

Выявление ошибок антикоагулянтной терапии по триггерам

В.А. Отделенов^{✉1,2}, Е.Б. Клейменова^{1,2}, М.Д. Нигматкулова³, С.А. Паюшик²,
О.Д. Духанина^{1,4}, Л.П. Яшина², Д.А. Сычев¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова», Москва, Россия;

³Многопрофильный медицинский центр Центрального банка Российской Федерации, Москва, Россия;

⁴ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Антикоагулянты (АК) – препараты высокого риска, неправильное применение которых может приводить к развитию кровотечений и тромбозов. В основе предотвратимых осложнений антикоагулянтной терапии лежат лекарственные ошибки. Выявление и анализ ошибок применения АК позволяет выявить слабые места в системе лекарственной безопасности медицинских организаций.

Цель. Разработать эффективный метод систематического выявления ошибок применения АК для последующего изучения, анализа и разработки эффективных мер по повышению безопасности пациентов.

Материалы и методы. Исследование проведено в многопрофильном стационаре на 4924 пациентах, госпитализированных в 2019–2021 гг. и получавших АК. По лабораторным триггерам (международное нормализованное отношение ≥ 4 , сывороточный креатинин ≥ 133 мкмоль/л и скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м²) выявлено 4304 случая. Объединение лабораторных триггеров с данными пациентов, принимающих АК, позволило разработать комбинированные триггеры. Все выявленные по комбинированным триггерам случаи проанализированы двумя клиническими фармакологами, проведена согласованная оценка корректности тактики терапии АК и возможных лекарственных ошибок. Триггер считали положительным при выявлении дефекта применения АК в истории болезни, отобранной по данному триггеру.

Результаты. По комбинированным триггерам выявлены 253 пациента с возможными ошибками применения АК (5,3% всех пациентов, принимавших АК). Применение комбинированных триггеров позволило уменьшить количество случаев, подлежащих аудиту, на 97,3%. Ошибки применения выявлены у 137 пациентов. Положительная прогностическая ценность отдельных комбинированных триггеров варьировала от 0 до 63,9%. Совокупная положительная прогностическая ценность используемых в нашем исследовании триггеров составила 54,2%. Дефекты применения АК наблюдались у 2,8% пациентов, которым назначались парентеральные и пероральные АК.

Заключение. Представлен метод систематического выявления ошибок применения АК в сплошной выборке госпитализированных пациентов, позволяющий выявить типичные ошибки применения АК для последующего анализа и разработки мер по снижению риска предотвратимого вреда при применении АК.

Ключевые слова: триггеры, ошибки применения лекарственных препаратов, препараты высокого риска, антикоагулянты, неблагоприятные события, нежелательные реакции

Для цитирования: Отделенов В.А., Клейменова Е.Б., Нигматкулова М.Д., Паюшик С.А., Духанина О.Д., Яшина Л.П., Сычев Д.А. Выявление ошибок антикоагулянтной терапии по триггерам. Терапевтический архив. 2024;96(8):744–750. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202817 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Проведение лекарственной терапии сопровождается риском развития нежелательных реакций (НР), неблагоприятных событий (НС) и неэффективности фармакотерапии, что может нанести вред здоровью пациента. Выявление, изучение и анализ событий, которые привели или могли привести к нанесению вреда здоровью пациентов, позволяют разрабатывать эффективные меры повышения безопасности пациентов при оказании медицинской помощи [1].

В соответствии с Приказом Росздравнадзора от 15.02.2017 №1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора» наиболее серьезные НР регистрируются в автоматизированной информационной системе «Фармаконадзор» путем заполнения и отправки извещений о НР или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата. Такой метод выявления и реги-

страции НР известен как метод спонтанных сообщений. Эффективность данного метода в медицинской организации ограничена рядом психологических и организационных факторов: страх наказания со стороны руководства, страх порицания, изменения отношения коллег, нежелание признавать свои ошибки в случае потенциально предотвратимых НС, трудности в выявлении подозреваемого лекарственного препарата, недоступность бланков извещений о НР на рабочем месте врача.

