

Ятрогения в практике интерниста

Л.И. Дворецкий

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

В статье представлена история вопроса, понятие ятрогении, возможные негативные последствия взаимодействия врача и пациента в современных условиях. Приводятся основные формы ятрогений (психогенные, госпитальные, ятрогении диагностических процедур, лекарственные и др.). Важное место занимают имплантационные ятрогении (больные с искусственными клапанами сердца, кардиоимплантированными электронными устройствами, коронарными стентами, суставными эндопротезами). Наиболее уязвимыми в отношении развития ятрогений являются больные пожилого и старческого возраста. Подчеркивается междисциплинарность проблемы ятрогении и ее образовательное значение для терапевтов, врачей общей практики, клинических фармакологов, патологоанатомов и др.

Ключевые слова: ятрогения, ятрогенные события, нежелательные лекарственные реакции, врачебная ошибка.

Для цитирования: Дворецкий Л.И. Ятрогения в практике интерниста. Терапевтический архив. 2019; 91 (1): 121–128.

DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000041

Iatrogenia in internist practice

L.I. Dvoretzky

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

The article presents the history of the issue, the concept of iatrogenia, possible negative consequences of the interaction of the doctor and the patient in modern conditions. The main forms of iatrogenic (psychogenic, hospital, iatrogenic diagnostic procedures, medicinal, etc.) are given. An important place is occupied by implantation of iatrogenic (patients with artificial heart valves, cardio-implanted electronic devices, coronary stents, articular endoprostheses). The most vulnerable to the development of iatrogenic are elderly and senile patients. The interdisciplinarity of the iatrogenic problem and its educational significance for therapists, general practitioners, clinical pharmacologists, pathologists.

Keywords: iatrogenia, iatrogenic events, undesirable drug reactions, medical error.

For citation: Dvoretzky L.I. Iatrogenia in internist practice. Therapeutic Archive. 2019; 91 (1): 121–128.

DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000041

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИВР – искусственные водители ритма
ИКИ – инфекции кардиоимплантов
КДФ – кардиовертеры-дефибрилляторы
КИН – контраст-индуцированная нефропатия
КИЭУ – кардиоимплантируемые электронные устройства
КФ – кофемолка
ЛП – лекарственный препарат

МКБ – международная классификация болезней
НИ – нозокомиальные инфекции
НЛР – нежелательные лекарственные реакции
НПВ – нижняя полая вена
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ОКС – острый коронарный синдром
ПНЛП – потенциально неподходящие ЛП
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ЭКГ – электрокардиография
ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография

Мировая медицина подошла к такому рубежу, когда любое обращение к врачу несет не только благо, но и риск потери здоровья и даже жизни.

Х.Б. Вуори

С момента зарождения медицины и появления фигуры врача результаты взаимодействия врача и больного во всех его проявлениях оказывались неоднозначными с точки зрения эффекта воздействия на пациента. Наряду с положительным эффектом результаты лечения в некоторых случаях оказывались неожиданными как для больного, так и для врача. Состояние больного почему-то ухудшалось, появлялись новые, нередко более тягостные симптомы, хуже поддающиеся лечению, возникали тяжелые осложнения вплоть до фатального исхода. Подобные ситуации получали соответствующую оценку не только среди врачей. Часто цитируют расхожую фразу знаменитого Ж. Мольера: «Почти все люди умирают не от болезней,

а от лечения...». Более дословно Жан Батист Мольер говорил: «Почти все люди умирают не от своих болезней, а от лекарств», хотя лекарственный арсенал в те времена был весьма ограничен. По мере прогресса медицины и понимания механизмов действия лекарственных препаратов и немедикаментозных методов воздействия стало понятным, что любой способ лечения (лекарственный, хирургический и др.) может стать «обуюдоострым» независимо от адекватности его применения.

Что скрывается под термином «ятрогения»?

Термин «ятрогения» (от греч. *iatros* – врач + *genes* – порождающий – «болезни, порожденные врачом») введен в медицинский лексикон немецким психиатром и неврологом Освальдом Бумке. В опубликованной в 1925 г. статье «Врач, как причина душевных расстройств» со-

общалось о пациентке, у которой произошло резкое ухудшение состояния после беседы с врачом, допустившим, по мнению автора статьи, при общении с больной неосторожные и даже ошибочные высказывания, негативно повлиявшие на ее психику. Появившийся термин «ятрогения» был вначале определен как «психогенное расстройство вследствие негативного влияния на психику больного неосторожных высказываний и неправильного поведения врача». Однако клиническая практика свидетельствовала о том, что неправильные (ошибочные) действия врача могут оказывать влияние не только на психику пациента, что нашло свое отражение в международной классификации болезней (МКБ) 8-го пересмотра (МКБ-8): «Ятрогения – различные осложнения от профилактических, диагностических и лечебных мероприятий, развившихся в результате ошибочных действий врача», т.е. акцент в дефиниции ятрогении был сделан на врачебных ошибках. В более поздней версии МКБ (МКБ-9) определение ятрогении звучало уже в следующей редакции: «Ятрогения – все неблагоприятные последствия врачебных действий, независимо от правильности или ошибочности этих действий». Согласно МКБ-10: «Ятрогения – это любые нежелательные или неблагоприятные последствия профилактических, диагностических и лечебных вмешательств либо процедур, которые приводят к нарушениям функций организма, ограничению привычной деятельности, инвалидности или даже смерти; осложнения медицинских мероприятий, развивающиеся в результате как ошибочных, так и правильных действий врача». В МКБ 10-го пересмотра представлены патологические процессы, которые по своей сути являются ятрогениями (блок Y 40-84, входящий в XX класс – внешние причины заболеваемости и смертности).

В настоящее время существует множество классификаций ятрогений, построенных по различным принципам. С учетом расширенной трактовки ятрогений и необходимости мультидисциплинарного подхода к данной проблеме среди ятрогенных событий в практике интерниста можно выделить следующие виды ятрогений:

- психогенные,
- госпитальные,
- ятрогении диагностических процедур,
- имплантационные и трансплантационные ятрогении,
- лекарственные ятрогении.

