

невого дефекта с хорошим косметическим результатом. Примечательно, что разрез тканей (мини-доступ) вблизи от зажившей язвы был выполнен вынужденно с целью субфасциальной диссекции крупной перфорантной вены, расположенной под язвенным дефектом.

Отдаленные результаты комплексного лечения 21 пациента основной группы изучены через 2—10 лет ($6,14 \pm 0,54$ года) после операции, возраст больных варьировал от 41 года до 78 лет ($60,43 \pm 2,27$ года). Рецидивов трофических язв при этом не выявлено.

Выводы

1. Использование оригинальных методик лазеротерапии венозных трофических язв нижних конечностей, первоначальная площадь которых менее 50 см^2 , способствует улучшению ближайших и отдаленных результатов консервативного лечения больных с хронической венозной недостаточностью (VI класс по СЕАР).

2. Оперативная коррекция венозного кровотока нижних конечностей, проводимая после достижения полной эпителизации язвенных дефектов под влиянием низкоинтенсивного лазерного излучения, способствует достижению наилучших ближайших и отдаленных результатов лечения больных с венозными трофическими язвами голени и стопы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кириенко А.И. Минимально-инвазивная хирургия варикозной болезни. Флеболомфология. 1998; 9: 13—6.
2. Савельев В.С., Кириенко А.И., Богачев В.Ю. Венозные трофические язвы. Мифы и реальность. Флеболомфология. 2000; 11: 5—10.
3. Сергеев Н.А. Способ лечения трофических язв гелий-неоновым лазером. Изобретения. Полезные модели: Официальный бюллетень Российского агентства по патентам и товарным знакам. 2001; 22, ч. 1: 209—10.
4. Сергеев Н.А. Способ лечения трофических язв и длительно незаживающих ран. Изобретения. Полезные модели: Официальный бюллетень Российского агентства по патентам и товарным знакам. 2004; 18, ч. 3: 414.

REFERENCES

1. Kirienko A.I. Minimal-invasive surgery of varicose disease. Phlebology. 1998; 9: 13—6.
2. Savelyev V.S., Kirienko A.I., Bogachyov V.U. Venous trophic ulcers. Myths and reality. Phlebology. 2000; 11: 5—10.
3. Sergeev N.A. Method of trophic ulcers treatment by helium-neon laser. Inventions. Useful models: Official Bulletin of Russian Agency for patents and trade marks. Moscow, 2001; 22 (Pt. 1): 209—10.
4. Sergeev N.A. Method of trophic ulcers and non-healing wounds treatment. Inventions. Useful models: Official Bulletin of Russian Agency for patents and trade marks. Moscow, 2004; 18 (Pt. 3): 414.

Поступила 21.11.12

Клиническая фармакология и лекарственные средства

А.С. КАЗАКОВ, 2013
УДК 615.2/3.065.07

А.С. Казаков*

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ ДОСТОВЕРНОСТИ ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННОЙ СВЯЗИ «НЕЖЕЛАТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ — ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»

ФГБУ "Научный центр экспертизы средств медицинского применения" Минздрава России, 127051, Москва, Россия

*Казаков Александр Сергеевич. E-mail: a.kazakov15@gmail.com

♦ Все более актуальной становится проблема безопасности больных, связанная с применением нерациональных комбинаций лекарственных средств (ЛС), которые могут сопровождаться взаимодействием ЛС, приводящим к снижению не только эффективности, но и безопасности фармакотерапии. Применение ЛС в потенциально опасных комбинациях является серьезной клинической проблемой. По данным разных авторов, от 17 до 23% назначаемых врачами комбинаций ЛС являются потенциально опасными, и у 6—8% больных развиваются нежелательные реакции (НР), вызванные взаимодействием назначенных ЛС.

Выявление и анализ осложнений лекарственной терапии, связанные с лекарственным взаимодействием, являются особенно актуальной и сложной задачей современного фармаконадзора. При анализе сообщений о НР весьма важным является определение степени достоверности (СД) причинно-следственной связи (ПСС) "НР—взаимодействие ЛС". Определение степени достоверности причинно-следственной связи (СД ПСС) "НР—взаимодействие ЛС" является чрезвычайно важным этапом оценки сообщений о НР, которое в настоящее время проводится в национальных и региональных центрах по контролю безопасности лекарств во многих странах мира, а также в Центре ВОЗ. В практике отечественного фармаконадзора до сих пор не использовался данный методический подход для оценки взаимосвязи осложнений, связанных с взаимодействием ЛС. В связи с этим целью нашего исследования было оценить значимость стандартизованной оценки СД ПСС "НР—взаимодействие ЛС" в процессе анализа сообщений из отечественной базы данных о НР.

