

Юридические аспекты оказания медицинской помощи и декриминализация врачебных ошибок



И.А. Гучев – к.м.н., член правления Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»

Основной целью реформирования системы здравоохранения Казахстана является повышение качества¹ и доступности медицинской помощи населению. Для достижения этой цели решаются, в частности, задачи по рациональному использованию человеческих и финансовых ресурсов, стимулированию национальных производителей, а также актуальная в последнее время задача декриминализации объективно возможных врачебных ошибок. Последнее направление призвано создать приемлемые для труда условия профессиональной деятельности специалистов, аккредитованных для оказания медицинской помощи. Без выработанного регулятора системы здравоохранения и органами правопорядка единого понимания принципов и границ декриминализации, достижение поставленной цели эфемерно.

Потребность общества в изучении юридических основ коммуникации «врач – пациент – контролирующие органы» назрела. Осведомлённость врачей в юридических принципах оказания медицинских услуг должна внедряться как неотъемлемое звено непрерывного образования, преследующее цель профилактики незначительных правонарушений и криминальных ошибок.

Основополагающим нормативным правовым актом, регламентирующим правоотношения в сфере предоставления медицинских услуг (помощи), в Республике Казахстан является Кодекс «О здоровье народа и системе здравоохранения» №193-IV (далее Кодекс), в РФ – Федеральный закон №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Исходя из ч. 3, ст. 33 Кодекса, субъекты здравоохранения при оказании медицинской помощи руководствуются клиническими протоколами (в обязательном порядке содержащими алгоритмы диагностики и лечения). По смыслу п. 7.1 абз. 5 Регламента по разработке/пересмотру клинических

протоколов «протокол не является нормативным правовым актом, им в рекомендательном порядке руководствуются субъекты здравоохранения при оказании медицинской помощи».

Как представляется автору, указанная позиция Регламента входит в противоречие с имеющим правовое преимущество и высшую относительно Регламента юридическую силу Кодексом, определяющим оказание медицинской помощи и препятствующем не всегда необходимой, а порой и опасной либерализации прав врача. Такое заключение можно сделать исходя из п. 71, ч. 1 ст. 1 Кодекса, указывающей на стандарты как основу оценки качества оказания медицинской помощи. Согласно стандартам, например, по организации пульмонологической и первичной медико-санитарной помощи, последняя оказывается в соответствии с «протоколами диагностики и лечения» с учетом, конечно же, инструкции по медицинскому применению препаратов. Из этого следует, что законодатель четко установил правила действий врача, подлежащие обязательному испол-

¹ Под качеством медицинской помощи понимается совокупность характеристик, отражающих её своевременность, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, а также степень достижения запланированного результата. Качество медицинской помощи – это уровень соответствия оказываемой медицинской помощи стандартам, утвержденным уполномоченным органом и установленным на основе современного уровня развития медицинской науки и технологии (п. 71, ч. 1 ст. 1 Кодекса РК «О здоровье народа и системе здравоохранения»).

нению. В случае нарушения действующих на момент оказания услуги правил (Кодекса), исполнитель услуг несет полную ответственность, если документально не докажет факт принятия всех мер по соблюдению национальных протокола и стандартов.

Необходимо помнить, что при установлении факта небрежности врача, суды придерживаются определений, используемых при рассмотрении других гражданских исков или уголовных дел. Главный вопрос, на который отвечает суд, – имело ли место ненадлежащее исполнение стороной своих обязательств. Иными словами, было ли лечение ниже того стандарта, который установлен законом, и, следовательно, можно ли говорить о наличии деликта (*delictum* «проступок, правонарушение») или уголовно наказуемого деяния. И второе, суд рассматривает вопрос, в каких условиях оказывалась медицинская помощь, поскольку от врача, работающего в чрезвычайной ситуации или не имеющего всех необходимых средств, нельзя требовать таких же результатов, как от врача, работающего в идеальных условиях. Что касается другой стороны юридического спора, то главная и самая трудная задача, которую решает пациент, – это бремя доказывания того, что исключительно небрежность врача, а не другие факторы, такие как отказ от лечения и обследования, применение иных, чем рекомендованы препаратов и процедур, стала причиной ущерба. В связи с этим решающее значение приобретают уточняющие вопросы и записи врача, выполняемые на контрольных визитах.

Внебольничная пневмония (ВП) – широко распространенное инфекционное заболевание. Наиболее уязвимая группа риска развития ВП и её неблагоприятных последствий – лица пожилого возраста и лица с сопутствующей патологией, например, сахарным диабетом, ХСН, ХОБЛ, хроническим заболеванием почек с недостаточностью функции, иммуносупрессией и алкоголизмом. Так, если общая заболеваемость ВП в развитых странах составляет 3–6%, то у лиц старше 65 лет этот показа-

тель составляет 25–40%, частота же госпитализаций увеличивается в 10 раз. Высока в этой группе и летальность, в 10 раз превышающая общие показатели. У лиц с сопутствующей патологией увеличивается риск инвазивных инфекций, в первую очередь пневмококковой, нарастает, в частности при алкоголизме, частота ВП, ассоциированной с грамотрицательными энтеробактериями и золотистым стафилококком. Все это, наряду с неблагоприятной эпидемической ситуацией, связанной с распространением устойчивых возбудителей, требует соответствия действий врача стандарту медицинской помощи с учётом современного уровня науки.