Разумеется, подобное разделение условно, поскольку каждая из ятрогений может быть взаимообусловленной или сочетаться друг с другом.

Психогенные ятрогении

Спустя полвека после публикации О. Бумке российский терапевт Р.А. Лурия в монографии «Внутренняя картина болезней и иатрогенные заболевания», отстаивая взгляд немецкого психиатра на ятрогении, указывал, что «...ятрогения носит чисто психологический характер и является прямым или косвенным результатом внушения врача всегда помимо воли или даже помимо сознания больного». По его мнению, ятрогении — болезни, «имеющие исходным пунктом поведение врача». Вот что называл Р.А. Лурия «внутренней картиной болезни»: «...Внутрен-

ней же картиной болезни я называю все то, что испытывает и переживает больной, всю массу его ощущений, не только местных болезненных, но его общее самочувствие, самонаблюдение, его представления о своей болезни, о ее причинах, все то, что связано для больного с приходом его к врачу, — весь тот огромный внутренний мир больного, который состоит из весьма сложных сочетаний восприятия и ощущения, эмоций, аффектов, конфликтов, психических переживаний и травм».

В процессе общения врача с больными всемогущее значение приобретает слово, которое при неправильном его использовании может превратиться из чудеснейшего целителя в орудие, губящее больного. Следует упомянуть, что само слово «врач» исконно славянское и образовано от слова «врати» и суффикса «-чь», что означает говорить. И это символично, поскольку оказалось не просто словосочетанием, а предопределило одно из важных средств не только общения врача с больным, но и воздействия на пациента. Авиценна утверждал, что у врача три оружия: слово, лекарство и нож. Кстати, спустя несколько веков именно эти три медицинских оружия – слово, лекарства и нож, продолжают оставаться основными источниками ятрогений.

Госпитальные ятрогении

Госпитализация больного, независимо от показаний к ней, всегда таит в себе потенциальную угрозу возникновения различных ситуаций, вырастающих порой в серьезные клинические проблемы с неблагоприятным прогнозом. В стационарных условиях, как это ни парадоксально, больной попадает под прессинг многочисленных факторов, каждый из которых с неизбежностью воздействует с различных сторон на психосоматическое состояние пациента. Это касается в первую очередь непривычной для больного обстановки (больничная палата, незнакомые личности медперсонала, непривычный режим, характер питания и др.), многочисленных диагностических (обязательных и дополнительных) исследований, в том числе и инвазивных, большего объема лекарственной терапии, консультаций различных специалистов, назначающих, как правило, дополнительные диагностические исследования, методы лечения и ряда других факторов, вносящих свой вклад в развитие ятрогенных событий. Каждый из вышеуказанных факторов сам по себе может быть источником ятрогении и во внебольничных условиях, но в стационаре их воздействие суммируется во времени, что повышает риск развития ятрогений. Дополнительными факторами риска ятрогенных событий в стационаре являются хирургические операции и различные инвазивные исследования. С учетом вышеизложенного, оправдано выделять госпитальные ятрогении в самостоятельный вид, что позволяет не только более точно и своевременно распознавать возникшие нарушения, но и предупреждать их. Правомочность выделения госпитальных ятрогений в отдельную группу подтверждается рядом авторов, которые предпочитают использовать термин «нозокомальные болезни», подчеркивающий специфику ятрогенных событий в стационаре.

При анализе госпитальных ятрогений у 815 стационарных больных наиболее частыми ятрогенными событиями были осложнения лекарственной терапии (208), причем их тяжесть зависела от количества принимаемых препаратов и длительности госпитализации. Среди других госпитальных ятрогений наблюдались осложнения при катетеризации сердца, мочевыводящих путей, инфузион-

Сведения об авторе / Контактная информация:

Дворецкий Леонид Иванович – проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); e-mail: dvoretski@mail.ru

ной терапии. Одним из проявлений госпитальных ятрогений были падения, причинами которых в ряде случаев могли быть лекарственные препараты (головокружение, спутанность и др.), вследствие чего такие ятрогенные события квалифицировалась как смешанные. У 22% больных ятрогенные осложнения расценивались как тяжелые с потенциальной угрозой жизни и значительными нарушениями функционального состояния пациентов. Летальный исход, приписываемый ятрогениям, наблюдался в 2% случаев [1]. По данным клинико-морфологического анализа случаев госпитальных ятрогений за 20-летний период (1986–2006 гг.), основными видами ятрогений являлись: медикаментозные (8,9%), инструментально-диагностические (12,5%), хирургические (51,7%), анестезиолого-реанимационные (16,1%), септические (3,4%), инфузионные (3,4%), лучевые (3,4%) [2]. Из 63 анализируемых случаев в 59 был летальный исход, что составило 3,7% от показателей общей летальности в стационаре за данный период. Указанная частота госпитальных ятрогений с летальным исходом практически не отличается от таковой в лечебно-профилактических учреждениях Санкт-Петербурга, составляя 3,4% всех аутопсий [3].

Одним из видов госпитальных ятрогений, имеющих важное медико-социальное значение, являются госпитальные (нозокомиальные) инфекции (НИ). По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), инфекции считаются нозокомиальными, если они приобретаются пациентами во время нахождения их в стационарах (не ранее чем через 48 ч после госпитализации), в процессе амбулаторного лечения, после диагностических исследований. По данным международных многоцентровых исследований, частота НИ в лечебных учреждениях составляет 5–10%, а в отделениях реанимации и интенсивной терапии достигает 25–49%. Около 2 млн американцев ежегодно переносят НИ, от которых, согласно Центру контроля и профилактики болезней, ежегодно умирает 90 000, причем наблюдается тенденция к росту показателей летальности. Если принять во внимание, что в конце XX века в США каждый год необоснованно госпитализировалось 8,9 млн человек [4], а НИ переносили ежегодно около 2 млн американцев [5], то, по простым подсчетам, оказывается, что более чем каждый четвертый пациент, госпитализированный без показаний, становился мишенью НИ, т.е. жертвой госпитальных ятрогений.