Перспективным методом выявления НР и НС, дополняющим традиционный метод спонтанных сообщений, представляется метод триггеров. Он основан на поиске триггеров возможных НР и НС в случайно отобранных историях болезни с дальнейшим аудитом медицинской документации в случае нахождения триггера [2–4]. Коли-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Отделенов Виталий Александрович** – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО, нач. отд. рациональной фармакотерапии и анализа лекарственного обеспечения ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова». E-mail: vitotd@yandex.ru

Клейменова Елена Борисовна – д-р мед. наук, проф. каф. клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО, зам. дир. по качеству медицинской помощи и информационным технологиям ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова»

Нигматкулова Мария Дмитриевна – врач – клинический фармаколог Многопрофильного медицинского центра Центрального банка РФ

✉ **Vitaly A. Otdelenov.** E-mail: vitotd@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0623-7263

Elena B. Kleymenova. ORCID: 0000-0002-8745-6195

Maria D. Nigmatkulova. ORCID: 0000-0001-8840-4904

Detection of anticoagulant medication errors by triggers

Vitaly A. Otdelenov^{1,2}, Elena B. Kleymenova^{1,2}, Maria D. Nigmatkulova³, Svetlana A. Payushchik², Olga D. Dukhanina^{1,4}, Liubov P. Yashina², Dmitry A. Sychev¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Priorov National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russia;

³General Medical Center of the Central Bank of Russia, Moscow, Russia;

⁴City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia

Abstract

Background. Medication errors can cause preventable adverse events. For example, inappropriate use of anticoagulants (AC) can result in bleeding and thromboembolic complications. Detection and analysis of AC medication errors allow to reveal deficiencies in the safety systems in healthcare organizations.

Aim. The study was aimed to develop a method of systematic detection of anticoagulant medication errors for consequent audit, analysis and development of medication safety improvement measures.

Materials and methods. The study was conducted in the multidisciplinary hospital and included 4924 patients admitted from January 2019 to December 2021 who received AC. Three laboratory triggers (international normalized ratio ≥ 4 , serum creatinine $\geq 133 \mu\text{mol/l}$, and glomerulofiltration rate $< 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) helped to reveal 4304 cases. Their matching with patient's data helped to develop combined triggers. Two clinical pharmacologists reviewed all cases identified by combined triggers for checking medication errors. The trigger was considered positive when anticoagulant medication error was detected in the history selected by combined trigger.

Results. Of the 4924 patients 253 (5.3%) were selected by combined triggers. Combined trigger allowed to reduce the amount of medical health records audit by 97.3%. Medication errors were detected in 137 patients. Positive predictive value of selected combined triggers varied from 0 to 63.9%. Aggregated positive predictive value of all combined triggers amounted to 54.2%. AC medication errors were detected in 2.8% patients.

Conclusion. Method of systematic detection of AC medication errors using combined triggers in all hospitalized patients receiving AC allowed to reveal typical medication errors for consequent analysis and elaboration of measures to reduce preventable patient harm in healthcare settings.

Keywords: triggers, medication errors, high-risk medications, anticoagulants, adverse events, adverse reactions

For citation: Otdelenov VA, Kleymenova EB, Nigmatkulova MD, Payushchik SA, Dukhanina OD, Yashina LP, Sychev DA. Detection of anticoagulant medication errors by triggers. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(8):744–750. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202817

чество выявляемых НР при применении метода триггеров в 10 раз превышает количество НР, выявляемых традиционным методом спонтанных сообщений [5]. Следует отметить, что данный метод позволяет выявлять как потенциально предотвратимые НС, так и потенциально не предотвратимые НР.

Наиболее частой причиной предотвратимого вреда здоровью пациента в результате НС при применении лекарственных препаратов являются ошибки применения лекарств (лекарственные ошибки) [6]. Лекарственные ошибки приводят к увеличению финансовых затрат на лечение. По данным систематического обзора E. Walsh и соавт., средние затраты, связанные с устранением последствий лекарственных ошибок, составляют от 2,58 до 111 727,08 евро [7]. Некоторые группы препаратов обладают повышенным риском причинения вреда здоровью пациентов, особенно при применении с нарушением инструкции по медицинскому применению, – препараты высокого риска или высокой настороженности (high-risk, high-alert medications) [8, 9]. Примером группы препаратов высокого риска являются антикоагулянты (АК), непра-

вильное применение которых может приводить к развитию кровотечений и тромбозов. Кровотечения у госпитализированных пациентов, принимающих АК, наблюдаются в 7,2% случаев [10]. Частота малых кровотечений на амбулаторном этапе у пациентов, принимающих прямые оральные АК для профилактики инсульта и системных эмболий при фибрилляции предсердий, достигает 19,2 на 100 пациенто-лет наблюдения [11].

