демонстрируют высокую частоту медицинских ошибок, допускаемых при применении антибиотиков пенициллиновой группы. Для снижения количества неверных назначений следует обратить особое внимание врачей на соблюдение рекомендованных режимов дозирования антибиотиков, нерациональность их применения при вирусных инфекциях, а также на необходимость тщательного сбора лекарственного анамнеза, учитывая возможность возникновения перекрестной аллергии на антибиотики того же класса.

**Ключевые слова:** антибактериальные препараты, пенициллины, медицинские ошибки, спонтанные сообщения.

## Medication Errors Associated with the Use of Penicillins

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

<sup>1</sup> Informational-Methodological Center for the Expertise, Accounting and Analysis of Medical Products Circulation, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

**Objective.** To determine the prevalence of medication errors associated with the use of penicillin-group antibiotics through analysis of national spontaneous reporting database.

**Materials and Methods.** The study involved examination of 1123 spontaneous reports about adverse drug reactions related to penicillin-group antibiotics. All these reports were sent to Russian safety database in the period from 01.01.2012 till 01.08.2014. To identify cases of medication errors we used Russian drug labels, standards of medical care and practical guidelines for certain diseases.

**Results.** Medication errors were detected for 36,9% of all spontaneous reports. In 17% of these cases two or more errors were made. One third (32.9%) of all medication errors included different deviations from the recommended dosage regimen. An indication was absent or inappropriate in 29,8% cases of incorrect use of antibi-

otics. 13.0% medication errors were associated with the cases where the antibacterial drug was prescribed to a patient, who had contraindications to it, in most cases (92%) — to a patient with hypersensitivity to penicillin or to other beta-lactams. The most commonly used drugs, amoxicillin and amoxicillin/clavulanic acid, have the highest prevalence of medication errors — 41% and 40% respectively.

**Conclusions.** The results of this study demonstrate a high rate of medication errors associated with the use of penicillin-group antibiotics. A range of different measures are recommended for error reduction: to follow an appropriate dosage regimen, to avoid prescribing antibiotics for treatment of viral infections, to collect drug anamnesis accurately, considering cross-hypersensitivity reactions.

**Key words:** antibacterial drugs, penicillins, medication errors, spontaneous reports.

## Введение

Антибиотики на протяжении уже многих лет удерживают лидирующие позиции по объемам продаж среди всех лекарственных средств во многих странах мира, в том числе и в России. В связи с широким использованием антибиотиков в клинической практике, следует особенно серьезно относиться к изучению и оценке рисков, связанных с антибактериальной терапией. Пристального внимания заслуживает проблема медицинских ошибок, допускаемых при применении *антибактериальных препаратов* (АБП).

Согласно определению, представленному в проекте правил «Надлежащая практика фармаконадзора» — руководстве, разработанном регуляторными органами государств-членов Евразийского Экономического Союза, под ошибкой применения *лекарственного препарата* (ЛП) следует понимать любую непреднамеренную ошибку работника системы здравоохранения, пациента или потребителя в назначении, отпуске, дозировке или введении/приеме лекарственного препарата [1].

*Медицинские ошибки* (МО) подрывают веру пациентов в систему здравоохранения и увеличивают затраты на лечение больных. Всемирный альянс безопасности пациентов в 2010 году рассчитал, что каждый год затраты, связанные с ошиб-

ками лекарственной терапии, в целом в мире составляют 4,5–21,8 млрд евро [2, 3]. По данным *Агентства по лекарственным средствам и пищевым продуктам* (FDA) США, около 7 тысяч пациентов в Соединенных Штатах ежегодно умирают вследствие неправильного использования *лекарственных средств* (ЛС) [4]. Важность проблемы медицинских ошибок при применении антибактериальных препаратов определяется также во многом и тем, что при неверном использовании антимикробных препаратов существенно возрастает риск возникновения резистентности микроорганизмов. В Российской Федерации вопрос предупреждения развития устойчивости бактерий к существующим ЛП стоит особенно остро в связи с безрецептурным отпуском антибиотиков и отсутствием достаточной информированности населения о правилах использования данной группы лекарственных препаратов [5]. Исследование Г. Н. Бондарь и В. Н. Лучаниновой продемонстрировало, что в России в амбулаторной педиатрической практике частота назначений АБП при отсутствии прямых показаний (при неосложненных формах острых респираторных инфекций) достигает 65–78% случаев [6].

Учитывая клиническую значимость антибиотиков, чрезвычайно важным является получение объективной информации обо всех возможных эффек-

тах антимикробной терапии. Только постоянный фармаконадзор за находящимися в обращении ЛП 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. Отдельные СС вносятся в компьютерную базу данных — в подсистему «Фармаконадзор» *автоматизированной информационной системы* (АИС) Росздравнадзора. Детальный анализ этой национальной базы данных о НР позволяет не только получить ценные сведения о безопасности ЛП при их применении в широкой клинической практике, но и выявить случаи неверного использования ЛП. Изучение наиболее распространенных ошибок дает возможность определить приоритетные проблемы в этой области и помогает в дальнейшей разработке мер, направленных на снижение частоты случаев неверного использования ЛП.