Шкала определения СД ПСС "НР—взаимодействие ЛС" была разработана путем модификации шкалы Норг—Нанстен в соответствии с нашими запросами.

Использование шкалы определения СД ПСС "НР—взаимодействие ЛС" позволяет получить более достоверные данные о взаимодействии препаратов и выявлять эти взаимодействия. Использование данной шкалы может быть полезным в подготовке доказательных публикаций о случаях лекарственных взаимодействий, приводящих к осложнениям, а также при оценке уже опубликованных сообщений, особенно тех, которые не подвергались тщательной проверке.

Ключевые слова: лекарственные взаимодействия, степень достоверности причинно-следственной связи, фармаконадзор

THE DETERMINATION OF CONFIDENCE OF CAUSE-AND-EFFECT RELATIONSHIP
"UNTOWARD REACTION-MEDICINAL AGENTS' INTERACTION"

The research center of expertise of agents of medical application and medicinal agents, 127051 Moscow, Russia

♦ The article discusses the actual issue of safety of patients during application of medicinal agents related to unpractical combination of medicinal agents which can result in decrease of effectiveness and safety of pharmacological therapy. The application of medicinal agents in potentially dangerous combinations is a serious clinical issue. According various researchers, the combinations of medicinal agents prescribed by physicians are potentially dangerous in 17-23%. The untoward reactions induced by interaction of prescribed medicinal agents are developed in 6-8% of patients. The detection and analysis of complications of medicinal therapy related to pharmaceutical interaction is the most actual and complicated task of pharmaceutical control. In case of analysis of information about untoward reactions the most important is the evaluation of degree of confidence of cause-and-effect relationship "untoward reactions-medicinal agents' interaction". The evaluation of degree of confidence of cause-and-effect relationship "untoward reactions-medicinal agents' interaction" is ultimately important stage of evaluation of information about untoward reactions organized in national and regional centers of monitoring of safety of pharmaceuticals in many countries and WHO center. In practice of Russian pharmaceuticals control the mentioned technique hitherto was not applied to evaluate interdependence between complications related to medicinal agents. As a result of this, the present study was targeted to assess the significance of standardized evaluation of degree of confidence of cause-and-effect relationship "untoward reactions-medicinal agents' interaction" in the process of analysis of information from national database concerning untoward reactions. The scale of determination of evaluation of degree of confidence of cause-and-effect relationship "untoward reactions-medicinal agents' interaction" was developed using modification of the Horn-Hansen scale in accordance with study demands. The application of the scale of determination of evaluation of degree of confidence of cause-and-effect relationship "untoward reactions-medicinal agents' interaction" makes it possible to receive more reliable data concerning interaction of preparations and to detect these interactions. The application of given scale can be useful in preparation of evidential publications about cases of medicinal agents interactions resulting in complications. This scale can be useful in assessment of already published cases especially the ones which did not passed thorough verification.

Key words: medical agents' interactions, degree of confidence of cause-and-effect relationship, pharmaceutical control

В последние десятилетия в мире происходит осознание важности обеспечения безопасности лекарственной терапии. Осложнения фармакотерапии стали серьезной медицинской, социальной и экономической проблемой. Согласно оценкам экспертов, нежелательные реакции (НР) занимают 4—6-е место среди причин смертности в развитых странах, а затраты, связанные с НР, исчисляются миллиардами долларов [1].

В настоящее время стало очевидным, что доклинические и клинические испытания новых препаратов не могут гарантировать их полную безопасность. Относительно редкие, но весьма опасные и даже фатальные осложнения медикаментозной терапии могут быть выявлены только при широком применении лекарственных средств (ЛС) в медицинской практике [2—7].

Клиническая практика показывает, что в последние годы регулярно появляются сообщения о случаях неблагоприятного взаимодействия между ЛС, описаны случаи возникающих при этом НР, в том числе серьезных и даже с летальным исходом [8].

Все более актуальной становится проблема безопасности больных, связанная с применением нерациональных комбинаций ЛС, которые могут сопровождаться взаимодействием ЛС, приводящим к снижению не только эффективности фармакотерапии, но и к ее безопасности [9—11].

Применение ЛС в потенциально опасных комбинациях является серьезной клинической проблемой. По данным разных авторов, от 17 до 23% назначаемых врачами комбинаций ЛС являются потенциально опасными, и у 6—8% больных развиваются НР, вызванные взаимодействием назначенных ЛС [12—15].