Основной потенциально предотвратимых кровотечений и тромботических осложнений при антикоагулянтной терапии являются лекарственные ошибки. Повышенные риски кровотечений или тромбозов при неправильном применении АК зачастую реализуются после выписки из стационара на амбулаторный этап лечения и ускользают от внимания лечащих врачей в стационаре. Лекарственные ошибки при применении прямых пероральных АК (ПОАК) наблюдаются у 5,3–37,3% пациентов. В 78% случаев ошибки происходят на этапе назначения АК [12]. Половина пациентов с фибрилляцией предсердий, госпитализированных с кардиоэмболическим инсультом, не получили корректную дозу ПОАК перед госпитализацией [13].

Информация об авторах / Information about the authors

Паюшик Светлана Александровна – канд. мед. наук, нач. организационно-методического отд. ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова»

Духанина Ольга Дмитриевна – аналитик отд. координации научной деятельности РМАНПО, врач – клинический фармаколог ГБУЗ «ГКБ №52»

Яшина Любовь Петровна – канд. биол. наук, аналитик ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова»

Сычев Дмитрий Алексеевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и терапии, ректор ФГБОУ ДПО РМАНПО

Svetlana A. Payushchik. ORCID: 0000-0002-7350-0423

Olga D. Dukhanina. ORCID: 0000-0002-0125-4606

Liubov P. Yashina. ORCID: 0000-0003-1357-0056

Dmitry A. Sychev. ORCID: 0000-0002-4496-3680

Ошибки применения лекарств могут выявляться как случайно в процессе клинической практики, так и путем целенаправленного аудита медицинской документации. В некоторых медицинских организациях существуют системы добровольного или обязательного информирования о лекарственных ошибках [14, 15]. Эффективность подобных систем выявления лекарственных ошибок достаточно низкая. По данным Института совершенствования здравоохранения (США), в отчеты безопасности пациентов включают лишь 10–20% фактических ошибок [2]. Сбор и анализ информации о лекарственных ошибках позволяет выявлять существующие недостатки сложившихся систем применения лекарств и разрабатывать эффективные методы снижения риска вреда здоровью пациента, связанного с потенциально предотвратимыми НС.

Цель работы – разработать эффективный метод систематического выявления ошибок применения АК для последующего изучения, анализа и разработки эффективных мер по повышению безопасности пациентов.

Материалы и методы

Исследование выполнено в условиях многопрофильного 270-кочного стационара (Многопрофильный медицинский центр Банка России, г. Москва). В исследование включены все госпитализированные пациенты, которым назначались АК за период с 1 января 2019 по 31 декабря 2021 г. ($n=4924$; табл. 1). В отчет медицинской информационной системы включалась информация о половой принадлежности и возрасте пациента, отделении, из которого пациент выписан, дозе и кратности применения АК и тексте заключительного диагноза.

Из лабораторной информационной системы за аналогичный период получен отчет со списком пациентов, имеющих один из следующих лабораторных триггеров: скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м², оцененной по формуле Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), сывороточный креатинин ≥ 133 мкмоль/л, международное нормализованное отношение (МНО) ≥ 4 . Из группы пациентов с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² выделена группа пациентов с СКФ < 15 мл/мин/1,73 м².

Лабораторные триггеры включают пациентов, как получающих АК, так и не получающих АК. Для повышения специфичности триггеров и снижения количества историй болезни, подлежащих аудиту по триггерам, следует комбинировать пороговые значения лабораторных показателей с данными о пациентах, принимающих АК, т.е. использовать комбинацию нескольких признаков – комбинированные триггеры (табл. 2). Разработка комбинированных триггеров основана на положениях инструкций по медицинскому применению, клинических рекомендаций и локальных протоколов безопасного применения препаратов высокого риска.

Например, наличие пороговых лабораторных значений у пациентов, получающих АК.

Все выявленные по комбинированным триггерам случаи проанализированы двумя клиническими фармакологами, проведена согласованная оценка корректности тактики лекарственной терапии и возможных лекарственных ошибок. Триггер считали положительным при выявлении дефекта применения АК в истории болезни, отобранной по данному триггеру.

Статистическая обработка результатов

Количественные признаки оценивались с использованием методов описательной статистики: комплексно оценивался характер распределения количественных данных в группах выборки, при нормальном распределении рас-

считывалось выборочное среднее и стандартное отклонение, при распределении, отличающемся от нормального, рассчитывали медиану и 1 и 3-й квартили. Качественные признаки представлены в виде долей.