**Цель работы** — изучить частоту и структуру медицинских ошибок, совершаемых при применении антибиотиков пенициллинового ряда, на основе анализа национальной базы СС о НР.

#### **Задачи:**

- провести анализ СС о НР, развившихся на фоне применения антибиотиков пенициллиновой группы, для выявления и определения частоты медицинских ошибок, которые были допущены при назначении данных ЛП;
- изучить общую структуру МО при использовании АБП пенициллинового ряда;
- провести анализ видов МО при использовании АБП пенициллинового ряда;
- выявить сходства и различия в структуре МО для отдельных препаратов данной группы.

#### **Материал и методы**

Объектом исследования в данной работе были СС о НР, возникших на фоне применения АБП пенициллинового ряда, зарегистрированные в базе данных подсистемы «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора за период с 01.01.2012 по 01.08.2014 гг.

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

Для выявления случаев МО, 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* (ВОЗ) в 2012 году периодизации [7]. 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 пенициллинов, зарегистрированные в РФ, со следующими МНН: бензилпенициллин, бензатина бензилпенициллин, феноксиметилпенициллин, оксациллин, азлоциллин, ампициллин, ампициллин/оксациллин, амоксициллин, ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавулановая кислота.

#### **Результаты**

##### **Частота и общая структура медицинских ошибок при назначении антибактериальных препаратов пенициллинового ряда**

В базу данных «Фармаконадзор» за период с 01.01.2012 по 01.08.2014 гг. поступило 1123 первичных СС о НР, возникших на фоне использования АБП группы пенициллинов, что составило 3% от общего количества всех первичных СС за выбранный период. Также нами учитывалась информация повторных СС в 61 случае. При анализе факты совершения МО при применении антибиотиков пенициллинового ряда были выявлены в 414 сообщениях, т.е. в 36,9% случаев. Следует отметить, что репортеры самостоятельно указали на ошибки при использовании лекарственного препарата только в 14 (3,4%) СС. В большинстве СС имелась информация о совершении одной МО, в 64 СС — о двух МО, в шести СС — о трех и в 1 СС — о четырех. Таким образом, общее количество обнаруженных ошибок составило 493. Мы сознательно не относили к МО случаи (всего их было выявлено 30), когда сообщалось о развитии реакции гиперчувствительности на АБП и в графе «аллергия» указывался подозреваемый антибиотик с тем же торговым наименованием. Как показывает наша практика, в ряде случаев подобная ситуация может

объясняться неверным заполнением формы-извещения о НР, в частности — незнанием репортера, что в графе «аллергия» следует отражать данные алергоанамнеза, т.е. предыдущий (а не настоящий) опыт использования препарата. В то же время, если в других разделах (как правило, в разделе «дополнительная информация») репортер четко сообщал или подтверждал наличие аллергии на подозреваемый препарат в анамнезе, то такие случаи расценивались нами как ошибочное назначение ЛП. Также к МО были отнесены сообщения, где в графе «аллергия» был указан препарат с тем же МНН, но с другим торговым наименованием, либо лекарственный препарат с другим МНН, но также относящийся к группе пенициллинов или цефалоспоринов.

Среди всех сообщений о МО в 64,5% случаев пациенты были женского пола. Доля мужчин почти в 2 раза меньше — 32,6%. В 2,9% случаев пол пациента был не указан.

Больше всего ошибок было допущено при назначении АБП у детей (до 17 лет включительно) — 32,4% всех случаев (134 СС). На пациентов молодого возраста (от 18 до 44 лет) приходится 110 сообщений о МО (26,6%). Доля ошибок при применении АБП у лиц среднего и пожилого возраста составила 15,9% (66 СС) и 14,3% (59 СС) соответственно. При использовании АБП у лиц старческого возраста (75–89 лет) МО выявлены всего в 4,3% случаев (18 сообщений). В 27 (6,5%) СС возраст больных не был указан (рис. 1).

Частота лекарственных МО была несколько выше на стационарном этапе оказания помощи, чем на амбулаторном — 43,2 и 36,0% соответственно (179 и 149 сообщений). Малая частота ошибок, допущенных при самолечении, вероятнее всего, объ-

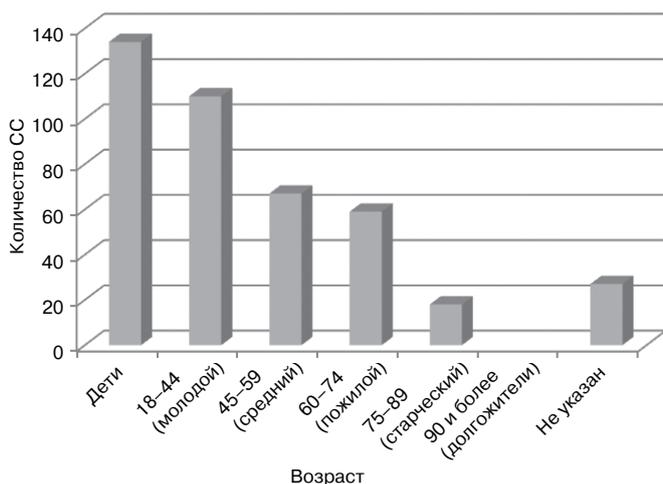


Рис. 1. Количество СС с МО при применении антибиотиков пенициллинового ряда у людей разных возрастных групп.

