

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Чернышева Мария Борисовна

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ
ЗНАЧИМОСТЬ И ПРОФИЛАКТИКА МЕДИКАМЕНТОЗНО-
ОБУСЛОВЛЕННОЙ БРАДИКАРДИИ**

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
доцент
Никулина Наталья Николаевна

Рязань – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1.Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний как предпосылка к высокой распространенности применения кардиологических препаратов	14
1.2.Полипрагмазия в лечении пациентов кардиологического профиля: варианты, последствия, методы профилактики	18
1.3.Нежелательные явления при использовании медикаментозной терапии: определение, классификации, актуальность, способы оценки связи с лекарственными препаратами, лечение и профилактика. Место медикаментозно-обусловленной брадикардии в структуре современных нежелательных лекарственных реакций	20
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
2.1. Общая характеристика исследования	34
2.2. Клиническая характеристика исследуемой когорты	37
2.3. Клинические методы исследования	44
2.4. Объект изучения в анализе официально зарегистрированных ограничений со стороны фильтрационной функции почек для лекарственных препаратов с пульсурежающим действием	48
2.5. Статистическая обработка результатов исследования.....	49
ГЛАВА 3. МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ И ОБЩАЯ КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЛУЧАЕВ МЕДИКАМЕНТОЗНО-ОБУСЛОВЛЕННОЙ БРАДИКАРДИИ, ПОТРЕБОВАВШИХ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ.....	50

ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СЛУЧАЕВ АБСОЛЮТНОЙ И ОТНОСИТЕЛЬНОЙ ПЕРЕДОЗИРОВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ, ПРИВЕДШИХ К РАЗВИТИЮ МЕДИКАМЕНТОЗНО-ОБУСЛОВЛЕННОЙ БРАДИКАРДИИ.....	65
ГЛАВА 5. АНАЛИЗ НАРУШЕННОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК КАК ФАКТОРА БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ	80
ГЛАВА 6. АНАЛИЗ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ, КЛИНИЧЕСКИХ И ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ МЕДИКАМЕНТОЗНО-ОБУСЛОВЛЕННОЙ БРАДИКАРДИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА	100
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	111
ВЫВОДЫ	118
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	121
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	123
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	125
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	154
Приложение 1. Информационно-методическое письмо Минздрава Рязанской области №ВХ/11-14451 от 17.12.2019 «О предупреждении медикаментозно обусловленных брадиаритмий в терапевтической, кардиологической и гериатрической практике».....	154
Приложение 2. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021620184: «База данных регистра «ГРОЗА»» от 28.01.2021.	158

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Согласно статистическим данным Министерства здравоохранения (МЗ) Российской Федерации (РФ), болезни системы кровообращения занимают одну из ведущих позиций в структуре заболеваемости населения РФ, и при этом, наблюдается непрерывный рост сердечно-сосудистой заболеваемости. Так, в 2014 г. она составила 2784,9 на 100 000 населения, в 2017 г. – уже 3206,0 на 100 000 [13].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), как правило, требуют многокомпонентной медикаментозной терапии [3,5,10,11,18,28,39,56,57,58,61,66,67,73,74,75,76,85]. При этом, пациенты с ССЗ, особенно пожилого и старческого возраста, могут страдать одновременно несколькими хроническими заболеваниями, также требующими медикаментозного лечения [3,5,10,11,18,28,39,56,57,58,61,66,67,73,74,75,76,85], т.е. среди пациентов с ССЗ нередко наблюдается полипрагмазия, в т.ч. вынужденная [43,200,204].

В последние десятилетия наблюдается увеличение актуальности проблемы полипрагмазии [143,149,172,184,203]. Так, по данным В. Guthrie et al. (2015), исследовавших более 311 тыс. амбулаторных карт в 1995-2010 гг. в Шотландии, назначение ≥ 5 лекарственных препаратов (ЛП) увеличилось за указанный период времени с 11,4% до 20,8%, назначение ≥ 10 ЛП – с 1,7% до 5,8% [184,203].

Одновременно увеличивается актуальность изучения нежелательных лекарственных реакций (НЛР) как в рутинной клинической практике, так в клинических исследованиях, в т.ч. в отдельных категориях пациентов [4,32,33,118,163]. Например, G. Onder et. al. (2010) установили, что у пациентов пожилого и старческого возрастов НЛР наблюдаются в 64% случаев [124]. Многокомпонентность медикаментозной терапии является, как известно, главным фактором риска развития НЛР [155].

На фоне высокой активности изучения НЛР в целом обращает на себя внимание эпизодический характер работ по проблеме медикаментозно-обусловленной брадикардии (МОБ) [155]. При этом, в настоящее время имеет место ряд предпосылок для увеличения частоты МОБ: высокая распространенность ССЗ, мультиморбидность кардиологических пациентов, многокомпонентная медикаментозная терапия кардиологических и сопутствующих заболеваний, а также увеличение количества групп и наименований применяемых ЛП (кардиологических и некардиологических) с выраженным в той или иной степени брадикардическим действием [3,5,11,56,67,76].

подавляющее большинство работ по вопросам безопасности этих групп ЛП представлено зарубежными авторами и основано на наблюдении нероссийской популяции пациентов [83,192].

Необходимо также отметить, что основной предпосылкой к научному анализу проблемы МОБ (анализ печатных работ, последующая разработка методологии и выполнение диссертационного исследования) стала клиническая практика – наблюдалось увеличение случаев МОБ как причины госпитализаций в региональный сосудистый центр (РСЦ) г. Рязани, что требовало анализа проблемы и разработки мероприятий по ее профилактике.

Степень разработанности темы

Объем информации об отдельных видах НЛР, а также активность их изучения во многом зависит от частоты и серьезности последствий данной НЛР, а также активности изучения ЛП с возможностью развития данной НЛР [3,5,10,11,18,24,28,39,56,57,58,61,66,67,73,74,75,76,85]. Количество печатных работ, посвященных проблеме МОБ – НЛР, характерной для большого перечня ЛП [83], – относительно невелико и представлено отдельными *клиническими случаями или серией случаев* [87,88,92,93,103,125,129,134,137,151,185,191,193,194,198,211], а также *единичными систематическими обзорами, клиническими и экспериментальными исследованиями* по данной проблеме

[159]. Так, работа E.M. Antman et al. (1990) посвящена изучению влияния дигоксин-специфических фрагментов Fab-антител при токсических эффектах наперстянки у пациентов (выявлено разрешение клинических проявлений токсичности более чем в 80% случаях) [211]. J.V. Mowry et al. (2016) анализировали экстракорпоральные методы лечения передозировки дигоксином. Авторы сделали заключение о том, что данные методы в любой форме не показаны ни при предполагаемой, ни при доказанной передозировке дигоксина [134]. В. Bailey (2003) изучал в эксперименте обоснованность назначения глюкагона при передозировке бета-адреноблокаторами (БАБ) или блокаторами кальциевых каналов (БКК). Глюкагон не продемонстрировал влияния на выживаемость животных [103].

В целом, на момент написания диссертационной работы в системе PubMed было зарегистрировано всего 2 259 публикаций за период 1966-2020 гг., для которых указано ключевое слово «*medically induced bradycardia*» (рус.: *медикаментозно-обусловленная брадикардия*), что составляет всего 1,5% от всех публикаций, так или иначе затрагивающих НЛР. Тем не менее, и для МОБ наблюдается рост числа публикаций за последние 20 лет, что может косвенно свидетельствовать об увеличении актуальности, практического и научного интереса к данной проблеме.

Кроме того, появляются новые ЛП, как кардиологические, так и для других специальностей, обладающих пульсурежающим действием (ПУД), а частота назначения «традиционных» ЛП, обладающих ПУД (например, сердечных гликозидов), и рекомендуемые дозы для них существенно снижаются [109,138,141].

Все эти факторы требуют изучения проблемы МОБ в *современной клинической практике* и разработки *актуальных* рекомендаций по ее профилактике.

Цель исследования

Изучение на основе регистрового исследования медико-социальной значимости и клинической характеристики медикаментозно-обусловленной брадикардии с последующей разработкой рекомендаций по ее профилактике.

Задачи исследования

1. Оценить значимость медикаментозно-обусловленной брадикардии как причины госпитализации в Региональный сосудистый центр в динамике за 5 лет.
2. Дать клинико-демографическую характеристику случаев медикаментозно-обусловленной брадикардии, потребовавших госпитализации.
3. Провести сравнительный анализ случаев относительной и абсолютной передозировок пульсурежающими лекарственными препаратами.
4. Изучить значимость состояния фильтрационной функции почек как фактора безопасности назначения пульсурежающих лекарственных препаратов.
5. Выполнить анализ этиологических, клинических и прогностических особенностей медикаментозно-обусловленной брадикардии у пациентов пожилого и старческого возраста.

Научная новизна

Впервые в кардиологической практике в качестве объекта изучения в Регистре использованы клинические случаи нежелательной лекарственной реакции.

Впервые проблема единого типа нежелательных лекарственных реакций (в данном исследовании это брадикардитическое действие) изучалась не для одного лекарственного препарата, а в комплексе - для нескольких фармакологических групп препаратов, независимо от особенностей фармакодинамики и показаний к применению.

Впервые проведен научный анализ развития клинической картины передозировки лекарственных препаратов при формальном выполнении Инструкции к ним, т.е. продемонстрирована значимость так называемой

«относительной» передозировки, тем самым (через доклады, публикации, Информационно-методическое письмо) привлечено внимание научного медицинского сообщества к этой проблеме.

Впервые комплексно проанализированы и систематизированы важнейшие аспекты контроля безопасности применения пульсурежающих препаратов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Впервые приведено научное обоснование, что у подавляющего большинства кардиологических пульсурежающих препаратов почечный путь выведения является значимым - требует динамического контроля фильтрационной функции почек. Этот контроль должен осуществляться через анализ того параметра фильтрационной функции почек, который указан в Инструкции к препарату, т.к. доказана потенциальная возможность неверной оценки безопасности применения данных лекарственных препаратов при использовании иных методов оценки фильтрационной функции почек, особенно у пациентов с крайними значениями индекса массы тела.

Теоретическая значимость работы

Разработана методология изучения в клинической практике единого типа нежелательных лекарственных реакций (в данном исследовании это брадикардическое действие) в комплексе для нескольких групп лекарственных препаратов, независимо от их механизма действия и показаний к применению.

Обоснована актуальность медикаментозно-обусловленной брадикардии в современной клинической практике и необходимость разработки мероприятий по ее профилактике.

Установлена клинико-демографическая характеристика случаев медикаментозно-обусловленной брадикардии, продемонстрировавшая тяжесть данного состояния, ресурсозатратность ведения пациентов и неблагоприятный прогноз.

Показаны этиологические, клинические и прогностические особенности медикаментозно-обусловленной брадикардии у пациентов пожилого и

старческого возраста, подтвердившие, что медикаментозно-обусловленная брадикардия – это проблема, в первую очередь, гериатрических пациентов.

Проведен комплексный анализ развития клинической картины передозировки пульсурежающих препаратов при отсутствии превышения рекомендуемой суточной и/или разовой дозы, продемонстрировавший высокий потенциал суммирования и/или потенцирования пульсурежающего действия нескольких лекарственных препаратов и вклад сниженной функции почек.

Установлена высокая значимость состояния фильтрационной функции почек и корректного способа ее оценки как факторов безопасности назначения пульсурежающих лекарственных препаратов.

Впервые в русскоязычной научной литературе составлен и систематизирован список лекарственных препаратов (как кардиологических, так и используемых в других специальностях) с основным или потенциально возможным (в особых условиях) пульсурежающим действием, включая лекарственные препараты, зарегистрированные для клинического применения в последние годы.

Практическая значимость работы

Разработаны рекомендации по профилактике медикаментозно-обусловленной брадикардии, адресованные:

1. врачам терапевтам, кардиологам, гериатрам, клиническим фармакологам и др.;
2. профессорско-преподавательскому составу кафедр терапии, внутренних болезней, неврологии, фармакологии, клинической фармакологии медицинских вузов.

По результатам исследования составлено, утверждено и разослано в медицинские учреждения Рязанской области Информационно-методическое письмо «О предупреждении медикаментозно обусловленных брадиаритмий в терапевтической, кардиологической и гериатрической практике» (приложение 1).

Результаты исследования используются в образовательном процессе на кафедре госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России).

Разработана электронная база данных пациентов с медикаментозно-обусловленной брадикардией; получено свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021620184 от 28.01.2021 (приложение 2).

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов исследования базируется на изучении и глубоком анализе фактического материала и статистической обработке полученных результатов с использованием стандартных методик современной медицинской статистики. Полученные выводы и практические рекомендации основаны на результатах, полученных в ходе исследования. В процессе работы подвергнуто анализу достаточное количество отечественных и зарубежных источников литературы.

Положения, выносимые на защиту

1. Медикаментозно-обусловленная брадикардия является актуальной проблемой современной клинической практики, требующей разработки мер по ее профилактике.
2. Основными клинико-демографическими особенностями случаев медикаментозно-обусловленной брадикардии являются преобладание пациентов пожилого и старческого возраста, тяжесть клинического состояния и неблагоприятный прогноз, высокая частота нарушенной фильтрационной функции почек.
3. Основными факторами, предрасполагающими к медикаментозно-обусловленной брадикардии, являются одновременный прием нескольких

лекарственных препаратов, способных подавлять проводящую систему сердца, и сниженная фильтрационная функция почек, тогда как превышение рекомендуемой в Инструкции разовой и/или суточной дозы таких лекарственных препаратов является причиной медикаментозно-обусловленной брадикардии лишь в каждом десятом случае.

4. Состояние фильтрационной функции почек и выбор корректного метода ее оценки являются важными факторами безопасности применения пульсурежающих препаратов.

5. Лица пожилого и старческого возраста с медикаментозно-обусловленной брадикардией существенно не отличаются от более молодых по составу предшествующей пульсурежающей медикаментозной терапии (за исключением бóльшей частоты применения сердечных гликозидов), но имеют меньшую скорость клубочковой фильтрации и более неблагоприятный прогноз.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в образовательный процесс кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, кафедры поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, в практику работы поликлиники Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областной клинический кардиологический диспансер», Государственное учреждение здравоохранения «Липецкая городская поликлиника № 2», Государственное учреждение здравоохранения «Липецкая городская больница № 4 «Липецк-Мед», использованы при разработке Информационно-методического письма «О предупреждении медикаментозно обусловленной брадиаритмии в терапевтической, кардиологической и гериатрической практике» (утверждено Минздравом Рязанской области № ВХ/11-14451 от 17.12.2019).

Апробация работы

Основные положения диссертации представлены на III Терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной» (Москва, 28-29 мая 2019 г.), VII Ежегодной межрегиональной конференции «Коморбидные терапевтические заболевания в гериатрической практике» (Рязань, 18 октября 2019 г.), XIV Национальном конгрессе терапевтов с международным участием (Москва, 20-22 ноября 2019 г.), Конгрессе Европейского общества кардиологов (Амстердам, Нидерланды, 29 августа- 2 сентября 2020 г.), 64-й Межрегиональной научно-практической конференции РНМОТ (Рязань, 10-11 сентября 2020 г.), 69-й Межрегиональной научно-практической конференции РНМОТ (Липецк, 25- 26 февраля 2021 г.), межкафедральном совещании кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, кафедры поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики, кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша, кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (Рязань, 27 января 2022 г.).

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 158 страницах печатного текста и содержит введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, выводы, практические рекомендации, список литературы и два приложения.

Список литературы содержит 222 источника, из них – 78 отечественных и 144 зарубежных. Работа иллюстрирована 13 рисунками, 29 таблицами, двумя клиническими примерами.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 23 печатные работы, в т.ч. 4 статьи в журналах, включенных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций, и 2 статьи – в изданиях, индексируемых в международной цитатно-аналитической базе данных Scopus.

Личный вклад автора

Все результаты диссертационного исследования получены автором самостоятельно: проанализированы современные литературные источники по исследуемой проблеме, при участии автора сформулирована тема исследования, определены его цели и задачи, разработаны материалы и методы.

Автором самостоятельно собрана вся первичная информация по исследованию, сформирована база данных, проведена математическая и статистическая обработка полученных данных, выполнен анализ результатов, сформулированы выводы, практические рекомендации, написан текст диссертации и печатных работ, оформлены иллюстрации, по результатам исследования разработано Информационно-методическое письмо.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний как предпосылка к высокой распространенности применения кардиологических препаратов

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ССЗ являются основной причиной смертности населения во всем мире [53,65]. В Европейском союзе около половины смертей за 2017 г. пришлось на ССЗ [132,144]. В РФ ССЗ также являются основной причиной смертности и, при этом, занимают одну из ведущих позиций в структуре заболеваемости населения с тенденцией к увеличению распространенности (таблица 1.1.1) [12,14,15,16,17,29,78,208].

Таблица 1.1.1 – Заболеваемость основными ССЗ в РФ в 2014 - 2017гг. по данным МЗ РФ

Год	ССЗ, на 100 000	ГБ, на 100 000	ИБС, на 100 000
2014	2874,9	461,8	672,9
2015	3116,7	632,9	733,8
2016	3172,1	674,9	701,9
2017	3206,0	700,9	733,8

Ситуация в Рязанской области (РО) соответствует мировой и общероссийской статистике (таблица 1.1.2).

Таблица 1.1.2 – Заболеваемость основными ССЗ в РО в 2014 - 2017гг. по данным МЗ РФ

Год	ССЗ, на 100 000	ГБ, на 100 000	ИБС, на 100 000
2014	2719,7	487,3	761,0
2015	3373,1	679,2	1128,2
2016	3749,4	1016,4	952,6
2017	3476,8	771,6	890,0

Количество людей, признанных инвалидами вследствие ССЗ, в РФ ежегодно растет [8,60]. По данным С.А. Бойцова и соавт., инвалидизация по причине ССЗ за период с 2002 по 2012 гг. составила более 5,932 млн. человек [52], что сопровождается огромными экономическими потерями. Мировое сообщество ежегодно выделяет колоссальные средства для борьбы с ССЗ и их осложнениями. Так, в исследовании «Экономический ущерб от ССЗ в РФ в 2016 г.» (2018) зарегистрированы экономические потери, равные около 3 трлн. рублей [77].

Современные алгоритмы ведения большинства ССЗ чаще всего требуют назначения более одного ЛП. Препараты с потенциальной способностью снижать частоту сердечных сокращений (далее ЧСС) (син.: *пульсурежающие, брадикардитические*) имеют широкое применение в кардиологической практике, включают несколько фармакологических групп и назначаются при наиболее распространенных ССЗ, причем характер назначения – длительный, чаще всего – пожизненный (табл. 1.1.3) [3,5,10,11,18,24,28,39,56,57,58,61,66,67,73,74,75,76,85].

Таблица 1.1.3 – Рекомендуемые группы ЛП с ПУД при основных кардиологических заболеваниях / синдромах

Заболевание / синдром	Группы ЛП с ПУД	Класс рекомендаций, уровень доказательности	Источник литературы
Артериальная гипертензия	БАБ	ЕОК / ЕОАГ - IA (УУР С, УДД 5)	[3]
	БКК	ЕОК/ЕОАГ - IB (УУР А, УДД 1)	
	Агонисты имидазолиновых рецепторов II-	ЕОК/ЕОАГ - нет (УУР В, УДД 3)	
Хронические коронарные синдромы (стабильная ИБС)	БАБ	УДД I, УУР А	[66,67]
	Недигидропиридиновые БКК	УДД I, УУР А	
	Ингибиторы If-каналов	УДД IIa, УУР С	
Перенесенный инфаркт миокарда (1-ый год)	БАБ	УДД I, УУР А	[39,57]
Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)	БАБ	УДД I, УУР А	[28,75,76]
	Ингибиторы If-каналов	УДД IIa, УУР В	
	Дигоксин	УДД IIb, УУР В	
Фибрилляция предсердий (ФП)	БАБ	УДД I, УУР В	[56,73]
	Недигидропиридиновые БКК	УДД I, УУР В	
	Дигоксин	УДД I, УУР В	
	ААП IC класса	УДД I, УУР А	
	ААП III класса	УДД I, УУР А	
Другие тахиаритмии	БАБ	УДД I, УУР С	[11]
	Недигидропиридиновые БКК	УДД IIa, УУР С	
	ААП IC класса	УДД IIa, УУР С	
	ААП III класса	УДД IIa, УУР С	
	Дигоксин	УДД IIa, УУР С	

Кроме того, ССЗ более распространены среди пациентов старших возрастных групп [36,113,219], что предопределяет высокую вероятность мультиморбидности [21,62,89]. По данным DuGoff et. al. (2014), около 90% пациентов с ССЗ в США имеют более одного хронического заболевания в анамнезе, в т.ч. несколько заболеваний кардиологического профиля [164]. В РФ эта цифра, согласно данным регистра РЕКВАЗА (2013), составляет около 80% [2]. Это, в свою очередь, обуславливает необходимость одновременного приема нескольких ЛП, в т.ч. с суммированием или потенцированием фармакологических эффектов. Если для *прямого* фармакологического эффекта (например, ПУД у пациентов с тахиаритмиями и/или ишемической болезнью сердца (ИБС)) его суммирование / потенцирование желательно и обычно целенаправленно контролируется [23,24], то для *побочного* фармакологического эффекта (например, то же ПУД у пациентов без тахикардии и/или ИБС) оно не является целью терапии и, потенциально, может находиться *вне сферы активного контроля врача* [23,24].

Более того, в схемах лечения некардиологических заболеваний (например, неврологических, психиатрических, инфекционных) также имеются ЛП с потенциальным ПУД [81,83,84,102,106,109,177]. Так, в 2020 г. для лечения инфекции COVID-19 активно применялись хлорохин и гидроксихлорохин, притом, что неоднократно на страницах литературы обсуждалось их *угнетающее действие на проводящую систему сердца* [62,153,215].

В последние десятилетия перечень ЛП с ПУД еще более расширился, как за счет появления новых групп препаратов, так и за счет создания новых молекул в рамках ранее существующих групп.

Таким образом, высокая распространенность ССЗ в мире, в т.ч. РФ, многокомпонентные схемы терапии этих заболеваний, а также высокая частота мультиморбидности у кардиологических пациентов предопределяют высокую частоту применения ЛП (кардиологических и некардиологических) с потенциальной способностью угнетать проводящую систему сердца, в т.ч. одновременного применения нескольких таких ЛП.

1.2. Полипрагмазия в лечении пациентов кардиологического профиля: варианты, последствия, методы профилактики

Как было сказано выше, одна из современных особенностей лечения больных с ССЗ – многокомпонентность медикаментозной терапии, нередко достигающая степени полипрагмазии.

Существуют несколько подходов в понимании термина «полипрагмазия». В широком понимании полипрагмазия – это одновременное назначение *более пяти ЛП независимо от обоснованности*, в более узком – одновременное *необоснованное* назначение большого количества ЛП, т.е. бóльшего, чем требует клинический случай [37,220,222]. Также в литературе используется термин «*вынужденная*» полипрагмазия, когда сочетанная патология пациента *требует* одновременного назначения нескольких ЛП [40,82,119,166,173,199]. Независимо от той или иной причины возникновения полипрагмазии, она увеличивает риск нежелательных лекарственных взаимодействий и, как результат, НЛР [13,19,31,39], которые могут стать самостоятельной причиной госпитализации или ее продления, а нередко – и смерти пациента [35,210]. Наблюдается прямая зависимость между количеством принимаемых ЛП и риском НЛР [97,135,167,212].

Полипрагмазия имеет место у трети терапевтических пациентов *пожилого* возраста и у половины пациентов *старческого* возраста [41,69,85,147]. Полипрагмазия – одна из причин высокой частоты НЛР в гериатрической практике [70,71,130]. Так, согласно мета-анализу Н.Ж. Beijer et al. (2002), риск развития НЛР у пожилых людей в 4 раза выше, чем у пациентов средней возрастной группы в целом [105,158].

В связи с этим, в настоящее время активно развиваются стратегии / методы, связанные с оптимизацией лекарственной терапии [6,128,145,182,190]. К аналитическим методам относятся: *индекс рациональности ЛП* (англ.: MAI – Medication Appropriateness Index) [150], *шкала антихолинергической когнитивной нагрузки* [99,120,126], *алгоритм «Паллиативный подход к решению проблемы*

полипрагмазии у пожилых пациентов» [140]. К методам оптимизации лекарственной терапии у целевой категории лиц пожилого и старческого возраста относятся также критерии Бирса [104,107,112,121,123,142,162,178,179,180,214] и STOPP/START критерии [100,101,127,139,168,171,181,186,196,197,205].

На законодательном уровне в сфере здравоохранения РФ также ведется активная работа по сокращению случаев полипрагмазии и НЛР: предусмотрены ставки *клинического фармаколога*, задача которого – анализ рациональности назначенной терапии [10,48,58,85], разработаны *формы рецептурных бланков*, обязательные к заполнению при назначении более 5 ЛП, регламентировано согласование данного решения с заведующим отделением [47], внедряются *профессиональные нормативы* для врачей гериатров [49].

Таким образом, для кардиологических пациентов актуальна проблема полипрагмазии, которая является фактором риска развития лекарственных взаимодействий и НЛР, в т.ч. с ухудшением клинического состояния пациента, появлением показаний к госпитализации или ее продлению, летальным исходом.

В настоящее время актуальны разработка, внедрение в практику и активное применение эффективных стратегий / методов оптимизации лекарственной терапии.

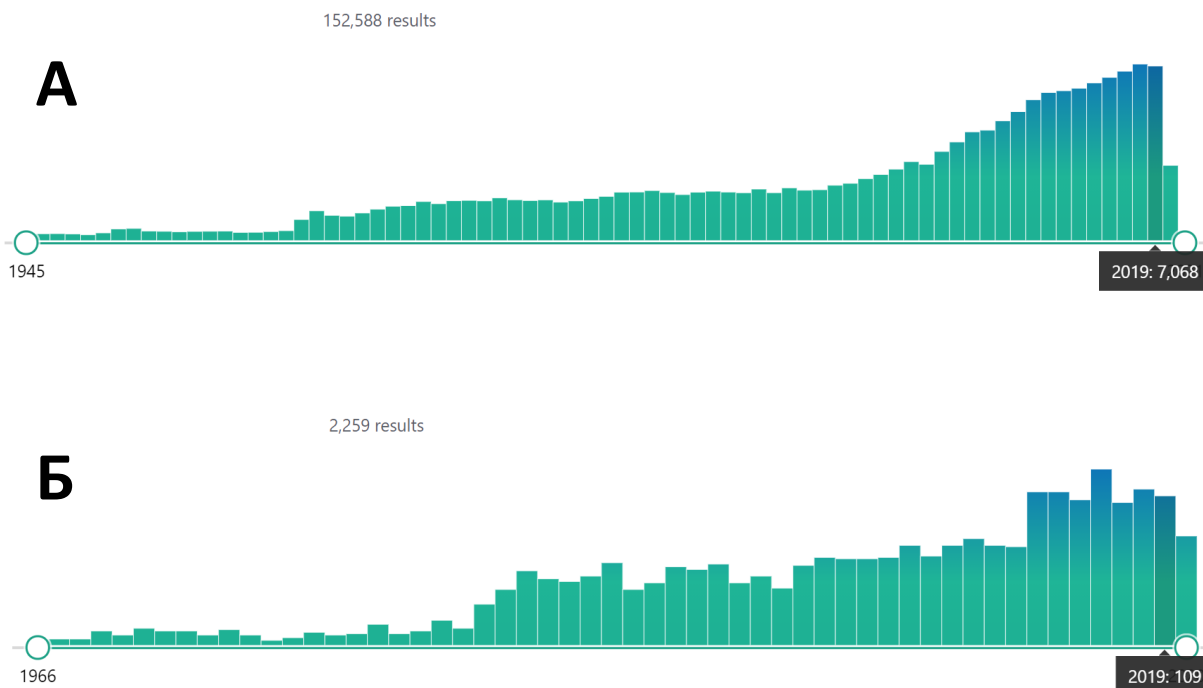
1.3. Нежелательные явления при использовании медикаментозной терапии: определение, классификации, актуальность, способы оценки связи с лекарственными препаратами, лечение и профилактика. Место медикаментозно-обусловленной брадикардии в структуре современных нежелательных лекарственных реакций

Все нежелательные изменения в здоровье пациента, которые происходят на фоне применения медикаментозной терапии, объединяют в группу под названием «*нежелательные явления*» (НЯ). Они могут быть как связанными с применяемыми ЛП, так и абсолютно независимы от них [148,174,209]. В отличие от НЯ в целом, НЛР всегда имеют причинно-следственную связь между применением ЛП и причинением вреда здоровью [34,45].

