

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН)

на правах рукописи

Самсонова Кристина Ивановна

**ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ ФТОРХИНОЛОНОВ И
МЕДИЦИНСКИЕ ОШИБКИ ПРИ ИХ ПРИМЕНЕНИИ
ПО ДАННЫМ НАЦИОНАЛЬНОЙ БАЗЫ СПОНТАННЫХ СООБЩЕНИЙ**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Сергей Кенсаринович Зырянов

Москва, 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1. МЕТОД СПОНТАННЫХ СООБЩЕНИЙ В СИСТЕМЕ ФАРМАКОНАДЗОРА... ..	14
1.1.1. Описание метода спонтанных сообщений... ..	14
1.1.2. Метод спонтанных сообщений в оценке безопасности применения антибактериальных препаратов.....	16
1.2. БЕЗОПАСНОСТЬ ФТОРХИНОЛОНОВ: СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ.....	17
1.2.1. Общая характеристика нежелательных реакций при применении фторхинолонов.....	17
1.2.2. Молекулярные механизмы развития некоторых нежелательных реакций при применении фторхинолонов.....	21
1.2.3. Новые данные о безопасности фторхинолонов.....	24
1.3. МЕДИЦИНСКИЕ ОШИБКИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ.....	28
1.3.1. Вопросы терминологии.....	28
1.3.2. Классификация медицинских ошибок.....	31
1.3.3. Медицинские ошибки при применении антибактериальных препаратов, в том числе фторхинолонов, на основании данных базы спонтанных сообщений... ..	33
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1. ДИЗАЙН И ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.2. СИСТЕМАТИЗАЦИЯ ДАННЫХ... ..	38
2.3. СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ДАННЫХ.....	40
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
3.1. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ФТОРХИНОЛОНОВ	41
3.1.1. Общая характеристика спонтанных сообщений о нежелательных реакциях при применении фторхинолонов.....	41

3.1.2. Структура нежелательных реакций при применении фторхинолонов.....	47
3.1.3. Клинически значимые нежелательные реакции при применении фторхинолонов.....	53
3.1.4. Спонтанные сообщения о нежелательных реакциях при применении левофлоксацина	55
3.1.5. Спонтанные сообщения о нежелательных реакциях при применении ципрофлоксацина.....	56
3.1.6. Спонтанные сообщения о нежелательных реакциях при применении моксифлоксацина.....	57
3.1.7. Спонтанные сообщения о нежелательных реакциях при применении остальных фторхинолонов.....	58
3.2. МЕДИЦИНСКИЕ ОШИБКИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ФТОРХИНОЛОНОВ	59
3.2.1. Общая характеристика спонтанных сообщений с медицинскими ошибками.....	59
3.2.2. Структура медицинских ошибок при применении фторхинолонов.....	62
3.2.3. Виды медицинских ошибок при применении левофлоксацина.....	67
3.2.4. Виды медицинских ошибок при применении ципрофлоксацина.....	72
3.2.5. Виды медицинских ошибок при применении моксифлоксацина.....	83
3.2.6. Виды медицинских ошибок при применении остальных антибактериальных препаратов группы фторхинолонов	87
ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ	90
ВЫВОДЫ	99
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	101
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	102
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	105
ПРИЛОЖЕНИЯ	122

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Антибактериальные препараты (АБП) из группы фторхинолонов (ФХ) обладают рядом преимуществ по сравнению с другими АБП, а именно оригинальным механизмом действия, благоприятным фармакокинетическим профилем, широким спектром антибактериальной активности. Так, характерной чертой для ципрофлоксацина и левофлоксацина является их активность против *Pseudomonas aeruginosa*. Кроме того, для представителей ФХ известна их антибактериальная активность против некоторых эпидемиологически значимых резистентных бактерий. Так, например, моксифлоксацин применяется при инфекциях, вызванных пенициллинрезистентными *Streptococcus pneumoniae* [29], в свою очередь для левофлоксацина известна антибактериальная активность против одного из так называемых «проблемных» возбудителей – *Stenotrophomonas maltophilia* [29, 102]. Благодаря данным свойствам ФХ относятся к числу наиболее часто назначаемых антибиотиков при инфекциях различной локализации. На начальных этапах клинического применения ФХ безусловным преимуществом являлась их хорошая переносимость, однако при накоплении клинического опыта применения представителей данной группы АБП было выявлено много новых аспектов их профиля безопасности, согласно которым регуляторные органы вносили предостережения в их инструкции по применению (ИМП). В частности, согласно данным Управления США по контролю за лекарствами и продуктами питания (FDA) выпустило ряд предостережений: о риске разрыва сухожилий (1996 г.), которое было впоследствии дополнено: была выделена популяция, относящаяся к группе риска разрыва сухожилий (2004 г.); о риске развития периферических нейропатий (2004 г.) [61, 89]; о риске развития фототоксических реакций (2007 г.) [47, 85]. Также вышел ряд предостережений в чёрной рамке: о риске развития тендинита и разрыва сухожилий (2008 г.); о риске развития обострений *myasthenia gravis* с летальными исходами (2010 г.); о риске развития необратимых периферических нейропатий (2013 г.) [47, 113]. В последующем для ФХ при их

применении была описана возможность одновременного развития нескольких необратимых нежелательных реакций (НР) – синдром «инвалидизации, ассоциирующейся с применением ФХ» (2016 г.) [47], развитие дисгликемии и психических нарушений [28]. Ряд исследований подтверждает высокий риск развития фторхинолон-индуцированной кардиотоксичности, обусловленной удлинением интервала QT [8, 52]. Из-за неблагоприятного соотношения «польза-риск» ФХ исключены из рекомендованных лекарственных препаратов (ЛП) для терапии цистита [53]. Представляют огромный интерес также нежелательные реакции (НР), возникающие при лекарственном взаимодействии ЛП. Данный феномен способен серьёзно повлиять на соотношение польза-риск при применении ЛП, в том числе АБП, особенно в условиях старения населения, увеличения частоты полипрагмазии, распространения самолечения [45].

Несмотря на последнее регуляторное решение в отношении ФХ, принятое FDA в 2016 г., когда было рекомендовано ограничить их применение при остром синусите, обострении хронического бронхита у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и неосложнённых инфекциях мочевыводящих путей (ИМВП), для лечения которых существуют альтернативные варианты [47], ФХ продолжают занимать важное клиническое значение в лечении различных бактериальных инфекций, в том числе тех, где они являются препаратами выбора. Поэтому следует серьёзно относиться к изучению и оценке рисков, связанных с их применением. Особое место занимает проблема медицинских ошибок (МО), допускаемых при использовании как АБП в целом, так и ФХ в частности. Оценка рисков совершения МО специалистами практического здравоохранения, а также их выявление, – важнейший шаг на пути к разработке стратегии правильного и безопасного использования ЛП [138].

Для выявления НР, в т.ч. непредвиденных, а также МО при применении ЛП в рамках системы фармаконадзора предлагаются разные методы, в том числе анализ национальных и наднациональных баз спонтанных сообщений (СС) о НР. Метод СС рассматривается как один из основных методов фармаконадзора во многих странах мира [88]. Важными преимуществами данного метода является

возможность получения информации о применении ЛП у всех групп пациентов, в том числе специальных (пожилые, дети, беременные), выявление редких, очень редких, непредвиденных, отсроченных НР в условиях реальной клинической практики на протяжении длительного периода [31]. Также проведение анализа баз данных СС о НР позволяет более детально изучать факторы риска возникновения НР, продолжать изучать лекарственное взаимодействие, а также влияние применения ЛП на прогноз и уровень смертности в пострегистрационном периоде.

Таким образом, изучение профиля безопасности АБП, распространенности и причин МО с использованием метода СС остается актуальной проблемой во всем мире, так как позволяет разрабатывать эффективные меры по минимизации рисков при проведении антибактериальной терапии (АБТ).

Степень разработанности темы

Проблема безопасности лекарственной терапии является актуальной и приоритетной в системе здравоохранения в мире и РФ. Характер возникающих НР, в том числе на фоне совершения МО, может требовать госпитализацию пациентов в стационар, в ряде случаев частота таких госпитализаций достигает 20,2%, что является бременем для системы здравоохранения [89]. Существует множество причин совершения работниками системы здравоохранения МО. Значительный вклад имеет низкий уровень осведомлённости о возможных НР при применении ЛП. Стоит однако отметить, что чаще большую опасность представляют не сами НР, а незнание, прежде всего, медицинских работников о рисках, связанных с применением ЛП. Так, по данным J.Hallas и соавт. (1990 г.), в 53% случаев доктор не подозревал о наличии НР, НР можно избежать в 2,4% случаев безусловно и 3,9% – возможно, зная фармакологические свойства ЛП и факторы риска [89].

Интерес к проблеме рациональной АБТ и МО при применении АБП, особенно в условиях важнейшей проблемы антибиотикорезистентности в настоящее время в РФ, широко представлен в работах исследователей как в России, так и за рубежом.

Ряд зарубежных исследований показал, что ФХ часто используются ненадлежащим образом (Dydek et al. 1992; Belliveau et al. 2000; Lautenbach et al. 2003; Mean et al. 2006; Elkalmi et al. 2011). Представлены работы по изучению безопасности применения ФХ в стационарной (Mean et al. 2006; Pulcini et al. 2007) практике, что способствовало ненужному назначению ФХ. Реже встречаются исследования по изучению безопасности ФХ в амбулаторной практике. Однако представленные в этих исследованиях результаты лимитированы применением ФХ у одной категории пациентов (в исследовании Lindsay M. Avery с соавт. – пациенты после трансплантации почек), а также ограниченным перечнем выявляемых МО (в исследовании Lindsay M. Avery с соавт. - некорректная доза согласно скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study); назначение антибиотика при наличии в анамнезе сведений о лекарственной гиперчувствительности на назначенный АБП; клинически значимые лекарственные взаимодействия между АБП и иммунодепрессантами; применение метронидазола в отсутствие контроля функций печени).

Аспекты МО в рамках применения АБП в клинической практике также находит отражение в трудах ряда ведущих российских исследователей. Имеются работы по изучению безопасности применения АБП в стационарах. Существует ряд ограничений в отечественных исследованиях, посвящённых проблеме изучения МО при применении АБП в стационарной практике. Так, например, представленные в исследовании данные, где изучались МО у пациентов пожилого и старческого возраста, ограничены одним лечебно-профилактическим учреждением (ЛПУ), размером выборки, одной нозологической группой [1]. Масштабное исследование, представляющее ретроспективный анализ 5540 историй болезней, также ограничено применением АБП в конкретных отделениях одного ЛПУ [3].

В отличие от исследований, которые часто сфокусированы на изучении безопасности или МО при назначении АБП в каком-либо одном конкретном лечебно-профилактическом учреждении, либо отдельной категории больных или при определённой нозологии, метод СС позволяет получать информацию о

применении АБП у всех групп пациентов в условиях реального наблюдения. Данный метод подходит также для выработки первоначальной гипотезы о связи НР с ЛП. Такие исследования представлены как среди зарубежных [66,137], так и российских исследователей [9,27,43]. Имеются работы, где метод СС применяли для изучения отдельных представителей группы фторхинолонов – левофлоксацина и ципрофлоксацина [13, 30]. В нашем исследовании впервые проведена комплексная оценка НР репортированных СС при применении АБП группы ФХ.

Цель исследования

Разработка клинико-фармакологических подходов к профилактике развития нежелательных реакций и совершения медицинских ошибок при применении фторхинолонов в реальной клинической практике на основании анализа данных национальной базы спонтанных сообщений.

Задачи исследования

1. Проанализировать спонтанные сообщения о нежелательных реакциях на фторхинолоны, поступившие в российскую базу данных «Фармаконадзор 2.0».
2. Изучить структуру нежелательных реакций при применении фторхинолонов.
3. Провести анализ серьезных клинически значимых нежелательных реакций при использовании фторхинолонов.
4. На основе ретроспективного анализа спонтанных сообщений идентифицировать случаи медицинских ошибок, связанных с применением фторхинолонов.
5. Провести анализ структуры медицинских ошибок, ассоциированных с назначением фторхинолонов, на основе международной классификации PCNE (Pharmaceutical Care Network Europe).
6. Разработать научно-обоснованную систему мер по повышению безопасности применения фторхинолонов, направленную на профилактику медицинских ошибок и минимизацию нежелательных реакций.

Научная новизна исследования

В рамках исследования впервые используется метод СС для оценки совокупных результатов профиля безопасности ФХ в условиях реальной клинической практики.

Впервые дано распределение СС о НР, ассоциированных с применением ФХ, в зависимости от субъектов Российской Федерации, из которого поступило СС; а также учитывая гендерные характеристики пациентов; возрастные категории пациентов; этапы оказания медицинской помощи (стационарный, амбулаторный, самолечение). Согласно полученным при оценке СС о развитии НР данным, больше всего СС о НР приходилось на молодой возраст, преобладал женский пол пациентов, а также преобладали СС о НР на стационарном уровне. Были выявлены случаи назначения ФХ пациентам детского возраста (4,0%).

Впервые дана характеристика СС о НР, связанных с применением ФХ, по серьёзности, по исходам НР, представлена структура НР в целом и для каждого представителя ФХ отдельно. Согласно распределению СС по исходам НР для отдельных представителей ФХ развившиеся НР при применении ципрофлоксацина более часто сопровождаются полным выздоровлением пациентов, чем таковые, развившиеся при применении других ФХ. По данным исследования структура НР при применении ФХ в целом не отличалась от известного профиля безопасности и зарегистрированные СС соответствовали общему спектру НР, характерных для отдельных представителей АБП группы ФХ. Важно отметить, что по данным исследования СС о развитии дисгликемии, аневризме/расслоении аорты, отслоении сетчатки, а также комплекса НР, которые могли бы указывать на синдром «инвалидизации, ассоциирующейся с применением ФХ», выявлено не было.

До настоящего времени в РФ не проводилось исследование МО при применении ФХ с использованием данных национальной базы СС о НР. В работе впервые проведен анализ структуры выявленных МО «назначения и выбора ЛП» согласно классификации PCNE (Pharmaceutical Care Network Europe), V9.1 для проблем, связанных с ЛП с частичной её адаптацией для МО [65]. Анализ информации СС позволил в 35,2% случаев выявить МО, допускаемые при

использовании ФХ в реальной клинической практике. Отдельного внимания заслуживают данные о низком уровне репортирования о МО специалистами здравоохранения (0,4% всех СС; 1,1% СС с выявленными МО).

Теоретическая и практическая значимость исследования

Настоящее исследование имеет важную теоретическую и практическую значимость. Проведен анализ СС о НР, поступивших в российскую базу «Фармаконадзор 2.0» за длительный период (3 года и 11 мес.), изучена структура репортированных НР при применении ФХ в целом и для отдельных представителей. Установлено, что преобладают СС о НР, развившихся на госпитальном этапе, отсутствуют СС о новых серьезных НР. Полученные данные позволяют разработать комплекс мероприятий, направленных на повышение уровня осведомлённости врачей и населения об актуальных сведениях профиля безопасности АБП группы ФХ.

Исследование подтвердило высокую значимость проблемы МО при применении АБП в России, использования АБП при вирусных инфекциях и при отсутствии подтвержденного инфекционного процесса, «off-label» назначений ФХ в педиатрической популяции.

Выявлены предикторы развития НР, а также совершения МО специалистами практического здравоохранения, что позволило выделить уязвимые категории пациентов (дети, пациенты старше 75 лет, женский пол), которым перед назначением ФХ требуется более тщательно оценивать соотношение «польза-риск».

Внедрение классификационного подхода PCNE к анализу МО позволило унифицировать структуру выявленных МО при применении ФХ, что в дальнейшем делает возможным сравнивать результаты разных исследований и оценивать динамику уровня каждого вида и подвида МО, в т.ч. под влиянием применения различных мер минимизации рисков.

Данные об уровне репортирования специалистами здравоохранения о НР, а также о совершаемых МО помогут в целевой реализации мер по просвещению врачей в вопросах безопасности фармакотерапии и фармаконадзора.

Методология и методы исследования

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

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Согласно MedDRA из 27 системно-органных классов репортированные при применении фторхинолонов НР отнесены к 21 SOC. 84,1% выявленных НР были отнесены к 7 SOC: нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки (n=1235, 44,3%), желудочно-кишечные нарушения (n=341, 12,2%), общие нарушения и реакции в месте введения (n=279, 10,0%), нарушения со стороны лабораторных и инструментальных данных (n=168, 6,0%), нарушения со стороны дыхательной системы (n=106, 3,9%), нарушения со стороны нервной системы (n=106, 3,9%) и нарушения со стороны иммунной системы (n=99, 3,6%).
2. Наше исследование показало, что спонтанные сообщения являются ценным источником информации о рациональности использования ЛП в реальной клинической практике. Установлено, что применение фторхинолонов нередко сопровождается совершением клинически значимых МО.
3. Выявленные МО (n=808) были распределены следующим образом: 70,0% (n=566) были отнесены к ошибкам 1-го вида (выбор антибактериального препарата), а 30,0% (n=242) – к ошибкам 2-го вида (выбор дозировки, режима применения, длительности лечения, пути введения антибактериального препарата). Среди ошибок 1-го вида самыми частыми являлись назначения фторхинолонов в случаях, когда отсутствовали показания для любой

антибактериальной терапии – 27,5% (n=222), а среди ошибок 2-го вида – применение АБП в более низких дозах, чем рекомендовано (10,5%, n=85).

4. Результаты анализа информации в спонтанных сообщениях о НР – основа для разработки комплекса мер по профилактике развития НР и совершения медицинских ошибок при применении фторхинолонов в реальной клинической практике.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов проведенных исследований определяется количеством проанализированных СС о НР с использованием современных методик сбора первичной информации и статистической обработкой материала. Использованные методы исследования соответствуют целям и задачам диссертационного исследования. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, логически вытекают из результатов исследований.

Основные положения диссертационного исследования доложены на XV ежегодной международной научной конференции SCIENCE4HEALTH 2024 г. Москва, 25-26 апреля 2024 г.).

Апробация проведена на заседании кафедры общей и клинической фармакологии медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (протокол № 0300-21-04/9 от 6 мая 2025 г.).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе 3 работы в издании, рекомендованном ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 1 работа в научном издании, индексируемом в международных базах данных «Scopus» и «Web of Science», 1 тезис доклада.

Соответствие паспорту научной специальности

Проведенное диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология. Изучение НР в рамках исследования профиля безопасности ФХ соответствует пункту 16 паспорта специальности. Проведенный фармакоэпидемиологический анализ выявления МО при применении ФХ соответствует пункту 18 паспорта специальности.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключался в разработке дизайна исследования, постановке цели и формулировке задач диссертации, обработке необходимых данных из СС о НР, интерпретации и обобщении полученных результатов, а также подготовке научных публикаций по теме диссертационного исследования в соавторстве с научным коллективом кафедры.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 131 странице машинописного текста и состоит из введения и 4 глав, в которых представлены обзор литературы, материалы и методы, результаты и их обсуждение, а также выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающего 147 источников (53 – отечественных и 94 – зарубежных). Диссертация проиллюстрирована 23 таблицами, из которых 5 таблиц в приложении, и 3 рисунками.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Метод спонтанных сообщений в системе фармаконадзора

1.1.1. Описание метода спонтанных сообщений

Федеральный закон США о пищевых продуктах, лекарствах и косметике был принят в 1938 году после трагедии, связанной с сульфаниламидным эликсиром (диэтилгликолем), в результате которой в 1937 году погибло 107 человек [100].

Предупреждение о безопасности применения ЛП в связи с трагедией с талидомидом впервые было объявлено в Австралии, и эта ситуация проложила путь к созданию в 1963 году национальным департаментом здравоохранения австралийского комитета по оценке ЛП для расследования безопасности новых ЛП и программы СС о НР [100]. Позднее программы фармаконадзора появились в ряде других развитых стран – членов Уппсальского центра мониторинга: Канаде (1965 г.), все страны – члены Европейского Союза (1965 г.), Новая Зеландия (1965 г.), Великобритания (1965 г.), Япония (1967 г.), США (1968 г.), Чили (1972 г.).

Согласно определению ВОЗ фармаконадзор – это научные исследования и виды деятельности, связанные с выявлением, оценкой, пониманием и предотвращением НР или любых других проблем, связанных с ЛП [143]. Приводятся также другие определения фармаконадзора: так, фармаконадзор – выявление, прогнозирование и управление всеми потенциальными рисками, связанными с ЛС [11].

Для оценки безопасности ЛП имеет значение не только количество НР, но и такие характеристики НР, как: изученность, серьезность, возможность контролировать, обратимость, приемлемость для определенных заболеваний. Центральную роль для выполнения вышеперечисленных функций занимает метод СС. Данный метод долгое время был и остаётся ведущим методом фармаконадзора, является основным методом изучения рисков применения ЛП в пострегистрационном периоде [11, 12, 14, 51].

В работе использовано определение СС, приведённое в пункте 2 раздела I Правил надлежащей практики фармаконадзора: «Спонтанное сообщение (спонтанное извещение)" (англ. - spontaneous report (spontaneous notification)) – добровольная передача специалистом системы здравоохранения или потребителем уполномоченному органу в сфере фармаконадзора, держателю регистрационного удостоверения лекарственного препарата или другой уполномоченной организации (в том числе Всемирной организации здравоохранения, региональным центрам фармаконадзора, токсикологическим центрам) данных, которые содержат описание одной или нескольких нежелательных реакций у пациента, принимавшего один или несколько лекарственных препаратов, и которые не были получены в ходе проведения клинического исследования или применения иного метода организованного сбора данных» [36]. Среди источников СС о НР выделяют: специалистов здравоохранения (врачи, фармацевтические работники) и пациенты, представителей официальных регуляторных органов, фармацевтических компаний, производителей ЛП [49, 37, 38].

Метод СС также даёт возможность проанализировать наличие связи между ЛП и развитием НР, оценить сроки развития и условия возникновения НР, проведенное лечение с целью купирования симптомов НР и его эффективность.

Метод СС, как и любой другой, имеет свои преимущества и ограничения.

К основным достоинствам относится то, что данный метод является достаточно простым и недорогим, в СС предоставляется информация обо всех ЛП, использующихся на фармацевтическом рынке, учитываются НР у всех групп пациентов в условиях реальной клинической практики, что способствует выявлению очень редких и непредвиденных НР. У метода СС не ограничены сроки изучения, он подходит для выработки первоначальной гипотезы о связи НР с ЛП.

К недостаткам метода СС относятся такие, как проблема «недосообщения» – низкий показатель регистрации НР, возможны неполные и неточные сведения (некачественные сообщения), нельзя определить частоту встречаемости НР, не выявляются отсроченные НР. При применении метода СС существует вероятность

ложных сигналов, поэтому возникающие гипотезы часто требуют проверки в специальных исследованиях.

1.1.2. Метод спонтанных сообщений в оценке безопасности применения антибактериальных препаратов

В связи с возникновением и широким распространением антибиотикорезистентности особое значение приобретает проблема безопасного применения АБП. Мониторинг НР при применении АБП является ключевым этапом в создании рекомендаций их надлежащего использования.

До настоящего времени российские исследователи активно применяют метод СС для изучения актуальных аспектов безопасности, в частности вопросов структуры НР, их исходов, критериев серьезности, отдельных групп АБП в целом: бета-лактамов [27], макролидов [43].

Исследования, анализирующие связь между тяжелыми и потенциально опасным для жизни НР при применении АБП, основанные на анализе данных СС, представляют особый интерес. Такими тяжелыми и потенциально опасным для жизни НР при применении АБП являются анафилактический шок (АШ), клостридиальная инфекция. В исследовании Клабуковой Д.Л. и соавт. было показано, что применение цефтриаксона ассоциировано с высоким риском развития АШ, а его использование в амбулаторных условиях, особенно в режиме самолечения, является дополнительным фактором риска летального исхода [19]. Было отмечено, что более высокая доля клостридиальной инфекции среди 7 выбранных авторами АБП, наиболее часто применяемых в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (цефтриаксон, колистиметат, цiproфлоксацин, гентамицин, линезолид, меропенем и пиперациллин/тазобактам), была рассчитана для цiproфлоксацина (31%). Обращает на себя внимание также, что наибольшая частота неблагоприятного исхода (фатальный,

невыведенный/неразрешенный или выздоровевший/разрешившийся с последствиями) также зарегистрирована для ципрофлоксацина (21,8%) [140].

1.2. Безопасность фторхинолонов: современные данные

1.2.1. Общая характеристика нежелательных реакций при применении фторхинолонов

НР при применении ФХ в основном представлены желудочно-кишечными нарушениями, нарушениями со стороны костно-мышечной системы, нарушениями со стороны центральной и периферической нервной системы, нарушениями со стороны сердца, гепатотоксичностью [64].

Желудочно-кишечные нарушения проявляются в основном развитием диспепсических явлений, тошнотой, рвотой, дискомфорта и боли в животе, и, в некоторых случаях, диарее. Являясь антимикробным ЛП широкого спектра, ФХ могут вызывать изменения в микрофлоре толстой кишки, способствуя развитию антибиотик-ассоциированной диареи, в том числе инфекции *Clostridioides difficile*, являются наиболее частыми НР, связанными с применением ФХ. Ципрофлоксацин и моксифлоксацин активно выводятся с желчью и достигают высоких концентраций в фекалиях, поэтому теоретически оказывают большее влияние на микробиоту кишечника, особенно моксифлоксацин из-за его активности против анаэробов [64]. Хотя между приёмом моксифлоксацина и левофлоксацина не было выявлено повышенного риска развития *C. difficile*-ассоциированной диареи и псевдомембранозного колита [42].

Одними из первых зарегистрированных НР при применении ФХ были нарушения со стороны костно-мышечной системы, которые ассоциируются с повышенным риском тендинопатии и разрыва сухожилия, и возникают в основном на фоне применения ципрофлоксацина [64,68], по другим данным – левофлоксацина [126] – и левофлоксацина, норфлоксацина и пефлоксацина [73], независимо от пути введения и дозы. В свою очередь при лечении

моксифлоксацином риск тендинита оценивается как низкий, а риск разрыва сухожилия – как очень низкий [35]. Преимущественно повреждается ахиллово сухожилие (в 90% случаев), разрыв происходит в 30-40% случаев, причём почти у половины развивается двустороннее повреждение [68]. Дегенеративные изменения сосредоточены в теле сухожилия, а не в энтезисах, что приводит к разрыву примерно в 40% случаев уже через 2 недели после начала заболевания [68]. Описаны случаи разрывов сухожилий мышц проксимальных отделов конечностей: четырёхглавой мышцы бедра у 59-летнего пациента, прошедшего 24-дневный курс ципрофлоксацина за год до возникшей реакции без каких-либо других существующих факторов риска повреждения [135] и двуглавой мышцы плеча у 70-летнего пациента, получающего 17 сутки курс ципрофлоксацина для профилактики спонтанного бактериального перитонита без каких-либо других существующих факторов риска повреждения [67].

До повреждения сухожилий часто наблюдается тендинит до двух недель. В 50% случаев тендинит бывает двусторонним [127]. Дополнительными факторами риска развития тендинопатии являются длительность АБТ и связанная с ним кумулятивная доза, сопутствующее применение ГКС, пожилой возраст (старше 60 лет), хронические заболевания лёгких, нарушение функции почек (гемодиализ), трансплантация, сахарный диабет, гиперхолестериемия, подагра, гиперпаратиреоз, ревматоидный артрит, низкая минеральная плотность костной ткани (остеопороз), дефицит магния, травма сухожилий [64,74,127]. Причем мужчины более предрасположены к развитию данной НР, чем женщины [127]. В среднем латентный период составляет 6-14 дней, однако время появления симптомов варьирует, и по некоторым данным симптомы тендинопатии и разрыва ахиллова сухожилия проявляются через несколько недель или месяцев после прекращения лечения. Эти клинические данные свидетельствуют об отсутствии возврата к нормальному гомеостазу сухожилий и длительном периоде повышенного риска развития фторхинолон-ассоциированной тендинопатии после прекращения терапии ФХ [64,74].

Однако в литературе представлены также данные, показывающие отсутствие связи между применением ФХ и риском развития тендинопатий. Так Байк и др. провел ретроспективное наблюдательное исследование на более чем миллионе пожилых людей в США, участвующих в программе страхования Medicare (в возрасте старше 65 лет), по результатам которого было показано, что применение ФХ не было связано с повышенным риском разрывов сухожилий в течение 30 дней. Применение ципрофлоксацина и моксифлоксацина не было связано с каким-либо риском разрывов сухожилий. Вместо этого левофлоксацин ассоциировался со значительно повышенным риском, но меньшим или равным, чем цефалексин из класса цефалоспоринов.