На примере ВП – социально значимой патологии, смоделируем ситуацию с описанием универсальных, юридически значимых действий врача, применение которых гарантирует его юридическую защищенность и успешность работы, в случае развития прецедента, адвоката. Модель построена с позиции доктрины классического медицинского права, согласно которому врач обязан доказывать, что действовал в соответствии с принятыми стандартами врачебной практики.

Пациент 54 лет, проживающий с 2-мя внуками 6 и 3 лет, инженер-строитель, в начале февраля обратился в поликлинику с жалобами на общую слабость, познабливание по вечерам, потливость в ночное время, частый кашель с отхождением мокроты бело-желтого цвета в небольшом количестве, боль в правой подлопаточной с переходом на заднеаксиллярную область при дыхании и кашле, одышку, проявляющуюся при подъеме на 2 этаж и сопровождающуюся выраженной, кратковременной потливостью в лобно-височных областях.

Болен 8-е сутки, когда после длительного и тесного контакта с кашляющими детьми появилось недомогание, першение в горле, непродуктивный кашель, резь в глазах, жар и ломота в теле. В течение суток симптомы прогрессировали, появилось чувство «царапания» за грудиной и между лопаток, к ис-

ходу 1-х сут. – озноб, выраженная потливость, неприятные ощущения в коленных суставах и мышцах. На 2 сутки подъем температуры до 38,7°C, по поводу чего принял ибупрофен, с кратковременным улучшением. На 4 сутки, на фоне приёма НПВС отмечает улучшение в виде уменьшения интенсивности непродуктивного кашля исчезновения других симптомов заболевания, сохранился субфебрилитет в вечернее время. За медицинской помощью не обращался. На 7 сутки от начала заболевания или 3-и сут. с момента очевидного улучшения вновь появилось недомогание, озноб, температура до 38,2°C, усилился кашель, отходит в большем объёме вязкая, бело-желтая мокрота. Позже появилась боль в правой подлопаточной области при глубоком вдохе и кашле, которая распространилась на правую заднеаксиллярную область. Из анамнеза известно, что страдает ИБС, стенокардией напряжения I ФК (низкий риск нежелательных кардиальных событий), ХОБЛ I ст. с редкими обострениями (до 1/год); около 10 мес. назад принимал Амоксиклав (отменен в связи с развитием диареи), затем цефиксим по поводу обострения ХОБЛ, эпизодически принимает селективные бета-блокаторы, в октябре привит гриппозной вакциной. При осмотре слизистая зева слабо гиперемирована, поверхностная инъекция конъюнктивы склер, $t=38,0^{\circ}\text{C}$, кожные покровы чистые, влажные. Пульс ритмичный, единичные экстрасистолы, ЧСС 92/мин., АД 126/85 мм рт.ст., ЧДД 23/мин. Симптом Шепельмана при наклоне в левую сторону положителен. Над всей поверхностью лёгких свистящие звучные сухие хрипы, единичные рассеянные незвучные и непостоянные преимущественно экспираторные средне/мелкопузырчатые хрипы. В правой подлопаточной обл.: снижение подвижности проекции нижнего края легкого до 4 см, укорочение перкуторного звука, локальные инспираторные мелкопузырчатые звонкие хрипы, лучше выслушиваемые в положении на правом боку (феномен Яблокова), локальное усиление бронхофонии.

Выставлен диагноз J18 – пневмония без уточнения возбудителя (фаза разгара, в S9–10? справа, среднетяжёлое течение). Пациент направлен на обследование: общий анализ крови, исследование Тропинина I², ЭКГ покоя, спирометрическое и лучевое исследование. От последнего пациент отказался, так как проходил диспансеризацию и ФЛГ 2,5 мес. назад (информированный отказ, с указанием необходимости проведения лучевого исследования для выявления деструктивного процесса, туберкулеза, а также распространенности инфильтрации и принятия решения о госпитализации, внесен в информированное согласие). От исследования мокроты на флору и чувствительность к антибиотикам (АМП), в том числе исследования на микобактерию туберкулеза, врачом решено отказаться в связи с отсутствием необходимых показаний (положение протокола №29 2017 г. (стр. 8), стандарт РФ).

В соответствии с Клиническим протоколом №29 «Диагностика и лечение пневмонии у взрослых (внебольничной)», предварительный диагноз установлен без лучевого подтверждения, но с обязательным набором базовых исследований (в РФ определены стандартом по усреднённому показателю частоты представления и санитарных правил). Наличие (1) симптомов ИНДП и выявленный (2) очаг уплотнения являются двумя основными критериями ВП, достаточными для обоснования диагноза и начала терапии до получения результатов инструментальных и лабораторных исследований. В дальнейшем, врачом констатировано наличие лейкоцитоза $10,8 \times 10^{12}/л$, СОЭ 18 мм/ч., на ЭКГ – синусовая тахикардия, 2–3 наджелудочковые экстрасистолы в 1 мин., сглаженность «Т» в V1–V3 отведениях. Уровни сердечного Тропинина I, – в норме.