Кроме того, с НР, возникающими при применении потенциально опасных комбинаций ЛС, связаны экономические затраты, необходимые для лечения больных. По данным некоторых исследований, они составляют половину затрат на терапию всех лекарственных осложнений [13, 15].

Полифармация (одновременное использование нескольких ЛС у одного пациента), по данным некоторых исследований, имеет место примерно у 56% пациентов в возрасте до 65 лет и у 73% пациентов старше 65 лет [16]. Согласно этим данным, прием двух лекарственных препаратов приводит к развитию клинически значимых НР, воз-

никающих в результате взаимодействия ЛС, у 6% пациентов. Назначение 5 препаратов (что давно уже не редкость в современной клинической практике) повышает частоту развития нежелательных лекарственных взаимодействий до 50% [17].

В связи с этим выявление и анализ осложнений лекарственной терапии, связанных с лекарственным взаимодействием, являются особенно актуальной и сложной задачей современного фармаконадзора. При анализе сообщений о НР весьма важным является определение степени достоверности (СД) причинно-следственной связи (ПСС) «НР-взаимодействие ЛС» [18—25]. Широко используемая в фармаконадзоре шкала Наранжо не позволяет получить достоверные данные о СД ПСС «НР—взаимодействие ЛС», поскольку она была рассчитана на оценку взаимосвязи одного ЛС с развитием НР [26—28].

В большей степени решению данной проблемы отвечает шкала Horn—Hansten, представленная в 2007 г. [29].

При определении СД ПСС взаимосвязи «НР—взаимодействие ЛС» с помощью шкалы Horn—Hansten используются вопросники, ориентированные на получение конкретных ответов, которые оцениваются количественно в баллах. Определенное число баллов соответствует определенной степени достоверности.

Определение степени достоверности причинно-следственной связи (СД ПСС) «НР—взаимодействие ЛС» является чрезвычайно важным этапом оценки сообщений о НР, которое в настоящее время проводится в национальных и региональных центрах по контролю безопасности лекарств во многих странах мира, а также в Центре ВОЗ.

Сотрудникам фармаконадзора, а также практическим врачам, от которых зависит число и качество поступающих сообщений о подозреваемых НР, целесообразно иметь представление о том, каким образом и для чего необходимо определение СД ПСС «НР—взаимодействие ЛС».

Определение СД ПСС «НР—взаимодействие ЛС» предполагает проведение дифференциального диагноза с целью получения доказательств того, что именно данная комбинация препаратов явилась причиной возникших у конкретного больного осложнений.

В процессе оценки каждого поступающего сообщения нужно получить ответы на несколько ключевых вопросов:

— могла ли подозреваемая комбинация ЛС вызвать данную НР?

— вызвала ли подозреваемая комбинация ЛС эту НР?

— является ли наблюдаемая НР характерной для данной комбинации ЛС и будет ли она возникать у конкретных больных?

В определение СД ПСС «НР—взаимодействие ЛС» весьма важными являются ответы и на другие вопросы:

— принималась ли данная комбинация ЛС перед возникновением НР?

— совпадает ли НР со временем приема комбинации ЛС?

— возникла ли НР сразу после применения комбинации препаратов и было ли начало НР острым?

— регрессировала ли НР после отмены одного из препаратов подозреваемой комбинации?

— возобновилась ли НР при повторном назначении данной комбинации ЛС или одного из препаратов при условии непрерывного использования другого?

— возникала ли подобная реакция на подозреваемую комбинацию ранее?

— относится ли возникшая НР к числу известных реакций на взаимодействие препаратов в данной комбинации?

В основе данного и других методов определения степени достоверности взаимосвязи «НР—взаимодействие ЛС» большую роль играет не только информация о временной связи «НР—взаимодействие ЛС», включая реакции на отмену и повторное назначение, но и информация:

— о возможности объяснить появление НР с фармакологической точки зрения (концентрации препаратов в крови; предшествующие сведения о взаимодействии препаратов и др.);

— возможности объяснить появление НР с точки зрения фармакодинамики и фармакокинетики, механизмов действия взаимодействующих препаратов;

— присутствии характерных клинических и диагностических критериев;

— исключении других возможных причин возникновения НР и влиянии заболеваний.