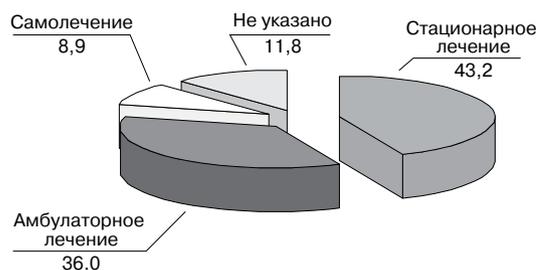


Рис. 2. Частота ошибок при назначении АБП пенициллинового ряда на разных этапах оказания медицинской помощи, %.

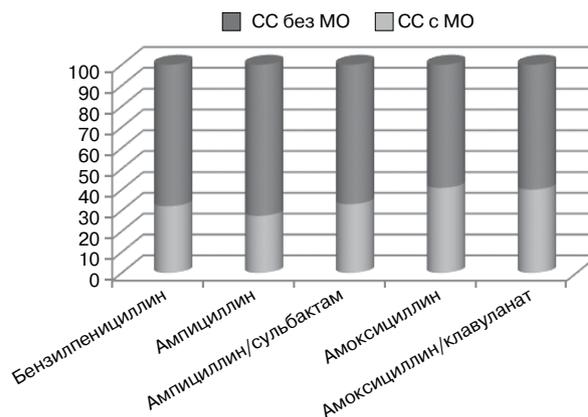


Рис. 3. Доли сообщений с МО при применении различных АБП пенициллиновой группы, %.

ясняется низкой выявляемостью подобных случаев методом СС (рис. 2).

Информация по количеству СС, поступивших в базу данных на АБП пенициллинового ряда с указанными МНН, представлена в убывающем порядке. 94% СС пришлось на препараты с пятью МНН: амоксициллин/клавуланат — 462, амоксициллин — 279, ампициллин/сульбактам — 127, ампициллин — 113, бензилпенициллин — 78; оставшиеся 6% СС распределились следующим образом: ампициллин/оксациллин — 24, амоксициллин/сульбактам — 14, оксациллин — 12, пиперациллин/тазобактам — 10, бензатина бензилпенициллин — 3, тикарциллин/клавулановая кислота — 1, феноксиметилпенициллин и азлоциллин — 0. В целом различия в количестве СС на исследуемые препараты отражают частоту их использования в медицинской практике.

Как видно на представленной ниже диаграмме (рис. 3), при применении антибиотиков группы пенициллина, на которые поступило значимое количество СС, наибольшая частота выявленных МО приходится на препараты,

содержащие в качестве действующего вещества амоксициллин и амоксициллин/клавуланат (41 и 40% соответственно), а наименьшая — на ЛП с МНН ампициллин — 27%.

Объективно оценить частоту МО на другие восемь препаратов из группы пенициллинов не представляется возможным из-за небольшого количества СС.

**Виды медицинских ошибок при применении АБП пенициллинового ряда**

Все выявленные ошибки нами были разделены на следующие группы (таблица): назначение АБП при отсутствии показаний или по незарегистрированному показанию; назначение ЛП при наличии противопоказаний к его применению; ошибки дозирования препарата; нарушения кратности введения АБП; несвоевременная отмена препарата при развитии НР; несвоевременная смена АБП при его неэффективности; неверная оценка эффективности терапии; нерациональная смена АБП; неверный путь введения препарата; нарушения длительности терапии; нерациональная комбинация ЛП; назначение неверной схемы лечения заболевания; выбор неверной тактики ведения пациента; неправильный выбор лекарственной формы АБП. Также

в нескольких СС содержалась информация о случайном употреблении ЛП и о нарушении условий хранения антибиотика.

Как видно из таблицы, самой частой ошибкой является назначение антибиотика при отсутствии к нему показаний, либо по незарегистрированному показанию. Данный вид МО составляет почти треть всех случаев (29,8%) ошибочного применения АБП. При этом в 61,2% из этих случаев АБП использовали для лечения вирусных заболеваний: в 78 (53%) сообщениях — при ОРВИ, в 7 (4,8%) — с целью терапии других вирусных инфекций (без дополнительных уточнений), в 4 (2,7%) — для лечения больных с аденовирусной инфекцией, в 1 (0,7%) случае — при гриппе. В настоящее время доказано, что превентивное назначение антибиотиков при вирусных инфекциях не предотвращает возможность развития бактериальных осложнений, но при этом часто приводит к формированию устойчивости бактерий к данным антимикробным препаратам [8]. Кроме того, следует учитывать, что использование в подобных случаях антибиотиков с сомнительной эффективностью не уменьшает, а в ряде случаев даже увеличивает риск развития НР (в частности аллергических), что приводит к неблагоприятному соотношению польза/риск данного лечения. Так,

