

УДК: 615.065:615.03:615.035.7:615.28:616-08-06

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-444>

Оригинальная статья | Original article



Медицинские ошибки при применении левофлоксацина: анализ данных национальной базы спонтанных сообщений

И.Л. Асецкая^{1,✉}, С.К. Зырянов^{1,2}, К.И. Самсонова¹, О.И. Бутранова¹, Е.Н. Терехина^{1,3}, В.А. Поливанов³

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»,

ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Российская Федерация

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения

«Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы»,

ул. Писцовая, д. 10, Москва, 127015, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Информационно-методический центр по экспертизе,

учету и анализу обращения средств медицинского применения»

Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения,

Славянская пл., д. 4, стр. 1, Москва, 109074, Российская Федерация

✉ Асецкая Ирина Львовна asetskayail@gmail.com

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. В связи с обнаружением новых рисков, обусловленных применением фторхинолонов и распространением антибиотикорезистентности, большое значение для обеспечения рациональной антибиотикотерапии приобретают выявление и анализ медицинских ошибок при назначении препаратов данной группы. Одним из наиболее часто используемых в реальной клинической практике фторхинолонов является левофлоксацин.

ЦЕЛЬ. Изучить структуру медицинских ошибок при применении препаратов группы фторхинолонов на примере левофлоксацина на основе анализа данных российской базы спонтанных сообщений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведен ретроспективный анализ спонтанных сообщений, поступивших в российскую базу данных, о нежелательных реакциях в период с 01.04.2019 по 28.02.2023. Критерии включения: спонтанные сообщения, по информации которых нежелательные реакции произошли на территории Российской Федерации и в качестве подозреваемого препарата указан левофлоксацин. Для выявления медицинских ошибок использовали информацию утвержденных инструкций по медицинскому применению левофлоксацина, официальных клинических рекомендаций и Программы СКАТ (Стратегия контроля анти-микробной терапии).

РЕЗУЛЬТАТЫ. В анализ было включено 950 спонтанных сообщений. Факты медицинских ошибок при назначении левофлоксацина были выявлены в 307 (32,3%) спонтанных сообщениях, общее количество ошибок — 332. Основными видами медицинских ошибок при выборе препарата являлись: назначение левофлоксацина при отсутствии показаний для любой антибактериальной терапии (38,9% от всех медицинских ошибок, $n=129$, при этом в 76,0% случаев левофлоксацин применяли при вирусных инфекциях), неверный выбор левофлоксацина в качестве препарата первой линии (18,1%, $n=60$), нерациональное, в основном избыточное, назначение комбинации левофлоксацина с другими антибактериальными препаратами (15,4%, $n=51$). Реже медицинские ошибки заключались в нарушениях режима дозирования (13,0%, $n=43$), назначении левофлоксацина при наличии противопоказаний (8,7%, $n=29$), неверном выборе пути введения (3,9%, $n=13$) и лекарственной формы (2,1%, $n=7$).

© И.Л. Асецкая, С.К. Зырянов, К.И. Самсонова, О.И. Бутранова, Е.Н. Терехина, В.А. Поливанов, 2024

ВЫВОДЫ. Практика назначения антибиотиков, в частности левофлоксацина, при вирусных инфекциях продолжается, несмотря на убедительные доказательства отсутствия эффекта. Эффективное и безопасное использование антибиотиков обеспечивает только их назначение по утвержденным показаниям с соблюдением рекомендуемой дозировки и способа применения. Необходима разработка мер по ограничению избыточного применения антибиотиков, которое может иметь неблагоприятные последствия не только для конкретного пациента, но и для общественного здоровья в целом в связи с повышением риска развития микробной резистентности.

Ключевые слова: фторхинолоны; левофлоксацин; антибиотики; медицинские ошибки; фармаконадзор; спонтанные сообщения; нежелательные реакции; антибиотикорезистентность; ретроспективное исследование

Для цитирования: Асеская И.Л., Зырянов С.К., Самсонова К.И., Бутранова О.И., Терехина Е.Н., Поливанов В.А. Медицинские ошибки при применении левофлоксацина: анализ данных национальной базы спонтанных сообщений. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(1):44–57.
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-444>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. С.К. Зырянов является членом редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» с 2021 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Medication Errors Associated with the Use of Levofloxacin: An Analysis of the National Database of Spontaneous Reports

Irina L. Asetskaya^{1,✉}, Sergey K. Zyryanov^{1,2}, Kristina I. Samsonova¹, Olga I. Butranova¹, Elizaveta N. Terekhina^{1,3}, Vitaliy A. Polivanov³

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba,
6 Miklukho-Maklay St., Moscow 117198, Russian Federation

² City Clinical Hospital no. 24 of the Moscow City Health Department,
10 Pistovaya St., Moscow 127015, Russian Federation

³ Information and Methodological Center for Expert Evaluation,
Recording and Analysis of Circulation of Medical Products of Roszdravnadzor,
4/1 Slavyanskaya Sq., Moscow 109074, Russian Federation

✉ Irina L. Asetskaya asetskayail@gmail.com

ABSTRACT

INTRODUCTION. Newly identified risks associated with the use of fluoroquinolones and the spread of antimicrobial resistance make the identification and analysis of medication errors (MEs) in prescribing fluoroquinolones especially important for providing rational antibiotic therapy. Fluoroquinolones that are most commonly used in real-world clinical settings include levofloxacin.

AIM. This study aimed to examine the pattern of MEs associated with fluoroquinolones, exemplified by levofloxacin, through an analysis of spontaneous reports (SRs) submitted to the Russian pharmacovigilance database.

MATERIALS AND METHODS. The authors retrospectively analysed the SRs of adverse drug reactions (ADRs) submitted to the Russian pharmacovigilance database between 1 April 2019 and 28 February 2023. According to the selected inclusion criteria, the study focused on the SRs that specified levofloxacin as a suspect medicinal product and described ADRs that took place in the Russian Federation. ME identification used summaries of product characteristics for levofloxacin approved in Russia, official clinical guidelines, and the antimicrobial stewardship guidelines Strategy for the Control of Antimicrobial Therapy (SCAT).

RESULTS. The analysis included 950 SRs. MEs were identified in 307 (32.3%) of these SRs, and the total number of MEs was 332. MEs associated with the selection of the medicinal product included prescribing levofloxacin to patients without an indication for antibacterial therapy (38.9%, $n=129$, with 76.0% of cases being viral infections),

incorrect selection of levofloxacin as a first-line antibacterial agent (18.1%, $n=60$), and irrational and excessive prescribing of levofloxacin in combination with other antibacterial agents (15.4%, $n=51$). Less frequently identified MEs were related to inappropriate dosing (13.0%, $n=43$), levofloxacin use in patients with contraindications (8.7%, $n=29$), and incorrect selection of the route of administration (3.9%, $n=13$) and the dosage form (2.1%, $n=7$).

CONCLUSIONS. According to the results of this study, the practice of prescribing antibacterial agents for viral infections persists despite strong evidence of ineffectiveness in such cases. Antibacterial agents can be used effectively and safely only if prescribed for approved indications, administered at recommended doses, and delivered via specified routes of administration. The overuse of antibiotics may have negative sequelae not only for the health of an individual patient but for the health of the general population because of the increased risk of antimicrobial resistance. Therefore, there is a need to develop measures to limit the excessive use of antibiotics.