Стандартизованные методы типа шкалы Ногг—Нанстен, широко применяемые в разных странах для оценки СД ПСС «НР—взаимодействие ЛС», хорошо зарекомендовали себя, так как они обеспечивают унифицированный подход к анализу поступающих сообщений о подозреваемых НР, снижение вариабельности в суждениях.

В практике отечественного фармаконадзора до сих пор не использовался данный методический подход для оценки взаимосвязи осложнений, связанных с взаимодействием ЛС.

В связи с этим целью нашего исследования было оценить значимость стандартизованной оценки СД ПСС «НР—взаимодействие ЛС» в процессе анализа сообщений из отечественной базы данных о НР.

Шкала определения СД ПСС «НР—взаимодействие ЛС» была разработана путем модификации шкалы Ногг—Нанстен в соответствии с нашими запросами. Ниже приводится предлагаемая шкала определения СД ПСС «НР—взаимодействие ЛС», а также результаты ее использования на конкретных примерах.

Определение степени достоверности ПСС «НР—взаимодействие ЛС» согласно этой шкале основывается на подсчете баллов, выставленных за ответы на ряд вопросов, необходимых для оценки возможного взаимодействия ЛС (табл. 1).

В табл. 2 представлены степени достоверности ПСС «НР—взаимодействие ЛС» в зависимости от суммы полученных баллов.

Очевидно, что применение шкалы определения СД ПСС «НР—взаимодействие ЛС» для оценки предполагаемого взаимодействия ЛС требует знания фармакологических, фармакокинетических и фармакодинамических

свойств как основного препарата, так и взаимодействующего с ним ЛС. Достоверная оценка СД ПСС требует рассмотрения всех свойств препаратов, а также факторов, влияющих на их всасывание, элиминацию, пути метаболизма; влияние на свойства препаратов и их обмен активных белков-переносчиков, возможного ингибирования или индукции ферментов, активности метаболитов, стандартных фармакокинетических параметров, зависимости концентрация—эффект, различных наследственных и приобретенных заболеваний.

Ниже приведены результаты использования данной шкалы при анализе конкретных сообщений, поступивших в базу данных НР.

Случай 1. У пациентки 73 лет на фоне применения варфарина (5 мг/сут), верапамила (дозировка неизвестна), эналаприла (дозировка неизвестна) и ацетилсалициловой кислоты (дозировка неизвестна) появились макрогематурия и обширная гематома ягодичной области и правого бедра. Пациентка получала эти препараты с целью проведения антигипертензивной и антикоагулянтной терапии. Данные проявления НР наблюдались через 5 дней от начала приема препаратов. Были отменены все препараты кроме эналаприла. НР разрешилась через 15 дней после отмены препаратов.

Анализируя этот случай, следует обратить внимание на следующие моменты, которые могли привести к развитию данной НР. У пациентки не была учтена вероятность взаимодействия ацетилсалициловой кислоты с варфарином, в результате которого происходит значительное повышение риска развития кровотечений. Так, на фоне приема ацетилсалициловой кислоты одновременно с варфарином, происходит повышение концентрации свободной фракции последнего в плазме крови, что приводит к повышенному риску кровотечений. Кроме того, известно, что на фоне приема верапамила возрастает антиагрегантная активность ацетилсалициловой кислоты, в результате чего может усиливаться имеющееся кровотечение. Это также не было принято во внимание при назначении этих препаратов данной пациентке.

В результате анализа данного сообщения с помощью шкалы определения СД ПСС «НР—взаимодействие ЛС» степень достоверности отнесена к категории «вероятная». Обращает на себя внимание то, что результаты анализа в присланной карте-извещении отличаются от результатов, полученных с помощью шкалы определения СД ПСС «НР—взаимодействие ЛС». По данным карты-извещения СД ПСС отнесена к категории «возможная», а сама НР к «непредвиденной». Между тем учет всех факторов, а также имеющихся к настоящему времени подтвержденных данных о возможных последствиях взаимодействия вышеперечисленных препаратов позволяет считать данный случай развития НР «предвиденным» и его можно было избежать. В связи с этим наблюдаемую НР следует отнести к категории «вероятная» или даже «определенная».

Случай 2. У пациентки 58 лет на фоне применения диклофенака (150 мг/сут), кеторолака (30 мг/сут), сульфасалазина, альфакальцидола развилась НР в виде язвы желудка и дуоденита. Данную терапию пациентка получала для лечения ревматоидного артрита. До начала развития НР кеторолак принимала в течении четырех дней, диклофенак — 17 дней. После появления НР препараты были отменены.