Для оценки потребности в госпитализации, рассчитан индекс CRB-65. Общая сумма баллов = 0 подтвердила возможность амбулаторного лече-

ния. Учитывая наличие атеросклероза коронарных артерий и ХОБЛ, пациенту предложена, согласно положению Протокола №29 от 2017 г. (стр. 15), госпитализация, от которой он, по личным мотивам, отказался. Добровольный отказ был зафиксирован в информированном согласии. Несмотря на то что непроведение лучевого обследования может быть сочтено преступной небрежностью, на практике отсутствие обследования не влечёт ответственности, что в последнее время находит отражение в клинических рекомендациях многих стран, и очевидно прописано в Протоколе №29 от 2017 г.

Далее решался вопрос о выборе АМП. Клинические проявления и двустадийное течение заболевания предполагали сочетанную бактериально-вирусную или бактериальную инфекцию, при которой наибольшую угрозу представляет пневмококк. При выборе применимых в конкретной ситуации АМП учитывалось, что сопутствующая патология без выраженной органной недостаточности не является фактором риска резистентности возбудителя. Но, с другой стороны, тесный контакт с детьми, посещающими дошкольное учреждение, позволяет предполагать сниженную чувствительность пневмококка к макролидам, пенициллину и низким дозам аминопенициллинов.

Определяя тактику антимикробной терапии, врач следовал положениям Протоколов №29 2017 г. и №15 от 2016 г. (Хроническая obstructивная болезнь лёгких). Дополнительные методы лечения и обследования², с учетом сопутствующей патологии и симптоматики (избыточная потливость при подъеме на 2 этаж, исчезающая при отдыхе), определялись протоколами №18 от 2015 г. (ИБС. Стабильная стенокардия напряжения), с учетом протокола №5 от 2016 г. (Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (Нестабильная стенокардия, Инфаркт миокарда без подъема сегмента ST)).

Согласно протоколу №29 от 2017 г., в качестве средств выбора при нетяжёлой ВП пациенту с нетяжёлой сопутствующей патологией назначаются преимущественно пероральные препараты с максимальной антистрептококковой активностью: амоксициллин 1,0 3 р./сут., амоксициллин/клавуланат или, при подозрении на «атипичную» инфекцию, макролиды. При невозможности их назначения, используются альтернативные средства, обладающие антистрептококковой активностью: парентеральный цефалоспорин III поколения (цефтриаксон) или респираторный фторхинолон (рФХ). Исходя из факта непереносимости амоксициллина/клавуланата, с пациентом обсуждались два варианта лечения: высокие дозы амоксициллина или цефтриаксон; эмпирическое применение рФХ было признано нецелесообразным с позиции показателя «риск–польза».

В завершение визита врачом выполнено обязательное условие оказания медицинской помощи – получено индивидуализированное добровольное информированное согласие, учитывающее право пациента на осознанный выбор. Основные позиции данного документа отражены в ч. 1 ст. 20 Федерального Закона 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ». На приёме пациент «**в доступной форме**» был проинформирован о целях, методах оказания медицинской помощи, связанном с ними риске, **возможных вариантах** медицинского вмешательства, о его последствиях, а также о предполагаемых результатах и последствиях отказа от выполнения тех или иных процедур (в данном случае лучевого исследования).

Об обязанности подробного информирования пациента по вопросам оказания медицинской помощи и её ожидаемых результатах, предупредил врачебное сообщество Верховный Суд Российской Федерации в определении от 27.03.2018 №5-КГ18-15. Ранее, в 2012 г., Пленум высшей инстанции разъяснил, что на от-

² Ответственность может быть возложена в том случае, если ошибка при постановке диагноза была допущена в связи игнорированием тестов, которые компетентный врач-практик счел бы соответствующими данному клиническому случаю, или если врач не смог установить в состоянии пациента каких-либо моментов (локальная потливость при нагрузке как возможный симптом стенокардии), которые не упустил бы компетентный врач.

ношения пациента и медицинской организации в полной мере распространяется действие закона о защите прав потребителей.

В рассматриваемом случае пациент выбрал, по его мнению, более «эффективный» и удобный вариант лечения с использованием внутримышечных инъекций цефтриаксона, применяемого однократно в сутки. Зафиксировав решение в информированном согласии, врач проинформировал пациента о наличии различных форм препарата под уникальным МНН.