Для оценки статистических различий по возрасту проводилась комплексная оценка распределения возрастов в выборках по годам. В связи с несоответствием распределения критериям нормального распределения для оценки статистических различий использовали непараметрические критерии: критерий Краскела–Уоллиса.

При сравнении групп по категориальным признакам использовали критерий χ^2 . Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическую обработку данных проводили в программе IBM SPSS Statistics 23.

Результаты

С 1 января 2019 по 31 декабря 2021 г. зарегистрировано 4304 лабораторных триггера у всех госпитализированных пациентов (табл. 3). Наиболее часто регистрировался триггер превышения порогового значения креатинина (63%).

Комбинированные триггеры, включающие факт приема АК с пороговыми лабораторными значениями и полнотекстовый поиск по клиническому диагнозу у пациентов, которым назначались АК, позволили выявить 253 клинических случая (5,3% всех пациентов, принимавших АК), подлежащих аудиту клинического фармаколога на предмет выявления возможных ошибок применения АК (табл. 4).

Применение комбинированных триггеров позволило уменьшить количество историй болезни, подлежащих аудиту, на 97,3% (рис. 1), ограничив аудит только случаями с наибольшей вероятностью наличия ошибок.

Аудит историй болезни, отобранных по комбинированным триггерам, выявил дефекты применения АК у 137 пациентов (табл. 5). Наиболее частые дефекты при применении АК связаны с их назначением при отсутствии показаний (43,8% всех выявленных дефектов) и применением перорального АК по не зарегистрированным в инструкции показаниям (32,1%). Положительная прогностическая ценность (ППЦ) отдельных комбинированных триггеров варьировала от 0 до 63,9%. Совокупная ППЦ используемых в нашем исследовании триггеров составила 54,2% (см. табл. 4).

Дефекты применения АК наблюдались у 2,8% пациентов, которым назначались парентеральные и пероральные АК. Большинство дефектов применения АК (89%) выявлено комбинированным триггером «Отсутствие показаний для применения перорального АК в формулировке клинического диагноза» с наибольшей ППЦ (63,9%). С помощью данного комбинированного триггера выявлены случаи применения АК без показаний и случаи необоснованного применения по не зарегистрированному в инструкции показанию, а также случаи, когда показание для АК имелось, но оно не задокументировано в клиническом диагнозе. Применение АК без показаний чаще всего наблюдалось в хирургическом отделении. Случаи применения АК по не зарегистрированным в инструкции показаниям включали применение ПОАК для профилактики венозных тромбозов эмболических осложнений после малых ортопедических вмешательств (артроскопия коленного сустава, менискэктомия, реконструктивные операции на стопах при плоскостопии, переломах локтевых отростков и др.) и для лечения тромбозов артерий нижних конечностей.

Анализ пациентов, которым назначались пероральные АК, показал, что 4,0% из них не имели показаний к применению АК или показания, по которым применялись АК, не зарегистрированы в инструкции по медицинскому применению.

Таблица 1. Характеристика госпитализированных пациентов, которым назначались АК, абс. (%)
Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients receiving anticoagulants (AC), abs. (%)

	2019 (n=2375)	2020 (n=1457)	2021 (n=1092)	Всего (n=4924)	<i>p</i>
Возраст (медиана, Q1–Q3)	68 (61–76)	70 (61–78)	71 (64–78)	70 (61–77)	<0,001
Женщины	1459 (61,4)	881 (60,5)	623 (57,1)	2963 (60,2)	0,0482
<i>НМГ</i>					
Эноксапарин	1179 (49,6)	747 (51,3)	278 (25,5)	2204 (44,8)	<0,0001
Надропарин	99 (4,2)	6 (0,4)	1 (0,1)	106 (2,2)	<0,0001
Фондапаринукс	–	–	7 (0,6)	7 (0,1)	–
АВК (варфарин)	146 (6,1)	59 (4)	48 (4,4)	253 (5,1)	0,0077
<i>ПОАК</i>					
Дабигатран	109 (4,6)	60 (4,1)	63 (5,8)	232 (4,7)	0,1393
Ривароксабан	273 (11,5)	177 (12,1)	149 (13,6)	599 (12,2)	0,1982
Апиксабан	569 (24)	408 (28)	546 (50)	1523 (30,9)	<0,0001
<i>Профиль отделения</i>					
Хирургические	1094 (46,1)	688 (47,2)	447 (40,9)	2229 (45,3)	
Терапевтические	1281 (53,9)	769 (52,8)	645 (59,1)	2695 (54,7)	0,0038

Примечание. АВК – антагонисты витамина К, НМГ – низкомолекулярные гепарины.