Анализируя этот случай, следует обратить внимание, что у данной пациентки при назначении фармакотерапии не была учтена вероятность взаимодействия кеторолака с диклофенаком, в результате которого происходит значительное увеличение риска развития НПВП-гастропатий, язв ЖКТ, что приводит к высокому риску кишечных кровотечений. В связи с этим совместный прием этих препаратов противопоказан [30, 31].

Шкала определения степени достоверности причинно-следственной связи «НР—взаимодействие ЛС»

Вопрос	Варианты ответов	Баллы
1. Есть ли достоверные данные о взаимодействии конкретных ЛС у людей?	Хорошо известная НР	2
	Имеются отдельные сообщения о НР	1
	Ничего не известно	0
	Существует информация, свидетельствующая против связи «НР—взаимодействие ЛС»	-1
2. Известно ли к настоящему времени, что основное ЛС* может изменять свои эффекты под действием взаимодействующего ЛС?	Подтвержденные данные существуют	2
	Имеются отдельные сообщения о подобных взаимодействиях	1
	Неизвестно/ нет данных	0
	Существует информация, свидетельствующая против данного взаимодействия	-1
3. Известно ли к настоящему времени, что взаимодействующее ЛС** может вступать в реакции взаимодействия с основным ЛС?	Подтвержденные данные существуют	2
	Имеются отдельные сообщения о подобных взаимодействиях	1
	Неизвестно/нет данных	0
	Существует информация, свидетельствующая против данного взаимодействия	-1
4. Существует ли связь НР со временем одновременного приема препаратов	Присутствует	2
	Присутствует, но нечетко выражена	1
	Нет информации	0
	Не присутствует	-1
5. Происходит ли ослабление проявлений взаимодействия ЛС после отмены взаимодействующего ЛС, без каких-либо изменений в приеме основного ЛС? (если не было отмены препарата, следует ответить «Нет данных»)	Ослабление НР	2
	Ослабление НР (подозрение на развитие толерантности)	1
	Нет данных/ невозможно оценить, так как НР необратима	0
	Нет ослабления НР	-1
6. Происходит ли возобновление НР при повторном назначении взаимодействующего ЛС на фоне использования основного ЛС?	Возобновление НР	3
	Нет информации	0
	Невозможно оценить, так как НР необратима	0
	Нет возобновления НР	-1
7. Существуют ли обоснованные альтернативные объяснения развития НР?***	Имеются четкие	-3
	Имеются слабые	-1
	Нет информации	0
	Нет альтернативных причин	1
8. Наблюдалось ли изменение концентрации основного ЛС в крови (или других жидкостях) соответственно предполагаемому взаимодействию?	Концентрация препарата в крови соответствует предполагаемому взаимодействию	1
	Нет данных	0
	Концентрация препарата в крови не соответствует предполагаемому взаимодействию	-1
9. Подтверждается ли лекарственное взаимодействие какими-либо объективными доказательствами воздействия на эффекты основного ЛС (кроме изменения концентрации из вопроса 8)?	Выраженное изменение клинических эффектов	2
	Слабое изменение клинических эффектов	1
	Нет данных	0
	Не наблюдается никаких изменений клинических эффектов	-1
10. Отмечалось ли увеличение/ уменьшение проявлений НР при взаимодействии ЛС после увеличения/снижения дозы взаимодействующего ЛС?	Присутствует зависимость доза—эффект	2
	Присутствует зависимость доза—эффект, но нечетко выражена	1
	Нет информации	0
	Отсутствует зависимость доза—эффект	-1
11. Отмечал ли пациент аналогичную реакцию на ту же или подобную комбинацию ЛС при любых прежних приемах?	Аналогичная реакция отмечалась ранее	1
	Нет информации	0
	Аналогичная реакция не отмечалась ранее	0
12. Происходит ли возобновление НР при назначении плацебо на фоне использования основного ЛС (после отмены взаимодействующего ЛС)?	Возобновление НР	-3
	Нет информации	0
	Нет возобновления НР	2
	Невозможно оценить, так как НР необратима	0

Примечание. * — основной препарат — ЛС, оказывающее основное действие, которое изменяется на фоне взаимодействия; ** — взаимодействующий препарат — ЛС, которое изменяет действие основного препарата; *** — необходимо учитывать конкретную клиническую ситуацию и воздействие других факторов риска (возраст, неправильная дозировка ЛС и т. д.). Ответ «Нет альтернативных причин» предполагает, что полученная информация позволяет исключить другие причины развития НР. При недостаточности полученной информации следует ответить «Нет информации».