Применение ФХ ассоциировано с повышенным риском развития НР, связанных с центральной и периферической нервной системой, по сравнению с другими классами антимикробных ЛП, по некоторым данным занимают второе место по частоте развития после желудочно-кишечных нарушений [64]. Кроме того, так называемые респираторные ФХ (левофлоксацин, моксифлоксацин) ассоциируются с повышенной вероятностью развития неврологических НР по сравнению с ФХ первого поколения (офлоксацин, норфлоксацин, ципрофлоксацин) [64,127]. Наиболее распространенными НР со стороны ЦНС являются тревога, беспокойство, нервозность, эйфория или головокружение, частота которых составляет до 2%. Левофлоксацин меньше всего проникает в ЦНС и поэтому может вызывать наименьшую степень нейротоксического действия; однако некоторые данные свидетельствуют о том, что более низкая степень проникновения в ЦНС не всегда приводит к снижению частоты неврологических НР [131]. В августе 2018 года FDA опубликовало информационное письмо о новых данных о безопасности ФХ, сопряжённой с нейротоксичностью, и внесении соответствующих изменений в ИМП [115]. Было также отмечено, что данные реакции могут возникнуть после приёма 1 дозы ФХ, и приём препарата должен быть немедленно прекращён.

Периферическая нейропатия, в том числе включая потенциально тяжёлую форму острой периферической нейропатии – синдром Гийена-Барре [78], может

появиться после приёма первых нескольких доз фторхинолоновых ЛП и может быть необратимой [64]. По данным некоторых исследований периферическая полинейропатия зарегистрирована как НР при применении ципрофлоксацина и левофлоксацина, а синдром Гийена-Барре – только при применении ципрофлоксацина [58]. Хотя частота периферической нейропатии плохо поддаётся количественной оценке, по данным некоторых исследований она наблюдалась в первые дни лечения или через несколько месяцев. В 31% и 46% случаев полинейропатии и периферической сенсомоторной нейропатии соответственно исход не был восстановлен/разрешен, а в 23% случаев реакция считалась инвалидизирующей [91].

Играет также роль применение ФХ и риски их нейропатических эффектов у пациентов с сахарным диабетом. Так, авторы систематического обзора Althaqafi A и другие показали, что существует высокая степень связи между ФХ и долгосрочным воздействием на периферическую нервную систему у пациентов с диабетом: у более 80% пациентов наблюдались долгосрочные последствия, связанные с приемом ФХ [60].

Кардиотоксичность ФХ проявляется удлинением интервала QT на ЭКГ и развитием жизнеугрожающих аритмий по типу пирет. Обзор современных научных исследований показал, что существует значительная связь между применением ФХ и повышенным риском аритмий и сердечно-сосудистой смертности, однако данные исследований противоречивы. Некоторые исследования показывают, что риск аритмий, связанных с удлинением интервала QT, выше при использовании моксифлоксацина, чем при использовании левофлоксацина и ципрофлоксацина [57,64]. Напротив, исследования других авторов показывают, что меньший риск развития пиретной тахикардии связан с введением моксифлоксацина и ципрофлоксацина (по 29% случаев каждый), а, наоборот, значительный риск – с левофлоксацином (41%) [69]. Ряд исследований также подтверждает относительную безопасность моксифлоксацина в рамках развития кардиоваскулярных НР, прежде всего пиретной тахикардии [35]. По-видимому, в настоящее время нельзя определить самый безопасный на

сегодняшний день ФХ с точки зрения риска развития пируэтной тахикардии, что требует проведения более детальных исследований в этой области.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей при применении ФХ ассоциируются с повреждениями печени, сопровождающимися повышением уровня трансаминаз, но серьёзные повреждения печени наблюдаются очень редко [64,78]. Хотя по данным некоторых исследований у пациентов, подвергшихся воздействию ФХ (ципрофлоксацина, левофлоксацина и моксифлоксацина), вероятность развития гепатотоксичности была на 20% выше, чем у лиц, не подвергавшихся воздействию этих препаратов [59]. По литературным данным наиболее гепатотоксичным из всех ФХ является ципрофлоксацин [64]. В других исследованиях повышенный гепатотоксический риск был обнаружен для моксифлоксацина и левофлоксацина [78]. Ряд других исследований выявил, что ФХ, с которыми чаще всего связаны повреждения печени, – это ципрофлоксацин и левофлоксацин. Эти различия между отдельными препаратами могут быть результатом особенностей использования, а не гепатотоксического потенциала отдельных представителей ФХ. Незначительное повышение уровня печеночных ферментов наблюдается у 1-3 % пациентов, принимающих ципрофлоксацин, норфлоксацин или офлоксацин. Показатели при приеме левофлоксацина и моксифлоксацина менее определены, но, вероятно, схожи [111].

1.2.2. Молекулярные механизмы развития некоторых нежелательных реакций при применении фторхинолонов

На сегодняшний день достаточно хорошо изучены молекулярные механизмы развития большинства НР.

Фторхинолон-ассоциированная тендинопатия связана с разрушением и дегенерацией коллагена и снижением синтеза протеогликанов, что отчасти объясняется изменением регуляции активности ферментов, разрушающих матриксную металлопротеиназу в сухожилиях, что приводит к деградации коллагена I типа [68,125]. Кроме того, благодаря своим превосходным хелатирующим свойствам ФХ образуют комплексы со многими катионами

металлов (железо, магний и кальций), необходимых ферментам при синтезе коллагена, таких как пропил-4-гидроксилаза, ответственная за гидроксирование пропила коллагена [64,125,127]. Также существует взаимосвязь между химической структурой и данным побочным эффектом: заместитель в положении С3 и С4 за счёт специфического хелатирования катионов Mg^{2+} индуцирует хондротоксичность [78,127].

В отличие от периферической нейропатии, фторхинолон-индуцированная токсичность центральной нервной системы (ЦНС) хорошо известна и тщательно изучена. По механизму развития нейротоксические реакции обусловлены их сходством с агонистами ГАМК (гамма-аминомасляной кислоты) и ингибированием ГАМК. Следовательно, они могут вытеснять ГАМК из ее рецепторов и, таким образом, уменьшать ГАМК-опосредованное торможение в ЦНС, а также снижать судорожный порог [64,78]. Другой предполагаемый механизм возникновения судорог, вызванных ФХ, заключается в активации подтипа NMDA (N-метил-D-аспартат) возбуждающих глутаматных рецепторов [78]. Кроме того, производные ФХ с незамещёнными гетероциклами в положении С7, по-видимому, в большей степени ассоциируются с НР со стороны ЦНС. Химическое структурное сходство некоторых замещённых в С7 положении (пиперазин в ципрофлоксацине и норфлоксацине) хинолонового ядра и химической структуры ГАМК позволяет этим ФХ конкурировать с ГАМК и вытеснять её из связи с рецепторами, что, возможно, приводит к гиперстимуляции. Однако замещённые соединения, содержащие 7-пирролидинил (левофлоксацин), ассоциируются с меньшим потенциалом вызывать судороги. ФХ также могут вызывать обострение миастении гравис из-за структурных особенностей, сходных с производными хинолина, которые блокируют нейротрансмиссию [64].

Так, в основе возникновения редкой НР со стороны применения ФХ – фототоксичности, лежит следующий механизм: ФХ специфически взаимодействуют с меланином, вызывая потерю жизнеспособности меланоцитов, и нарушают меланогенез путем снижения активности тирозиназы [30]. Причём степень фототоксичности ФХ различна – на нее сильно влияют особенности

молекулярной структуры. Препараты с дополнительным галогеном в качестве заместителя в положении 8 (спарфлоксацин), демонстрируют значительно повышенный риск. Напротив, препараты с метокси-заместителем в положении 8, такие как моксифлоксацин, проявляют очень низкую токсичность в терапевтических условиях [78]. В основе удлинения QT при применении ФХ лежит увеличение продолжительность реполяризации за счёт блокады K^+ -каналов [64]. Также существует взаимосвязь между химической структурой и данным побочным эффектом: заместитель в положении C5 индуцирует удлинение интервала QT [127].

Однако следует отметить, что патофизиологические основы развития некоторых НР изучены недостаточно.

Например, относительно развития гепатотоксичности, у пациентов, получающих молекулы, генерирующие реактивные промежуточные соединения (темафлоксацин и тровафлоксацин), наблюдается более высокий уровень поражения печени, и этот механизм может быть применим к другим ФХ. Гепатотоксичность при воздействии ФХ также может быть реакцией гиперчувствительности, поскольку были описаны частые иммунологические проявления и повышенное повреждение при повторном воздействии. Однако вполне вероятно, что токсичность для печени, связанная с ФХ, носит преимущественно идиосинкразический (независимый от дозы и непредсказуемый) характер [46,59]. Гепатотоксичность, вызванная ФХ, возникает внезапно вскоре после начала приема препарата и включает гепатоцеллюлярный некроз, холестаз и иммуноаллергические реакции [64].

В научной литературе есть данные о взаимосвязи между применением ФХ и риском развития аневризмы аорты и расслоения аневризмы аорты. Точный механизм развития данной НР остаётся неизвестным, однако структурное сходство сухожилия и стенки аорты, а также активация матриксных металлопротеиназ, а следовательно, уменьшение количества коллагеновых фибрилл типа I и III, индуцируемое ФХ, может объяснить возникшую связь между применением ФХ и развитием аневризмы аорты и расслоения аневризмы аорты [64,125,127,147].

Изучение молекулярных механизмов возникновения остальных НР, ассоциированных с применением ФХ, требует дальнейшего проведения исследований.

1.2.3. Новые данные о безопасности фторхинолонов

Менее распространёнными НР при применении ФХ являются фототоксичность, дисгликемия, гепатотоксичность, гематологические НР, психические нарушения, аневризма аорты и расслоение аорты, офтальмологическая токсичность, а также НР, возникающие при фармакокинетическом лекарственном взаимодействии на уровне метаболизма (ингибирование CYP 450) [72].

Среди НР, развивающихся при применении ФХ, отмечают возникновение различных психических нарушений, которые встречаются редко [78]. Данные нарушения встречаются у 1-4,4% пациентов и варьируют от лёгких (спутанность сознания, раздражительность и бессонница) до тяжёлых (энцефалопатия, судороги, суицидальная депрессия, кататония, делирий, психоз и мания) [64]. Из 23 пациентов, у которых развился делирий, у 7 развились галлюцинации (слуховые или зрительные), а у 1 пациента развился бред, которого не было исходно [131]. По данным исследований сообщается о наличии как минимум двух выявленных факторов риска, которые могут предрасполагать пациентов, получающих ФХ, к развитию делирия или психоза: одновременный прием с типичными нейролептиками и пожилой возраст [127,131]. Причём средний возраст в данных исследованиях составил 71,5 лет [127,131].

Отмечено также, что в ряде случаев ФХ могут вызывать суицидальное поведение. Результаты исследования, проведенного Samyde et al. в период 1970–2015 гг. (608 случаев СС, связанных с применением ФХ) продемонстрировали увеличение количества сообщений о суицидальном поведении, вызванном ФХ, по сравнению с другими противомикробными ЛП. По данным первичного анализа, ципрофлоксацин имел наиболее выраженную связь с суицидальным поведением, за ним следуют левофлоксацин, моксифлоксацин и офлоксацин. По результатам

вторичного анализа офлоксацин был наиболее связан с увеличением количества сообщений о депрессивных расстройствах. Кроме того, ципрофлоксацин в наибольшей степени ассоциировался с увеличением числа случаев завершённого самоубийства [127,129]. Половина случаев, включённых в исследование, описывала завершённые самоубийства; 61% были мужчинами, 18% были моложе 35 лет, и 40% событий произошли в течение двух недель после начала применения ФХ [103], причём психиатрический анамнез имелся редко, особенно для левофлоксацина. 43 из 108 зарегистрированных суицидов, связанных с ФХ, произошли ≤ 2 недели с начала применения ФХ [103].

В последние годы в ряде исследований было высказано предположение о наличии связи применения фторхинолоновых ЛП с повышенным риском развития аневризмы аорты и расслоения аневризмы аорты [64,72]. На заседании Консультативного комитета FDA, состоявшемся в 2015 году, регуляторные органы Канады, Австралии, Европейского союза, Новой Зеландии и Японии в период с 2017 по 2021 год должны провести оценку связанной с применением ФХ длительной нетрудоспособности и аневризмы/диссекции аорты [70]. Среди наиболее частых ФХ, вызывающих данные НР, отмечены ципрофлоксацин, левофлоксацин и моксифлоксацин [127]. В частности, по данным некоторых исследований, применение ФХ в течение 60 дней было связано с повышенным риском аневризмы аорты и расслоения аневризмы аорты. Однако недавние результаты показали, что риск развития аневризмы аорты и расслоения аневризмы аорты был связан с применением ФХ в течение 90 дней (по некоторым данным – в течение 60 дней после воздействия ФХ наблюдался самый высокий риск аневризмы или расслоения аорты [125]), причём у взрослых в возрасте 35 лет и старше. Отмечено также, что пациенты женского пола и старшего возраста более восприимчивы к аневризме или расслоению аорты, связанной с ФХ, чем пациенты мужского пола и более молодые пациенты [125]. По мере увеличения продолжительности АБТ ФХ с 3–14 дней до более 14 дней наблюдался повышенный риск развития аневризмы или расслоения аорты [125]. Значительная часть пациентов с аневризмой аорты и/или расслоением подвергалась воздействию

ФХ во время пребывания в больнице, а наличие инфекций, которые обычно лечат с помощью ФХ (респираторные и инфекции мочевыводящих путей), увеличивало риск воздействия [86]. Таким образом, необходимо соблюдать осторожность при назначении ФХ пациентам с дилатацией аорты, пациентам с риском развития аневризмы и расслоения аорты и пациентам пожилого возраста. Таким пациентам лечение ФХ следует назначать только в том случае, если другие варианты лечения недоступны. В этом случае следует отдать предпочтение более короткому курсу лечения (менее 14 дней) [109,125].

Однако встречаются иные результаты проведённых исследований по поводу влияния применения ФХ на возникновение аневризмы аорты и расслоения аорты. Так, в исследовании Rusu A и другие наблюдаемая связь между применением ФХ и возникновением аневризмы аорты и расслоения аорты не была интерпретирована как значимая [127].

Лекарственно-индуцированные синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) являются редкими, но опасными для жизни заболеваниями, причём существует значительная связь между применением ФХ и ССД/ТЭН [119], в большей степени – ципрофлоксацином. СС о таких очень редких и потенциально угрожающих жизни состояниях также поступают в отечественную базу данных (за период с 2008 по 2018 г. на ципрофлоксацин были выявлены 6 СС) [30].

В литературе описан повторный случай развития ТЭН в ответ на применение офлоксацина (полтора года назад у пациента был синдром Стивена Джонсона из-за офлоксацина; тогда же он был госпитализирован из-за кожной реакции по всему телу и после лечения выздоровел) у 45-летнего мужчины с летальным исходом на 19 день болезни. Причинно-следственная связь оценивалась по шкале Наранжо (8 баллов); при поступлении в стационар индекс SCORTEN 5, что указывало на 90% риск смертности вследствие ТЭН [139]. Описан случай развития десквамации кожи у 38-летней женщины, принимающей левофлоксацин последние 7 дней до обращения по поводу респираторной инфекции. Авторами была установлена определённая причинно-следственная связь между применением левофлоксацина

и возникновением шелушения кожи (7 баллов по шкале Наранжо), а также исключены иные причины возникновения данного поражения. Более того, симптомы исчезли, когда у пациента был отменен препарат левофлоксацин, начато лечение, и пациентка начала выздоравливать [87].

Гематологическая токсичность ФХ в настоящее время также изучена недостаточно. Описан случай развития прогрессирующей лекарственно-индуцированной тромбоцитопении у 76-летнего мужчины в течение 3 дней после однократной пероральной дозы левофлоксацина в дозе 750 мг до уровня $5 \cdot 10^9$ (АБТ не была продолжена, поскольку основным диагнозом стала ХСН, а не инфекция). Хотя быстро наступающая тромбоцитопения началась после приема 3 препаратов при поступлении, ранее назначался только один из этих препаратов (5-дневный амбулаторный курс перорального левофлоксацина по 750 мг в день, назначенный 6 мес назад в связи с обострением ХОБЛ). Какие-либо другие причины возникновения тромбоцитопении были исключены. После отмены левофлоксацина состояние сопровождалось полным и стойким восстановлением количества тромбоцитов [132].

Также в литературе приводятся сведения о фторхинолон-индуцированной офтальмологической токсичности при приёме внутрь, например, риск развития отслойки сетчатки, причём значительное увеличение риска отмечено при применении левофлоксацина [124]. Однако подавляющее большинство исследований не выявили повышенного риска развития отслойки сетчатки, связанной с воздействием ФХ [78], и не показали существенных различий в разных странах, характеристиках пациентов, типах ФХ, условиях лечения или продолжительности наблюдения [110]. Таким образом, риск развития отслойки сетчатки не должен препятствовать использованию ФХ при наличии клинически показаний.

Поэтому перед назначением препарата из группы ФХ следует оценить риск развития таких НР и сопоставить его с терапевтической пользой, чтобы обеспечить наиболее безопасную АБТ для данного конкретного пациента. По этой причине важно проверять факторы риска пациентов, которые могут усиливать НР,

связанные с ФХ, и клиницисты должны выявлять восприимчивые популяции, поскольку они требуют особого внимания. Пожилые пациенты с электролитными нарушениями и нарушениями ЦНС, такими как эпилепсия и атеросклероз, должны получать ФХ только с осторожностью, чтобы предотвратить неврологические и психиатрические события. С другой стороны, следует избегать кардиотоксических ФХ у пациентов с удлинённым интервалом QT в анамнезе, нескорректированной гипокалиемией/гипомагниемией или терапией антиаритмическими препаратами I и II классов. Кроме того, ФХ противопоказаны во время беременности и кормления грудью, а также детям из-за риска повреждения хрящей и костей, что приводит к задержке роста. Спортсмены и пациенты старше 60 лет, одновременно принимающие кортикостероиды, предрасположены к тендинопатии, связанной с ФХ. В условиях дисгликемии пожилым пациентам с сахарным диабетом 2 типа и почечной недостаточностью, получающим гипогликемические препараты, следует рекомендовать своевременно проверять уровень глюкозы в крови во время АБТ ФХ [134].

Таким образом, изучение редких НР, связанных с применением ФХ, выявление факторов риска их возникновения требует дальнейшего изучения в течение длительного периода времени в условиях реальной клинической практики.

1.3. Медицинские ошибки при применении антибактериальных препаратов

1.3.1. Вопросы терминологии

Анализ научных литературных данных показал, что на сегодняшний день не существует унифицированной терминологии для характеристики, изучения и анализа неблагоприятных последствий фармакотерапии. По мнению некоторых ученых, обобщающим термином для неблагоприятных последствий лечения является «медицинская ошибка» (МО) или «медикаментозная ошибка» (medication error). Reason J. предложил такую трактовку данному термину: «неспособность

запланированных действий достичь желаемых целей – без вмешательства некоторых непредвиденных событий». Ferner R. и Aronson J. интерпретируют МО как сбой в процессе лекарственного лечения, который нанес или мог причинить вред здоровью пациента [84]. Williams D. считает, что МО – это любая ошибка, допущенная персоналом в процессе назначения, выдачи или введения ЛП, независимо от того, привела она к нежелательным для организма пациенту последствиям или нет [141]. Согласно определению Европейского медицинского агентства, НР – это любая нежелательная отрицательная реакция, возникающая при применении ЛП. То есть, НР – это негативное последствие, причиной которого в некоторых случаях может стать МО.

Однако наиболее широко в научной литературе используется дефиниция Национального координационного совета США по сообщению и предотвращению ошибок: «МО – это любое явление, появления которого можно было бы избежать, но которое произошло во время применения ЛП под контролем медицинского работника, пациента или потребителя, которое может привести к несоответствующему применению ЛП или нанести вред здоровью пациента. Эти явления могут быть связаны с профессиональной деятельностью, ЛП, процедурами и системами, включая назначение; передачей назначений от одного специалиста другому; ИМП, упаковкой, номенклатурой; составом ЛП; отпуском; оборотом; управлением; уровнем знаний; мониторингом и применением» [116].

Хотя проблема, связанная с применением ЛП (ППЛП) (Drug-Related Problems или Medicine-Related Problems), по определению является более широким понятием и включает в себя МО при применении ЛП. Проблемы, связанные с применением ЛП (ППЛП) с одной стороны включают случаи НР без МО, а с другой – случаи МО. Важно различать НР и МО при применении ЛП, поскольку подходы к дальнейшей тактике будут различаться. Причины МО обычно связаны со сбоями в системах или процессах применения ЛП, тогда как НР связаны с присущими ЛП фармакологическими свойствами [104]. Взаимосвязь между НР, НС, МО и ППЛП представлена на рисунке 1.

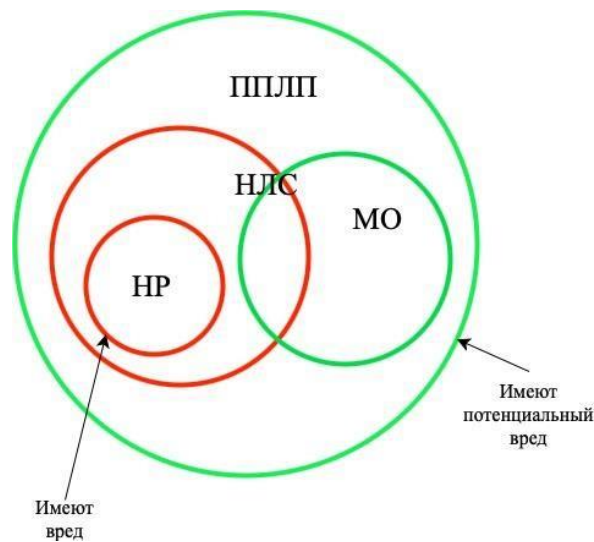


Рисунок 1. Взаимосвязь между нежелательной реакцией, нежелательным явлением, медицинской ошибкой и проблемой, связанной с применением лекарственного препарата.

Все определения понятия МО подразумевают, что они либо отрицательно повлияли, либо потенциально могли повлиять на здоровье пациента при проведении лечения и даже на этапе отпуска лекарства. Однако МО не всегда является причиной НР, хотя потенциально могла бы ею быть. Следовательно, МО – гораздо чаще явление, чем НР, и только небольшое их количество на самом деле является причиной развития НР. Взаимосвязь между НР и МО представлена на рисунке 2.

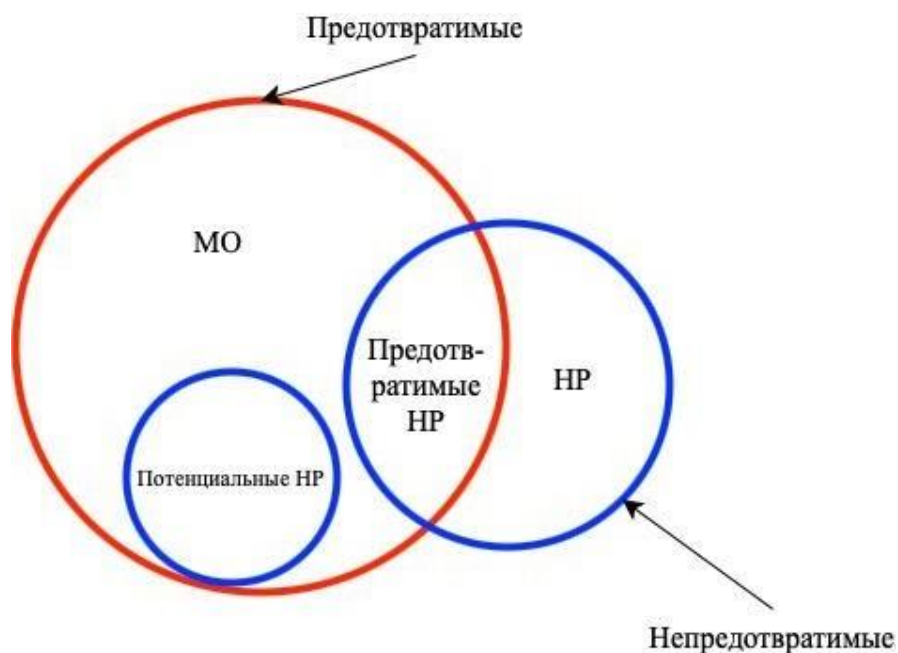


Рисунок 2. Взаимосвязь между нежелательной реакцией и медицинской ошибкой (According to Morimoto et al, Qual Saf Health Care 2004).

В работе использовали определение МО, приведённое в пункте 2 раздела I Правил надлежащей практики фармаконадзора: «Ошибка применения лекарственного препарата (англ. - medication error) – непреднамеренная ошибка в процессе применения лекарственного препарата, которая привела или могла привести к причинению вреда пациенту» [36]. В соответствии с данным определением случаи намеренной передозировки (суициды), использования ФХ «off-label» (намеренного назначения не в соответствии с ИМП), а также ненадлежащий приём препарата с рекреационными или другими немедицинскими целями (англ. - «misuse»), не относили к МО.

18% МО, ассоциированных с применением ЛП, происходят на этапе стационарного лечения [104].

1.3.2. Классификация медицинских ошибок

Все НР можно условно разделить на: 1) непредотвратимые, обусловленные индивидуальным ответом организма или фармакологическими свойствами собственно применяемого ЛП; 2) НР, возникновение которых можно было бы предотвратить; 3) потенциальные НР. Потенциальные НР – такие НР, которые могли бы произойти в результате МО, однако не произошли из-за определённого стечения обстоятельств или ошибка была скорректирована или устранена. НР, возникновение которых можно было бы избежать, и НР, интенсивность или продолжительность которых можно было бы уменьшить, как правило, является следствием именно МО.

Согласно данным исследования 65,5% МО были связаны с определенной степенью вреда пациенту и являлись предотвратимыми. Причём как для предотвратимых НР, так и для МО при применении ЛП «без вреда», большинство МО заключались в неправильной дозировке и проблемах мониторинга лекарственной терапии: несвоевременное обнаружение значительных

лекарственных взаимодействий, отсутствие необходимого клинического мониторинга, а также недоучёт анамнестических сведений об аллергии. МО дозирования приводили к передозировке при предотвратимых НР, но в случае «безвредных» МО проблема заключалась в недостаточной дозировке [104].

Следует отметить, что несоответствующее качество ЛП значительно реже бывает причиной неблагоприятных последствий фармакотерапии по сравнению с НР на ЛП, обусловленными фармакодинамическими и фармакокинетическими свойствами молекулы ЛП или индивидуальным ответом организма на введение ЛП.

Несмотря на то, что проблема изучения, анализа и предотвращения возникновения МО уже достаточно долго поднимается в научной литературе, однако еще до сих пор не существует единого подхода к их классификации. Так, Williams D. предлагает контекстуальный подход к классификации МО, связанный с этапом лечения, на котором она была допущена: при назначении ЛП, выдаче ЛП (ошибки, которые могут возникнуть на любом этапе от получения рецепта в аптеке до введения ЛП пациенту) и при его непосредственном применении [141].

Согласно классификации МО ВОЗ существуют следующие типы МО: неверные рекомендации по применению ЛП (drug prescribing error); ошибки отпуска/выдачи ЛП (dispensing); ошибки производства, хранения и подготовки к использованию ЛП (preparation); ошибки назначения/введения ЛП (administration) и мониторинга фармакотерапии (monitoring).

Согласно обновленной версии классификационной системы проблем, связанных с применением ЛП (ППЛП) (Drug related problems PCNE (Pharmaceutical Care Network Europe Foundation)) V9.1, принятой 1 мая 2020 г., причины МО, связанных с применением ЛП, стандартизированные по коду «С», классифицируют следующим образом:

С1 – Выбор ЛП

С2 – Выбор лекарственной формы

С3 – Выбор дозы

С4 – Выбор длительности терапии

С5 – Процесс выписывания рецепта и раздачи ЛП

С6 – Процесс непосредственного применения ЛП

С7 – Проблемы со стороны пациента

С8 – Проблемы, связанные с переводом пациента между различными ЛПУ или различными отделениями одного ЛПУ

С9 – Другое.