Таблица 2. Список комбинированных триггеров
Table 2. List of combined triggers

Комбинированный триггер	Особенности анализа
МНО \geq 4 у пациентов, принимающих варфарин	Выявление отклонений от утвержденного протокола подбора поддерживающей дозы варфарина [16] проводилось сравнением тактики применения варфарина при получении МНО \geq 4. Согласно утвержденному протоколу при МНО \geq 4 следует пропустить 1 прием, далее суточную дозу варфарина уменьшить на 1/2 таблетки. При продолжении терапии варфарином, отсутствии коррекции дозы регистрировалось несоответствие протоколу
Апиксабан 5 мг 2 раза в день у пациентов 80 лет и старше с сывороточным креатинином \geq 133 мкмоль/л у пациентов без тромбоза глубоких вен и/или тромбоза эмболии легочной артерии	Оценивалось совпадение во времени регистрации повышенного креатинина с применением полной дозы апиксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий. При выявлении несоответствия режима дозирования инструкции по медицинскому применению регистрировалась ошибка
Апиксабан у пациентов с СКФ $<$ 15 мл/мин/1,73 м ²	Применение апиксабана противопоказано у пациентов с тяжелым нарушением функции почек, соответствующим КК $<$ 15 мл/мин
Ривароксабан у пациентов с СКФ $<$ 15 мл/мин/1,73 м ²	Применение ривароксабана противопоказано у пациентов с тяжелым нарушением функции почек, соответствующим КК $<$ 15 мл/мин
Ривароксабан у пациентов с СКФ $<$ 30 мл/мин/1,73 м ²	Для пациентов с фибрилляцией предсердий и КК 30–49 мл/мин рекомендованная доза ривароксабана составляет 15 мг 1 раз в день, при КК 15–29 мл/мин ривароксабан возможно применять с осторожностью. При применении ривароксабана в полной дозе (20 мг 1 раз в день) у пациентов с фибрилляцией предсердий и КК 15–49 мл/мин регистрировалась ошибка
Дабигатран у пациентов с СКФ $<$ 30 мл/мин/1,73 м ²	Дабигатран противопоказан при КК $<$ 30 мл/мин. Все случаи применения дабигатрана при таком снижении функции почек регистрировались как ошибка
Эноксапарин 2 раза в день у пациентов с СКФ $<$ 30 мл/мин/1,73 м ²	При значительном снижении КК ($<$ 30 мл/мин) требуется коррекция кратности применения эноксапарина. При совпадении во времени применения варфарина 2 раза в день у пациентов с КК $<$ 30 мл/мин регистрировалась ошибка
Отсутствие показаний для применения перорального АК в формулировке клинического диагноза	Проводился полнотекстовый поиск в тексте заключительного диагноза с использованием регулярных выражений, соответствующих типичным формулировкам нозологий, являющихся показанием к антикоагулянтной терапии. Во всех случаях отсутствия данных нозологий в клиническом диагнозе экспертом проводился поиск возможных показаний в истории болезни, не отраженных в клиническом диагнозе. Например, проводился анализ архивных данных УЗИ вен нижних конечностей для выявления тромбоза глубоких вен в анамнезе

Примечание. При анализе триггеров, использующих расчет СКФ, производился расчет КК по формуле Кокрофта–Голта.

Таблица 3. Лабораторные триггеры у всех госпитализированных пациентов, абс. (%)**Table 3. Laboratory triggers in all hospitalized patients, abs. (%)**

Лабораторный триггер	2019	2020	2021	Всего (за весь период наблюдений)
СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²	793 (35,5)	430 (35,5)	254 (29,6)	1477 (34,3)
Сывороточный креатинин ≥ 133 мкмоль/л	1377 (61,6)	759 (62,7)	574 (66,9)	2710 (63)
МНО ≥ 4	66 (3)	21 (1,7)	30 (3,5)	117 (2,7)
Всего (за год)	2236 (100)	1210 (100)	858 (100)	4304 (100)

Таблица 4. Комбинированные триггеры у госпитализированных пациентов, принимавших АК**Table 4. Combined triggers in hospitalized patients receiving AC**