Степени достоверности ПСС «НР—взаимодействие ЛС»

Степень достоверности ПСС «НР—взаимодействие ЛС»	Сумма баллов
Определенная	> 18
Вероятная	10—17
Возможная	4—9
Сомнительная	< 4

Степень достоверности, возникшей у данной больной НР, которую определяли по шкале определения СД ПСС «НР—взаимодействие ЛС», была отнесена к категории «вероятная». Результаты анализа данных, представленных в карте-извещении, отличаются от результатов, полученных с помощью шкалы определения СД ПСС «НР—взаимодействие ЛС». По данным карты-извещения СД ПСС нежелательной реакции отнесена к категории «возможная». Однако, учитывая имеющиеся к настоящему времени подтвержденные сведения о возможных последствиях взаимодействия вышеперечисленных препаратов, данный случай развития НР можно считать «предвиденным» и его можно было избежать. В связи с этим, наблюдаемую НР следует отнести к категории «вероятная».

Случай 3. У пациента 64 лет на фоне приема амикацина и цефтриаксона развилась НР в виде мышечных судорог. Препараты были назначены для лечения обострения ХОБЛ. НР развилась через 4 дня совместного применения препаратов. Через 1 день после отмены амикацина на фоне продолжающегося приема цефтриаксона данная НР разрешилась.

Обращает на себя внимание то, что не была учтена вероятность взаимодействия цефтриаксона с амикацином, в результате которого происходит значительное увеличение риска развития судорог скелетной мускулатуры. К настоящему времени установлено, что оба препарата могут вызывать мышечные судороги, поэтому совместный прием взаимно усиливает вероятность развития данной НР.

В связи с этим степень достоверности связи НР с взаимодействием ЛС, определенная по шкале определения СД ПСС «НР—взаимодействие ЛС», была отнесена к категории «вероятная». Учет всех факторов, а также имеющих к настоящему времени данных о возможных последствиях взаимодействия вышеперечисленных препаратов позволяет считать этот случай развития НР «предвиденным» и его можно было избежать.

Таким образом, использование шкалы определения СД ПСС «НР—взаимодействие ЛС» предполагает необходимость проведения анализа всех альтернативных факторов, которые могли бы непосредственно повлиять на появление НР. Отказ от оценки альтернативных причин развития осложнений может привести к неправильным выводам. Примером этому может служить ошибочность суждений, если при оценке взаимодействия варфарина и антибиотика не будет учтена возможность влияния инфекционных агентов или витамина К на метаболизм варфарина.

Использование шкалы определения СД ПСС «НР—взаимодействие ЛС» с целью оценки степени достоверности взаимосвязи «НР—взаимодействие ЛС» можно считать целесообразным при анализе поступающих спонтанных сообщений о НР и проведении их экспертной оценки, так как эта шкала позволяет:

— получить более достоверные данные о взаимодействии препаратов и выявлять эти взаимодействия. Так, в приведенных случаях было показано, что многие факторы, которые не учитывались при анализе, приводили к ошибочным выводам и самое главное, что возникшие НР были предвиденными, а значит, их можно было избежать;

— использование шкалы способствует формированию современных и профессиональных навыков в экспертной оценке информации, которая требует высокого уровня квалификации специалиста, соответствующего современным требованиям;

— использование данной шкалы может быть полезным в подготовке доказательных публикаций о случаях лекарственных взаимодействий, приводящих к осложнениям, а также при оценке уже опубликованных сообщений, особенно тех, которые не подвергались тщательной проверке.