1.3.3. Медицинские ошибки при применении антибактериальных препаратов, в том числе фторхинолонов, на основании данных базы спонтанных сообщений

В соответствии с требованиями Правил надлежащей практики фармаконадзора случаи МО, содержащие данные о безопасности, влияющие на соотношение «польза – риск» при применении ЛП, подлежат репортированию в уполномоченный орган фармаконадзора [36].

Метод СС имеет ряд недостатков для оценки и выявления МО, что приводит к более низкой, чем фактическая, частоте выявленных МО:

- 1) Низкий показатель регистрации НР и вследствие этого занижение репортирования является признанным ограничением метода СС по фармаконадзору, что находит отражение в показателях частоты выявления событий.
- 2) Поскольку формы отчетности адаптированы для сбора данных о НР, в СС часто отсутствуют подробности относительно веса пациента, дозы ЛП, динамики лечения пациента, что является критическими сведениями для выявления МО, особенно связанных с дозированием.
- 3) для выявления МО специалистами необходимо проведение детального анализа всей информации, содержащейся в СС: подробности о событии, особенно о любых возможных факторах, способствующих МО, позволят лучше понять вероятные причины события и лучше информировать о мерах предотвращения.

Для более эффективного выявления МО при применении ЛП отчеты должны быть проспективно проверены центрами фармаконадзора на предмет возможности предотвращения, а форма отчета должна быть пересмотрена, чтобы облегчить сбор важной информации, которая обеспечит значимое понимание природы основных системных дефектов, вызвавших МО.

Учитывая, что классом ЛП, который наиболее часто вызывает предотвратимые НР, являются АБП [104], врачам необходимо обладать полной и достоверной информацией обо всех возможных рисках АБТ.

Согласно данным многочисленных исследований наиболее распространенной группой ЛП, ассоциированной с совершением МО, были АБП [93,96,99,130]. МО, допускаемые при применении АБП в реальной клинической практике, могут стать причиной не только развития НР, но и способствуют появлению антибиотикорезистентных штаммов возбудителей к разным группам АБП, в частности, к ФХ [123,136]. Клиническое значение уже имеет выделение устойчивых к ФХ штаммов *S. pneumoniae*, *E. coli*, *Kl. pneumoniae*, *H. pylori*, *P. aeruginosa*, *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis* [80,94,145]. Учитывая рост антибиотикорезистентности к ФХ, а также новые данные по их безопасности, в частности возможность развития редкой, но серьезной НР - «синдрома «инвалидизации», ассоциирующейся с их применением [83], при ряде нетяжелых инфекциях рекомендуется назначать ФХ только как альтернативные АБП [48]. Однако несмотря на рекомендации по возможности избегать использование ФХ в качестве терапии первой линии, сохраняется по-прежнему широкое использование ФХ как стартовой АБТ [81].

Зарубежные исследователи изучают структуру МО при применении АБП в различных условиях: на этапе назначений АБП [92,105,114,144], выполнения назначений средним медицинским персоналом [56], выписки пациентов, а также переводе их в другие учреждения [76]. Кроме того, широко представлены исследования в различных популяциях пациентов: у взрослых, в педиатрической практике [92].

Неправильное применение АБП, в частности, при отсутствии показаний, находит подтверждение в научной литературе. По данным некоторых исследований данный вид МО является наиболее частым [140]. Исследователи обозначают сохраняющуюся проблему качества сбора аллергоанамнеза и учета этих данных при выборе АБП [27,49]. Проблема применения АБП при отсутствии показаний также зависит от многих аспектов клинической медицины, в частности, качественного подхода к дифференциальной диагностике между бактериальной инфекцией и другими заболеваниями. Например, авторами исследования было показано, что остеоартропатию Шарко трудно дифференцировать с инфекцией, поэтому множество пациентов получают АБТ, которую не нужно было назначать [128].

МО, связанные с выбором режима дозирования, способа применения и длительностью лечения, также являются крайне важными. Так, по данным некоторых исследований они занимают лидирующую роль среди других видов МО [104], причём МО назначения АБП, связанные с недостаточной дозой, встречаются чаще, чем таковые, связанные с превышением рекомендуемой дозы [118]. Когда выбор препарата был правильным, соответствие дозировке было в целом высоким, от 71% до 100% в зависимости от диагноза. Соответствие дозировке было самым низким при цистите, в основном за счет назначений ципрофлоксацина и левофлоксацина: хотя они рекомендуются как АБП второй линии в низких дозах (250 мг два раза в день), они были назначены в 100% случаев в стандартной суточной дозе 500 мг два раза в день. Соответствие длительности, которое является самым низким из всех трех соответствий, следует той же тенденции. В большинстве случаев длительность лечения была слишком большой. Ципрофлоксацин и левофлоксацин, которые следует назначать на 3 дня только при простом цистите, во многих случаях назначались на срок до 7–15 дней [81].

Общее число отечественных работ о МО при применении АБП невелико, при этом исследователи, как правило, ограничиваются данными одного лечебно-профилактического учреждения, одной категорией пациентов или одной нозологией [44,49]. Проводятся также масштабные многоцентровые исследования,

так, в частности, Рачина С.А. и соавт. изучали практику лечения острых респираторных инфекций у детей в амбулаторно-поликлинических учреждениях 18 городов Российской Федерации (РФ), по результатам которого частота обоснованных назначений системных АБП варьировалась в центрах от 4,4 до 97,8% и составила в среднем 51,1%; выбор режима АБТ был адекватным в среднем у 45,2% (от 2,5 до 93,5%) пациентов [40].

Из противомикробных ЛП более половины случаев МО составили бета-лактамы и ФХ (n=124; 58,5%), а среди отдельных представителей ФХ моксифлоксацин и ципрофлоксацин занимают 2 место по частоте МО после макролидов (азитромицина, кларитромицина), что составило 30% [134].

Остаётся значимой проблемой практика применения АБП при самолечении. Такое применение АБП, особенно ФХ, являющихся ЛП резерва, может привести к развитию серьезных НР. Так, например, 10,4% случаев применения АБП в рамках самолечения привели к госпитализации [5]. данные некоторых исследований показывают высокий уровень самолечения среди населения с использованием противомикробных средств данной группы [54].

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн и объект исследования

Настоящая работа представляет собой ретроспективный анализ данных российской базы СС о НР: подсистемы «Фармаконадзор 2.0» Автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора в период с 01.04.2019 по 28.02.2023 с использованием фармакоэпидемиологического подхода. Объектом настоящего исследования являлись СС из российской базы данных о НР (подсистема «Фармаконадзор 2.0» Автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора) в период с 01.04.2019 по 28.02.2023.

Отбор СС в исследование проводился в соответствии со следующими критериями включения: СС, по информации которых НР произошли на территории РФ и в качестве подозреваемого ЛП был указан АБП группы ФХ (идентификация проводилась по международному непатентованному наименованию (МНН) и была установлена высокая (определенная, вероятная или возможная) причинно-следственная связь «НР-ЛП»). Оценка степени достоверности причинно-следственной связи «НР-ЛП» проводилась с использованием шкалы Наранжо [117]. Критерии исключения: дубликаты и невалидные СС. Валидность СС определялась в соответствии с п. 407 раздела VII Правил надлежащей практики фармаконадзора [36].

Анализ информации СС проводили по следующим параметрам: субъект Российской Федерации, из которого поступило СС; гендерные характеристики пациентов; возрастные категории пациентов; этап оказания медицинской помощи (стационарный, амбулаторный, самолечение); серьезность НР (если указывалось несколько критериев серьезности в одном случае, то выбирался более серьезный); исход НР. При анализе учитывалась информация в повторных сообщениях, содержащих уточнения, дополнения и т.д. к уже отправленным СС.

В анализ вошли следующие представители АБП группы ФХ, зарегистрированные в РФ, со следующими МНН: левофлоксацин,

ципрофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, норфлоксацин.

В исследовании проводился полный анализ всех сведений, представленных в СС, включая такие сведения, как подробное описание случая с информацией о симптомах, клиническом течении, методах лечения, исходах в разделе извещения «Дополнительные сведения», а также другие заполненные пункты. Для оценки качества информации, содержащейся в извещениях, все СС, полученные за выбранный период времени, также были проанализированы на предмет наличия информации в следующих графах: показание к применению подозреваемого ЛП, разовая доза, суточная доза, дата начала терапии, дата окончания терапии, путь введения ЛП, аллергия, значимая дополнительная информация. Дополнительно при анализе извещений принимались во внимание сведения, представленные в повторных СС о НР. Для идентификации случаев МО использовались утвержденные в РФ ИМП ЛП, доступные на официальном сайте Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС) [7], а также клинические рекомендации МЗ РФ по отдельным нозологиям в разделе «Рубрикатор клинических рекомендаций» [20] и клинические рекомендации, обсуждающие стратегию и тактику применения антимикробных препаратов: программа СКАТ (Стратегия Контроля Антибактериальной Терапии) при оказании стационарной [39] и амбулаторной [10] медицинской помощи. В отдельных спорных случаях решение вопроса о правильности использования ЛП проводилось коллегиально.

2.2. Систематизация данных

НР кодировались репортерами, в исследовании применялись предпочтительные термины. Далее были выделены системно-органные классы, о НР которых сообщалось наиболее часто в общей группе ФХ. распределение НР по системно-органым классам (System Organ Class, SOC) проводилось согласно Международному медицинскому регуляторному словарю в сфере обращения ЛП (Medical Dictionary Regulatory Activities, MedDRA). Русскоязычная версия MedDRA используется в обновленной российской базе «Фармаконадзор 2.0» с

апреля 2019 года. Также отдельно представлены основные НР выделенных SOC, проведён анализ соответствия указанных НР описанию в ИМП ФХ.

В рамках настоящего исследования изучение и анализ МО АБП группы ФХ впервые проводилось с использованием обновленной версии классификационной системы Drug related problems PCNE (Pharmaceutical Care Network Europe Foundation) V9.1 для проблем, связанных с ЛП (англ. - drug-related problem, DRP), принятой 1 мая 2020 г. [79] с частичной её адаптацией Basger BJ et al. [65] для МО. Данный инструмент помогает медицинским работникам документировать информацию о проблемах, связанных с применением ЛП (ППЛП), в том числе о МО. Данная система разделяет стандартные категории (P (Problems) – проблемы, C (Causes) – причины, I (Interventions) – вмешательства и O (Outcomes) – статус проблемы или исходы) на отдельные группы. Особенностью представленной системы является то, что в данной классификации отделены проблемы от причин, это и отличает данную систему от других существующих систем.

Все выявленные МО были разделены в соответствии с классификацией PCNE (Pharmaceutical Care Network Europe), V9.1 для проблем, связанных с ЛП (англ. - drug-related problem, DRP), с частичной её адаптацией Basger BJ et al. для МО [65]. В работе проводилась идентификация МО, относящаяся к группе «Назначение и выбор ЛП». В первую подгруппу (выбор АБП) вошли 5 видов МО: отсутствие показаний для АБТ; неправильный выбор АБП; назначение при наличии противопоказаний; нерациональная комбинация АБП; неправильный выбор лекарственной формы. В МО вида «отсутствие показаний для АБТ» вошли случаи инфекций небактериальной этиологии, случаи применения ФХ при неинфекционных диагнозах, а также случаи применения при отдельных симптомах и/или состояниях, например, лейкоцитоз, бактериурия, лихорадка. К МО вида «неправильный выбор АБП» были отнесены случаи назначения ФХ по незарегистрированному показанию, которое отсутствовало в ИМП и клинических рекомендациях МЗ РФ (например, случаи применения ФХ с целью периперационной антибиотикопрофилактики). К МО данного вида также были причислены случаи назначения ФХ без учёта предшествующей АБТ в течение

последних 3 месяцев непосредственно перед назначением. Также к данному виду МО относились случаи применения ФХ как стартовой АБТ инфекций, в то время как их применение для АБТ данных инфекций предусмотрено только в качестве альтернативы (например, стартовое назначение ФХ при инфекциях верхних (синуситы) и нижних (бронхиты) дыхательных путей). В МО вида «назначение при наличии противопоказаний» вошли случаи применения ФХ при наличии в анамнезе сведений о лекарственной непереносимости АБП группы ФХ; случаи применения ФХ при наличии в ИМП противопоказаний к применению «Детский и подростковый возраст до 18 лет» и отсутствии дополнительных сведений в извещении о применении off-label; а также случаи применения ФХ в послеродовом периоде.

Во вторую подгруппу (выбор дозового режима/длительности лечения/пути введения) вошли 4 вида МО: МО, связанные с выбором режима дозирования; МО, связанные с выбором кратности применения; МО, связанные с выбором длительности лечения; неверный путь введения. Данные МО анализировались в соответствии с ИМП в случае наличия соответствующих показаний. Каждый вид МО был разделён на соответствующие подвиды, представленные в Приложении в таблице 1.

Случаи намеренного применения ЛП, например, с целью суицида, к МО не относились. Напротив, случаи злоупотребления ЛП, непреднамеренного употребления ЛП, рассматривались как МО [36].

2.3. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2019. Описательная статистика была выполнена для всех анализируемых показателей; качественные переменные описаны абсолютными (n) и относительными (%) величинами. Методы статистического анализа не использовались для определения достоверности различий полученных результатов, так как метод СС не позволяет оценить величину генеральной совокупности.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Нежелательные реакции при применении фторхинолонов.

3.1.1. Общая характеристика спонтанных сообщений о нежелательных реакциях при применении фторхинолонов.

Всего за исследуемый период с 01 апреля 2019 года по 28 февраля 2023 года (период 4 года 11 месяцев) в отечественную базу данных «Фармаконадзор 2.0» АИС Росздравнадзора в рамках СС по НР при применении противомикробных препаратов группы ФХ поступило 2147 СС. Информация, содержащаяся в повторных СС, учитывалась при анализе каждого конкретного случая. Кроме того, также были исключены СС, где случаи произошли не на территории РФ (155 СС). Алгоритм отбора СС представлен на рисунке 3.

Таким образом, в исследование вошло 1890 первичных СС о НР, возникших на фоне использования АБП группы ФХ, в том числе: 950 СС (50,3% от общего количества первичных СС) при применении левофлоксацина, 633 СС (33,5%) – ципрофлоксацина, 205 СС (10,8%) моксифлоксацина и 102 СС (5,4%) – при применении других АБП группы ФХ («остальные» ФХ) (спарфлоксацин – 52 СС, норфлоксацин – 26 СС, офлоксацин – 22 С, пефлоксацин – 2 СС).

СС с НР получены из 64 субъектов РФ, при этом 64,6% извещений (n=1221) поступило из 10 регионов: Москва 16,2% (n=307), Алтайский край 10,7% (n=202), Амурская область 7,8% (n=147), Свердловская область 6,1% (n=116), Воронежская область 5,4% (n=102), Астраханская область 4,8% (n=90), Красноярский край 4,4% (n=83), Оренбургская область 3,5% (n=67), Забайкальский край 2,9% (n=55), Республика Саха (Якутия) 2,8% (n=52).

В большинстве СС (57,7%) указывался женский пол пациентов (n=1091), который преобладал во всех группах: 53,6% на левофлоксацин (n=509), 65,9% на

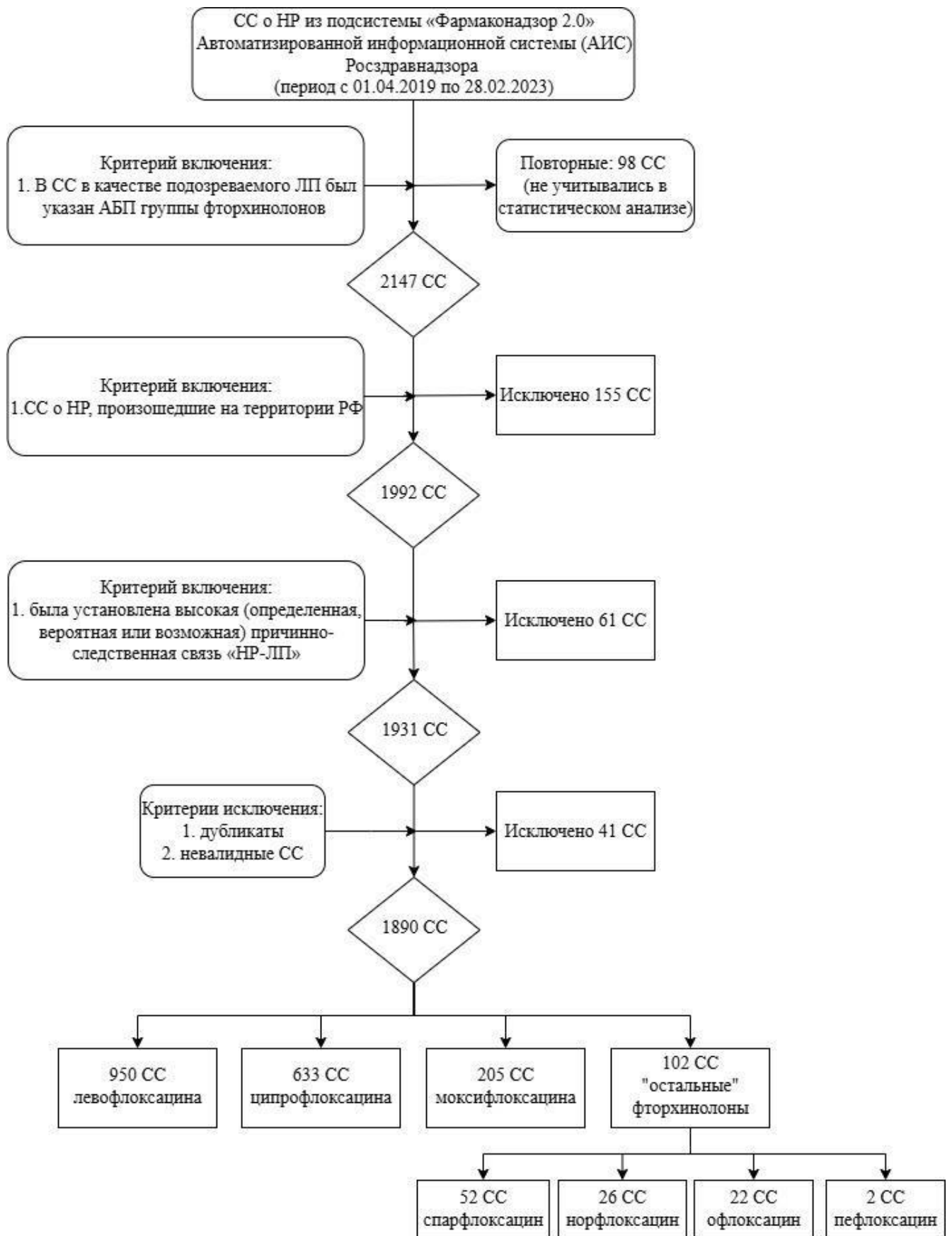


Рис. 3. Алгоритм отбора спонтанных сообщений о нежелательных реакциях при применении противомикробных препаратов группы фторхинолонов.

Пол \ СС о НР	Лев ¹ Всего СС n=950		Ципр ² Всего СС n=633		Мокси ³ Всего СС n=205		Остальные ⁴ Всего СС n=102		Всего СС n=1890	
	СС	%*	СС	%*	СС	%*	СС	%*	СС	%*
Мужской	437	46,0	216	34,1	99	48,3	43	42,2	795	42,1
Женский	509	53,6	417	65,9	106	51,7	59	57,8	1091	57,7
Не указан	4	0,4	0	0	0	0	0	0	4	0,2

*- доля от общего количества СС о НР для данного препарата / группы

Таблица 2. Распределение спонтанных сообщений о нежелательных реакциях при применении фторхинолонов по возрастным группам пациентов.

Возраст СС о НР	Лев¹ Всего СС n=950		Ципр² Всего СС n=633		Мокси³ Всего СС n=205		Остальные⁴ Всего СС n=102		Всего СС n=1890	
	СС	%*	СС	%*	СС	%*	СС	%*	СС	%*
0-17 лет (дети)	29	3,1	32	5,1	11	5,4	3	2,9	75	4,0
18-44 года (молодой)	378	39,8	248	39,2	96	46,8	49	48,1	771	40,8
45-59 лет (средний)	232	24,4	130	20,5	35	17,1	20	19,6	417	22,1
60-74 года (пожилой)	234	24,6	155	24,5	43	21,0	26	25,5	458	24,2
75-89 лет (старческий)	58	6,1	57	9,0	19	9,3	4	3,9	138	7,3
90 лет и старше (долгожители)	4	0,4	2	0,3	1	0,5	0	0	7	0,4
Не указан	15	1,6	9	1,4	0	0	0	0	24	1,2

*- доля от общего количества СС о НР для данного препарата / группы

Больше всего СС о НР (40,8%) при применении ФХ приходилось на молодой возраст; на средний и пожилой – 22,1% и 24,2% СС соответственно; возраст пациентов ≥ 75 лет указывался в 7,7% СС.

Доля СС о развитии НР на стационарном этапе оказания медицинской помощи составила 83,5% (n=1577), на амбулаторном – 13,0% (n=246), при самолечении – 2,9% (n=55), в 12 случаях информация об этапе оказания медицинской помощи в СС отсутствовала (0,6%).

Распределение СС по исходам НР для отдельных представителей ФХ представлено в таблице 3.

Таблица 3. Распределение спонтанных сообщений по исходам нежелательных реакций при применении фторхинолонов.

СС о НР Исходы	Лев ¹ Всего СС n=950		Ципр ² Всего СС n=633		Мокси ³ Всего СС n=205		Остальные ⁴ Всего СС n=102		Всего СС n=1890	
	СС	%*	СС	%*	СС	%*	СС	%*	СС	%*
Выздоровление	438	46,1	381	60,2	88	42,9	43	42,2	950	50,3
Улучшение состояния	389	40,9	205	32,4	84	41,0	30	29,4	708	37,4
Выздоровление с последствиями	6	0,6	7	1,1	1	0,5	0	0	14	0,7
Отсутствие изменения состояния	68	7,2	11	1,7	15	7,3	17	16,7	111	5,9
Исход неизвестен	48	5,1	28	4,4	15	7,3	11	10,8	102	5,4
Летальный исход	1	0,1	1	0,2	2	1,0	1	1,0	5	0,3

*- доля от общего количества СС о НР для данного препарата / группы

Большинство случаев, представленных в 1890 СС о НР на ФХ, закончилось выздоровлением пациентов (n=950, 50,3%) или улучшением состояния (n=708, 37,5%). Выздоровление с последствиями отмечено в 0,7% случаев (n=14),

отсутствие изменения состояния – в 5,9% (n=111), в 5,4% — исход был неизвестен (n=102); в 5 случаях (0,3%) был зафиксирован летальный исход.

Доля СС с серьёзными НР в общей группе ФХ составила 75,5% (n=1426), в группе левофлоксацина – 76,1% (n=723), в группе ципрофлоксацина – 70,6% (n=447), в группе моксифлоксацина – 80,2% (n=168), а в группе «остальные» ФХ – 86,3% (n=88). Распределение СС по критериям серьёзности НР для отдельных представителей ФХ представлено в таблице 4.

Наиболее часто в качестве критерия серьёзности НР при применении ФХ репортеры указывали «клинически значимое событие» (n=1015, 71,2%), реже – «госпитализацию и/или её продление» (n=303, 21,2%) и «угрозу жизни» (n=103, 7,2%); развитие НР привело к летальному исходу, как отмечено ранее, в 5 случаях (критерий – «смерть», 0,4%). Общая тенденция распределения СС по критериям серьёзности НР сохранялась и в отдельных группах ФХ. Следует отметить, что только в 12 СС из 103 с критерием серьёзности «угроза жизни» репортер дополнительно указывал второй критерий - «госпитализацию и/или продление», все случаи касались применения левофлоксацина.

В 5 извещениях (0,4% от общего количества) НР были указаны как причина смерти пациентов. Применение ципрофлоксацина при COVID-19 привело к развитию анафилактического шока с летальным исходом. В 1 случае назначение левофлоксацина пациентке с лимфомой привело к удлинению интервала QT и развитию фатальных желудочковых нарушений ритма. 2 случая смерти были связаны с моксифлоксацином: в одном случае к летальному исходу привело развитие псевдомембранозного колита, в другом – неэффективность препарата и резистентность возбудителя. При лечении диссеминированного туберкулёза спарфлоксацином наступила смерть пациента от развития острой печёночной недостаточности с печёночной энцефалопатией.

Таблица 4. Распределение спонтанных сообщений по критериям серьёзности нежелательных реакций при применении фторхинолонов.

Критерии серьёзности НР	Лев ¹		Ципр ²			Мокси ³			Остальные ⁴			Всего			
	СС с серьезными НР n=723		Всего СС n=950	СС с серьезными НР n=447		Всего СС n=633	СС с серьезными НР n=168		Всего СС n=205	СС с серьезным и НР n=88		Всего СС n=102	СС с серьезными НР n=1426		СС n=1890
	СС	%*	%**	СС	%*	%**	СС	%*	%**	СС	%*	%**	СС	%*	%**
Смерть	1	0,1	76,1	1	0,2	70,6	2	1,2	80,2	1	1,1	86,3	5	0,4	75,5
Угроза жизни	46	6,4		46	10,3		4	2,4		7	8,0		103	7,2	
Госпитализация и/или её продление	147	20,3		109	24,4		27	16,1		20	22,7		303	21,2	
Клинически значимые события	529	73,2		291	65,1		135	80,3		60	68,2		1015	71,2	

*- доля от общего количества СС с серьёзными НР для данного препарата / группы

**- доля от общего количества СС о НР для данного препарата / группы

3.1.2. Структура нежелательных реакций при применении фторхинолонов.

В 950 СС группы левофлоксацина содержалось 1367 НР, в 633 СС группы ципрофлоксацина – 973 НР, в 205 СС группы моксифлоксацина – 316 НР и в 102 СС группы «остальные» ФХ – 135. Общее количество НР составило 2791.

Согласно распределению всех НР по системно-органным классам (System Organ Class, SOC) согласно MedDRA из 27 системно-органных классов репортированные при применении ФХ НР отнесены к 21. Отсутствовали НР, связанные с развитием новообразований, с беременностью и послеродовым периодом, врожденными и генетическими нарушениями, нарушениями со стороны репродуктивной системы и молочных желез, хирургическими и медицинскими процедурами, социальными обстоятельствами. По 2 НР отнесены к эндокринным нарушениям и проблемам с продуктом (объединены в подгруппу «другие»). Распределение НР по системно-органным классам в соответствии с классификацией MedDRA для ФХ в целом представлено в таблице 5.

Наиболее часто среди ФХ в целом сообщалось о НР следующих системно-органных классов: нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки (n=1235, 44,3%), желудочно-кишечные нарушения (n=341, 12,2%), общие нарушения и реакции в месте введения (n=279, 10,0%), нарушения со стороны лабораторных и инструментальных данных (n=168, 6,0%), нарушения со стороны дыхательной системы (n=106, 3,9%), нарушения со стороны нервной системы (n=106, 3,9%) и нарушения со стороны иммунной системы (n=99, 3,6%). В целом доля НР этих 7 SOC составила 84,1% с вариацией значений в подгруппах от 78,2% у моксифлоксацина до 91,9% у ципрофлоксацина. Основные НР, являющиеся наиболее частыми и известными НР при применении ФХ и также описанные в их ИМП, представлены в таблице 6.

Таблица 5. Распределение нежелательных реакций по системно-органным классам в соответствии с классификацией MedDRA для фторхинолонов по данным базы «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора с 01.04.2019 по 28.02.2023.