Keywords: fluoroquinolones; levofloxacin; antibacterial agents; antibiotics; pharmacovigilance; medication errors; pharmacovigilance; spontaneous reports; adverse drug reactions; antibiotic resistance; retrospective study

For citation: Asetskaia I.L., Zyryanov S.K., Samsonova K.I., Butranova O.I., Terekhina E.N., Polivanov V.A. Medication errors associated with the use of levofloxacin: An analysis of the national database of spontaneous reports. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(1):44–57. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-444>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. Sergey K. Zyryanov has been a member of the Editorial Board of *Safety and Risk of Pharmacotherapy* since 2021. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Левофлоксацин и ципрофлоксацин являются наиболее часто используемыми в реальной клинической практике препаратами группы фторхинолонов [1, 2]. Левофлоксацин относится к так называемым «респираторным фторхинолонам», так как по сравнению с ципрофлоксацином проявляет большую активность в отношении грамположительных бактерий (особенно значимую против респираторного патогена *Streptococcus pneumoniae*, в том числе штаммов, устойчивых к пенициллину и макролидам), группы внутриклеточных возбудителей, но меньшую активность в отношении грамотрицательных бактерий, особенно *Pseudomonas aeruginosa*. Как и другие антибиотики группы фторхинолонов, левофлоксацин обладает оригинальным механизмом действия, благоприятными фармакокинетическими свойствами, доступен как в парентеральной, так и в пероральной форме, что определяет возможность его использования в рамках ступенчатой терапии¹.

На начальных этапах клинического применения фторхинолонов безусловным преимуществом являлась их хорошая переносимость, однако в последние годы было выявлено много новых аспектов профиля безопасности препаратов этой группы, например, разрыв сухожилий

(2009 г.), периферическая нейропатия (2013 г.), возможность одновременного развития у одного пациента нескольких необратимых серьезных нежелательных реакций (НР), которые могут затрагивать сухожилия, мышцы, суставы, периферическую и центральную нервную системы – так называемого синдрома «инвалидизации, ассоциирующейся с применением фторхинолонов» (Fluoroquinolone-Associated Disability, FQAD) (2016 г.)² [3, 4]. Учитывая важное клиническое значение фторхинолонов, и в частности левофлоксацина, в лечении инфекционных заболеваний [5, 6], необходимы тщательное изучение и оценка рисков применения антибактериальных препаратов (АБП) этой группы для обеспечения их рационального использования.

Медицинские ошибки (МО) при применении лекарственных препаратов (ЛП), в том числе АБП, являются серьезным бременем для общественного здравоохранения. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) оценивает ущерб, связанный с МО во всем мире, в 42 млрд долларов США в год³. МО увеличивают риски развития НР, лекарственно-индуцированных заболеваний, тем самым могут причинять серьезный вред здоровью пациента, повышать уровень смертности [7–9]. По результатам исследования, проведенного в Великобритании [10], ежегодно

¹ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

² 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]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-advises-restricting-fluoroquinolone-antibiotic-use-certain>

³ Medication without harm: Policy brief. WHO; 2023. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376212/9789240062764-eng.pdf?sequence=1>

в этой стране при применении ЛП совершается 237 млн МО, из которых 25,8% потенциально могли причинить умеренный, а 2% — серьезный вред здоровью пациента, в том числе МО являлись непосредственной причиной летального исхода или способствовали ему в 712 и 1708 случаях соответственно. В 2023 г. при оценке глобального бремени предотвратимого вреда, связанного с применением ЛП, ВОЗ было отмечено, что наибольшая доля такого вреда (20%, 95% доверительный интервал (ДИ): 12–30%) приходится на АБП⁴.

МО, допускаемые при применении АБП в реальной клинической практике, могут стать причиной не только недостаточной эффективности или развития НР, но и способствуют появлению антибиотикорезистентных штаммов возбудителей [11, 12]. Это положение в полной мере относится и к фторхинолонам. Выделены клинически значимые устойчивые к фторхинолонам штаммы *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis* [13–15]. Резистентность к АБП в последние годы характеризуют как «тихую пандемию», которая потенциально может иметь серьезные последствия для общественного здоровья. Согласно глобальным оценкам, количество смертей в мире, непосредственно связанных с резистентностью, превысило в 2019 г. 1,2 млн и по прогнозам может увеличиться до 10 млн в 2050 г., если не будут предприняты достаточные меры для ее контроля⁵. В 2017 г. в России была принята «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года»⁶, одним из приоритетных направлений которой является «...обеспечение рационального назначения и применения противомикробных препаратов в здравоохранении; недопущение нецелевого применения противомикробных препаратов в профилактических и иных целях».

Изучение распространенности и причин МО — важнейший шаг на пути к разработке стратегий правильного и безопасного использования ЛП.

Для выявления новых НР, в том числе вследствие МО, в рамках системы фармаконадзора используются различные методы, одним из основных во многих странах является анализ национальных и наднациональных баз спонтанных сообщений (СС) о НР⁷. Важным преимуществом метода СС является возможность получения информации о применении ЛП у всех групп пациентов в условиях реальной клинической практики на протяжении длительного периода [16].

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 [17–19]. Ранее авторами совместно с «Центром фармаконадзора» ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора было проведено исследование по выявлению МО при применении бета-лактамов антибиотиков [20]. Работы, посвященные анализу ошибок при применении фторхинолонов, и в частности левофлоксацина, в Российской Федерации с использованием данных спонтанной отчетности до настоящего времени отсутствуют, изучение этой проблемы является актуальным.

Цель работы — изучить структуру медицинских ошибок при применении препаратов группы фторхинолонов на примере левофлоксацина на основе анализа данных российской базы спонтанных сообщений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ СС, поступивших в российскую базу данных о НР: подсистему «Фармаконадзор 2.0» Автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора в период с 01.04.2019 по 28.02.2023. Критерии включения: СС, по информации которых НР произошли на территории Российской Федерации и в качестве подозреваемого указан ЛП с международным непатентованным наименованием (МНН) левофлоксацин. Исключали дубликаты и невалидные СС. Валидность СС определяли в соответствии

⁴ Global burden of preventable medication-related harm in health care: A systematic review. WHO; 2023. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376203/9789240088887-eng.pdf?sequence=1>

⁵ O'Neill J, ed. Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations the review on antimicrobial resistance. HM Government; 2016. https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf

⁶ Распоряжение Правительства Российской Федерации от 30.03.2019 № 604-р «Об утверждении Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года».

⁷ Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module VI — Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2). EMA/873138/2011 Rev 2*. EMA; 2017.

с п. 407 раздела VII Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС⁸.

На первом этапе был проведен анализ наличия в СС информации об ошибках при применении левофлоксацина. Мы использовали следующее определение МО: «Ошибка применения лекарственного препарата (medication error) — непреднамеренная ошибка в процессе применения лекарственного препарата, которая привела или могла привести к причинению вреда пациенту»⁹. В соответствии с данным определением случаи намеренной передозировки левофлоксацина, использования off-label (намеренного назначения не в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (ИМП)), а также ненадлежащий прием препарата с рекреационными или другими немедицинскими целями (misuse) не относили к МО.

При выявлении МО анализировали информацию во всех заполненных пунктах первичных и, при наличии, повторных СС (последние не учитывали в статистическом анализе), включая подробное описание случая с информацией о симптомах, клиническом течении, методах лечения, исходах, данные в разделе карты-извещения «Дополнительные сведения». Для идентификации случаев МО использовали утвержденные в Российской Федерации ИМП ЛП, доступные на официальном сайте Государственного реестра лекарственных средств¹⁰, а также утвержденные Минздравом России клинические рекомендации по отдельным нозологиям¹¹ и Программу СКАТ (Стратегия контроля антимикробной терапии) [21].