В РФ у трети пациентов, принимающих ЛП, наблюдаются НЛР [24], в США назначение более 5 ЛП увеличивает риск развития НЛР до 30% [217]. По данным J. Lazarou et al. (1998), серьезные НЛР составляют около 7% от общего количества НЛР [160], в 10% случаев они требуют госпитализации / продления госпитализации [183,201], а в 0,2 % приводят к летальному исходу [175].

В связи с вышесказанным, интерес к проблеме НЛР за последние десятилетия существенно возрос, как среди практических врачей, так и в научном медицинском сообществе, о чем свидетельствует рост поисковых запросов в системе PubMed по ключевому слову «adverse drug reaction» (рус.: нежелательная лекарственная реакция): система содержит 152 588 публикаций с данным ключевым словом за период 1945-2020 гг. с неуклонным ростом их количества в последние 20 лет (рисунок 1.3.1).

Объем информации об отдельных видах НЛР, а также активность их изучения во многом зависят от частоты и серьезности последствий данной НЛР, а также активности изучения ЛП с возможностью развития данной НЛР [3,5,10,11,18,24,28,39,56,57,58,61,66,67,73,74,75,76,85].



Примечание: adverse drug reaction (англ.) - нежелательная лекарственная реакция; medically induced bradycardia (англ.) - медикаментозно-обусловленная брадикардия

Рисунок 1.3.1 – Результат поискового запроса (11.12.2020) в системе PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) по ключевым словам «adverse drug reaction» (А) и «medically induced bradycardia» (Б)

Количество печатных работ, посвященных проблеме МОБ - НЛР, характерной для большого перечня ЛП [83], - относительно невелико (таблица 1.3.1): *отдельные* клинические случаи или серии случаев МОБ, а также *единичные* систематические обзоры, *клинические и экспериментальные исследования* по данной проблеме. Так, работа Е.М. Antman et al. (1990) посвящена изучению влияния дигоксин-специфических фрагментов Fab-антител при токсических эффектах наперстянки у пациентов. Было выявлено разрешение всех признаков и симптомов токсичности более чем у 80 % исследуемых [211]. В. Bailey (2003) изучал *в эксперименте* обоснованность назначения глюкагона при передозировке БАБ или БКК. Глюкагон не продемонстрировал влияния на выживаемость животных [103].

Таблица 1.3.1 – Описанные в литературных источниках клинические случаи передозировки кардиологических ЛП с ПУД

№	Препарат (МНН)	Описываемая нежелательная реакция	Источник литературы
1	Пропафенон	Женщина, 44 года, синкопе, кома, брадикардия 55 уд. в мин, АД 85/30 мм рт. ст., метаболический ацидоз на фоне самостоятельного приема 4500мг пропафенона. Выписана.	[185]
2	Пропафенон	Женщина, 56 лет, синкопе, остановка синусового узла (СУ), брадикардия 50 уд. в мин на фоне приема 3000мг пропафенона. Выписана.	[185]
3	Бисопролол Верапамил	Женщина, 82 года, госпитализирована с ФП (ЧСС=100 уд. в мин), одышкой, декомпенсацией ХСН на фоне бисопролола 10 мг/сут, Верапамила 160 мг/сут, флуиндиона 20 мг/сут, фуросемида 40 мг/сут, спиронолактона 25 мг/сут. На 3-и сутки лечения – сепсис. Остановка сердечной деятельности. Смерть. Токсикологический анализ крови: уровень бисопролола 173 нг/мл (терапевтический диапазон 10-60 нг/мл) и верапамила 278 нг/мл (20-350 нг/мл).	[137]
4	Метопролол	Женщина, 28 лет, госпитализирована с циркуляторным шоком на фоне приема 10г метопролола и 1г амлодипина единоразово. В крови отмечалось высокое содержание данных препаратов в течение нескольких дней. Выписана.	[88]
5	Дигоксин	Мужчина, 53 года, при поступлении ЧСС 40 уд. в мин на фоне приема 0,25мг дигоксина в сутки. Выписан.	[125]
6	Карведилол	Мужчина, 56 лет, снижение АД до 80/45 мм рт. ст. и ЧСС до 51 уд. в мин на фоне приема карведилола 25 мг/сут и сопутствующем циррозе печени. Выписан.	[191]
7	Атенолол	Мужчина, 66 лет, снижение АД до 80/60 мм рт. ст. и ЧСС до 48 уд. в мин на фоне приема 25 таблеток атенолола и амлодипина (5+50 мг/сут). Выписан.	[87]

Продолжение таблицы 1.3.1

8	Амиодарон	Мужчина, 73 года, отсутствие клинических проявлений на фоне приема 6000 мг амиодарона. Выписан.	[92]
9	Ивабрадин	Женщина, 26 лет, ЧСС 31 уд. в мин на фоне приема 250 мг ивабрадина одновременно. Концентрация ивабрадина в сыворотке крови была в 50 раз выше терапевтической. Выписана.	[93]

Примечание: На примере случая с амиодароном (случай №8), можно утверждать, что не всякая абсолютная передозировка проявляется токсическими эффектами, а относительная передозировка (на примере случаев №3, №5 и №6) способна проявляться побочными эффектами, что подтверждает большее влияние индивидуальных особенностей организма на возникновение МОБ, нежели превышение стандартных дозировок.

J.V. Mowry et al. (2016) анализировали экстракорпоральные методы лечения передозировки дигоксином. Авторы сделали заключение о том, что данные методы в любой форме не показаны ни при предполагаемой, ни при доказанной передозировке дигоксина [134].

В целом, в системе PubMed зарегистрировано всего 2 259 публикаций за период 1966-2020 гг. (рисунок 1.3.1 Б), для которых указано ключевое слово «medically induced bradycardia» (рус.: медикаментозно обусловленная брадикардия), что составляет всего 1,5% от всех публикаций, так или иначе, затрагивающих НЛР (рисунок 1.3.1 А). Тем не менее, и в этом случае наблюдается рост числа публикаций за последние 20 лет, что может косвенно свидетельствовать об увеличении актуальности, практического и научного интереса к данной проблеме.

Виды НЛР. Согласно определению ВОЗ, к НЛР приводит прием ЛП *в рекомендованных дозах*, тогда как *превышение максимальной дозы*, указанной в инструкции к препарату, приводит к *токсическому эффекту (передозировке)* [110,136,169]. Синонимом термина НЛР можно считать термин «*побочный эффект*» («*побочное действие*») как противопоставление *основному фармакологическому действию* – тому, с целью которого препарат назначается.

Однако, это определение имеет некоторые ограничения в условиях современной, сложной, многокомпонентной медикаментозной терапии, т.к. рассчитано на *стандартную фармакокинетику* ЛП, используемого в виде *монотерапии* у относительно *стандартного пациента* (60 кг, без серьезных сопутствующих заболеваний [24]).

В условиях многокомпонентной терапии и мультиморбидности значимые изменения в фармакокинетики (биотрансформации, распределении, выведении) и/или фармакодинамике ЛП могут приводить к развитию НЛР, традиционно описываемых для данного ЛП как *токсические, даже без превышения максимальной рекомендованной дозы*.

По этой причине В.Г. Кукес отдельно выделяет термин *«абсолютная передозировка»* (когда есть превышение дозы, указанной в инструкции к ЛП) [24]. Следуя этой логике, далее, при обсуждении результатов данного исследования, используется термин *«относительная передозировка»* (признаки токсической реакции при формальном соблюдении инструкции к ЛП).

Как к абсолютным, так и к относительным передозировкам приводит ряд факторов: индивидуальные особенности пациента, необоснованное применение ЛП, доступность коммерческого здравоохранения, а также распространенность самолечения [68]. У пациентов пожилого и старческого возраста важную роль также играют когнитивные нарушения – они могут приводить к самостоятельному изменению режима приема ЛП и, как следствие, возможному возникновению НЛР [9,25,111,122,187].

Также НЛР принято разделять на *предсказуемые* и *непредсказуемые* [1,95]. Предсказуемые, т.е. прогнозируемые, НЛР часто *дозозависимы*, связаны с известными фармакологическими свойствами ЛП, составляют до 80% и более НЛР при использовании этих ЛП. Непрогнозируемые НЛР обычно не зависят от дозы, не связаны с известными фармакологическими свойствами ЛП, а обусловлены чаще всего иммунологической реактивностью или генетическими особенностями пациентов.

МОБ относится к прогнозируемым НЛР - обусловлена фармакологическими свойствами ЛП [24]. При этом, как говорилось выше, ПУД может быть прямым действием, побочным действием, а для некоторых препаратов – и прямым, и побочным (в зависимости от ситуации), но оно всегда *прогнозируемое*. Например, для БАБ при их использовании как антиангинальных ЛП [66,67] ПУД является *основным* фармакологическим действием, а при применении как антигипертензивных [3] – *побочным*; для ивабрадина [66,67,76] – оно всегда *прямое* (может быть токсическим – при передозировке, но никогда - побочным); для ряда неврологических и психиатрических препаратов [83] ПУД всегда *побочное* [19,129,151]. И во всех этих ситуациях ПУД является *прогнозируемым*, т.е. оно не может в одних случаях быть, а в других не быть (как, например, аллергическая реакция при назначении антибиотиков, кровотечение – при назначении антикоагулянтов) [213]. Пожалуй, единственным исключением из этой закономерности можно считать тикагрелор, у которого ПУД связано с его аденозиноподобным эффектом, который варьируется у разных пациентов [206,207]. В результате, если брадикардия имеет место быть у пациентов, принимающих ЛП с ПУД, то связь данной НЛР с ЛП следует считать *определенной*, а данный случай брадикардии следует считать МОБ. При этом, органические заболевания сердца также могут вносить свой вклад в формирование брадикардии, т.е. ЛП могут являться одной из нескольких причин брадикардии [4]. Однако, и эти случаи рассматриваются как МОБ (таблица 1.3.1).

В целом, по степени достоверности причинно-следственной связи с приемом ЛП НЛР разделяют на *«определенные»* (относительно редкие), *«вероятные»*, *«возможные»*, *«сомнительные»* [34]. Описание и изучение любых НЛР требует учета этой классификации и знание методов определения достоверности причинно-следственной связи НЛР с применением ЛП.

Определение степени достоверности причинно-следственной связи НЛР с применением ЛП. В основе методов определения степени достоверности взаимосвязи "ЛП-НЛР" лежит ориентация на получение информации о:

- временной связи "ЛП-НЛР", включая реакции на отмену и повторное назначение препарата;
- возможности объяснить появление НЛР с фармакологической точки зрения (концентрация в крови; предшествующие сведения о препарате и др.);
- присутствии характерных клинических и диагностических критериев [34].

Методические подходы в определении степеней достоверности причинно-следственной связи "ЛП-НЛР" можно подразделить на следующие группы:

- субъективная оценка экспертом (экспертами);
- стандартизованная оценка с применением вопросников и алгоритмов;
- оценка, сочетающая первые два положения;
- этиологические и диагностические критерии оценки [213].

Очевидно, что результат этой оценки в значительной степени субъективен и зависит от опыта и знаний эксперта. Субъективность в суждениях можно уменьшить, если в экспертизе принимают участие разные специалисты: лечащий врач, фармаколог, фитотерапевт, судебный медэксперт, эпидемиолог и т.д. Практическая значимость определения степени достоверности взаимосвязи возникшего осложнения с приемом препарата объясняет популярность его применения на практике даже при условии несовершенства методических подходов. Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств рекомендует региональным центрам при подготовке сообщений, направляемых в Федеральный центр для оценки степени достоверности взаимосвязи "ЛП-НЛР", использовать классификацию ВОЗ (табл. 1.3.2) и шкалу Наранжо (таблица 1.3.3) [34,90,221].

В результате разнообразия НЛР, могут возникнуть трудности в определении степени достоверности причинно-следственной связи "НЛР-ЛП" при использовании алгоритма, в связи с этим, допускается применение других методов определения степени достоверности. Например, алгоритм F.E. Karch, L. Lasagna (таблица 1.3.4) [34,154].

Таблица 1.3.2 – Классификация степени достоверности причинно-следственной связи "лекарство-НЛР"

<i>Определенная</i>	Клинические проявления НЛР, нарушения лабораторных показателей возникают в период приема препарата, не могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов. Проявления НЛР регрессируют после отмены лекарства и возникают вновь при повторном назначении препарата
<i>Вероятная</i>	Клинические проявления НЛР, нарушения лабораторных показателей связаны по времени с приемом лекарства, вряд ли имеют отношение к сопутствующим заболеваниям или другим факторам, и которые регрессируют с отменой препарата. Ответная реакция на повторное назначение препарата неизвестна.
<i>Возможная</i>	Клинические проявления НЛР, изменения лабораторных показателей связаны по времени с приемом препарата, но их можно объяснить наличием сопутствующих заболеваний или приемом других лекарств и влиянием химических соединений. Информация о реакции на отмену лекарства неясная.
<i>Сомнительная</i>	Клинические проявления НЛР, изменения лабораторных показателей возникают при отсутствии четкой временной связи с приемом лекарства; присутствуют другие факторы (лекарства, заболевания, химические вещества), которые могут быть причиной их возникновения.
<i>Условная</i>	Клинические проявления НЛР, нарушения лабораторных показателей, отнесенные к НЛР, трудно оценивать. Необходимы дополнительные данные для оценки, или же эти данные в настоящее время анализируются.
<i>Неклассифицируемая</i>	Сообщения о подозреваемой НЛР нельзя оценить, так как нет достаточной информации, или же она противоречива.

Таблица 1.3.3 – Алгоритм Наранжо для оценки причинно-следственной связи "НЛР-лекарство"

	Вопросы	Да	Нет	Неизвестно
1	Были ли ранее достоверные сообщения об этой НЛР?	+1	0	0
2	НЛР возникла после введения (приема) подозреваемого лекарства?	+2	-1	0
3	Улучшилось ли состояние больного (проявления НЛР) после прекращения приема препарата или после введения специфического антидота?	+1	0	0
4	Возобновилась ли НЛР после повторного введения препарата?	+2	-1	0
5	Есть ли еще причины (кроме подозреваемого лекарства), которые могли вызвать НЛР?	-1	+2	0
6	Было ли лекарство обнаружено в крови (или других жидкостях) в концентрациях, известных как токсические?	+1	0	0
7	Была ли НЛР более тяжелой после увеличения дозы и менее тяжелой после ее уменьшения?	+1	0	0
8	Отмечал ли больной аналогичную реакцию на то же или подобное лекарство при прежних его приемах?	+1	0	0
9	Была ли НЛР подтверждена объективно?	+1	0	0
10	Отмечалось ли повторение НЛР после назначения плацебо?	-1	+1	0

Примечание: Категории степени достоверности взаимосвязи "НЛР-лекарство" по шкале Наранжо в результате ответов на 10 вопросов определяются как: определенная (≥ 9 баллов), вероятная (5-8 баллов), возможная (1-4 балла), сомнительная (≤ 0 баллов).

Таблица 1.3.4 – Определение степени достоверности причинно-следственной связи с помощью алгоритма F.E. Karch, L. Lasagna

Вопросы	Ответы	Баллы
<i>Связь НЛР с временем приема препарата</i>	Присутствует	2
	Присутствует, но не четко выражена	1
	Нет информации	0
	Не присутствует	-1
<i>Предшествующая информация</i>	Хорошо известная НЛР	2
	Имелись отдельные сообщения о НЛР	1
	Ничего не известно	0
	Существует информация, свидетельствующая против связи	-1
<i>Результат отмены препарата</i>	Регресс симптомов НЛР	2
	НЛР персистирует	-2
	Препарат не отменяли, улучшение НЛР	1
	Нет информации	0
	Невозможно оценить, так как НЛР необратима	0
	Регресс НЛР	1
<i>Результат повторного назначения подозреваемого препарата</i>	Возобновление НЛР	3
	Отрицательный ответ	-1
	Нет информации	0
	Нет возможности оценить из-за необратимости НЛР	0
<i>Альтернативные причины возникновения НЛР</i>	Имеются четкие	-3
	Имеются слабые	-1
	Нет информации	0
	Нет альтернативных причин:	1
	- каких-либо факторов, например, заболеваний	1
- доказательств, например, уровень препарата в крови	1	

Примечание: категорию степени достоверности причинно-следственной связи определяют по суммарному числу баллов: маловероятная (≤ 0 баллов), условная (1-3 балла), возможная (4-5 баллов), вероятная (6-7 баллов), определенная (≥ 8 баллов).

В странах Европейского Союза используется *упрощенная* классификация, именуемая "система АВО", при которой выделяют только три степени достоверности взаимосвязи лекарства и препарата (таблица 1.3.5).

Таблица 1.3.5 – Классификация и определение степени достоверности причинно-следственной связи "лекарство-НЛР", используемые в странах Европейского Союза

А	Сообщения содержат достаточные доказательства причинно-следственной связи для того, чтобы считать ее правдоподобной и вероятной.
В	Сообщения содержат достаточно информации, чтобы признать возможность причинно-следственной связи, то есть она не невозможна и не невероятна, хотя эта связь может быть даже сомнительной, например, из-за недостаточности доказательств или наличия других объяснений, отсутствия данных.
О	Сообщения, в которых причинно-следственная связь по каким-либо причинам не подлежит оценке (противоречивые данные или их отсутствие и др.).

На систему АВО также ссылаются методические рекомендации МЗ РФ, что позволяет ее использовать и на территории РФ [34].

Значимость стандартизованных критериев при оценке степени достоверности может варьировать в зависимости от различных типов НЛР, и поэтому сходные ответы на один и тот же вопрос в разных случаях неравнозначны. Например, глухота, вызванная ацетилсалициловой кислотой, обычно носит транзиторный характер, а вызванная антибиотиками аминогликозидного ряда – необратима. Совпадение НЛР со временем приема препарата имеет значение при рассмотрении реакций гиперчувствительности немедленного типа, но этот показатель не столь важен в случае возникновения отсроченных НЛР. К недостаткам стандартизированных подходов можно отнести то, что *они малоэффективны и при выявлении взаимосвязи НЛР с новым оригинальным препаратом*, т.к. отрицательный ответ на вопрос "является ли наблюдаемая НЛР известной и были ли ранее сообщения о таких реакциях" сразу снижает значимость такого методического подхода. Определение степени

достоверности взаимосвязи "лекарство-НЛР", проводимое по этиологическому и диагностическому признакам, при котором выстраивается модель "заболевание, вызванное препаратом", тоже не может быть применима ко всем случаям НЛР. Но, несмотря на указанные недостатки, данный метод оценки сообщений о НЛР может быть практически значим. В связи с этим качество оценки каждого вида НЛР с целью определения степени достоверности по-прежнему во многом зависит от опыта и знаний эксперта, особенностей НЛР [34].

НЛР и состояние органов и систем организма пациента. Одним из факторов риска НЛР и их исходов является снижение СКФ и нарушение выделительной функции почек в целом. Почки являются не только органом-мишенью многих заболеваний, но и их состояние само по себе может резко усугубить или же запустить системные патофизиологические процессы благодаря влиянию на гомеостаз организма. В последнее десятилетие болезни выделительной системы организма являются основным бременем общественного здравоохранения – распространенность хронической болезни почек (ХБП) превышает 10% в популяции [63,114,133].

Нарушение функций печени (синтетической, детоксикационной, депонирующей и внешнесекреторной) также может приводить к изменению фармакокинетики ЛП. Кроме того, при заболеваниях печени клиренс ЛП, подвергающихся в ней метаболизму, обычно уменьшается, а период полувыведения возрастает также в связи со снижением печеночного кровотока и увеличения объема распределения [170].

И наконец, возрастные изменения организма, так или иначе, изменяют фармакокинетику и фармадинамику ЛП (в т.ч. за счет изменения функциональной активности почек и/или печени), увеличивая тем самым риск развития НЛР. Это объясняет значительное количество пациентов старшей возрастной группы с явлениями НЛР [176]. Кроме того, у лиц пожилого возраста изменяется количество, плотность и чувствительность рецепторов, что способствует усилению или ослаблению основного фармакологического эффекта [24].

Лечение и профилактика НЛР. В случае развития НЛР лекарственная тактика включает отмену применяемого лекарственного вещества или же снижение его дозировки, десенсибилизацию и симптоматическое лечение [24,189].

В основу стратегии борьбы с НЛР положены следующие направления:

- 1) разработка более селективных ЛП;
- 2) оптимизация дозирования ЛП;
- 3) замена в медицинской практике ЛП с узким диапазоном терапевтической концентрации более безопасными препаратами;
- 4) применение пролонгированных препаратов, ЛП с медленным высвобождением, специальных средств доставки [24,91,96,152].

К тактическим направлениям профилактики НЛР, помимо описанных в разделе 1.2 (аналитические методы и методы оптимизации), можно отнести: привлечение внимания к проблеме безопасности медикаментозной терапии пациентов, особенно старших возрастных групп, и их родственников; рациональное применение лекарственных комбинаций; *персонализация терапии* с учетом индивидуальных особенностей человека [94,146,157]; *депрескрайбинг* (своевременное снижение дозы ЛП или же отмена препарата); применение немедикаментозных способов терапии [42,83]. Кроме того, в последнее десятилетие на международном уровне активно ведется работа по *улучшению сферы обращения ЛП* [22,27].

Таким образом, анализ отечественных и зарубежных литературных источников показал высокую актуальность проблемы изучения НЛР в целом при относительно небольшом количестве печатных работ по проблеме МОБ. При этом, в настоящее время имеет место ряд предпосылок для увеличения частоты МОБ: высокая распространенность ССЗ, особенно среди населения старших возрастных групп; мультиморбидность кардиологических пациентов, многокомпонентная медикаментозная терапия кардиологических и сопутствующих заболеваний, увеличение количества групп и наименований,

используемых ЛП (кардиологических и некардиологических) с выраженным в той или иной степени ПУД.

Подавляющее большинство работ по вопросам безопасности этих групп ЛП представлено зарубежными авторами и основано на наблюдении нероссийской популяции пациентов.

В заключение обзора литературы необходимо отметить, что основной предпосылкой к научному анализу проблемы МОБ (анализ печатных работ, последующая разработка методологии и выполнение диссертационного исследования) стала клиническая практика – наблюдалось увеличение случаев МОБ как причины госпитализаций в РСЦ г. Рязани, что требовало анализа проблемы и разработки мероприятий по ее профилактике.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика исследования

Исследование проводилось на базе кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы ФГБОУ ВО РязГМУ (клиническая база – ГБУ РО ОККД). Протокол исследования рассмотрен и одобрен на заседании Локального этического комитета при ОККД от 21.12.2016 (Протокол заседания №12А). Период исследования: 2017 - 2020 гг.

Тип исследования – регистр (организованная система, использующая методы наблюдательных исследований для сбора и анализа унифицированных данных о группе пациентов, объединенных определенным заболеванием, нарушением, болезненным состоянием или подвергшихся определенному воздействию, которая решает научные и клинические задачи практического здравоохранения [55]).

В связи с этим никаких дополнительных диагностических и лечебных процедур, выходящих за рамки актуальных на период исследования клинических рекомендаций (КР) и алгоритмов ведения пациентов, разработанных международными / национальными профессиональными медицинскими сообществами и МЗ РФ, не проводилось. При поступлении в стационар пациенты подписывали Информированное согласие на проведение диагностических процедур и лечебных мероприятий по типовому образцу ОККД. В базе данных исследования, при последующем математическом и статистическом анализе, обнародовании результатов исследования вся клиническая информация была обезличена.

При обнародовании результатов исследования использовались развернутое и сокращенное названия: *Госпитальный регистр передозировки сердечно-сосудистых лекарственных средств (регистр «ГРОЗА»)*.

Основные этапы диссертационного исследования представлены на рисунке 2.1.1, структура исследования – на рисунке 2.1.2.

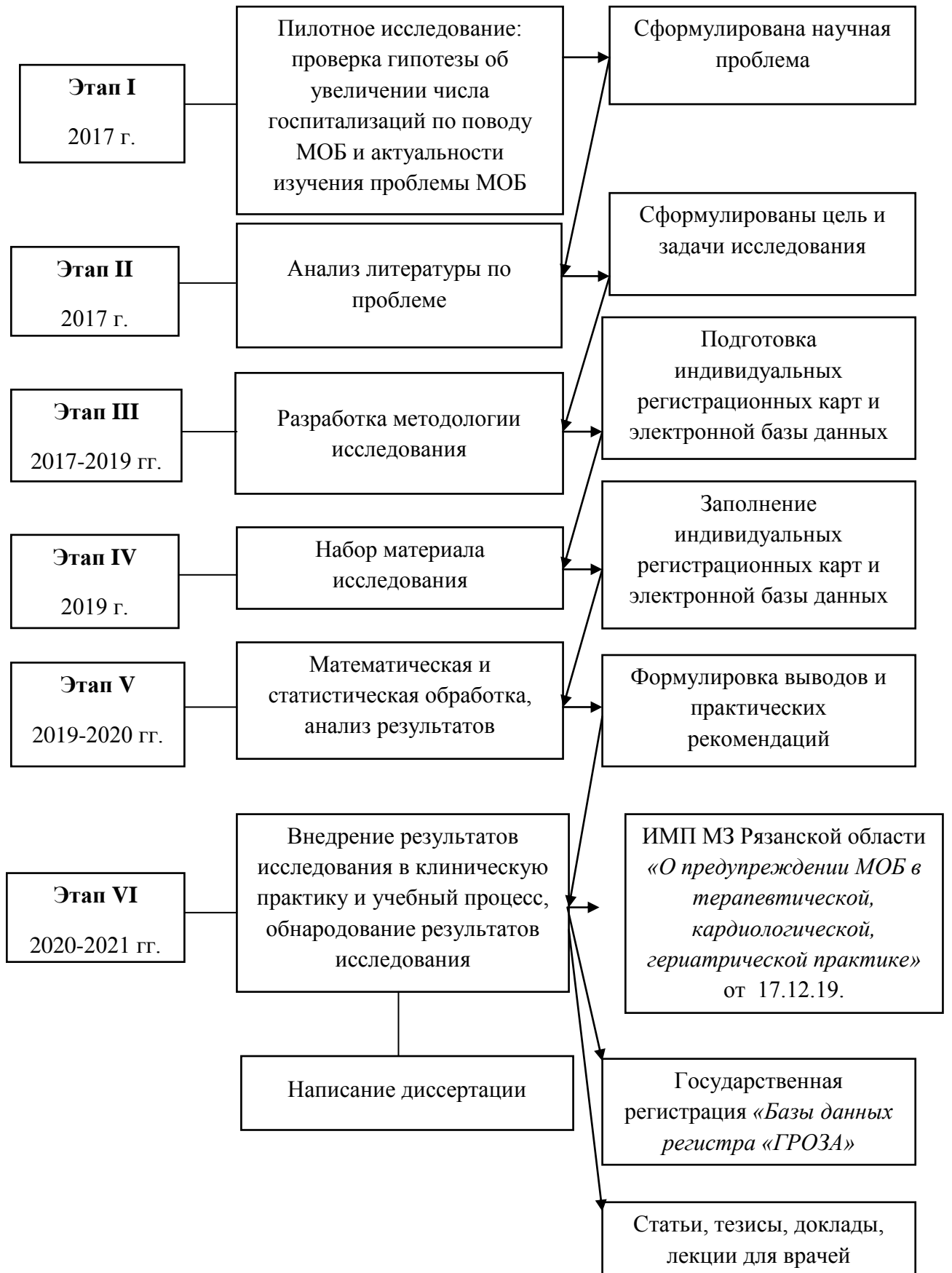


Рисунок 2.1.1 – Основные этапы работы

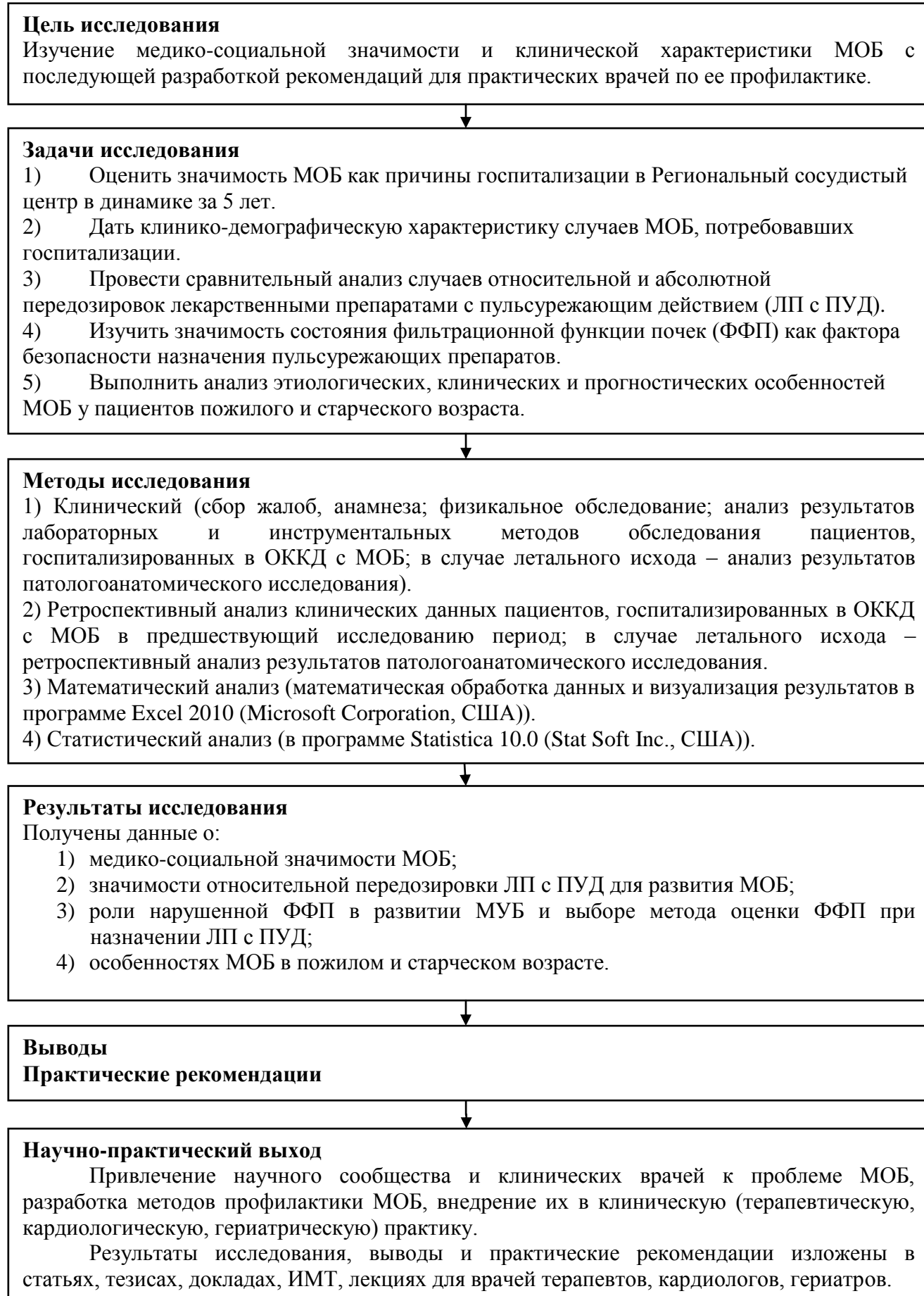


Рисунок 2.1.2 – Структура исследования

2.2. Клиническая характеристика исследуемой когорты

Для выявления МОБ было проанализировано проспективно (n=8885) и ретроспективно (n=25245) 34130 случаев госпитализации в ОККД в 2014, 2017 и 2018 гг. (три полных календарных года).