Основоположником учения о НИ по праву можно считать венского врача Игнаца Земмельвейса, который обратил внимание на то, что смертность рожениц при родах в больнице значительно выше (почти в два раза), чем у рожавших дома. Кроме того, было отмечено, что, когда студенты были допущены в прозекторскую для занятий по патологической анатомии, смертность рожениц от сепсиса («родильной горячки») в родильных домах резко возросла. Труды И. Земмельвейса позволили разгадать причину основного вида госпитальных ятрогений, к которым по праву следует отнести «родильную горячку» того времени (НИ в современном понимании). Источником этой инфекции оказались врачи и студенты, часто приступавшие к осмотру беременных и рожениц сразу после проведения вскрытия и не подозревавшие свою «ятрогенную роль» невольного переносчика микробов из прозекторской в клинику. Поэтому, когда Земмельвейс с 1847 г. обяжал персонал больницы, в том числе всех участвующих в патологоанатомических вскрытиях, обеззараживать руки раствором хлорной извести перед осмотром беременных и родильниц, смертность от родильной горячки значительно снизилась.

Ятрогении диагностических процедур

Внедрение в клиническую практику современных методов исследования, включая инвазивные, несет в себе потенциальный риск ятрогенных событий, связанных с различными диагностическими манипуляциями. В настоящее время нет четкой дефиниции и классификации диагностических ятрогений. Между тем ятрогенные события могут возникать уже в процессе клинического обследования больного (сбор жалоб и анамнеза, физикальное исследование). Так, например, неправильно сформулированный при сборе анамнеза вопрос без учета ситуации и психологического состояния больного может показаться ему неуместным или бестактным и вызвать не только негативное отношение к врачу, но и служить источником психогенной ятрогении. Пальпация живота у больных с определенной патологией может также стать причиной различных осложнений, расцениваемых как ятрогенные (гематома у больных тромбоцитопенической пурпурой, разрыв селезенки у больных мононуклеозом, гипертонический криз у больных феохромоцитомой, и др.). Ятрогенные осложнения в процессе клинического обследования больного возможны даже при использовании простых приспособлений, приборов, не требующих специальных навыков и помощи ассистента. Так, например, при использовании ртутных термометров возможно истечение ртути и ранение кожи, а при ректальной термометрии описаны случаи ранений прямой кишки.

Диапазон диагностических ятрогений по своим проявлениям, тяжести и прогнозу достаточно широк – от раздражения кожи гелем при проведении ультразвукового исследования (УЗИ) до диссекции коронарной артерии во время стентирования. По мере расширения показаний для диагностических исследований потенциальный риск диагностических ятрогений возрастает. При этом пациента «подстерегают» кожные гематомы после забора крови из вены, аритмии и приступы стенокардии при снятии электрокардиограммы (ЭКГ) с нагрузкой, пневмоторакс после диагностической плевральной пункции, бронхоспазм при выполнении провокационных проб с бронхоконстрикторами (метахолин, бета-блокаторы), тяжелые системные реакции после проведения кожных аллергопроб и др.

Контраст-индуцированная нефропатия (КИН) является одним из проявлений диагностических ятрогений, число случаев которой возрастает за последнее время, особенно у больных после чрескожных коронарных вмешательств. Частота КИН в общей популяции составляет 1–6%, а после чрескожных коронарных вмешательств увеличивается до 3,3% с необходимостью проведения у некоторых гемодиализа [6]. Известны случаи развития острой КИН, к факторам риска развития которой относится пожилой возраст, наличие сахарного диабета (диабетическая нефропатия), хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия, абсолютная и относительная гиповолемия, прием диуретиков, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина, большой объем содержащего контрастного вещества.

Коронароангиография, которая является золотым стандартом диагностики и оценки тяжести ишемической болезни сердца (ИБС), может быть причиной различных по тяжести и прогнозу ятрогенных осложнений, среди которых регистрируются инфекции (1%), контраст-индуцированные нефропатии (3,3–16,5%), холестериновые эмболии (25–30% по данным аутопсий), повреждение сосудов (0,7–11,7%), брадиаритмии (3,5%), инфаркт миокарда

(0,05–0,07%), диссекция коронарных артерий (0,3–0,5%) [7]. Летальность при коронароангиографии возрастает при чрескожных коронарных вмешательствах, особенно при наличии факторов риска (пожилой возраст, кардиогенный шок, снижение фракции выброса левого желудочка, срочные чрескожные коронарные вмешательства, острый инфаркт миокарда, сахарный диабет, почечная недостаточность, многососудистое поражение). Показатели летальности в этих ситуациях колеблются от 0,65% при селективных чрескожных коронарных вмешательствах до 4,81% у больных инфарктом миокарда с подъемом интервала *ST* [8].

Осложнения при эндоскопических исследованиях зависят от многих факторов и определяются различными ситуациями (возраст и состояние больных, характер основной и сопутствующей патологии, прием антикоагулянтов и антиагрегантов, степень седации перед процедурой, послеоперационный период, техника выполнения процедуры и др.). Ятрогенные события при эндоскопических процедурах могут проявляться не только осложнениями со стороны исследуемого органа (пищевод, желудок, кишечник), но зависят также от состояния больного, его подготовки к проведению процедуры, техники эндоскопии. Так, например, могут возникать нарушения, связанные с седацией пациентов перед процедурой (лекарственное угнетение дыхательного центра с развитием гипоксии и гиперкапнии, аспирационная пневмония, нарушения ритма сердца, гипотензия, артериальная гипертензия). При эндоскопии верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ; эзофагогастроуденоскопия) возможны осложнения от обычных ощущений дискомфорта со стороны глотки, живота («малые осложнения») до тяжелых легочно-сердечных нарушений (нарушения ритма сердца, инфаркт миокарда, остановка дыхания, аспирационная пневмония, кровотечения), возникающих чаще у больных с исходной патологией (гепатит В и С, ВИЧ-инфекция, патология гемостаза и др.). Более редкими осложнениями могут быть перфорации, анафилактический шок после топической анестезии, дентальные травмы, вывих нижнечелюстного сустава. Осложнения колоноскопии трудно учитывать вследствие часто ретроспективной диагностики, неочевидной связи с проведенной процедурой, отсутствием контролируемых эпидемиологических исследований. Основными ятрогенными событиями при диагностической колоноскопии являются перфорация, кровотечения, риск которых возрастает при выполнении полипэктомии с 3,7/1000 колоноскопий до 8,7/1000 [9]. Более редкими осложнениями могут быть разрыв селезенки, острый аппендицит, дивертикулит, подкожная эмфизема, химический колит вследствие плохого удаления дезинфицирующих веществ с эндоскопа.