Комбинированный триггер, абс. (%)	2019	2020	2021	Всего (за весь период наблюдений)	Положительных	ППЦ, %
Эноксапарин 2 раза в день у пациентов с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²	5 (4,7)	11 (13,8)	0	16 (6,3)	3	18,8
МНО ≥ 4 у пациентов, принимающих варфарин	11 (10,3)	6 (7,5)	3 (4,5)	20 (7,9)	3	15,0
Апиксабан у пациентов с СКФ < 15 мл/мин/1,73 м ²	1 (0,9)	2 (2,5)	1 (1,5)	4 (1,6)	0	0
Апиксабан 5 мг 2 раза в день у пациентов 80 лет и старше с сывороточным креатинином ≥ 133 мкмоль/л, без тромбоза глубоких вен и/или тромбозомболии легочной артерии	5 (4,7)	2 (2,5)	4 (6,1)	11 (4,3)	6	54,5
Дабигатран у пациентов с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²	1 (0,9)	3 (3,8)	0	4 (1,6)	1	25
Ривароксабан у пациентов с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²	0	2 (2,5)	2 (3)	4 (1,6)	0	0
Отсутствие показаний для применения перорального АК в формулировке клинического диагноза	84 (78,5)	54 (67,5)	56 (84,8)	194 (76,7)	124	63,9
Всего (за год)	107 (100)	80 (100)	66 (100)	253 (100)	137	54,2

Обсуждение

В данном исследовании продемонстрирован эффективный способ выявления ошибок применения препаратов высокого риска, основанный на методе выборочного аудита историй болезни по комбинированным триггерам, использующим лабораторные показатели, режим дозирования, клинический диагноз и возраст пациента. Использование сплошной выборки всех пациентов, получавших АК, позволяет выявлять как частые, так и достаточно редкие ошибки применения АК, однако тип выявляемых ошибок ограничен используемыми комбинированными триггерами.

Ограничением нашего исследования является зависимость типа выявляемых ошибок от используемых комбинированных триггеров, выбор которых в свою очередь зависит от возможностей используемых медицинских информационных систем. Другим ограничением нашего исследования является поиск комбинированных триггеров только у пациентов, которым назначен АК, что не позволяет выявить ошибки, связанные с необоснованным назначением АК, например у пациентов с фибрилляцией предсердий с высоким риском ишемического инсульта, оцененным по шкале CHA2DS2-VASc. Данное ограничение может быть преодолено использованием специфических триггеров, которые включают признаки, указывающие на

наличие абсолютных показаний к АК. Например, выявление тромбоза проксимальных глубоких вен по данным ультразвукового исследования (УЗИ) вен нижних конечностей и отсутствие назначения лечебных доз АК.

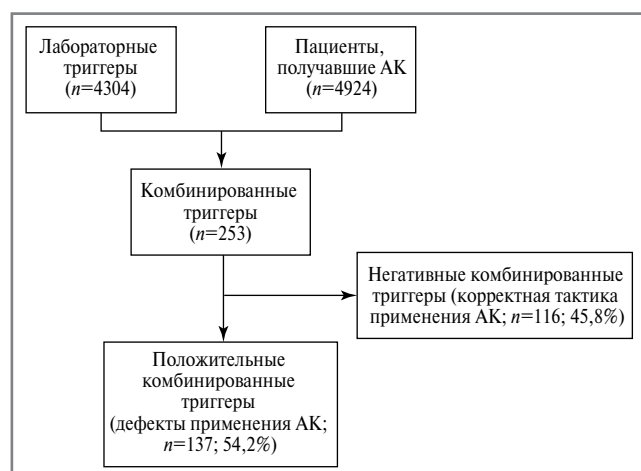
Выборка пациентов, включенных в исследование, характеризуется гетерогенностью по применяемым АК по годам (см. табл. 1), что отражает продолжающуюся общемировую тенденцию снижения частоты назначения варфарина и более частого применения ПОАК по основным показаниям для применения пероральных АК – профилактика ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией или трепетанием предсердий и профилактика и лечение венозных тромбозов [17–20].

Выявление ошибок применения АК, у которых режим дозирования зависит от функции почек (ПОАК, низкомолекулярные гепарины, фондапаринукс), в наших условиях представляло определенную трудность, связанную с использованием автоматического расчета СКФ по формуле MDRD в лабораторной информационной системе, что потребовало ручного расчета клиренса креатинина (КК) по формуле Кокрофта–Голта при аудите клинического фармаколога.