ЛИТЕРАТУРА

- Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. J. A. M. A. 1998; 279: 1200—5.
- Астахова А.В., Ленахин В.К. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств. М.: 2004.
- Peixart D.B., ред. Неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств. т. I; М.: Литтерра; 2007.
- Edwards I.R., Lindquist M., Wiholm B.E. et al. Quality criteria for early signals of possible adverse drug reactions. Lancet. 1990; 336: 156—8.
- Girard M. Testing the methods of assessment for adverse drug reactions. Adv. Drug. React. At Pois. Rev. 1984; 4: 237—44.
- Inmann W.H.W. Monitoring for drug safety. 2-nd ed. Lancaster: MTP Press; 1986.
- WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Uppsala, Sweden. In: 14th Annual Meeting of Participating National Centres, Barcelona, September 30—October 1, 1991.
- Hansten P.D., Horn J.R. The top 100 drug interactions; a guide to patient management. Freeland, WA: H&H Publications, LLP; 2007: 235—6.
- Кукес В.Г. Нежелательные эффекты лекарственных средств. М.: 2006.
- Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М.: Реафарм; 2004.
- Пальцев М.А., Кукес В.Г. Молекулярные механизмы нежелательных эффектов лекарственных средств. Монография. М.: Русский врач. 2005.
- Змушко Е.И., Белозеров Е.С. Медикаментозные осложнения. СПб.: Питер; 2001.
- Кукес В.Г., Стародубцев А.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2003.
- Quinn D.I., Day R.O. Drug interactions of clinical importance: an updated guide. Drug Saf. 1995; 12 (6): 393—452.
- Sansom L.N., Evans A.M. What is the true clinical significance of plasma protein binding displacement interactions? Drug Saf. 1995; 12: 227—33.
- Остроумова О.Д., Батутина А.М., Зыкова А.А. Лекарственное взаимодействие: существуют ли "идеальные" лекарственные препараты для использования в условиях полипрагмазии? http://www.rmj.ru/articles_776.htm
- Atkin P.A., Shenfield G.M. Medication-related adverse reactions and the elderly: a literature review. Adverse Drug React. Toxicol. Rev. 1995; 14: 175—91.
- Брайцева Е.В. Совершенствование мониторинга неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2001.
- Horn J.R. et al. How to assess drug interaction: case reports. Pharmacy Times. 2006; 72: 26.
- Jones J.K. Approaches to evaluating causation of suspected drug reaction. In: Strom B.L., Velo G., eds. Drug epidemiology and postmarketing surveillance. New York: Plenum Press; 1992: 103—13.
- Johnson J.M. Reasonable possibility: causality and postmarketing surveillance. Drug Inf. J. 1992; 26: 553—8.
- Kramer M.S., Leventhal J.M., Hutchinson T.A. et al. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. I. Background, description and instructions for use. J. A. M. A. 1979; 242: 623—31.
- Meyboom R.H.B., Hekster Y.A., Egberts A.C.G. et al. Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. Drug Saf. 1997; 17: 374—89.
- Meyboom R.H.B., Royer R.R. Causality assessment in the European Community. Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 1992; 1: 87—97.
- Venulet J., Berneker G.C., Ciucci A.G., eds. Assessing causes of adverse drug reactions. London: Academic Press; 1982.

26. *Lanctat K.L., Naranjo C.A.* Comparison of the Bayesian approach and a simple algorithm for assessment of adverse drug events. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1995; 58: 692—8.
27. *Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M.* et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1981; 30: 239—45.
28. *Kane-Gill S.I., Kirisci L., Pathak D.S.* Are the Naranjo criteria reliable and valid for determination of adverse drug reactions in the intensive care unit? *Ann. Pharmacother.* 2005; 39: 1823—7.
29. *Hansten P.D., Horn J.R.* Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann. Pharmacother.* 2007; 41.
30. http://www.rlsnet.ru/interactions_index_id_58.htm
31. <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>