**Ошибки, допускаемые при применении антибактериальных препаратов пенициллинового ряда**

Виды медицинской ошибки	Число случаев	Доля, %
Применение при отсутствии показаний или по незарегистрированному показанию	147	29,8
Нарушение кратности применения:	88	17,9
— меньшая кратность применения	86	17,5
— большая кратность применения (приведшая к превышению суточной дозы)	2	0,4
Назначение при наличии противопоказаний	64	13,0
Использование в дозе, превышающей рекомендованную	39	7,9
Несвоевременная отмена ЛП при развитии НР	36	7,3
Использование в более низких дозах, чем рекомендовано	35	7,1
Нерациональная смена АБП	30	6,2
Несвоевременная смена АБП при его неэффективности	14	2,8
Неверная оценка эффективности лечения	9	1,8
Большая длительность терапии	9	1,8
Случайное употребление ЛП	5	1,0
Неверная схема лечения заболевания	5	1,0
Неправильные условия хранения	4	0,8
Нерациональная комбинация ЛП	2	0,4
Меньшая длительность лечения	2	0,4
Неверная тактика лечения заболевания	2	0,4
Выбор неверной лекарственной формы	1	0,2
Неверный путь введения препарата	1	0,2
Всего	493	100

результаты нашего исследования показали, что из 78 случаев использования антибиотиков при ОРВИ у 44 (56,4%) пациентов развились серьезные НР, явившиеся причиной госпитализации, при этом в 3 случаях сообщалось об анафилактическом шоке с дополнительным критерием серьезности — «угроза жизни». Также ошибочным мы считали назначения антибиотиков, когда в качестве показаний указывались такие состояния как: лихорадка — 13 (8,8%), кашель — 6 (4,1%) и боль в горле — 3 (2%).

13,0% всех выявленных МО касались использования АБП при наличии противопоказаний к их применению. Следует отметить, что в нашем исследовании в подавляющем большинстве подобных сообщений (в 59 из 64 — 92%; 12% от общего количества) таким противопоказанием являлось наличие в прошлом у пациента аллергии на данный препарат или на другие бета-лактамы антибиотиков. В результате такой грубой, с нашей точки зрения, МО у 56 человек развились аллергические реакции, в том числе у 39 (70%) пациентов — серьезные. В 8 (14%) случаях серьезные аллергические реакции представляли угрозу для жизни пациента: в двух случаях имело место развитие анафилактического шока, еще в двух — синдрома Стивенса–Джонсона, в четырех — тяжелой токсикодермии. В остальных случаях в качестве критерия серьезности указана только «госпитализация или ее продление», при этом у 11 пациентов описано возникновение ангионевротического отека, у 3 — развитие бронхоспазма, у 17 — НР включали в себя кожные проявления лекарственной аллергии. Несерьезные нежелательные эффекты включали и различные кожные аллергические реакции.

Приводим описание двух клинических случаев, где игнорирование аллергологического анамнеза привело к развитию анафилактического шока.

1. Пациент 29 лет, в анамнезе — указание на развитие анафилактического шока на пенициллин, в стационаре был назначен ампициллин внутримышечно для лечения острого синусита. После первой инъекции у больного появился кожный зуд, тем не менее лечение ампициллином было продолжено. На следующий день после очередной инъекции антибиотика у мужчины развился анафилактический шок. В данном СС репортер самостоятельно указал на факт совершения МО при использовании ЛП.

2. Пациентка 20 лет, для лечения синусита амбулаторно был назначен препарат «Флемоклав Солютаб» (МНН — амоксициллин/клавуланат) в форме таблеток. Через 30 секунд после приема таблетки женщина потеряла сознание. Пациентка была госпитализирована с диагнозом анафилактического шока, лечение которого было успешным.

В СС в разделе «Аллергия» указано «пенициллиновый шок», а в разделе «Дополнительная информация» — «из анамнеза известно, что в детстве был анафилактический шок на внутривенное введение амоксициллина». Анализ сообщения не позволяет точно установить, была ли аллергия на амоксициллин известна на момент назначения подозреваемого препарата или этот факт выявлен после развития НР, но в любом случае имеет место серьезная МО, связанная с несвоевременным выяснением аллергоанамнеза или его игнорированием.

Треть МО (162 СС — 32,9%) в целом связана с различными нарушениями режима дозирования: нарушения кратности применения препарата встречаются в 88 (17,9%) СС, в 39 (7,9%) случаях имело место превышение рекомендуемой дозы АБП, в 35 (7,1%) случаях — использование антибиотика в низкой дозе.

Меньшая кратность введения ЛП является второй по частоте МО (86 случаев, что составляет 17,5% всех неверных назначений). Подобное нарушение инструкции сопровождается либо уменьшением рекомендуемой суточной дозы, либо превышением разовой дозы; последнее может сопровождаться более высоким риском развития побочных эффектов. В качестве НР в большинстве сообщений указывались различные проявления аллергии, а также расстройства деятельности органов желудочно-кишечного тракта. Хотя только в 5 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 резистентности у соответствующих микроорганизмов.

Случаев большей кратности применения антибиотика, повлекшей превышение суточной дозы ЛП, было выявлено всего два (0,4% всех МО). Имелись также единичные СС об использовании АБП с большей частотой, чем указано в инструкции, но при этом не превышалась максимальная суточная доза ЛП. Эти случаи не были отнесены к МО, так как маловероятно, что подобное отклонение от рекомендаций по применению ЛП может нанести вред здоровью пациента.