Анализ информации СС проводили по следующим критериям: субъект Российской Федерации, из которого поступило СС; этап оказания медицинской помощи (стационарный, амбулаторный, самолечение); гендерные характеристики пациентов; возрастные категории пациентов; наличие информации, позволяющей сделать предположение о МО при назначении подозреваемого ЛП (показания к применению, противопоказания к применению, лекарственная форма, путь введения, доза, кратность введения, длительность применения, сведения о ЛП, применяющихся в течение последних 3 месяцев, включая сопутствующую медикаментозную терапию).

Отметим, что в задачи данного исследования не входила оценка связи выявленных МО с развитием НР, однако в тех случаях, когда мы обсуждали отдельные НР, нами проводилась оценка степени достоверности причинно-следственной связи «НР–ЛП» с использованием шкалы Наранжо [22].

На втором этапе все выявленные ошибки мы распределяли по группам в соответствии с классификацией Европейской сети фармацевтической помощи (Pharmaceutical Care network Europe, PCNE), V9.1¹² для проблем, связанных с ЛП (drug-related problem, DRP), с ее частичной адаптацией для МО, выполненной В.Л. Basger и соавт. [23]. В данной работе мы ограничились МО, отнесенными к группе «Назначение и выбор ЛП». Выявленные МО были разделены на две подгруппы. К ошибкам 1-го типа отнесены МО, касающиеся выбора АБП: 1) отсутствие показаний для антибактериальной терапии; 2) неверный выбор антибиотика; 3) наличие противопоказаний к применению; 4) нерациональная комбинация АБП; 5) неверный выбор лекарственной формы. К ошибкам 2-го типа отнесены МО, связанные с выбором дозы и кратности применения, длительности лечения и пути введения АБП: 1) применение в дозе, превышающей рекомендуемую; 2) применение в дозе ниже рекомендуемой; 3) нарушение кратности применения; 4) длительность лечения меньше рекомендованной; 5) длительность лечения больше рекомендованной; 6) неверный путь введения.

Статистическую обработку данных проводили 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 использовали для определения достоверности различий полученных результатов, так как метод СС не позволяет оценить величину генеральной совокупности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего за изучаемый период (3 г. 11 мес.) в исследование с учетом критериев включения/исключения вошло 950 первичных СС,

⁸ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза».

⁹ Там же.

¹⁰ <https://grls.rosminzdrav.ru>

¹¹ https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend

¹² PCNE classification for drug-related problems V9.1. 2020. https://www.pcne.org/upload/files/417_PCNE_classification_V9-1_final.pdf

в которых в качестве ЛП, подозреваемого в развитии НР, был указан левофлоксацин. Также учитывали информацию 56 повторных СС. МО были выявлены в 307 СС, что составило 32,3% от общего количества включенных в исследование СС. В большинстве СС (92,2%, $n=283$) имелась информация о совершении одной МО, в 23 СС (7,5%) — двух МО, в 1 СС (0,3%) — трех МО. Таким образом, общее количество обнаруженных МО составило 332.

СС, в которых были выявлены МО, получены из 43 субъектов Российской Федерации, при этом 59,3% извещений поступило из 8 регионов: Москва ($n=56$), Алтайский край ($n=40$), Забайкальский край ($n=22$), Свердловская область ($n=16$), Оренбургская область ($n=13$), Красноярский край ($n=12$), Воронежская область ($n=12$), Амурская область ($n=11$). Указанные регионы по данным базы СС в течение многих лет являются лидерами по количеству репортируемых случаев о НР, что, с нашей точки зрения, свидетельствует только о хорошей организации в них службы фармаконадзора.

Доля СС с МО, совершенными на стационарном этапе оказания медицинской помощи, составила 79,5% ($n=244$), на амбулаторном — 17,3% ($n=53$), при самолечении — 3,3% ($n=10$).

В 56,0% СС с выявленными МО ($n=172$) указывался женский пол пациентов, в 43,7% СС ($n=134$) — мужской, в 0,3% случаев ($n=1$) информация по данному разделу отсутствовала.

Распределение СС по возрасту пациентов представлено в *таблице 1*.

Доля СС с выявленными МО при применении левофлоксацина для большинства возрастных групп пациентов была пропорциональна количеству поступивших СС, и только для 2-х групп (дети и долгожители) доля СС с МО была выше в 2 раза. Более частые ошибки при назначении и дозировании ЛП у детей и пациентов старших возрастных групп согласуются с данными литературы [24, 25], кроме того, следует учитывать, что в Российской Федерации применение левофлоксацина у детей противопоказано.

Все виды выявленных МО представлены в *таблице 2*.

Согласно данным *таблицы 2*, наибольшая доля (83,1%) приходилась на МО 1-го типа — ошибки выбора АБП. В 38,9% ($n=129$) выявленные МО были связаны с назначением левофлоксацина в случаях, когда отсутствовали показания для любой антибактериальной терапии, при этом 76,0% ($n=98$) таких случаев приходилось на вирусные инфекции: коронавирусная инфекция ($n=48$), острая респираторная вирусная инфекция ($n=19$), 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, тромбоэмболия легочной артерии,

Таблица 1. Распределение спонтанных сообщений о нежелательных реакциях при применении левофлоксацина по возрастным группам пациентов

Table 1. Distribution of spontaneous reports (SRs) of adverse reactions to levofloxacin by patient age

Возрастная группа <i>Age group</i>	Всего спонтанных сообщений <i>Total number of SRs</i> $n=950$		Спонтанные сообщения с данными о медицинских ошибках <i>SRs with data on medication errors</i> $n=307$	
	чел. / <i>pers.</i>	%	чел. / <i>pers.</i>	%
0–17 лет (дети) <i>0–17 years (children)</i>	29	3,1	20	6,5
18–44 года (молодой) <i>18–44 years (young adults)</i>	378	39,8	108	35,2
45–59 лет (средний) <i>45–59 years (middle-aged adults)</i>	232	24,4	81	26,4
60–74 года (пожилой) <i>60–74 years (youngest-old adults)</i>	234	24,6	76	24,8
75–89 лет (старческий) <i>75–89 years (middle-old adults)</i>	58	6,1	17	5,5
90 лет и старше (долгожители) <i>90 years and more (oldest-old adults)</i>	4	0,42	3	1,0
Возраст не указан <i>No age specified</i>	15	1,6	2	0,65

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

идиопатический фиброзирующий альвеолит, хроническая гранулематозная болезнь, травма, грыжа, пролежень. Онкологические заболевания сами по себе также не являются показанием для антибактериальной терапии. Поэтому 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. К МО данного вида мы отнесли также назначение антибиотика при наличии только отдельных симптомов: лейкоцитурия ($n=2$), боль в горле ($n=2$), кашель ($n=2$), гипертермия ($n=1$), а также при синдромальных неуточненных диагнозах — лихорадка неясного генеза ($n=2$).

Ранее в нашей работе [20] ошибки, обусловленные отсутствием показаний для АБП, при применении бета-лактамовых антибиотиков, составили 32,5% ($n=395$), при этом 60,3% из этих случаев приходилось на вирусные заболевания. В настоящем исследовании по данному виду МО при применении левофлоксацина были получены похожие результаты. Подобное использование АБП является не только неэффективным, но и небезопасным. Было проведено изучение НР, в развитии которых подозревался левофлоксацин, назначаемый при отсутствии показаний к антибактериальной терапии. В анализ включали только НР с высокой (определенной, вероятной или возможной) причинно-следственной связью «НР–ЛП», определяемой по шкале Наранжо. В 104 случаях

Таблица 2. Виды медицинских ошибок при применении левофлоксацина (по данным спонтанных сообщений, поступивших в базу данных Росздравнадзора в период с 01.04.2019 по 28.02.2023)

Table 2. Types of medication errors associated with the use of levofloxacin (according to spontaneous reports submitted to the Russian pharmacovigilance database at the Federal Service for Surveillance in Healthcare from 1 April 2019 to 28 February 2023).