Критерием включения клинического случая в анализ являлся верифицированный в стационаре ОККД случай МОБ. Верификация МОБ состояла из двух этапов:

- 1) доказательство факта брадиаритмии;
- 2) доказательство связи брадиаритмии с приемом ЛП.

Доказательство факта брадиаритмии. Здесь необходимо уточнить, что в качестве ключевого слова при поиске литературных данных, а также при обнаружении собственных результатов использовался *общепринятый* термин «медикаментозно-обусловленная *брадикардия*», тогда как по факту медицинским сообществом под ним понимается не только *синусовая брадикардия* как таковая, но и другие варианты *брадиаритмий*:

- синдром слабости синусового узла (СССУ),
- синдром Фредерика,
- атриовентрикулярные блокады (далее АВ-блокады) различных градаций,
- приступы Морганьи-Эдамса-Стокса (МЭС),
- сердечные паузы,
- гемодинамически недостаточная для данного пациента ЧСС, сопровождающаяся снижением минутного объема и, как результат, снижением артериального давления (АД) [83].

При этом, брадиаритмии в легких случаях могут быть бессимптомными, при клинически значимом снижении ЧСС могут проявляться слабостью, головокружением, синкопе, тошнотой, рвотой, утомляемостью, вялостью [216].

В рамках данной работы анализировались все описанные варианты брадиаритмий, если они возникли на фоне приема ЛП с ПУД.

Под синусовой брадикардией для стандартизации подхода понималось снижение ЧСС менее 40 ударов в минуту (уд. в мин) независимо от наличия симптомов (в случае отсутствия симптомов пациент мог быть госпитализирован по другой причине, МОБ была выявлена в процессе клинического обследования), МОБ или снижение ЧСС менее 60 уд. в мин – при наличии симптомов, связанных с недостаточным ударным объемом. Сердечные паузы учитывались при их продолжительности >3 с.

Доказательство связи брадиаритмии с приемом ЛП. В рамках научного анализа использовались математические характеристики оценки достоверности связи ЛП с НЛР (классификация ВОЗ, шкала Наранжо, алгоритм F.E. Karch, система ABO). Однако, как было описано выше (раздел 1.3), эти алгоритмы имеют существенные ограничения и не могут одинаково успешно использоваться для разных видов НЛР.

Так, ПУД не является переменным фармакологическим действием (по факту его наличия, по интенсивности оно может быть переменным) для ЛП, для которых оно зарегистрировано. Другой вопрос, принимал ли пациент ЛП с ПУД и было ли ПУД клинически значимым.

Факт приема пациентом ЛП с ПУД устанавливался в процессе сбора анамнеза (лечащим врачом и/или врачом-исследователем). Источником информации о факте приема ЛП с ПУД накануне госпитализации (однократно или длительно) был пациент и его родственники или законные представители.

Наличие записи в любой медицинской документации о назначении пациенту ЛП с ПУД не рассматривалось как эквивалент их реального приема пациентом. Если информация о принятых накануне ЛП полностью отсутствовала или были сомнения в ее качестве, такие случаи не включались в анализ.

Клиническая значимость ПУД ЛП для каждого анализируемого случая определялась по клинически значимому (экспертная оценка) снижению или полному прекращению симптомов брадиаритмии в течение «отмывочного» периода (англ.: washout period), равного, при нормальной ФФП, пяти конечным

периодам полувыведения ($T_{1/2}$). При нарушенной ФФП срок «отмывочного» периода пропорционально увеличивался [59,80,188,218].

Если в течение «отмывочного» периода клиническая симптоматика не уменьшалась / не исчезала, причиной брадиаритмии считали только органическую патологию сердца – пациент в анализ не включался.

Случаи, в которых причиной брадиаритмии являлось *сочетание* органической патологии [86] и передозировки ЛП, представляют особый практический интерес в плане ведения и профилактики, поэтому в анализ они включались и их описанию будет уделено особое внимание.

Таким образом, если было установлено, что пациент принимал ЛП (один или несколько) и его (или их суммарное) ПУД оказалось клинически значимым для развития данного случая брадиаритмии, этот случай расценивался как МОБ и включался в анализ.

Критерием наличия ПУД у ЛП являлась информация в любом разделе инструкции к ЛП о (учитывалась любая из приведенных формулировок, а также их синонимы):

- брадикардическом действии ЛП,
- пульсурежающем действии ЛП,
- потенциально возможном нарушении АВ-проведения,
- нарушении или снижении проводимости миокарда,
- любой вариант брадиаритмии как следствие приема ЛП.

Кроме того, для включения в анализ факт верифицированной МОБ должен был быть зарегистрирован с любой формулировкой (напр., «передозировка брадикардических ЛП», «СССУ на фоне приема ЛП с ПУД», «брадикардия в связи с приемом пульсурежающих сердечно-сосудистых препаратов», «синдром Фредерика на фоне приема ЛП» и т.д.) в клиническом диагнозе.

В случае летального исхода не существует патогномоничных макроскопических / гистологических признаков МОБ (независимо от ее влияния на танатогенез). Поэтому, патологоанатомы выносят МОБ в патологоанатомический диагноз на основании посмертного клинического

диагноза. Таким образом, *факт МОБ устанавливается только прижизненно, по результатам клинического обследования.* Однако, патологоанатомическое исследование / судебная медицинская экспертиза могли выявить заболевание, интоксикацию и пр. состояния, неучтенные при жизни, которые рассматривались как критерий исключения из исследования (такой случай исключался по результатам посмертного обследования).

Критерии исключения: брадиаритмии, вследствие:

- острого коронарного синдрома,
- инфекции,
- гипотермии,
- клинически значимых электролитных и гормональных нарушений,

в т.ч. если вышеперечисленные состояния развились на фоне терапии ЛП с ПУД.

Итак, в *пилотной* части исследования было проанализировано 13 661 случая госпитализации в отделения ОККД терапевтического (нехирургического) профиля за 18 месяцев (с 01.01.2017 по 30.06.2018), из них отобрано *191* случая с *МОБ* (средний возраст – 75,2 [69,5; 82,0] лет, доля мужчин – 26,7%, таблица 2.2.1).

В *основной* части исследования было проанализировано 34130 случая госпитализации в отделения ОККД терапевтического (нехирургического) профиля за три полных календарных года (2014, 2017, 2018), из них – *325* случаев *МОБ* – (средний возраст – 76,0 [68,0; 82,0] лет, доля мужчин – 28,3%).

В сравнительный анализ абсолютных и относительных передозировок могли быть включены только случаи с точно известной дозой принятых накануне госпитализации ЛП с ПУД. Таких оказалось 227 (69,8% от всей когорты анализируемых случаев *МОБ*).

Значимость ФФП для *МОБ* целесообразно было оценивать по уровню креатинина плазмы и основанных на нем расчетных формул *на момент МОБ*, т.е. на момент госпитализации. Таких случаев оказалось 309 (95,1% от всей когорты *МОБ*).

В сравнительный анализ корректности использования методов оценки ФФП включались только пациенты с *МОБ*, у которых были известны: (1) уровень

креатинина сыворотки крови (учитывающийся в обоих анализируемых расчетных методах оценки ФФП, (2) масса тела пациентов (учитываемая в формуле Кокрофта-Голта). В итоге, в этот раздел анализа было включено 206 случаев МОБ (63,4% от всей когорты МОБ).

Расчет индекса массы тела (ИМТ) проводился только у пациентов с МОБ (n=206; 63,4% все когорты с МОБ), у которых были известны: (1) масса тела, (2) рост.

В анализ особенностей МОБ у пациентов пожилого и старческого возраста пациенты, госпитализированные с МОБ в 2014 г., не включались, т.к. предыдущие этапы исследования показали их различия с более актуальной частью когорты (2017 и 2018 гг.). Для исключения влияний этих отличий на выводы об актуальных особенностях пациентов пожилого и старческого возраста с МОБ данными группы 2014 г. было решено пренебречь. В результате в этот анализ было включено 281 клинических случаев (86,5% от всей когорты МОБ, табл. 2.2.1).

Демографическая характеристика основной когорты (n=325) исследования представлена на рисунок 2.2.1 А и рисунок 2.2.1 Б.

У большинства пациентов имелись сопутствующие хронические заболевания: ИБС, кардиомиопатии, гипертоническая болезнь (ГБ), сахарный диабет, диффузный узловой зоб, цирроз печени, гастро-энтеропатии, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, подагра, пиелонефрит, гломерулонефрит, ХБП и др. При этом количество сопутствующих хронических заболеваний и их степень проявления закономерно увеличивались с возрастом пациентов. Однако, тяжесть состояния пациентов не позволила собрать информацию о сопутствующей патологии в достаточном качестве для количественного анализа. Кроме того, это не входило в задачи исследования.

Таблица 2.2.1 – Размер и принципы формирования анализируемой когорты пациентов с МОБ в разных разделах исследования

№	Раздел исследования	Принципы формирования когорты	n
1.	Пилотная часть. Проверка первичной гипотезы о необходимости изучения проблемы МОБ	Из 13 661 случаев госпитализации в нехирургические отделения ОККД за 18 месяцев (с 01.01.2017 по 30.06.2018) отбирались случаи МОБ	191
2.	Анализ медико-социальной значимости МОБ	Из 34130 случаев госпитализации в нехирургические отделения ОККД за три полных календарных года (2014, 2017, 2018) отбирались случаи МОБ (<i>это основная когорта исследования, из которой формировались когорты для последующих видов анализа</i>)	325
3.	Сравнительный анализ случаев с относительной и абсолютной передозировкой ЛП с ПУД	В анализ включались случаи МОБ с убедительными данными о дозе принимаемых накануне госпитализации (однократно или длительно) ЛП с ПУД	227
4.	Оценка ФФП согласно формуле СКD-EPI	Включались случаи МОБ с известным уровнем креатинина сыворотки <i>на момент госпитализации</i>	309
5.	Сравнительный анализ результатов оценки ФФП согласно формулам СКD-EPI и Кокрофта-Голта	Включались случаи МОБ с известным уровнем креатинина сыворотки на момент госпитализации и массы тела пациента (необходима для расчета по формуле Кокрофта-Голта).	206
6.	Расчет ИМТ	Включались случаи МОБ с известными данными о массе тела и росте пациента	206
7.	Анализ особенностей МОБ у пациентов пожилого и старческого возраста	Включалась наиболее актуальная к моменту анализа часть когорты – пациенты, госпитализированные за 2017 и 2018 гг.	281

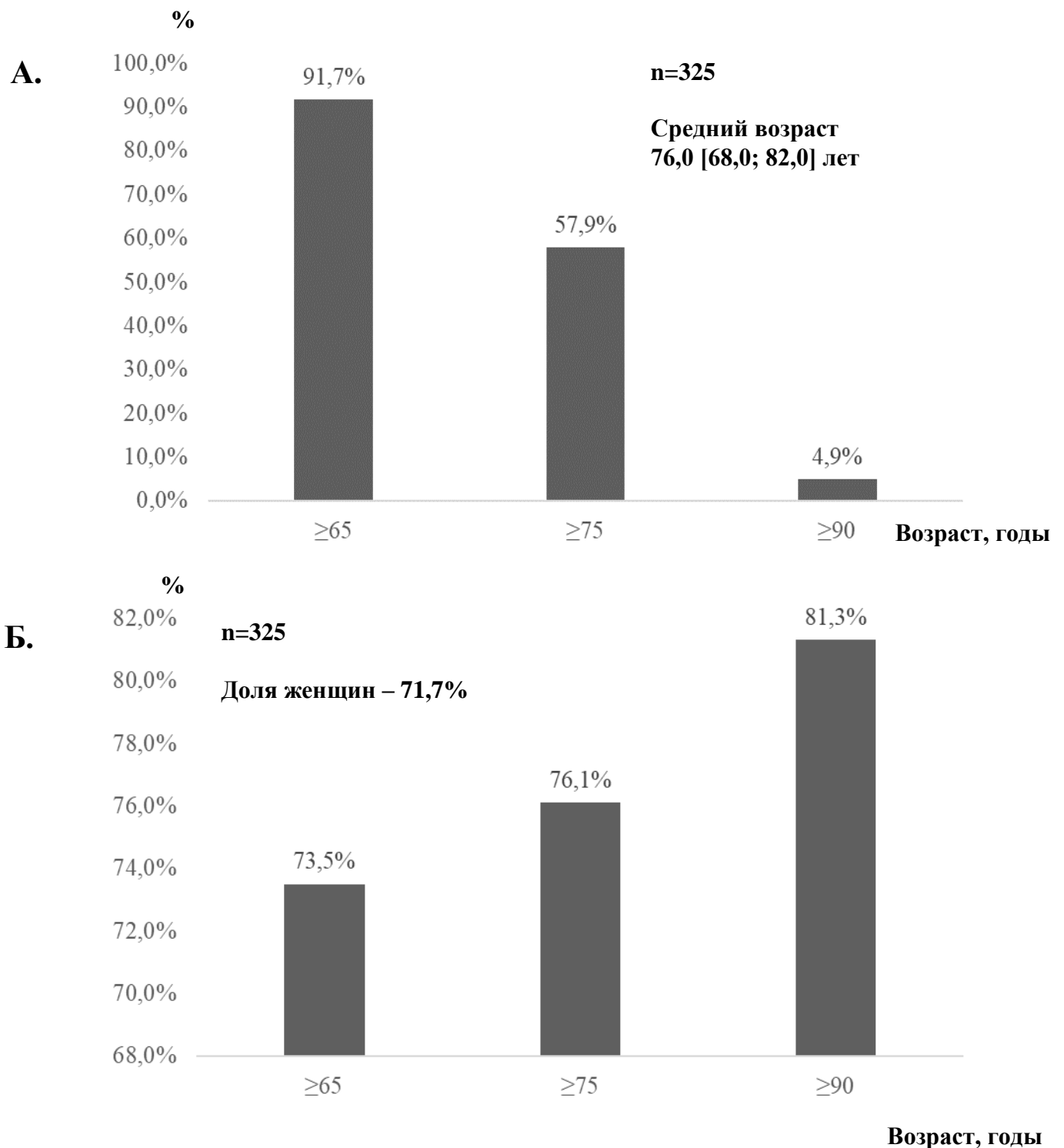


Рисунок 2.2.1 – Демографическая характеристика общей когорты пациентов с МОБ (2014, 2017, 2018 гг.): доля пациентов старших возрастных групп (А), доля женщин в представленных возрастных группах (Б)

Состояние ФФП является непосредственной задачей исследования и будет анализироваться в соответствующей главе.

2.3. Клинические методы исследования

В работе были использованы зарубежные и отечественные КР, которые позволили определить весь перечень симптомов брадиаритмий (раздел 2.2) [5,83], на основании которых и определялся перечень используемых клинических методов (таблица 2.3.1).

Метрологическая поверка используемого оборудования проводилась в соответствии со стандартными процедурами ОККД.

Для оценки ФФП на момент МОБ (госпитализации) использовался уровень креатинина плазмы крови, и на его основании автором рассчитывался (независимо от наличия результатов расчета в истории болезни) СКФ по рекомендуемой современными КР формуле СКД-ЕПІ (англ.: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) [156,161,165]:

$$\text{СКФ} = \mathbf{a} \times (\text{креатинин крови (мг/дл)/b}) \mathbf{c} \times (0.993)^{\text{возраст}}$$

Переменная «а» имеет следующие значения в зависимости от расы и пола: чернокожие: женщины = 166; мужчины = 164; белые/представители других рас: женщины = 144; мужчины = 141.

Переменная «b» имеет следующие значения в зависимости от расы и пола: женщины = 0.7; мужчины = 0.9.

Переменная «с» имеет следующие значения в зависимости от расы и измерения креатинина: женщины: креатинин в крови ≤ 0.7 мг/дл = -0.329; креатинин в крови > 0.7 мг/дл = -1.209; мужчины: креатинин в крови ≤ 0.7 мг/дл = -0.411; креатинин в крови > 0.7 мг/дл = -1.209.

Для автоматического расчета СКФ по формуле СКД-ЕПІ использовался калькулятор официального сайта National Kidney Foundation: https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator (рисунок 2.3.1).

Таблица 2.3.1 – Используемые в исследовании методы

Метод	Анализируемые в рамках исследования параметры (предмет изучения)	Объект изучения
Сбор и анализ анамнеза	1. Факт приема ЛП с ПУД; 2. Наличие симптомов, которые потенциально могут быть связаны с брадиаритмией; 3. Наличие заболеваний, являющихся критерием исключения; 4. Состояние функции почек	1. Пациент ¹ ; 2. История болезни ² ; 3. Амбулаторная карта ²
Анализ инструкций к принимаемым пациентом ЛП	Наличие в любом разделе инструкций любым образом сформулированного указания на наличие у ЛП ПУД	Инструкции к принимаемым пациентам ЛП ²
Сбор и анализ жалоб пациента	Слабость, головокружение, синкопе, тошнота, рвота	1. Пациент ¹ ; 2. История болезни ² ; 3. Амбулаторная карта ²
Физикальное обследование пациента	ЧСС, ритмичность пульса, АД, бледность кожных покровов, уровень сознания, расчет ИМТ	1. Пациент ¹ 2. История болезни ² 3. Амбулаторная карта ²
Электрокардиография (ЭКГ)	СССУ, АВ-блокада, синдром Фредерика, приступы или эквиваленты МЭС, паузы >3сек.	ЭКГ ²
ЭхоКГ (эхокардиография)	Наличие критериев исключения (например, признаков миокардита и т.д.)	Протокол ЭхоКГ ²
Биохимический анализ крови	Креатинин, мочевины, холестерин и его фракции, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтрансфераза, билирубин, общий белок, электролиты	Бланк с результатами биохимического анализа крови ²
Оценка медицинской помощи пациенту	Факт экстренной госпитализации, проводимая терапия, факт инвазивного вмешательства	История болезни ²
Оценка ближайшего прогноза	Выписка/перевод в другой стационар	История болезни ²
Анализ клинического диагноза	Зарегистрированная МОБ, заболевания, являющиеся критериями исключения	Клинический диагноз (как часть Истории болезни) ²
Анализ патолого-анатомического диагноза ³	Зарегистрированная МОБ, заболевания, являющиеся критериями исключения	Заключение о причине смерти ³

Примечания: ¹ – в проспективной части исследования, ² – и в проспективной, и в ретроспективной частях исследования, ³ – при летальном исходе в стационаре

GFR Calculator

Glomerular filtration rate (GFR) is the best overall index of kidney function. Normal GFR varies according to age, sex, and body size, and declines with age. The National Kidney Foundation recommends using the CKD-EPI Creatinine Equation (2009) to estimate GFR.

NKF and the American Society of Nephrology have convened a Task Force to focus on the use of race to estimate GFR. [Read more about the task force here.](#)

Serum Creatinine:	<input type="text"/>	<input checked="" type="radio"/> mg/dL <input type="radio"/> $\mu\text{mol/L}$
Serum Cystatin C:	<input type="text"/>	mg/L
Age:	<input type="text"/>	Years
Gender:	<input checked="" type="radio"/> Male <input type="radio"/> Female	
Race:	<input checked="" type="radio"/> Black <input type="radio"/> Other	
Standardized Assays:	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Not Sure	
Remove body surface adjustment:	<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No <input type="radio"/> Not Sure	

CALCULATE

Results

CKD-EPI creatinine equation (2009) mL/min

Примечание: serum creatinine (англ.) – креатинин сыворотки, serum cystatin C (англ.) – цистатин C сыворотки, age (англ.) – возраст, gender (англ.) – пол, race (англ.) – раса, standardized assays (англ.) – стандартизированные анализы, remove body surface adjustment (англ.) – измерение площади поверхности тела, CKD-EPI creatinine equation (англ.) – значение креатинина по формуле СКД-ЕПИ

Рисунок 2.3.1 – Используемый калькулятор для расчета формулы СКД-ЕПИ на сайте National Kidney Foundation

Для сопоставления результатов анализа ФФП (1) по рекомендованной КР формуле СКД-ЕПИ и (2) по указанной в Инструкции для ряда анализируемых ЛП с ПУД формуле Кокрофта-Голта также выполнялся расчет клиренса креатинина (КК) по формуле Кокрофта-Голта:

$$КК = \frac{88 \times (140 - \text{возраст, годы}) \times \text{масса тела, кг}}{72 \times Кр \text{ сыворотки, мкмоль/л}}$$

$$КК = \frac{(140 - \text{возраст, годы}) \times \text{масса тела, кг}}{72 \times Кр \text{ сыворотки, мг/дл}}$$

(для женщин результат умножают на 0,85).

Для автоматического расчета по формуле Кокрофта-Голта использовался калькулятор официального сайта National Kidney Foundation:

https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculatorCoc

(рисунок 2.3.2).

Cockcroft-Gault Formula

The Cockcroft and Gault formula (CG) was developed in 1973 using data from 249 men with creatinine clearance (CCr) from approximately 30 to 130 mL/m². It is not adjusted for body surface area. CG is no longer recommended for use because it has not been expressed using standardized creatinine values.

Serum Creatinine: mg/dL

Age: Years

Weight kilograms pounds

Gender: Male Female

CALCULATE

RESULTS

Примечание: serum creatinine (англ.) – креатинин сыворотки, age (англ.) – возраст, weight – вес, gender (англ.) – пол

Рисунок 2.3.2 – Используемый калькулятор для расчета формулы Кокрофта-Голта на сайте National Kidney Foundation

2.4. Объект изучения в анализе официально зарегистрированных ограничений со стороны фильтрационной функции почек для лекарственных препаратов с пульсурежающим действием

Инструкция по применению препарата – документ, содержащий подробную информацию о ЛП, в РФ – обязательный документ для государственной регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения [50].

Приказом МЗ РФ от 21 сентября 2016 г. № 724н утверждены требования к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов [51]. Согласно данному Приказу, в Инструкции к ЛП обязательно «указание возможности и особенностей применения ЛП для медицинского применения взрослыми, имеющими хронические заболевания».

С учетом приведенных нормативных документов в анализ *зарегистрированных производителем* ЛП ограничений применения ЛП при нарушенной ФФП были использованы именно Инструкции ЛП. При сборе анамнеза у пациентов устанавливались *торговые* названия всех принимаемых накануне (однократно или длительно) ЛП. Из них отбирались ЛП со способностью угнетать проводящую систему сердца (раздел 2.2), что являлось обязательным критерием отнесения случая к МОБ. В последующем из всего перечня торговых названий ЛП с ПУД был сформирован перечень (n=23) соответствующих им международных непатентованных названий (МНН). Для них была проанализирована Инструкция на предмет:

- наличия ограничений в применении со стороны ФФП;
- если такое ограничение имело место, то, как оно было описано (количественно или качественно);
- если количественно, какой метод контроля ФФП рекомендовался для оценки безопасности применения данного ЛП.

За приоритетный источник информации принималась Инструкция к оригинальному ЛП для данного МНН.

2.5. Статистическая обработка результатов исследования

Все полученные в ходе исследования результаты были зарегистрированы в «Индивидуальной регистрационной карте пациента», а затем перенесены в электронную базу данных в программе Excel 2010 (Microsoft Corporation, США).

Математический анализ данных и визуализация результатов исследования выполнялись с помощью программы Excel 2010 (Microsoft Corporation, США), статистический анализ – в программе Statistica 10.0 (Stat Soft Inc., США).

Характер распределения количественных переменных при количестве наблюдений (n) от 8 до 50 оценивался с помощью критерия Шапиро-Уилка W , при n от 50 до 2000 – по модифицированному критерию Шапиро-Уилка W_j . Результат данного анализа показал, что все анализируемые в рамках данной работы переменные имеют распределение, отличное от нормального, поэтому они описываются в виде медианы Me ($Q1$; $Q3$), где Me – медиана, $Q1$ – нижний (25%) квартиль, $Q3$ – верхний (75%) квартиль. Для определения статистической значимости различий между группами по данным переменным проводилось с помощью непараметрических методов: для связанных групп – критерий Тест Знаков, для несвязанных групп – критерий Манна-Уитни U .

Определение статистической значимости различий между группами по качественным признакам проводилось с помощью критерия Пирсона χ^2 ; при значении в любой ячейке таблицы сопряженности <5 – двусторонним точным тестом Фишера.

При вероятности ошибки первого рода (p) $<0,05$ различия между группами считались статистически значимыми.

ГЛАВА 3. МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ И ОБЩАЯ КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЛУЧАЕВ МЕДИКАМЕНТОЗНО-ОБУСЛОВЛЕННОЙ БРАДИКАРДИИ, ПОТРЕБОВАВШИХ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

На первом этапе сбора клинических данных было проведено пилотное исследование, охватившее госпитализации в ОККД за 18 месяцев 2017-2018 гг. Его задачей была проверка гипотезы о росте частоты госпитализаций по поводу МОБ и, соответственно, ее научной актуальности и практической значимости.

Действительно, за анализируемые 18 месяцев было зарегистрировано как увеличение доли всех видов передозировки ЛП среди причин госпитализации в РСЦ (в 1,7 раза, $p < 0,001$), так и доли передозировки ЛП с пульсурежающим действием (ПУД), т.е. МОБ, среди причин госпитализации в РСЦ (в 1,8 раза, $p = 0,001$, рисунок 3.1).