НР SOC	Лев¹ Всего НР n=1367		Ципр² Всего НР n=973		Мокси³ Всего НР n=316		Остальные⁴ Всего НР n=135		Всего НР n=2791	
	Ед.	%*	Ед.	%*	Ед.	%*	Ед.	%*	Ед.	%*
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	545	39,9	572	58,8	68	21,5	50	37,1	1235	44,3
Желудочно-кишечные нарушения	177	12,9	95	9,8	49	15,5	20	14,8	341	12,2
Общие нарушения и реакции в месте введения	135	9,9	116	12,0	22	7,0	6	4,5	279	10,0
Лабораторные и инструментальные данные	104	7,6	9	0,9	44	13,9	11	8,2	168	6,0
Нарушения со стороны дыхательной системы	42	3,1	48	4,9	13	4,1	11	8,2	114	4,1
Нарушения со стороны нервной системы	46	3,4	18	1,9	29	9,2	13	9,6	106	3,9
Нарушения со стороны иммунной системы	35	2,6	35	3,6	22	7,0	7	5,2	99	3,6
Нарушения со стороны сосудов	40	2,9	26	2,7	16	5,1	1	0,7	83	3,0
Нарушения со стороны сердца	15	1,1	5	0,5	11	3,5	1	0,7	32	1,1

Продолжение таблицы 5.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	57	4,2	5	0,5	6	1,9	7	5,2	75	2,7
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	38	2,8	14	1,4	5	1,6	0	0,0	57	2,0
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	26	1,9	11	1,1	7	2,2	3	2,2	47	1,7
Инфекции и инвазии	28	2,0	9	0,9	7	2,2	1	0,7	45	1,6
Нарушения со стороны сердца	15	1,1	5	0,5	11	3,5	1	0,7	32	1,1
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	22	1,6	1	0,1	7	2,2	1	0,7	31	1,1
Нарушения метаболизма и питания	17	1,2	1	0,1	6	1,9	0	0,0	24	0,9
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	16	1,2	2	0,2	1	0,3	1	0,7	20	0,7
Психические расстройства	8	0,6	2	0,2	1	0,3	0	0,0	11	0,4
Нарушения со стороны органа зрения	5	0,3	4	0,4	1	0,3	0	0,0	10	0,3
Нарушения со стороны органа слуха	7	0,5	0	0,0	1	0,3	2	1,5	10	0,3
Другие	4	0,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	0,1

*- доля от общего количества НР для данного препарата / группы

Таблица 6. Структура нежелательных реакций при применении фторхинолонов в отдельных системно-органных классах MedDRA.

НР SOC	Лев ¹		Ципр ²		Мокси ³		Остальные ⁴		Всего НР	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки										
НР	n=545	%	n=572	%	n=68	%	n=50	%	n=1235	%
Крапивница	172	31,6	168	29,4	30	44,1	15	30,0	385	31,2
Зуд	103	18,9	62	10,8	0	0	7	14,0	172	13,9
Эритема	68	12,5	20	3,5	7	10,3	2	4,0	97	7,8
Ангиоотёк	64	11,7	50	8,7	7	10,3	10	20,0	131	10,6
Сыпь	50	9,2	220	38,5	11	16,2	5	10,0	286	23,2
<i>Другие</i>	88	16,1	52	9,1	13	19,1	11	22,0	164	13,3
Желудочно-кишечные нарушения										
НР	n=177	%	n=95	%	n=49	%	n=20	%	n=341	%
Диарея	56	31,7	38	40,0	13	26,5	5	25,0	112	32,9
Тошнота	43	24,3	22	23,2	15	30,6	9	45,0	89	26,1
Рвота	26	14,7	18	19,0	9	18,4	3	15,0	56	16,4
Псевдомембранозный колит	22	12,4	6	6,3	5	10,2	1	5,0	34	10,0
Боль в животе	19	10,7	1	1,0	4	8,2	1	5,0	25	7,3
<i>Другие</i>	11	6,2	10	10,5	3	6,1	1	5,0	25	7,3

Продолжение таблицы 6.

1	2		3		4		5		6	
Общие нарушения и реакции в месте введения										
НР	n=135	%	n=116	%	n=22	%	n=6	%	n=279	%
Эритема в месте инфузии/инъекции	29	21,5	45	38,8	5	22,7	0	0	79	28,3
Астения	12	8,9	8	6,9	5	22,7	3	50,0	28	10,0
Отёк лица	12	8,9	0	0	1	4,6	0	0	13	4,7
Зуд в месте введения/инфузии	10	7,4	15	12,9	0	0	0	0	25	9,0
Неэффективность	3	2,2	4	3,5	2	9,1	1	16,7	10	3,6
Боль в месте инфузии/введения	0	0	8	6,9	0	0	0	0	8	2,9
Другие	69	51,1	36	31,0	9	40,9	2	33,3	116	41,5
Нарушения со стороны лабораторных и инструментальных данных										
НР	n=104	%	n=9	%	n=44	%	n=11	%	n=168	%
Удлинение интервала QT на ЭКГ	35	33,7	0	0,0	14	31,8	1	9,0	50	29,8
Повышение уровня аланинаминотрансферазы	22	21,2	2	22,2	12	27,3	3	27,3	39	23,2
Повышение уровня аспартатаминотрансферазы	20	19,2	2	22,2	12	27,3	3	27,3	37	22,0
Повышение уровня трансаминаз	20	19,2	3	33,4	4	9,1	2	18,2	29	17,3
Другие	7	6,7	2	22,2	2	4,5	2	18,2	13	7,7

Продолжение таблицы 6.

1	2		3		4		5		6	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения										
НР	n=42	%	n=48	%	n=13	%	n=11	%	n=114	%
Одышка	24	23,1	17	35,4	6	46,1	4	36,4	51	44,7
Бронхоспазм	9	7,7	9	4,2	0	0	4	27,2	22	11,4
Кашель	5	4,8	4	8,3	1	7,7	0	0	10	8,8
Першение в горле	0	0	2	4,2	0	0	1	9,1	3	2,6
Заложенность носа	1	1,0	6	12,5	2	15,4	0	0	9	7,9
Респираторное нарушение	3	1,0	2	0	3	0	2	0	10	0,9
Другие	0	0	8	16,6	1	7,7	0	0	9	7,9
Нарушения со стороны нервной системы										
НР	n=46	%	n=18	%	n=29	%	n=13	%	n=106	%
Головокружение	20	43,5	6	33,4	16	55,2	6	46,2	48	45,3
Головная боль	11	23,9	4	22,2	6	20,7	1	7,7	22	20,7
Потеря сознания, синкопе	8	17,4	4	22,2	0	0	2	15,4	14	13,2
Неврологический симптом	0	0	0	0	4	13,8	0	0	4	3,8
Парестезия	2	4,3	0	0	2	6,9	0	0	4	3,8
Гипестезия	0	0	0	0	0	0	2	15,4	2	1,9
Другие	5	10,9	4	22,2	1	3,4	2	15,4	12	11,3
Нарушения со стороны иммунной системы										
НР	n=35	%	n=35	%	n=22	%	n=7	%	n=99	%
Гиперчувствительность	16	45,7	16	45,7	11	50,0	2	28,6	45	45,5
Анафилактический шок	13	37,2	13	37,2	3	13,6	1	14,3	30	30,3
Анафилактические реакции	6	17,1	0	0	3	13,6	0	0	9	9,1
Аллергические реакции	0	0	0	0	5	22,8	4	57,1	9	9,1
Другие	0	0	6	17,1	0	0	0	0	6	6,0

3.1.3. Клинически значимые нежелательные реакции при применении фторхинолонов.

Особое внимание обращают на себя такие НР, как гепатотоксичность; удлинение интервала QT; псевдомембранозный колит; анафилактический шок, а также анафилактические / анафилактоидные реакции; неэффективность проводимой АБТ; синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз; нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной тканей; психические расстройства.

Гепатотоксичность. Случаи повышения печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ по отдельности и одновременно), относящиеся к лабораторным и инструментальным нарушениям, были дополнены НР, относящимися к классу нарушений со стороны печени. Всего выявлено 150 случаев (5,4% от общего количества НР) нарушений со стороны печени, которые в 103 случаях были представлены изолированным повышением АЛТ и/или АСТ. Для левофлоксацина повышение трансаминаз указывалось в 62 случаях, при этом в 2 СС дополнительно отмечена НР – «гепатоцеллюлярное поражение». Ещё в 24-х извещениях сообщалось о нарушениях со стороны печени, таких как: гепатотоксичность, гепатит, токсический гепатит, медикаментозное поражение печени, холестатический гепатит. О повышении трансаминаз при применении ципрофлоксацина было указано в 7 СС (ещё в 11 СС отмечена гепатотоксичность, гепатит, медикаментозное поражение печени), при применении моксифлоксацина – в 28 СС (ещё в 7 СС – гепатотоксичность, медикаментозное поражение печени), при применении спарфлоксацина – в 8 СС (ещё в 2-х СС – медикаментозное поражение печени, токсический гепатит, в 1-ом СС – развитие острой печёночной недостаточности и печёночной энцефалопатии, приведших к летальному исходу). По данным нашего исследования доля таких репортированных НР составила 1,8%, 6,3%, 11,1% и 21,2% для ципрофлоксацина, левофлоксацина, моксифлоксацина и спарфлоксацина соответственно. В 1 случае при лечении диссеминированного туберкулёза спарфлоксацином наступила смерть пациента от развития острой

печёночной недостаточности с печёночной энцефалопатией. СС о гепатотоксических реакциях при применении норфлоксацина, офлоксацина и пефлоксацина не было.

Удлинение интервала QT. Из 50 СС (1,8% от общего количества НР) об удлинении интервала QT в 35 СС в качестве подозреваемого препарата указывался левофлоксацин (в 11 случаях отмечены желудочковые нарушения ритма с 1 летальным исходом), в 14 СС – цiproфлоксацин (5 случаев сопровождались желудочковой тахикардией) и в 1 СС – спарфлоксацин. Важно отметить, что СС об удлинении интервала QT при использовании цiproфлоксацина, офлоксацина и пефлоксацина отсутствовали.

Псевдомембранозный колит. Является серьезной НР со стороны ЖКТ, характерных для многих АБП широкого спектра действия при отсутствии эффекта на анаэробные бактерии *C. difficile*. За исследуемый период в базу «Фармаконадзор 2.0» поступило 34 сообщения о развитии данной НР при применении ФХ, из них 22 СС – на левофлоксацин, 6 СС – на цiproфлоксацин, 5 СС – на моксифлоксацин и 1 – на офлоксацин. В одном случае при применении моксифлоксацина у женщины 81 года по показанию двусторонняя пневмония развитие псевдомембранозного колита привело к летальному исходу.

Анафилактический шок, анафилактические/анафилктоидные реакции. Данные НР имеют потенциальную угрозу для жизни создают относящиеся к нарушениям со стороны иммунной системы. В исследовании репортеры указывали анафилактический шок в 30 СС (30,3% от всех НР данного SOC), в одном из этих случаев при назначении цiproфлоксацина женщине 41 года при COVID-19 развитие анафилактического шока закончилось летальным исходом. Об анафилактических/анафилктоидных реакциях сообщалось в 9 СС (9,1%).

Неэффективность АБТ. О неэффективности ФХ сообщалось в 10 случаях (0,4%), один из которых (при применении моксифлоксацина) привел к летальному исходу.

Синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН). Это редкие, угрожающие жизни заболевания кожи и слизистых оболочек, причиной развития которых в большинстве случаев является

применение ЛП, как правило, у лиц с генетической предрасположенностью. К известным ЛП-триггерами ССД и ТЭН относят АБП, среди которых преобладают бета-лактамы [107]. За изучаемый период в национальную базу поступило 3 СС о развитии ССД (в 2-х СС в качестве подозреваемого ЛП указывался левофлоксацин, в 1 СС - цiproфлоксацин,) и 3 СС о развитии ТЭН – при применении левофлоксацина, цiproфлоксацина и моксифлоксацина (n=1 для каждого АБП). Все случаи закончились выздоровлением.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной тканей были представлены 75 НР (2,6%). Среди клинически значимых НР преобладали артралгии (n=36), реже указывались миалгии (n=6), мышечные спазмы и тендинит/теносиновит (по n=8), боль в сухожилии (n=4). Выявлены 1 случай развития артралгии у ребенка и 1 случай разрыва сухожилия у мужчины 50 лет.

Психические расстройства. К данному классу отнесены 11 НР (0,4%), из них 8 НР развились при применении левофлоксацина (расстройство сна – 3 случая, ажитация, дезориентация, тревога, спутанность сознания, суицидальная попытка – по 1 случаю), 2 НР при применении цiproфлоксацина (суицидальная попытка и плаксивость) и 1 НР при применении моксифлоксацина (галлюцинации).

По данным исследования СС о развитии периферической нейропатии, дисгликемии, аневризме/расслоении аорты, отслоении сетчатки, периферических нейропатий, а также комплекса НР, которые могли бы указывать на синдром «инвалидизации, ассоциирующейся с применением ФХ», выявлено не было.

3.1.4. Спонтанные сообщения о нежелательных реакциях при применении левофлоксацина.

Подавляющее большинство случаев, представленных в 950 СС на левофлоксацин, закончилось выздоровлением пациентов (n=438, 46,1%) или улучшением состояния (n=389, 40,9%). Выздоровление с последствиями наступило в 0,6% случаев (n=6), отсутствие изменения состояния было отмечено в 7,2 % случаев (n=68), в 5,1% — исход был неизвестен (n=48). В 1 случае (0,1%) был зафиксирован летальный исход.

Анализ степени серьезности НР показал, что 46 поступивших сообщений о НР при применении левофлоксацина (6,4%) расценивались как угроза жизни, причём 12 из них потребовали госпитализацию пациента или её продление. 147 СС (20,3%) заявителями в рамках критериев серьезности произошедшей реакции указывалась госпитализация или её продление. Также по мнению репортёров клинически значимые события были указаны у 529 СС (73,2%).

Наиболее часто при применении левофлоксацина сообщалось о НР следующих системно-органных классов: нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки (n=545, 39,9%), желудочно-кишечные нарушения (n=177, 12,9%), общие нарушения и реакции в месте введения (n=135, 9,9%), нарушения со стороны лабораторных и инструментальных данных (n=104, 7,6%), нарушения со стороны нервной системы (n=46, 3,4%), нарушения со стороны дыхательной системы (n=42, 3,1%), и нарушения со стороны иммунной системы (n=35, 2,6%).

3.1.5. Спонтанные сообщения о нежелательных реакциях при применении ципрофлоксацина.

Подавляющее большинство случаев, представленных в 633 СС на ципрофлоксацин, закончилось выздоровлением пациентов (n=381, 60,2 %) или улучшением состояния (n=205, 32,4 %). Выздоровление с последствиями наступило в 1,1 % случаев (n=7), отсутствие изменения состояния было отмечено в 1,7 % случаев (n=11), в 4,4 % — исход был неизвестен (n=28). В 1 случае (0,2 %) был зафиксирован летальный исход.

Анализ степени серьезности НР показал, что 46 поступивших сообщений о НР при применении ципрофлоксацина (10,3%) расценивались как угроза жизни, причём 1 из них сопровождалось инвалидностью. 109 СС (24,4%) заявителями в рамках критериев серьезности произошедшей реакции указывалась госпитализация или её продление. Также по мнению репортёров клинически значимые события были указаны у 291 СС (65,1%).

Наиболее часто при применении ципрофлоксацина сообщалось о НР следующих системно-органных классов: нарушения со стороны кожи и подкожной

клетчатки (n=572, 58,8%), общие нарушения и реакции в месте введения (n=116, 12,0%), желудочно-кишечные нарушения (n=95, 9,8%), нарушения со стороны дыхательной системы (n=48, 4,9%), нарушения со стороны иммунной системы (n=35, 3,6%), нарушения со стороны сосудов (n=26, 2,7%), травмы, интоксикации и осложнения процедур (n=14, 1,4%).

3.1.6. Спонтанные сообщения о нежелательных реакциях при применении моксифлоксацина.

Подавляющее большинство случаев, представленных в 205 СС на моксифлоксацин, закончилось выздоровлением пациентов (n=88, 42,9 %) или улучшением состояния (n=84, 41,0 %). Выздоровление с последствиями наступило в 0,5 % случаев (n=1), отсутствие изменения состояния было отмечено в 7,3 % случаев (n=15), в 7,3 % — исход был неизвестен (n=15). В 2 случае (1,0 %) был зафиксирован летальный исход.

Анализ степени серьезности НР показал, что 4 поступивших сообщения о НР при применении моксифлоксацина (2,4%) расценивались как угроза жизни. 27 СС (16,1%) заявителями в рамках критериев серьёзности произошедшей реакции указывалась госпитализация или её продление. Также по мнению репортёров клинически значимые события были указаны у 135 СС (80,3%).

Наиболее часто при применении моксифлоксацина сообщалось о НР следующих системно-органных классов: нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки (n=68, 21,5%), желудочно-кишечные нарушения (n=49, 15,5%), нарушения со стороны лабораторных и инструментальных данных (n=44, 13,9%), нарушения со стороны нервной системы (n=29, 9,2%), по 7,0% СС о НР приходилось на общие нарушения и реакции в месте введения (n=22), а также нарушения со стороны иммунной системы (n=22), нарушения со стороны сосудов (n=16, 5,1%).

3.1.7. Спонтанные сообщения о нежелательных реакциях при применении остальных фторхинолонов.

Подавляющее большинство случаев, представленных в 102 СС на остальные ФХ (норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, спарфлоксацин), закончилось выздоровлением пациентов (n=43, 42,2 %) или улучшением состояния (n=30, 29,4 %). Отсутствие изменения состояния было отмечено в 16,7 % случаев (n=17), в 10,8 % — исход был неизвестен (n=11). В 1 случае (1,0 %) был зафиксирован летальный исход.

Анализ степени серьезности НР показал, что 7 поступивших сообщений о НР при применении остальных ФХ (норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, спарфлоксацин) (8,0%) расценивались как угроза жизни. 20 СС (22,7%) заявителями в рамках критериев серьёзности произошедшей реакции указывалась госпитализация или её продление. Также по мнению репортёров клинически значимые события были указаны у 60 СС (68,2%).

Всего НР для группы «остальные» ФХ было 135, для спарфлоксацина – 69 НР, норфлоксацина – 34 НР, офлоксацина – 28 НР, пефлоксацина – 4 НР.

Наиболее часто при применении группы «другие» ФХ сообщалось о НР следующих системно-органных классов: нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки (n=50, 37,1%), желудочно-кишечные нарушения (n=20, 14,8%), нарушения со стороны нервной системы (n=13, 9,6%), по 8,2% СС о НР приходилось на нарушения со стороны лабораторных и инструментальных данных (n=11), а также нарушения со стороны дыхательной системы (n=11), по 5,2% СС о НР приходилось на нарушения со стороны иммунной системы (n=7), а также нарушения со мышечной, скелетной и соединительной ткани (n=7).

3.2. Медицинские ошибки при применении фторхинолонов

3.2.1. Общая характеристика спонтанных сообщений с медицинскими ошибками.

Как было указано ранее, в исследование вошло 1890 первичных СС, в которых в качестве подозреваемого ЛП в развитии НР указывались АБП группы ФХ, МО были выявлены в 665 СС, что составило 35,2% от общего количества включенных СС, данный показатель варьировал в пределах от 23,9% для моксифлоксацина до 43,9% для ципрофлоксацина.

Отправители самостоятельно указали на МО в 1,1% случаев (7 СС), что составило 0,4% всех сообщений. Так, при применении левофлоксацина было указание на использование, не предусмотренное ИМП (n=1), использование по неутверждённым показаниям (n=1). В свою очередь, было указание на введение АБП пациенту в несоответствующей возрастной группе при применении моксифлоксацина (n=1) и спарфлоксацина (n=2); МО введения АБП при применении моксифлоксацина (n=1) при амбулаторном лечении цистита норфлоксацином (n=1).

СС, в которых были выявлены МО, получены из 50 субъектов РФ, при этом 69,5% извещений поступило из 11 регионов (n=452): Москва (n=113), Алтайский край (n=90), Амурская область (n=41), Астраханская область (n=39), Оренбургская область (n=33), Свердловская область (n=33), Забайкальский край (n=23), Ставропольский край (n=23), Воронежская область (n=22), Красноярский край (n=19), Иркутская область (n=16).

Доля СС с МО, совершенными на стационарном этапе оказания медицинской помощи, составила 35,4% (n=559), на амбулаторном – 34,1% (n=84), при самолечении – 32,7% (n=18). В 4 случаях информация не была указана. Распределение СС с данными о медицинских МО по виду оказания медицинской помощи представлено в таблице 7.

Таблица 7. Распределение спонтанных сообщений с данными о медицинских ошибках по виду оказания медицинской помощи.

Вид оказания медицинской помощи \ СС с МО	Всего	
	n=665	%*
Амбулаторно	84	34,1
Стационарно	559	35,4
Самолечение	18	32,7

*- от количества СС с МО на каждом из этапов оказания медицинской помощи

В 60,8% СС с выявленными МО (n=404) указывался женский пол пациентов, в 39,1% СС (n=260) – мужской, в 0,1% случаев (n=1) информация по данному разделу отсутствовала. Распределение СС с МО по полу представлено в таблице 8.

Таблица 8. Распределение спонтанных сообщений с данными о медицинских ошибках по полу пациентов.

СС с МО	Ципр¹		Лев²		Мокси³		Остальные⁴		Всего	
	n=278	%*	n=307	%*	n=49	%*	n=31	%*	n=665	%*
Женщины	180	64,7	172	56,0	30	61,2	22	71,0	404	60,8
Мужчины	98	35,3	134	43,6	19	38,8	9	29,0	260	39,1
Нет данных	0	0	1	0,3	0	0	0	0	1	0,1

*- доля от общего количества СС с МО для данного препарата / группы

Доля СС с МО в возрастных группах распределилась следующим образом: дети – 62,7%, молодой возраст – 30,9%, средний – 36,2%, пожилой – 36,0%, старческий – 41,3% и долгожители – 71,4%. Распределение СС с МО по возрастным группам представлено в таблице 9.

Таблица 9. Распределение спонтанных сообщений с данными о медицинских ошибках по возрастным группам пациентов.

СС Возраст	Ципр ¹			Лев ²			Мокси ³			Остальные ⁴			Все ФХ		
	Всего СС (n=633)	СС с МО (n=278)	%*	Всего СС (n=950)	СС с МО (n=307)	%*	Всего СС (n=205)	СС с МО (n=49)	%*	Всего СС (n=102)	СС с МО (n=31)	%*	Всего СС	СС с МО	%*
0-17 лет (дети)	32	16	50,0	29	20	69,0	11	8	72,7	3	3	100,0	75	47	62,7
18-44 года (молодой)	248	104	41,9	378	108	28,6	96	15	15,6	49	11	22,4	771	238	30,9
45-59 лет (средний)	130	59	45,4	232	81	26,4	35	7	20,0	20	4	20,0	417	151	36,2
60-74 года (пожилой)	155	68	43,9	234	76	34,9	43	11	25,6	26	10	38,5	458	165	36,0
75-89 лет (старческий)	57	30	43,4	58	17	29,3	19	7	36,8	4	3	75,0	138	57	41,3
90 лет и старше (долгожители)	2	1	50,0	4	3	75,0	1	1	100,0	0	0	0	7	5	71,4
Не указан	9	0	0	15	2	13,3	0	0	0	0	0	0	24	2	8,3

* от общего количества СС для данной возрастной группы

3.2.2. Структура медицинских ошибок при применении фторхинолонов.

В большинстве СС (81,3%, n=541) имелась информация о совершении 1 МО, в 105 СС (15,8%) - о 2-х МО, в 19 СС (2,9%) – о 3-х. Таким образом, общее количество обнаруженных МО составило 808. При применении левофлоксацина выявлено 332 МО, ципрофлоксацина – 362, моксифлоксацина – 61, «остальных» ФХ – 53. Распределение СС с данными о МО среди ФХ представлено в таблице 10.

Таблица 10. Распределение спонтанных сообщений с данными о медицинских ошибках среди фторхинолонов.

Количество МО в СС	Ципр ¹		Лев ²		Мокси ³		Остальные ⁴		Всего	
	n=278	%*	n=307	%*	n=49	%*	n=31	%*	n=665	%*
СС с 1 МО	204	73,4	283	92,2	38	62,3	16	51,6	541	81,3
СС с 2 МО	64	23,0	23	7,5	10	16,4	8	25,8	105	15,8
СС с 3 МО	10	3,6	1	0,3	1	1,6	7	22,6	19	2,9
Всего МО	362		332		61		53		808	

*- доля от общего количества СС с МО для данного препарата / группы

При анализе базы данных СС с МО за указанный период было получено, что 70,0% приходилось на МО 1-го вида, связанными с выбором АБП (n=566), и 30,0% – на МО 2-го вида, связанными с выбором дозировки, режима применения, длительности лечения, пути введения АБП (n=242). Все виды выявленных МО при применении ФХ представлены в таблице 11.

При применении левофлоксацина, ципрофлоксацина и моксифлоксацина преобладали МО выбора (83,1%, n=276; 59,7%, n=216 и 86,9%, n=53 соответственно), а при применении «остальных» ФХ – МО режима дозирования и способа применения (60,4%, n=32).

Среди МО выбора при применении левофлоксацина, ципрофлоксацина и моксифлоксацина преобладали МО, связанные с назначением ФХ в случаях, когда отсутствовали показания для назначения АБТ (38,9%, n=129; 20,2%, n=73 и 24,6%,

Таблица 11. Виды медицинских ошибок при применении фторхинолонов.

Вид медицинской ошибки		Количество МО n=808	
		Ед.	%*
Ошибки 1-го вида: выбор фторхинолонов	Отсутствие показаний для назначения АБТ	222	27,5
	Неверный выбор ФХ	135	16,7
	Наличие противопоказаний к применению ФХ	82	10,1
	Нерациональная комбинация ФХ с другими АБП	111	13,7
	Неверный выбор лекарственной формы	16	2,0
	<i>Всего 1-го вида</i>	<i>566</i>	<i>70,0</i>
Ошибки 2-го вида: Выбор дозировки, режима применения, длительности лечения, пути введения фторхинолонов	Применение в дозе, превышающей рекомендуемую	52	6,4
	Применение в более низких дозах, чем рекомендовано	85	10,5
	Неверная кратность применения	66	8,2
	Длительность лечения больше рекомендованной	0	0
	Длительность лечения меньше рекомендованной	0	0
	Неверный путь введения	39	4,8
	<i>Всего 2-го вида</i>	<i>242</i>	<i>30,0</i>

*- от общего количества МО

n=15 соответственно), далее следовали МО, связанные с неверным выбором в качестве антибиотика первой линии при наличии в целом показаний к АБТ: для левофлоксацина и ципрофлоксацина 18,1%, n=60 и 15,7%, n=57 соответственно, а для моксифлоксацина – его применение при наличии противопоказаний (23,0%, n=14). Напротив, самыми частыми МО среди МО выбора при назначении спарфлоксацина, норфлоксацина, пефлоксацина и офлоксацина были МО, связанные с их неверным выбором в качестве антибиотика первой линии при наличии в целом показаний к АБТ (15,1%, n=8). Следующим видом МО при

применении данных ФХ было их применение в случаях, когда отсутствовали показания для назначения АБТ (9,4%, n=5).

Среди МО 2-го вида: дозирования, длительности лечения и выбора пути введения самыми частыми были МО, связанные с применением в дозе, превышающей рекомендуемую для левофлоксацина и моксифлоксацина (6,0%, n=20 и 9,8%, n=6 соответственно); МО, связанные с применением в более низких дозах, чем рекомендовано для ципрофлоксацина (19,6%, n=71); МО, связанные с неверной кратностью применения для остальных ФХ (26,4%, n=14). Далее следовали МО, связанные с неверной кратностью применения для левофлоксацина, ципрофлоксацина и моксифлоксацина (5,4%, n=18; 8,8%, n=32 и 3,3%, n=2 соответственно) и МО, связанные с различными нарушениями режима дозирования для остальных ФХ (по 9 МО, что составило по 17,0% выявленных МО). Сводные данные, описывающие все виды и подвиды выявленных МО для отдельных представителей АБП группы ФХ, представлены в таблице 12.

В ряде работ авторы оценивают МО, связанные с несвоевременной отменой ЛП. К ним относят случаи, когда прием АБП был продолжен, несмотря на появление у пациента признаков аллергии, либо тяжелых НР, не относящихся к реакциям гиперчувствительности. В исследовании данные случаи к МО не относились, поскольку среди СС в базе встречались некачественные сообщения, которые содержат неполные и неточные сведения.

Результаты исследований некоторых авторов по теме МО АБП представляют данные о неверной оценке эффективности АБТ и в связи с этим целесообразности описанной в СС коррекции АБТ. Такие МО называются: несвоевременная смена АБП при его неэффективности; нерациональная смена АБП. Настоящее исследование исключало такие МО, поскольку оценить клиническую ситуацию в целом в рамках извещения затруднительно. Также были исключены из анализа МО, требующие более детальной клинической информации. Так, например, в исследование не вошли МО, касающиеся тактики ведения пациента, а именно – выбор неверной схемы лечения заболевания.