Вид медицинской ошибки <i>Medication error type</i>		Количество медицинских ошибок <i>Number of medication errors</i> $n=332$	
		ед. <i>pcs</i>	%
Ошибки 1-го типа: выбор антибактериального препарата <i>Type 1 errors: selection of the antibacterial agent</i>	Отсутствие показаний для антибактериальной терапии <i>No indications for antibacterial therapy</i>	129	38,9
	Неверный выбор антибиотика <i>Inappropriate antibiotic selection</i>	60	18,1
	Наличие противопоказаний к применению левофлоксацина <i>Contraindications for levofloxacin</i>	29	8,7
	Нерациональная комбинация антибиотиков <i>Irrational combination of antibiotics</i>	51	15,4
	Неверный выбор лекарственной формы левофлоксацина <i>Inappropriate selection of the dosage form of levofloxacin</i>	7	2,1
	Всего ошибок 1-го типа <i>Total number of type 1 medication errors</i>	276	83,1
Ошибки 2-го типа: выбор дозировки, режима применения, длительности лечения, пути введения антибактериального препарата <i>Type 2 errors: selection of the dose, dosing regimen, duration of use, and route of administration of the antibacterial agent</i>	Применение в дозе, превышающей рекомендуемую в ИМП <i>Use at a higher dose than recommended in the SmPC</i>	20	6,0
	Применение в дозе ниже рекомендуемой в ИМП <i>Use at a lower dose than recommended in the SmPC</i>	5	1,5
	Неверная кратность применения <i>Inappropriate dosing frequency</i>	18	5,4
	Длительность лечения меньше рекомендованной в ИМП <i>Treatment duration shorter than recommended in the SmPC</i>	0	0
	Длительность лечения больше рекомендованной в ИМП <i>Treatment duration longer than recommended in the SmPC</i>	0	0
	Неверный путь введения <i>Inappropriate route of administration</i>	13	3,9
	Всего ошибок 2-го типа <i>Total number of type 2 medication errors</i>	56	16,9

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Примечание. ИМП — инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата.

Note. SmPC, Summary of Product Characteristics.

(у 80,6% пациентов) НР были отнесены репортерами к серьезным, из них у 1 пациента (0,8%) произошла остановка сердца с летальным исходом, в 13 случаях (10,1%) НР представляли угрозу для жизни (11 случаев — анафилактические реакции, 2 — анафилактический шок). Развитие НР у 17 пациентов (13,2%) привело к госпитализации или ее продлению (15 случаев — ангиоотек или отек Квинке, 2 — удлинение интервала QT с развитием аритмии). В остальных случаях в качестве критерия серьезности НР указывалось клинически значимое событие.

Выполненный нами анализ литературы показал, что во многих странах мира, включая Российскую Федерацию, сохраняется практика назначения АБП при отсутствии документированных или предполагаемых очагов бактериальной инфекции и при вирусных инфекциях [26–30]. Пандемия COVID-19 в определенной степени усугубила эту проблему. Частота назначения АБП пациентам с коронавирусной инфекцией в первый год достигала 72%, при этом было установлено, что подтвержденная бактериальная инфекция имела место в среднем только в 6,9–8,0% случаев, у госпитализированных пациентов — в 18,4%, в отделениях реанимации и интенсивной терапии — в 39,9% при том, что коинфекции при COVID-19 встречались намного реже, чем при гриппе [31–33]. Полученные данные нашли отражение в регулярно обновляющихся российских рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике COVID-19: первые варианты включали в схему лечения коронавирусной инфекции азитромицин и левофлоксацин без четкой формулировки ограничений, в последующем рутинное назначение антибиотиков при подтвержденной SARS-CoV-2 считалось неоправданным и подчеркивалось, что АБП следует назначать только пациентам с убедительными признаками бактериальной инфекции¹³.

Следующий вид МО 1-го типа был связан с неверным выбором левофлоксацина в качестве антибиотика первой линии при наличии показаний к антибактериальной терапии. АБП следует назначать по четким показаниям согласно утвержденным ИМП, так как именно такой подход в мак-

симальной степени обеспечивает эффективность и безопасность медикаментозного лечения.

Проведенный нами сравнительный анализ показаний к применению левофлоксацина по данным СС с ИМП для всех зарегистрированных в Российской Федерации препаратов левофлоксацина разных производителей показал, что в 56 случаях препарат был назначен при инфекциях, не указанных в ИМП: инфекции органов малого таза, центральной нервной системы, костей и суставов, сепсис, инфекционный эндокардит, периоперационная профилактика и др. По результатам дополнительного анализа информации клинических рекомендаций по соответствующим нозологиям¹⁴, Программы СКАТ, информации в СС о проведенных микробиологических исследованиях (при ее наличии) 33 случая мы расценили как назначения левофлоксацина off-label и только 23 (7,1%) — как МО. К неверному выбору левофлоксацина мы отнесли его назначение ($n=16$) при инфекции костей и суставов (бактериальные артриты, остеомиелиты, панариций): если при этих заболеваниях есть показания к применению фторхинолонов, то с учетом спектра возбудителей препаратами выбора являются ципрофлоксацин или моксифлоксацин. Использование левофлоксацина для периоперационной профилактики рекомендовано только при урологических операциях¹⁵, поэтому профилактическое его применение при операциях на органах брюшной полости и малого таза ($n=7$) мы также отнесли к МО.

В настоящее время важным принципом адекватной эмпирической антибиотикотерапии является не только эффективное действие в отношении всех этиологически значимых возбудителей инфекционного процесса, но и учет риска инфицирования резистентными возбудителями. Одним из значимых факторов такого риска является применение АБП по любому поводу в течение предшествующих 3 месяцев [21]. Мы установили 17 случаев МО (5,1%) назначения левофлоксацина в монотерапии при наличии инфекционного процесса, при которых не был учтен прием антибиотиков в предшествующие 90 сут. Так, 9 пациентов за последние 3 месяца по показанию «внебольничная пневмония»

¹³ Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 18 (26.10.2023). Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2023.

¹⁴ Воспалительные заболевания женских тазовых органов. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021.

Инфекционный эндокардит и инфекции внутрисердечных устройств. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021.

¹⁵ Брико НИ, Божкова СА, Брусина ЕБ, Жедаева МВ, Зубарева НА, Зуева ЛП и др. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства. Клинические рекомендации. Н. Новгород: Ремедиум Приволжье; 2018.

получали следующие АБП: левофлоксацин или ципрофлоксацин, или цефтриаксон+сульбактам, или меропенем, или дорипенем; 1 пациент в связи с обострением ХОБЛ — цефепим; 4 пациента с пиелонефритом — амоксициллин+клавулановая кислота или меропенем; 3 пациента с флегмоной — имипенем+циластатин или ванкомицин.

Учитывая рост антибиотикорезистентности к фторхинолонам, а также новые данные по их безопасности, в частности возможность развития редкого, но серьезного синдрома «инвалидизации, ассоциирующейся с применением фторхинолонов»¹⁶, при ряде нетяжелых инфекций рекомендуется назначать фторхинолоны только как альтернативные АБП [34]. Данный подход указан в большинстве ИМП левофлоксацина. В связи с этим мы посчитали неверным выбор левофлоксацина в качестве первой линии терапии в следующих 20 случаях (6%): бактериальный синусит ($n=5$), амбулаторное лечение обострения хронического бронхита ($n=9$), неосложненный цистит ($n=6$).