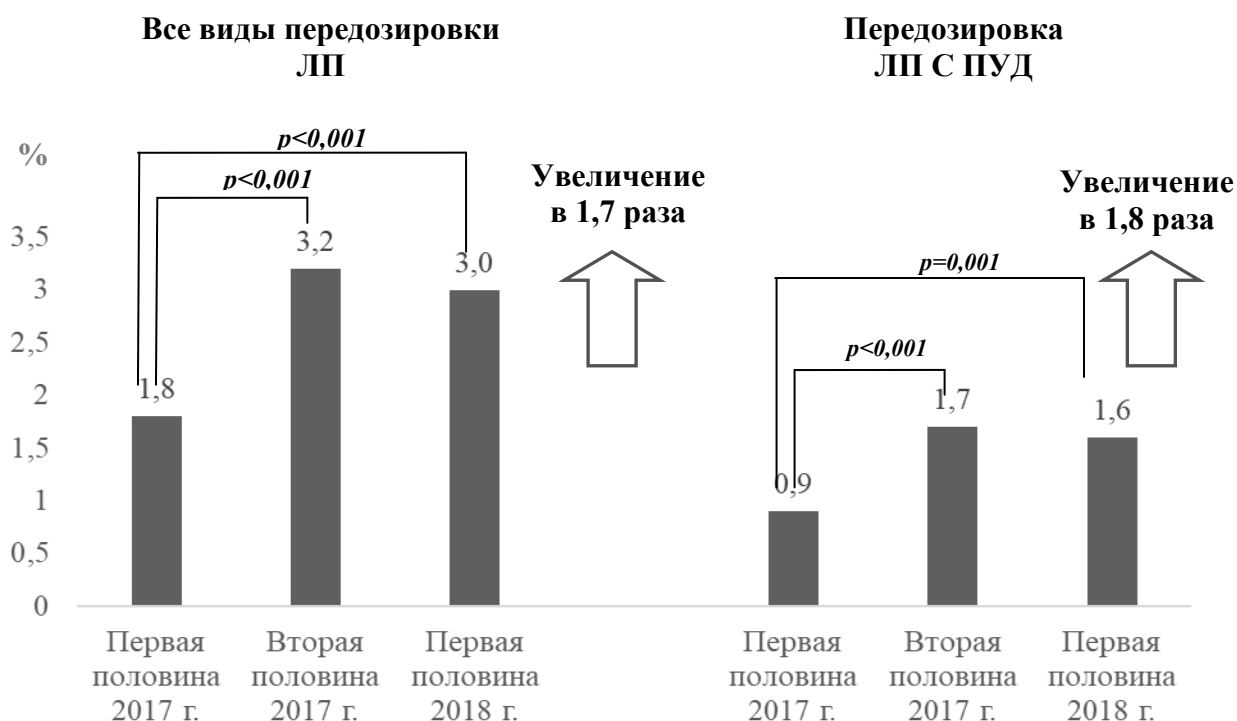


Рисунок 3.1 – Увеличение доли передозировки ЛП в структуре причин госпитализаций в ГБУ РО ОККД за 18 месяцев 2017-2018 гг.

Поэтому, работа была продолжена и в анализ было включено 34 130 историй болезни пациентов, госпитализированных в кардиологические и терапевтическое отделения ОККД (выполняет роль РСЦ РО) за 36 месяцев (полностью 2014, 2017, 2018 гг.).

В результате, при анализе этих 34 130 историй болезни было выявлено 595 случаев клинически значимых (потребовавших госпитализации, оказания медицинской помощи в РСЦ) передозировок ЛП, в том числе:

- **в 2014 г. - 0,42%** случаев от всех госпитализаций в отделения кардиологического и терапевтического профиля ОККД (69 из 16304),
- **в 2017 г. – 2,48%** (222 из 8941, увеличение **в 5,9 раза, $p < 0,0001$**),
- **в 2018 г. – 3,42%** (304 из 8885, увеличение по сравнению с 2014 г. **в 8,1 раза, $p < 0,0001$**).

Большую часть (почти $\frac{3}{4}$) госпитализированных в ОККД по поводу передозировок какими-либо ЛП, составили пациенты пожилого и старческого возраста, около трети – мужчины (таблица 3.1). **Ведущее место как этиологического фактора передозировки заняли ЛП с брадикардитическим действием (54,6%).**

Далее выполнен сравнительный анализ пациентов, госпитализированных в РСЦ по поводу передозировки ЛП в зависимости от группы ЛП, вызвавшей передозировку (таблица 3.2). Гормональные ЛП и амиодарон были объединены в одну группу (№4, «иное») ввиду малого количества наблюдений. Показательно, что клинико-демографический «портрет» пациента в группах с разной причиной передозировки весьма отличался. Так, для группы «гипотензивное действие» характерна более высокая доля абсолютных передозировок (17,2%). Доля мужчин оказалась выше в группе «антикоагулянтное действие» (54,1%). Медианы возрастов практически равны в группах «брадикардитическое действие» (76,0) и «гипотензивное действие» (76,5) и равны в группах «антикоагулянтное действие» (65,0) и «иное действие» (65,0), при этом медианы возрастов в первых двух группах выше более чем на 10 лет.

Таблица 3.1 – Структура госпитализаций в РСЦ по поводу передозировок ЛП в 2014, 2017, 2018 гг.

Параметры	2014 г.	2017 г.	2018 г.	Всего	p1-2	p1-3	p2-3
n	69	222	304	595	-	-	-
Возраст, лет, Me [Q1; Q3]	73,0 [62,0; 81,0]	74,5 [65,0; 80,0]	73,0 [64,0; 80,0]	74,0 [65,0; 80,0]	0,773	0,386	0,173
Доля мужчин, %	26,1	33,8	33,9	32,9	0,231	0,212	0,981
Абсолютное количество передозировок ЛП с ПУД, n₁	44	114	167	325	0,071	0,181	0,416
Доля передозировок ЛП с ПУД, %	63,8	51,4	54,9	54,6			
Доля передозировок антикоагулянтов, %	2,9	14,9	8,6	10,3	0,008	0,108	0,024
Доля передозировок антигипертензивных ЛП, %	15,9	20,7	20,7	20,2	0,866	0,369	0,999
Доля передозировок гормональными ЛП, %	1,5	1,4	1,0	1,2	0,951	0,736	0,697
Доля передозировок амиодароном, %	15,9	11,7	14,8	13,8	0,357	0,811	0,306

Примечание: заключение о передозировке ЛП устанавливалось на основании наличия клинической картины передозировки конкретного ЛП при убедительных данных о факте его приема. Превышение максимальной суточной/разовой дозы в одних случаях имело место, в других – отсутствовало, в третьих данных о точной принятой дозе получить было невозможно в связи с тяжестью состояния пациента. Тем не менее, все эти случаи были отнесены к передозировке на основании аргументов, которые будут обсуждаться далее.

Таблица 3.2 – Сравнительная характеристика пациентов, госпитализированных в РСЦ по поводу передозировки ЛП в зависимости от группы ЛП, вызвавшей передозировку

Параметры	Основное действие, обусловившее клиническую картину передозировки ЛП				Всего
	брадикардическое	гипотензивное	антикоагулянтное	иное	
	1	2	3	4	
n	325	120	61	89	595
Дозировка препарата известна, n ₁	227	81	35	44	387
Абсолютные передозировки, % от n ₁	4,9 <i>p</i> ₁₋₂ < 0,001 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,132 <i>p</i> ₁₋₄ = 0,448	17,3 <i>p</i> ₂₋₁ < 0,001 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,223 <i>p</i> ₂₋₄ = 0,014	8,6 <i>p</i> ₃₋₁ = 0,132 <i>p</i> ₃₋₂ = 0,223 <i>p</i> ₃₋₄ = 0,205	2,3 <i>p</i> ₄₋₁ = 0,448 <i>p</i> ₄₋₂ = 0,014 <i>p</i> ₄₋₃ = 0,205	7,5
Мужчин, % от n	28,3 <i>p</i> ₁₋₂ = 0,605 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,007 <i>p</i> ₁₋₄ = 0,003	25,8 <i>p</i> ₂₋₁ = 0,605 <i>p</i> ₂₋₃ < 0,001 <i>p</i> ₂₋₄ < 0,001	54,1 <i>p</i> ₃₋₁ = 0,007 <i>p</i> ₃₋₂ < 0,001 <i>p</i> ₃₋₄ = 0,271	44,9 <i>p</i> ₄₋₁ = 0,003 <i>p</i> ₄₋₂ = 0,004 <i>p</i> ₄₋₃ = 0,271	32,9
Возраст, лет, Me [Q1; Q3]	76,0 [68,0; 82,0] <i>p</i> ₁₋₂ = 0,860 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,643 <i>p</i> ₁₋₄ = 0,149	76,5 [66,5; 82,0] <i>p</i> ₂₋₁ = 0,860 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,817 <i>p</i> ₂₋₄ = 0,386	65,0 [59,0; 70,0] <i>p</i> ₃₋₁ = 0,643 <i>p</i> ₃₋₂ = 0,817 <i>p</i> ₃₋₄ = 0,699	65,0 [59,0; 73,0] <i>p</i> ₄₋₁ = 0,149 <i>p</i> ₄₋₂ = 0,386 <i>p</i> ₄₋₃ = 0,699	74,0 [65,0; 80,0]

Далее анализировалась структура когорты пациентов, госпитализированных по поводу передозировки ЛП с брадикардическим действием, т.е. по поводу МОБ (n=325).

В основном, это были лица старших возрастных групп (возраст 76,0 [68,0; 82,0] лет; пациентов 65 лет и старше – 83,7%, 75 лет и старше – 57,9%. Доля мужчин составила 26,1%.

При этом, на 2014г. приходится только 13,5% анализируемых случаев. В 2017г. абсолютное количество госпитализаций по поводу МОБ возросло в 2,6 раза по сравнению с 2014 г., в 2018 г. – в 3,8 раза по сравнению с 2014 г. и на 46,5% – по сравнению с 2017 г. Это сопровождалось ростом доли МОБ среди причин госпитализаций: в 2017 г. по сравнению с 2014 г. в 4,3 раза ($p < 0,001$), в 2018 г. по сравнению с 2014 г. в 6,3 раза ($p < 0,001$) и в 1,46 раза по сравнению с 2017 г. ($p = 0,001$).

Среди клинических проявлений МОБ брадикардия менее 40 уд. в мин встречалась в 51,4% случаев (таблица 3.3). В остальных случаях поводом для госпитализации могли стать другие клинически значимые проявления, даже при относительно небольшой брадикардии: синкопе (36,0%), зарегистрированные на ЭКГ АВ-блокады 2-3 степени (в сумме 22,8%), сердечные паузы (> 3 сек., 5,9%), синдром Фредерика (8,6%). Безусловно, наблюдались и различные варианты сочетания клинических проявлений, представленных в табл. 3.3.

Обращает на себя внимание тяжесть клинических проявлений МОБ, высокая потребность в интенсивной терапии, электрокардиостимуляции (ЭКС) и значимый уровень госпитальной летальности (до 11,4% – в 2014г). На фоне общего колебания частоты проявлений МОБ в 2014-2017-2018 гг. четко прослеживается *рост частоты АВ-блокады 3 степени* с 4,6% в 2014 г. до 16,7% (2017 г., $p = 0,044$) и 14,4% (2018 г., $p = 0,078$, таблица 3.3).

Снижение СКФ $< 45 \text{ мл/мин} * 1,73 \text{ м}^2$ зарегистрировано более чем у половины (57,0%) пациентов, $< 30 \text{ мл/мин} * 1,73 \text{ м}^2$ – в каждом третьем случае (31,7%), $< 15 \text{ мл/мин} * 1,73 \text{ м}^2$ – в каждом десятом случае (10,4%, таблица 3.3).

На следующем этапе исследования проведен анализ медикаментозной терапии перед госпитализацией. Следует повторить, что учитывались ЛП, которые пациент принимал как по назначению лечащего врача, так и по собственной инициативе. Все ЛП с одинаковым международным непатентованным названием расценивались как один и тот же ЛП.

Таблица 3.3 – Клинико-демографическая характеристика пациентов, госпитализированных с МОБ в 2014-2018 гг.

Параметр	Год наблюдения			Всего	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
	2014	2017	2018				
	1	2	3				
n	44	114	167	325	-	-	-
Доля среди всех госпитализаций в отделения терапевтического профиля, % от n	0,3	1,3	1,9	1,0	<0,001	<0,001	0,001
Возраст, лет, Me [Q1;Q3]	73,5 [67,0; 82,0]	77,0 [70,0; 81,0]	77,0 [68,0; 82,0]	76,0 [68,0; 82,0]	1,000	1,000	1,000
Доля мужчин, % от n	22,7	27,2	30,5	26,1	0,566	0,309	0,545
Клинические проявления							
Брадикардия <60 уд. в мин, % от n	25,0	9,7	13,2	13,5	0,013	0,055	0,368
Брадикардия <50 уд. в мин, % от n	20,5	29,0	25,8	26,2	0,387	0,614	0,553
Брадикардия <40 уд. в мин, % от n	47,7	53,5	50,9	51,4	0,514	0,708	0,667
Синоатриальная блокада (СА-блокада), % от n	45,5	29,0	25,2	29,2	0,049	0,009	0,480
Синдром Фредерика, % от n	2,3	14,0	6,6	8,6	0,042	0,307	0,038
Сердечная пауза >3 с, % от n	4,6	3,5	7,8	5,9	0,760	0,457	0,140
Синкопе, приступы МЭС, % от n	31,8	36,8	36,5	36,0	0,554	0,562	0,957
АВ-блокада 1 степени, % от n	9,1	7,0	10,2	8,9	0,659	0,830	0,361
АВ-блокада 2 степени, % от n	6,8	10,5	9,0	9,2	0,476	0,030	0,666
АВ-блокада 3 степени, % от n	4,6	16,7	14,4	13,6	0,044	0,078	0,567

Продолжение таблицы 3.3

Состояние ФФП							
Известен уровень креатинина на момент госпитализации, n ₁ (% от n)	43 (97,7)	111 (97,4)	155 (92,8)	309 (95,1)	0,898	0,228	0,095
<60 мл/мин*1,73 м ² , % от n ₁	83,7	82,0	73,0	77,7	0,799	0,146	0,084
<45 мл/мин*1,73 м ² , % от n ₁	65,1	56,8	54,8	57,0	0,344	0,228	0,756
<30 мл/мин*1,73 м ² , % от n ₁	32,6	31,5	31,6	31,7	0,902	0,906	0,989
<15 мл/мин*1,73 м ² , % от n ₁	9,30	9,9	11,0	10,4	0,909	0,754	0,782
Лечение и исход							
Госпитализация по скорой медицинской помощи (СМП), % от n	84,1	92,0	96,4	93,5	<0,001	<0,001	0,189
Ведение в условиях АРО, % от n	50,0	42,1	40,1	42,2	0,371	0,238	0,740
Имплантация временной ЭКС, % от n	6,8	5,3	9,6	7,7	0,705	0,569	0,186
Имплантация постоянного ЭКС, % от n	2,3	3,5	9,0	6,2	0,691	0,135	0,073
Летальный исход, % от n	11,4	7,0	4,2	6,2	0,373	0,068	0,301

Итак, прежде всего, обращает на себя внимание высокая частота приема (60,1%) сразу нескольких ЛП с ПУД. Более того, в 22,0% пациенты принимали сразу ≥ 3 таких препаратов, и даже были случаи (8,1%) приема ≥ 4 ЛП с ПУД. Относительная частота комбинированной терапии ЛП с ПУД среди случаев МОБ за 5-летний период статистически значимо не изменилась (за исключением роста частоты четырехкомпонентной терапии в 2017-2018гг.), однако абсолютное количество таких случаев возросло (таблица 3.4).

Хотелось бы обратить внимание на тот факт, что в 52,9% случаев на момент выписки у пациентов была продолжена терапия ЛП с брадикардическим действием (n=172).

Таблица 3.4 – Лекарственная терапия накануне госпитализации

Параметр	Год наблюдения			Всего	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
	2014	2017	2018				
	1	2	3				
n	44	114	167	325	-	-	-
ЛП с ПУД, которые пациент получал накануне госпитализации							
БАБ, % от n	68,3	69,0	61,6	65,1	0,931	0,426	0,203
Антиаритмические препараты (ААП), % от n	43,9	43,4	36,0	39,6	0,952	0,349	0,215
Сердечные гликозиды, % от n	17,1	25,6	22,6	23,0	0,266	0,945	0,551
Агонист II-имидазолиновых рецепторов, % от n	2,4	6,2	21,3	13,5	0,353	0,004	<0,001
Недигидропиридиновые БКК, % от n	19,5	8,0	4,9	7,9	0,043	0,002	0,293
Количество ЛП с ПУД, которые пациент получал накануне госпитализации							
≥2, % от n	73,2	55,8	59,8	60,1	0,051	0,113	0,507
≥3, % от n	24,4	18,6	23,8	22,0	0,427	0,935	0,302
≥4, % от n	7,3	4,4	9,8	8,1	0,475	0,630	0,010
Анализ доз, принятых накануне госпитализации ЛП с ПУД							
Доза известна, n ₁ (% от n)	21 (47,7)	79 (69,3)	127 (76,0)	227 (69,8)	0,012	<0,001	0,209
Доля случаев абсолютной передозировки, % от n ₁	14,3	12,7	9,5	11,0	0,844	0,496	0,468
Доля случаев относительной передозировки, % от n ₁	85,7	87,3	90,6	89,0	0,844	0,496	0,468

Среди групп ЛП с ПУД, принимаемых пациентом до госпитализации, регистрировались следующие:

- БАБ (65,1%, без значимого изменения частоты за 5-летний период),
- антиаритмические препараты (ААП; 39,6%, без изменения частоты),
- сердечные гликозиды (23,0%, без изменения частоты),
- агонист II-имидазолиновых рецепторов - моксонидин (13,5%, его частота за 5 лет возросла в 8,9 раза, p=0,004; в итоге, в 2018 г. в каждом пятом случае госпитализации по поводу МОБ был зарегистрирован моксонидин),
- недигидропиридиновые БКК (7,9%, и это единственная группа ЛП, для которой зарегистрировано значимое снижение частоты назначения за 5-летний период — с 19,5% до 4,9%, p=0,002).

Факторами неблагоприятного прогноза в изучаемой когорте госпитализированных по поводу МОБ пациентов стали: женский пол, пожилой и

старческий возраст, выраженная нарушенная экскреторная функция почек, одновременный прием двух и более ЛП с ПУД, прием БАБ (таблицы 3.5 и 3.6).

Таблица 3.5 – Клинико-демографическая характеристика выживших и умерших пациентов, госпитализированных с МОБ в 2014-2018 гг.

Параметры	Умершие	Выжившие	Всего	р
n	20	305	325	-
Мужчин, % от n	35,0	27,9	28,3	0,493
Возраст, Me [Q1;Q3], лет	78,0 [75,0;86,0]	76,0 [68,0;82,0]	76,0 [68,0;82,0]	0,157
Клинические проявления				
Брадикардия < 60 уд. в мин, % от n	10,0	13,8	13,5	0,633
Брадикардия < 50 уд. в мин, % от n	25,0	26,2	26,2	0,904
Брадикардия < 40 уд. в мин, % от n	52,0	50,5	51,4	0,209
СА-блокада, % от n	50,0	27,9	29,2	0,035
Синдром Фредерика, % от n	20,0	7,9	8,6	0,061
Сердечная пауза > 3 с, % от n	0,0	6,2	5,9	0,250
Синкопе, приступы МЭС, % от n	25,0	36,7	36,0	0,290
АВ-блокада 1 степени, % от n	5,0	9,2	8,9	0,525
АВ-блокада 2 степени, % от n	5,0	9,5	9,2	0,500
АВ-блокада 3 степени, % от n	35,0	12,1	13,6	0,004
Состояние ФФП				
Известен уровень креатинина на момент госпитализации, n ₁ (% от n)	17 (85,0)	292 (95,7)	309 (95,1)	0,032
СКФ < 60 мл/мин*1,73 м ² , % от n ₁	85,0	72,6	73,2	0,220
СКФ < 45 мл/мин*1,73 м ² , % от n ₁	80,0	52,5	54,2	0,017
СКФ < 30 мл/мин*1,73 м ² , % от n ₁	52,0	27,5	29,9	<0,001
СКФ < 15 мл/мин*1,73 м ² , % от n ₁	30,0	8,9	10,2	0,002
Особенности оказания медицинской помощи и исход				
Госпитализация по СМП, % от n	95,0	93,4	93,2	0,784
Ведение в условиях анестезиолого-реанимационного отделения (АРО), % от n	95,0	38,7	42,2	<0,001
Временная ЭКС, % от n	20,0	6,9	7,7	0,033
Постоянная ЭКС, % от n	0,0	6,6	6,2	0,237

Таблица 3.6 – Сравнительная характеристика лекарственной терапии накануне госпитализации среди выживших и умерших пациентов

Параметры	Умершие	Выжившие	Всего	p
Группа препарата, вызвавшего передозировку известна, n	20	298	318	-
ЛП с ПУД, которые пациент получал накануне госпитализации				
БАБ, % от n	80,0	63,8	64,8	0,141
ААП с ПУД, % от n	30,0	40,3	39,6	0,363
Сердечные гликозиды, % от n	30,0	22,5	23,0	0,439
Агонисты II-имидазолиновых рецепторов, % от n	10,0	13,8	13,5	0,634
Недигидропиридиновые БКК, % от n	0,0	8,1	7,6	0,187
Количество ЛП с ПУД, которые пациент получал накануне госпитализации				
≥2 пульсурежающих ЛП, % от n	50,0	51,3	51,3	0,907
≥3 пульсурежающих ЛП, % от n	15,0	19,5	19,2	0,624
≥4 пульсурежающих ЛП, % от n	5,0	6,7	6,6	0,766
Нарушения режима приема ЛП				
Известны дозы ПУД, n ₁ (% от n)	12 (60,0)	215 (72,1)	227 (71,4)	0,230
Превышение рекомендуемой дозы, % от n ₁	8,3	10,7	10,6	0,735

И, наконец, прежде чем переходить к обсуждению результатов данного раздела, следует подчеркнуть, что никаких организационных преобразований медицинского учреждения, которые могли бы повлиять на динамику анализируемых показателей в 2014-2018 гг., не проводилось. Кроме того, набор материала исследования был завершён до начала пандемии SARS-CoV-2 (COVID-19).

Таким образом, полученные результаты продемонстрировали, прежде всего, высокую медико-социальную значимость МОБ: рост за анализируемый 5-летний период абсолютного числа госпитализаций в РСЦ по поводу МОБ, увеличение доли МОБ в структуре госпитализаций (столь выраженную динамику, на наш взгляд, нельзя объяснить никакими изменениями в организации медицинской помощи в этот период), тяжесть данной категории пациентов и высокий уровень госпитальной летальности. Полагаем, что распространенность МОБ может быть

еще выше, а прогноз – еще более неблагоприятным, т.к. в регистр не включались смертельные случаи на догоспитальном этапе, в т.ч. до обращения за медицинской помощью. При этом посмертная верификация связи летального исхода с нарушением режима медикаментозной терапии в условиях рутинной клинической практики представляется затруднительной. Скорее всего, такие летальные случаи регистрируются под «маской» других, чаще хронических, заболеваний [53,65].

Основную долю пациентов, госпитализированных по поводу МОБ, составили лица пожилого и старческого возраста. С одной стороны, это соответствует возрастной структуре сердечно-сосудистой заболеваемости [7,54], т.к. именно болезни системы кровообращения являются основными показаниями для ЛП с ПУД. С другой стороны, такие пациенты имеют высокий риск МОБ из-за изменения фармакокинетики препаратов, мультиморбидности, полипрагмазии и связанных с ней лекарственных взаимодействий. Также фактором риска нарушений режима приема ЛП является ухудшение когнитивных функций в этом возрасте. Более подробный анализ МОБ среди лиц пожилого и старческого возраста будет проведен в главе 6.

Кроме того, актуально привлечение внимания медицинского сообщества к проблеме МОБ из-за включения комбинации БАБ с недигидропиридиновым АКК в КР European Society of Cardiology (ESC) по диагностике и ведению хронических коронарных синдромов (2019 г.) [86] без указания четких критериев контроля безопасности этой комбинации и необходимости ее ограничения у лиц пожилого и старческого возраста.

КР МЗ РФ «Стабильная ИБС» (2020) дают, по мнению автора, более обоснованно осторожную интерпретацию возможности сочетания БАБ с АКК: при стабильной стенокардии I-II функционального класса (ФК) и ЧСС >60 уд. в мин. рекомендуется назначить в качестве препарата первой линии бета-адреноблокатор или недигидропиридиновые блокаторы «медленных» кальциевых каналов (верапамил или дилтиазем) для снижения ЧСС до значений 55-60 уд. в мин (ЕОК I A (УУР C, УДД 5)). При стабильной стенокардии III-IV ФК

рекомендуется сразу назначить комбинацию бета-адреноблокатора с дигидропиридиновыми блокаторами «медленных» кальциевых каналов для достижения ФК I (ЕОК I C (УУР C, УДД 5)).

Передозировка ЛП как причина МОБ была вполне ожидаема. Превышение рекомендованной разовой и/или суточной дозы наблюдалось, чаще всего, при попытке пациента самостоятельно справиться с ухудшением заболевания или острой ситуацией (гипертонический криз, приступ стенокардии, пароксизм ФП). При этом пациенты увеличивали дозу препарата по причине недостижения ожидаемого ими эффекта, не принимая во внимание ПУД терапии как важный критерий безопасности, требующий контроля наравне с уровнем АД и клиническими проявлениями.

Определенную роль, возможно, сыграло снижение, в т.ч. временное, ФФП и, следовательно, кумуляция ЛП в организме. Об этом косвенно свидетельствует высокая частота сниженной СКФ в изучаемой когорте пациентов. Более детально значение ФФП в развитии и профилактике МОБ будет проанализировано в главе 5. Нельзя исключить влияние и других причин (мультиморбидность, лекарственные взаимодействия), которые могли привести к изменению фармакокинетики ЛП.

Следует еще раз обратить внимание, что доля назначения моксонидина у пациентов с МОБ за период 2014-2018 гг. существенно возросла. При этом, одни пациенты использовали моксонидин как плановую терапию, другие – для купирования гипертонического криза, третьи – в сочетании. КР МЗ РФ «АГ у взрослых» (2020) говорят о том, что моксонидин для лечения АГ рекомендуется пациентам с метаболическим синдромом или ожирением в комбинации с ИАПФ, БРА, БКК и диуретиками при недостаточной эффективности классических комбинаций (ЕОК/ЕОАГ нет (УУР В, УДД 3)) [67]. Рекомендации ESC/ESH «Guidelines for the management of arterial hypertension» (2018) вовсе не советуют применять моксонидин в условиях гипертрофии левого желудочка и сердечной недостаточности [84].

Среди выживших пациентов у 56,4% после выписки была продолжена терапия с использованием ЛП с потенциальным ПУД, что подчеркивает важность данных групп препаратов в современной кардиологической практике, т.к. они улучшают прогноз (в первую очередь, БАБ), являются эффективной патогенетической (противоишемической, антигипертензивной, антиаритмической) терапией. В результате, в 6,2% всех случаев МОБ (соответственно, среди выживших – в 6,6 %) после/на момент выписки из стационара потребовалась имплантация постоянного ЭКС. Вероятно, своевременное выявление показаний к постоянной ЭКС позволило бы избежать МОБ и, при необходимости, безопасно продолжить терапию ЛП с ПУД, так как согласно КР МЗ РФ «Брадиаритмии и нарушения проводимости» (2020) показанием к постоянной ЭКС для увеличения ЧСС и улучшения симптоматики является симптомная синусовая брадикардия у пациентов, получающих медикаментозную терапию, которая клинически необходима (ЕОК нет (УУР С, УДД 5))[5].

Достаточно неожиданной для исследователей оказалась высокая частота (89,0%) клинических проявлений передозировки ЛП с ПУД *без нарушения терапевтической дозы* (в т.ч. с учетом СКФ), что потребовало более детального анализа причин и клинических особенностей таких случаев. Результаты данного анализа будут изложены в главе 4.

В заключение необходимо отметить, что анализ проводился для госпитализированных случаев МОБ, т.е. тех случаев, когда состояние пациентов позволяло обратиться за медицинской помощью и дожить до момента ее оказания. Нельзя исключить, что при учете случаев МОБ, закончившихся летально до оказания медицинской помощи, общее количество случаев МОБ может существенно увеличиться, а клиническая характеристика данной когорты в целом будет более тяжелой.

Полагаем, что *рутинная* посмертная верификация передозировки ЛП как причины летального исхода в условиях современного здравоохранения представляется весьма затруднительной [30]; вероятно, что в таких случаях в

качестве причины смерти регистрируется какое-либо имевшееся ранее у больного заболевание [53,72].