В целом, 15% выявленных МО приходится на несоблюдение рекомендаций по дозированию ЛП. При этом случаи превышения дозы и назначения меньших доз встречаются приблизительно с одинаковой частотой (7,9% и 7,1% соответственно). Нами был выявлен только один случай, когда использование АБП в дозе ниже, чем того требует инструкция,

могло явиться причиной неэффективности лечения, но как уже указывалось выше, практика использования низких доз АБП активно критикуется в рамках проблемы антибиотикорезистентности.

36 (7,3%) сообщений касаются случаев, когда при появлении первых признаков НР, требующей немедленной отмены препарата (в частности различных проявлений аллергии), прием подозреваемого ЛП не был сразу прекращен. Продолжение использования подозреваемого препарата может сопровождаться усилением симптомов НР и увеличением времени, необходимого для устранения возникших нарушений здоровья пациента.

В 30 (6,1%) сообщениях имелась информация о нерациональной смене АБП. Примером нерациональной смены АБП может служить ситуация, описанная в следующем сообщении. Мужчине 60 лет было выполнено хирургическое вмешательство по поводу ущемленной паховой грыжи. Для профилактики послеоперационных осложнений был назначен цефтриаксон, однако, несмотря на предпринятые превентивные меры, у пациента нарастал лейкоцитоз, появилась лихорадка. В связи с этим была проведена смена АБП: цефтриаксон заменен на ампицид (МНН – ампициллин/сульбактам) – АБП из группы бета-лактамов, со сходным спектром активности и устойчивостью к действию бета-лактамаз. При этом отсутствовали какие-либо указания на то, что имелись подозрения на плохое качество препарата цефтриаксона, либо на фальсификацию данного продукта. Оценить эффективность защищенного пенициллина не представляется возможным, так как его назначение привело к развитию аллергической реакции у пациента.

Согласно общепринятым рекомендациям, первоначальная оценка эффективности АБТ проводится через 48–72 ч после начала лечения. Основными критериями эффективности являются: уменьшение выраженности симптомов заболевания, снижение температуры тела ниже 37,5°C, улучшение лабораторных показателей [9, 10]. В случае, если в течение первых трех суток с начала приема антибиотика улучшения не наступает, следует провести смену АБП [10]. По информации в 14 (2,8%) сообщениях пациенты продолжали принимать антибиотик в течение недели и даже более при отсутствии признаков эффективности назначенного лечения. В других 9 (1,8%) сообщениях имела место неверная оценка эффективности терапии, в частности, когда о неуспешности лечения судили уже через сутки после начала применения АБП, либо для оценки были выбраны неверные критерии эффективности, такие как динамика отдельных симптомов. Так, сообщалось о неэффективности антибиотика

на основании отсутствия уменьшения отека десны после экстракции зуба или сохранения кашля при бронхите.

В качестве примера назначения неверной схемы лечения заболевания приводим следующий случай. Мужчине с целью эрадикации *Helicobacter pylori*, согласно существующим стандартам, были назначены следующие лекарственные препараты в рекомендуемых дозах: омепразол, амоксициллин и кларитромицин, но применялись вышеуказанные ЛП не совместно единым курсом, а последовательными курсами каждым из перечисленных лекарств в монотерапии.

К ошибкам, связанным с неверным путем введения препарата, относилось одно сообщение о нескольких пациентах, которые рассасывали таблетки Амоксиклава квиктаба для лечения заболеваний полости рта.

Примером нерациональной комбинации ЛП может служить случай, когда женщине 58 лет для лечения внебольничной пневмонии было назначено одновременно два бета-лактаменных антибиотика со сходным спектром антимикробной активности: амоксициллин и цефазолин. У больной на следующие сутки после начала терапии развился ангионевротический отек, что потребовало ее госпитализации.

Пример выбора неверной тактики лечения – сообщение о женщине 52 лет, которая поступила в стационар с жалобами на повышение температуры тела, тошноту, общую слабость, дизурические явления. В день госпитализации был назначен амоксиклав (МНН – амоксициллин/клавуланат), в качестве показания указан окклюзионный пиелонефрит. Внутривенная урография была проведена на второй день госпитализации, после чего больную прооперировали в связи с окклюзией мочевыводящих путей. Применение антибактериальной терапии без восстановления пассажа мочи недопустимо, так как чревато развитием бактериемического (эндотоксического) шока [11].

В одном сообщении, касающемся выбора неверной лекарственной формы ЛП, описано, что женщине после проведения гинекологической операции с целью предупреждения инфекционных осложнений был назначен амоксиклав (МНН – амоксициллин/клавуланат) в форме таблеток, в то время как показание «Профилактика инфекций после хирургических вмешательств» одобрено только для парентерального использования амоксициллина/клавуланата.

Существуют объективные трудности, связанные с выявлением методом СС нарушений длительности приема препарата, так как при появлении НР

подозреваемый ЛП в большинстве случаев отмечают, т.е. досрочно прекращают лечение либо проводят смену терапии. Нам удалось установить МО подобного рода только в тех сообщениях, где НР носили отстроченный характер и возникали через некоторое время после завершения полного курса лечения.