Выявление НР и НС в сплошной выборке по отдельным лабораторным триггерам обладает достаточно низкой эф-

Таблица 5. Дефекты применения АК**Table 5. Defects in the AC use**

Дефект	Всего, абс. (%)
Нет показаний для АК	60 (43,8)
Назначение по не зарегистрированному в инструкции показанию (off-label)	44 (32,1)
Дефект документирования диагноза (показание есть, но не отражено в диагнозе)	18 (13,1)
Нарушение режима дозирования	10 (7,3)
Отклонение от утвержденного локального протокола подбора дозы варфарина	3 (2,2)
Применение АК при наличии противопоказаний	1 (0,7)
Дефект документирования (опечатки) в листе назначений	1 (0,7)
Всего	137 (100)

**Рис. 1. Схема выявления ошибок применения АК по комбинированным тригграм.****Fig. 1. Diagram for detecting errors in AC use by combined triggers.**

фективностью [21, 22]. Высокая частота выявления триггеров, связанных со снижением функции почек, в нашем исследовании обусловлена использованием низких пороговых значений используемых лабораторных показателей и выявлением триггеров у всех госпитализированных пациентов, а не только у пациентов, получающих АК. Следует отметить, что одному пациенту могут соответствовать несколько триггеров одного типа, например триггер снижения СКФ <30 мл/мин/1,73 м² у пациента с хронической почечной недостаточностью регистрировался каждый раз, когда проводилось биохимическое исследование.

Применение комбинированных триггеров позволило ограничить анализ только клиническими случаями, в которых наиболее вероятны дефекты применения АК, используя минимальные затраты труда и времени на поиск случаев для аудита. Следует отметить значимость комбинированных триггеров не только для выявления дефектов применения АК, но и в качестве индикатора корректной реакции врача на получение пороговых значений лабора-

торных показателей. Например, дефект применения варфарина регистрировали при продолжении терапии варфарином после получения МНО ≥4. В большинстве случаев отмечены корректные действия врача согласно утвержденному локальному протоколу при получении значения МНО выше порогового – пропуск приема и продолжение терапии варфарином в сниженной дозе.

Перспективным развитием идеи поиска ошибок по комбинированным тригграм представляется автоматизация выявления триггеров ошибок и извещение врачей о потенциальной ошибке для своевременного «перехвата» ошибок применения препаратов высокого риска в режиме реального времени, а не ретроспективно.

Проведенное исследование позволило выявить наиболее частые отклонения при применении АК в условиях многопрофильного стационара: назначение АК без показаний к медицинскому применению и применение АК по не зарегистрированным в инструкции показаниям. Выявление типичных дефектов применения АК позволяет направить усилия мультидисциплинарной рабочей группы по профилактике НС на поиск и разработку мер профилактики ошибок, которые наиболее часто наблюдаются в медицинской организации.

Заключение

В исследовании представлен метод систематического выявления ошибок применения АК в сплошной выборке госпитализированных пациентов, позволяющий выявить типичные ошибки применения АК для последующего анализа и разработки мер снижения риска НС при применении АК.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта №19-29-01132.

Funding source. The research was carried out with the financial support of the Russian Foundation for basic research in the framework of research project No. 19-29-01132.

Список сокращений

АК – антикоагулянты
 КК – клиренс креатинина
 МНО – международное нормализованное отношение
 НР – нежелательные реакции
 НС – неблагоприятные события

ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты
 ППЦ – положительная прогностическая ценность
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации
 УЗИ – ультразвуковое исследование