Таблица 12. Виды и подвиды выявленных медицинских ошибок для отдельных представителей фторхинолонов.

№	Вид ошибки	Ципр ¹		Лев ²		Мокси ³		Остальные ⁴	
		n=362	%*	n=332	%*	n=61	%*	n=53	%*
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1.	Ошибки выбора фторхинолонов								
1.1.	Отсутствие показаний для АБТ	73	20,2	129	38,9	15	24,6	5	9,4
1.2.	Неверный антибиотик	57	15,7	60	18,1	10	16,4	8	15,1
1.3.	Наличие противопоказаний к применению	36	9,9	29	8,7	14	23,0	3	5,7
1.4.	Нерациональная комбинация АБП	48	13,3	51	15,4	8	13,1	4	7,5
1.5.	Неверный выбор лекарственной формы	2	0,6	7	2,1	6	9,8	1	1,9
Всего 1-го вида		216	59,7	276	83,1	53	86,9	21	39,6

Продолжение таблицы 12.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2.	Ошибки дозирования, длительности лечения и выбора пути введения фторхинолонов								
2.1.	Применение в дозе, превышающей рекомендуемую	17	4,7	20	6,0	6	9,8	9	17,0
2.2.	Применение в более низких дозах, чем рекомендовано	71	19,6	5	1,5	0	0	9	17,0
2.3.	Неверная кратность применения	32	8,8	18	5,4	2	3,3	14	26,4
2.4.	Длительность лечения больше рекомендованной	0	0	0	0	0	0	0	0
2.5.	Длительность лечения меньше рекомендованной	0	0	0	0	0	0	0	0
2.6.	Неверный путь введения	26	7,2	13	3,9	0	0	0	0
Всего 2-го вида		146	40,3	56	16,9	8	13,1	32	60,4

*- от общего количества МО

3.2.3. Виды медицинских ошибок при применении левофлоксацина.

Наибольшая доля (83,1%, n=276) приходилась на МО 1-го вида (МО назначения), среди которых лидирующую роль занимали МО, обусловленные применением левофлоксацина при отсутствии показаний для АБТ (38,9%, n=129), неверным выбором левофлоксацина (18,1%, n=60) и его нерациональные комбинации с другими АБП (15,4%, n=51). Виды и подвиды выявленных МО для левофлоксацина представлены в таблице 13, а также в таблице 2 Приложения.

38,9% выявленных МО (n=129) были связаны с назначением левофлоксацина в случаях, когда отсутствовали показания для любой АБТ, при этом 76,0% (n=98) таких случаев приходилось на вирусные инфекции: коронавирусная инфекция (n=48), ОРВИ (n=19), вирусная пневмония (n=16), острый бронхит/ трахеит/ трахеобронхит/ фаринготрахеит (n=13), миокардит (n=1), грипп (n=1). В 18 СС были указаны неинфекционные диагнозы: субинволюция матки, цефалгия, мочекаменная болезнь, застойная пневмония, ТЭЛА, идиопатический фиброзирующий альвеолит, хроническая гранулематозная болезнь, травма, грыжа, пролежень. Онкологические заболевания сами по себе также не являются показанием для АБТ. В работе назначение левофлоксацина при лимфоме (n=2), лейкозе (n=1) и метастатическом раке шейки матки (n=1) при отсутствии в извещении информации о бактериальной инфекции расценены как ошибочные решения. Таким образом, МО данного подвида было 22. К МО данного вида были отнесены и назначение левофлоксацина при наличии только отдельных симптомов (n=9): лейкоцитурии (n=2), боль в горле (n=2), кашля (n=2), гипертермии (n=1); а также при синдромальных неуточненных диагнозах – лихорадка неясного генеза (n=2).

Следующий вид МО был связан с неверным выбором левофлоксацина в качестве антибиотика первой линии при наличии в целом показаний к АБТ. После анализа показаний в ИМП для всех зарегистрированных препаратов левофлоксацина разных производителей было выявлено 56 случаев, при которых левофлоксацин назначался по незарегистрированным инфекционным показаниям

Таблица 13. Виды медицинских ошибок при применении левофлоксацина.

Вид медицинской ошибки		Количество медицинских ошибок n=332	
		Ед.	%*
Ошибки 1-го вида: выбор левофлоксацина	Отсутствие показаний для назначения АБТ	129	38,9
	Неверный выбор ФХ	60	18,1
	Наличие противопоказаний к применению ФХ	29	8,7
	Нерациональная комбинация ФХ с другими АБП	51	15,4
	Неверный выбор лекарственной формы	7	2,1
	<i>Всего 1-го вида</i>	276	83,1
Ошибки 2-го вида: Выбор дозировки, режима применения, длительности лечения, пути введения левофлоксацина	Применение в дозе, превышающей рекомендуемую	20	6,0
	Применение в более низких дозах, чем рекомендовано	5	1,5
	Неверная кратность применения	18	5,4
	Длительность лечения больше рекомендованной	0	0
	Длительность лечения меньше рекомендованной	0	0
	Неверный путь введения	13	3,9
	<i>Всего 2-го вида</i>	56	16,9

*- доля от общего количества МО для левофлоксацина

(например, инфекции органов малого таза, ЦНС, костей и суставов, при сепсисе и инфекционном эндокардите, периоперационной профилактике). После дополнительного анализа нормативных документов (утвержденные клинические рекомендации по соответствующим нозологиям [21, 22]), программа СКАТ в ред. 2018г., информация в СС (при наличии) о проведенных микробиологических исследованиях, 33 случая были расценены как off-label назначения и только 23 (6,9%) – как МО. К неверному выбору левофлоксацина было отнесено его назначение (n=16) при инфекции костей и суставов (бактериальные артриты, остеомиелиты, панариций), так как если в этих случаях показаны ФХ, то с учетом

спектра возбудителей и наличием показаний следует назначать ципрофлоксацин или моксифлоксацин. Использование левофлоксацина для периоперационной профилактики рекомендовано только при урологических операциях [4], поэтому профилактическое его применение при операциях на органах брюшной полости и малого таза (n=7) было также отнесено к МО.

В исследовании было установлено 17 случаев (5,1%) МО назначения левофлоксацина в монотерапии без учета приема АБП за последние 90 дней (таблица 14).

Таблица 14. Ошибки применения левофлоксацина без учета предшествующей антибактериальной терапии.

Показание	n=17	Предшествующая антибактериальная терапия
Внебольничная пневмония	9	Левофлоксацин, или ципрофлоксацин, или цефтриаксон+сульбактам, или меропенем, или дорипенем
Обострение ХОБЛ	1	Цефепим
Флегмона	3	Имипенем+циластатин или ванкомицин
Пиелонефрит	4	Амоксициллин+клавуланат или меропенем

Неверный выбор левофлоксацина в качестве первой линии терапии был отмечен в 20 случаях (6%) при бактериальном синусите (n=5), амбулаторном лечении обострения хронического бронхита (n=9), неосложненном цистите (n=6).

Применение левофлоксацина при наличии противопоказаний выявлено в 29 СС (8,7%). При этом в 7 СС (2,1% от всех МО) имелась информация о предшествующей гиперчувствительности к ФХ: к левофлоксацину (n=2) с другим ТН, к ципрофлоксацину (n=2) и моксифлоксацину (n=3). Во всех случаях развились аллергические НР: ангиоотёк (n=2), крапивница (n=3), аллергический дерматит (n=2); все НР были оценены репортерами как серьёзные, в 1 случае развития ангиоотёка критерий серьёзности – угроза жизни, во всех остальных – клинически значимое событие.

В 2 СС левофлоксацин назначался кормящим грудью матерям для лечения послеродового эндометрита (0,6%).

Было выявлено 29 случаев использования левофлоксацина у пациентов детского возраста. После тщательного изучения информации во всех этих СС, 9 случаев были отнесены к off-label назначениям, а 20 – к МО (6,0%). К off-label назначениям отнесены: применение левофлоксацина при туберкулезе (n=6), муковисцидозе (n=2) и тяжелой внебольничной пневмонии, потребовавшей госпитализации (n=1); учитывалось, что в СС имелась информация о выявлении полирезистентных штаммах возбудителей, предшествующей неэффективной терапии и репортер указывал самостоятельно о применении левофлоксацина «вне инструкции». Назначение левофлоксацина детям в качестве препаратов первого выбора при бактериальной пневмонии (n=12, в том числе, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*, n=2), обострении бронхита (n=3), гнойном артрите голеностопного сустава (n=2), цефалгии (n=1) и гипертермии (n=1) без указания наличия угрозы жизни ребенку и/или резистентных штаммов возбудителей (в частности, резистентных к макролидам *Mycoplasma pneumoniae*) было отнесено к МО, при которых риски превосходят потенциальную пользу. В 1 случае имел место случайный прием левофлоксацина ребёнком.

При анализе применения левофлоксацина с другими АБП был выявлен 51 случай (15,4%) нерациональных комбинаций. К нерациональным были отнесены все выявленные случаи комбинации левофлоксацина с макролидами (n=14, 4,2%) из-за возможного потенцирования удлинения интервала QT и развития тяжёлых желудочковых аритмий; комбинации левофлоксацина с антисинегнойными АБП (цефтазидим, цефепим, цефепим+сульбактам, амикацин) при нетяжёлых инфекциях (n=8, 2,4%); комбинации левофлоксацина с другими АБП при вирусных инфекциях: вирусная пневмония, коронавирусная инфекция, ОРВИ, (n=7, 2,1%). В 22 случаях (6,6%) одновременное применение левофлоксацина с другими АБП расценено как явно избыточное, например: с ванкомицином при бактериальном синусите, с линезолидом при бактериурии, с линкомицином при внебольничной

пневмонии, с цефтриаксоном или цефотаксимом при пиелонефрите, с фуразидином или фосфомицином при инфекции мочевыводящих путей, с цефтриаксоном или цефотаксимом при эндометрите, хроническом простатите и эпидидимоорхите, с цефтриаксоном при остром тубоотите, с цефтаролином при трофической язве, с метронидазолом при роже.

В 2,1% СС (n=7) был выявлен выбор неправильной лекарственной формы при применении левофлоксацина: 3 случая при назначении таблеток левофлоксацина для лечения увеита и эндоофтальмита (показано использование глазных капель), и по 2 случая длительного, в течение 9-10 дней в/в введения левофлоксацина при лечении в стационаре внебольничной пневмонии и обострения хронического бронхита (рекомендовано через несколько дней в/в инфузии переходить на прием левофлоксацина внутрь в связи с тем, что биодоступность таблетированных форм достигает 99-100%).

На МО 2-го вида: дозирования, длительности лечения и выбора пути введения левофлоксацина пришлось 16,9% (n=56) от всех выявленных МО. Наибольшее количество МО данного типа – 20 случаев (6,0%) было обусловлено превышением рекомендуемой в ИМП разовой и/или суточной дозы, что в 18 случаях (5,4%) было связано с большей кратностью введения. Так, при лечении пиелонефрита в 6 случаях левофлоксацин вводился в/в по 500 мг 2 раза в сутки, в 2-х случаях – в/в по 1000 мг 1 раз в сутки (рекомендуемый режим – 250, 500, 750 мг 1 раз в сутки). Нарушение дозового режима выявлено в 5 случаях лечения неосложненного цистита, 4-х случаях синусита/гайморита и по одному случаю – при внебольничной пневмонии, обострении хронического бронхита, роже. В 2-х СС имелась информация о назначении взрослым левофлоксацина в/в по 500 мг 3 раза в сутки (при внебольничной пневмонии и роже). Применение левофлоксацина в более низких дозах, чем рекомендовано в ИМП, выявлены в 5 случаях (1,5%) при внебольничной пневмонии – по 250 мг 1 раз в сутки внутрь.

МО, обусловленные выбором неверного пути введения, выявлены в 13 СС (3,9% от всех МО). В ИМП левофлоксацина для лекарственной формы – «раствор

для инфузий» предусмотрено только в/в капельное введение. Указание на в/м (7 СС) и п/к (4СС) введение препарата расценивалось как МО. Также к МО данного вида были отнесены 2 случая использования раствора левофлоксацина местно для лечения инфицированной раны.

В настоящее время левофлоксацин, наряду с другими ФХ (офлоксацин, моксифлоксацин), широко применяется при лечении туберкулеза. Во всех ИМП оговаривается длительность его применения по данному показанию не более 90 дней. Однако в утвержденных клинических рекомендациях «Туберкулез у взрослых», 2020 г. [23] указано, что длительность лечение лекарственно-чувствительного туберкулеза составляет не менее 6 месяцев, множественного лекарственно-устойчивого – не менее 9 месяцев и широко лекарственно-устойчивого – не менее 18 месяцев. При всех режимах по решению врачебной комиссии длительность лечения может быть увеличена. В связи с этим 36 выявленных случаев более длительного (от 91 до 634 дня) использования левофлоксацина при туберкулезе были отнесены к off-label назначениям.

3.2.4. Виды медицинских ошибок при применении ципрофлоксацина.

Наибольшая доля (59,7%, n=216) приходилась на МО 1-го вида (МО назначения), среди которых преобладали МО, обусловленные применением ципрофлоксацина при отсутствии показаний для АБТ (20,2%, n=73), неверным выбором ципрофлоксацина (15,7%, n=57) и его нерациональные комбинации с другими АБП (13,3%, n=48). Виды и подвиды выявленных МО для ципрофлоксацина представлены в таблице 15, а также в таблице 3 Приложения.

Наибольшая доля (59,7%) приходилась на МО 1-го типа – МО, обусловленные назначением ципрофлоксацина при отсутствии показаний для АБТ (20,2%), его неверным выбором для АБТ некоторых бактериальных инфекций (15,7%), а также нерациональных комбинаций ципрофлоксацина в сочетании с другими АБП (13,3%).

Таблица 15. Виды медицинских ошибок при применении ципрофлоксацина.

Вид медицинской ошибки		Количество медицинских ошибок n=362	
		Ед.	%*
Ошибки 1-го вида: выбор ципрофлоксацина	Отсутствие показаний для АБТ	73	20,2
	Неверный антибиотик	57	15,7
	Наличие противопоказаний к применению	36	9,9
	Нерациональная комбинация АБП	48	13,3
	Неверный выбор лекарственной формы	2	0,6
	<i>Всего 1-го вида</i>	<i>216</i>	<i>59,7</i>
Ошибки 2-го вида: Выбор дозировки, режима применения, длительности лечения, пути введения ципрофлоксацина	Применение в дозе, превышающей рекомендуемую	17	4,7
	Применение в более низких дозах, чем рекомендовано	71	19,6
	Неверная кратность применения	32	8,8
	Длительность лечения слишком короткая	0	0
	Длительность лечения слишком продолжительная	0	0
	Неверный путь введения	26	7,2
	<i>Всего 2-го вида</i>	<i>146</i>	<i>40,3</i>

*- доля от общего количества МО для ципрофлоксацина

20,2% выявленных МО (n=73) были связаны с назначением ципрофлоксацина в случаях, когда отсутствовали показания для любой АБТ, при этом 76,7% таких случаев приходилось на неинфекционные диагнозы (n=56), что составило 15,5% от общего количества МО для ципрофлоксацина. Среди неинфекционных диагнозов в СС упоминались: острый панкреатит, желчнокаменная болезнь, мочекаменная болезнь, цирроз печени, бронхиальная астма, гематома, геморрагический цистит, гидронефроз, постожоговый стеноз пищевода, субинволюция матки, цефалгия, мочекаменная болезнь, застойная пневмония, ТЭЛА, рана, трофическая язва, серома, свищ мягких тканей. В нашей работе назначение ципрофлоксацина в данных случаях при отсутствии в извещении информации о присоединении

бактериальной инфекции были причислены к МО. Стоит отметить, что АБТ при парапроктите согласно клиническим рекомендациям показано только при значительной распространенности воспалительного процесса, при сепсисе, иммунодефицитных состояниях и заболеваниях, воспалительных кишечных заболеваниях (ВЗК). В остальных же случаях необходима антибактериальная профилактика, поэтому 1 случай применения цiproфлоксацина у молодого пациента без сопутствующих заболеваний был рассмотрен как МО. Часть сообщений с МО приходилась на вирусные инфекции (n=9, 2,5% от общего количества МО для цiproфлоксацина): острый паротит (n=1), коронавирусная/ковид (n=2), ОРВИ (n=3), трахеит/ трахеобронхит (n=2), а также 1 случай сочетания ОРВИ и острого бронхита. К МО данного вида были отнесены и назначение антибиотика при наличии только отдельных симптомов (n=8, 2,3% от общего количества МО для цiproфлоксацина): бактериурия (n=1), лихорадка (n=5), лейкоцитурия (n=1), а также сюда был отнесён случай применения цiproфлоксацина в качестве противовоспалительного ЛП (n=1).

Следующий вид МО был связан с неверным выбором цiproфлоксацина в случаях, когда АБТ действительно показана. В рамках настоящего исследования был проведен анализ показаний в ИМП для всех зарегистрированных препаратов цiproфлоксацина разных производителей и соответствия представленной информации действующим на момент проведения исследования утверждённым клиническим рекомендациям. Было выявлено 17 случаев (4,7%), при которых цiproфлоксацин назначался по незарегистрированным инфекционным показаниям (например, туберкулёз, рожа). Стоит подчеркнуть, что при туберкулёзе из ФХ следует отдать предпочтение левофлоксацину, моксифлоксацину или спарфлоксацину, цiproфлоксацин в данных случаях не применяется, поэтому случаи применения цiproфлоксацина при туберкулёзе также были признаны ошибочными (n=3). Выявленные случаи применения цiproфлоксацина при роже (n=3) были отнесены к МО, поскольку препаратами выбора являются АБП группы пенициллинов, 2 линия – цефалоспорины. Сюда также были отнесены случаи

применения ципрофлоксацина при периоперационной профилактике. Важно подчеркнуть, что ципрофлоксацин в качестве АБП для периоперационной профилактики рекомендован только при урологических операциях, поэтому профилактическое его применение при операциях на органах брюшной полости (закрытие илео-/колостомы; гемиколэктомиях и т.д.) (n=11) были отнесены к МО.

В работе было выявлено 3 случая (0,8%) МО назначения ципрофлоксацина в монотерапии без учета приема АБП за последние 90 дней (таблица 16).

Таблица 16. Ошибки применения ципрофлоксацина без учета предшествующей антибактериальной терапии.

Показание	n=3	Предшествующая антибактериальная терапия
Менингит	1	цефепим
Остеомиелит	1	цефоперазон+сульбактам
Пневмония	1	меропенем

Данные исследования показали, что неверный выбор ципрофлоксацина в качестве первой линии терапии был в 37 случаях (10,2%) при неосложнённых инфекциях мочевыводящих путей (n=18), а также инфекциях верхних (n=1) и нижних дыхательных путей (n=18).

Применение ципрофлоксацина при наличии противопоказаний выявлено в 36 СС (9,9%). При этом в 10 СС имелась информация о предшествующей гиперчувствительности к ФХ: к ципрофлоксацину (n=6) с другим ТН, к левофлоксацину (n=2) и офлоксацину (n=1). При этом 1 случай возникновения НР в ответ на применение ципрофлоксацина, когда пациент скрыл информацию об анамнезе, что следует из описания в извещении, за МО не учитывался. Поэтому МО данного подвида было 9 (2,5%). В 11 СС (3,0%) ципрофлоксацин назначался кормящим грудью матерям для лечения послеродового эндометрита (n=5); при таких состояниях, как гематометра (n=2), лохиометра (n=3), а также инволютивных изменениях матки после родов (n=1).

Ципрофлоксацин – единственный ФХ, разрешённый к применению у детей при муковисцидозе. В исследовании было выявлено 32 случая использования

ципрофлоксацина у пациентов детского возраста. По результатам анализа извещений были получены следующие данные: не учитывались как МО 11 случаев, 8 случаев было отнесено к off-label назначениям, и 16 – к МО (4,4%). Среди исключённых из анализа, например, был случай преднамеренной передозировки, а именно одновременный приём 15 таблеток ципрофлоксацина по 750 мг с целью суицида. К off-label назначениям отнесено применение ципрофлоксацина при фебрильной нейтропении (n=1); перитоните (n=1); бактериальной пневмонии (n=1), учитывалось, что в СС имелаась информация о выявлении полирезистентных штаммах возбудителей, предшествующей неэффективной АБТ и репортер указывал самостоятельно о применении ципрофлоксацина «вне инструкции». Напротив, случаи назначения ципрофлоксацина при бактериальной пневмонии (n=2); воспалительных заболеваниях кишечника (n=2), аппендиците (n=1) и других неуточнённых инфекциях брюшной полости (n=2), пиелонефрите (n=2) и других неуточнённых инфекциях мочевыводящих путей (n=2); иерсиниозе (n=1), флегмоне (n=1), резаной раны (n=1); инфицированном вросшем ногте пальца (n=1) без явного наличия угрозы жизни были расценены как МО, при которых риски значительно превосходят потенциальную пользу. Также был обнаружен случай назначения ципрофлоксацина ребёнку с диагнозом «ОРВИ», который также был расценен как МО (n=1).

При анализе применения ципрофлоксацина с другими АБП были выявлены в 88 случаях комбинированной АБТ. 10 случаев, когда в извещении репортёром не были указаны необходимые детали, позволяющие однозначно оценить клиническую ситуацию (например, в некоторых извещениях были неполные сведения о диагнозе, а также отсутствовала конкретная информация о дате начала и дате отмены ЛП), были исключены из анализа. Далее был проведён анализ 78 оставшихся случаев. Случай комбинации ципрофлоксацина с азитромицином при свище мягких тканей (n=1, 0,3%) вследствие высокого риска удлинения интервала QT на ЭКГ и развития фатальных желудочковых аритмий отнесён к МО. Выявленные 22 случая комбинации ципрофлоксацина с АБП с антисинегнойной

активностью (цефтазидим, цефепим, цефоперазон+сульбактам, цефепим+сульбактам, амикацин, меропенем) проанализированы на предмет рациональности применения комбинированной АБТ. К нерациональным комбинациям $n=12$ (3,3%) были отнесены случаи сочетания ципрофлоксацина с амикацином для периоперационной антибиотикопрофилактики ($n=1$), инфекций брюшной полости ($n=1$) и острого панкреатита ($n=1$), в послеродовом периоде для АБТ послеродового эндометрита ($n=1$); с цефепимом для АБТ пиелонефрита ($n=1$); с цефтазидимом для АБТ пиелонефрита ($n=1$); с ингибиторзащищёнными бета-лактамами широкого спектра (ИЗБЛ) (цефоперазон+сульбактам, цефепим+сульбактам) для АБТ кишечных инфекций ($n=1$), пандактилита ($n=1$), пневмонии ($n=2$). Часть сообщений с МО ($n=2$) приходилась на назначение ципрофлоксацина при наличии только отдельных симптомов, в частности, гипертермия $n=1$ (с цефтазидимом), лихорадка и лейкоцитоз ($n=1$) (с амикацином).

Выявленные 66 случаев комбинации ципрофлоксацина с другими АБП (бета-лактамами: пенициллины (ампициллин), цефалоспорины (цефотаксим, цефтриаксон), ИЗБЛ (амоксциллин+клавуланат, амоксициллин+сульбактам, цефтриаксон+сульбактам); линкозамидами (линкомицин), нитроимидазолами (метронидазол, орнидазол), а также анти-MRSA антибиотиками (линезолид, ванкомицин) также проанализированы на предмет рациональности применения комбинированной АБТ. К нерациональным комбинациям, которые расцениваются как явно избыточные $n=14$ (3,9%), были отнесены все случаи сочетания ципрофлоксацина: с амоксициллин+клавуланатом и метронидазолом при неуточнённом воспалительном заболевании органов малого таза ($n=1$), с ванкомицином при тонзиллите ($n=1$) и пиелонефрите (без указания на энтерококковую инфекцию) ($n=1$), с метронидазолом при хроническом гастрите ($n=1$) / сероме ($n=1$) / гайморите ($n=1$), с цефотаксимом при пиелонефрите ($n=1$) / нетяжёлой пневмонии ($n=1$) / остром простатите ($n=1$), с цефтриаксоном при инфицированной диабетической стопе ($n=1$) / неосложнённой инфекции мочевыводящих путей ($n=1$) / нетяжёлой пневмонии ($n=1$) / пиелонефрите ($n=1$).

случаи нерациональных комбинаций ципрофлоксацина с другими АБП при сочетанных инфекциях: ОРВИ и обострении хронического бронхита (n=1). 2 случая комбинации ципрофлоксацина с другими АБП было при отсутствии показаний для АБТ, в частности, с цефтриаксоном при лихорадке (n=1) и инсульте (n=1).

Также были выявлены случаи недостаточных комбинаций, а именно отсутствие комбинации с метронидазолом при наличии показаний (n=19, 5,2%) (случаи эмпирической АБТ аппендицита (n=2), эмпиемы лёгких (n=2), острого гнойного отита (n=1), абсцесса брюшной стенки (n=1) / брюшной полости (n=1), флегмоны (n=3), перитонита (n=3), сальпингоофорита (n=3), а также 3 случая отсутствия комбинации метронидазола при операции со вскрытием просвета кишечника). Далее представлен случай комбинированной АБТ ципрофлоксацином в сочетании с ванкомицином у пациента 18 лет, назначенного с целью АБТ при обострении хронического тонзиллита. Ранее была эмпирически начата АБТ амоксициллин+клавулановой кислотой. Проводилась также десенсибилизирующая (хлоропирамин), дезинтоксикационная, жаропонижающая (парацетамол) терапия. Ввиду неэффективности проводимой АБТ была произведена её коррекция: отмена амоксициллин+клавулановой кислоты и назначение комбинации ципрофлоксацина и ванкомицина. После инфузии ципрофлоксацина у пациента наблюдалась локальная аллергическая реакция в виде гиперемии кожных покровов и кожного зуда. Важно отметить, что среди спектра потенциальных возбудителей инфекций верхних дыхательных путей отсутствуют резистентные грамположительные кокки; среди АБП 2 линии, применяемой при неэффективности первой линии, отсутствуют АБП со спектром, подобным ванкомицину. Также важно отметить, что у молодого пациента без сопутствующей коморбидной патологии дополнительных факторов риска MRSA нет; поэтому назначение ванкомицина в сочетании с ципрофлоксацином в данном случае явно избыточное.

Известно, что длительность АБТ ципрофлоксацином должна составлять не более 7 дней при инфекциях почек, мочевыводящих путей, органов брюшной полости, что указано в ИМП к ципрофлоксацину. Одним из принципов рациональной АБТ является переход через несколько дней в/в инфузии на прием ципрофлоксацина внутрь в связи с тем, что биодоступность таблетированных форм достигает 99-100%, а риски возникновения осложнений, обусловленные продолжительным применением внутривенных лекарственных форм, высокие. По данным исследования всего было выявлено 22 случая применения ципрофлоксацина внутривенно в течение 8 дней и более. В 0,6% СС (n=2) был выявлен выбор неправильной лекарственной формы при применении ципрофлоксацина, а именно длительного, в течение 10 дней в/в введения ципрофлоксацина при лечении в стационаре инфекций мочевыводящих путей (n=2). Случай длительного применения ципрофлоксацина в/в при инфекции брюшной полости не был причислен к МО ввиду отсутствия необходимых данных для оценки данного сообщения.

На МО дозирования, длительности лечения и выбора пути введения ципрофлоксацина пришлось 40,3% (n=146) от всех выявленных МО. Наибольшее количество МО данного типа – 71 случай было обусловлено недостаточно применяемой, чем рекомендовано в ИМП, разовой и/или суточной дозой (19,6%), что в 7 случаях было связано с однократным применением ципрофлоксацина. Далее показаны МО при в/в пути введения. Применение ципрофлоксацина при инфекциях тяжёлого течения, а также особо тяжёлых и представляющих угрозу жизни инфекциях (например, инфекции костей и суставов, перитонит, сепсис) должно быть в суточной дозе 1200 мг, разделённой в 3 приёма. Результаты исследования показали, что при лечении тяжелых инфекций МО были выявлены в 15 СС, в частности, инфекционного эндокардита (n=3), некротизирующей инфекции мягких тканей (n=1) ципрофлоксацин вводился в/в по 200 мг 2 раза в сутки; остеомиелита (n=3), инфекционного спондилита (n=1), менингита (n=1), фебрильной нейтропении (n=1) – по 400 мг 2 раза в сутки, перитонита (n=3)

суточная и разовая дозы также не соответствовали нужной; сепсиса (n=2) – по 600 мг каждые 12 часов и по 200 мг каждые 12 часов, что не соответствует фармакокинетическому профилю данного препарата.