Еще один вид МО 1-го типа — применение левофлоксацина при наличии противопоказаний — выявлен нами в 29 СС (8,7%). При этом в 7 СС (2,1% от всех МО) имелась информация о предшествующей гиперчувствительности к фторхинолонам: к препарату с МНН левофлоксацин, имеющему другое торговое наименование ($n=2$), ципрофлоксацину ($n=2$) и моксифлоксацину ($n=3$). Во всех случаях развились аллергические НР (причинно-следственная связь «НР–ЛП» по шкале Наранжо — вероятная): ангиоотек ($n=2$), крапивница ($n=3$), аллергический дерматит ($n=2$). Все НР были оценены репортерами как серьезные, при ангиоотеке критерий серьезности — угроза жизни, в остальных случаях — клинически значимое событие. Полученные нами данные подтверждают сохраняющееся низкое качество сбора и учета аллергологического анамнеза при назначении антибиотикотерапии и согласуются с информацией, представленной в литературе [17, 20], хотя доля данного вида МО в проведенном нами исследовании была ниже.

По информации двух СС левофлоксацин был назначен для лечения послеродового эндометрита кормящим грудью женщинам при том, что в ИМП указано, что в период грудного вскармливания назначение этого антибио-

тика противопоказано, поскольку нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых зон роста костей у ребенка.

Особого обсуждения требует использование левофлоксацина в детской популяции. Фторхинолоны в целом противопоказаны для применения у детей 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) [35]. В настоящее время большинство клинических данных, включая систематические обзоры, свидетельствуют об отсутствии у фторхинолонов 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 у детей не зарегистрировано [36–38]. Во многих странах фторхинолоны разрешено использовать при жизнеугрожающих инфекциях у детей в случае отсутствия более безопасной альтернативы, а также в зависимости от страны по определенным показаниям [39–40]. 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»¹⁷ левофлоксацин и моксифлоксацин рассматриваются как препараты резерва при формах туберкулеза с лекарственной устойчивостью. Отметим, что при назначении фторхинолонов детям следует учитывать, что их безопасность в этой возрастной группе еще недостаточно изучена в связи со значительно более редким использованием и ограничениями для проведения педиатрических клинических исследований [41].

Мы выявили 29 случаев использования левофлоксацина у пациентов детского возраста. После тщательного изучения информации СС 9 случаев применения левофлоксацина были отнесены к off-label назначениям: при туберкулезе ($n=6$), муковисцидозе ($n=2$) и тяжелой внебольничной пневмонии, потребовавшей госпитализации ($n=1$); было учтено, что в СС име-

¹⁶ 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]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-advises-restricting-fluoroquinolone-antibiotic-use-certain>

¹⁷ Туберкулез у детей. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2022.

лась информация о выявлении полирезистентных штаммов возбудителей, предшествующей неэффективной антибактериальной терапии, и врачи-репортеры самостоятельно указывали о назначении левофлоксацина ребенку «вне инструкции». Как МО, при которых риски превосходят потенциальную пользу, мы расценили 20 (6,0%) случаев: назначение левофлоксацина детям в качестве препаратов первого выбора при бактериальной пневмонии ($n=12$, в том числе пневмония, вызванная *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 наличия резистентных штаммов возбудителей (в частности резистентных к макролидам *M. pneumoniae*). Еще в 1 СС был описан случайный прием левофлоксацина (5 таблеток по 500 мг) ребенком.

К ошибкам 1-го типа относится также применение нерациональных комбинаций левофлоксацина с другими АБП, таких случаев мы выявили 51 (15,4%). К нерациональным мы отнесли все случаи комбинации левофлоксацина с макролидами ($n=14$) из-за возможного потенцирования удлинения интервала QT и развития тяжелых желудочковых аритмий; комбинации с антисинегнойными АБП (цефтазидим, цефепим, цефепим+сульбактам, амикацин) при нетяжелых инфекциях ($n=8$); комбинации с другими АБП при вирусных инфекциях: вирусная пневмония, коронавирусная инфекция, острая респираторная вирусная инфекция ($n=7$). В 22 случаях одновременное применение левофлоксацина с другими АБП расценено нами как явно избыточное, например с ванкомицином при бактериальном синусите, с линезолидом при бактериурии, с линкомицином при внебольничной пневмонии, с цефтриаксоном или цефотаксимом при пиелонефрите и эндометрите, с фуразидином или фосфомицином при инфекции мочевыводящих путей, хроническом простатите и эпидидимоорхите, с цефтриаксоном при остром тубоотите, с цефтаролином при трофической язве, с метронидазолом при роже.

Доказательные данные о преимуществе комбинированной антибиотикотерапии при большинстве инфекционных процессов отсутствуют [21, 42], в связи с чем рутинное использование такого режима терапии является необоснованным. Традиционно комбинации АБП применяются в определенных ситуациях: 1) для предотвращения развития устойчивости возбудителя к антибиотику (при туберкулезе, эрадикации

H. pylori); 2) при наличии нескольких возбудителей, на которые невозможно эффективно воздействовать одним АБП; 3) для снижения риска летальности при выявлении некоторых резистентных штаммов микроорганизмов (например, карбапенемрезистентных штаммов энтеробактерий или *Acinetobacter* spp.) [43, 44]. При комбинации АБП следует учитывать и их синергизм в отношении НР.

В 2,1% случаев МО ($n=7$) мы выявили выбор неправильной лекарственной формы при применении левофлоксацина: 3 случая назначения левофлоксацина в таблетках для лечения увеита и эндофтальмита (показано использование глазных капель) и по 2 случая длительного, в течение 9–10 сут, внутривенного введения левофлоксацина при лечении в стационаре при внебольничной пневмонии и обострении хронического бронхита (рекомендовано через несколько дней внутривенной инфузии переходить на прием левофлоксацина внутрь в связи с тем, что биодоступность таблетированных форм достигает 99–100%).

МО 2-го типа (выбор дозировки, режима применения, длительности лечения, пути введения левофлоксацина) составили 16,9% ($n=56$) от всех выявленных ошибок. Наибольшее количество МО данного типа – 20 (6,0%) случаев было обусловлено превышением рекомендуемой в ИМП разовой и/или суточной дозы, что в 18 (5,4%) случаях было связано с большей кратностью введения. Так, при лечении пиелонефрита в 6 случаях левофлоксацин вводили внутривенно по 500 мг 2 раза/сут, в 2-х случаях – внутривенно по 1000 мг 1 раз/сут (рекомендуемый режим – 250, 500, 750 мг 1 раз/сут). В двух СС имелась информация о назначении левофлоксацина взрослым (при внебольничной пневмонии и роже) внутривенно в дозе 500 мг 3 раза/сут (рекомендуемый режим – 500 мг 1–2 раза в сутки, соответственно суточная доза – 500 или 1000 мг). Нарушение режима дозирования также выявлено нами в 5 случаях лечения неосложненного цистита, 4 случаях – синусита/гайморита, в 1 случае – обострения хронического бронхита. Применение левофлоксацина в более низких дозах, чем рекомендовано в ИМП, установлено в 5 (1,5%) случаях лечения внебольничной пневмонии у взрослых – по 250 мг 1 раз/сут внутрь (рекомендуемая по данному показанию минимальная суточная доза для приема внутрь – 500 мг).