Типичной ошибкой на этапе прописи и, тем более отпуска препарата является ложное представление о необходимости предлагать пациенту менее дорогостоящие препараты как отражение социально ориентированного подхода. Данная позиция не может быть принята как обязательство, поскольку не поддержана нормативными документами. Более того, данный подход входит в противоречие с правом пациента на осознанный выбор и рассматривается как навязывание потребителю определенного товара исходя из сомнительного потребительского преимущества – цены. Действительно, переход с оригинального препарата на наиболее дешёвый генерик обеспечивает порой существенную экономию бюджета. Например, в случае с цефтриаксоном падение цены достигает 73% [1]. Однако следует помнить, что стоимость медицинской помощи не столь значимо зависит от цены на АМП, применяемый в течение 3–10 суток. Неэффективность препарата или нежелательные реакции способны нивелировать все попытки сокращения затрат на лечение, в том числе и на государственном уровне. Активная промоция воспроизведенных АМП низкого ценового диапазона, обеспечивающая легкий доступ населения к лекарственным препаратам (ЛП), таит в себе серьёзную угрозу. Удешевление приводит к росту потребления АМП. Это, в свою очередь, провоцирует рост резистентности и потерю эффективных АМП. В современном мире всё более актуальной становится принципиальная позиция фран-

цузских экспертов, указавших на контрпродуктивность и опасность продвижения генериков низкого ценового диапазона. Данные «целесообразные» модели развития фармацевтического рынка, предложенные ВОЗ для беднейших стран, при несовершенной системе контроля качества, контроля за правильным назначением и аптечным отпуском антибиотиков, – фиктивная сиюминутная экономия, угрожающая биологической безопасности населения и экономической стабильности государства [2–4]. О риске политической нестабильности в странах, организаторы здравоохранения и правительства которых неспособны противостоять росту резистентности бактерий, сообщалось в ежегодном докладе ЦРУ [3].

С практической точки зрения, неэффективность препарата, причины которой рассмотрены ниже, потенциально может послужить поводом для судебного иска. Обоснование позиции истца может исходить из того, что врач мог и в силу своего образования должен знать о возможности нарушения фармакокинетики (ФК) воспроизведенных, то есть законодательно признанных взаимозаменяемыми препаратов и других возможных недостатках. Однако не предупредив об этой вероятности пациента, самонадеянно рассчитывая на ненаступление неблагоприятного исхода, врач лишил его неотъемлемого права, закрепленного за потребителем и пациентом, – права на осознанный выбор, сделанный на основе предоставленной информации (ст. 20 Закона 323-ФЗ (РФ), ч. 3, 4 ст. 91 Кодекса №193-IV). Несомненно, иски, поданные по указанным мотивам, не подлежат удовлетворению по признаку причинение вреда здоровью, поскольку врач действует исключительно в рамках стандартов и утвержденных регулятором инструкций, а неблагоприятное воздействие препарата низкого качества может рассматриваться судами как неизбежная опасность, сопутствующая медицинской практике. В то же время, во внимание может быть принято заявление истца о нарушении порядка информирования, а, следо-

вательно, нарушение прав потребителя.

Врач и провизор обязаны давать, при запросе, пояснения о различиях между ЛП с одним МНН. Закон не устанавливает никаких, кроме запрета на оплаченное продвижение, ограничений на действия медицинского персонала при информировании пациента/покупателя. В рассматриваемом случае врач, определяя приоритетный препарат, учитывал следующие факты, которые в доступной форме довел до пациента согласно ч. 3, 4 ст. 91 Кодекса РК «О здоровье народа и системе здравоохранения» №193-IV.

Как известно, воспроизведенные ЛП должны соответствовать фармакопейным (ст. 63 Кодекса №193-IV РК) характеристикам оригинального препарата с допустимыми отклонениями. Препараты для парентерального введения не проверяются на биоэквивалентность, поскольку при внутривенном введении должна достигаться 100% биодоступность и предполагается, что препараты, произведенные по протоколу GMP и имеющие одинаковую дозу активной фармацевтической субстанции, – эквивалентны. С формальной точки зрения, зарегистрированные в стране парентеральные ЛП считаются эквивалентными оригиналу.

Но, как следует из литературных источников, между оригинальными и воспроизведенными формами парентеральных ЛП возможны значимые различия. Согласно определению п/п 24-2 ст. 1 Кодекса РК №193-IV, безопасность ЛП подразумевает отсутствие недопустимого риска при его применении, связанного с возможностью нанесения вреда жизни и здоровью человека. Генерики, предназначенные для внутривенного и внутримышечного введения, должны, хотя это не прописано в юридически значимых документах, подтвердить эквивалентность и безопасность, к чему есть ряд убедительных предпосылок, в том числе факты изъятия в РФ серий цефтриаксона по причине токсичности для человека и несоответствию требованиям безопасности.

В широко цитируемой работе С.А. Rodriguez и соавт. [5] оценивалось положение регулирующих органов, согласно которому фармацевтическая эквивалентность препаратов для внутривенного введения означает их терапевтическую эквивалентность, в том числе равную безопасность. Сравнив *in vitro* и *in vivo* 11 генериков оксациллина, произведенных в Колумбии, авторы выявили полную фармацевтическую эквивалентность (ФЭ) во всех, за исключением 4 случаев. Вне зависимости от наличия или отсутствия ФЭ, препараты демонстрировали одинаковые с оригинальным значения МПК и МБК (ингибирующая и бактерицидная концентрации). Однако исследование *in vivo* показало, потребность в применении больших доз для обеспечения бактериостатического эффекта и снижения количества выживших микроорганизмов. Таким образом, ни одна из воспроизведенных форм оксациллина не была признана терапевтически эквивалентной оригиналу, а последствием этой неэквивалентности явилось как продолжение роста бактерий в ходе терапии, так и восстановление их популяции после прекращения воздействия препарата. Таким образом, была убедительно показана ошибочность суждения о параллелях между дозой активной субстанции, содержащейся в препарате, и его клиническим эффектом.