Таким образом, продемонстрирована высокая актуальность МОБ в современной клинической практике, обусловленная следующим:

- доля МОБ среди всех причин госпитализации в РСЦ за 2014-2018 гг. возросла в 6,3 раза ($p < 0,0001$) при отсутствии каких-либо субъективных причин для такой динамики (таких как реорганизация коечного фонда, изменение численности и состава обслуживаемого населения и т.д.);

- тяжестью клинического состояния пациентов и ресурсозатратностью лечения данной категории пациентов: в 51,4% случаев зарегистрирована брадикардия менее 40 уд. в мин, в 36,0% – синкопальные состояния, в 13,6% – АВ-блокада 3 степени, 93,5% пациентов госпитализированы по скорой медицинской помощи (СМП), 42,2%, сразу поступили в анестезиолого-реанимационное отделение (АРО) в 7,7% случаев требовалась временная ЭКС;

- неблагоприятным прогнозом: средняя летальность – 7,5%;

- утяжелением клинического профиля за анализируемый период: в 2017 г. по сравнению с 2014 гг. увеличилось доля АВ-блокад 3 степени в 3,6 раза, $p = 0,044$; доля госпитализаций по СМП – на 9,4%, $p < 0,001$ (в 2018 г. – на 14,6%, $p < 0,001$).

Клинико-демографическими особенностями случаев с МОБ, потребовавших госпитализации, являются: преобладание пациентов пожилого и старческого возрастов (пациентов 60 лет и старше – 86,8%), женского пола (73,9%), тяжесть клинических проявлений (АВ-блокады 1-3 степени – 31,7%, синкопе – 36,0%, синдром Фредерика – 8,6%, сердечные паузы более 3 с – 5,9%), высокая доля пациентов с СКФ менее $60 \text{ мл/мин} \cdot 1,73 \text{ м}^2$ (77,7%) и менее $30 \text{ мл/мин} \cdot 1,73 \text{ м}^2$ (31,7%) и при этом высокая потребность в продолжении медикаментозной терапии ЛП с ПУД (56,4%).

Среди клинико-демографических факторов предикторами неблагоприятного прогноза у пациентов с МОБ являются: СА-блокада (у впоследствии умерших регистрировалась на 79,2% чаще, $p=0,035$), АВ-блокада 3 степени (в 2,9 раза чаще, $p=0,004$), нарушенная ФФП (СКФ <45 мл/мин $1,73$ м 2 – на 52,4% чаще, $p=0,017$; СКФ <30 мл/мин* $1,73$ м 2 – на 89,1% чаще, $p<0,001$; СКФ <15 мл/мин* $1,73$ м 2 – 3,4 раза чаще, $p=0,002$), потребность в госпитализации в АРО (в 2,5 раза чаще, $<0,001$) и временной ЭКС (в 2,9 раза чаще, $p=0,033$).*

ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СЛУЧАЕВ АБСОЛЮТНОЙ И ОТНОСИТЕЛЬНОЙ ПЕРЕДОЗИРОВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ, ПРИВЕДШИХ К РАЗВИТИЮ МЕДИКАМЕНТОЗНО-ОБУСЛОВЛЕННОЙ БРАДИКАРДИИ

Данная глава отражает результаты анализа 227 случаев МОБ (69,8% от всех включенных случаев МОБ), в которых была *точно известна доза принятого(-ых) ЛП с ПУД* и которые, соответственно, можно было отнести к абсолютной или относительной передозировке.

Превышение рекомендуемой в инструкции к ЛП разовой и/или суточной дозы ЛП с ПУД (*абсолютная передозировка*) выявлено лишь в 24 из 227 случаев (10,6%). В остальных случаях нарушения инструкции по применению ЛП не было, но при этом наблюдалось угнетение активности проводящей системы сердца и соответствующая клиническая картина, характерные для их передозировки ЛП. Далее эти случаи описываются как *«относительная» передозировка* (n=203, 89,4%).

За период 2014-2018 гг., наблюдалась тенденция к увеличению доли относительных передозировок как причины МОБ, потребовавшей госпитализации, достигая 90,5% в 2018 г. (таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Доля случаев абсолютной и относительной передозировки в структуре МОБ в 2014-2018 гг.

Параметр	2014 г.	2017 г.	2018 г.	Всего	P1-2	P1-3	P2-3
n	21	79	127	227	-	-	-
Доля случаев абсолютной передозировки, %	14,3	12,7	9,5	10,6	0,843	0,496	0,5
Доля случаев относительной передозировки, %	85,7	87,3	90,5	89,4	0,844	0,496	0,468

Сравнительный анализ клинико-демографической характеристики случаев абсолютной и относительной передозировки не выявил существенных различий (таблица 4.2). Исключением стала бóльшая частота брадикардии с ЧСС <40 уд. в мин и показаний к ведению в условиях АРО при абсолютных передозировках. Также обращает на себя внимание тот факт, что при относительной передозировке *госпитальная* летальность составила 5,4%, тогда как при абсолютной – 4,2% ($p=0,796$). Объяснить эту *тенденцию*, с одной стороны, можно погрешностью в условиях небольшой статистической мощности исследования, а с другой стороны, возможностью развития летальных исходов в наиболее тяжелых случаях еще на догоспитальном этапе (соответственно, эти случаи не вошли в анализ).

Далее был проведен анализ принимаемых накануне госпитализации ЛП с ПУД. Установлено, что более, чем 2/3 пациентов принимало БАБ независимо от вида передозировки ($p=0,844$, таблица 4.3). Можно ли группу БАБ считать основным «виновником» роста случаев МОБ? Вероятно, проблема не столько в БАБ, сколько в назначении «сверху» БАБ других групп ЛП, у которых ПУД может не быть столь явным, но в комбинации дает эффект суммирования или потенцирования, особенно у лиц пожилого и старческого возраста, пациентов с нарушенной ФФП. Так, было зарегистрировано, что более половины пациентов, госпитализированных с МОБ, принимали как минимум 2 ЛП с ПУД, 23,8% – как минимум три ЛП и 9,3% – как минимум четыре подобных ЛП (таблица 4.3). Эта закономерность особенно настораживает с учетом того, что анализируемая выборка, как было указано выше, представлена, в основном, пациентами старших возрастных групп, у которых данные ЛП должны назначаться с высокой степенью осторожности. Важно, что комбинированная терапия ЛП с ПУД наблюдалась не только в случаях относительных передозировок (более 2-х ЛП – 54,1%, более 3-х ЛП – 19,2%, более 4-х ЛП – 6,9%), но и в случаях абсолютных передозировок (более 2-х ЛП – 79,2%, $p=0,038$; более 3-х ЛП – 62,5%, $p<0,001$; более 4-х ЛП – 29,2%, $p<0,001$), отягощая и без того опасную ситуацию с абсолютными передозировками.

Таблица 4.2 – Клинико-демографическая характеристика пациентов изучаемых групп с абсолютной и относительной передозировкой ЛП с ПУД

Параметры	Абсолютная передозировка	Относительная передозировка	Всего	р
n (% от всех случаев передозировки с известной дозой ЛП)	24 (10,6)	203 (89,4)	227 (100)	-
Мужчин, % от n	12,5	24,6	23,3	0,184
Возраст, лет, Me [Q1; Q3]	77,0 [71,0; 81,5]	77,0 [68,0; 82,0]	77,0 [69,0; 82,0]	1,000
Клинические проявления				
Брадикардия <60 уд. в мин, % от n	91,7	93,1	93,0	0,795
Брадикардия <50 уд. в мин, % от n	79,2	79,3	79,3	0,987
Брадикардия <40 уд. в мин, % от n	75,0	49,8	52,4	0,019
СА-блокада, % от n	33,3	26,6	27,3	0,484
Синдром Фредерика, % от n	8,3	8,4	8,4	0,995
Сердечная пауза >3 с, % от n	12,5	5,9	6,6	0,219
Синкопе, приступы МЭС, % от n	45,8	34,0	35,2	0,251
АВ-блокада 1 степени, % от n	8,3	8,4	8,4	0,995
АВ-блокада 2 степени, % от n	4,2	9,4	8,8	0,396
АВ-блокада 3 степени, % от n	12,5	14,8	14,5	0,765
Особенности оказания медицинской помощи и исход				
Госпитализация по СМП, % от n	95,8	94,1	94,3	0,346
Ведение в условиях АРО, % от n	66,7	39,9	42,7	0,012
Временная ЭКС, % от n	16,7	9,4	10,1	0,262
Постоянная ЭКС, % от n	0	9,4	8,4	0,117
Летальный исход, % от n	4,2	5,4	5,3	0,796
Назначены ЛП с ПУД на момент выписки, % от n	54,5	53,2	53,3	0,762

Продолжение таблицы 4.2

Состояние ФФП				
Известен уровень креатинина на момент госпитализации, n_1 (% от n)	24 (100,0)	196 (96,6)	220 (96,9)	<i>0,356</i>
СКФ <60 мл/мин*1,73 м ² , % от n_1	79,2	79,1	79,1	<i>0,992</i>
СКФ <45 мл/мин*1,73 м ² , % от n_1	66,7	55,6	56,8	<i>0,302</i>
СКФ <30 мл/мин*1,73 м ² , % от n_1	25,0	32,7	31,8	<i>0,447</i>
СКФ <15 мл/мин*1,73 м ² , % от n_1	12,5	10,7	10,9	<i>0,791</i>
Известен уровень креатинина на момент госпитализации и на момент выписки, n_2 (% от n)	10 (41,7)	64 (31,5)	74 (32,6)	<i>0,316</i>
Улучшение показателей креатинина на момент выписки, % от n_2	90,0	76,6	78,4	<i>0,337</i>
в т.ч. улучшение показателей креатинина более чем на 5% от исходного уровня, % от n_2	90,0	67,2	70,3	<i>0,142</i>
а т.ч. улучшение показателей креатинина более чем на 10% от исходного уровня, % от n_2	60,0	60,9	60,8	<i>0,955</i>

Таблица 4.3 – Сравнительный анализ пульсурежающей терапии накануне госпитализации в изучаемых группах с абсолютной и относительной передозировкой ЛП с ПУД

Параметры	Абсолютная передозировка	Относительная передозировка	Всего	р
n	24	203	227	-
ЛП с ПУД, которые пациент получал накануне госпитализации				
БАБ, % от n	62,5	64,5	64,3	0,844
ААП с ПУД, % от n	45,8	40,4	41,0	0,608
Сердечные гликозиды, % от n	20,8	25,6	25,1	0,609
Агонисты П- имидазолиновых рецепторов, % от n	20,8	11,3	12,3	0,181
Недигидропиридиновые БКК, % от n	8,3	7,9	7,9	0,938
Количество ЛП с ПУД, которые пациент получал накануне госпитализации				
≥2 пульсурежающих ЛП, % от n	79,2	54,1	56,5	0,038
≥3 пульсурежающих ЛП, % от n	62,5	19,2	23,8	<0,001
≥4 пульсурежающих ЛП, % от n	29,2	6,9	9,3	<0,001

Итак, полученные результаты продемонстрировали, что не так принципиально для клинической картины МОБ и тяжести состояния пациента, каким образом получено медикаментозное подавление проводящей системы сердца – превышением дозы одного ЛП или сочетанием нескольких ЛП с ПУД в терапевтических дозах. В качестве иллюстрации приводим два клинических случая.

Клинический случай 1. Абсолютная передозировка

Пациентка Ю., 1938 года рождения (69 лет на момент поступления) поступила в ОККД в июне 2017 г. по экстренным показаниям (по СМП).

Предъявляла жалобы на сжимающие, ноющие боли за грудиной продолжительностью менее 10 минут, перебои в работе сердца, умеренную одышку при ходьбе, слабость, головокружение.

Анамнез заболевания: с 65 лет отмечает повышение АД (максимальные цифры 250/180 мм рт. ст.), боли за грудиной. Длительное время страдает сахарным диабетом 2 типа, хроническим поверхностным гастритом.

Лечилась амбулаторно с положительным эффектом. Принимала **моксонидин**, каптоприл, аторвастатин (аторис[®]), ацетилсалициловую кислоту (кардиомагнил[®]), глибенкламид (манинил[®]), инсулин базал, инсулин короткого действия.

Со слов пациентки, около двух месяцев назад перестало контролироваться АД, narосли слабость, утомляемость, в связи с чем, сама стала увеличивать дозу принимаемых лекарственных средств. За 2 недели до поступления общее состояние еще более ухудшилось, появились перебои в работе сердца. С целью контроля АД стала увеличивать дозу моксонидина, доведя ее до **12 (!) таблеток** (0,4 мг в таб.) в сутки (**максимальная разовая доза моксонидина – 0,4 мг, максимальная суточная – 0,6 мг в два приема**).

Резкое ухудшение 9.06.2017 в 5:00 утра, когда проснулась от головной боли, отметила выраженное головокружение. Связав данное состояние с повышением АД, приняла 0,4 мг моксонидина, спустя несколько минут еще 3 таблетки моксонидина и 1 таблетку каптоприла. Возникла резкая слабость, потемнение в глазах. **Как выяснилось позднее, пациентка пульс не контролировала и не знала о необходимости его контроля при приеме данных ЛП.** Прием других пульсурежающих препаратов отрицает.

Анамнез жизни: не курит, алкоголем не злоупотребляет. Наследственность не отягощена.

В приемном покое состояние тяжелое, положение вынужденное. Рост 157 см, вес 57 кг. Кожные покровы влажные, обычной окраски. Отеков нет. Дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД 16 в мин. Ритм сердца правильный, ЧСС 35 уд. в мин, АД 80/44 мм рт. ст. (затем на фоне введения допамина удалось повысить до

110/60 мм рт. ст.). Живот мягкий, безболезненный. На ЭКГ синусовая брадикардия с ЧСС 35 в минуту. Госпитализирована в АРО.

Предварительный диагноз: *ИБС: СССУ. Приступы МЭС.*

Глюкоза крови в динамике: 11,04, 14,29, 10,15 ммоль/л. Креатинин сыворотки крови 117 мкмоль/л, в остальном, в общем и биохимическом анализах крови без патологии.

В общем анализе мочи: глюкоза, лейкоциты 0-1-2 в поле зрения.

УЗИ сердца: нарушение диастолической функции левого желудочка. Недостаточность митрального клапана, регургитация 2 степени. Атеросклероз аорты.

Моксонидин отменен, проводилась инфузионная терапия, коррекция лечения основного заболевания. Проводимое лечение: амлодипин+лизиноприл (экватор[®]), ацетилсалициловая кислота (ацекардол[®]), подкожно – инсулин базал, инсулин короткого действия. Состояние с положительной динамикой. ЧСС 70 уд. в мин, АД 130/85 мм рт. ст.

Клинический диагноз при выписке:

Основное заболевание: Гипертоническая болезнь III стадии, 3 степени, сердечно-сосудистый риск очень высокий. Кризовое течение. Передозировка моксонидином: синусовая брадикардия.

Сопутствующие заболевания: ИБС: стенокардия напряжения 2 ФК. ХСН IIА стадии, ФК 2. Сахарный диабет 2 типа. ХБП СЗБ стадии.

Подобранная в стационаре терапия была продолжена. Проведена разъяснительная работа о принципах безопасной медикаментозной терапии артериальной гипертензии, ИБС и возможной схеме самостоятельного лечения чрезмерного повышения АД, а также критериях, требующих обращения за медицинской помощью.

Особенностью нашего случая является не только низкая информированность пациентки о принципах безопасного применения ЛП и столь выраженное превышение суточной и разовой дозы моксонидина, но и то, что

пациентка выжила, несмотря на столь выраженную передозировку и серьезную коморбидность (сахарный диабет 2 типа, ХБП СЗБ стадии) и полипрагмазию.

При анализе доступной нам литературы не было найдено отдельных клинических случаев описания абсолютной передозировки моксонидина. Но, показательным оказалось исследование J.N. Sohn et. al. (2003), которое отражает опасность приема препарата при ХСН. Пациенты с установленным диагнозом ХСН II-IV ФК были разделены на две группы, первая из которых принимала моксонидин, вторая – плацебо. Группы должны были титровать дозу ЛП, увеличивая ее на 0,5 мг еженедельно. Смертность оказалась в два раза выше в группе пациентов, принимающих моксонидин. Исследование было своевременно остановлено [97].

Клинический случай 2. Относительная передозировка

Пациентка Б., 1949 года рождения (68 лет на момент поступления) поступила в ОККД в июле 2018 г. экстренно (по СМП) с предварительным диагнозом: *ИБС: персистирующая форма фибрилляции предсердий с эпизодами асистолии на фоне передозировки пульсурежающих препаратов.*

Предъявляла жалобы на давящие боли при физической нагрузке за грудиной продолжительностью менее 1 минуты, частые перебои в работе сердца, умеренную одышку, слабость, головокружение, головные боли, *эпизоды потери сознания*, нарушение речи.

Анамнез заболевания: около 20 лет страдает гипертонической болезнью (максимальные цифры АД – 200/100 мм рт. ст.). С 2013 г. рецидивирующие пароксизмы фибрилляции предсердий. В 2016 г. выполнена коронароангиография при решении вопроса о проведении радиочастотной абляции (РЧА). В 2016 г. ОНМК с правосторонним гемипарезом и моторной афазией. Обследовалась в 2017 г. дважды в ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России»: РЧА не показана в связи с диагностированным тромбом в ушке ЛП. Регулярно принимает **бисопролол** 5 мг в сут., **соталол** (сотагексал®) 240 мг в

сут., **лаппаконитина гидробромид** (аллапинин[®]) 2 табл. в сут., **физиотенз** (моксонидин[®]) в неизвестной дозе.

Настоящее ухудшение 20.07.2018 г. в 2:40, когда появилось головокружение, почувствовала перебои в работе сердца. Приняла 3 таблетки сотагексала (240 мг; максимальная суточная доза – 480 мг), после чего несколько эпизодов потери сознания.

В приемном покое состояние средней тяжести, сознание ясное. Рост 164 см, вес 87 кг. Кожные покровы влажные, обычной окраски. Пастозность голеней. Дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД 16 в мин. Ритм сердца неправильный, тоны сердца ослаблены, систолический шум на верхушке, ЧСС очень вариабельна: от 60 до 150 в мин., АД 134/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный.

На ЭКГ: остановка СА-узла, синусовая аритмия.

Анамнез жизни: не курит, алкоголем не злоупотребляет. Наследственность не отягощена. Двое родов.

В общем анализе крови и биохимическом анализе крови без патологии (креатинин 68 мкмоль/л).

Глюкоза крови – 5,5 ммоль/л.

В общем анализе мочи: лейкоциты 15-20 в поле зрения, эритроциты 2-3 в поле зрения, мочевиная кислота, оксалаты, слизь ++, бактерии +. Анализ мочи по Нечипоренко: лейкоциты 64,0 в 1 мл, эритроциты 30,0 в 1 мл.

МНО (пациентка принимала варфарин) - 2,39; 3,0; 2,53.

ЭКГ после отмены препаратов: фибрилляция предсердий, тахисистолическая форма; 21.07.2018 - восстановление синусового ритма, 23.07.2018 - фибрилляция предсердий. Нормальное положение ЭОС. ГЛЖ. Субэндокардиальные изменения в миокарде переднее-боковой стенки.

УЗИ сердца: дилатация полости ЛП. Гипертрофия миокарда ЛЖ. Недостаточность МК. Легочная гипертензия. Атеросклероз аорты.

ХМ ЭКГ (24.07.2018): на фоне трепетания предсердий с ЧСС от 117 до 170 уд. в мин, зарегистрированы 27 одиночных полиморфных ЖЭС (желудочковая

экстрасистолия), 38 парных ЖЭС, 8 групповых ЖЭС, от 4 до 8 пробежки ЖТ (желудочковая тахикардия) с ЧСС до 180 уд. в мин. Отмечалась постоянная инверсия зубца Т со снижением сегмента ST на 0,5-1 мм.

Проводимое лечение: кандесартан, метопролол, варфарин, амлодипин, амиодарон (кордарон[®]). Дозы подобраны под контролем АД, ЧСС, ЭКГ.

На фоне терапии состояние улучшилось, АД 130/85 мм рт. ст.

Рекомендовано: кандесартан 16 мг 2 р/д, амлодипин 5 мг 2 р/д, кордарон 200 мг в сутки, метопролол (беталок ЗОК[®]) 50 мг утром, 25 мг вечером, варфарин 5 мг вечером, аторвастатин (аторис[®]) 10 мг вечер. Под контролем АД, ЧСС, ЭКГ в динамике. Проведена разъяснительная работа о принципах безопасной медикаментозной терапии ФП, АГ, ИБС и критериях, требующих обращения за медицинской помощью.

Таким образом, второй клинический случай демонстрирует, что даже не превышая максимальных доз, назначенных ЛП с ПУД, но принимая в комбинации сразу несколько таких ЛП, все же возможна передозировка. Среди факторов, способствующих развитию МОБ в данном случае, так же можно отметить: ОНМК, ХБП С2 стадии, регулярный одновременный прием четырех препаратов с ПУД.

Переходя к обсуждению результатов главы 4, следует отметить, что абсолютная передозировка ЛП, как причина МОБ, была вполне ожидаема при планировании исследования. В одних случаях превышение рекомендованной дозы наблюдалось при попытке пациента самостоятельно справиться с ухудшением заболевания или острой ситуацией (например, гипертоническим кризом, пароксизмом ФП). Пациенты увеличивали дозу препарата по причине недостижения ожидаемого ими эффекта, не принимая во внимание ПУД терапии.

В других случаях оптимальная ранее доза ЛП стала избыточной на фоне снижения ФФП, что, согласно инструкции по применению ЛП, требовало снижения дозы или отмены препарата, но не было учтено лечащим врачом. В результате, пациент либо длительно принимал избыточную дозу, либо принял ее

однократно в острой клинической ситуации. Нельзя исключить, что эти острые клинические ситуации (например, гипертонический криз) сами по себе привели к временному/обратимому ухудшению ФФП и, соответственно, изменению фармакокинетики ЛП. Так, в этой группе во время госпитализации в 6 из 10 случаев отмечено улучшение уровня креатинина более, чем на 10%, что может свидетельствовать об обратимости ухудшения ФФП и косвенно – об обратимости ее причин.

Достаточно неожиданной для исследователей оказалась высокая частота случаев клинических проявлений передозировки ЛП с ПУД без превышения терапевтической дозы (в т.ч., с учетом ФФП). При этом согласно принятой терминологии эти случаи нельзя отнести ни к «НЛР» (*«опасные для организма реакции, возникающие при приеме лекарственного средства в дозах, используемых у человека с целью профилактики, диагностики и(или) лечения заболеваний...»* [24]), ни к «токсическим эффектам» (действие препарата при абсолютной передозировке [24]).

В противовес абсолютной передозировке для описываемого феномена мы использовали термин «относительная» передозировка. Относительная передозировка имеет, с одной стороны, признаки НЛР (а именно: рекомендованные в инструкции дозы не превышены), а с другой – абсолютной передозировки (эффект похож на тот, что наблюдается при превышении дозы, т.е. его можно отнести к токсическим).

Согласно результатам исследования, основным (54,1%) предрасполагающим к относительной передозировке фактором является одновременный (плановый, экстренный, экстренный на фоне планового) прием нескольких ЛП, способных подавлять активность проводящей системы сердца. Такая многокомпонентная терапия может быть результатом врачебных назначений, самовольного решения пациента, а также сочетания этих факторов. С учетом сказанного кажется парадоксальной более высокая частота (79,2% против 54,1%, $p=0,038$) многокомпонентной терапии ЛП с ПУД в группе абсолютной передозировки (таблица 4.3). Объяснить ее можно тем, что в этих случаях

пациенты пытались справиться с острой клинической ситуацией, одновременно или последовательно сочетая две тактики: увеличение дозы ЛП и добавление других ЛП.

Вторым предрасполагающим к относительной передозировке фактором, на наш взгляд, следует считать развитие у пациента нарушений со стороны сердца, которые сами по себе могут способствовать развитию/усугублению брадиаритмии, т.е., на фоне которой оптимальные ранее дозы ЛП с ПУД становятся избыточными. Примером таких ситуаций могут быть СССУ и АВ-блокада [83].

В группе относительной передозировки тяжелые состояния, требующие постоянной ЭКС, зарегистрированы в 9,4% случаев. Своевременное выявление показаний к постоянной ЭКС позволило бы избежать МОБ и, при необходимости, безопасно продолжить терапию ЛП с ПУД [83].

Наконец, и в этой группе значимую роль сыграло ухудшение ФФП. Здесь необходимо уточнить, что не для всех ЛП в инструкции по применению четко указан метод определения ФФП, количественный уровень, требующий снижения дозы/отмены препарата, а также рекомендуемая в этих случаях доза (глава 5). В основном, это касается ЛП, введенных в клиническую практику достаточно давно. В таких случаях принятие решения о необходимости коррекции дозы основывается, прежде всего, на опыте врача и может отличаться у разных специалистов. При этом нарушения инструкции к ЛП формально не будет. Более того, *в клинической фармакологии признается тот факт, что даже при соблюдении рекомендуемой дозы ЛП (и даже в случае монотерапии) могут наблюдаться явления передозировки, т.к. указанные в инструкции дозы ориентированы на среднестатистического человека с весом 60 кг. Для лиц пожилого и старческого возраста с кахексией, измененной фармакокинетикой ЛП, эти дозы тем более могут быть избыточны* [24].

Следует также отметить, что все анализируемые нами случаи МОБ развились вследствие перорального приема ЛП с ПУД, тогда как W.H. Frishman et al. описывают угнетающее влияние на проводящую систему сердца БАБ,

используемых в офтальмологической практике [108]. Полагаем, что эту возможность также следует учитывать при подборе фармакотерапии.

Безусловно, полностью отказаться от назначения ЛП с ПУД в современной кардиологии невозможно. Даже в анализируемой когорте пациентов, перенесших относительно тяжелую, потребовавшую госпитализации МОБ, более чем в половине случаев на момент выписки эта терапия была продолжена, с необходимой коррекцией состава терапии и режима приема (табл. 4.3), поэтому, *основным принципом профилактики МОБ следует считать обеспечение обоснованности и безопасности назначения ЛП с ПУД.*

Для выполнения этого предложены следующие направления.

Во-первых, лечащие врачи должны четко информировать пациентов, желательно в виде понятных напечатанных алгоритмов, о поведении в случае ухудшения состояния или острой клинической ситуации, максимально разрешенных (разовой и суточной) дозах ЛП и опасности их превышения, значимых потенциальных нежелательных явлениях со стороны медикаментозной терапии и, в целом, об опасности самолечения, особенно в критической ситуации.

Во-вторых, кардиологи и терапевты должны знать перечень ЛП с потенциальным ПУД, в т.ч., тех ЛП, которые могут быть назначены другими специалистами (таблица 4.4), и оценивать с точки зрения риска развития МОБ всю проводимую терапию в комплексе.

В-третьих, необходимо постоянное динамическое наблюдение за пациентами, принимающими ЛП с ПУД, особенно в комбинации, с целью своевременного выявления показаний к снижению дозы или отмене препаратов (особое внимание должно уделяться контролю ФФП, оценке безопасности терапии при добавлении новых ЛП, своевременному выявлению заболеваний, для которых характерна склонность к брадиаритмиям, в т.ч. показаний к постоянной ЭКС).

Таблица 4.4 – Лекарственные препараты с потенциальным ПУД

Анти-гипертензивные	Анти-аритмические	Психоактивные	Другие
БАБ, в т.ч. в составе глазных капель [83] Клонидин [83] Резерпин [83] Метилдопа [83] Моксонидин* Рилмендин* Недигидропиридиновые БКК [83]	Аденозин [83] Амиодарон [83] Дронедарон [83] Флекаинид [83] Прокаинамид [83] Пропафенон [83] Хинидин [83] Соталол [83] Лаппаконитина гидробромид* Этацизин* Дизипирамид*	Донопезил [83] Препараты лития [83] Опиоидные анальгетики [83] Фенотиазины [83] Фенитоин [83] Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина [83] Трициклические антидепрессанты [83]	Сердечно сосудистые: Дигоксин [83] Ивабрадин [83] Тикагрелор [206]* Иные группы: Анестетики (в т.ч. пропофол) [83] Каннабис [83] Миорелаксанты [83]

Примечание: «*» - инструкция для применения лекарственного препарата

Таким образом, превышение рекомендуемой в инструкции к ЛП разовой и/или суточной дозы ЛП с ПУД («абсолютная передозировка») выявлено лишь в 10,6% анализируемых случаев. В остальных случаях нарушения инструкции по применению ЛП не было, но при этом наблюдалось угнетение активности проводящей системы сердца и соответствующая клиническая картина, характерные для их передозировки ЛП («относительная передозировка»).

Анализ клинико-демографической характеристики случаев абсолютной и относительной передозировки ЛП с ПУД не выявил существенных различий, за исключением бóльшей частоты брадикардии с ЧСС <40 уд. в мин и показаний к ведению в условиях АРО при абсолютных передозировках (на 50,6%, $p=0,019$ и 67,2%, $p=0,012$ соответственно). Прогноз, при этом, не различался ($p=0,796$).