Известно, что фторхинолоны являются АБП с концентрационнозависимой антимикробной

активностью, то есть наиболее точным предиктором клинической и микробиологической эффективности является отношение $C_{\max}$ (максимальной концентрации препарата в сыворотке крови) или AUC (площади под фармакокинетической кривой «концентрация–время») к МПК (минимальной подавляющей концентрации) >25 – 125 раз. В зависимости от возбудителя данный показатель может варьировать от >30 для *S. pneumoniae* до >125 – 250 (приемлемая активность) и >500 (оптимальная активность) для *S. aureus*, *K. pneumoniae* и *E. coli* [45, 46]. $T_{1/2}$ (период полувыведения) левофлоксацина у взрослых составляет 6–8 ч, что с учетом концентрационнозависимой активности определяет предпочтительное его назначение 1 (реже 2) раза/сут.

В мире на протяжении ряда лет проводились исследования по применению высоких доз левофлоксацина (750 мг 1 раз/сут) коротким курсом (в течение 5 сут) при лечении бактериальной пневмонии, пиелонефрита, осложненной мочевой инфекции в сравнении с традиционным режимом для этих нозологий — по 500 мг/сут в течение 7–10 сут. Была показана сопоставимая эффективность и безопасность обоих режимов, при этом высокодозовый режим имел явные экономические преимущества [47]. В настоящее время прием левофлоксацина коротким курсом в суточной дозе 750 мг рекомендован в ИМП российских производителей, выпускающих таблетки в дозе 750 мг¹⁸.

МО 2-го типа, обусловленные выбором неверного пути введения, выявлены нами в 13 СС (3,9% от всех МО). В ИМП левофлоксацина для лекарственной формы «раствор для инфузий» предусмотрено только внутривенное капельное введение. Указание на внутримышечное (7 СС) и подкожное (4 СС) введение препарата расценивалось нами как МО. Также к МО данного вида мы отнесли 2 случая использования раствора левофлоксацина местно для лечения инфицированной раны.

В настоящее время левофлоксацин наряду с другими фторхинолонами (офлоксацин, моксифлоксацин) широко применяется при лечении туберкулеза. Длительность его применения по данному показанию в соответствии с ИМП не более 90 сут. Однако в клинических рекомендациях «Туберкулез у взрослых»¹⁹ указано, что длительность лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза составляет не менее 6 мес., туберкулеза с множественной ле-

карственной устойчивостью — не менее 9 мес., с широкой лекарственной устойчивостью — не менее 18 мес. По решению врачебной комиссии длительность лечения может быть увеличена. В связи с этим 36 выявленных случаев более длительного (от 91 до 634 сут) использования левофлоксацина при туберкулезе мы отнесли к off-label назначениям.

Отметим, что развитие НР в большинстве случаев приводит к отмене подозреваемого препарата, поэтому оценить нарушения длительности лечения, используя метод СС, как правило, не представляется возможным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного анализа информации СС российской базы данных о НР, в которых в качестве подозреваемого указывался препарат с МНН левофлоксацин, в 32,3% СС были выявлены МО, допущенные при назначении этого препарата. Наибольшее количество МО (38,9%) связано с применением антибиотика при вирусных инфекциях и при отсутствии подтвержденного инфекционного процесса. Весомый вклад в такое нерациональное применение левофлоксацина внесла пандемия COVID-19, во время которой не только в Российской Федерации, но и во многих странах мира было зафиксировано повышенное потребление АБП при одновременном росте числа резистентных штаммов возбудителей бактериальных инфекций.

В 18,1% выявленных случаев МО были связаны с неверным выбором левофлоксацина в качестве препарата первой линии терапии. При выборе конкретного АБП в первую очередь следует руководствоваться информацией в официальной ИМП и в утвержденных Минздравом России клинических рекомендациях по конкретным нозологиям (при наличии). Эффективное и безопасное использование любого ЛП может обеспечить только его назначение по утвержденным показаниям в соответствии с рекомендуемыми дозировками и способом применения, а также соблюдением разделения АБП на препараты первого выбора, альтернативные и резервные.

Клинические аспекты применения фторхинолонов в педиатрической популяции, прежде всего вопросы безопасности, особенности дозирования, требуют дальнейшего изучения. В настоящее время в Российской Федерации левофлоксацин противопоказан детям до 18 лет. В соответствии с утвержденными клиническими

¹⁸ <https://grls.rosminzdrav.ru>

¹⁹ Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020.

рекомендациями левофлоксацин может назначаться детям off-label только в качестве препаратов второго ряда при резистентных формах туберкулеза. Мы выявили случаи off-label использования левофлоксацина при муковисцидозе, тяжелой левобольшинной пневмонии при отсутствии эффекта от других АБП. Ненадлежащее назначение левофлоксацина пациентам детского возраста установлено нами в 20 случаях, что составило 6% от всех МО.

В 15,4% случаев левофлоксацин использован в нерациональных комбинациях с другими АБП, чаще всего назначение нескольких АБП было избыточным (в частности, при вирусных или нетяжелых инфекциях). Применение нерациональных комбинаций АБП повышает риски развития НР, а также неоправданно завышает стоимость лечения.

Ошибки дозирования и выбора пути введения левофлоксацина были выявлены в 16,5% случаев. Наиболее значимой МО при этом была

большая кратность введения. Учитывая концентрационнозависимую антимикробную активность фторхинолонов, а также относительно длительный T_{1/2} левофлоксацина у взрослых, предпочтительным является однократное введение всей суточной дозы препарата.

Ненадлежащее использование антибиотиков, в том числе МО при назначении фторхинолонов, может привести к серьезным медицинским, социальным и экономическим последствиям. Анализ СС является эффективным способом выявления МО при применении антибиотиков. Поскольку основным типом МО является избыточное использование антибиотиков, первоочередная задача, по нашему мнению, заключается в разработке комплекса мер для предотвращения таких ошибок. Решение данной задачи позволит повысить эффективность и безопасность антибактериальной терапии, замедлить появление новых антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов.