В исследовании [6] определялось качество входящего в перечень жизненно необходимых и важнейших ЛС, а также в список основных лекарств ВОЗ цефтриаксона. Изучено 8 форм от ведущих производителей Индии, Китая, Индонезии и Тайваня. Контаминация микробами выявлена в 2-х индийских препаратах, остаточные металлы и растворители, используемые при синтезе, – в 100%; видимые и микроскопические частицы – в 4. Выявленные металлы, Mn (класс токсичности 2), Fe и Zn (класс 3) опасны для человека [7]. Выявленные в препаратах микрочастицы, как показали исследования [8, 9] – нарушают перфузию тканей, нарушая микроциркуляцию. Последнее ведет к усугублению ише-

мизации тканей, что может быть критично при тяжёлых формах инфекции. Аналогичное исследование было представлено широкой аудитории в 2003 г. P. Lambert [10]. Сравнив 34 генерика цефтриаксона, автор указывает, что в 4 случаях выявлено нарушение стерильности, в 18 – более чем пятикратное превышение содержания микрочастиц и волокон, то есть потенциальных источников тромбообразования. Наличие титриазина – продукта деградации цефтриаксона, указывающего на снижение содержания микробиологически активной субстанции, до истечения срока годности выявлено в 33 случаях.

В работе [11], посвященной изучению популяционной ФК цефтриаксона указано, что производители генерических препаратов могут получать субстанцию различного качества от различных ритейлеров. Один раз зарегистрированный препарат при смене субстанции не нуждается в повторной регистрации, но должен подвергаться внутреннему контролю качества, что, естественно, подразумевает добросовестность производителя. При сравнении ФК оригинального цефтриаксона и 34 воспроизведенных форм сообщается, что **снижение содержания цефтриаксона на 1% сокращает T>МПК на 20 мин.** Одиннадцать из 34 воспроизведенных форм не обеспечивали требуемую фармакокинетику при однократном применении в отношении микроорганизма с МПК 4 мкг/мл.

Несомненно, подавляющее число производителей не проводят или не публикуют результаты подобных исследований, осложняя работу врача и организаций, участвующих в тендерных закупках. Однако исходя из имеющихся материалов можно сделать неутешительный вывод. Назначение разрешенных к применению воспроизведенных препаратов при повышенной до умеренной резистентности МПК препарата, может сопровождаться прогрессированием заболевания. В результате у врача и пациента формируется ложное мнение о неэффективности

препарата, выполняется замена на более дорогостоящие АМП иных классов, вместо переключения на качественный препарат. Ситуация, с точки зрения бюджета, усугубляется потребностью в дополнительном обследовании и госпитализации.

В соответствии с действующими нормами, указанная информация о препаратах и их возможных различиях была предоставлена пациенту в доступной форме. Разъяснено, что исследованию был подвергнут препарат национального производителя Цеф-III. Согласно заключению лаборатории по контролю над надлежащей лабораторной практикой Управления по контролю за оборотом лекарственных средств и изделий медицинского назначения Соединённого Королевства, активность Цеф-III полностью соответствует оригинальному препарату (данные предоставлены АО «Химфарм» с торговой маркой Santo Member of Polpharma Group).

На основании полученного согласия, начато лечение с применением Цеф-III в сочетании с растворителем – лидокаином (Sol. Lidocaini 1% – 3,5 ml). Последний обеспечивает как минимум двукратное снижение интра- и постинъекционной боли [12, 13], не влияя на фармакокинетику АМП [14]. На 3 сутки, в ходе контрольного осмотра отмечает значительное улучшение. При физическом обследовании – положительная динамика в виде устойчивого субфебрилитета от 36,9 до 37,3°C, уменьшения числа и звучности рассеянных и локализованных хрипов, улучшения общего состояния и уменьшения объема отделяемой мокроты. На 6 сутки терапии (или 3-и сутки с момента нормализации температуры), Цеф-III отменен. Согласно исследованиям, нашедшим отражение в клинических рекомендациях и национальном протоколе, при тяжёлой ВП достаточно 5–7 суток АМТ [15]. Впоследствии констатировано своевременное разрешение очага инфильтрации, подтвержденное на 21 сутки в ходе флюорографического исследования.

Заключение

В современных условиях оказание медицинской помощи является ответственной, сопряженной с моральными переживаниями и юридическими последствиями деятельностью, исполнение которой возложено на наиболее ответственную и образованную категорию населения. Добросовестное исполнение порядков, стандартов и протоколов, наряду с непрерывным образованием, является основой декриминализации врачебной деятельности. В процессе оказания медицинских услуг перед врачом

стоит первоочередная задача – обеспечить соответствующее стандартам оказание услуги, которая будет выполнена в соответствии с осознанным выбором пациента. На примере наиболее «опасной» патологии – пневмонии, безопасность применения перорального АМП не вызывает сомнения. Однако такие показания, как предпочтение пациента парентеральной терапии, дисфагия, наблюдаемая у 15% пожилого населения [16], прогрессирующее течение заболевания или неуверенность врача в комплаентности, равно как и удаленность от

