

А.В. КУЗЬМИНА¹, к.м.н., главный специалист Центра по мониторингу эффективного, безопасного и рационального использования лекарственных средств;

И.Л. АСЕЦКАЯ^{1,2}, к.м.н., главный специалист Центра по мониторингу эффективного, безопасного и рационального использования лекарственных средств¹, доцент кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института²

В.А. ПОЛИВАНОВ¹, руководитель Центра по мониторингу эффективного, безопасного и рационального использования лекарственных средств, pvit74@gmail.com;

С.К. ЗЫРЯНОВ^{2,3}, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии Медицинского института², заместитель главного врача по терапии³

С.В. ГЛАГОЛЕВ⁴, заместитель начальника управления – начальник отдела мониторинга эффективности и безопасности медицинской продукции Управления организации государственного контроля качества медицинской продукции, glagolevsv@roszdravnadzor.ru

Различия в инструкциях как причина ошибок при применении лекарственных препаратов

Ключевые слова: спонтанные сообщения, медицинские ошибки, фармаконадзор, безопасность фармакотерапии, инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата

Kuzmina A.V., Asetsckaya I.L., Polivanov V.A., Zyryanov S.K., Glagolev S.V.

Discrepancies in drug labeling texts as a cause of medication errors

Contradictions in drug labeling texts for various medicinal products with the same active substance can cause medication errors. We found discrepancies in the Russian drug labeling texts for cefotaxime and oral forms of amoxicillin/clavulanic acid, 500 + 125 mg. We analyzed the Russian database of spontaneous reports. In 18.5% spontaneous reports with cefotaxime as a suspected drug and in 22.0% spontaneous reports with amoxicillin/clavulanate in forms for an oral administration as a suspected drug we detected medication errors resulted from deviations from those items of approved drug labels which were not harmonized for different drug manufacturers. Such problems require the participation of regulatory authorities in order to eliminate existing discrepancies.

Keywords: spontaneous reports, medication errors, pharmacovigilance, drug safety, drug label

Расхождение информации в отдельных разделах инструкций по медицинскому применению лекарственных препаратов с одним действующим веществом но разных производителей сопровождается риском совершения медицинских ошибок. В инструкциях по применению лекарственных препаратов с действующим веществом цефотаксим и пероральных форм препаратов с действующим веществом амоксициллин/клавулановая кислота в дозировке 500+125 мг имелись различия. При этом при анализе спонтанных сообщений, поступивших в российскую национальную базу данных, в 18,5% извещений о нежелательных реакциях при применении цефотаксима, и 22,0% извещений о нежелательных реакциях при применении пероральных форм амоксициллина/клавуланата, 500+125 мг, были выявлены ошибки, которые заключались в несоблюдении тех пунктов инструкций, информация в которых не была унифицирована. Подобные проблемы требуют участия регуляторных органов для устранения существующих противоречий.

Введение

Фармаконадзор – вид деятельности, направленный на оценку, понимание и предотвращение нежелательных последствий применения лекарственных препаратов (ЛП) [1]. Осуществление мероприятий по фармаконадзору на современном этапе предполагает не только выявление неизвестных ранее побочных эффектов

лекарственных средств и определение факторов риска нежелательных реакций, но и изучение таких проблем как применение препаратов «вне инструкции» (off-label), злоупотребление ЛП, неэффективность лекарств. Особое место занимают вопросы выявления лекарственных медицинских ошибок, возможных причин их развития и разработки мер минимизации

¹ ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора

² ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»

³ ГБУЗ «ГКБ № 24 Департамента здравоохранения г. Москвы»

⁴ Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

рисков, связанных с неверным использованием лекарственных препаратов.

В стандартах медико-санитарной помощи, утвержденных Минздравом России, указаны средние суточные дозы ЛП с поправкой на то, что «лекарственные препараты для медицинского применения, зарегистрированные на территории Российской Федерации, назначаются в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения».

В стандартах медико-санитарной помощи, утвержденных Минздравом России, указаны средние суточные дозы ЛП с поправкой на то, что «лекарственные препараты для медицинского применения, зарегистрированные на территории Российской Федерации, назначаются в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения». В связи с этим несоблюдение требований официально утвержденной инструкции к конкретному препарату рассматривается как ошибка при использовании ЛП.