Другим проявлением эндоскопических ятрогений являются осложнения, связанные с проведением эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ). Наиболее частыми и серьезными осложнениями при ЭРХПГ и сфинктеротомии являются панкреатит, кровотечения, холангит (с септициемией), перфорации. Развитие панкреатита после ЭРХПГ наблюдалось у 5,4% больных, в том числе с тяжелым течением и летальным исходом в 0,4% случаев [10].

Имплантационные и трансплантационные ятрогении

Современная медицина немислима без «органной» заместительной терапии (трансфузии компонентов крови, гемодиализ, трансплантация органов) и имплантационных технологий (суставные протезы, искусственные клапаны

сердца и водители ритма, сосудистые биопротезы, кава-фильтры и др.). Однако человеческий организм оказался не машиной, пассивно воспринимающей замены утраченных частей и поврежденных механизмов, а сложнейшей структурно-функциональной системой, реагирующей на внедрение в эту системы чужеродных органов и искусственных материалов. Возникающие при этом реакции принимают характер патологических, вызывая целый каскад ятрогенных событий у данной категории пациентов. Становление и развитие трансплантологии служит иллюстрацией того, как прогресс в медицине, будучи, с одной стороны, фактором улучшения и сохранения здоровья больного, может, с другой стороны, невольно становиться источником новых проблем, требующих своего разрешения. У больных, перенесших трансплантацию органов, формируется определенный, специфический для них круг патологических процессов (ятрогенных событий), связанных с трансплантацией органов и последующей иммуносупрессивной терапией. Неудивительно, что список ятрогений расширяется и неуклонно пополняется патологией, связанной с наличием в организме больного трансплантированных органов, имплантированных искусственных материалов и устройств. В связи с этим в настоящее время представляется оправданным выделять особый вид ятрогенных событий – трансплантационные и имплантационные ятрогении. Данная патология занимает свое место в соответствующей рубрике МКБ-10, обозначаемой как «Осложнения, связанные с внутренними протезными устройствами, имплантатами и трансплантатами» (T85).

Кардиоимплантируемые электронные устройства (КИЭУ). Современная кардиология располагает целым арсеналом немедикаментозных средств ведения больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (нарушения ритма сердца, блокады, сердечная недостаточность, клапанные поражения). Одним из таких методов является имплантация постоянных искусственных водителей ритма (ИВР) и кардиовертеров-дефибрилляторов (КДФ). За последние несколько лет отмечается неуклонный рост количества имплантаций ИВР и КДФ, что объясняется расширением показаний к имплантации ИВР и КДФ. В США ежегодно имплантируется 223 226 ИВР и 48 127 КДФ [11]. Показатели имплантаций КИЭУ ежегодно увеличиваются на 4,7%, а общий прирост за 16-летний период составлял 96%, главным образом за счет значительного возрастания числа имплантации КДФ (50,4%), составлявших 35% всех КИЭУ в 2008 г. [12]. Наряду с доказанной эффективностью КИЭУ и пользой для больных (улучшение качества жизни, предупреждение фибрилляций желудочков и внезапной смерти), данный метод сопряжен с развитием ряда осложнений, среди которых различают ранние и поздние. К ранним (непосредственно связанным с процедурой имплантации) относят гематомы, пневмоторакс. Одними из серьезных поздних осложнений КИЭУ являются инфекции кардиоимплантов (ИКИ), часто прогностически неблагоприятные, сопровождающиеся высокой летальностью. Частота инфекций, ассоциированных с КИЭУ, составляет, по разным данным, 0,5–5,5%, причем за последнее десятилетие отмечается увеличение частоты развития ИКИ, что совпадает с ростом процедур КИЭУ [13]. Обращает внимание тот факт, что при снижении частоты осложнений, возникающих непосредственно после имплантации за счет совершенствования техники имплантации, адекватного отбора пациентов, число ИКИ остается практически неизменным. ИКИ может распространяться на прилежащие ткани сердца, в том числе и на клапанные структуры с развитием инфекционного эндокардита у больных с наличием КИЭУ.

Коронарные стенты. Наибольшее распространение получила имплантация стентов в коронарные сосуды у больных с различными формами ИБС [стенокардия, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром (ОКС)]. Быстрое увеличение количества пациентов с ИБС с эндоваскулярной реваскуляризацией миокарда является несомненным достижением медицинской науки, но одновременно с успехом возникает ряд ятрогенных событий, вырастающих в проблему, которая может быть обозначена как «постреперфузионная болезнь» (синдром), имеющая свои причины, патофизиологические механизмы развития, клинические проявления и требующая специфических подходов к лечению. Для практического врача представляется важным осведомленность о характере и прогнозе ятрогенных осложнений стентирования коронарных сосудов с целью их предупреждения, своевременной диагностики и адекватной терапии. Известно, что использование металлических стентов связано с риском тромбоза в первые 30 дней, сопровождающегося высокой частотой летальных исходов, что требует двойной антитромбоцитарной терапии в течение 1 мес.

Кава-фильтры. Имплантированный кава-фильтр (КФ), сохраняющий здоровье и жизнь больного на ранних стадиях, в отдаленные сроки может стать причиной осложнений различной степени тяжести, которые в отдельных случаях оказываются даже более значимыми, чем польза от имплантации КФ. Осложнения имплантации КФ могут возникать непосредственно во время процедуры, спустя несколько дней и через несколько месяцев или лет после имплантации [14]. Подобные ситуации в виде развития осложнений, связанных с имплантацией в организм с лечебно-профилактической целью различных устройств, в частности КФ, правомочно расценивать как один из видов имплантационных ятрогений. Наиболее вероятной причиной инфекционных осложнений (0,5–20% случаев) является наличие якорного устройства и недостаточный уход. Повреждения кровеносного сосуда с образованием гематом (2–36% случаев) являются также следствием постоянного присутствия в вене якорного устройства и тромболитической терапии, которая проводится более чем половине больных с временным КФ. Наличие гематомы в свою очередь является дополнительным риском развития нового ятрогенного события – инфекции. Среди других ятрогенных осложнений у больных с имплантированными КФ наблюдаются отрыв и миграция КФ с током крови в правые отделы сердца, легочную артерию, почечные вены, перфорация полых органов и других образований (до 30%), тромбоз КФ (2–10%), тромбоз инфраренального отдела нижней полой вены (НПВ), окклюзия НПВ с развитием хронической венозной недостаточности нижних конечностей, осложнения при извлечении КФ.