мест оказания квалифицированной медицинской помощи, требующая длительной транспортировки или лечения на дому, являются основаниями для парентеральной терапии АМП, выпускаемыми с соблюдением требований GMP, например, Цеф-III. Любое несогласие с документально обоснованным решением о назначении парентеральной или пероральной терапии подразумевает обязанность доказывания противоправности действий врача, что де юре затруднено при выполнении врачами, изложенных в статье рекомендаций. ■

Список литературы

1. Cameron A., Mantel-Teeuwisse A.K., Leufkens H.G., Laing R.O. Switching from originator brand medicines to generic equivalents in selected developing countries: how much could be saved? *Value Health.* – 2012; 15 (5): 664–73. doi: 10.1016/j.jval.2012.04.004. PubMed PMID: 22867775.
2. Toutain P.L., Bousquet-Melou A. Rebuttal to the reaction of the EGGVP to the review article ‘the consequences of generic marketing on antibiotic consumption and the spread of microbial resistance: the need for new antibiotics’. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics.* – 2014; 37 (6): 618–23. doi: 10.1111/jvp.12166. PubMed PMID: 25399727.
3. Central Intelligence Agency report, 2001. Long-term global demographic trends. Reshaping the geopolitical landscape. Available at URL: https://www.cia.gov/library/reports/general-reports-1/Demo_Trends_For_Web.pdf.
4. Tattevin P., Cremieux A.C., Rabaud C., Gauzit R. Efficacy and quality of antibacterial generic products approved for human use: a systematic review. *Clin Infect Dis.* – 2014; 58 (4): 458–69. doi: 10.1093/cid/cit769. PubMed PMID: 24265357.
5. Rodriguez C.A., Agudelo M., Zuluaga A.F., Vesga O. *In vitro* and *in vivo* comparison of the anti-staphylococcal efficacy of generic products and the innovator of oxacillin. *BMC infectious diseases.* – 2010; 10: 153. doi: 10.1186/1471-2334-10-153. PubMed PMID: 20525378; PubMed Central PMCID: PMCPC2897798.
6. Arnet I., Altermatt M., Roggo Y., Schnetzler G. Pharmaceutical quality of eight generics of ceftriaxone preparation for injection in Eastern Asia. *Journal of chemotherapy (Florence, Italy).* – 2015; 27 (6): 337–42. doi: 10.1179/1973947814Y.0000000208. PubMed PMID: 25144924.
7. European Medicines Agency. Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents. Doc Ref EMEA/CHMP/SWP/4446/2000. – 2008. Available from URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003586.pdf (last access 20 Oct 2018).
8. Wetterich U., Mutschler E. Quality of cefotaxime sodium preparations. *Arzneimittel-Forschung.* – 1995; 45 (1): 74–80. PubMed PMID: 7893275.
9. Lehr H.A., Brunner J., Rangoonwala R., Kirkpatrick C.J. Particulate matter contamination of intravenous antibiotics aggravates loss of functional capillary density in postschemic striated muscle. *American journal of respiratory and critical care medicine.* – 2002; 165 (4): 514–20. doi: 10.1164/ajrccm.165.4.2108033. PubMed PMID: 11850345.
10. Lambert P.A., Conway B.R. Pharmaceutical quality of ceftriaxone generic drug products compared with Rocephin. *Journal of chemotherapy (Florence, Italy).* – 2003; 15 (4): 357–68. doi: 10.1179/joc.2003.15.4.357. PubMed PMID: 12962364.
11. Schito G.C., Keenan M.H. Predicting the clinical efficacy of generic formulations of ceftriaxone. *Journal of chemotherapy (Florence, Italy).* – 2005; 17 Suppl 2: 33–40. doi: 10.1179/joc.2005.17.Supplement-2.33. PubMed PMID: 16315582.
12. Russo T.A., Cook S., Gorbach S.L. Intramuscular ceftriaxone in home parenteral therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* – 1988; 32 (9): 1439–40. PubMed PMID: 3196006; PubMed Central PMCID: PMCPC175886.
13. Court R.G., Wiesner L., Chirehwa M.T., Stewart A., de Vries N., Harding J., et al. Effect of lidocaine on kanamycin injection-site pain in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J. Tuberc Lung Dis.* – 2018; 22 (8): 926–30. doi: 10.5588/ijtld.18.0091. PubMed PMID: 29991403; PubMed Central PMCID: PMCPC6040239.
14. Patel I.H., Weinfeld R.E., Konikoff J., Parsonnet M. Pharmacokinetics and tolerance of ceftriaxone in humans after single-dose intramuscular administration in water and lidocaine diluents. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* – 1982; 21 (6): 957–62. PubMed PMID: 6287931; PubMed Central PMCID: PMCPC182052.
15. Lopez-Alcalde J., Rodriguez-Barrientos R., Redondo-Sanchez J., Munoz-Gutierrez J., Molero Garcia J.M., Rodriguez-Fernandez C., et al. Short-course versus long-course therapy of the same antibiotic for community-acquired pneumonia in adolescent and adult outpatients. *Cochrane database of systematic reviews (Online).* – 2018; 9: CD009070. doi: 10.1002/14651858.CD009070.pub2. PubMed PMID: 30188565.
16. Noredin A.M., Haynes V. Use of pharmacodynamic principles to optimise dosage regimens for antibacterial agents in the elderly. *Drugs & aging.* – 2007; 24 (4): 275–92. PubMed PMID: 17432923.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного средства **Цеф III®**