Ошибки при применении пероральных форм амоксициллина/клавулатата

В рамках рутинной работы по фармаконадзору экспертами Росздравнадзора было выявлено, что в инструкциях по применению таблетированных форм препаратов амоксициллина/клавулатата различных производителей содержалась неодинаковая информация. По состоянию на 01 октября 2016 г. в Российской Федерации были зарегистрированы препараты с международным непатентованным наименованием (МНН) амоксициллин/клавулановая кислота в дозировке 500 мг+125 мг в лекарственных формах для перорального применения (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, и таблетки диспергируемые) 12 различных держателей регистрационных

удостоверений. В 6 инструкциях по медицинскому применению в разделе «Способ применения и дозы» для категории пациентов «Взрослые и дети старше 12 лет или с массой тела более 40 кг» содержалась следующая информация: «Легкие и средне-тяжелые инфекции (кроме инфекций нижних дыхательных путей) – по 1 таблетке (500 мг + 125 мг) 2 раза в сутки». У 6 других производителей для той же категории пациентов был указан следующий режим дозирования препарата: «по 1 таблетке 500 мг + 125 мг 3 раза в сутки».

В федеральную базу данных спонтанных сообщений (СС), АИС Росздравнадзора за период с 01.01.2012 по 01.10.2016 поступило 118 извещений о случаях развития нежелательных реакций при применении пероральных форм препаратов с МНН амоксициллин/клавулатат в дозировке 500+125 мг. В 26 из этих сообщений (22,0%) были выявлены ошибки, которые заключались в применении препарата у лиц старше 12 лет с меньшей кратностью (дважды в день), чем рекомендовано в инструкции к указанному в сообщении ЛП.

Спорные случаи, когда идентифицировать производителя подозреваемого ЛП не представлялось возможным, но хотя бы в одной из действующих на территории России инструкций к препаратам с указанным МНН допускался описанный в СС способ использования ЛП, к медицинским ошибкам отнесены не были.

Ошибки при применении препаратов цефотаксима

На 01 октября 2016 г. в Российской Федерации были зарегистрированы лекарственные препараты с действующим веществом цефотаксим 36 держателей регистрационных удостоверений. В 28 инструкциях к ЛП с МНН цефотаксим в разделе «Противопоказания» было указано «детский возраст до 2,5 лет (внутримышечное введение)», в 7 инструкциях других производителей – «детский возраст до 2,5 лет при использовании растворителя лидокаин при внутримышечном введении», в одной инструкции возраст до 2,5 лет в целом относился к противопоказаниям.

Также в инструкциях различалась информация о рекомендуемой кратности введения препарата детям до 12 лет (от 2 до 6 раз в сутки), были представлены разные варианты дозирования антибиотика у новорожденных и недоношенных детей. Кроме того, в инструкциях не всегда было четко прописано, где указана разовая доза, а где суточная, что могло привести либо к передозировке препарата и увеличению риска побочных эффектов, либо к использованию слишком низкой дозы, недостаточной для гибели возбудителя инфекции.

За период с 01.01.2012 по 01.10.2016 в базу данных АИС Росздравнадзора поступило 831 СС о нежелательных реакциях, развившихся при использовании ЛП с МНН цефотаксим. При анализе информации СС в 80 случаях были выявлены ошибки при применении цефотаксима, которые заключались во внутримышечном введении препарата детям до 2,5 лет (либо внутримышечное введение детям до 2,5 лет при использовании в качестве растворителя лидокаина, в зависимости от того, что указано в инструкции). Еще в 74 СС у детей до 12 лет имела место меньшая кратность применения препарата по сравнению с указанной в инструкции к конкретному ЛП. Таким образом, для препаратов цефотаксима общая доля СС с ошибками, связанными с нарушениями тех пунктов инструкций, информация в которых различалась у ЛП разных производителей, составила 18,5% (154 СС).

Обсуждение проблемы

В связи с существующим в настоящее время требованием выписывания лекарственного препарата по МНН врач не может точно знать, какой конкретно ЛП получит больной. При этом, как показывает практика, одни и те же рекомендации могут соответствовать одним инструкциям, но противоречить другим. Данная ситуация представляет собой наглядный пример того, что медицинские ошибки не всегда являются следствием незнания или заблуждения врача.