### **Структура медицинских ошибок для отдельных антибактериальных препаратов пенициллиновой группы**

Далее более подробно будут рассмотрены препараты с наибольшим числом поступивших СС: бензилпенициллин, ампициллин, ампициллин/сульбактам, амоксициллин, амоксициллин/клавуланат.

#### **Амоксициллин и амоксициллин/клавуланат**

Самым частым видом МО при использовании препаратов амоксициллина является назначение антибиотика при отсутствии показаний: данный вид нарушений составляет 38,2% всех МО, допущенных при применении амоксициллина, и 26,7% МО, допущенных при назначении амоксициллина/клавуланата. Наиболее часто эти АБП применяли при вирусных инфекциях: амоксициллин — в 65,5% из этих случаев, амоксициллин/клавуланат — в 61%. Также распространенным видом МО является нарушение рекомендуемого режима дозирования. Но если для препаратов «незащищенного» амоксициллина было характерно частое использование антибиотика в дозах ниже терапевтических (на долю подобных отклонений от инструкции приходится 18,8% СС с МО), то при назначении препаратов амоксициллина/клавуланата чаще встречались случаи превышения максимальной суточной дозы АБП — 10,9% СС с МО, причем большинство подобных эпизодов (66,7%) зарегистрировано у детей. Ошибки, связанные с меньшей кратностью применения ЛП, составляют 9,0% всех МО при использовании амоксициллина и 18,1% всех МО при использовании амоксициллина/клавуланата.

#### **Ампициллин**

Самой частой МО при использовании ампициллина была меньшая кратность приема ЛП. В большинстве случаев кратность применения ампициллина должна составлять 4 раза в сутки, у детей суточную дозу рекомендовано делить на 4–6 приемов. Назначение данного АБП 1–3 раза в день не позволяет поддерживать достаточную концентрацию препарата в крови, необходимую для достижения терапевтического эффекта.

Ошибки, связанные с применением ампициллина при отсутствии показаний, занимают второе место по частоте встречаемости, на долю МО такого рода приходится пятая часть всех ошибок. Из них: для лечения ОРВИ данный антибиотик применяли в 57,1% случаев, по 1 СС (14,3%) приходится на использование этого ЛП для профилактики ОРВИ и для лечения язвенной болезни, в 1 СС в качестве показания указан вираж туберкулиновой пробы.

Третьей по частоте встречаемости МО является назначение ампициллина при наличии противопоказаний. В 66,7% случаев таким противопоказанием служит аллергия на бета-лактамы антибиотики в анамнезе, 16,7% сообщений касаются назначения этого ЛП у детей в возрасте до 1 месяца, еще 16,7% — использование ампициллина у пациентов с печеночной недостаточностью.

#### **Ампициллин/сульбактам**

При использовании ампициллина/сульбактама наиболее распространенной МО была нерациональная смена ЛП (29,8% всех МО). В большинстве случаев пациенты ранее получали АБП группы цефалоспоринов (чаще всего цефтриаксон), после чего была проведена смена препарата в связи с неэффективностью проводимого лечения и по тому же показанию назначен ампициллин/сульбактам.

25,5% случаев связаны с меньшей кратностью применения антибиотика, 10,6% ошибок — с несвоевременной отменой подозреваемого ЛП при появлении признаков аллергической реакции. А вот на использование ампициллина/сульбактама при отсутствии показаний приходится всего 4 (8,5%) СС.

#### **Бензилпенициллин**

При применении бензилпенициллина самым частым видом МО было назначение препарата по незарегистрированному показанию (44,4%), в большинстве случаев таким показанием являлась очаговая склеродермия. В клинической практике пенициллин используется для лечения локализованной склеродермии несколько десятилетий, хотя публикации по эффективности его применения немногочисленны [12]. В медицинской литературе имеется ряд статей, авторы которых пишут о целесообразности курсов лечения бензилпенициллином у пациентов с ограниченной формой склеродермии [13, 14]. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных с локализованной склеродермией Российского общества дерматовенерологов и косметологов (2013 г.) включают данный антибиотик в перечень возможных для использования препаратов, но с примечанием, что данные реко-

мендации имеют низкий уровень доказательности — С [15]. В инструкции к бензилпенициллину склеродермия не включена в показания к медицинскому применению препарата. Ни в российских, ни в зарубежных клинических рекомендациях по ревматологии бензилпенициллин не указан в перечне препаратов для лечения склеродермии [16, 17]. К настоящему времени не получено убедительных доказательств наличия у бензилпенициллина антифибротических свойств и существует достаточное количество альтернативных ЛП с доказанной эффективностью, рекомендованных ведущими ревматологическими организациями для лечения склеродермии. Поскольку назначение бензилпенициллина при склеродермии мы считаем неоправданным, то подобные случаи были отнесены к МО.