*Основным (54,1%) предрасполагающим к относительной передозировке фактором является одновременный прием нескольких ЛП, способных подавлять активность проводящей системы сердца. Вторым по значимости фактором для относительной передозировки следует считать сниженную ФФП (< 60 мл/мин*1,73 м² – 79,1%).*

*Для абсолютной передозировки эти два фактора сохраняют или даже повышают свою актуальность (СКФ <60 мл/мин*1,73 м² – 79,1% p=0,992, прием ≥2-х ЛП с ПУД – 79,2%, p=0,038), но при этом накладывается действие еще и третьего, определяющего абсолютный характер передозировки, фактора – превышение рекомендуемой разовой/суточной дозы ЛП с ПУД.*

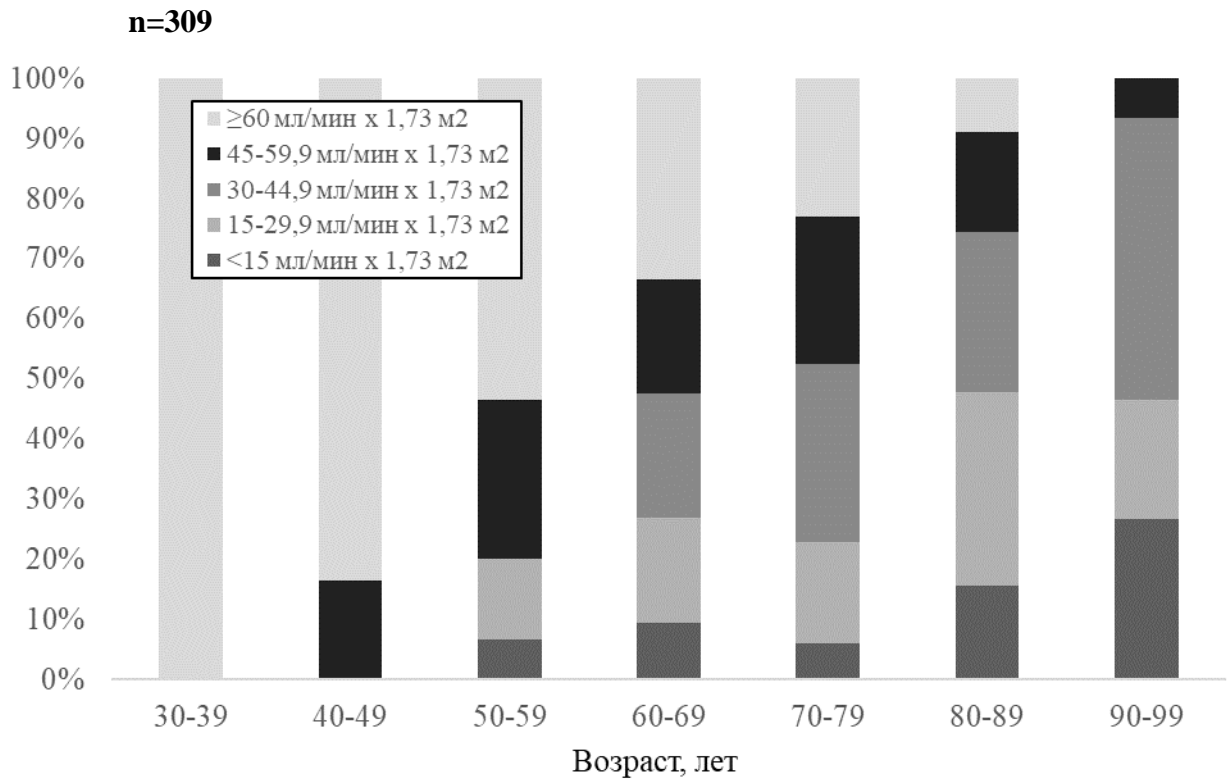
ГЛАВА 5. АНАЛИЗ НАРУШЕННОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК КАК ФАКТОРА БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

В данной главе в расчет принимаются пациенты, у которых на момент поступления известен креатинин ($n=309$), из них была выделена группа пациентов с известными ЛП, принимаемыми накануне госпитализации ($n=304$). На первом этапе анализа, согласно актуальным в настоящее время клиническим рекомендациям [74], для оценки ФФП была использована формула СКД-ЕРІ. Получено, что в 3-х из 4-х (77,7%) случаев госпитализации по поводу МОБ на момент поступления в стационар имело место снижение СКФ менее $60 \text{ мл/мин} \cdot 1,73 \text{ м}^2$, более чем в половине (57,0%) случаев – менее $45 \text{ мл/мин} \cdot 1,73 \text{ м}^2$, почти у каждого третьего пациента (31,7%) – менее $30 \text{ мл/мин} \cdot 1,73 \text{ м}^2$, у каждого десятого пациента (10,4%) – менее $15 \text{ мл/мин} \cdot 1,73 \text{ м}^2$ (таблица 3.3).

При этом, во время анализируемой госпитализации по поводу МОБ в динамике было зарегистрировано снижение уровня креатинина сыворотки крови на 5% и более в 70,3% случаев, на 10% и более – в 60,8% случаев.

С возрастом ФФП у пациентов с МОБ закономерно снижалась и, при этом, вплоть до 80-летнего рубежа увеличивалось число случаев МОБ (рисунок 5.1). В контексте этой закономерности интересен тот факт, что количество одновременно принимаемых ЛП с ПУД в старших возрастных группах не было статистически значимо выше ($p>0,05$). Частота назначения отдельных групп ЛП с ПУД также не различалась ($p>0,05$), за исключением сердечных гликозидов, которые пациенты ≥ 60 лет принимали перед госпитализацией в 5,8 раз чаще, чем более молодые (25,6% и 4,4% соответственно, $p=0,022$).

На втором этапе был проведен анализ Инструкций ЛП с ПУД на предмет наличия ограничений приема препарата при нарушенной ФФП. В анализ было включено 23 наиболее часто используемых в кардиологии ЛП с ПУД [83]. Оказалось, что 20 из 23 (87,0%) из них, согласно Инструкции, в большей или меньшей степени зависимы от состояния ФФП (рис. 5.2 А).



Возраст, лет	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-99
п	2	6	15	63	118	90	15
% от всей когорты	0,7%	1,9%	4,9%	20,4%	38,2%	29,1%	4,9%
СКФ, мл/мин x 1,73 м²							
Me	87,0	77,5	60,0	45,0	43,5	30,0	31,0
Q1	60,0	74,0	46,0	28,0	32,0	22,0	14,0
Q3	114,0	80,0	86,0	67,0	57,0	45,0	37,0

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, Me – медиана, Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль

Рисунок 5.1 – Количество пациентов и СКФ в возрастных группах пациентов, госпитализированных по поводу МОБ

При этом, для 11 ЛП (47,8%) указан факт нарушения функции почек как таковой, без указания конкретного уровня этого нарушения, а для 9 (39,2%) ограничения необходимы только тяжелом нарушении функции почек (уровень нарушения мог быть указан как количественно, так и качественно – «тяжелое нарушение» и т.п.).

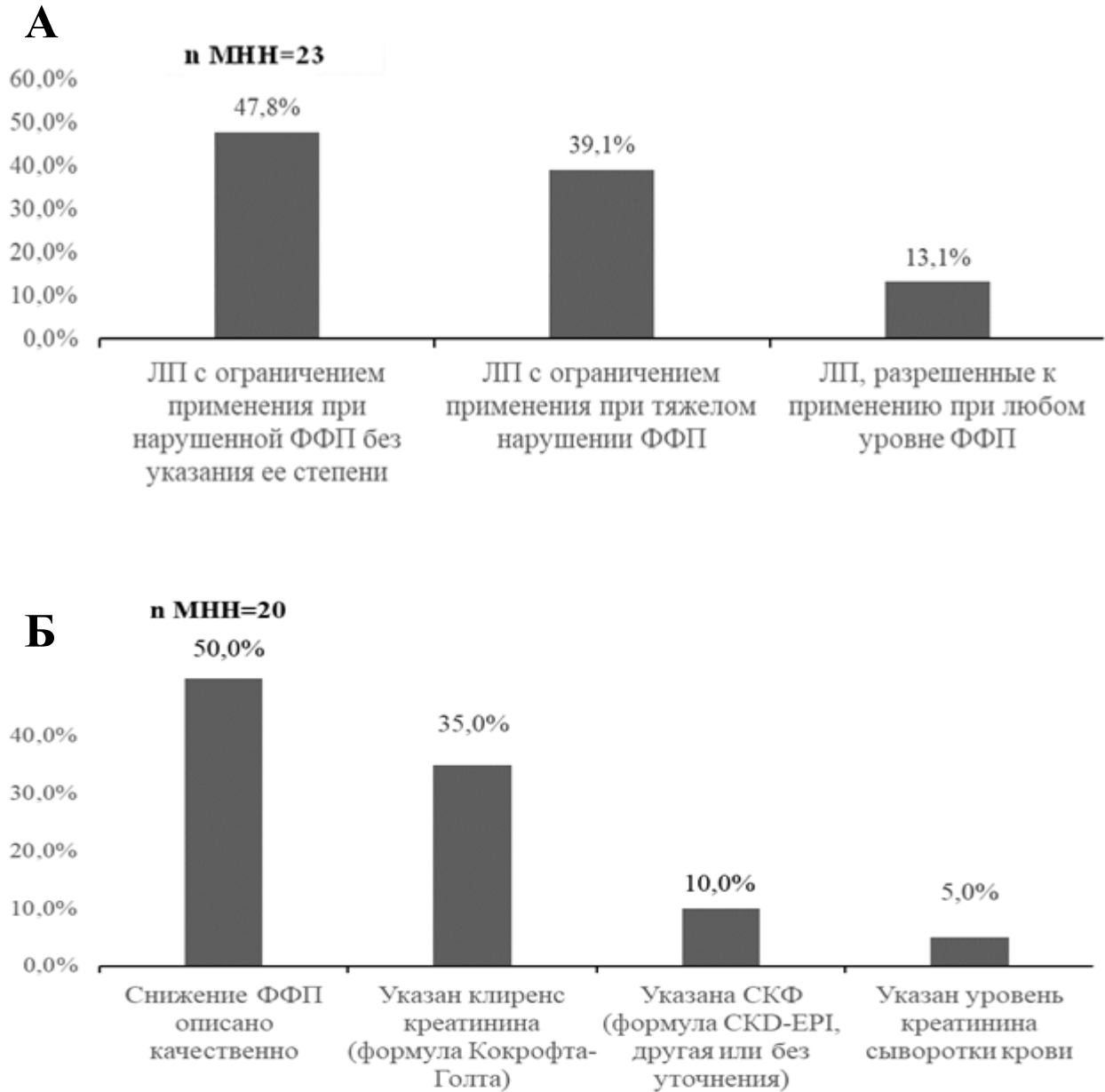


Рисунок 5.2 – Анализ Инструкций к ЛП с ПУД: А – наличие в Инструкции ограничений со стороны ФФП, Б – требуемый, согласно Инструкции, критерий оценки ФФП

Далее, для 20 ЛП, имеющих ограничения со стороны почек, были проанализированы требуемые, согласно инструкции к ЛП, критерии оценки ФФП. Получено, что для половины из них (50,0%) конкретный показатель и, тем более, его уровень не указаны, для 7 ЛП (35,0%) указан клиренс креатинина (формула Кокрофта-Голта), для двух (10,0%) – СКФ (без указания формулы) и еще для одного (5,0%) – креатинин сыворотки (рисунок 5.2 Б).

После получения данных результатов о разнородности рекомендуемых критериев оценки ФФП, возникли вопросы. Насколько, с клинической точки зрения, важно использовать для оценки безопасности ЛП именно критерий, указанный в Инструкции? Например, может ли неверный выбор формулы повлиять на тактику применения ЛП?

Для ответа на эти вопросы среди пациентов с МОБ, у которых был известен и креатинин, и точная масса тела (т.к. последняя входит в формулу Кокрофта-Голта), был выполнен расчет одновременно по формулам СКД-ЕПІ и Кокрофта-Голта и сопоставлены полученные результаты (n=206). Наглядно соотношение результатов этих формул в каждом клиническом случае отражено на рис. 5.3, а соотношение медианы этих результатов в разных весовых категориях – на рис. 5.4. Получается, что числовые значения результатов этих расчетных методов практически совпадают только в группе лиц с избыточной массой тела (индекс массы тела, ИМТ, – 25-29,9%), что составляет 37,9% от всей анализируемой когорты (рисунок 5.5).

В остальных случаях получены статистически значимые различия (за исключением лиц с ИМТ менее 18,5 кг/м² – малое количество наблюдений в этой группе не позволило оценить статистическую значимость). Важно отметить, что у лиц с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м², 43,7% от всей когорты, рисунок 5.5) более низкие показатели СКФ дает расчет по формуле СКД-ЕПІ. Причем, чем выше ИМТ, тем более выражено это различие: максимум различий в расчетах – 40% для ИМТ 40,0 и более кг/м² (рисунок 5.4)

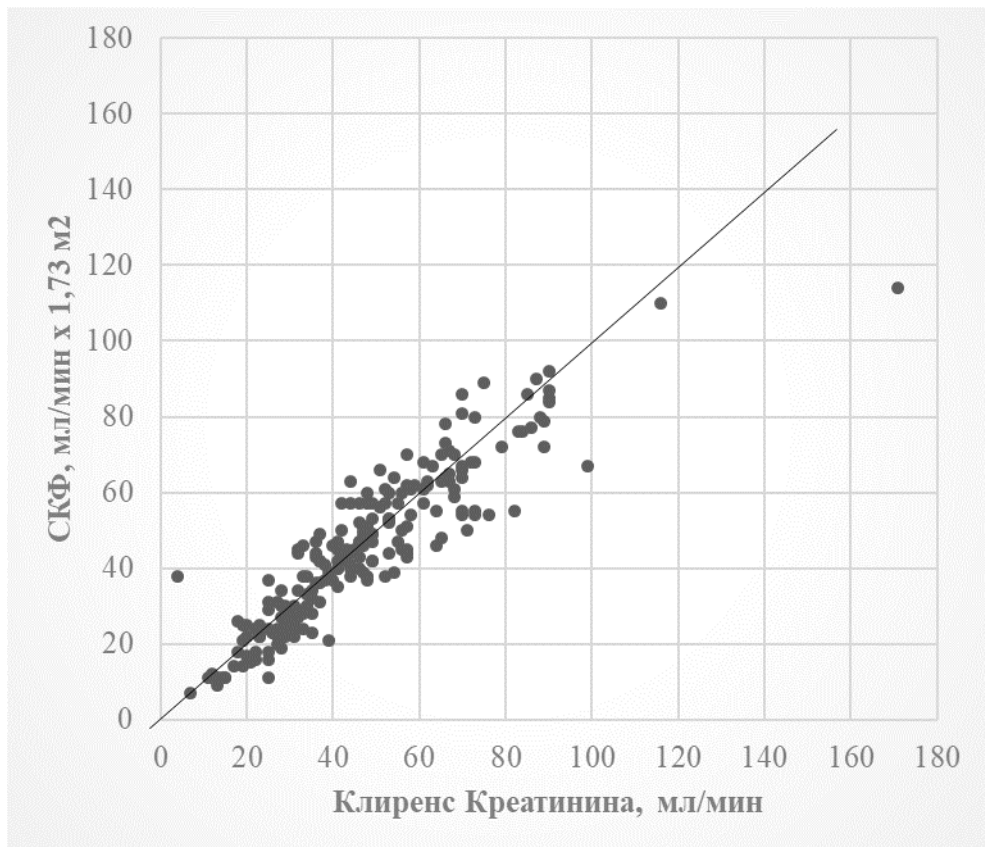


Рисунок 5.3 – Соотношение расчетных СКФ и КК в анализируемой когорте пациентов

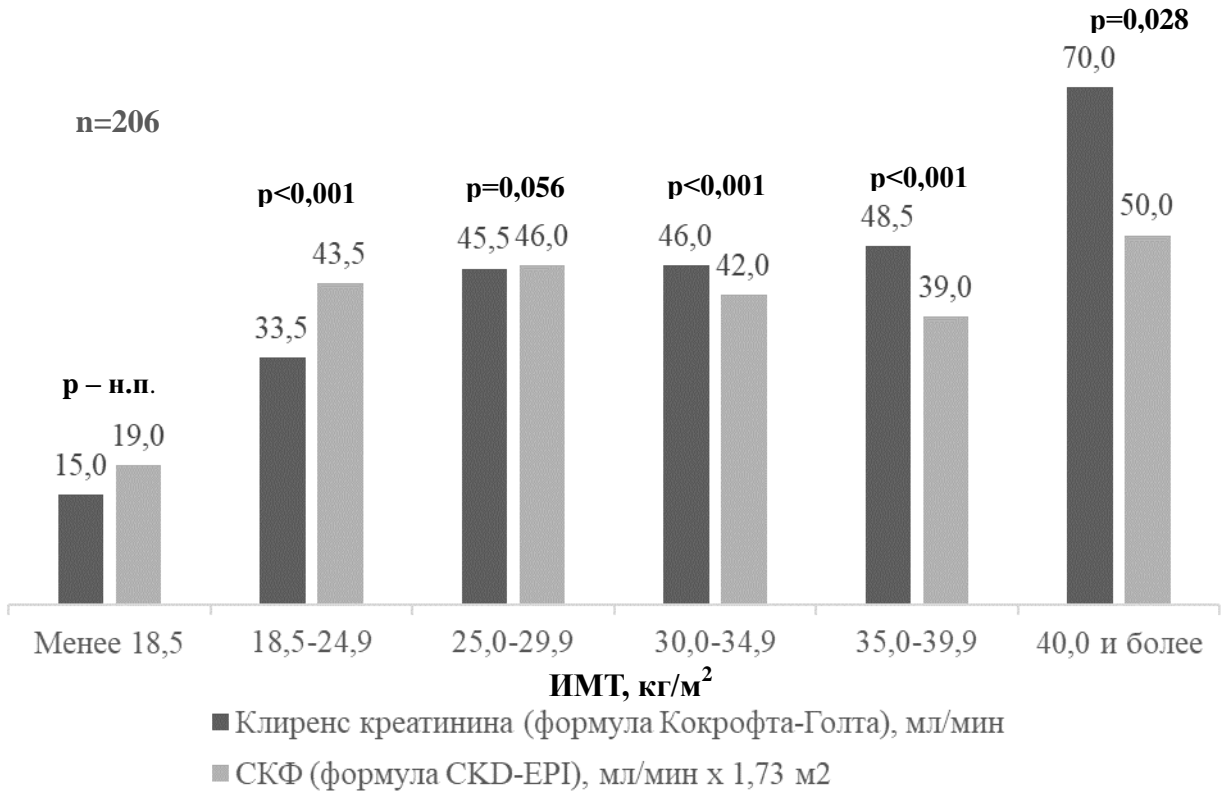


Рисунок 5.4 – Соотношение медиан расчетных значений КК и СКФ в группах пациентов разных весовых категорий

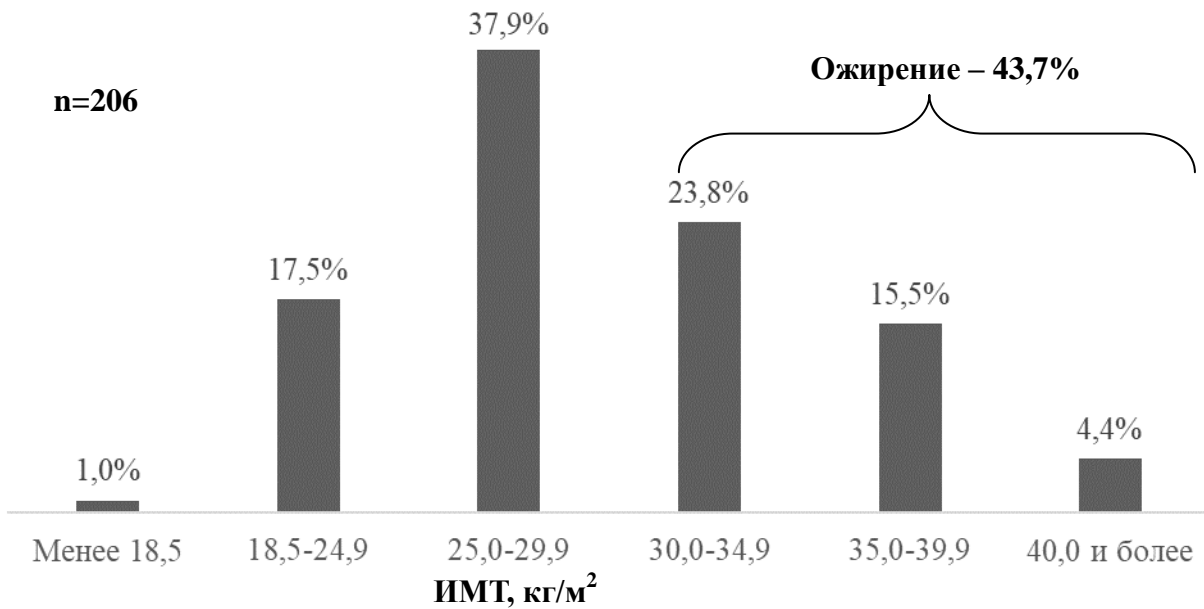


Рисунок 5.5 – Соотношение пациентов разных весовых категорий в анализируемой когорте

Так, у лиц с ожирением 3-ей степени ($\text{ИМТ} \geq 40 \text{ кг/м}^2$) различие медиан достигает 40,0%, $p=0,028$. У лиц с нормальной массой тела ($\text{ИМТ} 18,5\text{-}24,9 \text{ кг/м}^2$, 17,5% от всей когорты) числовые значения результатов этих двух расчетных методов также не совпадают – разница между медианами 29,9% ($p < 0,001$), но в этой ситуации более низкие показатели дает расчет по формуле Кокрофта-Голта.

Сравнительный анализ клинико-демографической характеристики и приема ЛП с ПУД перед развитием МОБ при делении пациентов с МОБ по уровню СКФ (≥ 60 , < 60 , ≥ 30 , < 30 , ≥ 15 , $< 15 \text{ мл/мин} \cdot 1,73 \text{ м}^2$) выявил определенные закономерности.

Среди пациентов первой группы (с СКФ $\geq 60 \text{ мл/мин} \cdot 1,73 \text{ м}^2$) более половины оказались мужчины (53,5%), в то время как во второй группе (с СКФ $< 60 \text{ мл/мин} \cdot 1,73 \text{ м}^2$) мужчин в 2,6 раза меньше (20,2%, $p < 0,001$). Брадикардия < 40 уд. в мин в доле соотношении встречалась чаще в группе пациентов с СКФ $< 60 \text{ мл/мин} \cdot 1,73 \text{ м}^2$ (40,9% против 55,5% соответственно, $p=0,031$). СА-блокада наблюдалась в 2 раза чаще во второй группе (16,9% против 32,8% соответственно, $p=0,010$). Синдром Фредерика во второй группе встречался практически в 4 раза чаще, чем в первой (2,8% против 10,9% соответственно, $p=0,037$). Синкопе, эквиваленты приступов МЭС в группе пациентов с СКФ $\geq 60 \text{ мл/мин} \cdot 1,73 \text{ м}^2$ проявлялись в 25,4% случаев, в группе пациентов с СКФ $< 60 \text{ мл/мин} \cdot 1,73 \text{ м}^2$ – в 38,7% ($p=0,040$). Практически в 2 раза отличалось восстановление ФФП: в первой группе – 42,9%, в то время как во второй – 79,5% ($p=0,028$). Госпитализация по СМП оказалась практически равна, составив 87,3% и 96,2% соответственно ($p=0,005$). Ведение в условиях АРО потребовалось в 2 раза чаще в группе пациентов с СКФ $< 60 \text{ мл/мин} \cdot 1,73 \text{ м}^2$ (21,1% против 49,6% соответственно, $p < 0,001$). Установка временной ЭКС требовалась чаще во второй группе пациентов (1,4% против 9,2%, $p=0,027$), в то время как установка постоянной ЭКС наоборот – 12,7% против 4,2% ($p=0,009$). Летальных исходов в первой группе не было зафиксировано, во второй же – 7,1% ($p=0,021$). В доле соотношении обоим группам пациентов на момент выписки были назначены ЛП с ПУД

приблизительно в равном соотношении (62,0% против 51,3%, $p < 0,001$, таблица 5.1).

Статистически значимых различий в применении групп препаратов с ПУД в обеих группах не выявлено, так же, как и в применении двух и более препаратов с ПУД (таблица 5.2).

У пациентов первой группы (с СКФ ≥ 30 мл/мин*1,73 м²) треть составили мужчины (34,4%), в то время как во второй группе (с СКФ < 30 мл/мин*1,73 м²) мужчин – 13,4% ($p < 0,001$). Брадикардия < 60 уд. в мин в долевого соотношении встречалась чаще в группе пациентов с СКФ ≥ 30 мл/мин*1,73 м² (17,5% против 4,1% соответственно, $p = 0,001$). Из них брадикардия < 40 уд. в мин была выявлена в 44,8% в первой группе пациентов против 68,0% во второй ($p < 0,001$). СА-блокада наблюдалась в 2 раза чаще во второй группе (21,7% против 45,4% соответственно, $p < 0,001$). Синдром Фредерика во второй группе встречался практически в 2,5 раза чаще, чем в первой (6,1% против 15,5% соответственно, $p = 0,008$).

Таблица 5.1 – Сравнительный анализ клинико-демографической характеристики пациентов с МОБ со СКФ ≥ 60 мл/мин*1,73 м² и < 60 мл/мин*1,73 м²

Параметры	СКФ ≥ 60 мл/мин* 1,73 м ²	СКФ < 60 мл/мин* 1,73 м ²	Всего	p
Больные с известным креатинином на момент поступления, n	71	238	309	-
Мужчин, % от n	53,5	20,2	27,9	<0,001
Возраст, лет, Me [Q1; Q3]	69,0 [60,0; 76,0]	78,0 [71,0; 83,0]	76,0 [68,0; 82,0]	0,280
Клинические проявления				
Брадикардия < 60 уд. в мин, % от n	16,9	12,2	13,3	0,304
Брадикардия < 50 уд. в мин, % от n	26,8	25,6	25,9	0,849
Брадикардия < 40 уд. в мин, % от n	40,9	55,5	52,1	0,031
СА-блокада, % от n	16,9	32,8	29,1	0,010
Синдром Фредерика, % от n	2,8	10,9	9,1	0,037
Сердечная пауза > 3 с, % от n	7,0	5,5	5,8	0,618
Синкопе, приступы МЭС, % от n	25,4	38,7	35,6	0,040
АВ-блокада 1 степени, % от n	5,6	9,7	8,7	0,291
АВ-блокада 2 степени, % от n	9,9	8,8	9,1	0,790
АВ-блокада 3 степени, % от n	11,3	15,3	14,2	0,414
Состояние ФФП				
Известен уровень креатинина на момент госпитализации и на момент выписки n ₁ (% от n)	7 (9,9)	83 (34,9)	90 (29,1)	<0,001
Улучшение показателей креатинина на момент выписки, % от n ₂	42,9	79,5	76,7	0,028
в т.ч. улучшение показателей креатинина более чем на 5% от исходного уровня, % от n ₁	28,6	72,3	68,9	0,016
а т.ч. улучшение показателей креатинина более чем на 10% от исходного уровня, % от n ₁	14,3	60,2	56,7	0,019
Особенности оказания медицинской помощи и исход				
Госпитализация по СМП, % от n	87,3	96,2	94,2	0,005
Ведение в условиях АРО, % от n	21,1	49,6	43,0	<0,001
Временная ЭКС, % от n	1,4	9,2	7,4	0,027
Постоянная ЭКС, % от n	12,7	4,2	6,1	0,009
Летальный исход, % от n	0,0	7,1	5,5	0,021
Назначены ЛП с ПУД на момент выписки, % от n	62,0	51,3	53,7	<0,001

Таблица 5.2 – Сравнительный анализ приема ЛП с ПУД перед развитием МОБ у пациентов со СКФ ≥ 60 мл/мин*1,73 м² и < 60 мл/мин*1,73 м²

Параметры	СКФ ≥ 60 мл/мин* 1,73 м ²	СКФ < 60 мл/мин* 1,73 м ²	Всего	p
Больные с известными креатинином и группой препарата, вызвавшего передозировку, на момент поступления, n	68	236	304	-
ЛП с ПУД, которые пациент получал накануне госпитализации				
БАБ, % от n	63,2	64,8	64,5	0,809
ААП с ПУД, % от n	35,3	40,3	39,2	0,460
Сердечные гликозиды, % от n	16,2	25,4	23,4	0,112
Агонисты II-имидазолиновых рецепторов, % от n	11,8	14,4	13,8	0,578
Недигидропиридиновые БКК, % от n	2,9	9,3	7,9	0,086
Количество ЛП с ПУД, которые пациент получал накануне госпитализации				
≥ 2 пульсурежающих ЛП, % от n	42,7	52,5	50,3	0,151
≥ 3 пульсурежающих ЛП, % от n	14,7	20,3	19,1	0,298
≥ 4 пульсурежающих ЛП, % от n	10,3	5,9	6,9	0,211
Нарушения режима приема ЛП				
Известны дозы ПУД, n ₁ (% от n)	45 (66,2)	176 (74,6)	221 (72,7)	0,170
Превышение рекомендуемой дозы, % от n ₁	11,1	10,8	24,0	0,952

АВ-блокада 2 степени практически в 4 раза чаще встречалась в первой группе пациентов (11,8% против 3,1%, $p=0,013$), в то время как АВ-блокада 3 степени, наоборот, встречалась в 2 раза чаще во второй группе (10,9% против 21,7%, $p=0,012$). Госпитализация по СМП сохранилась на одном уровне, составив 92,0% и 99,0% соответственно ($p=0,015$). Ведение в условиях АРО потребовалось более чем в 2 раза чаще в группе пациентов с СКФ < 30 мл/мин*1,73 м² (30,2% против 71,1% соответственно, $p<0,001$). Установка временной ЭКС требовалась чаще во второй группе пациентов (5,2% против 12,4%, $p=0,026$), в то время как установка постоянной ЭКС наоборот – 8,5% против 1,0% ($p=0,011$). Летальный

исход был зафиксирован в 7 раз чаще во второй группе, составив 13,4% (против 1,9%, $p < 0,001$). В доле соотношении в первой группе при выписке ЛП с ПУД назначались чаще (58,0% против 44,3%, $p = 0,025$, таблица 5.3)

В группе пациентов с СКФ < 30 мл/мин* $1,73$ м² прием БАБ перед госпитализацией отмечался чаще – 73,2% (против 60,4%, $p = 0,030$). Прием ААП зафиксирован чаще в первой группе, составив 45,4% (против 25,8%, $p = 0,001$). Применение препаратов из группы агонистов 11-имидазолиновых рецепторов перед госпитализацией выше во второй группе (8,2% против 25,8%, $p < 0,001$). Прием недигидропиридиновых БКК более чем в два раза чаще отмечался во второй группе (5,8% против 12,4%, $p = 0,048$). Прием двух и более препаратов на треть выше во второй группе, составив 65,0% (против 43,8%, $p = 0,001$). Прием трех и более препаратов так же выше во второй группе (15,9% против 25,8%, $p = 0,042$, таблица 5.4).