Суставные эндопротезы. Операции эндопротезирования крупных суставов в настоящее время получили широкое распространение во всем мире. В Европе и США в год выполняется 500 000 и 800 000 соответственно. Количество эндопротезирований тазобедренного сустава в США с 1993 до 2005 г. возросло в 2,5 раза (с 200 216 до 497 419), а эндопротезирований коленного сустава за этот же период – в 1,7 раза (со 135 992 до 237 645) [15]. Риск развития постимплантационных ятрогений у больных после эндопротезирования достигает 10% [16]. Одним из частых и серьезных имплантационных ятрогений является перипротезная инфекция у больных после эндопротезирования суставов, спондилосинтеза и других ортопедических операций. Наиболее часто инфекция возникает после артропластики коленных и тазобедренных суставов, что определяет

ее медико-социальное значение. Частота случаев перипротезных инфекций в США постоянно возрастает. Так, с 1990 до 2004 г. частота инфекционных осложнений при эндопротезировании тазобедренных и коленных суставов возросла более чем в 3 и 6 раз соответственно [17]. Наряду с перипротезной инфекцией в клинической практике встречаются случаи и «асептической» ятрогении, связанной с нестабильностью суставного протеза. Эти ситуации не всегда легко дифференцировать от инфекционных процессов из-за отсутствия специфических клинико-лабораторных признаков [18]. В то же время верификация характера процесса имеет важное практическое значение, поскольку определяет тактику ведения данной категории пациентов (антибактериальная терапия, ревизионная артропластика).

Лекарственные ятрогении

Под термином «лекарственные ятрогении» следует понимать любые неблагоприятные или вредные для организма человека реакции, возникающие при назначении врачом лекарственного препарата (ЛП), независимо от правильности его назначения. В дальнейшем будет использоваться термин «нежелательные лекарственные реакции» (НЛР), которые, по определению ВОЗ, представляют любые непреднамеренные и вредные для организма человека реакции, возникающие при использовании ЛП в обычной дозировке с целью профилактики, лечения и диагностики.

По мере введения в клиническую практику все новых и новых ЛП у многих из них стали регистрироваться разнообразные НЛР. Под впечатлением нахлынувшей волны возникающих НЛР академик Б.Е. Вотчал высказался в середине XX столетия о том, что «... в настоящее время хирургия становится все более безопасной, а терапия становится все более опасной». При этом имелось в виду кажущееся по тем временам многообразие лекарств, которыми располагал врач более 30 лет назад, что никак не сравнимо с громадным лекарственным арсеналом современной клинической медицины. История применения различных лекарственных средств свидетельствует о том, что НЛР возникают, как правило, при использовании ЛП, обладающих выраженным фармакологическим и клиническим эффектом (антибиотики, глюкокортикоиды, НПВП), что и обуславливает развитие НЛР. В связи с этим уместно напомнить высказывание того же Б.Е. Вотчала: «Если препарат лишен побочных эффектов, стоит задуматься, есть ли у него какие-либо эффекты вообще».

При всей сложности квалифицировать клинико-лабораторные проявления как НЛР, их диагностика основывается на следующих признаках: совпадение во времени с приемом ЛП, совпадение с известными симптомами, прекращение после отмены ЛП, возобновление при повторном назначении, реагирование на специфический антидот, указание на аналогичные проявления в прошлом при приеме того же или «похожего» ЛП, отсутствие других возможных причин [19]. Все НЛР имеют различные механизмы развития, неодинаковый прогноз для больных, а главное – разную предсказуемость, а значит, и возможности их предупреждения. По рекомендации ВОЗ все НЛР следует разделить на четыре типа: тип А – предсказуемые, тип В – непредсказуемые, тип С – при длительном применении (зависимость, синдром отмены), тип D – отсроченные (канцерогенность, тератогенность и др.).

Данная классификация имеет важное практическое значение, поскольку ориентирует врача в отношении предсказуемости большинства НЛР, что делает реальным предупреждение или, по крайней мере, снижение частоты

развития лекарственных ятрогений. Эта классификация рекомендована для использования Федеральными центрами различных стран для анализа спонтанных сообщений, однако с оговоркой, что ее использование является рациональным при высокой ежегодной интенсивности спонтанных сообщений. Каждая группа ЛП может вызывать целый ряд НЛР со стороны различных органов и систем как благодаря фармакодинамическим эффектам, так и в результате гиперчувствительности к препарату. Некоторые ЛП обладают настолько специфическими побочными эффектами, что за этими эффектами закрепились «лекарственные» эпонимы соответствующих ятрогенных синдромов: лекарственный паркинсонизм; амиодароновое легкое; аспириновая астма; стероидный диабет; стероидный остеопороз; нейролептический синдром; НПВП-гастропатии; антибиотик-ассоциированная диарея; анальгетическая нефропатия; гепариновая тромбоцитопения; статиновая миопатия.