### Обсуждение результатов

В нашем исследовании при анализе СС о НР, возникших на фоне применения АБП пенициллинового ряда, было выявлено, что лекарственный препарат назначался с ошибкой в 36,9% случаев. Работ по изучению МО при использовании антибиотиков группы пенициллина ни в российской, ни в зарубежной литературе нами обнаружено не было. Однако имеются статьи, где приводится информация, полученная путем анализа СС и отражающая общую частоту МО при использовании всех лекарственных препаратов. Так, по данным Норвежского совета по вопросам здравоохранения, в 2007 году в 27% всех сообщений о нежелательных побочных реакциях лекарственных средств содержалась информация о МО [18]. Похожие цифры были получены и в России. С целью выяснения роли МО в возникновении неблагоприятных побочных реакций В. К. Лепахин, Е. А. Овчинниковой и соавт. был проведен анализ СС поступивших в Федеральный центр по изучению побочных действий лекарств за период с 1997 по 2000 гг. Было установлено, что на долю лекарственных осложнений вследствие МО приходилось 27,4%. Авторы статьи также упоминают, что чаще всего причиной возникновения неблагоприятных побочных эффектов в результате ошибок врачей являлись АБП [19]. Таким образом, наши данные показывают, что частота неверных назначений при применении антибиотиков пенициллинового ряда выше, чем средняя частота МО, допускаемых при использовании всех групп ЛП.

Самым распространенным видом МО является назначение антибиотика при отсутствии показаний или по незарегистрированному показанию. При этом в 53% из этих случаев АБП применяли для лечения ОРВИ. В литературе имеется большое количество публикаций, посвященных избыточному

необоснованному использованию антимикробных препаратов [20, 21]. Результаты нашей работы подтверждают не только частое нерациональное использование антибиотиков, но и показывают опасность такого лечения. Так, из 78 случаев использования антибиотиков при ОРВИ у 56,4% пациентов развились серьезные НР, явившиеся причиной госпитализации, в том числе у 3 человек развился анафилактический шок, который представлял реальную угрозу их жизни. Следует еще раз обратить внимание врачей на частое ошибочное применение антибиотиков при вирусных инфекциях, когда польза от такого лечения отсутствует или весьма сомнительна, но существует высокий риск развития нежелательных реакций, в том числе серьезных.

Второе место по частоте встречаемости занимают МО, связанные с меньшей кратностью применения АБП. На долю подобных нарушений приходится 17,85% всех неверных назначений. Ошибки такого рода чреваты тем, что в крови не создается достаточной для элиминации возбудителя концентрации ЛП, а это, в свою очередь, может привести к неэффективности лечения и формированию резистентных штаммов микроорганизмов. В связи с широким использованием антибиотиков и безрецептурным отпуском препаратов данной группы из аптек, в России проблема преодоления формирования антибиотикорезистентности особенно актуальна. Поэтому мы считаем, что все МО, способные привести к увеличению лекарственной резистентности бактерий, следует считать серьезными.

Большое число МО (12%) связано с недостаточным качеством сбора аллергоанамнеза у больного и назначением ЛП при наличии у пациента в прошлом аллергии на данный препарат или препараты той же группы. Опасность подобных действий заключается в том, что, особенно при уже существующей сенсибилизации организма к ЛП, даже однократное его применение в невысокой дозе может вызвать тяжелые, в том числе жизнеугрожающие НР (анафилактический шок, синдром Лайелла, Стивенса–Джонсона и др.). Таким образом, этот вид ошибок также следует относить к серьезным. Важно помнить, что все АБП, а бета-лактамы особенно, относятся к препаратам с высоким риском развития аллергических реакций.

Структура МО, допускаемых при использовании разных представителей пенициллинов, не одинакова. Так, самым распространенным видом МО при применении ампициллина является меньшая кратность его приема. Ошибки при использовании ампициллина/сульбактама заключались чаще всего в назначении данного препарата при неэффективности предшествующего лечения цефало-

споринами, то есть имела место нерациональная смена АБП. А вот не по показаниям ампициллин/сульбактам был назначен лишь в 8,5% случаев его неверного применения. В отсутствие показаний или по незарегистрированному показанию чаще всего использовались такие АБП, как бензилпенициллин, амоксициллин/клавуланат и амоксициллин. В частности, нами была выявлена проблема частого назначения бензилпенициллина для лечения очаговой склеродермии. Такой подход к терапии данного заболевания представляется нам устаревшим и необоснованным ввиду наличия на рынке большого количества других лекарственных препаратов с подтвержденной эффективностью. Врачам следует придерживаться современных рекомендаций по лечению этой патологии, разработанных в соответствии с принципами доказательной медицины.

Больше всего СС о НР было получено в отношении амоксициллина и амоксициллина/клавуланата. Это можно объяснить частым использованием данных ЛП. Согласно информации, предоставленной DSM Group, наибольший объем аптечных продаж среди всех пенициллинов в 2013 году приходился на генерические препараты на основе амоксициллина — Амоксиклав и Флемоксин [22]. При этом нами было выявлено, что доля МО, допущенных при назначении препаратов с вышеуказанными МНН, также самая высокая и достигает 41%.

Полностью избежать МО нельзя. Однако результаты нашей работы свидетельствуют о том, что можно существенно уменьшить их число, для этого достаточно внимательно следовать прилагаемым инструкциям: назначать антибиотик только при строгом соответствии выставленного пациенту диагноза и утвержденных показаний к его применению, тщательно собирать и учитывать аллергологический анамнез, использовать АБП в эффективной дозе и придерживаться указанной в инструкции кратности его приема. Важно помнить, что в международной практике все НР, являющиеся следствием МО, считаются предотвратимыми [23].