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ

Цеф III®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Цефтриаксон

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- сепсис, менингит
- диссеминированный боррелиоз Лайма (ранние и поздние стадии заболевания)
- инфекции нижних дыхательных путей (особенно пневмония)
- инфекции ЛОР-органов
- инфекции органов брюшной полости (перитонит, инфекции желчевыводящих путей и желудочно-кишечного тракта)
- инфекции костей, суставов, мягких тканей, кожи, раневые инфекции
- инфекции почек и мочевыводящих путей
- инфекции половых органов, включая гонорею
- инфекции у больных с ослабленным иммунитетом
- предоперационная профилактика инфекционных осложнений

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

Цеф III® следует применять в виде внутривенной инфузии в течение не менее 30 мин. (предпочтительный путь), внутривенно струйно медленно в течение 5 мин. или внутримышечно (глубокие инъекции).

Внутривенное струйное введение следует осуществлять в течение 5 мин. предпочтительно в большие вены.

Внутривенные дозы 50 мг/кг или более у младенцев и детей до 12 лет следует вводить путем инфузии. У новорожденных продолжительность инфузии должна составлять более 60 минут, чтобы уменьшить потенциальный риск билирубиновой энцефалопатии.

Внутримышечное введение следует осуществлять в крупные мышцы, в одну мышцу вводить не более 1 г. Раствор Цеф III® следует вводить внутримышечно в случаях, когда внутривенное введение невозможно или внутримышечный путь введения является предпочтительным для пациента.

Для доз, превышающих 2 г, следует использовать внутривенный способ введения.

Детям до 15 лет запрещается использовать лидокаин в качестве растворителя для Цеф III®.

При использовании лидокаина в качестве растворителя у лиц старше 15 лет рекомендуется провести внутрикожную аллергическую пробу на лидокаин.

При использовании лидокаина в качестве растворителя перед введением раствора следует исключить у пациента противопоказания к применению лидокаина (см. инструкцию по применению лидокаина), а также учитывая аллергические реакции на лидокаин в анамнезе.

При использовании лидокаина в качестве растворителя внутривенное введение полученного раствора противопоказано! Цеф III® противопоказан новорожденным при необходимости введения препаратов кальция или кальцийсодержащих растворов из-за риска образования преципитатов цефтриаксон-кальция в легких и почках.

Из-за риска образования осадка для растворения цефтриаксона не следует использовать кальцийсодержащие препараты (раствор Рингера, раствор Хартмана).

Также возникновение преципитатов кальциевых солей цефтриаксона может происходить при смешивании препарата с растворами, содержащими кальций, в одной инфузионной системе для внутривенного введения. Поэтому не следует смешивать или одновременно применять цефтриаксон и растворы, содержащие кальций.

Для предоперационной профилактики хирургических инфекций Цеф III® следует вводить за 30–90 минут до операции.

Введение
Растворы препарата должны использоваться сразу же после приготовления.

Для внутримышечного введения 1 г препарата разводят в 3,5 мл 1% раствора лидокаина и вводят глубоко в ягодичную мышцу. Рекомендуется вводить не более 1 г в одну и ту же мышцу.

Раствор, содержащий лидокаин, нельзя вводить внутривенно!
Растворы препарата Цеф III® нельзя смешивать или добавлять в растворы, содержащие другие противомикробные препараты или растворители, из-за возможной несовместимости.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Наиболее частые побочные действия: эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения, диарея, сыпь, увеличение печеночных ферментов.

Часто

- эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения
- диарея, жидкий стул
- увеличение ферментов печени
- кожная сыпь

Нечасто

- грибковая инфекция гениталий
- гранулоцитопения
- анемия
- коагулопатия
- головная боль
- головокружение
- тошнота, рвота
- кожный зуд
- флебит
- боль в месте инъекции
- лихорадка
- увеличение уровня креатинина в крови

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к цефтриаксону, другим цефалоспорином или к любому из вспомогательных веществ
- тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактические реакции) на любой другой тип бета-лактамов антибактериальных препаратов (пенициллины, монобактамы, карбапенемы) в анамнезе
- новорожденные (особенно недоношенные) при риске развития билирубиновой энцефалопатии
- недоношенные новорожденные в возрасте до 41 недели (недели беременности + недели после рождения)
- доношенные новорожденные (в возрасте до 28 дней) с желтухой, гипербилирубинемией или ацидозом, вследствие возможности нарушения связывания билирубина. У таких пациентов существует риск развития билирубиновой энцефалопатии.
- при необходимости (или ожидаемой необходимости) лечения внутривенными кальцийсодержащими растворами, в том числе внутривенными кальцийсодержащими вливаниями, например, парентеральное питание, из-за риска образования осадка кальциевых солей цефтриаксона (особенно у новорожденных)
- перед внутримышечной инъекцией препарата Цеф III® с лидокаином в качестве растворителя следует исключить противопоказания, связанные с введением лидокаина. Лидокаин содержащие растворы препарата Цеф III® нельзя вводить внутривенно.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Описаны случаи со смертельным исходом, связанные с образованием преципитатов кальция с цефтриаксоном в легких и почках недоношенных и доношенных новорожденных в возрасте до 1 месяца. По крайней мере, один из них получил цефтриаксон и кальций в разное время и через различные сообщения, подтверждающих образование внутрисосудистых преципитатов у пациентов, кроме новорожденных, получивших лечение цефтриаксоном и кальцийсодержащими растворами или другими кальцийсодержащими препаратами. Исследования *in vitro* показали, что у новорожденных повышен риск образования преципитатов кальций-цефтриаксон по сравнению с другими возрастными группами.