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- World Health Organization. Patient safety incident reporting and learning systems: technical report and guidance. Geneva: World Health Organization, 2020.
- Griffin F, Resar RK. IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events (Second Edition). IHI Innovation Series white paper. (Available on www.IHI.org). Cambridge, Massachusetts: Institute for Healthcare Improvement, 2009.
- Pandya AD, Patel K, Rana D, et al. Global Trigger Tool: Proficient Adverse Drug Reaction Autodetection Method in Critical Care Patient Units. *Indian J Crit Care Med.* 2020;24(3):172-8. DOI:10.5005/jp-journals-10071-23367
- Hibbert PD, Molloy CJ, Hooper TD, et al. The application of the Global Trigger Tool: a systematic review. *Int J Qual Health Care.* 2016;28(6):640-9. DOI:10.1093/intqhc/mzw115
- Classen DC, Resar R, Griffin F, et al. 'Global Trigger Tool' Shows That Adverse Events In Hospitals May Be Ten Times Greater Than Previously Measured. *Health Affairs.* 2011;30(4):581-9. DOI:10.1377/hlthaff.2011.0190
- Panagioti M, Khan K, Keers RN, et al. Prevalence, severity, and nature of preventable patient harm across medical care settings: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2019;4185. DOI:10.1136/bmj.l4185
- Walsh EK, Hansen CR, Sahm LJ, et al. Economic impact of medication error: a systematic review: Economic Impact of Medication Error. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(5):481-97. DOI:10.1002/pds.4188
- A PINCH – Clinical Excellence Commission. NSW Government. Available at: <https://www.cec.health.nsw.gov.au/keep-patients-safe/medication-safety/high-risk-medicines/A-PINCH>. Accessed: 11.04.2022.
- ISMP List of High-Alert Medications in acute care settings. 2018. Available at: <https://www.ismp.org/sites/default/files/attachments/2018-08/highAlert2018-Acute-Final.pdf>. Accessed: 04.12.2022.
- Dreijer AR, Diepstraten J, Brouwer R, et al. Risk of bleeding in hospitalized patients on anticoagulant therapy: Prevalence and potential risk factors. *Eur J Intern Med.* 2019;62:17-23. DOI:10.1016/j.ejim.2019.01.008
- Mitrovic D, Folkeringa R, Veeger N, et al. Minor bleeding in patients with atrial fibrillation using a non-vitamin-K antagonist oral anticoagulant. *Curr Med Res Opin.* 2020;36(10):1571-6. DOI:10.1080/03007995.2020.1786808
- Al Rowily A, Jalal Z, Price MJ, et al. Prevalence, contributory factors and severity of medication errors associated with direct-acting oral anticoagulants in adult patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022;78(4):623-45. DOI:10.1007/s00228-021-03212-y
- Vinding NE, Butt JH, Olesen JB, et al. Association Between Inappropriately Dosed Anticoagulation Therapy With Stroke Severity and Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2022;11(6):e024402. DOI:10.1161/JAMA.121.024402
- Montesi G, Lechi A. Prevention of medication errors: detection and audit. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;67(6):651-5. DOI:10.1111/j.1365-2125.2009.03422.x
- Rishoej RM, Almarsdóttir AB, Christesen HT, et al. Medication errors in pediatric inpatients: a study based on a national mandatory reporting system. *Eur J Pediatr.* 2017;176(12):1697-705. DOI:10.1007/s00431-017-3023-8
- Рекомендации по антитромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Подготовлены Е.П. Панченко с участием Е.С. Кропачевой. Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. ФГУ РКНПК Росмедтехнологий. *Атеротромбоз.* 2009;1(2):38-54 [Rekomendatsii po antitromboticheskoj terapii u bolnykh so stabilnymi proyavleniyami aterosromboza. Podgotovleny EP Panchenko s uchastiiem ES Kropachevoi. Institut klinicheskoi kardiologii im. AL Miasnikova. FGU RKNPK Rosmedtekhologii. *Aterosromboz.* 2009;1(2):38-54 (in Russian)].
- Weitz JI, Semchuk W, Turpie AGG, et al. Trends in Prescribing Oral Anticoagulants in Canada, 2008–2014. *Clin Therap.* 2015;37(11):2506-14.e4. DOI:10.1016/j.clinthera.2015.09.008
- Kjerpeseth LJ, Ellekjær H, Selmer R, et al. Trends in use of warfarin and direct oral anticoagulants in atrial fibrillation in Norway, 2010 to 2015. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(11):1417-25. DOI:10.1007/s00228-017-2296-1
- Lutsey PL, Walker RF, MacLehose RF, et al. Direct oral anticoagulants and warfarin for venous thromboembolism treatment: Trends from 2012 to 2017. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019;3(4):668-73. DOI:10.1002/rth2.12222
- Ho KH, van Hove M, Leng G. Trends in anticoagulant prescribing: a review of local policies in English primary care. *BMC Health Serv Res.* 2020;20(1):279. DOI:10.1186/s12913-020-5058-1
- Brenner S, Detz A, López A, et al. Signal and noise: applying a laboratory trigger tool to identify adverse drug events among primary care patients. *BMJ Qual Saf.* 2012;21(8):670-5. DOI:10.1136/bmjqs-2011-000643
- Buckley MS, Rasmussen JR, Bikin DS, et al. Trigger alerts associated with laboratory abnormalities on identifying potentially preventable adverse drug events in the intensive care unit and general ward. *Therap Adv Drug Saf.* 2018;9(4):207-17. DOI:10.1177/2042098618760995

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.05.2022



OMNIDOCTOR.RU