Рекомендуемый режим применения ципрофлоксацина в суточной дозе 400 мг, разделённой на 2 приёма, существует только при АБТ острых неосложнённых инфекциях мочевыводящих путей, в то время как при инфекциях дыхательных путей, осложнённых инфекциях мочевыводящих путей, мужских половых органов и органов малого таза у женщин суточная доза ципрофлоксацина должна составлять 800 мг, разделенная в 2 приёма. Результаты исследования показали, что при лечении данных инфекций МО были выявлены в 54 СС, в частности, при инфекциях дыхательных путей (n=18): обострение бронхоэктатической болезни (n=1), обострение хронического бронхита (n=5), острый средний отит (n=1), пневмония (n=11) ципрофлоксацин вводился в/в по 200 мг 2 раза в сутки. Также было выявлено, что, например, при лечении пиелонефрита ципрофлоксацин вводился в/в по 200 мг 2 раза в сутки (n=9), причём в одном случае было указание на развитие карбункула. Аналогичный режим дозирования встречался также при инфекциях брюшной полости (n=13): абсцесс брюшной стенки (n=1) и полости (n=1), аппендицит (n=1), при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) (n=2), дивертикулит (n=3), панкреатит (n=2), холецистит (n=3); при инфекциях кожи и мягких тканей (n=7): инфекция диабетической стопы (n=1), рожа (n=2), флегмона (n=2), серома (n=1), ожоговая рана (n=1); при инфекциях органов малого таза и мужской половой системы (n=4): сальпингит/сальпингоофорит (n=2), метроэндометрит (n=1), эпидидимоорхит (n=1); при нежизнеугрожающих инфекциях костей и суставов (n=2): гнойный артрит/бурсит (n=2); при катетер-ассоциированных инфекциях кровотока (n=1). Далее показаны МО при пероральном применении ципрофлоксацина. Причём случаи, когда требовалась сразу инициация внутривенных форм введения, из анализа данного вида МО были исключены (n=18, описаны выше), таким образом, всего было проанализировано на предмет данного вида МО 78 случаев. Было показано, что в 2 случаях АБТ

бактериального бронхита ципрофлоксацин применялся в недостаточной, чем рекомендовано в ИМП, дозой (по 250 мг 2 раза в сутки и по 500 мг 1 раз в сутки).

Особое внимание представляют МО, связанные с применением антибиотиков, в т.ч. ФХ, в дозировках, превышающих рекомендуемую в ИМП (n=17). При этом при детальном анализе каждого случая учитывались локализация инфекции, степень тяжести, а также указание на данные микробиологических исследований. Так, к МО не были отнесены, например, следующие клинические ситуации: назначение ципрофлоксацина в/в по 400 мг 2 раза в сутки при цистите у пожилой коморбидной пациентки 77 лет. При отсутствии необходимых данных для анализа данного вида МО исключались СС, где отсутствовали нужные сведения. Например, назначение ципрофлоксацина внутрь по 250 мг 3 раза в сутки у молодой женщины с инфекцией мочевыводящих путей за МО не было учтено, поскольку уточнений в диагнозе в СС не было. Среди МО, связанных с применением ципрофлоксацина в дозировках, превышающих рекомендуемую в ИМП, при пероральном применении были выявлены следующие: внутрь по 1000 мг 1 раз в сутки (n=4) и по 500 мг 2 раза в сутки (n=4) у женщин репродуктивного возраста при остром цистите. В свою очередь при парентеральном применении были выявлены следующие МО: в/в по 600 мг 2 раза в сутки при холецистите (n=1) и неосложнённой инфекции кожи и мягких тканей (n=1); в/в по 400 мг 3 раза в сутки при бронхите (n=1), АБТ раневой инфекции (n=2), нетяжёлой пневмонии (n=2); в/в по 400 мг 2 раза в сутки при уретрите (n=1).

Известно, что ФХ относятся к АБП с концентрационно-зависимой активностью, $T_{1/2}$ ципрофлоксацина составляет 6-8 часов, что определяет предпочтительное его назначение 2 раза в сутки. Различные МО были связаны с нарушением кратности применения, предписанной ИМП (n=32, 8,2%): имелась информация о назначении ципрофлоксацина в/в по 600 мг 2 раза в сутки при сепсисе (n=1) и остеомиелите (n=4); внутрь по 1000 мг 2 раз в сутки при туберкулёзе (n=1); внутрь по 500 мг 2 раза в сутки при цистите у женщин репродуктивного возраста (n=4); внутрь по 500 мг 1 раз в сутки при гайморите (n=1)

и бронхите (n=1); в/в по 400 мг 3 раза в сутки при бронхите (n=1), нетяжёлой пневмонии (n=2), ране нижней конечности (n=2); в/в по 400 мг 2 раза в сутки при инфекционном спондилите (n=1), остеомиелите (n=3), перитоните (n=2), фебрильной нейтропении (n=1); в/в по 400 мг 1 раз в сутки при тонзиллите (n=1), воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) (n=1); внутрь по 250 мг 3 раза в сутки при пневмонии (n=1) и неосложнённой инфекции мочевыводящих путей (n=1); в/в по 200 мг 2 раза в сутки при сепсисе (n=1); в/в по 200 мг 1 раз в сутки при сальпингоофорите (n=1), катетер-ассоциированной инфекции (КАИК) (n=1), пиелонефрите (n=1).

В ИМП ципрофлоксацина для лекарственной формы – «раствор для инфузий» предусмотрено только в/в капельное введение. Указание на введение в носовые пазухи (1 СС) введение препарата расценивалось как МО. Кроме того, известно, что в некоторых случаях требуется сразу инициация внутривенных форм введения (например, когда снижена биодоступность в очаг инфекции, например, при абсцессах). К нерациональным были отнесены следующие (n=2): абсцесс брюшной полости (n=1), инфильтрат брюшной полости (n=1). Кроме того, было выявлено 23 случая применения ципрофлоксацина внутрь с целью периперационной антибиотикопрофилактики. Однако известно, что ципрофлоксацин с целью периперационной антибиотикопрофилактики должен применяться только внутривенно. Поэтому эти случаи нами также были отнесены к МО. Таким образом, было выявлено 26 МО данного подвида (7,2%).

Известно, что длительность АБТ инфекций при применении ципрофлоксацина в целом должна составлять от 7 до 14 дней при лечении основных инфекций (кроме гонореи, остеомиелита, фебрильной нейтропении, что указано в ИМП). Среди СС о НР, развившимся на фоне применения ципрофлоксацина, были выявлены случаи длительной внутривенной АБТ ципрофлоксацином при лечении в стационаре свища мягких тканей в течение 16 дней и обострения хронического панкреатита в течение 18 дней. Данные случаи к

МО отнесены не были ввиду отсутствия необходимых данных для оценки данного сообщения.

3.2.5. Виды медицинских ошибок при применении моксифлоксацина.

Наибольшая доля (86,9%, n=53) приходилась на МО 1-го вида (МО назначения), среди которых большая часть приходилась на МО, обусловленные применением моксифлоксацина при отсутствии показаний для АБТ (24,6%, n=15), наличием противопоказаний к применению моксифлоксацина (23,0%, n=14) и неверным выбором моксифлоксацина (16,4%, n=10) и его Виды и подвиды выявленных МО для моксифлоксацина представлены в таблице 17, а также в таблице 4 Приложения.

24,6% выявленных МО (n=15) были связаны с назначением моксифлоксацина в случаях, когда отсутствовали показания для АБТ, при этом 66,7% таких случаев приходилось на вирусные инфекции (n=10): вирусная пневмония (n=3), коронавирусная инфекция (n=5), острый бронхит/ларинготрахеобронхит (n=2). В 4 СС были указаны неинфекционные диагнозы: бронхиальная астма, застойная пневмония, ХОБЛ, дивертикулярная болезнь. К МО данного вида были отнесены также и назначение антибиотика при наличии только отдельных симптомов: лейкоцитоз (n=1).

Следующий вид МО был связан с неверным выбором моксифлоксацина при наличии в целом показаний к АБТ (n=10, 16,4%). Был проведён анализ показаний в ИМП для всех зарегистрированных ЛП моксифлоксацина разных производителей и выявлено 111 случаев, при которых моксифлоксацин назначался по незарегистрированным инфекционным показаниям (например, инфекционный эндокардит, муковисцидоз, острый средний отит, нозокомиальная пневмония). Также были изучены нормативные документы (утвержденные клинические рекомендации по соответствующим нозологиям [22, 24, 25], программа СКАТ в ред. 2018 г., информацию в СС (при наличии) о проведенных микробиологических исследованиях.

Таблица 17. Виды медицинских ошибок при применении моксифлоксацина.

Вид медицинской ошибки		Количество медицинских ошибок n=61	
		Ед.	%*
Ошибки 1-го вида: выбор моксифлоксацина	Отсутствие показаний для назначения АБТ	15	24,6
	Неверный выбор ФХ	10	16,4
	Наличие противопоказаний к применению ФХ	14	23,0
	Нерациональная комбинация ФХ с другими АБП	8	13,1
	Неверный выбор лекарственной формы	6	9,8
	<i>Всего 1-го вида</i>	53	86,9
Ошибки 2-го вида: Выбор дозировки, режима применения, длительности лечения, пути введения моксифлоксацина	Применение в дозе, превышающей рекомендуемую	6	9,8
	Применение в более низких дозах, чем рекомендовано	0	0
	Неверная кратность применения	2	3,3
	Длительность лечения больше рекомендованной	0	0
	Длительность лечения меньше рекомендованной	0	0
	Неверный путь введения	0	0
	<i>Всего 2-го вида</i>	8	13,1

*- доля от общего количества МО для моксифлоксацина

По результатам дополнительного анализа 102 случая были расценены как off-label назначения и только 9 (14,8%) – как МО. Назначение ЛП, для которых в качестве показания не зарегистрирован инфекционный эндокардит, в том числе моксифлоксацина, возможно, решение должно быть принято «Командой эндокардита» лечебного учреждения и оформлено в соответствии с локально утвержденными порядками [22]. Поэтому использование моксифлоксацина для АБТ ИЭ как МО не рассматривалось. Изучив клинические рекомендации по муковисцидозу [24], где указано, что моксифлоксацин входит в режимы АБТ только при поражении лёгких, вызванных нетуберкулёзными микобактериями,

ввиду отсутствия информации о данной патологии данные случаи назначения моксифлоксацина были отнесены к МО. При остром среднем отите согласно клиническим рекомендациям применение ФХ, в частности, моксифлоксацина, возможно только в виде капель местно в комплексной терапии в постперфоративной стадии [25], поэтому случаи негнойного среднего отита были отнесены к данному подвиду МО.

В исследовании был установлен 1 случай (1,6%) МО назначения моксифлоксацина в монотерапии без учета приема АБП за последние 90 дней при АБТ обострения хронического простатита. В данном случае месяц назад предшествовала АБТ ципрофлоксацином по поводу простатита, в дальнейшем при обострении хронического простатита был назначен моксифлоксацин. Данное лечение не оказало ожидаемого терапевтического эффекта, клиническое состояние пациента значительно ухудшилось, что привело к госпитализации.

Применение моксифлоксацина при наличии противопоказаний выявлено в 14 СС (23,0%). При этом в 2 СС (3,3%) имелась информация о предшествующей гиперчувствительности к ФХ: к моксифлоксацину (n=2) с другим ТН. В 4 СС моксифлоксацин назначался кормящим грудью матерям для лечения послеродового эндометрита.

В исследовании было выявлено 11 случаев использования моксифлоксацина у пациентов детского возраста. После тщательного изучения информации во всех этих СС, 2 случая были отнесены к off-label назначениям, а 8 – к МО (13,1%). К off-label назначениям отнесены: применение моксифлоксацина при муковисцидозе (n=2). Назначение моксифлоксацина детям при бронхиальной астме (n=1), туберкулёзе (n=7) без явного наличия угрозы жизни были расценены как МО, при которых риски значительно превосходят потенциальную пользу.

При анализе применения моксифлоксацина с другими АБП было выявлено 8 (13,1%) нерациональных комбинаций. К нерациональным были отнесены все выявленные случаи комбинации моксифлоксацина с антисинегмоными АБП (цефепим, цефоперазон+сульбактам, амикацин) при нетяжёлых инфекциях (n=3,

4,9%); комбинации моксифлоксацина с другими АБП при вирусных инфекциях: коронавирусная инфекция (n=1, 1,6%). В 3 случаях (4,9%) одновременное применение моксифлоксацина с другими АБП расценено как явно избыточное, например: с ванкомицином при неосложнённой инфекции мочевыводящих путей, с цефтриаксоном при остром среднем отите, с ампициллин+сульбактамом при сальпингоофорите – по одному случаю. Также была выявлена избыточная комбинация с метронидазолом при АБТ кишечного абсцесса (n=1, 1,6%).

В 9,8% СС (n=6) был выбор неправильной лекарственной формы при применении моксифлоксацина: 3 случая при назначении раствора моксифлоксацина для лечения кератоувеита и язвы роговицы (показано использование глазных капель), и 3 случая длительного, в течение 9-10 дней в/в введения моксифлоксацина при лечении в стационаре обострения ХОБЛ (n=2) и синусита (n=1) (рекомендовано через несколько дней в/в инфузии переходить на прием моксифлоксацина внутрь в связи с тем, что биодоступность таблетированных форм достигает 99-100%).

На МО дозирования, длительности лечения и выбора пути введения моксифлоксацина пришлось 13,1% (n=8) от всех выявленных МО. Наибольшее количество МО данного типа – 6 случаев (9,8%) было обусловлено превышением рекомендуемой в ИМП разовой и/или суточной дозы, что в 2 случаях (3,3%) было связано с большей кратностью введения.

В настоящее время моксифлоксацин, наряду с другими ФХ (офлоксацин, левофлоксацин), широко применяется при лечении туберкулеза. Во всех ИМП оговаривается длительность его применения по данному показанию не более 90 дней. Однако в утвержденных клинических рекомендациях «Туберкулез у взрослых», 2024 г. [23] указано, что длительность лечение лекарственно-чувствительного туберкулеза составляет не менее 6 месяцев, множественного лекарственно-устойчивого – не менее 9 месяцев и широко лекарственно-устойчивого – не менее 18 месяцев. При всех режимах по решению врачебной комиссии длительность лечения может быть увеличена. В связи с этим 36

выявленных случаев более длительного (от 91 до 634 дня) использования моксифлоксацина при туберкулезе были отнесены к off-label назначениям.

3.2.6. Виды медицинских ошибок при применении остальных антибактериальных препаратов группы фторхинолонов

В данном разделе рассматриваются МО при применении следующих представителей ФХ: спарфлоксацина, норфлоксацина, пефлоксацина и офлоксацина. Наибольшая доля (60,4%, n=32) приходилась на МО 2-го вида (ошибки режима дозирования и способа применения), среди которых преобладали МО, обусловленные нарушением режима дозирования (34,0%, n=18). Виды и подвиды выявленных МО для ципрофлоксацина представлены в таблице 18, а также в таблице 5 Приложения.

9,4% выявленных МО (n=5) были связаны с назначением данных АБП в случаях, когда отсутствовали показания для АБТ, при этом часть таких случаев приходилось на вирусные инфекции: вирусная пневмония (n=1). В 3 СС были указаны неинфекционные диагнозы: эндометриоз, хронический бронхит (без указания на обострение в извещении), выкидыш на ранних сроках беременности (без указания на инфицирование). К МО данного вида были отнесены и назначение антибиотика при наличии только отдельных симптомов: повышение температуры (n=1).

Следующий вид МО был связан с неверным выбором данных АБП при наличии в целом показаний к АБТ (n=8, 15,1%). Был выявлен случай применения норфлоксацина при ОРВИ в сочетании с бронхитом (1,9%). Также был установлен 1 случай (1,9%) МО назначения норфлоксацина в монотерапии без учета приема АБП за последние 90 дней при АБТ обострения хронического простатита. 2 случая назначения норфлоксацина в первой линии при цистите и 4 случая назначения офлоксацина при внебольничной пневмонии, были отнесены к МО (11,3%), несмотря на прямое указание в ИМП к норфлоксацину и офлоксацину на показания, при которых данные ФХ применяются только как ЛП первой линии и только как альтернативы.

Таблица 18. Виды медицинских ошибок при применении остальных фторхинолонов.

Вид медицинской ошибки		Количество медицинских ошибок n=53	
		Ед.	%*
Ошибки 1-го вида: выбор остальных фторхинолонов	Отсутствие показаний для назначения АБТ	5	9,4
	Неверный выбор ФХ	8	15,1
	Наличие противопоказаний к применению ФХ	3	5,7
	Нерациональная комбинация ФХ с другими АБП	4	7,5
	Неверный выбор лекарственной формы	1	1,9
	<i>Всего 1-го вида</i>	<i>21</i>	<i>39,6</i>
Ошибки 2-го вида: Выбор дозировки, режима применения, длительности лечения, пути введения остальных фторхинолонов	Применение в дозе, превышающей рекомендуемую	9	17,0
	Применение в более низких дозах, чем рекомендовано	9	17,0
	Неверная кратность применения	14	26,4
	Длительность лечения больше рекомендованной	0	0
	Длительность лечения меньше рекомендованной	0	0
	Неверный путь введения	0	0
	<i>Всего (2-го типа)</i>	<i>32</i>	<i>60,4</i>

*- доля от общего количества МО для остальных фторхинолонов

Применение данных ФХ при наличии противопоказания детский возраст выявлено в 3 СС (5,7%): 1 случай самолечения норфлоксацином и 2 случая терапии туберкулёза спарфлоксацином.

При анализе применения спарфлоксацина, норфлоксацина, пефлоксацина и офлоксацина с другими АБП было выявлено 4 (7,5%) нерациональных комбинаций. К нерациональным были отнесены все выявленные случаи комбинации с макролидами (n=2, 3,8%) из-за возможного потенцирования

удлинения интервала QT и развития тяжёлых желудочковых аритмий; с антисинегнойными АБП (цефепим) при нетяжёлых инфекциях (n=1, 1,9%). 1 случай (1,9%) одновременного применение офлоксацина с цефтриаксоном расценен как явно избыточная комбинация.

В 1,9% СС (n=1) был выявлен выбор неправильной лекарственной формы: длительное, в течение 5 дней в/в введения офлоксацина при лечении в стационаре пневмонии (рекомендовано через несколько дней в/в инфузии переходить на прием офлоксацина внутрь в связи с тем, что биодоступность таблетированных форм достигает 99-100%).

На МО дозирования, длительности лечения и выбора пути введения спарфлоксацина, норфлоксацина, пефлоксацина и офлоксацина пришлось 60,4% (n=32) от всех выявленных МО. Наибольшее количество МО данного вида приходилось на МО, связанные с режимом дозирования (n=18, 34,0%). 9 случаев (17,0%) было обусловлено превышением рекомендуемой в ИМП разовой и/или суточной дозы, что в 5 случаях (9,4%) было связано с большей кратностью введения.

В настоящее время спарфлоксацин, наряду с другими ФХ (моксифлоксацин, левофлоксацин), широко применяется при лечении туберкулеза. Во всех ИМП оговаривается длительность его применения по данному показанию не более 90 дней. Однако в утвержденных клинических рекомендациях «Туберкулез у взрослых», 2024 г. [2] указано, что длительность лечение лекарственно-чувствительного туберкулеза составляет не менее 6 месяцев, множественного лекарственно-устойчивого – не менее 9 месяцев и широко лекарственно-устойчивого – не менее 18 месяцев. При всех режимах по решению врачебной комиссии длительность лечения может быть увеличена. В связи с этим 8 выявленных случаев более длительного (от 91 до 634 дня) использования спарфлоксацина при туберкулезе были отнесены к off-label назначениям.

ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка НР по субъектам позволяет оценивать безопасность фармакотерапии в реальной клинической практике в масштабе страны. НР при применении ФХ были зарегистрированы на большей части территории РФ. Основные регионы-лидеры по числу репортируемых СС с НР, в том числе СС с МО: Москва, Алтайский край, Амурская область, Свердловская область, Воронежская область, Астраханская область, Красноярский край, Оренбургская область, Забайкальский край, Республика Саха (Якутия), Ставропольский край, Иркутская область. Данные регионы являются в течение многих лет лидерами по количеству репортируемых СС, в том числе СС с МО, что свидетельствует о хорошей организации в них службы фармаконадзора.

Репортированные НР, ассоциированные с применением ФХ, в большинстве случаев были на стационарном этапе оказания медицинской помощи, что составило 83,5%. Меньшая доля СС о развитии НР на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи (13,0%), с нашей точки зрения, обусловлена тем, что врачи поликлинического звена реже врачей стационаров информируют регуляторные органы фармаконадзора об осложнениях лекарственной терапии. Выявленные СС о развитии НР при самолечении (2,9%) свидетельствуют об опасности применения ФХ вне назначения и контроля врача. Важно отметить, что МО на разных этапах оказания медицинской помощи совершались с одинаковой частотой (34,1%; 35,4% и 32,7% на амбулаторном и стационарном этапах, а также самолечении соответственно).

Женский пол преобладал в СС о НР при применении всех представителей ФХ, причем большая доля женщин была выявлена при применении ципрофлоксацина (65,9%), а для левофлоксацина, моксифлоксацина и остальных ФХ составляла 53,6%; 51,7% и 57,8% соответственно. Это позволяет говорить о том, что женский пол является предиктором как развития НР при применении ФХ, так и совершения МО.

В 0,4% от всех СС с серьёзными НР было отмечено развитие летального исхода при применении ФХ.

Больше всего СС о НР при применении ФХ приходилось на молодой возраст; затем – на средний и пожилой. Также в 7,7% СС ФХ назначались пациентам старше 75 лет. Следует отметить, что в 75 случаях (4,0%) НР развились при назначении ФХ детям, при этом показания для данной группы АБП в педиатрической популяции имеются в ИМП только ципрофлоксацина.

Общее количество НР составило 2791 (950 СС группы левофлоксацина содержало 1367 НР, в 633 СС группы ципрофлоксацина – 973 НР, в 205 СС группы моксифлоксацина – 316 НР и в 102 СС группы «остальные» ФХ – 135). Количество проанализированных НР было больше, чем СС, поскольку в одном извещении могла содержаться информация о развитии сразу нескольких НР.

Все НР отнесены к 21 системно-органному классу в соответствии с классификацией MedDRA, а 84,1% пришлось на долю 7 SOC: нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки (n=1235, 44,3%), желудочно-кишечные нарушения (n=341, 12,2%), общие нарушения и реакции в месте введения (n=279, 10,0%), нарушения со стороны лабораторных и инструментальных данных (n=168, 6,0%), нарушения со стороны дыхательной системы (n=106, 3,9%), нарушения со стороны нервной системы (n=106, 3,9%) и нарушения со стороны иммунной системы (n=99, 3,6%). Для отдельных ФХ вышеописанные классы НР преобладали в разной степени; стоит отметить более высокую долю репортируемых нарушений со стороны нервной системы для моксифлоксацина и «остальных» ФХ и небольшое количество случаев лабораторных и инструментальных отклонений для ципрофлоксацина.

Остановимся на наиболее значимых с клинической точки зрения СС о возникновении НР при применении ФХ.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки. На НР данной группы приходилось наибольшее количество СС как для всей группы противомикробных ЛП класса ФТ в целом, так и для каждого представителя ФХ

по отдельности. Чаще всего сообщалось о возникновении у пациентов таких НР, как крапивница, зуд, эритема, ангиоотёк, сыпь. Примечательно, что СС о возникновении зуда были зарегистрированы для всех исследуемых ФХ, за исключением моксифлоксацина. Однако по данным литературы кожные проявления, связанные с применением ФХ, встречаются редко, но они могут включать широкий спектр клинических проявлений, начиная от легкой эритемы на участках, подвергающихся воздействию солнечных лучей, до различных пигментаций кожи, пурпуры или буллезных высыпаний [78]. В частности, описаны случаи фототоксичности, ассоциированной с применением ФХ [78]. СС о фторхинолон-индуцированной фототоксичности также поступают в отечественную базу данных (за период с 2008 по 2018 г. на ципрофлоксацин были выявлены 4 СС о развитии фотодерматита) [30]. По данным исследования о развитии реакции фоточувствительности сообщалось в 1 СС на левофлоксацин и 5 сообщениях на спарфлоксацин, что согласуется с вышеприведёнными литературными данными.

Желудочно-кишечные нарушения. В группу данных НР вошли следующие: диарея, тошнота и рвота, а также боли в животе. Также репортёрами сообщалось о развитии жизнеугрожающего осложнения со стороны органов ЖКТ – псевдомембранозного колита. Примечательно, что о развитии псевдомембранозного колита при применении ципрофлоксацина репортёрами сообщалось реже, чем при применении других изучаемых ФХ.

Общие нарушения и реакции в месте введения. Из всех СС при применении ФХ, вошедших в исследование, среди НР, относящихся к данному системно-органному классу, были выделены следующие НР: эритема или зуд или боль в месте введения, астения. Также репортёрами сообщалось о случаях неэффективности при применении ФХ, причём о развитии неэффективности при применении моксифлоксацина репортёрами сообщалось чаще, чем при применении левофлоксацина и ципрофлоксацина. Среди остальных ФХ было зарегистрировано 1 СС на неэффективность при применении норфлоксацина.

Нарушения со стороны лабораторных и инструментальных данных. Чаще всего репортёрами сообщалось о возникновении у пациентов таких НР, удлинение интервала QT на ЭКГ, а также повышение уровня печёночных ферментов: трансаминаз в целом (АЛТ и АСТ) и по отдельности. Примечательно, что СС об удлинение интервала QT на ЭКГ были зарегистрированы для всех исследуемых ФХ, за исключением ципрофлоксацина. Важно отметить, что по данным литературы женщины подвержены данным НР в большей степени, чем мужчины [64,133], в свою очередь частота удлинения интервала QTс среди детской популяции была выше, чем у взрослых [77].

Особого внимания заслуживает обсуждение вопроса о гепатотоксичности при применении ФХ. Примечательно, но доля НР, ассоциированных с повышением уровня печёночных ферментов: трансаминаз в целом (АЛТ и АСТ) и по отдельности среди других НР в рамках данного SOC, выше, чем для остальных.

Нарушения со стороны нервной системы. По данным нашего исследования чаще всего сообщалось о возникновении у пациентов таких НР, как головокружение, головная боль, потеря сознания, причём СС о развитии синкопе отсутствовали при применении моксифлоксацина.

Менее распространёнными НР при применении ФХ являются дисгликемия, аневризма аорты и расслоение аорты, офтальмологическая токсичность. По данным исследования СС о развитии дисгликемии, аневризме/расслоении аорты, отслоении сетчатки, а также комплекса НР, которые могли бы указывать на синдром «инвалидизации, ассоциирующей с применением ФХ», выявлено не было, что, вероятно, связано с низкой осведомлённостью специалистов практического здравоохранения с данным аспектом безопасности при применении ФХ.

В большинстве возрастных групп доля СС с выявленными МО при применении ФХ была пропорциональна количеству поступивших СС, однако в группе детского возраста, а также для долгожителей, доля СС с МО была выше: у детей для ципрофлоксацина в 1,3 раза, для левофлоксацина в 2 раза, для

моксифлоксацина – в 2,4 раза, для остальных ФХ – в 3,3 раза; для долгожителей – для левофлоксацина в 2 раза, для моксифлоксацина – в 3 раза. Более частые МО при назначении и дозировании ЛП у детей и пациентов старших возрастных групп согласуются с литературными данными [92,62], кроме того, следует учитывать, что в РФ применение ФХ у детей противопоказано (кроме ципрофлоксацина).