REFERENCES

1. *Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.N.* Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. *J. A. M. A.* 1998; 279: 1200—5.
2. *Astakhova A.V., Lepakhin V.K.* Neblagoprijatnye pobochnye reakcii i kontrol' bezopasnosti lekarstv. M.: 2004.
3. *Rejhart D.V.*, red. Oslozhenija farmakoterapii. Neblagoprijatnye pobochnye reakcii lekarstvennyh sredstv. t. I; M.: Litterra. 2007.
4. *Edwards I.R., Lindquist M., Wiholm B.E.* et al. Quality criteria for early signals of possible adverse drug reactions. *Lancet.* 1990; 336: 156—8.
5. *Girard M.* Testing the methods of assessment for adverse drug reactions. *Adv. Drug. React. At Pois. Rev.* 1984; 4: 237—44.
6. *Inmann W.H.W.* Monitoring for drug safety. 2-nd ed. Lancaster: MTP Press; 1986.
7. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Uppsala, Sweden. In: 14-th Annual Meeting of Participating National Centres, Barcelona, September 30—October 1, 1991.
8. *Hansten P.D., Horn J.R.* The top 100 drug interactions; a guide to patient management. Freeland, WA: H&H Publications, LLP; 2007: 235—6.
9. *Kukes V.G.* Nezhelatel'nye efekty lekarstvennyh sredstv. M.; 2006.
10. *Kukes V. G.* Metabolizm lekarstvennyh sredstv: kliniko-farmakologicheskie aspekty. M.: Reafarm; 2004.
11. *Pal'cev M. A., Kukes V. G.* Molekuljarnye mehanizmy nezhelatel'nyh jeffektov lekarstvennyh sredstv. Monografija. M.: Russkij vrach; 2005.
12. *Zmushko E.I., Belozero E.S.* Medikamentoznye oslozhenija. SPb.: Piter; 2001.
13. *Kukes V.G., Starodubcev A.K.* Klinicheskaja farmakologija i farmakoterapija. M.:Geotar-Media; 2003.
14. *Quinn D.I., Day R.O.* Drug interactions of clinical importance: an updated guide. *Drug Saf.* 1995; 12 (6): 393—452.
15. *Sansom L.N., Evans A.M.* What is the true clinical significance of plasma protein binding displacement interactions? *Drug Saf.* 1995; 12: 227—33.
16. *Ostroumova O.D., Batutina A.M., Zykova A.A.* Drug interactions: are there "ideal" drugs for use in the conditions of polypragmasy? Available at: http://www.rmj.ru/articles_776.htm
17. *Atkin P.A., Shenfield G.M.* Medication-related adverse reactions and the elderly: a literature review. *Adverse Drug React. Toxicol. Rev.* 1995; 14: 175—91.
18. *Brajceva E.V.* Improvement of monitoring of adverse reactions caused by drugs. *Dr. med. sci. Diss. M.*; 2001.
19. *Horn J.R.* et al. How to assess drug interaction: case reports. *Pharmacy Times.* 2006; 72: 26.
20. *Jones J.K.* Approaches to evaluating causation of suspected drug reaction. In: Strom B.L., Velo G., eds. *Drug epidemiology and postmarketing surveillance.* New York: Plenum Press; 1992: 103—13.
21. *Johnson J.M.* Reasonable possibility: causality and postmarketing surveillance. *Drug Inf. J.* 1992; 26: 553—8.
22. *Kramer M.S., Leventhal J.M., Hutchinson T.A.* et al. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. I. Background, description and instructions for use. *J. A. M. A.* 1979; 242: 623—31.
23. *Meyboom R.H.B., Hekster Y.A., Egberts A.C.G.* et al. Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Saf.* 1997; 17: 374—89.
24. *Meyboom R.H.B., Royer R.R.* Causality assessment in the European Community. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 1992; 1: 87—97.
25. *Venulet J., Berneker G.C., Ciucci A.G.*, eds. *Assessing causes of adverse drug reactions.* London: Academic Press; 1982.
26. *Lanctat K.L., Naranjo C.A.* Comparison of the Bayesian approach and a simple algorithm for assessment of adverse drug events. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1995; 58: 692—8.
27. *Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M.* et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1981; 30: 239—45.
28. *Kane-Gill S.I., Kirisci L., Pathak D.S.* Are the Naranjo criteria reliable and valid for determination of adverse drug reactions in the intensive care unit? *Ann. Pharmacother.* 2005; 39: 1823—7.
29. *Hansten P.D., Horn J.R.* Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann. Pharmacother.* 2007; 41.
30. http://www.rlsnet.ru/interactions_index_id_58.htm
31. <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>

Поступила 20.03.13

Обмен опытом

КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 617.713-018.74-089.844:615.849.19

*В.В. Нероев, Р.А. Гундорова, А.В. Степанов, В.П. Быков, А.В. Пенкина, О.Г. Оганесян**

ПЕРВЫЙ ОПЫТ И КРАТКОСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ФЕМТОЛАЗЕРНОЙ ЗАДНЕЙ КЕРАТОПЛАСТИКИ (DSEK) С ФОРМИРОВАНИЕМ ТРАНСПЛАНТАТА С ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СТОРОНЫ

ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, Москва, Россия

**Оганесян Оганес Георгиевич.* E-mail: oftalmolog@mail.ru

♦ Автоматизированная кератомом эндотелиальная трансплантация с десметорексисом в настоящее время является наиболее часто выполняемой операцией при патологии эндотелия роговицы. В то же время избыточное количество стромы и неравномерная толщина трансплантата ограничивают достижение потенциальной остроты зрения. Развитие лазерных фемтосекундных технологий позволило формировать трансплантаты симметричного профиля и желаемой толщины. Однако существуют доказательства повреждения эндотелия при воздействии фемтолазера вблизи от него. Целью сообщения является представление первого опыта и краткосрочных результатов эндотелиальной кератопластики с использованием трансплантата, сформированного фемтосекундным лазером LDV Z6 (Ziemer, Швейцария)