Клиническое и прогностическое значение лекарственных ятрогений. ЛП являются одной из основных причин ятрогенных событий в клинической практике. По данным многочисленных исследований, фармакотерапия составляет 50–70% среди всех причин неблагоприятных последствий лечения. Реальность тяжелых проявлений НЛР отражена в необходимости госпитализаций больных, у которых развивались тяжелые лекарственные осложнения. Ежегодные обращения больных (2013–2014 гг.) в отделения неотложной терапии США по поводу развития НЛР составляли 4/1000, причем в 27,3% случаев НЛР расценивались как серьезные или жизнеугрожающие, что требовало госпитализации таких пациентов. Наиболее частыми «лекарственными виновниками» НЛР были антикоагулянты, антибиотики, антидиабетические препараты, опиоидные анальгетики, опережающие другие ЛП [20]. Тяжесть проявлений лекарственных ятрогений различна и определяется многими факторами (характер клинических проявлений, возраст, наличие сопутствующей патологии, своевременность диагностики НЛР и др.). При всей сложности и неоднозначности оценки этих показателей, с учетом разнообразных факторов, определяющих показания к госпитализации, связанной с НЛР (возраст, количество принимаемых ЛП, подходы к оценке тяжести НЛР и др.), осложнения лекарственной терапии могут достигать 42% среди всех причин госпитализаций больных [21].

Пожилой больной и лекарство. Больные пожилого и старческого возраста являются наиболее уязвимыми в отношении лекарственных ятрогений, прежде всего в силу полипрагмазии, нередко вынужденной, вследствие полиморбидности данного возрастного контингента. В США у госпитализированных больных старше 65 лет лекарственные ятрогении регистрируются значительно чаще, чем у молодых пациентов, в то время как частота других неблагоприятных последствий лечебно-диагностического процесса (послеоперационные осложнения, диагностические исследования и др.) мало зависят от возраста.

По данным крупного обзора, охватывающего базы данных 14 госпиталей, частота НЛР у пожилых, обратившихся в отделения неотложной помощи, регистрировалась у 11%, НЛР, требующие госпитализации, наблюдались у 10%, а среди госпитализированных больных НЛР отмечались у 11,5% больных. В обзоре подчеркивается широкий разброс показателей встречаемости НЛР среди пожилых (5,8–46,3%), а также повышенный риск НЛР у женщин, больных с коморбидностью и при наличии полипрагмазии [22]. По данным ретроспективного когортного исследования, ошибки в назначении ЛП, потенциальные и очевидные НЛР у пожилых регистрировались с частотой 12,5; 9,4;

5 на 100 пациенто-лет соответственно НЛР были потенциально предотвратимыми. Наиболее часто НЛР наблюдались среди больных сахарным диабетом, артериальной гипертонией и гиперлипидемией, особенно в случаях полипрагмазии [23].

С учетом важности прогностического значения лекарственных ятрогений у пожилых в 1991 г. М. Beers и соавт. разработаны и опубликованы критерии адекватности использования ЛП у пожилых, проживающих в домах длительного пребывания [24]. Несколько лет спустя тот же автор, используя эти критерии и основываясь на экспертных оценках специалистов в гериатрии, опубликовал даже список потенциально неподходящих ЛП (ПНЛП), включавший 28 ЛП, которые не следует назначать пожилым и старикам, независимо от места их проживания и пребывания в период лечения (поликлиника, стационар), поскольку половина из них вызывает тяжелые НЛР. Кроме того, было выделено около 30 медикаментозных средств, назначение которых старикам нежелательно при определенных заболеваниях. Со времени появления этих рекомендаций прошло более 20 лет и многие ЛП по разным причинам уже не используются в клинической практике. Тем не менее подобная концепция определила направление дальнейших исследований по проблеме фармакотерапии в гериатрической практике. Появилась целая серия исследований, экспертных оценок и анализов, посвященных адекватности медикаментозной терапии у больных пожилого возраста с целью оптимизации фармакотерапии и снижения риска НЛР в условиях вынужденной полипрагмазии. Очередная попытка определить круг ПНЛП для пожилых сделана ирландскими исследователями десять лет спустя после публикаций М. Beers и представлена в виде критериев, номинированных как критерии «STOPP/START». Целью создания этих критериев явилась минимизация нежелательных назначений ЛП пожилым людям, а следовательно, улучшение качества жизни данной категории пациентов. «STOPP/START»-критерии впервые опубликованы в 2008 г. и включали в себя 65 ПНЛП и целый ряд клинических ситуаций, при которых риск от применения ЛП у пожилых пациентов значимо и достоверно превышает пользу («STOPP»-критерии) [25]. Наряду с этим приведено 22 индикатора, ассоциированных с пользой для пожилых пациентов («START»-критерии). Однако в связи с расширением доказательной базы по эффективности и безопасности ЛП у пожилых (публикация результатов новых клинических исследований и субанализов с участием этой категории пациентов) требовалось обновление критериев. С этой целью 19 экспертов из 13 европейских стран, имеющих признанный опыт фармакотерапии у гериатрических пациентов, с помощью оценки доказательной базы и дельфийского метода пересмотрели и переиздали «STOPP/START»-критерии в 2015 г. в Ирландии [26]. После пересмотра критериев в 2015 г. их общее количество увеличилось до 114 и в итоге они стали включать в себя 80 «STOPP»-критериев и 34 «START»-критерия. По мнению разработчиков, критерии «STOPP/START» предназначены для аудита назначений ЛП пациентам старше 65 лет во всех амбулаторных и стационарных учреждениях здравоохранения. Использование этих критериев при аудите лекарственных назначений должно способствовать снижению риска НЛР у пожилых пациентов, в первую очередь серьезных, и оптимизировать их лекарственную терапию. В крупном проекте CRIME, охватывающем 7 итальянских стационаров, анализировалась адекватность назначения ЛП у 871 больного пожилого и старческого возраста согласно имеющимся критериям. ПНЛП, по критериям Beers, «STOPP»-критериям и обоим

критериям назначались в 58,4, 50,4 и 75,0% случаев соответственно. При назначении ПНЛП по «STOPP»-критериям чаще возникали НЛР и ухудшение функционального статуса пациентов по сравнению с назначением ПНЛП по критериям Beers и обоим критериям [27].

Целью одного из недавно проведенных исследований в России стал анализ частоты назначения ПНЛП (по критериям «STOPP/START») пожилым пациентам, находящимся в терапевтических отделениях стационара [28]. Проанализированы истории болезней 150 пациентов старше 65 лет на предмет назначения ПНЛП (по критериям «STOPP/START») за 4-месячный период: с марта по июнь 2013 г. В среднем пациентам назначали 6,4±4,0 ЛП одновременно. В листах назначений выявлено 87 ПНЛП, применения которых следует избегать у пожилых людей при определенных клинических ситуациях. Наиболее часто отмечалось назначение НПВП при артериальной гипертензии средней и тяжелой степени и при хронической почечной недостаточности (16 и 10% пациентов соответственно), а также системных глюкокортикоидов (вместо ингаляционных) в качестве поддерживающей терапии при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ; 4,66 % пациентов).