Проведенный анализ литературных источников показал, что во многих странах мира, включая РФ, сохраняется практика назначения АБП при отсутствии документированных или предполагаемых очагов бактериальной инфекции и при вирусных инфекциях [41,33,55,75,112]. Назначение ФХ при вирусных инфекциях отмечалось также и в данном исследовании: 76,0% и 66,7% для респираторных ФХ (левофлоксацина и моксифлоксацина соответственно), в меньшей степени для ципрофлоксацина и остальных ФХ (12,3%, и 20% соответственно) (доля рассчитывалась от СС с МО, когда отсутствовали показания для проведения АБТ, отдельно для каждого ФХ / группы). Пандемия COVID-19 в определенной степени усугубила эту проблему. Современный подход терапии инфекций COVID-19 считает неоправданным назначение АБП рутинно всем пациентам, их следует назначать только пациентам с убедительными признаками бактериальной инфекции [6]. Назначение ФХ при верифицированной инфекции COVID-19 было выявлено в большей степени для респираторных ФХ (37,2% и 33,3% для левофлоксацина и моксифлоксацина соответственно) (доля рассчитывалась от СС с МО, когда отсутствовали показания для проведения АБТ, отдельно для каждого ФХ / группы). Случаев назначения ФХ из группы «остальные» при верифицированной инфекции COVID-19 в данном исследовании выявлено не было.

В рамках настоящего исследования было показано, что практика применения АБП при отсутствии документированного наличия инфекционного процесса не уменьшает, а в ряде случаев даже увеличивает риск развития НР, что приводит к неблагоприятному соотношению польза/риск: у 104 пациентов, которым был назначен левофлоксацин, НР отнесены репортерами к серьезным, в том числе в 1

случае произошла остановка сердца с летальным исходом; в 11 случаях развились анафилактические реакции, в 2-х – анафилактический шок, которые представляли угрозу для жизни; в 15 – ангиоотёк/отек Квинке, 2-х – удлинение интервала QT с аритмией, потребовавшие госпитализации.

Известно, что в эру доказательной медицины современные ЛП, к которым относятся и ФХ, изучаются, регистрируются и назначаются в соответствии с показаниями к применению согласно утвержденным ИМП, т.к. именно такой подход в максимальной степени обеспечивает эффективность и безопасность медикаментозного лечения. В исследовании встречались МО выбора ФХ, когда предпочтение следует отдавать другим представителям ФХ (например, назначение левофлоксацина для АБТ инфекций костей и суставов, когда следует выбрать цiproфлоксацин или моксифлоксацин, назначение цiproфлоксацина для терапии туберкулёза, когда следует выбрать левофлоксацин, моксифлоксацин или спарфлоксацин, назначение моксифлоксацина при инфицировании нетуберкулёзными микобактериями, назначение моксифлоксацина в ряде случаев для терапии муковисцидоза), когда следует выбирать ФХ в другой лекарственной форме для местного применения (например, назначение моксифлоксацина при остром среднем отите внутривенно вместо местного пути введения), а также когда предпочтение следует отдавать другим классам АБП (например, назначение цiproфлоксацина при роже).

В настоящее время стартовая эмпирическая АБТ является рациональной, когда не только охвачен максимальный возможный спектр предполагаемых возбудителей с учётом локализации инфекции и учтён спектр природной активности антибиотиков в отношении предполагаемых возбудителей, но и учтён их риск резистентности. Одним из значимых факторов такого риска является применение АБП по любому поводу в течение предшествующих 3 месяцев. Без учёта риска инфицирования резистентными возбудителями левофлоксацин назначался при инфекциях нижних дыхательных путей (внебольничная пневмония, обострение ХОБЛ), инфекциях мочевыводящих путей (пиелонефрит), а также

инфекциях кожи и мягких тканей (флегмона); ципрофлоксацин – при менингите, остеомиелите, пневмонии; моксифлоксацин – при АБТ обострения хронического простатита, что привело к ухудшению состояния пациента и к госпитализации.

Важным принципом адекватной эмпирической АБТ является также оценка сопутствующего коллатерального ущерба, чтобы выбранный режим минимально влиял на селекцию резистентных бактерий. Этот подход, в частности, делит все применяемые при инфекциях АБП на применяемые в первую линию и альтернативу. В ИМП чётко прописаны показания к применению ФХ. По результатам исследования случаи использования левофлоксацина и ципрофлоксацина как первой линии АБП были причислены к МО при АБТ инфекций верхних (синусит) и нижних (обострение хронического бронхита) дыхательных путей, а также неосложнённых инфекциях мочевыводящих путей (цистит).

Применение ФХ при наличии противопоказаний наблюдалось при предшествующей гиперчувствительности к ФХ в 2,1%, 2,5% и 3,3% для левофлоксацина, ципрофлоксацина и моксифлоксацина соответственно. Стоит отметить, что случаев назначения остальных ФХ при гиперчувствительности к ФХ в анамнезе выявлено не было. Также были выявлены случаи назначения ФХ кормящим грудью матерям для лечения послеродовых инфекций: в 0,6%, 3,0%, 6,6% и 1,9% для левофлоксацина, ципрофлоксацина, моксифлоксацина и остальных ФХ соответственно. Среди применения ФХ при наличии противопоказаний особое место занимает их применение в педиатрии. ФХ противопоказаны для применения до 18 лет из-за риска нежелательного влияния на хрящевую ткань в опорных суставах с развитием в последующем артропатии и задержки роста (установлено в токсикологических исследованиях на неполовозрелых особях некоторых видов животных) [73]. В настоящее время большинство клинических данных, включающие систематические обзоры, свидетельствуют об отсутствии у ФХ значимого влияния на скелетно-мышечную систему у пациентов педиатрической популяции: редко развиваются артралгии,

припухлость в области суставов, нарушение походки, которые носят обратимый характер, самостоятельно проходят после отмены препарата; случаев разрушения хряща, разрыва сухожилий у детей не зарегистрировано [98,71,34]. Во многих странах ФХ разрешено использовать при жизнеугрожающих инфекциях у детей в случае отсутствия более безопасной альтернативы, а также в зависимости от страны по определенным показаниям [94,121]. В России разрешено применение ципрофлоксацина у пациентов детского возраста с 5 лет при муковисцидозе, а также для лечения и профилактики легочной формы сибирской язвы. В клинических рекомендациях «Туберкулез у детей», 2022г. левофлоксацин и моксифлоксацин рассматриваются как препараты резерва при лекарственно устойчивых формах туберкулеза [26]. Отметим, что при назначении ФХ детям следует учитывать, что их безопасность в этой возрастной группе ещё недостаточно изучена в связи со значительно более редким использованием и ограничениями для проведения педиатрических клинических исследований.

Требуют обсуждения также МО, связанные с применением нерациональных комбинаций ФХ. Установлено, что доказательных данных о преимуществе комбинированной АБТ при большинстве инфекционных процессов не получено [2,122,126], в связи с чем рутинное использование такого режима является необоснованным. При комбинации АБП следует учитывать и их синергизм в отношении НР. Основную часть среди данного подвида МО занимали комбинации ФХ с макролидами. Обращают внимание также явно избыточные и ненужные комбинации ФХ при отсутствии на то необходимых показаний. Введение антибиотиков следует осуществлять в соответствии с ИМП. В частности, в нашем исследовании были выявлены случаи неверного выбора лекарственной формы.

Высокий удельный вес по данным исследования составили МО, связанные с выбором режима дозирования, длительности лечения и выбора пути введения. Из данного вида МО значимыми были МО, связанные с кратностью применения. С учетом концентрационно-зависимой активности ФХ предпочтительно их назначение для левофлоксацина 1 раз в сутки, реже 2 раза в сутки, для

моксифлоксацина – 1 раз в сутки, а для ципрофлоксацина 2 раза в сутки, реже 3 раза в сутки. Также в исследовании показаны МО, связанные с выбором режима дозирования, а именно применение ФХ в недостаточных дозировках или в более высоких дозах, чем рекомендовано в их ИМП.

Основные пути введения АБП – внутривенный, внутримышечный, пероральный, для некоторых антибиотиков – ингаляционный, а также местное введения для лекарственной формы «глазные капли» [39]. Другие пути введения (интраартериальный, эндолимфатический, внутрибрюшной, в рану) не имеют доказанных преимуществ по сравнению с традиционными, не изучены на безопасность и не разрешены к применению. В рамках проведенного исследования были выявлены случаи применения ФХ в/м, п/к, местно.

Исследование имеет ограничение в части выявления МО, связанных с длительностью применения. Важно отметить, что развитие НР в большинстве случаев приводит к отмене подозреваемого препарата, поэтому оценить нарушения длительности лечения, используя метод СС, как правило, не представляется возможным.

ВЫВОДЫ

Результаты проведенного ретроспективного фармакоэпидемиологического анализа СС о НР, возникших при применении всех зарегистрированных в РФ антибиотиков класса фторхинолонов по данным подсистемы «Фармаконадзор 2.0» АИС Росздравнадзора за период с 01.04.2019 по 28.02.2023 г. показали, что:

1. Спонтанные сообщения о нежелательных реакциях при применении фторхинолонов поступили из 64 субъектов РФ. В 57,7% сообщений указывался женский пол, в 40,8% - молодой возраст, в 7,7% - возраст пациентов старше 75 лет, в 75 случаях (4%) фторхинолоны назначались детям до 18 лет. В 75,5% сообщениях содержалась информация о серьезных нежелательных реакциях. На стационарном этапе оказания медицинской помощи развились 83,5% осложнений, в 2,9% случаев выявлено самолечение.
2. Абсолютное большинство (84,1%) НР фторхинолонов относились к 7 системно-органным классам MedDRA: нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки (44,3%), желудочно-кишечные нарушения (12,2%), общие нарушения и реакции в месте введения (10,0%), лабораторные и инструментальные данные (6,0%), нарушения со стороны дыхательной, нервной и иммунной систем (4,1%, 3,9% и 3,6% соответственно).
3. При применении фторхинолонов возможно развитие серьезных клинически значимых нежелательных реакций. Установлено 5 случаев летальных исходов, обусловленных развитием следующих нежелательных реакций: острая печеночная недостаточность, удлинение интервала QT с нарушением ритма, псевдомембранозный колит, анафилактический шок, неэффективность терапии. Об угрозе жизни сообщалось в 103 извещениях, в том числе во всех случаях (n=6) развития синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза, а также суицидальных попыток

(n=2) при возникновении психических расстройств на фоне приема фторхинолонов.

4. Проведенный анализ выявил значительную долю сообщений (35,2%), информация в которых свидетельствовала о наличии ошибок при выборе и назначении фторхинолонов, с максимальными значениями для ципрофлоксацина (43,9%) и минимальными для моксифлоксацина (23,9%). При этом низкая самодиагностика ошибок репортерами (в 0,4% спонтанных сообщениях) указывает на системный характер проблемы и недостаточную осведомленность врачей.
5. В структуре медицинских ошибок при применении левофлоксацина, ципрофлоксацина и моксифлоксацина преобладали ошибки выбора: (83,1%, 59,7%, 86,9% соответственно), а при применении норфлоксацина, офлоксацина, пефлоксацина и спарфлоксацина – ошибки режима дозирования (60,4% в целом). Наиболее распространёнными видами ошибок выбора фторхинолонов были избыточное их применение при отсутствии показаний к антибактериальной терапии (27,5%), неправильный выбор антибиотика (16,7%), а также нерациональные комбинации с другими антибактериальными препаратами (13,7%); а среди ошибок режима дозирования – применение в дозах, превышающих или более низких, чем рекомендуемые (6,4% и 10,5% соответственно), а также неверная кратность применения (8,2%).
6. Предикторами развития нежелательных реакций и совершения медицинских ошибок при применении фторхинолонов следует рассматривать женский пол пациентов, детский и старческий возраст, включая долгожителей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Важной задачей рационального использования ФХ является разработка комплекса мер по повышению общего уровня знаний врачей практического здравоохранения, особенно амбулаторного звена, о полном спектре НР, ассоциируемых сегодня с этой группой. Врачам на ранних этапах необходимо выявлять не только частые и хорошо известные побочные эффекты фторхинолонов, но и более редкие, малоизученные, такие как периферическая нейропатия, дисгликемия, аневризма аорты/расслоение аорты, отслоение сетчатки, и своевременно направлять информацию о них в Росздравнадзор.
2. Для минимизации рисков фармакотерапии у пациентов педиатрического и геронтологического профиля необходимо применять дифференцированный подход к применению фторхинолонов, основанный на углублённой оценке соотношения «польза–риск» и более тщательном мониторинге нежелательных реакций. При назначении фторхинолонов детям, особенно «вне инструкции» («off label»), надо учитывать ограниченность доказательной базы по безопасности в этой возрастной группе. Решение о выборе фторхинолонов в этих случаях следует принимать коллегиально с обязательным обоснованием и документированием в истории болезни/медицинской карте.
3. Для профилактики ошибок при назначении фторхинолонов необходимо:
 - исключить их применение при неосложнённых вирусных инфекциях;
 - строго соблюдать утвержденные инструкцией режимы дозирования и продолжительность терапии;
 - оценивать риск неблагоприятных лекарственных взаимодействий при комбинации с другими антибиотиками;
 - тщательно собирать лекарственный анамнез для прогнозирования перекрестной аллергии и рисков инфицирования резистентными штаммами возбудителя.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В работе продемонстрирована ценность метода СС для изучения и мониторинга НР, а также выявления МО, совершаемых при применении ФХ в реальной клинической практике. В целом полученные данные о структуре НР ФХ не отличались от известного профиля безопасности для отдельных представителей этой группы, однако обращало на себя внимание отсутствие СС о серьезных НР, ассоциируемых сегодня с ФХ, таких как периферическая нейропатия, дисгликемия, аневризма аорты/расслоение аорты, отслоение сетчатки. В перспективе необходима разработка образовательных программ по повышению знаний врачей о полном профиле НР ФХ.

Использование современных международных классификаций: SOC MedDRA для НР, PCNE в модификации для МО, перспективно в отношении возможности сравнения результатов различных исследований, проводимых, в том числе, на основе анализа баз СС о НР.

Для разработки эффективных и безопасных подходов применения АБП оценку и мониторинг МО при их применении необходимо проводить постоянно. Результаты таких исследований позволят уменьшить случаи МО, допускаемых в медицинской практике, снизить риски распространения антибиотикорезистентных штаммов возбудителей. Дальнейшего изучения требуют клинические аспекты применения фторхинолонов в педиатрической популяции, прежде всего вопросы безопасности и особенности дозирования.

Таким образом, изучение структуры НР и МО при применении ФХ позволяет разрабатывать меры, направленные на минимизацию рисков, связанных с неверным использованием АБП, что в итоге улучшает качество оказания медицинской помощи.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБП – антибактериальный препарат

АБТ – антибактериальная терапия

АИС – автоматизированная информационная система

АШ – анафилактический шок

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит)

ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ГРЛС – Государственный реестр лекарственных средств

ЕАЭС – Евразийский Экономический Союз

ЕМА – European Medicines Agency - Европейское Агентство по лекарственным средствам

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИМП – инструкция по применению лекарственного препарата

КР – клинические рекомендации МЗ РФ

ЛП – лекарственный препарат

ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение

МНН – международное непатентованное наименование

МО – медицинская ошибка при применении лекарственного препарата

НР – нежелательная реакция

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ППЛП – проблемы, связанные с применением лекарственных препаратов

СКАТ – Стратегия Контроля Антимикробной Терапии

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СС – спонтанное сообщение

ССД – синдром Стивенса-Джонсона

ТЭН – токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)

ФХ – фторхинолоны

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких

ЦНС – центральная нервная система

FDA – U.S. Food And Drug Administration – Агентство по контролю лекарственных средств и продуктов питания США

GVP – Good Pharmacovigilance Practices – надлежащая практика фармаконадзора

NMDA – N-метил-D-аспартат

MedDRA – Medical Dictionary Regulatory Activities (Международный медицинский регуляторный словарь в сфере обращения лекарственных препаратов

PCNE – Pharmaceutical Care Network Europe (Классификация для проблем, связанных с ЛП)

SOC – System Organ Class (системно-органный класс)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арутюнова А.Б., Крылов И.А. Фармакотерапевтические аспекты внебольничной пневмонии у пациентов пожилого возраста //Евразийский союз ученых. – 2020. – №. 8-1 (77). – С. 33-40.
2. Белобородова В.Б. и др. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации // В.Б. Белобородова [и др.] – М.: Перо. – 2018.
3. Бонцевич Р.А., Адонина А.В. Анализ типовых ошибок антибактериальной терапии нозокомиальных инфекций в хирургическом стационаре // Актуальные вопросы лекарственного обеспечения и контроль качества препаратов. – 2021. – С. 102-104.
4. Брико Н. И. и др. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства. – 2018.
5. Верлан Н.В. и др. Анализ данных о нежелательных реакциях при самолечении антибиотиками и проблемах функционирования системы фармаконадзора //Безопасность и риск фармакотерапии. – 2022. – Т. 10. – №. 3. – С. 240-250.
6. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 18 (26.10.2023). [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/BMP_COVID-19_V18.pdf.
7. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>.
8. Демидова О. А., Ших Е. В., и др. Клинико-фармакологические аспекты безопасности применения лекарственных средств, вызывающих удлинение интервала QT // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2017. – Т. 5. – №. 3. – С. 117-125.

9. Демченкова Е. Ю. и др. Актуальные вопросы выявления и мониторинга нежелательных реакций при применении цефалоспориновых антибиотиков //Безопасность и риск фармакотерапии. – 2021. – Т. 9. – №. 1. – С. 34-42.
10. Евразийские рекомендации «Антибиотики в амбулаторной практике 2016». [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://antimicrob.net/2342352-10-14>.
11. Журавлева М. В. и др. Актуальные вопросы безопасности лекарственных средств, возможности совершенствования системы фармаконадзора //Безопасность и риск фармакотерапии. – 2019. – Т. 7. – №. 3. – С. 109-119.
12. Журавлева М. В. и др. Совершенствование системы фармаконадзора в медицинских организациях как возможность повышения качества фармакотерапии //Безопасность и риск фармакотерапии. – 2025. – Т. 13. – №. 1. – С. 94-107.
13. Зырянов С. К., Затолочина К. Э., Асецкая И. Л. Левофлоксацин: анализ информации об осложнениях фармакотерапии отечественной базы данных спонтанных сообщений //Антибиотики и химиотерапия. – 2018. – Т. 63. – №. 5-6. – С. 46-51.
14. Зырянов С. К., Затолочина К. Э., Казаков А. С. Актуальные вопросы обеспечения безопасности пациентов: роль фармаконадзора //Общественное здоровье. – 2022. – Т. 2. – №. 3. – С. 25-34.
15. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата левофлоксацин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/2024/04/18/1503748/ae377281-6a15-4752-ad95-0a633fb21a84.pdf>.
16. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата левофлоксацин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой." Производитель ООО "ФармКонцепт", Россия. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/2022/09/27/1485751/5903e68c-30d7-4e94-bdf3-a3112c709892.pdf>.

17. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ципрофлоксацин, раствор для инфузий." Производитель ООО «ИСТ-ФАРМ», Россия.
18. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ципрофлоксацин, раствор для инфузий," ed: Производитель Д-р Редди's Лаборатории Лтд., Индия, Дата последнего обновления: 19.08.2019.
19. Клабукова Д. Л. и др. Анализ летальных случаев при применении цефтриаксона по данным национальной базы спонтанных сообщений //Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2023. – Т. 25. – №. 2. – С. 159-164.
20. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. Рубрикатор. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://cr.minzdrav.gov.ru/clin-rec>.
21. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. Воспалительные болезни женских тазовых органов, 2024. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/643_2.
22. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств, 2021. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/54_2.
23. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. Туберкулёз у взрослых, 2024. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/16_3.
24. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. Кистозный фиброз (муковисцидоз), 2021. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/372_2.
25. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. Отит средний острый, 2024. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/314_3.

26. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. Туберкулёз у детей, 2024. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/507_3.
27. Кузьмина А. В. и др. Медицинские ошибки при применении бета-лактамов антибиотиков: анализ российской базы спонтанных сообщений // Антибиотики и химиотерапия. – 2019. – Т. 64. – №. 11-12. – С. 48-53.
28. Кузьмина А. В. и др. Классовые эффекты фторхинолонов: дисгликемия и психические нарушения // Лечащий врач. – 2018. – №. 10. – С. 87.
29. Методические рекомендации Российской общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Общественной организации «Российский Сепсис Форум», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов» Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами» (обновление 2024 года) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22. – № 2. – С. 149-189.
30. Молчан Н. В. и др. Фторхинолоновые антибиотики: безопасность применения на примере ципрофлоксацина // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2019. – Т. 7. – №. 2. – С. 72-83.
31. Мурашко М. А. и др. Роль и практика фармаконадзора в российском здравоохранении // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2014. – №. 3. – С. 182-190.
32. Навасардян А. Р., Марцевич С. Ю., Габай П. Г. Назначение лекарственных препаратов не в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению (off-label), клинические рекомендации, стандарты оказания медицинской помощи и правовое регулирование в Российской Федерации. Часть 2 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. – Т. 17. – №. 2. – С. 286-293.

33. Пономарева Ю. В. и др. Рациональная антибактериальная терапия острых респираторных инфекций у детей в амбулаторной практике //Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2020. – №. 4 (76). – С. 3-8.
34. Постников С. С. и др. Фторхинолоны в педиатрии: акцент на артротоксичность //Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского. – 2020. – Т. 99. – №. 4. – С. 172-176.
35. Постников С.С. и др. Хондротоксичны ли фторхинолоны у детей?(20 летний опыт применения) //Безопасность и риск фармакотерапии. – 2015. – №. 2 (7). – С. 40-47.
36. Правила надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС» (в ред. решения ЕАЭК от 19.05.2022 №81).
37. Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора» (утратил силу с 01.03.2025).
38. Приказ Росздравнадзора от 17.06.2024 № 3518 «Об утверждении Порядка фармаконадзора лекарственных препаратов для медицинского применения» (вступил в силу с 01.03.2025).
39. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антибактериальной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи, Москва, 2018. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://antimicrob.net/5232-2-2-2>.
40. Рачина С.А. и др. Практика лечения острых респираторных инфекций у детей в амбулаторно-поликлинических учреждениях РФ: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования // Клиническая фармакология и терапия. – 2016. – Т. 25. – №. 2. – С. 20-27.
41. Сидоренко С. В. и др. Фармакоэпидемиологическое исследование использования антибактериальных средств в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга // Антибиотики и химиотерапия. – 2017. – Т. 62. – №. 7-8. – С. 17-23.

42. Синопальников А. И. Моксифлоксацин: фокус на профиль безопасности //Медицинский совет. – 2013. – №. 11. – С. 82-87.
43. Скрябина А. А. и др. Нежелательные реакции, возникающие на фоне терапии макролидами: анализ спонтанных сообщений по данным подсистемы «Фармаконадзор» //Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2023. – Т. 25. – №. 1. – С. 34-40.
44. Спичак Т.В. Лечение внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях: учимся на ошибках //Медицинский совет. – 2019. – №. 11. – С. 172-178.
45. Таубэ А. А., Романов, Б. К., Шубникова, Е. В., Аляутдин, Р. Н., Журавлева, М. В., Демидова, О. А., Демченкова, Е. Ю. Аспекты безопасного применения антибактериальных препаратов при внебольничной пневмонии: значение межлекарственных взаимодействий //Антибиотики и химиотерапия. – 2022. – Т. 67. – №. 3-4. – С. 46-52.
46. Ушкалова Е. А., Зырянов С. К. Левофлоксацин: соотношение «польза-риск» //Фарматека. – 2017. – №. S2. – С. 36-42.
47. Ушкалова Е. А., Зырянов С. К. Ограничения на применение фторхинолонов при неосложненных инфекциях и проблемы безопасности //Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – Т. 19. – №. 3. – С. 208-212.
48. Ушкалова Е. А., Зырянов С. К. Эффективность фторхинолонов при остром синусите, обострении хронического бронхита и неосложненных инфекциях мочевыводящих путей //Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – Т. 19. – №. 1. – С. 25-30.
49. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», ст. 64, п. 3.
50. Фоминых С.Г. Рейтинг врачебных заблуждений при назначении антимикробных средств: ретроспективный анализ экспертной работы врача-клинического фармаколога //Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – Т. 19. – №. 1. – С. 73-79.

51. Шукиль Л. В. и др. Рациональная организация сбора информации о нежелательных реакциях на лекарственные средства //Безопасность и риск фармакотерапии. – 2022. – Т. 10. – №. 3. – С. 251-258.
52. Яковлев С. В. и др. Клиническое значение удлинения интервала QT на фоне применения антимикробных препаратов: анализ литературы и собственные наблюдения //КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ. – 2024. – Т. 33. – №. 2. – С. 76-83.
53. Яковлев С. В., Суворова М. П. Обоснование выбора антибиотика для лечения цистита: рекомендации клинических фармакологов. Обзор литературы //Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94. – №. 8. – С. 1006-1013.
54. Abbas M. et al. Evaluation of healthcare professionals' understanding of fluoroquinolones' safety profile, usage, and boxed warnings in Pakistan //Journal of Pharmaceutical Policy and Practice. – 2023. – Т. 16. – №. 1. – С. 154.
55. Afari-Asiedu S. et al. Determinants of inappropriate antibiotics use in rural central Ghana using a mixed methods approach //Frontiers in Public Health. – 2020. – Т. 8. – С. 90.
56. Alajmi A. M. et al. Antimicrobial resistance awareness, antibiotics prescription errors and dispensing patterns by community pharmacists in Saudi Arabia //Journal of Infection and Public Health. – 2023. – Т. 16. – №. 1. – С. 34-41.
57. Algaidi S. H. et al. Long-term Cardiovascular Adverse Events Induced by Fluoroquinolones: A Retrospective Case-control Study //Journal of Cardiovascular Pharmacology. – 2023. – Т. 82. – №. 5. – С. 400-406.
58. Ali A. K. Peripheral neuropathy and Guillain-Barré syndrome risks associated with exposure to systemic fluoroquinolones: a pharmacovigilance analysis //Annals of epidemiology. – 2014. – Т. 24. – №. 4. – С. 279-285.
59. Alshammari T. M. et al. Risk of hepatotoxicity associated with fluoroquinolones: a national case-control safety study //American journal of health-system pharmacy. – 2014. – Т. 71. – №. 1. – С. 37-43.

60. Althaqafi A. et al. How safe are fluoroquinolones for diabetic patients? a systematic review of dysglycemic and neuropathic effects of fluoroquinolones //Therapeutics and Clinical Risk Management. – 2021. – C. 1083-1090.
61. Aoun M. et al. Peripheral neuropathy associated with fluoroquinolones //The Lancet. – 1992. – T. 340. – №. 8811. – C. 127.
62. Assiri G. A. et al. What is the epidemiology of medication errors, error-related adverse events and risk factors for errors in adults managed in community care contexts? A systematic review of the international literature //BMJ open. – 2018. – T. 8. – №. 5. – C. e019101.
63. Baik S. et al. Association between tendon ruptures and use of fluoroquinolone, and other oral antibiotics: a 10-year retrospective study of 1 million US senior Medicare beneficiaries //BMJ open. – 2020. – T. 10. – №. 12. – C. e034844.
64. Barberán J. et al. Safety of fluoroquinolones //Revista Española de Quimioterapia. – 2023. – T. 37. – №. 2. – C. 127.
65. Basger B. J., Moles R. J., Chen T. F. Development of an aggregated system for classifying causes of drug-related problems //Annals of Pharmacotherapy. – 2015. – T. 49. – №. 4. – C. 405-418.
66. Bencheikh R. S., Benabdallah G. Medication errors: pharmacovigilance centres in detection and prevention //British journal of clinical pharmacology. – 2009. – T. 67. – №. 6. – C. 687-690.
67. Bidell M. R., Lodise T. P. Fluoroquinolone-associated tendinopathy: does levofloxacin pose the greatest risk? //Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. – 2016. – T. 36. – №. 6. – C. 679-693.
68. Bolon B. Mini-review: toxic tendinopathy //Toxicologic Pathology. – 2017. – T. 45. – №. 7. – C. 834-837.
69. Bonaldo G. et al. Cardiovascular safety of macrolide and fluoroquinolone antibiotics: An analysis of the WHO database of adverse drug reactions //Pharmacoepidemiology and drug safety. – 2019. – T. 28. – №. 11. – C. 1457-1463.