Обнаружение существенных различий в действующих на территории России

инструкциях по медицинскому применению препаратов цефотаксима и пероральных форм препаратов амоксициллина/клавуланата в дозировке 500+125 мг, а также связанных с этим рисков медицинских ошибок при их использовании, послужило основанием для двух писем, изданных Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения: письмо №01-51788/16 от 07.11.2016 о новых данных по безопасности лекарственных препаратов цефотаксима и письмо №01-54042/16 от 16.11.2016 о новых данных по безопасности лекарственных препаратов с МНН амоксициллин+клавулановая кислота. Согласно решениям регуляторных органов Российской Федерации, к настоящему времени существовавшие ранее расхождения текстов инструкций должны быть устранены держателями регистрационных удостоверений.

Тем не менее, приведение к единому, абсолютно идентичному виду всех действующих инструкций по медицинскому применению лекарственных препаратов с одним действующим веществом, но разных производителей, не позволяет полностью решить все проблемы, связанные с использованием таких лекарств. Особого внимания заслуживает проблема общего количества зарегистрированных в стране дженериков. Воспроизведенный лекарственный препарат, или дженерик, – лекарственный препарат, который имеет такой же качественный и количественный состав действующих веществ в такой же лекарственной форме, что и референтный (т. е. оригинальный) лекарственный препарат, и биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность которого референтному лекарственному препарату подтверждена соответствующими исследованиями [2]. Однако дженерики не являются точными копиями эталонных брендовых препаратов. В литературе имеется достаточно большое количество работ, посвященных сравнительной оценке оригинальных и воспроизведенных антибактериальных препаратов, где было показано, что зачастую дженерики отличаются от референтного ЛП по целому ряду

параметров, таких как время растворения содержимого флакона, содержание нерастворимых частиц [3], общее количество примесей [4–7]. Даже изменения в составе вспомогательных веществ или оболочки могут привести к развитию токсических или аллергических реакций [8]. Нами было выявлено, что у ряда дженериков в инструкциях указаны более строгие противопоказания, касающиеся пациентов с отягощенным аллергоанамнезом. Так, в инструкции к референтному препарату цефтриаксона в разделе «Противопоказания» указано: «Повышенная чувствительность к цефалоспорином. Тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактические реакции) к другим бета-лактамам антибиотикам ... в анамнезе». Нетяжелые реакции гиперчувствительности к другим бета-лактамам антибиотикам в анамнезе относятся к разделу «С осторожностью». Аналогичная информация содержится и в действующих на территории России инструкциях по медицинскому применению некоторых дженериков цефтриаксона. При этом в инструкциях к большому числу других воспроизведенных препаратов цефтриаксона к противопоказаниям относится «повышенная чувствительность к цефалоспорином, пенициллинам и карбапенемам». Схожая ситуация наблюдается и в отношении ЛП с МНН цефазолин. Так как воспроизведенные лекарственные препараты, в силу вышеперечисленных

причин, могут чаще вызывать реакции гиперчувствительности, имеющиеся в инструкциях более серьезные ограничения на использование этих ЛП у пациентов с отягощенным аллергоанамнезом вполне обоснованы. Поэтому при гармонизации инструкций должно быть допустимо сохранение информации о значимых объективных особенностях конкретного ЛП. Наличие на рынке большого числа различных препаратов с одним МНН можно рассматривать как фактор риска ошибок при их использовании.

Заключение

Отсутствие унификации сведений, содержащихся в инструкциях к лекарственным препаратам с одним МНН разных производителей, сопровождается риском медицинских ошибок при использовании данных препаратов.

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

ИСТОЧНИКИ

1. Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза. Утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. №87. URL: <http://docs.cntd.ru/document/456026106> Accessed 30 July 2018
2. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
3. Никулин А.А., Цюман Ю.П., Мартинович А.А. и соавт. К вопросу о взаимозаменяемости внутривенных форм оригинальных и генерических препаратов: нужны ли сравнительные исследования? – Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2010. – № 12. – С. 31–40.
4. Lambert P.A., Conway B.R. Pharmaceutical quality of ceftriaxone generic drug products compared with Rocephin. J. Chemother. 2003; 5: 357–368.
5. Nightingale C.H. A survey of the quality of generic clarithromycin products from 18 countries. Clin Drug Investig. 2005; 25: 135–152.
6. Соколов А.В., Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К. и соавт. Пути обеспечения качества и безопасности генерических лекарственных препаратов. – Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2012. – № 1. – С. 43–49.
7. Жукова Д.Я., Ковальская Г.Н. Оригинальные и дженерические лекарственные средства в терапевтической практике. – Сибирский медицинский журнал. – 2011. – № 7. – С. 96–102.
8. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. Проблема качества генериков и оценка их соответствия оригинальным препаратам. – Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2010. – № 12 (4). – С. 314–320.