## Литература

1. «Надлежащая практика фармаконадзора». Правила. Термины и определения. Проект, редакция от 06.11.2014, согласована РБ, РК, РФ. Доступен на URL: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/tehnreg/deptexreg/konsultComitet/Documents/.pdf>
2. Tackling medication errors: European Medicines Agency workshop calls for coordinated EU approach.

## Заключение

На основании анализа национальной базы спонтанных сообщений было выявлено, что частота МО, допускаемых при применении АБП пенициллиновой группы, достаточно высока: неверное использование ЛП отмечено в 36,9% случаев. При этом в 17% из этих случаев при лечении пациента было допущено одновременно две и более ошибок.

Наиболее распространенным видом МО (29,8%) является назначение антибиотика при отсутствии показаний или по незарегистрированному показанию. В большинстве таких случаев (61,2%) АБП необоснованно применялись для лечения вирусных заболеваний. Самая высокая доля ошибок подобного рода приходится на препараты, которые используются чаще всего, — амоксициллин и амоксициллин/клавуланат.

До настоящего времени важной проблемой остается частое назначение АБП без учета аллергологического анамнеза, прошлого опыта его использования у конкретного больного. 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.

Для АБП в целом и для антибиотиков группы пенициллинов в частности крайне важно соблюдать рекомендуемые кратность и дозы, что обеспечивает их эффективность и уменьшает риски развития резистентности.

Метод анализа СС является достаточно эффективным способом выявления ошибок при применении ЛП. Очень важно направлять информацию обо всех случаях развития НР 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.

- Press release. Доступен на URL: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/03/news\\_detail\\_001729.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/03/news_detail_001729.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)
3. Jha A. K., Prasopa-Plaizier N., Larizgoitia I., Bates D. W., Research Priority Setting Working Group of the WHO World Alliance for Patient Safety. Patient safety research: an overview of the global evidence. *Qual Saf Health Care* 2010; 19(1):42-7.

4. Holquist C. Medication errors: an FDA perspective. European Union Regulatory Workshop on Medication Errors. Доступен на URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2013/03/WC500139886.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/03/WC500139886.pdf)
5. Козлов Р. С. Проблема антибиотикорезистентности в педиатрии. РМЖ 2014; 3:238.
6. Бондарь Г. Н., Лучанинова В. Н. Применение антибактериальных препаратов у детей при острых респираторных инфекциях в амбулаторной практике Владивостока. Педиатрическая Фармакология 2007; 4 (1):19-22.
7. Интернет-ресурс. Доступен на URL: <http://www.who.int/topics/classification/ru/>
8. Геппе Н. А., Снегоцкая М. Н., Евдокимов Е. М. Внебольничные пневмонии. Диагностика и лечение. Практика педиатра 2005:3-5.
9. Хамитов Р. Ф., Визель А. А., Амиров Н. Б., Потапова М. В., Лысенко Г. В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению внебольничных пневмоний у взрослых. Казань 2011:28-41.
10. Козлов С. Н., Страчунский Л. С. Современная антимикробная химиотерапия: руководство для врачей. М., 2009:448.
11. Тиктинский О. Л., Калинина С. Н. Пиелонефриты. СПб.: СПбМАПО, Медиа Пресс; 1996:200.
12. Valančienė G., Jasaitienė D., Valiukevičienė S. Pathogenesis and treatment modalities of localized scleroderma. Medicina (Kaunas) 2010; 46(10):649-56.
13. Галлямова Ю. А. Очаговая склеродермия. Лечащий врач 2008; 5:46-8.
14. Гребенюк В. Н. Ограниченная склеродермия у детей. РМЖ 1998; 6:56-9.
15. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных локализованной склеродермией. Москва, 2013:10-3.
16. Насонов Е. Л., Насонова В. А. Ревматология. Национальное руководство. Москва, 2008:447-66.
17. Kowal-Bielecka O., Landewé R., Avouac J., Chwiesko S., Miniati I., Czirjak L. et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). Ann Rheum Dis 2009; 68:620-8.
18. Simonsen B., Johansson I., Daehlin G., et al. Medication knowledge, certainty, and risk of errors in health care: a cross-sectional study. BMC Health Serv Res 2011; 11:175.
19. Лепяхин В. К., Астахова А. В., Овчинникова Е. А., Овчинникова Л. К. Врачебные ошибки как причина осложнений лекарственной терапии. Качественная клиническая практика 2002; 1:71-7.
20. Sharon B. Meropol. Evaluating risks from antibacterial medication therapy (2010). Publicly accessible Penn Dissertations. Paper 424:2.
21. Linder J. Antibiotics for treatment of acute respiratory tract infections: decreasing benefit, increasing risk, and the irrelevance of antimicrobial resistance. Clin Infect Dis 2008; 47:744-6.
22. М GROUP. Аналитический отчет Фармацевтический рынок России. Итоги 2013 г.: 12-41.
23. Good practice guide on recording, coding, reporting and assessment of medication errors. EMA, 2015. Доступен на URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2015/04/WC500185536.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2015/04/WC500185536.pdf)