Ятрогения – всегда ли ошибка врача

В опубликованном в 1999 г. докладе Института медицины США «Человеку свойственно ошибаться» впервые обнародованы данные о том, что в США ежегодно около 100 тыс. человек погибают в результате врачебных ошибок, а это 4% от всех смертей в США и больше, чем от рака молочной железы, автомобильных катастроф и ВИЧ-инфекций вместе взятых. В то же время экономике США это обходится в сумму до 20 млрд долл. в год. В свое время известный советский патологоанатом П.Ф. Калитиевский предложил два определения ятрогении: 1) любое новое заболевание (в том числе функциональное), связанное с действиями медицинских работников (лечение, диагностические исследования, профилактика, поведение и др.) независимо от правильности или ошибочности этих действий; 2) осложнения основного заболевания, вызванные ошибочными или неадекватными действиями врача. Если согласно первому определению, ятрогения не всегда является следствием врачебной ошибки («неправильности действий врача»), то ятрогенные осложнения, вызванные «ошибочными или неадекватными действиями врача», следует считать результатом врачебной ошибки. Такой классификационный подход является оправданным с позиций выделения врачебной ошибки как причины ятрогении, поскольку не всякое ятрогенное событие, как указывалось выше, является следствием врачебной ошибки. Это может приобретать принципиальное значение в случаях, когда возникает необходимость принять решение о судебно-правовой квалификации ятрогенного события, особенно если ошибка врача возник-

ает в результате небрежности, халатности, невыполнении своих прямых обязанностей и т.д.

С точки зрения медико-страховой оценки предлагается выделять три вида ятрогений: несчастный случай, реализованный риск, медицинская ошибка. Последний вид ятрогении в свою очередь предлагается рассматривать как заблуждение, упущение, небрежность. Тем не менее нельзя отождествлять понятия «ятрогения» и «врачебная ошибка», поскольку первая может быть запрограммированным элементом медицинского вмешательства. В то же время, когда причиной ятрогении являются неосторожные или неправильные действия, небрежность медицинского персонала, она трактуется как медицинская ошибка. Ятрогенные события, как и врачебные ошибки, в целом неоднозначно трактуются разными авторами. Одни предлагают включить сюда все осложнения и неблагоприятные исходы, вплоть до умышленных и неосторожных действий, т.е. фактически преступлений. Другие только за то, чтобы исключить из понятия вышеуказанные правонарушения, а считать, что ятрогении и ошибки возникают от неопытности и недостаточного умения, без всякого умысла, хотя и вызывают новые болезни или ухудшают течение основного заболевания.

Заключение

Не подлежит сомнению, что современная медицина, имеющая высокое клиничко-социальное реноме и мощную доказательную базу, наряду с очевидной пользой для конкретного пациента и общества в целом таит в себе немало негативных последствий врачебных вмешательств, независимо от их правильности или ошибочности. Невольно возникает вопрос о том, являются ли ятрогенные события неизбежными в практической медицине? Какой бы ни был дан ответ на этот вопрос, реальность ятрогении во всех ее видах и проявлениях, порой с тяжелыми последствиями для больных, очевидна. Достаточно часто вспоминаются слова Артура Блюменфельда: «Встречаются больные, которым мы можем помочь, но нет таких больных, которым мы не можем навредить». Можно даже утверждать, что ятрогения является оборотной стороной медали врачебной деятельности, на которую врач обращает внимание лишь в случаях развития различных ятрогенных событий. В связи с этим на практического врача ложится двойная ответственность – своевременная диагностика и адекватное лечение, с одной стороны, и предупреждение или минимизация диагностических и лечебных ятрогений – с другой. Поэтому принятие решения о выборе метода диагностики или назначении лечения должно базироваться на учете предполагаемой пользы и возможного риска для больного, т.е. соблюдении баланса в соотношении польза/риск. Именно достижение такого баланса позволит минимизировать риск возникновения ятрогенных событий и следовать незыблемому принципу клинической медицины «non posere» – не навреди.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Steel K, Gertman P, Crescenzi C, et al. Iatrogenic illness on a general medical service at a university hospital. *Qual Saf Health Care*. 2004;13:76-80. doi:10.1136/qshc.2002.003830
2. Накатис Я.А., Малашенко А.В., Гайденок Г.В., Семиголовский Н.Ю. Смерть в стационаре. *Вестник Санкт-Петербургского Университета*. 2008; Сер. 11, прил. к вып. 1 [Nakatis YA, Malashenko AV, Gajdenko GV, Semigolovskij NYu. Smert' v stacionare. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta*. 2008; Ser. 11, pril. k vyp. 1 (In Russ.)].
3. Некачалов В.В. О ятрогенной патологии (по секционным материалам Ленинграда за 1988 г.). *Архив патологии*. 1990;52(2):14-7 [Nekachalov VV. O yatrogennoj patologii (po sekcionnym materialam Leningrada za 1988 g.). *Arhiv patologii*. 1990;52(2):14-7 (In Russ.)].
4. Buist M, Jaffray L, Bell E, Hanna L, Weinstein P, Kumar S, Grimmer K. Utilisation of beds on the general medical unit by 'nonacute medical' patients: a retrospective study of incidence and cost in two Tasmanian regional medical hospital units. *Intern Med J*. 2014;44(2):171-7. doi.org/10.1111/imj.12335