В первой группе (с СКФ ≥ 15 мл/мин* $1,73$ м²) около трети пациентов – мужчины (29,6%), во второй группе (с СКФ < 15 мл/мин* $1,73$ м²) – 12,5% ($p < 0,041$). Брадикардия < 40 уд. в мин встречалась чаще во второй группе пациентов с СКФ < 15 мл/мин* $1,73$ м² (50,2% против 68,8% соответственно, $p = 0,047$). Синдром Фредерика во второй группе встречался чаще (7,6% против 21,9% соответственно, $p = 0,008$). Ведение в условиях АРО потребовалось значительно чаще во второй группе пациентов с СКФ < 15 мл/мин* $1,73$ м² (37,9% против 87,5% соответственно, $p < 0,001$). ЛП с ПУД на момент выписки чаще назначались пациентам первой группы (56,0% против 34,4%, $p = 0,020$, таблица 5.5).

В группе пациентов с СКФ ≥ 15 мл/мин* $1,73$ м² прием ААП перед госпитализацией отмечался чаще – 41,5% против 18,8%, $p = 0,013$. Применение препаратов из группы агонистов 11-имидазолиновых рецепторов перед госпитализацией выше во второй группе (12,1% против 28,1%, $p = 0,013$).

Таблица 5.3 – Сравнительный анализ клинико-демографической характеристики пациентов с МОБ со СКФ ≥ 30 мл/мин*1,73 м² и < 30 мл/мин*1,73 м²

Параметры	СКФ ≥ 30 мл/мин* 1,73 м ²	СКФ < 30 мл/мин* 1,73 м ²	Всего	р
Больные с известным креатинином на момент поступления, n	212	97	309	-
Мужчин, % от n	34,4	13,4	27,9	<0,001
Возраст, Me [Q1;Q3], лет	75,0 [67,0;80,0]	80,0 [72,0;84,0]	76,0 [68,0;82,0]	0,280
Клинические проявления				
Брадикардия < 60 уд. в мин, % от n	17,5	4,1	13,3	0,001
Брадикардия < 50 уд. в мин, % от n	27,4	22,7	25,9	0,384
Брадикардия < 40 уд. в мин, % от n	44,8	68,0	52,1	<0,001
СА-блокада, % от n	21,7	45,4	29,1	<0,001
Синдром Фредерика, % от n	6,1	15,5	9,1	0,008
Сердечная пауза > 3 с, % от n	7,6	2,1	5,8	0,056
Синкопе, приступы МЭС, % от n	34,9	37,1	35,6	0,707
АВ-блокада 1 степени, % от n	9,43	7,2	8,7	0,522
АВ-блокада 2 степени, % от n	11,8	3,1	9,1	0,013
АВ-блокада 3 степени, % от n	10,9	21,7	14,2	0,012
Состояние ФФП				
Известен уровень креатинина на момент госпитализации и на момент выписки, n ₁ (% от n)	35 (16,5)	55 (56,7)	90 (29,1)	<0,001
Улучшение показателей креатинина на момент выписки, % от n ₁	71,4	80,0	76,7	0,349
в т.ч. улучшение показателей креатинина более чем на 5% от исходного уровня, % от n ₁	65,7	70,9	68,9	0,604
а т.ч. улучшение показателей креатинина более чем на 10% от исходного уровня, % от n ₁	51,4	60,0	56,7	0,424
Особенности оказания медицинской помощи и исход				
Госпитализация по СМП, % от n	92,0	99,0	94,2	0,015
Ведение в условиях АРО, % от n	30,2	71,1	43,0	<0,001
Временная ЭКС, % от n	5,2	12,4	7,4	0,026
Постоянная ЭКС, % от n	8,5	1,0	6,1	0,011
Летальный исход, % от n	1,9	13,4	5,5	<0,001
Назначены ЛП с ПУД на момент выписки, % от n	58,0	44,3	53,7	0,025

Таблица 5.4 – Сравнительный анализ приема ЛП с ПУД перед развитием МОБ у пациентов со СКФ ≥ 30 мл/мин*1,73 м² и < 30 мл/мин*1,73 м²

Параметры	СКФ ≥ 30 мл/мин* 1,73 м ²	СКФ < 30 мл/мин* 1,73 м ²	Всего	p
Больные с известными креатинином и группой препарата, вызвавшего передозировку, на момент поступления, n	207	97	304	-
ЛП с ПУД, которые пациент получал накануне госпитализации				
БАБ, % от n	60,4	73,2	64,5	<i>0,030</i>
ААП с ПУД, % от n	45,4	25,8	39,2	<i>0,001</i>
Сердечные гликозиды, % от n	21,3	27,8	23,4	<i>0,206</i>
Агонисты II-имидазолиновых рецепторов, % от n	8,2	25,8	13,8	<i><0,001</i>
Недигидропиридиновые БКК, % от n	5,8	12,4	7,9	<i>0,048</i>
Количество ЛП с ПУД, которые пациент получал накануне госпитализации				
≥ 2 пульсурежающих ЛП, % от n	43,5	65,0	50,3	<i>0,001</i>
≥ 3 пульсурежающих ЛП, % от n	15,9	25,8	19,1	<i>0,042</i>
≥ 4 пульсурежающих ЛП, % от n	6,3	8,3	6,9	<i>0,528</i>
Нарушения режима приема ЛП				
Известны дозы ПУД, n ₁ (% от n)	150 (72,5)	71 (73,2)	221 (72,7)	<i>0,894</i>
Превышение рекомендуемой дозы, % от n ₁	12,0	8,5	24	<i>0,428</i>

Таблица 5.5 – Сравнительный анализ клинико-демографической характеристики пациентов с МОБ со СКФ ≥ 15 мл/мин*1,73 м² и < 15 мл/мин*1,73 м²

Параметры	СКФ ≥ 15 мл/мин* 1,73 м ²	СКФ < 15 мл/мин* 1,73 м ²	Всего	p
Больные с известным креатинином на момент поступления, n	277	32	309	-
Мужчин, % от n	29,6	12,5	27,9	0,041
Возраст, Me [Q1;Q3], лет	76,0 [68,0;81,0]	81,5 [71,5;88,0]	76,0 [68,0;82,0]	0,505
Клинические проявления				
Брадикардия < 60 уд. в мин, % от n	14,1	6,3	13,3	0,216
Брадикардия < 50 уд. в мин, % от n	27,4	12,5	25,9	0,68
Брадикардия < 40 уд. в мин, % от n	50,2	68,8	52,1	0,047
СА-блокада, % от n	28,5	34,4	29,1	0,490
Синдром Фредерика, % от n	7,6	21,9	9,1	0,008
Сердечная пауза > 3 с, % от n	6,1	3,1	5,8	0,491
Синкопе, приступы МЭС, % от n	35,4	37,5	35,6	0,813
АВ-блокада 1 степени, % от n	8,7	9,4	8,7	0,893
АВ-блокада 2 степени, % от n	9,8	3,	9,1	0,217
АВ-блокада 3 степени, % от n	13,0	25,0	14,2	0,066
Состояние ФФП				
Известен уровень креатинина на момент госпитализации и на момент выписки, n ₁ (% от n)	70 (25,3)	20 (62,5)	90 (29,1)	0,138
Улучшение показателей креатинина на момент выписки, % от n ₁	75,7	80,0	76,7	0,689
в т.ч. улучшение показателей креатинина более чем на 5% от исходного уровня, % от n ₁	67,1	75,0	68,9	0,503
а т.ч. улучшение показателей креатинина более чем на 10% от исходного уровня, % от n ₁	55,7	60,0	56,7	0,733
Особенности оказания медицинской помощи и исход				
Госпитализация по СМП, % от n	93,5	100,0	94,2	0,137
Ведение в условиях АРО, % от n	37,9	87,5	43,0	<0,001
Временная ЭКС, % от n	6,5	15,6	7,4	0,063
Постоянная ЭКС, % от n	6,5	3,1	6,1	0,452
Летальный исход, % от n	4,7	15,6	5,5	0,698
Назначены ЛП с ПУД на момент выписки, % от n	56,0	34,4	53,7	0,020

Прием трех и более препаратов выше во второй группе практически в два раза, чем в первой (17,3% против 34,4%, $p=0,020$, таблица 5.6).

Таблица 5.6 – Сравнительный анализ приема ЛП с ПУД перед развитием МОБ у пациентов со СКФ ≥ 15 мл/мин* $1,73 \text{ м}^2$ и < 15 мл/мин* $1,73 \text{ м}^2$

Параметры	СКФ ≥ 15 мл/мин* $1,73 \text{ м}^2$	СКФ < 15 мл/мин* $1,73 \text{ м}^2$	Всего	p
Больные с известными креатинином и группой препарата, вызвавшего передозировку, на момент поступления, n	272	32	304	-
ЛП с ПУД, которые пациент получал накануне госпитализации				
БАБ, % от n	62,5	81,3	64,5	0,036
ААП с ПУД, % от n	41,5	18,8	39,2	0,013
Сердечные гликозиды, % от n	22,1	34,4	23,4	0,119
Агонисты II-имидазолиновых рецепторов, % от n	12,1	28,1	13,8	0,013
Недигидропиридиновые БКК, % от n	7,7	9,4	7,9	0,743
Количество ЛП с ПУД, которые пациент получал накануне госпитализации				
≥ 2 пульсурежающих ЛП, % от n	48,5	65,6	50,3	0,067
≥ 3 пульсурежающих ЛП, % от n	17,3	34,4	19,1	0,020
≥ 4 пульсурежающих ЛП, % от n	6,6	9,4	6,9	0,561
Нарушения режима приема ЛП				
Известны дозы ПУД, n ₁ (% от n)	197 (72,4)	24 (75,0)	221 (72,7)	0,757
Превышение рекомендуемой дозы, % от n ₁	10,7	12,5	24	0,784

Таким образом, полученные результаты наглядно демонстрируют, что *большая часть пациентов, госпитализированных с МОБ, имеет снижение ФФП, при этом, в трети случаев – соответствующее 4-5 стадии ХБП. Известно, что с возрастом ФФП падает [63], но в данном исследовании был показан также одновременный с этим рост случаев МОБ. При этом, ожидаемого автором увеличения с возрастом «бремени» медикаментозной терапии, обладающей ПУД, зарегистрировано не было, за исключением увеличения частоты приема*

сердечных гликозидов, что еще больше актуализирует именно *ФФП как значимый критерий увеличения частоты МОБ с возрастом*.

Также была показана зависимость фармакокинетики подавляющего большинства кардиологических препаратов с ПУД (20 из 23 проанализированных МНН) от почечного пути выведения.

Эти закономерности в совокупности дают основание утверждать, что сниженная ФФП является значимым предиктором развития МОБ и, соответственно, требует тщательного контроля, своевременного выявления и, при необходимости, коррекции режима приема ЛП с ПУД.

Патогенетически это имеет следующее обоснование:

1) снижение ФФП приводит к задержке выведения ЛП и их метаболитов и к повышению их концентрации в плазме крови;

2) токсичность ЛП или их метаболитов возрастает у пациентов с нарушенной ФФП в связи с сопряженным ухудшением функционального состояния других систем биотрансформации ЛП;

3) у больных с ХБП связь ЛП с белком плазмы снижена, что приводит к увеличению их свободной фракции [24].

Зарегистрированное в большинстве случаев значимое снижения уровня креатинина за время госпитализации позволяет также предполагать в этих случаях обратимый, хотя бы частично, характер снижения ФФП и, возможно, его причин.

Для практического врача результаты данного анализа важны тем, что подчеркивают целесообразность контроля ФФП не только с позиций формулировки диагноза, определения сердечно-сосудистого риска и лечения почечной патологии, но и с позиций безопасности медикаментозной терапии. Речь идет не только о *регулярном* динамическом контроле с частотой, указанной в клинических рекомендациях [63], но и о необходимости *внеочередного* контроля в клинических ситуациях, когда возможно значимое снижение ФФП, например, при инфекционных заболеваниях, приеме нефротоксичных препаратов, дегидратации и т.д. [24,63]. Следует отметить, что некоторые кардиваскулярные ЛП

(прокаинамид, клофибрат, метилдопа, сердечные гликозиды и др.) также способны снижать ФФП [24].

Не менее актуален для *практического врача и вопрос, по какому критерию необходимо оценивать и, соответственно, контролировать в динамике ФФП*. На первый взгляд, ответ очевиден – все актуальные КР, которые в той или иной степени касаются ХБП, опираются на расчетную СКФ по формуле СКD-EPI [63]. В этой формуле учитываются раса, пол, возраст, креатинин сыворотки. Клинические данные подтверждают, что по сравнению с другими формулами (Кокрофта-Голта, MDRD) ее результаты в наибольшей степени сопоставимы с оценкой клиренса $^{99}\text{mTc-DTPA}$ (DTPA – диэтилентриамин пентауксусная кислота), в том числе и при сохранной функции почек [115]. Поэтому, в настоящее время СКD-EPI-метод рекомендуется как оптимальный *для рутинной амбулаторной клинической практики* [63].

Однако, не стоит забывать, что эта формула решает, прежде всего, эпидемиологические задачи – СКD-EPI (англ. – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula) [115,133], тогда как формула Кокрофта–Голта является формулой с широким применением также и в клинической фармакологии [18,208]. Так, до настоящего времени многие новые препараты, особенно с узким терапевтическим диапазоном, например, все четыре зарегистрированных в РФ прямых оральных антикоагулянта, согласно Инструкции, требуют контроля ФФП именно по формуле Кокрофта-Голта, включающей *вес пациента*, а не по более стандартизированной СКD-EPI. Более того, актуальные в настоящее время КР по практическому использованию прямых оральных антикоагулянтов рекомендуют практическим врачам в работе с этой группой ЛП использовать две формулы: СКD-EPI и Кокрофта-Голта [131]. Задача формулы СКD-EPI – стандартизованная оценки стадии ХБП, корректная формулировка диагноза и его последующий статистический учет. Задача формулы Кокрофта-Голта – контроль безопасности ЛП. Полагаем, что эту практику целесообразно распространить на все препараты, для которых в Инструкции указана формула Кокрофта-Голта как критерий контроля ФФП.

Результаты данного исследования показали статистическую значимость различий результатов расчета по формулам СКД-ЕРІ и Кокрофта-Голта у большинства (61,2%) пациентов, госпитализированных с МОБ. Однако, в клинической практике даже минимальные различия, без статистической значимости, могут иметь высокую *клиническую* значимость, т.к. их может оказаться достаточно для принятия решения о необходимости изменения медикаментозной терапии. Корректная оценка ФФП позволит, с одной стороны, своевременно сократить фармакотерапию и избежать НЛР [24], а с другой стороны, позволит исключить необоснованное занижение дозы ЛП, отказ от важных диагностических процедур с использованием фармпрепаратов [115].

В качестве альтернативного маркера для оценки ФФП в последние годы также рассматривается цистатин С, уровень которого, в отличие от креатинина, не зависит от мышечной массы, что позволяет более точно оценивать ФФП у людей с нестандартным телосложением. При остром повреждении почек изменения цистатина С более точно отражают состояние ФФП по сравнению с креатинином. Разработаны формулы для расчета СКФ на основании цистатина С, однако высокая стоимость ограничивает широкое применение цистатина С в клинической практике [63]. Кроме того, возможность его использования для оценки безопасности ЛП является дискуссионной, если не учтена в Инструкции к ЛП.

Также существуют ситуации, когда использование любых *расчетных* методов оценки ФФП некорректно: нестандартные размеры тела, тяжелая белково-энергетическая недостаточность, беременность, заболевания скелетных мышц, параплегия и тетраплегия, вегетарианская диета, быстро меняющаяся функция почек. В этих случаях рекомендуется использование клиренсовых методов, в т.ч. пробы Реберга-Тареева. Кроме того, при необходимости назначения нефротоксичных ЛП больным с нарушенной ФФП, когда требуется особо точная оценка функционального состояния почек для определения безопасной дозы ЛП также следует использовать клиренсовые методы [63].

Наконец, результаты исследования выявили еще одну проблему – отсутствие в Инструкции к некоторым ЛП четкого уровня снижения ФФП, требующего изменения фармакотерапии, и количественных рекомендаций по изменению дозы ЛП и/или кратности его приема. Так, у половины из анализируемых ЛП в Инструкции даны только качественные рекомендации. В таких случаях лечащий врач принимает важное решение о безопасности фармакотерапии в условиях дефицита информации, опираясь только на свой личный опыт и/или опыт коллег.

Полагаем, что в условиях мультиморбидности ССЗ, в том числе высокой частоты ХБП, множественной фармакотерапии ССЗ, широкого применения ЛП с узким терапевтическим диапазоном и жизнеугрожающими клиническими эффектами критерии обеспечения безопасности медикаментозной терапии в Инструкции к каждому ЛП должны быть изложены более четко.

Таким образом, продемонстрирована высокая значимость состояния ФФП как фактора безопасности назначения ЛП с ПУД, обусловленная следующим:

- 20 из 23 (87,0%) анализируемых кардиологических ЛП с ПУД, согласно Инструкции, в большей или меньшей степени зависимы от состояния ФФП. Для 10 из 20 этих ЛП (50,0%) конкретный показатель и, тем более, его уровень не указаны, для 7 ЛП (35,0%) указан клиренс креатинина (формула Кокрофта-Голта), для двух (10,0%) – СКФ (без указания формулы) и еще для одного (5,0%) – креатинин сыворотки;

- различия в результатах определения ФФП расчетным способом по формулам Кокрофта-Голта и СКД-ЕРІ достигают 40,0% (у лиц с ИМТ >40,0 кг/м²);

*- лица с МОБ и со сниженной СКФ (<60 мл/мин*1,73 м²) имеют более тяжелые клинические проявления (госпитализируются по СМП в 1,1 раза чаще, $p=0,005$, в АРО – в 2,4 раза чаще, $p<0,001$). Все летальные исходы среди пациентов с МОБ зарегистрированы именно в группе со СКФ <60 мл/мин*1,73 м² (7,1% против 0%, $p=0,021$).*

В 68,9% случаев за время госпитализации по поводу МОБ зарегистрировано снижение уровня креатинина на 5% и в 56,7% случаев – на 10%, что подтверждает важную роль в развитии МОБ не только постепенного, необратимого снижения ФФП, но и временного, обратимого ухудшения ФФП.

Снижение ФФП, в том числе обратимое, является предиктором развития МОБ и требует контроля в динамике, с регулярностью не ниже указанной в КР, а также внеплано – при состояниях, сопровождающихся снижением ФФП (инфекционные заболевания, применение нефротоксичных препаратов, дегидратация и т.д.). Если ситуация позволяет использовать расчетные методы оценки ФФП, то для анализа безопасности фармакотерапии целесообразно использовать ту формулу оценки ФФП, которая указана в Инструкции к ЛП.

ГЛАВА 6. АНАЛИЗ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ, КЛИНИЧЕСКИХ И ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ МЕДИКАМЕНТОЗНО-ОБУСЛОВЛЕННОЙ БРАДИКАРДИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

В данной главе проанализирована группа пациентов, госпитализированных с МОБ в 2017-2018 гг. ($n=281$), в силу подавляющего количества лиц пожилого и старческого возраста (91,8%, рисунок 6.1, таблица 6.1). В возрастных группах менялся половой состав: если до 60-летнего возраста мужчин было более половины (52,2%), то в группе ≥ 60 лет – 27,1% ($p=0,011$).

В основном, клинические проявления МОБ у пациентов ≥ 60 лет и ≥ 75 лет статистически значимо не отличались от более молодых (таблицы 6.1 и 6.2). Исключение составили два клинических признака: у лиц ≥ 60 лет в 9,0 раза чаще, чем у более молодых развивались синкопальные состояния ($p<0,001$), у лиц ≥ 75 лет – на 41,6% чаще брадикардия <40 уд. в мин ($p=0,004$). Госпитализировались по СМП пациенты ≥ 60 лет на 22,7% чаще, чем более молодые ($p<0,001$). Также в старших возрастных группах чаще требовалось оказание медицинской помощи в условиях АРО: для пациентов ≥ 60 лет - в 2,5 раза ($p=0,017$), а для ≥ 75 лет – в 1,7 раза ($p=0,001$).

У госпитализированных пациентов с МОБ моложе 60 лет летальных исходов зарегистрировано не было. В группе ≥ 60 лет летальность составила 5,8% ($p=0,235$), в группе ≥ 75 лет - 7,7% (в 4,3 раза выше, чем у более молодых лиц, $p=0,029$). Наглядно рост госпитальной летальности с возрастом при развитии МОБ проиллюстрирован на рисунок 6.1.

Там же (рисунок 6.1 А и рисунок 6.1 Б) зарегистрировано одновременное неуклонное падение СКФ. В результате, у пациентов с МОБ ≥ 60 лет снижение СКФ менее $60 \text{ мл/мин} \cdot 1,73 \text{ м}^2$ наблюдалось в 80,2% случаев, что в 1,9 раза чаще, чем у более молодых ($p<0,001$); менее $45 \text{ мл/мин} \cdot 1,73 \text{ м}^2$ – в 58,7% случаев (в 3,7 раза чаще, $p<0,001$).

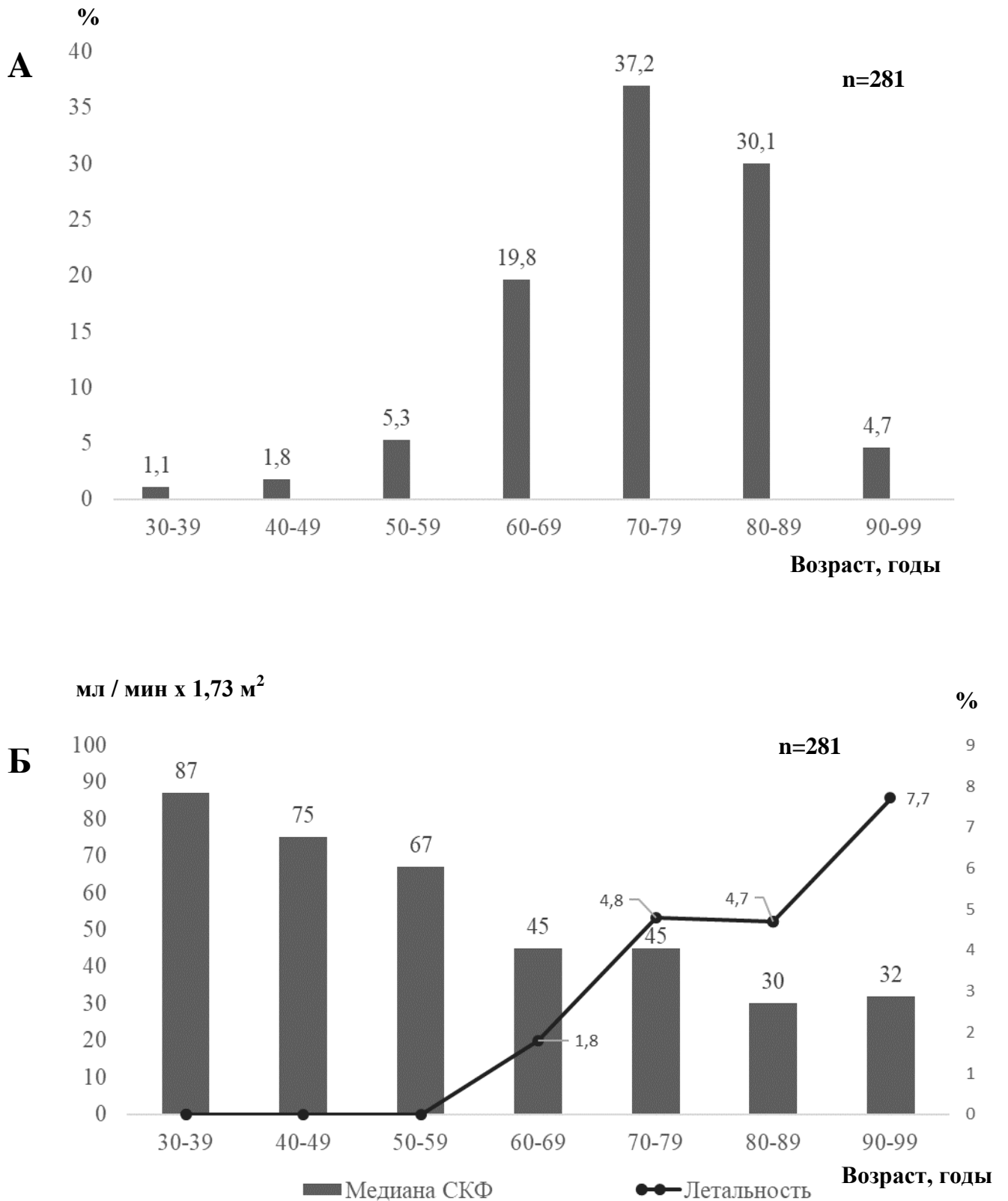


Рисунок 6.1 – Доля пациентов – А, СКФ и госпитальная летальность – Б, в разных возрастных группах пациентов с МОБ

Таблица 6.1 – Клиническая характеристика случаев МОБ у пациентов ≥ 60 лет в сравнении с более молодыми

Параметры	<60 лет	≥ 60 лет	Всего	р
n	23	258	281	-
Доля в когорте пациентов с МОБ, %	8,2	91,8	100	-
Мужчин, % от n	52,2	27,1	29,2	0,011
Клинические проявления МОБ				
Брадикардия <60 уд. в мин, % от n	87,0	91,1	90,7	0,513
Брадикардия <50 уд. в мин, % от n	78,3	79,1	79,0	0,927
Брадикардия <40 уд. в мин, % от n	34,8	53,5	52,0	0,085
СА-блокада, % от n	13,0	27,9	26,7	0,123
Синдром Фредерика, % от n	0,0	10,5	9,6	0,103
Сердечная пауза >3 с, % от n	13,0	5,4	6,1	0,142
Синкопе, приступы МЭС, % от n	4,4	39,5	36,7	<0,001
АВ-блокада 1 степени, % от n	8,7	8,9	8,9	0,972
АВ-блокада 2 степени, % от n	13,0	9,3	9,6	0,560
АВ-блокада 3 степени, % от n	8,7	15,9	15,3	0,358
Состояние ФФП				
Известен уровень креатинина на момент госпитализации, n ₁ (% от n)	19 (82,6)	247 (95,7)	266 (94,7)	0,007
СКФ <60 мл/мин*1,73 м ² , % от n ₁	42,1	80,2	77,4	<0,001
СКФ <45 мл/мин*1,73 м ² , % от n ₁	15,8	58,7	55,6	<0,001
СКФ <30 мл/мин*1,73 м ² , % от n ₁	15,8	32,8	31,6	0,124
СКФ <15 мл/мин*1,73 м ² , % от n ₁	5,3	10,9	10,5	0,438
Известен уровень креатинина на момент госпитализации и на момент выписки, n ₂ (% от n)	4 (17,4)	82 (31,8)	86 (30,6)	0,120