Литература / References

1. Adriaenssens N, Bruyndonckx R, Versporten A, Hens N, Monnet DL, Molenberghs G, et al. Consumption of quinolones in the community, European Union/European Economic Area, 1997–2017. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(12 Suppl 2):iii37–ii44. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab176>
2. Нечаева Ю. Обзор продаж антибактериальных препаратов по итогам 9 месяцев 2020 года. *Ремедиум.* 2020;(10):18–21. Nechaeva Yu. Review of antibacterial drug sales for the first 9 months of 2020. *Remedium.* 2020;(10):18–21 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2020-10-18-21>
3. Barberán J, de la Cuesta A, Tejada González MI, López Aparicio A, Monfort Vinuesa C, Ramos Sánchez A, et al. Safety of fluoroquinolones. *Rev Esp Quimioter.* 2024;37(2):127–33. <https://doi.org/10.37201/req/143.2023>
4. Ellis DE, Hubbard RA, Willis AW, Zuppa AF, Zaozoutis TE, Hennessy S. Comparative neurological safety of fluoroquinolones versus therapeutic alternatives. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2021;30(6):797–805. <https://doi.org/10.1002/pds.5219>
5. Majalekar PP, Shirote PJ. Fluoroquinolones: Blessings or curses. *Curr Drug Targets.* 2020;21(13):1354–70. <https://doi.org/10.2174/1389450121666200621193355>
6. Sharma V, Das R, Mehta DK, Sharma D, Aman S, Khan MU. Quinolone scaffolds as potential drug candidates against infectious microbes: A review. *Mol Divers.* Published online April 29, 2024. <https://doi.org/10.1007/s11030-024-10862-4>
7. Сычев ДА, Остроумова ОД, Кочетков АИ, Переверзев АП, Остроумова ТМ, Клепикова МВ и др. Ошибки применения лекарственных средств как фактор риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний. *Фарматека.* 2021;28(11):84–94. Sychev DA, Ostroumova OD, Kochetkov AI, Pereverzev AP, Ostroumova TM, Klepikova MV, et al. Medication errors as a risk factor for drug-induced diseases. *Farmateka.* 2021;28(11):84–94 (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.11.84-94>
8. Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America, Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, eds. *To err is human: Building a safer health system.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2000.
9. Alghamdi AA, Keers RN, Sutherland A, Ashcroft DM. Prevalence and nature of medication errors and preventable adverse drug events in paediatric and neonatal intensive care settings: A systematic review. *Drug Saf.* 2019;42(12):1423–36. <https://doi.org/10.1007/s40264-019-00856-9>
10. Elliott RA, Camacho E, Jankovic D, Sculpher MJ, Faria R. Economic analysis of the prevalence and clinical and economic burden of medication error in England. *BMJ Qual Saf.* 2021;30(2):96–105. <https://doi.org/10.1136/bmjqs-2019-010206>
11. Pulingam T, Parumasivam T, Gazzali AM, Sulaiman AM, Chee JY, Lakshmanan M, et al. Antimicrobial resistance: Prevalence, economic burden, mechanisms of resistance and strategies to overcome. *Eur J Pharm Sci.* 2022;170:106103. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.106103>
12. Tang KWK, Millar BC, Moore JE. Antimicrobial resistance (AMR). *Br J Biomed Sci.* 2023;80:11387. <https://doi.org/10.3389/bjbs.2023.11387>
13. Zahari NIN, Engku Abd Rahman ENS, Irekeola AA, Ahmed N, Rabbaan AA, Alotaibi J, et al. A review of the resistance mechanisms for β-lactams, macrolides and fluoroquinolones among *Streptococcus pneumoniae*. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(11):1927. <https://doi.org/10.3390/medicina59111927>
14. Izadi E, Afshan G, Patel RP, Rao VM, Liew KB, Meor Mohd Affandi MMR, et al. Levofloxacin: Insights into antibiotic resistance and product quality. *Front Pharmacol.* 2019;10:881. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00881>
15. Lautenbach E, Metlay JP, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Association between fluoroquinolone resistance and mortality in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* infections: The role of inadequate empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis.* 2005;41(7):923–9. <https://doi.org/10.1086/432940>
16. Мурашко МА, Пархоменко ДВ, Асецкая ИЛ, Косенко ВВ, Поливанов ВА, Глаголев СВ. Роль и практика фармаконадзора в российском здравоохранении. *Вестник Росздравнадзора.* 2014;(3):54–61. Murashko MA, Parkhomenko DV, Asetsкая IL, Kosenko VV, Polivanov VA, Glagolev SV. The role and practice of pharmacovigilance in Russian healthcare. *Bulletin of Roszdravnadzor.* 2014;(3):54–61 (In Russ.). EDN: SGLZZT
17. Фоминых СГ. Рейтинг врачебных заблуждений при назначении антимикробных средств: ретроспективный анализ экспертной работы врача клинического фармаколога. *Клиническая микробиология и антибактериальная химиотерапия.* 2017;19(1):73–9. Fominykh SG. The rating of medical errors in the use of antimicrobials: Retrospective clinical pharmacological analysis. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2017;19(1):73–9 (In Russ.). EDN: ZHIQCP

18. Спичак ТВ. Лечение внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях: учимся на ошибках. *Медицинский совет*. 2019;(11):172–8.
Spichak TV. Treatment of community-acquired pneumonia in the outpatient setting: Learning to fail forward to success. *Medical Council*. 2019;(11):172–8 (In Russ.).
<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-172-178>
19. Рачина СА, Козлов РС, Таточенко ВК, Дудникова ЭВ, Сакулина ИБ, Мальцев СВ и др. Практика лечения острых респираторных инфекций у детей в амбулаторно-поликлинических учреждениях РФ: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016;25(2):20–7.
Rachina SA, Kozlov RS, Tatochenko VK, Dudnikova EHV, Sakulina IB, Maltsev SV, et al. Paediatricians approach to prescribing of systemic antimicrobials in outpatient children with upper respiratory tract and ENT infections: Data from multicenter survey. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2016;25(2):20–7 (In Russ.). EDN: [WWWTLT](https://doi.org/10.1016/0235-2990-2019-64-11-12-48-53)
20. Кузьмина АВ, Асецкая ИЛ, Поливанов ВА, Зырянов СК. Медицинские ошибки при применении бета-лактамов антибиотиков: анализ российской базы спонтанных сообщений. *Антибиотики и химиотерапия*. 2019;64(11–12):48–53.
Kuz'mina AV, Asetskaya IL, Polivanov VA, Zyryanov SK. Medication errors associated with beta-lactam antibiotics: Analysis of Russian spontaneous reporting database. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2019;64(11–12):48–53 (In Russ.).
<https://doi.org/10.1016/0235-2990-2019-64-11-12-48-53>
21. Яковлев СВ, Брико НИ, Сидоренко СВ, Проценко ДН. *Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации*. М.: Перо; 2018.
Yakovlev SV, Briko NI, Sidorenko SV, Protsenko DN. *SCAT (Strategy for the Control of Antimicrobial Therapy) programme in inpatient medical care: Russian clinical guidelines*. Moscow: Pero; 2018 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17513/np.318>
22. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239–45.
<https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154>
23. Basger BJ, Moles RJ, Chen TF. Development of an aggregated system for classifying causes of drug-related problems. *Ann Pharmacother*. 2015;49(4):405–18.
<https://doi.org/10.1177/1060028014568008>
24. Iftikhar S, Sarwar MR, Saqib A, Sarfraz M, Shoaib QU. Antibiotic prescribing practices and errors among hospitalized pediatric patients suffering from acute respiratory tract infections: A multicenter, cross-sectional study in Pakistan. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(2):44.
<https://doi.org/10.3390/medicina55020044>
25. Assiri GA, Shebl NA, Mahmoud MA, Aloudah N, Grant E, Aljadhey H, Sheikh A. 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;8(5):e019101.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019101>
26. Пономарева ЮВ, Пономарева АВ, Стаценко ВИ, Петров ВИ. Рациональная антибактериальная терапия острых респираторных инфекций у детей в амбулаторной практике. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2020;17(4):3–8.
Ponomareva YuV, Ponomareva AV, Statsenko VI, Petrov VI. Rational antibacterial therapy of acute respiratory infections in children in outpatient practice. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2020;17(4):3–8 (In Russ.).
[https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-4\(76\)-3-8](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-4(76)-3-8)
27. Белькова ЮА, Рачина СА, Козлов РС, Кулешов ВГ, Васильева ИС, Куркова АА и др. Одномоментное многоцентровое исследование использования антибактериальных препаратов в российских стационарах: результаты проекта Global-PPS 2021. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2023;25(2):150–8.
Belkova YA, Rachina SA, Kozlov RS, Kuleshov VG, Vasilyeva IS, Kurkova AA, et al. Point prevalence multicenter survey of antimicrobial consumption in Russian hospitals: Results of the Global-PPS 2021. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2023;25(2):150–8 (In Russ.).
<https://doi.org/10.36488/cmacc.2023.2.150-158>
28. Afari-Asiedu S, Oppong FB, Tostmann A, Ali Abdulai M, Boamah-Kaali E, Gyaase S, et al. Determinants of inappropriate antibiotics use in rural central Ghana using a mixed methods approach. *Front Public Health*. 2020;8:90.
<https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00090>
29. Dutcher L, Degnan K, Adu-Gyamfi AB, Lautenbach E, Cressman L, David MZ, et al. Improving outpatient antibiotic prescribing for respiratory tract infections in primary care: A stepped-wedge cluster randomized trial. *Clin Infect Dis*. 2022;74(6):947–56.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciab602>
30. Duan L, Liu C, Wang D. The general population's inappropriate behaviors and misunderstanding of antibiotic use in China: A systematic review and meta-analysis. *Antibiotics* (Basel). 2021;10(5):497.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics10050497>
31. Гомон ЮМ, Колбин АС, Буданов ДС. Динамика потребления антимикробных препаратов резерва в стационарах России: влияние пандемии COVID-19. *Антибиотики и химиотерапия*. 2023;68(5–6):62–8.
Gomon YuM, Kolbin AS, Budanov DS. Dynamics of reserve antimicrobial drug consumption in Russian hospitals: Impact of the COVID-19 pandemic. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2023;68(5–6):62–8 (In Russ.).
<https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-5-6-62-68>
32. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: A living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(12):1622–9.
<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016>
33. Куркова АА, Рачина СА, Козлов РС, Портнягина УС, Палютин ШХ, Решетко ОВ и др. Исследование отпуска антимикробных препаратов аптечными организациями Российской Федерации во время пандемии COVID-19. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2023;25(1):84–92.
Kurkova AA, Rachina SA, Kozlov RS, Portnyagina US, Palyutin ShKh, Reshetko OV, et al. Patterns of antimicrobial dispensing in community pharmacies in Russia during the COVID-19 pandemic. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2023;25(1):84–92 (In Russ.).
<https://doi.org/10.36488/cmacc.2023.1.84-92>
34. Ушкалова ЕА, Зырянов СК. Эффективность фторхинолонов при остром синусите, обострении хронического бронхита и неосложненных инфекциях мочевыводящих путей. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017;19(1):25–30.
Ushkalova EA, Zyryanov SK. Fluoroquinolones efficacy in acute sinusitis, acute exacerbation of chronic bronchitis and uncomplicated urinary tract infections. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;19(1):25–30 (In Russ.). EDN: [ZHJPZN](https://doi.org/10.1086/516119)
35. Burkhardt JE, Walterspiel JN, Schaad UB. Quinolone arthropathy in animals versus children. *Clin Infect Dis*. 1997;25(5):1196–204.
<https://doi.org/10.1086/516119>
36. Bradley JS, Kauffman RE, Balis DA, Duffy CM, Gerbino PG, Maldonado SD, et al. Assessment of musculoskeletal toxicity 5 years after therapy with levofloxacin. *Pediatrics*. 2014;134(1):e146–e153.
<https://doi.org/10.1542/peds.2013-3636>
37. Wang JG, Cui HR, Hu YS, Tang HB. Assessment of the risk of musculoskeletal adverse events associated with fluoroquinolone use in children: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(34):e21860.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021860>
38. Постников СС, Ермилин АЕ, Костылева МН, Грацианская АН. Фторхинолоны в педиатрии: акцент на артротоксичность. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2020;99(4):172–6.
Postnikov SS, Ermilin AE, Kostyleva MN, Gratsianskaya AN. Fluoroquinolones in pediatrics: Emphasis on arthropathy. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2020;99(4):172–6 (In Russ.).
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-4-172-177>
39. Jackson MA, Schutze GE; Committee on Infectious Diseases. The use of systemic and topical fluoroquinolones. *Pediatrics*. 2016;138(5):e20162706.
<https://doi.org/10.1542/peds.2016-2706>
40. Patel K, Goldman JL. Safety concerns surrounding quinolone use in children. *J Clin Pharmacol*. 2016;56(9):1060–75.
<https://doi.org/10.1002/jcph.715>
41. Li S, Chen Z, Huang L, Liu Z, Shi Y, Zhang M, et al. Safety of quinolones in children: A systematic review and meta-analysis. *Paediatr Drugs*. 2022;24(5):447–64.
<https://doi.org/10.1007/s40272-022-00513-2>