Несмотря на наличие данных об образовании внутрисосудистых преципитатов только у новорожденных при применении цефтриаксона и кальцийсодержащих инфузионных растворов или любых других кальцийсодержащих препаратов, у пациентов любого возраста цефтриаксон не следует смешивать или вводить одновременно с кальцийсодержащими инфузионными растворами, даже используя различные венозные доступы. Однако у пациентов старше 28-дневного возраста цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы можно применять последовательно один за другим, если использовать внутривенные доступы на разных участках тела или если инфузионные линии меняются или полностью промываются между вливаниями физиологическим раствором, чтобы избежать осаждения.

Были зарегистрированы тяжелые случаи гемолитической анемии, в том числе со смертельным исходом, во время лечения как взрослых, так и детей.

Новорожденные с гипербилирубинемией и недоношенные новорожденные с гипербилирубинемией и недоношенным новорожденным, так как цефтриаксон может вытеснить билирубин из связи с сывороточным альбумином, повышая риск развития билирубиновой энцефалопатии у таких детей.

Цефтриаксон может преципитировать в желчном пузыре, в результате чего может давать тени при ультразвуковом исследовании, ошибочно принимаемые за камни. Это может наблюдаться в любых возрастных группах, но чаще у младенцев и детей младшего возраста, которые получали большие дозы препарата, рассчитанные на вес ребенка. В детской практике противопоказаны дозировки более 80 мг/кг веса вследствие повышенного риска образования преципитатов в желчном пузыре. Острый холецистит, образование камней в желчном пузыре не были клинически доказаны у детей, принимавших цефтриаксон. Данные состояния являются преходящими и исчезают после завершения или прекращения терапии препаратом и не требуют лечебных мероприятий.

Безопасность и эффективность препарата у новорожденных, грудных детей и детей младшего возраста были определены для доз, описанных в разделе «Способ применения и дозы». Исследования показали, что подобно другим цефалоспорином цефтриаксон может вытеснять билирубин из связи с сывороточным альбумином.

При длительном лечении следует регулярно проводить полный анализ крови.

Беременность и период лактации. Цефтриаксон проникает через плацентарный барьер, в грудное молоко. При назначении кормящим матерям следует соблюдать осторожность.

Адекватные и строго контролируемые исследования безопасности применения цефтриаксона при беременности не проводились. Цефтриаксон не должен использоваться во время беременности, если к этому нет абсолютных показаний.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Не допускается использование кальцийсодержащих растворов, таких как раствор Рингера или Гартмана, для разведения препарата Цеф III® или для дальнейшего для внутривенного введения, так как может образоваться осадок. Образование осадка кальциевых солей цефтриаксона может происходить при смешивании препарата Цеф III® и кальцийсодержащих растворов при использовании одного венозного доступа.

Нельзя использовать препарат Цеф III® одновременно с кальцийсодержащими растворами для внутривенного введения, в том числе с длительными инфузиями кальцийсодержащих растворов, например, при парентеральном питании с использованием Y-коннектора. Для всех групп пациентов, кроме новорожденных, возможно последовательное введение препарата и кальцийсодержащих растворов при тщательном промывании инфузионных систем между вливаниями совместимой жидкостью. Новорожденные подвержены повышенному риску образования осадка кальциевых солей цефтриаксона.

При одновременном использовании пероральных антикоагулянтов и препарата повышается риск дефицита витаминов К и может развиться кровотечение. Следует тщательно контролировать МНО (международное нормализованное отношение) и использовать адекватную коррекцию дозы витамина К во время и после лечения препаратом. Во время исследований *in vitro* отмечались антагонистические эффекты при одновременном применении препарата с хлорамфениколом.

При одновременном применении больших доз препарата и «петлевых» диуретиков (например, фуросемида), нарушенной функции почек не наблюдалось.

Пробенецид не влияет на выведение препарата Цеф III®. Препарат Цеф III® несовместим с амсакрином, ванкомицином, флуконазолом и аминогликозидами.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить в защищенном от света месте, при температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте!

ВАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

АО «Химфарм», Республика Казахстан

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции:

АО «Химфарм», г. Шымкент, Республика Казахстан, ул. Рашидова, 81

Номер телефона: +7 (7252) 61-01-51

Адрес электронной почты: complaints@santo.kz