70. Bove C. et al. Fluoroquinolones: old drugs, putative new toxicities //Expert Opinion on Drug Safety. – 2022. – T. 21. – №. 11. – C. 1365-1378.
71. Bradley J. S. et al. Assessment of musculoskeletal toxicity 5 years after therapy with levofloxacin //Pediatrics. – 2014. – T. 134. – №. 1. – C. e146-e153.
72. Brown J. P. et al. Association between fluoroquinolone use and hospitalization with aortic aneurysm or aortic dissection //JAMA cardiology. – 2023. – T. 8. – №. 9. – C. 865-870.
73. Burkhardt J. E., Walterspiel J. N., Schaad U. B. Quinolone arthropathy in animals versus children //Clinical infectious diseases. – 1997. – T. 25. – №. 5. – C. 1196-1204.
74. Chang C. K. et al. Positive association between fluoroquinolone exposure and tendon disorders: a nationwide population-based cohort study in Taiwan //Frontiers in pharmacology. – 2022. – T. 13. – C. 814333.
75. Dekker A. R. J., Verheij T. J. M., van der Velden A. W. Inappropriate antibiotic prescription for respiratory tract indications: most prominent in adult patients //Family practice. – 2015. – T. 32. – №. 4. – C. 401-407.
76. Dickinson D. T. et al. Errors in antibiotic transitions between hospital and nursing home: How often do they occur? //Infection Control & Hospital Epidemiology. – 2019. – T. 40. – №. 12. – C. 1416-1419.
77. Dixit A. et al. Safety and tolerability of moxifloxacin in children //Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society. – 2018. – T. 7. – №. 3. – C. e92-e101.
78. Douros A., Grabowski K., Stahlmann R. Safety issues and drug–drug interactions with commonly used quinolones //Expert opinion on drug metabolism & toxicology. – 2015. – T. 11. – №. 1. – C. 25-39.
79. Drug related problems PCNE (Pharmaceutical Care Network Europe Foundation) V9.1 для проблем, связанных с ЛП. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.pcne.org/upload/files/417_PCNE_classification_V9-1_final.pdf.
80. Ebbing L. et al. Association between fluoroquinolone resistance and mortality in Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae infections: the role of inadequate

- empirical antimicrobial therapy //Clinical infectious diseases. – 2005. – Т. 41. – №. 7. – С. 923-929.
81. El Khoury J. et al. Compliance to international guidelines and rational use of antibiotics in urinary tract infections in a country without national guidance: a cross-sectional study //BMJ Open Quality. – 2024. – Т. 13. – №. 4.
 82. Etminan M., Guo M. Y., Carleton B. Oral fluoroquinolone prescribing to children in the United States from 2006 to 2015 //The Pediatric Infectious Disease Journal. – 2019. – Т. 38. – №. 3. – С. 268-270.
 83. FDA Drug Safety Communication: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections; warns about disabling side effects that can occur together [05-12-2016]. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-advises-restricting-fluoroquinolone-antibiotic-use-certain>
 84. Ferner R. E., Aronson J. K. Clarification of terminology in medication errors: definitions and classification //Drug safety. – 2006. – Т. 29. – С. 1011-1022.
 85. Ferguson J. Phototoxicity due to fluoroquinolones //Quinolone antimicrobial agents. – 2003. – С. 451-460.
 86. Frankel W. C. et al. Patients at risk for aortic rupture often exposed to fluoroquinolones during hospitalization //Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2019. – Т. 63. – №. 2. – С. 10.1128/aac. 01712-18.
 87. Gill G. K., Chhabra M., Chawla S. P. S. Levofloxacin-induced desquamation: A possible and rare case report //Current Drug Safety. – 2020. – Т. 15. – №. 1. – С. 61-64.
 88. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products, 2017. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection->

[management-and-submission-reports-suspected-adverse-reactions-medicinal-products-rev-2_en.pdf](#)

89. Hallas J. et al. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention //Journal of internal medicine. – 1990. – T. 228. – №. 2. – C. 83-90.
90. Hedenmalm K., Spigset O. Peripheral sensory disturbances related to treatment with fluoroquinolones //Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 1996. – T. 37. – №. 4. – C. 831-837.
91. Huruba M. et al. A VigiBase descriptive study of fluoroquinolone-associated peripheral nervous system disorders //Pharmaceuticals. – 2022. – T. 15. – №. 2. – C. 143.
92. Iftikhar S. et al. Antibiotic prescribing practices and errors among hospitalized pediatric patients suffering from acute respiratory tract infections: a multicenter, cross-sectional study in Pakistan //Medicina. – 2019. – T. 55. – №. 2. – C. 44.
93. Isaacs A. N. et al. Hospital medication errors: a cross-sectional study //International Journal for Quality in Health Care. – 2021. – T. 33. – №. 1. – C. mzaa136.
94. Izadi E. et al. Levofloxacin: Insights into antibiotic resistance and product quality //Frontiers in pharmacology. – 2019. – T. 10. – C. 881.
95. Jackson M. A. et al. The use of systemic and topical fluoroquinolones //Pediatrics. – 2016. – T. 138. – №. 5.
96. Jiang S. P. et al. Implementation of pharmacists' interventions and assessment of medication errors in an intensive care unit of a Chinese tertiary hospital //Therapeutics and clinical risk management. – 2014. – C. 861-866.
97. Ju K. S. et al. Serial electrocardiogram recordings revealed a high prevalence of QT interval prolongation in patients with tuberculosis receiving fluoroquinolones //Journal of the Formosan Medical Association. – 2023. – T. 122. – №. 12. – C. 1255-1264.

98. Kaguelidou F. et al. Ciprofloxacin use in neonates: a systematic review of the literature //The Pediatric infectious disease journal. – 2011. – T. 30. – №. 2. – C. e29-e37.
99. Karthikeyan M., Lalitha D. A prospective observational study of medication errors in general medicine department in a tertiary care hospital //Drug metabolism and drug interactions. – 2013. – T. 28. – №. 1. – C. 13-21.
100. Khan M. A. A., Hamid S., Babar Z. U. D. Pharmacovigilance in high-income countries: current developments and a review of literature //Pharmacy. – 2023. – T. 11. – №. 1. – C. 10.
101. Kim Y. et al. Real-world safety evaluation of musculoskeletal adverse events associated with Korean pediatric fluoroquinolone use: a nationwide longitudinal retrospective cohort study //Scientific Reports. – 2019. – T. 9. – №. 1. – C. 20156.
102. Kızılırmak D., Havlucu Y. Clinical characteristics and prognostic factors of patients with *Stenotrophomonas maltophilia* Pneumonia: 10-Year experience from a single Center //Cureus. – 2023. – T. 15. – №. 10.
103. Kommalapati A. et al. Fluoroquinolone-associated suicide //European Journal of Internal Medicine. – 2018. – T. 55. – C. e21-e22.
104. Kunac D. L., Tatley M. V. Detecting medication errors in the New Zealand pharmacovigilance database: a retrospective analysis //Drug safety. – 2011. – T. 34. – C. 59-71.
105. LaScala E. C. et al. Antibiotic prescribing errors in patients discharged from the pediatric emergency department //Pediatric Emergency Care. – 2022. – T. 38. – №. 1. – C. e387-e392.
106. Leache L. et al. Clinical and economic impact of clinical pharmacist interventions regarding antimicrobials on critically ill patients //Research in Social and Administrative Pharmacy. – 2020. – T. 16. – №. 9. – C. 1285-1289.
107. Leape L. L. Preventing adverse drug events //American Journal of Health-System Pharmacy. – 1995. – T. 52. – №. 4. – C. 379-382.

108. Lee E. Y., Knox C., Phillips E. J. Worldwide prevalence of antibiotic-associated Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis //JAMA dermatology. – 2023. – Т. 159. – №. 4. – С. 384-392.
109. Lee C. C. et al. Risk of aortic dissection and aortic aneurysm in patients taking oral fluoroquinolone //JAMA internal medicine. – 2015. – Т. 175. – №. 11. – С. 1839-1847.
110. Lin T. Y. et al. Use of fluoroquinolones and risk of rhegmatogenous retinal detachment: a retrospective cohort study using two nationwide representative claims databases //Frontiers in Pharmacology. – 2024. – Т. 15. – С. 1414221.
111. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547840/>.
112. Llor C., Bjerrum L. Antibiotic prescribing for acute bronchitis //Expert Review of Anti-infective Therapy. – 2016. – Т. 14. – №. 7. – С. 633-642.
113. Mandell L., Tillotson G. Safety of fluoroquinolones: An update //Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology. – 2002. – Т. 13. – №. 1. – С. 54-61.
114. Martínez-Domínguez J. et al. Antibiotic prescription errors: the relationship with clinical competence in junior medical residents //BMC medical education. – 2022. – Т. 22. – №. 1. – С. 456.
115. Med Lett Drugs Ther. In Brief: More Fluoroquinolone Warnings, p. 60(1553):136.
116. Morimoto T. et al. Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods //BMJ Quality & Safety. – 2004. – Т. 13. – №. 4. – С. 306-314.
117. Naranjo C. A. et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions //Clinical Pharmacology & Therapeutics. – 1981. – Т. 30. – №. 2. – С. 239-245.

118. Niedrig D. et al. Drug safety of macrolide and quinolone antibiotics in a tertiary care hospital: administration of interacting co-medication and QT prolongation //European journal of clinical pharmacology. – 2016. – T. 72. – C. 859-867.
119. Oreagba I. A. et al. Adverse reactions to fluoroquinolones in the Nigerian population: an audit of reports submitted to the National Pharmacovigilance Centre from 2004 to 2016 //Pharmacology research & perspectives. – 2017. – T. 5. – №. 2. – C. e00297.
120. Oshikoya K. A., Ojo O. I. Medication errors in paediatric outpatient prescriptions of a teaching hospital in Nigeria //Nigerian quarterly journal of hospital medicine. – 2007. – T. 17. – №. 2. – C. 74-78.
121. Patel K., Goldman J. L. Safety concerns surrounding quinolone use in children //The Journal of Clinical Pharmacology. – 2016. – T. 56. – №. 9. – C. 1060-1075.
122. Paul M., Leibovici L. Combination antimicrobial treatment versus monotherapy: the contribution of meta-analyses //Infectious disease clinics of North America. – 2009. – T. 23. – №. 2. – C. 277-293.
123. Pulingam T. et al. Antimicrobial resistance: Prevalence, economic burden, mechanisms of resistance and strategies to overcome //European Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2022. – T. 170. – C. 106103.
124. Raguideau F. et al. Association between oral fluoroquinolone use and retinal detachment //JAMA ophthalmology. – 2016. – T. 134. – №. 4. – C. 415-421.
125. Rawla P., El Helou M. L., Vellipuram A. R. Fluoroquinolones and the risk of aortic aneurysm or aortic dissection: a systematic review and meta-analysis //Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry (Formerly. – 2019. – T. 17. – №. 1. – C. 3-10.
126. Rice L. B. The Maxwell Finland Lecture: For the duration—rational antibiotic administration in an era of antimicrobial resistance and *Clostridium difficile* //Clinical infectious diseases. – 2008. – T. 46. – №. 4. – C. 491-496.

127. Rusu A. et al. Overview of side-effects of antibacterial fluoroquinolones: new drugs versus old drugs, a step forward in the safety profile? //Pharmaceutics. – 2023. – T. 15. – №. 3. – C. 804.
128. Safavi K. S. et al. Inappropriate antibiotic administration in the setting of Charcot arthropathy: a case series and literature review //Primary Care Diabetes. – 2022. – T. 16. – №. 1. – C. 202-206.
129. Samyde J. et al. Quinolone antibiotics and suicidal behavior: analysis of the World Health Organization's adverse drug reactions database and discussion of potential mechanisms //Psychopharmacology. – 2016. – T. 233. – C. 2503-2511.
130. Saqib A. et al. Causality and preventability assessment of adverse drug events of antibiotics among inpatients having different lengths of hospital stay: a multicenter, cross-sectional study in Lahore, Pakistan //BMC Pharmacology and Toxicology. – 2018. – T. 19. – C. 1-14.
131. Sellick J. et al. Fluoroquinolone-related neuropsychiatric events in hospitalized veterans //Psychosomatics. – 2018. – T. 59. – №. 3. – C. 259-266.
132. Shih A. W., Lam A. S., Warkentin T. E. Levofloxacin-induced acute immune-mediated thrombocytopenia of rapid-onset //Journal of pharmacy practice. – 2018. – T. 31. – №. 2. – C. 234-237.
133. Son H. et al. Pharmacist-led interdisciplinary medication reconciliation using comprehensive medication review in gynaecological oncology patients: a prospective study //European Journal of Hospital Pharmacy. – 2018. – T. 25. – №. 1. – C. 21-25.
134. Sousa J. et al. Third and fourth generation fluoroquinolone antibacterials: a systematic review of safety and toxicity profiles //Current drug safety. – 2014. – T. 9. – №. 2. – C. 89-105.
135. Suter C., Leemann H., Twerenbold R. "Ciprofloxacin-induced" bilateral quadriceps tendon rupture: A case report and conclusions of the recent literature //Trauma Case Reports. – 2021. – T. 32. – C. 100423.

136. Tang K. W. K., Millar B. C., Moore J. E. Antimicrobial resistance (AMR) //British journal of biomedical science. – 2023. – T. 80. – C. 11387.
137. Tanti A. et al. Medication errors through a national pharmacovigilance database approach: a study for Malta //International journal of risk & safety in medicine. – 2013. – T. 25. – №. 1. – C. 17-27.
138. Tran H. N. et al. Preventability of Adverse Drug Reactions Related to Antibiotics: An Assessment Based on Spontaneous Reporting System //Therapeutic Innovation & Regulatory Science. – 2023. – T. 57. – №. 5. – C. 1104-1112.
139. Vaghela J. J. et al. A rare case report of toxic epidermal necrolysis due to ofloxacin //Current Drug Safety. – 2018. – T. 13. – №. 2. – C. 137-140.
140. Vintila B. I. et al. A Pharmacovigilance Study Regarding the Risk of Antibiotic-Associated Clostridioides Difficile Infection Based on Reports from the EudraVigilance Database: Analysis of Some of the Most Used Antibiotics in Intensive Care Units //Pharmaceuticals. – 2023. – T. 16. – №. 11. – C. 1585.
141. Williams D. J. P. Medication errors //Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh. – 2007. – T. 37. – №. 4. – C. 343-346.
142. Wong J. et al. Medication adverse events in the ambulatory setting: A mixed-methods analysis //American Journal of Health-System Pharmacy. – 2022. – T. 79. – №. 24. – C. 2230-2243.
143. WHO Policy Perspectives on Medicines —Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_EDM_2004.8.pdf.
144. Xavier S. P. et al. Inappropriate use of antibiotics and its predictors in pediatric patients admitted at the Central Hospital of Nampula, Mozambique //Antimicrobial Resistance & Infection Control. – 2022. – T. 11. – №. 1. – C. 79.
145. Zahari N. I. N. et al. A review of the resistance mechanisms for β -lactams, macrolides and fluoroquinolones among Streptococcus pneumoniae //Medicina. – 2023. – T. 59. – №. 11. – C. 1927.

146. Zayyad H. et al. Antibiotic prescription errors in patients hospitalized in internal medicine departments-a prospective cohort study //Harefuah. – 2019. – T. 158. – №. 5. – C. 294-298.
147. Zhang J., Zhang Z. Fluoroquinolones increase the risk of aortic aneurysm and dissection: a protocol for meta-analysis //Medicine. – 2021. – T. 100. – №. 51. – C. e28081.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А (справочное)

Таблица 1. Виды и подвиды медицинских ошибок.

№	Вид МО	№	Подвид МО
1	2	3	4
1	Ошибки выбора		
1.1.	Отсутствие показаний для назначения АБТ	1.1.1.	Вирусные инфекции
		1.1.2.	Неинфекционные диагнозы
		1.1.3.	Отдельные симптомы и состояния
1.2.	Неверный выбор ФХ	1.2.1.	Незарегистрированное показание
		1.2.2.	Не учтена предшествующая АБТ
		1.2.3.	Применение ФХ в первой линии АБТ
1.3.	Наличие противопоказаний к применению ФХ	1.3.1.	Повышенная чувствительность к ФХ в анамнезе
		1.3.2.	Детский возраст
		1.3.3.	Период лактации
1.4.	Нерациональная комбинация ФХ с другими АБП	1.4.1.	С макролидами
		1.4.2.	С антисинегнойными АБП при нетяжёлых инфекциях*
		1.4.3.	Комбинации ФХ с другими АБП при отсутствии показаний для назначения АБТ
		1.4.4.	Избыточная комбинация
		1.4.5.	Нерациональные комбинации АБП при сочетанных инфекциях

Продолжение таблицы 1.

1	2	3	4
1.5.	Неверный выбор лекарственной формы	1.5.1.	Введение ФХ по неоговоренному в ИМП пути введения
		1.5.2.	Отсутствие перехода на пероральный путь применения
2	Ошибки режима дозирования, способа применения и длительности лечения		
2.1.	Ошибки, связанные с выбором режима дозирования	2.1.1.	Применение в дозе, превышающей рекомендуемую
		2.1.2.	Применение в более низких дозах, чем рекомендовано
2.2.	Ошибки, связанные с выбором кратности применения	2.2.1.	Нарушение кратности применения: большая кратность
		2.2.2.	Нарушение кратности применения: меньшая кратность
2.3.	Ошибки, связанные с выбором длительности лечения	2.3.1.	Длительность лечения больше рекомендованной
		2.3.2.	Длительность лечения меньше рекомендованной
2.4.	Неверный путь введения	2.4.1.	Несоответствие пути введения согласно ИМП

*-данный подвид ошибок оценивался только для фторхинолонов, обладающих антисинегнойной активностью (ципрофлоксацин и левофлоксацин)

Таблица 2. Виды и подвиды ошибок при применении левофлоксацина.

№	Вид МО	N (количество МО)	%*	№	Подвид МО	n (количество МО)	%*
1	2	3	4	5	6	7	8
1	Ошибки назначения						
1.1.	Отсутствие показаний для назначения АБТ	129	38,9	1.1.1.	Вирусные инфекции	98	29,5
				1.1.2.	Неинфекционные диагнозы	22	6,6
				1.1.3.	Отдельные симптомы и состояния	9	2,7
1.2.	Неверный выбор ФХ	60	18,1	1.2.1.	Незарегистрированное показание	23	6,9
				1.2.2.	Не учтена предшествующая АБТ	17	5,1
				1.2.3.	Применение ФХ в первой линии АБТ	20	6,0
1.3.	Наличие противопоказаний к применению ФХ	29	8,7	1.3.1.	Повышенная чувствительность к ФХ в анамнезе	7	2,1
				1.3.2.	Детский возраст	20	6,0
				1.3.3.	Период лактации	2	0,6
1.4.	Нерациональная комбинация ФХ с другими АБП	51	15,4	1.4.1.	С макролидами	14	4,2
				1.4.2.	С антисинегнойными АБП при нетяжёлых инфекциях	8	2,4
				1.4.3.	Комбинации ФХ с другими АБП при вирусных инфекциях	7	2,1
				1.4.4.	Избыточная комбинация	22	6,6

Продолжение таблицы 2.

1	2	3	4	5	6	7	8
				1.4.5.	Нерациональные комбинации ФХ с другими АБП при сочетанных инфекциях	0	0,0
1.5.	Неверный выбор лекарственной формы	7	2,1	1.5.1.	Введение ФХ по неоговоренному в ИМП пути введения	3	0,9
				1.5.2.	Отсутствие перехода на пероральный путь применения	4	1,2
Всего 1 вида						276	83,1
2	Ошибки режима дозирования, способа применения и длительности лечения						
2.1.	Ошибки, связанные с выбором режима дозирования	25	7,5	2.1.1.	Применение в дозе, превышающей рекомендуемую	20	6,0
				2.1.2.	Применение в более низких дозах, чем рекомендовано	5	1,5
2.2.	Ошибки, связанные с выбором кратности применения	18	5,4	2.2.1.	Нарушение кратности применения: большая кратность	18	5,4
				2.2.2.	Нарушение кратности применения: меньшая кратность	0	0
2.3.	Ошибки, связанные с выбором длительности лечения	0	0	2.3.1.	Длительность лечения больше рекомендованной	0	0
				2.3.2.	Длительность лечения меньше рекомендованной	0	0
2.4.	Неверный путь введения	13	3,9	2.4.1.	Несоответствие пути введения согласно ИМП	13	3,9
Всего 2 вида						56	16,9

* - доля от общего количества МО для данного препарата / группы

Таблица 3. Виды и подвиды ошибок при применении ципрофлоксацина.

№	Вид МО	N (количество во МО)	%*	№	Подвид МО	n (количество МО)	%*
1	2	3	4	5	6	7	8
1	Ошибки назначения						
1.1.	Отсутствие показаний для назначения АБТ	73	20,2	1.1.1.	Вирусные инфекции	9	2,5
				1.1.2.	Неинфекционные диагнозы	56	15,5
				1.1.3.	Отдельные симптомы и состояния	8	2,2
1.2.	Неверный выбор ФХ	57	15,7	1.2.1.	Незарегистрированное показание	17	4,7
				1.2.2.	Не учтена предшествующая АБТ	3	0,8
				1.2.3.	Применение ФХ в первой линии АБТ	37	10,2
1.3.	Наличие противопоказаний к применению ФХ	36	9,9	1.3.1.	Повышенная чувствительность к ФХ в анамнезе	9	2,5
				1.3.2.	Детский возраст	16	4,4
				1.3.3.	Период лактации	11	3,0
1.4.	Нерациональная комбинация ФХ с другими АБП	48	13,3	1.4.1.	С макролидами	1	0,3
				1.4.2.	С антисинегнойными АБП при нетяжёлых инфекциях	12	3,3
				1.4.3.	Комбинации ФХ с другими АБП при неинфекционных диагнозах	2	0,6
				1.4.4.	Избыточная комбинация	14	3,9

Продолжение таблицы 3.

1	2	3	4	5	6	7	8
				1.4.5.	Нерациональные комбинации ФХ с другими АБП	19	5,2
1.5.	Неверный выбор лекарственной формы	2	0,6	1.5.1.	Введение ФХ по неоговоренному в ИМП пути введения	0	0,0
				1.5.2.	Отсутствие перехода на пероральный путь применения	2	0,6
Всего 1 вида						216	59,7
2	Ошибки режима дозирования, способа применения и длительности лечения						
2.1.	Ошибки, связанные с выбором режима дозирования	86	22,2	2.1.1.	Применение в дозе, превышающей рекомендуемую	17	4,7
				2.1.2.	Применение в более низких дозах, чем рекомендовано	71	19,6
2.2.	Ошибки, связанные с выбором кратности применения	32	8,2	2.2.1.	Нарушение кратности применения: большая кратность	8	2,2
				2.2.2.	Нарушение кратности применения: меньшая кратность	24	6,6
2.3.	Ошибки, связанные с выбором длительности лечения	0	0,0	2.3.1.	Длительность лечения больше рекомендованной	0	0,0
				2.3.2.	Длительность лечения меньше рекомендованной	0	0,0
2.4.	Неверный путь введения	26	7,2	2.4.1.	Несоответствие пути введения согласно ИМП	26	7,2
Всего 2 вида						146	40,3

* - доля от общего количества МО для данного препарата / группы

Таблица 4. Виды и подвиды ошибок при применении моксифлоксацина.

№	Вид МО	N (количество МО)	%*	№	Подвид МО	n (количество МО)	%*
1	2	3	4	5	6	7	8
1	Ошибки назначения						
1.1.	Отсутствие показаний для назначения АБТ	15	24,6	1.1.1.	Вирусные инфекции	10	16,4
				1.1.2.	Неинфекционные диагнозы	4	6,6
				1.1.3.	Отдельные симптомы и состояния	1	1,6
1.2.	Неверный выбор ФХ	10	16,4	1.2.1.	Незарегистрированное показание	9	14,8
				1.2.2.	Не учтена предшествующая АБТ	1	1,6
				1.2.3.	Применение ФХ в первой линии АБТ	0	0,0
1.3.	Наличие противопоказаний к применению ФХ	14	23,0	1.3.1.	Повышенная чувствительность к ФХ в анамнезе	2	3,3
				1.3.2.	Детский возраст	8	13,1
				1.3.3.	Период лактации	4	6,6
1.4.	Нерациональная комбинация ФХ с другими АБП	8	13,1	1.4.1.	С макролидами	0	0,0
				1.4.2.	С антисинегнойными АБП при нетяжёлых инфекциях	3	4,9
				1.4.3.	Комбинации ФХ с другими АБП при неинфекционных диагнозах	1	1,6
				1.4.4.	Избыточная комбинация	3	4,9

Продолжение таблицы 4.

1	2	3	4	5	6	7	8
				1.4.5.	Нерациональные комбинации ФХ с другими АБП	1	1,6
1.5.	Неправильный выбор лекарственной формы	6	9,8	1.5.1.	Введение ФХ по неоговоренному в ИМП пути введения	0	0,0
				1.5.2.	Отсутствие перехода на пероральный путь применения	6	9,8
<i>Всего 1 вида</i>						53	86,9
2	Ошибки режима дозирования, способа применения и длительности лечения						
2.1.	Ошибки, связанные с выбором режима дозирования	6	9,8	2.1.1.	Применение в дозе, превышающей рекомендуемую	6	9,8
				2.1.2.	Применение в более низких дозах, чем рекомендовано	0	0,0
2.2.	Ошибки, связанные с выбором кратности применения	2	3,3	2.2.1.	Нарушение кратности применения: большая кратность	2	3,3
				2.2.2.	Нарушение кратности применения: меньшая кратность	0	0,0
2.3.	Ошибки, связанные с выбором длительности лечения	0	0	2.3.1.	Длительность лечения больше рекомендованной	0	0,0
				2.3.2.	Длительность лечения меньше рекомендованной	0	0,0
2.4.	Неверный путь введения	0	0	2.4.1.	Несоответствие пути введения согласно ИМП	0	0,0
<i>Всего 2 вида</i>						8	13,1

* - доля от общего количества МО для данного препарата / группы

Таблица 5. Виды и подвиды ошибок при применении спарфлоксацина, норфлоксацина, пефлоксацина и офлоксацина.

№	Вид МО	N (количество МО)	%*	№	Подвид МО	n (количество МО)	%*
1	2	3	4	5	6	7	8
1	Ошибки назначения						
1.1.	Отсутствие показаний для назначения АБТ	5	9,4	1.1.1.	Вирусные инфекции	1	1,9
				1.1.2.	Неинфекционные диагнозы	3	5,7
				1.1.3.	Отдельные симптомы и состояния	1	1,9
1.2.	Неверный выбор ФХ	8	15,1	1.2.1.	Незарегистрированное показание	1	1,9
				1.2.2.	Не учтена предшествующая АБТ	1	1,9
				1.2.3.	Применение ФХ в первой линии АБТ	6	11,3
1.3.	Наличие противопоказаний к применению ФХ	3	5,7	1.3.1.	Повышенная чувствительность к ФХ в анамнезе	0	0
				1.3.2.	Детский возраст	3	5,7
				1.3.3.	Период лактации	0	0
1.4.	Нерациональная комбинация ФХ с другими АБП	4	7,5	1.4.1.	С макролидами	2	3,8
				1.4.2.	С антисинегнойными АБП при нетяжёлых инфекциях	1	1,9
				1.4.3.	Комбинации ФХ с другими АБП при вирусных инфекциях	0	0
				1.4.4.	Избыточная комбинация	1	1,9

Продолжение таблицы 5.

1	2	3	4	5	6	7	8
1.5.	Неправильный выбор лекарственной формы	1	1,9	1.5.1.	Введение ФХ по неоговоренному в ИМП пути введения	0	0
				1.5.2.	Отсутствие перехода на пероральный путь применения	1	1,9
Всего 1 вида						21	39,6
2	Ошибки режима дозирования, способа применения и длительности лечения						
2.1.	Ошибки, связанные с выбором режима дозирования	18	34,0	2.1.1.	Применение в дозе, превышающей рекомендуемую	9	17,0
				2.1.2.	Применение в более низких дозах, чем рекомендовано	9	17,0
2.2.	Ошибки, связанные с выбором кратности применения	14	26,4	2.2.1.	Нарушение кратности применения: большая кратность	5	9,4
				2.2.2.	Нарушение кратности применения: меньшая кратность	9	17,0
2.3.	Ошибки, связанные с выбором длительности лечения	0	0	2.3.1.	Длительность лечения больше рекомендованной	0	0
				2.3.2.	Длительность лечения меньше рекомендованной	0	0
2.4.	Неверный путь введения	0	0	2.4.1.	Несоответствие пути введения согласно ИМП	0	0
Всего 2 вида						32	60,4

* - доля от общего количества МО для данного препарата / группы