5. Starfield B. Is US health really the best in the world? *JAMA*. 2000; 284(4):483-5.
6. Mohammed N, Mahfouz A, Achkar K, Rafie I, Hajar R. Contrast-induced Nephropathy. *Heart Views*. 2013;14(3):106-16. doi:10.4103/1995-705X.125926
7. Nough H, Eghbal F, Soltani M, Nejafi F, Falahzadeh H, Fazel H, Sheikhhvatan M. Incidence and Main Determinants of Contrast-Induced Nephropathy following Coronary Angiography or Subsequent Balloon Angioplasty. *Cardiorenal Med*. 2013;3(2):128-35. doi:10.1159/000351981
8. Kohsaka Sh, Miyata H, Ueda I, Maekawa Y, Kawamura A, Fukuda K, Roe M, Rumsfeld J. An international comparison of patients undergoing percutaneous coronary intervention: A collaborative study of the National Cardiovascular Data Registry (NCDR) and Japan Cardiovascular Database—Keio interhospital Cardiovascular Studies (JCD-KiCS). *Am Heart J*. 2015;170(6):1077-85. doi.org/10.1016/j.ahj.2015.09.017
9. Reumkens A, Rondagh E, Bakker C, Winkens B, Masclee A, Sanduleanu S. Post-Colonoscopy Complications: A Systematic Review, Time Trends, and Meta-Analysis of Population-Based Studies. *Am J Gastroenterol*. 2016; Aug;111(8):1092-101. doi: 10.1038/ajg.2016.234. Epub 2016 Jun 14
10. Katsinelos P, Lazaraki G, Chatzimavroudis G, Gkagkalis S, Vasiliadis I, Papaethimiou A, Terzoudis S, Pilpilidis I, Zavos C, Kountouras J Risk factors for therapeutic ERCP-related complications: an analysis of 2,715 cases performed by a single endoscopist. *Ann Gastroenterol*. 2014;27(1):65-72. doi:10.1038/ajg.2016.234
11. Mond H, Irwin M, Ector H, Proclemer A. The world survey of cardiac pacing and cardioverter defibrillators: calendar year 2005: an International Cardiac Pacing and Electrophysiology Society (ICPES) project. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008;31(9):1202-12. doi:10.1111/j.1540-8159.2008.01164.x
12. Friedman D, Parzynski C, Varosy P, Prutkin J, Patton K, Mithani A, Russo A, Curtis J, Al-Khatib S. Trends and in-hospital outcomes associated with adoption of the subcutaneous implantable cardioverter defibrillator in the United States. *JAMA Cardiol*. 2016;1:900-11.
13. Koneru J, Jones P, Hammill E, Wold N, Ellenbogen K. Risk Factors and Temporal Trends of complications Associated With Transvenous Implantable Cardiac Defibrillator Leads. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(10)pii:e007691. doi: 10.1161/JAHA.117.007691
14. Grewal S, Chamarthy M, Kalva S Complications of inferior vena cava filters. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2016;6(6):632-41. doi:10.21037/cdt.2016.09.08
15. Nwachukwu B, Bozic K, Schairer W, Bernstein J, Jevsevar D, Marx R, Padgett D. Current status of cost utility analyses in total joint arthroplasty: a systematic review. *Clin Orthop Relat Res*. 2015;473(5):1815-27. doi: 10.1007/s11999-014-3964-4
16. Gjertsen J, Fenstad A, Leonardsson O, Engesæter L, Kärrholm J, Furnes O, Garellick G, Rogmark C. Hemiarthroplasties after hip fractures in Norway and Sweden: a collaboration between the Norwegian and Swedish national registries. *Hip Int*. 2014;24(3):223-30. doi: 10.5301/hipint.5000105
17. Legout L, Senneville E. Periprosthetic Joint Infections: Clinical and Bench Research. *Sci World J*. 2013;16:549091. doi: 10.1155/2013/549091
18. Verberne S, Sonnega R, Temmerman O, Raijmakers P. What is the Accuracy of Nuclear Imaging in the Assessment of Periprosthetic Knee Infection? A Meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res*. 2017;475(5):1395-410. doi:10.1007/s11999-016-5218-0
19. Бегт Э. Клиническая фармакология. М.: Бином. Лаборатория знаний. 2010 [Begg E. Klinicheskaya farmakologiya. M.: Binom. Laboratoriya znaniy. 2010 (In Russ.)].
20. Shehab N, Lovegrove M, Geller A, Rose K, Weidle N, Budnitz D. US Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events, 2013-2014. *JAMA*. 2016;316(20):2115-25. doi: 10.1001/jama.2016.16201
21. Varallo F, Capucho H, Planeta S, Mastroianni P. Possible adverse drug events leading to hospital admission in a Brazilian teaching hospital. *Clinics*. 2014;69(3):163-7. doi.org/10.6061/clinics/2014(03)03
22. Alhawassi T, Krass I, Bajorek B, Pont L. A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *Clinical Interventions in Aging*. 2014;9:2079-86.
23. Díaz Hernández SH, Cruz-Gonzalez I. Incidence and Preventability of Medication Errors and ADEs in Ambulatory Care Older Patients. *Consult Pharm*. 2018;33(8):454-66. doi: 10.4140/TCP.n.2018.454
24. Beers M, Ouslander J, Rollingher I, et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing homes. *Arch Intern Med*. 1991;151:1825-32.
25. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;46(2):72-83.
26. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor M, Ryan C, Gallagher P STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2015;44(2):213-8. doi: 10.1093/ageing/afu145
27. Tosato M, Landi F, Martone A, Cherubini A, Corsonello A, Volpato S, Bernabei R, Onder G. Potentially inappropriate drug use among hospitalised older adults: results from the CRIME study. *Age Ageing*. 2014;43(6):767-73. doi: 10.1093/ageing/afu029
28. Данилина К.С., Сычев Д.А., Головина О.В., Ильина Е.С., Горботенкова С.В. Частота назначения потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов (по критериям "STOPP START") пожилым пациентам, находящимся в терапевтических отделениях стационара: результаты фармакоэпидемиологического исследования. *Фарматека*. 2015;13:25-8 [Danilina KS, Syichev DA, Golovina OV, Ilina ES, Gorbotenkova SV. Chastota naznacheniya potentsialno ne rekomendovannykh lekarstvennykh preparatov (po kriteriyam "STOPP START") pozhilym patsientam, nahodyaschimsya v terapevticheskikh otdeleniyah stacionara: rezultaty farmakoepidemiologicheskogo issledovaniya. *Farmateka*. 2015;13:25-8 (In Russ.)].

Поступила 12.09.2018