42. Paul M, Leibovici L. Combination antimicrobial treatment versus monotherapy: The contribution of meta-analyses. *Infect Dis Clin North Am.* 2009;23(2):277–93.
<https://doi.org/10.1016/j.idc.2009.01.004>
43. Davis K, Greenstein T, Viau Colindres R, Aldridge BB. Leveraging laboratory and clinical studies to design effective antibiotic combination therapy. *Curr Opin Microbiol.* 2021;64:68–75.
<https://doi.org/10.1016/j.mib.2021.09.006>
44. Coates ARM, Hu Y, Holt J, Yeh P. Antibiotic combination therapy against resistant bacterial infections: Synergy, rejuvenation and resistance reduction. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020;18(1):5–15.
<https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1705155>
45. Preston SL, Drusano GL, Berman AL, Fowler CL, Chow AT, Dornseif B, et al. Pharmacodynamics of levofloxacin: A new paradigm for early clinical trials. *JAMA.* 1998;279(2):125–9.
<https://doi.org/10.1001/jama.279.2.125>
46. Lister PD, Sanders CC. Pharmacodynamics of moxifloxacin, levofloxacin and sparfloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother.* 2001;47(6):811–8.
<https://doi.org/10.1093/jac/47.6.811>
47. Chen CW, Chen YH, Cheng IL, Lai CC. Comparison of high-dose, short-course levofloxacin treatment vs conventional regimen against acute bacterial infection: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Infect Drug Resist.* 2019;12:1353–61.
<https://doi.org/10.2147/IDR.S193483>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *И.Л. Асецкая* — анализ данных литературы, анализ и интерпретация результатов, написание и редактирование текста рукописи; *С.К. Зырянов* — разработка концепции исследования, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; *К.И. Самсонова* — сбор и анализ данных, проведение расчетов, написание текста рукописи; *О.И. Бутранова* — анализ данных литературы, интерпретация результатов, редактирование текста рукописи; *Е.Н. Терехина* — обработка полученных результатов, участие в написании текста рукописи; *В.А. Поливанов* — концепция и дизайн исследования, анализ данных.

Соответствие принципам этики. Авторы заявляют, что одобрение комитетом по этике не требовалось, поскольку проанализированные сведения были основаны на обезличенных данных и в исследовании непосредственно не участвовали люди.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Irina L. Asetskaya* analysed literature data, analysed and interpreted the study results, drafted and edited the manuscript. *Sergey K. Zyryanov* conceptualised the study and approved the final version of the manuscript for publication. *Kristina I. Samsonova* collected and analysed data, carried out calculations, and drafted the manuscript. *Olga I. Butranova* analysed literature data, interpreted the study results, and edited the manuscript. *Elizaveta N. Terekhina* collected and analysed the study results and participated in drafting the manuscript. *Vitaliy A. Polivanov* elaborated the study concept and design and analysed data.

Ethics approval. According to the authors, the analysis was based on previously published anonymised data, and the study did not involve direct participation of human subjects. Hence, this study is exempt from ethics approval.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Асецкая Ирина Львовна, канд. мед. наук, доцент
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6641-7752>

Зырянов Сергей Кенсаринович, д-р мед. наук, профессор
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

Самсонова Кристина Ивановна
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0174-2765>

Бутранова Ольга Игоревна, канд. мед. наук, доцент
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7729-2169>

Терехина Елизавета Николаевна
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1272-8042>

Поливанов Виталий Анатольевич
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5110-978X>

Irina L. Asetskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6641-7752>

Sergey K. Zyryanov, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

Kristina I. Samsonova
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0174-2765>

Olga I. Butranova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7729-2169>

Elizaveta N. Terekhina
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1272-8042>

Vitaliy A. Polivanov
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5110-978X>

Поступила 05.06.2024

После доработки 28.07.2024

Принята к публикации 11.09.2024

Online first 04.10.2024

Received 5 June 2024

Revised 28 July 2024

Accepted 11 September 2024

Online first 4 October 2024