Продолжение таблицы 6.1

Улучшение показателей креатинина на момент выписки, % от n ₂	75,0	80,5	80,2	0,788
в т.ч. улучшение показателей креатинина более чем на 5% от исходного уровня, % от n ₂	50,0	73,2	72,1	0,313
а т.ч. улучшение показателей креатинина более чем на 10% от исходного уровня, % от n ₂	50,0	59,8	59,3	0,698
Особенности оказания медицинской помощи				
Госпитализация по СМП, % от n	78,3	96,1	94,7	<0,001
Ведение в условиях АРО, % от n	17,4	43,9	40,9	0,017
Временная ЭКС, % от n	0,0	8,5	7,8	0,145
Постоянная ЭКС, % от n	8,7	6,6	6,8	0,700
Летальный исход, % от n	0,0	5,8	3,9	0,235
Назначены ЛП с ПУД на момент выписки, % от n	56,5	49,6	50,2	0,525

Таблица 6.2 – Клиническая характеристика случаев МОБ у пациентов ≥ 75 лет в сравнении с более молодыми

Параметры	<75 лет	≥ 75 лет	Всего	p
n	113	168	281	-
Доля в когорте пациентов с МОБ, %	40,2	59,8	100	-
Мужчин, % от n	34,5	25,6	29,2	0,107
Клинические проявления МОБ				
Брадикардия <60 уд. в мин, % от n	86,7	93,5	90,7	0,056
Брадикардия <50 уд. в мин, % от n	75,2	81,5	79,0	0,202
Брадикардия <40 уд. в мин, % от n	41,6	58,9	52,0	0,004
СА-блокада, % от n	30,1	24,4	26,7	0,291
Синдром Фредерика, % от n	7,1	11,3	9,6	0,238
Сердечная пауза >3 с, % от n	8,9	4,2	6,1	0,106
Синкопе, приступы МЭС, % от n	31,0	40,5	36,7	0,105
АВ-блокада 1 степени, % от n	5,3	11,3	8,9	0,083
АВ-блокада 2 степени, % от n	11,5	8,3	9,8	0,377
АВ-блокада 3 степени, % от n	10,6	18,5	15,3	0,074
Состояние ФФП				
Известен уровень креатинина на момент госпитализации, n ₁ (% от n)	107 (94,7)	159 (94,6)	266 (94,7)	0,986
СКФ <60 мл/мин*1,73 м ² , % от n ₁	60,8	87,4	76,7	<0,001
СКФ <45 мл/мин*1,73 м ² , % от n ₁	40,2	66,0	55,6	<0,001
СКФ <30 мл/мин*1,73 м ² , % от n ₁	23,4	37,1	31,6	0,018
СКФ <15 мл/мин*1,73 м ² , % от n ₁	8,4	12,0	10,5	0,357
Известен уровень креатинина на момент госпитализации и на момент выписки, n ₂ (% от n)	33 (29,2)	53 (31,6)	86 (30,6)	0,676
Улучшение показателей креатинина на момент выписки, % от n ₂	72,7	84,9	80,2	0,168

Продолжение таблицы 6.2

в т.ч. улучшение показателей креатинина более чем на 5% от исходного уровня, % от n ₂	66,7	75,5	72,1	0,376
а т.ч. улучшение показателей креатинина более чем на 10% от исходного уровня, % от n ₂	57,6	60,4	59,3	0,797
Особенности оказания медицинской помощи				
Госпитализация по СМП, % от n	91,2	96,4	94,3	0,061
Ведение в условиях АРО, % от n	29,2	48,8	40,9	0,001
Временная ЭКС, % от n	6	16	7,8	0,197
Постоянная ЭКС, % от n	7	12	6,8	0,756
Летальный исход, % от n	1,8	7,7	5,3	0,029
Назначены ЛП с ПУД на момент выписки, % от n	55,8	46,4	50,2	0,125

У пациентов ≥ 75 лет снижение СКФ менее $60 \text{ мл/мин} \cdot 1,73 \text{ м}^2$ отмечалось в 87,4% случаев (на 43,8% чаще, чем в более молодых возрастных группах, $p < 0,001$); менее $45 \text{ мл/мин} \cdot 1,73 \text{ м}^2$ – в 66,0% случаев (в 1,6 раза чаще, $p < 0,001$); менее $30 \text{ мл/мин} \cdot 1,73 \text{ м}^2$ – в 37,1% случаев (также в 1,6 раза чаще, $p = 0,018$). При этом, у лиц старших возрастных групп в 3 из 5 случаев за время госпитализации отмечалось снижение исходного уровня креатинина $\geq 10\%$ (с лицами моложе 60 лет различия статистически незначимы, таблицы 6.1 и 6.2).

Увеличения или, наоборот, уменьшения «бремени» пульсурежающей фармакотерапии в более старших возрастных группах зарегистрировано не было – лица пожилого и старческого возраста не отличались от более молодых ни по количеству одновременно принимаемых ЛП с ПУД, ни по частоте приема отдельных групп этих препаратов (таблицы 6.3 и 6.4). Исключение составили только сердечные гликозиды, которые лица ≥ 60 лет принимали в 5,8 раза чаще ($p = 0,022$); для лиц ≥ 75 лет статистических значимых различий по сравнению с более молодыми пациентами для сердечных гликозидов получено не было. Необходимо отметить, что при анализе фармакотерапии учитывались все принимаемые перед госпитализацией ЛП: и рекомендованные лечащим врачом, и принятые в рамках самолечения пациентом.

Весьма интересен сам по себе состав фармакотерапии, ставший причиной МОБ у лиц старших возрастных групп. Прежде всего, трое из четырех (73,0%) пациентов ≥ 60 лет принимали сразу несколько ЛП с ПУД, в том числе каждый пятый пациент (22,8%) – три и более ЛП с ПУД. Более того, в этой возрастной категории даже были зарегистрированы случаи (7,9%) приема 4-х и более ЛП с ПУД. У лиц ≥ 75 лет также отмечалась высокая частота комбинированной терапии ЛП с ПУД (57,0%), сопоставимая с более молодыми пациентами ($p > 0,05$), в том числе тремя и более ЛП с ПУД – в 22,4% случаев, четырьмя и более ЛП с ПУД – в 5,5% случаев (таблицы 6.3 и 6.4).

Таблица 6.3 – Медикаментозная терапия перед госпитализацией по поводу МОБ у пациентов ≥ 60 лет в сравнении с более молодыми

Параметры	Лица <60 лет	Лица ≥ 60 лет	Всего	p
n	23	254	277	-
ЛП с ПУД, которые пациент получал накануне госпитализации				
БАБ, % от n	73,9	63,4	64,6	0,330
ААП с ПУД, % от n	26,1	40,2	39,0	0,185
Сердечные гликозиды, % от n	4,4	25,6	23,8	0,022
Агонисты II-имидазолиновых рецепторов, % от n	17,4	15,0	15,2	0,756
Недигидропиридиновые БКК, % от n	4,35	6,3	6,1	0,709
Количество ЛП с ПУД, которые пациент принимал накануне госпитализации				
≥ 2 ЛП с ПУД, % от n	47,8	73,0	58,9	0,262
≥ 3 ЛП с ПУД, % от n	13,0	22,8	22,0	0,278
≥ 4 ЛП с ПУД, % от n	4,35	7,9	7,6	0,541
Нарушения режима приема ЛП				
Известны дозы ЛП с ПУД, n ₁ (% от n)	15 (65,2)	191 (75,2)	206 (74,4)	0,294
Превышение рекомендуемой дозы, % от n ₁	13,6	10,0	10,2	0,677

Таблица 6.4 – Медикаментозная терапия перед госпитализацией по поводу МОБ у пациентов ≥ 75 лет в сравнении с более молодыми

Параметры	Лица <75 лет	Лица ≥ 75 лет	Всего	p
n	112	165	277	-
ЛП с ПУД, которые пациент получал накануне госпитализации				
БАБ, % от n	63,4	65,5	64,6	0,725
ААП с ПУД, % от n	40,2	38,2	39,0	0,738
Сердечные гликозиды, % от n	18,8	27,3	23,8	0,102
Агонисты II-имидазолиновых рецепторов, % от n	19,6	12,1	15,2	0,087
Недигидропиридиновые БКК, % от n	8,0	4,9	6,1	0,278
Количество ЛП с ПУД, которые пациент принимал накануне госпитализации				
≥ 2 ЛП с ПУД, % от n	61,6	57,0	58,9	0,442
≥ 3 ЛП с ПУД, % от n	21,4	22,4	22,0	0,844
≥ 4 ЛП с ПУД, % от n	10,7	5,5	7,6	0,105
Нарушения режима приема ЛП				
Известны дозы ЛП с ПУД, n ₁ (% от n)	79 (70,5)	127 (77,0)	206 (74,4)	0,229
Превышение рекомендуемой дозы, % от n ₁	8,9	11,0	10,2	0,618

Независимо от возраста пациентов первое место среди ЛП с ПУД по частоте приема заняли БАБ, второе – ААП, третье – сердечные гликозиды. Обращает на себя внимание весьма частый прием агониста П1-имидазолиновых рецепторов моксонидина: 15,0% – среди лиц ≥ 60 лет и 12,1% – среди лиц ≥ 75 лет (таблицы 6.3 и 6.4). Также пациенты принимали недигидропиридиновые БКК и более редкие группы ЛП с ПУД [83]. При анализе Инструкций к принимаемым сердечно-сосудистым ЛП с ПУД оказалось, что для 20 из 23 их них значим почечный путь выведения и, следовательно, необходим контроль ФФП.

Также следует отметить, что абсолютное превышение рекомендованной дозы ЛП (в т.ч. с учетом состояния функции почек) в анализируемой когорте в целом и в старших возрастных группах в частности было зарегистрировано лишь у каждого десятого пациента (таблицы 6.3 и 6.4), тогда как подавляющее большинство случаев МОБ развилось на фоне формального соблюдения Инструкций к ЛП.

Таким образом, лица пожилого и старческого возраста составили подавляющее большинство (91,8%) среди пациентов, госпитализированных с МОБ в 2017-2018 гг. При этом, в возрастных группах менялся половой состав: если до 60-летнего возраста мужчин было более половины (52,2%), то в группе ≥ 60 лет – 27,1% ($p=0,011$).

Лица пожилого и старческого возраста не отличались от более молодых ни по количеству одновременно принимаемых ЛП с ПУД, ни по частоте приема отдельных групп этих препаратов ($p>0,05$). Исключение составили сердечные гликозиды, которые лица ≥ 60 лет принимали в 5,8 раза чаще ($p=0,022$); для лиц ≥ 75 лет статистических значимых различий по сравнению с более молодыми пациентами для сердечных гликозидов получено не было.

Однако, с возрастом прогрессивно снижалась СКФ: среди лиц ≥ 60 лет СКФ менее $60 \text{ мл/мин} \cdot 1,73 \text{ м}^2$ зарегистрирована в 80,2% случаев (на 90,5% чаще по сравнению с более молодыми, $p<0,001$), среди лиц ≥ 75 лет – в 87,4% (на 43,8% чаще по сравнению с более молодыми, $p<0,001$).

У госпитализированных пациентов с МОБ <60 лет летальных исходов зарегистрировано не было; в группе ≥ 60 лет летальность составила 5,8% ($p=0,235$), ≥ 75 лет – 7,7% (в 4,3 раза выше, чем у более молодых лиц, $p=0,029$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По статистическим данным МЗ РФ, болезни системы кровообращения занимают *одну из ведущих позиций в структуре заболеваемости* населения РФ. При этом, наблюдается непрерывный рост сердечно-сосудистой заболеваемости.

ССЗ преимущественно *поражают пациентов пожилого и старческого возраста*, которые, в свою очередь, страдают одновременно несколькими хроническими заболеваниями. Это предопределяет *многокомпонентную лекарственную терапию*, которая является одним из главных факторов риска возникновения НЛР.

В клинических исследованиях за последние годы растет актуальность изучения НЛР, но *обсуждение проблемы МОБ носит лишь эпизодический характер и представлена, в основном, зарубежными авторами*.

Основной *предпосылкой к выполнению данной работы стала клиническая практика – наблюдалось увеличение случаев МОБ как причины госпитализаций в РСЦ г. Рязани*, что требовало анализа проблемы и разработки мероприятий по ее профилактике.

Была поставлена *цель исследования*: изучение медико-социальной значимости и клинической характеристики МОБ с последующей разработкой рекомендаций по ее профилактике. *Задачи исследования* включали оценку значимости МОБ как причины госпитализации в РСЦ в динамике за предшествующие 5 лет, ее клинико-демографической характеристики, сравнительный анализ случаев относительной и абсолютной передозировок пульсурежающими ЛП, изучение значимости состояния ФФП как фактора безопасности назначения пульсурежающих ЛП, анализ особенностей МОБ у пациентов пожилого и старческого возраста.

Для решения поставленных задач была разработана *методология исследования*. Первоначально было проведено пилотное исследование, в котором проанализировано 13 661 случая госпитализации в отделения терапевтического (нехирургического) профиля ОККД за 18 месяцев (с 01.01.2017 по 30.06.2018), из

них отобран 191 случай с МОБ. В основной части исследования было проанализировано 34 130 случая госпитализации в те же отделения ОККД за три полных календарных года (2014, 2017, 2018), из них – 325 случаев МОБ. Создана база данных, позволяющая учитывать и анализировать клинические случаи МОБ (Свидетельство № 2021620184, дата государственной регистрации 28 января 2021, приложение 2).

Определение характера передозировки (абсолютная или относительная) могло быть проведено только в случаях с *точно известной дозой* принятых накануне госпитализации ЛП с пульсурежающим действием (n=227). Анализ ФФП мог быть проведен только в случаях *известного уровня креатинина* сыворотки на момент госпитализации (n=309), из них в анализ корректности использования методов оценки ФФП были отобраны случаи с *известной массой тела пациентов* (n=206). Расчет ИМТ проводился в случаях (n=206) с *известной массой тела и ростом*.

В анализ особенностей МОБ у пациентов пожилого и старческого возраста не включались данные 2014 г., т.к. предыдущие этапы исследования показали их различия с более поздними данными (2017 и 2018 гг.). В результате, в этот анализ было включено 281 клинических случаев МОБ.

Полученные результаты, прежде всего, подтвердили высокую медико-социальную значимость МОБ. Так, за 5-летний период (2014-2018 гг.) был зарегистрирован *рост удельного веса МОБ среди всех причин госпитализации в РСЦ в 6,3 раза* ($p<0,001$) при одновременном *утяжелении ее клинического профиля* (в 2017 г. по сравнению с 2014 гг. увеличилась доля атриовентрикулярных блокад 3-ей степени в 3,6 раза, $p=0,044$; доля госпитализаций по скорой медицинской помощи – на 9,4%, $p<0,001$ (в 2018 г. – на 14,6%, $p<0,001$).

Были определены следующие клинико-демографические особенности МОБ:
- преобладание пациентов пожилого и старческого возраста (86,8%), женского пола (73,9%);

- тяжесть клинических проявлений: в 51,4% случаев зарегистрирована брадикардия <40 уд. в мин, в 36,0% – синкопальные состояния, в 13,6% – АВ-блокада 3-ей степени, в 5,9% - сердечные паузы >3 с; 93,5% пациентов поступили по СМП, 42,2% - госпитализированы в АРО, в 7,7% случаев требовалась временная ЭКС;
- неблагоприятный прогноз: средняя летальность – 7,5%;
- высокая доля пациентов со сниженной СКФ: <60 мл/мин*1,73 м² – 77,7%, <30 мл/мин*1,73 м² – 31,7%;
- высокая (52,9%) потребность в продолжении терапии пульсурежающими ЛП среди выживших пациентов.

В анализируемой когорте пациентов с МОБ зарегистрировано значительное преобладание (89,4%) случаев *относительной* передозировки (т.е. при *отсутствии превышения максимальной рекомендуемой дозы*) пульсурежающих ЛП.

В случаях *относительной* передозировки пульсурежающих лекарственных препаратов предрасполагающими к брадикардии факторами являются: *одновременный прием нескольких таких препаратов* (54,1%) и *сниженная скорость клубочковой фильтрации* (<60 мл/мин*1,73 м² – 79,1%). В случаях абсолютной передозировки значение этих факторов сохраняется (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин*1,73 м² – 79,2%, p=0,992; прием ≥2-х пульсурежающих препаратов – 79,2%, p=0,038).

Таким образом, *первым важным предиктором развития МОБ следует считать множественный характер фармакотерапии*. Известно, что риск развития НЛР возрастает в несколько раз при применении нескольких ЛП. Особенностью нашего исследования является то, что была доказана высокая частота *одновременного приема нескольких ЛП с похожим фармакологическим действием – подавляющих в большей или меньшей степени проводящую систему сердца*, что может быть особенно опасным на фоне органического поражения сердца и измененной фармакокинетики ЛП. Не удивительно, что 9/10 когорты с МОБ составили пациенты пожилого и старческого возраста.

Другими словами, важной, если не главной, причиной МОБ, в т.ч. у гериатрических пациентов, является не превышение дозы (максимальной разовой, максимальной суточной) отдельных ЛП, а превышение суммарного фармакологического действия пульсурежающих ЛП, т.е. *недостаточная оценка безопасности фармакотерапии в целом*. При этом, здесь, безусловно, первостепенна роль лечащего врача, но важна и инициатива пациента (которая, в свою очередь, тоже должна регулироваться инструкциями лечащего врача). Мы наблюдали, что в случае развития острой клинической ситуации или ухудшения течения хронических заболеваний пациенты начинают самостоятельно усиливать фармакотерапию – за счет увеличения *как доз, так и количества* ЛП – без понимания необходимости контроля ЧСС. Для исключения этого фактора целесообразно предоставлять пациентам простые и понятные алгоритмы поведения / лечения в острых клинических ситуациях с *перечнем критериев, обязательных для самоконтроля* (так, при приеме любых пульсурежающих ЛП обязателен контроль ЧСС), аргументировано объяснять опасность бесконтрольного самолечения и, по возможности, привлекать к контролю за фармакотерапией родственников или социальных работников.

Вторым важным предиктором развития МОБ показала себя сниженная ФФП.

С одной стороны, мы наблюдали в анализируемой когорте закономерное снижение СКФ с возрастом, что отражает ухудшения ФФП с возрастом в общей популяции. С другой стороны, был зарегистрирован достаточно высокий процент *обратимого снижения ФФП у пациентов с МОБ* - в течение госпитализации по поводу МОБ наблюдалось улучшение показателей ФФП. Эти два факта подтверждают целесообразность не только *планового контроля ФФП* для своевременного определения показаний для депрескрайбинга терапии, но и *контроля «по требованию»* – при инфекционных заболеваниях, обострении хронической патологии почек, приеме нефротоксичных препаратов, дегидратации и т.д. – для определения показаний к временному сокращению медикаментозной терапии (на период обратимого ухудшения ФФП).

В этом контексте считаем важной частью работы раздел по сравнительной оценке *расчетных* критериев ФФП.

Современным *расчетным* методом оценки ФФП с целью *диагностики ХБП и определения ее стадии (С1-С5)* является формула СКD-EPI. Однако, в фармакокинетических исследованиях ЛП могут использоваться и другие методы оценки ФФП, что, в результате, находит отражение в Инструкции к ЛП.

Так, при анализе в рамках данной работы 23 МНН ЛП с пульсурежающим действием было получено, что 20 из них (87,0%), согласно Инструкции, в большей или меньшей степени зависимы от состояния ФФП (она указана как критерий безопасности терапии). Для 10 из этих 20 ЛП (50,0%) конкретный показатель и, тем более, его уровень не указаны, для 7 ЛП (35,0%) указан *клиренс креатинина (формула Кокрофта-Голта)*, для двух (10,0%) – СКФ (без указания формулы) и еще для одного (5,0%) – креатинин сыворотки. *Насколько же важен для рутинной клинической практики выбор формулы для оценки ФФП?* В анализируемой когорте пациентов с МОБ различия в результатах определения ФФП расчетным способом по формулам Кокрофта-Голта и СКD-EPI достигали 40,0% (у лиц с ИМТ >40,0 кг/м²), что демонстрирует значительный потенциал выбора неверной тактики медикаментозной терапии с позиций ее безопасности при неверном выборе расчетного метода оценки ФФП.

Поэтому, для решения вопроса о безопасности применения ЛП целесообразно применять метод оценки функции почек, используемый в клинических и/или фармакокинетических исследованиях данного ЛП и, соответственно, указанный в Инструкции к нему. Такой подход позволит избежать не только НЛР, но и необоснованного снижения дозы или отмены ЛП.

В заключительной части исследования подробно были проанализированы особенности МОБ у пациентов пожилого и старческого возраста, т.к. они составили подавляющее большинство (91,8%) среди пациентов, госпитализированных с МОБ в 2017-2018 гг.

Было показано, что в возрастных группах менялся половой состав: если до 60-летнего возраста мужчин было более половины (52,2%), то в группе ≥60 лет –

27,1% ($p=0,011$), что отражает демографические закономерности в общей популяции.

Достаточно неожиданным оказался тот факт, что лица пожилого и старческого возраста не отличались от более молодых ни по количеству одновременно принимаемых ЛП с ПУД, ни по частоте приема отдельных групп этих препаратов ($p>0,05$). Исключение составили сердечные гликозиды, которые лица ≥ 60 лет принимали в 5,8 раза чаще ($p=0,022$), однако среди пациентов ≥ 75 лет и для сердечных гликозидов статистических значимых различий по сравнению с более молодыми пациентами получено не было.

При этом, если у госпитализированных пациентов с МОБ <60 лет летальных исходов зарегистрировано не было; в группе ≥ 60 лет летальность составила 5,8% ($p=0,235$), ≥ 75 лет – 7,7% (в 4,3 раза выше, чем у более молодых лиц, $p=0,029$), что отражает более неблагоприятный прогноз при развитии МОБ в пожилом и старческом возрасте.

Таким образом, применение в гериатрической практике ЛП с потенциальной возможностью угнетения проводящей системы сердца (может быть как прямым, так и побочным фармакологическим эффектом), особенно в комбинации, *требует высокой обоснованности и осторожности*. В STOPP-критериях приводится минимально необходимый перечень ограничений терапии ЛП с ПУД у пациентов старших возрастных групп:

- дигоксин для лечения ХСН с сохранной фракцией выброса левого желудочка (причина: нет доказательств пользы; введен в 2015 г.);
- антигипертензивные ЛП центрального действия (в т.ч. моксонидин) за исключением тех случаев, когда отмечается непереносимость или недостаточная эффективность антигипертензивных ЛП других классов (причина: переносятся пожилыми людьми в целом хуже; введены в 2015 г.);
- БАБ при стабильной стенокардии (2008 и 2015 гг.);
- ингибиторы ацетилхолинэстеразы у пациентов с сердечной блокадой в анамнезе, персистирующей брадикардией (<60 уд. в мин) или рецидивирующими синкопальными состояниями неясного генеза или при сопутствующем приеме

ЛП, уменьшающих частоту сердечных сокращений, таких как БАБ, дигоксин, дилтиазем, верапамил (причина: риск нарушения сердечной проводимости и развития синкопе и травм; введены в 2015 г.).

- БАБ в комбинации с верапамилем (причина: риск развития сердечной блокады; 2008 и 2015 гг.).

Безусловно, этот перечень может быть расширен с учетом конкретной клинической ситуации.

Особенно хотелось бы привлечь внимание к последнему пункту приведенных выше STOPP-критериев в связи с тем, что в КР по диагностике и ведению хронических коронарных синдромов была включена комбинация БАБ и недигидропиридинового БКК. При этом, четких критериев контроля безопасности и необходимости ее ограничения, *особенно у лиц пожилого и старческого возраста*, указано не было, что может создать иллюзию безопасности этой комбинации.

На основании полученных результатов были сформулированы выводы диссертации и разработаны рекомендации по профилактике МОБ, которые были доведены до сведения медицинских учреждений Рязанской области в виде Информационно-методического письма (приложение 1), изложены в печатных работах и докладах, а также внедрены в образовательный процесс ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

ВЫВОДЫ

1. За 5-летний период (2014-2018 гг.) зарегистрирован рост удельного веса медикаментозно-обусловленной брадикардии среди всех причин госпитализации в Региональный сосудистый центр (в 6,3 раза, $p < 0,001$) при одновременном утяжелении ее клинического профиля (в 2017 г. по сравнению с 2014 гг. увеличилась доля атриовентрикулярных блокад 3-ей степени в 3,6 раза, $p = 0,044$; доля госпитализаций по скорой медицинской помощи – на 9,4%, $p < 0,001$ (в 2018 г. – на 14,6%, $p < 0,001$).

2. Клинико-демографическими особенностями анализируемых случаев медикаментозно-обусловленной брадикардии являются:

- преобладание пациентов пожилого и старческого возраста (86,8%), женского пола (73,9%);

- тяжесть клинических проявлений: в 51,4% случаев зарегистрирована брадикардия < 40 уд. в мин, в 36,0% – синкопальные состояния, в 13,6% – атриовентрикулярная блокада 3-ей степени, в 5,9% - сердечные паузы > 3 с; 93,5% пациентов поступили по скорой медицинской помощи, 42,2% - госпитализированы в реанимационное отделение, в 7,7% случаев требовалась временная электрокардиостимуляция;

- неблагоприятный прогноз: средняя летальность – 7,5%;

- высокая доля пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрации: < 60 мл/мин* $1,73$ м² – 77,7%, < 30 мл/мин* $1,73$ м² – 31,7%;

- высокая (52,9%) потребность в продолжении терапии пульсурежающими лекарственными препаратами среди выживших пациентов.

3. В анализируемой когорте пациентов с медикаментозно-обусловленной брадикардией зарегистрировано значительное преобладание (89,4%) случаев *относительной* передозировки (т.е. при отсутствии превышения максимальной рекомендуемой дозы) пульсурежающих лекарственных препаратов.

В случаях относительной передозировки пульсурежающих лекарственных препаратов предрасполагающими к брадикардии факторами являются:

одновременный прием нескольких таких препаратов (54,1%) и сниженная скорость клубочковой фильтрации (<60 мл/мин* $1,73$ м² – 79,1%). В случаях абсолютной передозировки значение этих факторов сохраняется (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин* $1,73$ м² – 79,2%, $p=0,992$; прием ≥ 2 -х пульсурежающих препаратов – 79,2%, $p=0,038$).

4. Продемонстрирована высокая значимость состояния фильтрационной функции почек пациентов и корректности метода ее оценки как факторов безопасности применения пульсурежающих лекарственных препаратов:

- лица с медикаментозно-обусловленной брадикардией в сочетании со скоростью клубочковой фильтрации <60 мл/мин* $1,73$ м² имеют более тяжелое состояние: на 8,9% чаще ($p=0,005$) поступают по скорой медицинской помощи, в 2,4 раза чаще ($p<0,001$) госпитализируются в реанимационное отделение в сравнении с пациентами с более высокими значениями скорости клубочковой фильтрации; все летальные исходы среди пациентов с медикаментозно-обусловленной брадикардией были зарегистрированы только среди пациентов со скоростью клубочковой фильтрации <60 мл/мин* $1,73$ м² - 7,1% против 0% ($p=0,021$);
- в анализируемой когорте пациентов за время госпитализации зарегистрировано снижение исходного уровня креатинина сыворотки крови на 5% - в 68,9% случаев, на 10% - в 56,7% случаев, что свидетельствует о *временном, обратимом* характере ухудшения фильтрационной функции почек на момент развития медикаментозно-обусловленной брадикардии;
- различия в результатах определения фильтрационной функции почек расчетным способом по формулам Кокрофта-Голта и СКД-ЕРІ достигают 40,0% (у лиц с индексом массы тела $>40,0$ кг/м²).

5. Пациенты с медикаментозно-обусловленной брадикардией пожилого и старческого возраста отличались от более молодых по половому составу (среди пациентов до 60-летнего возраста мужчин было более половины (52,2%), ≥ 60 лет – менее трети (27,1%, $p=0,011$)), состоянию фильтрационной функции почек (среди лиц ≥ 60 лет скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин* $1,73$ м² регистрировалось на 90,5% чаще по сравнению с более молодыми, $p<0,001$) и

ближайшему прогнозу (среди лиц <60 лет летальных исходов зарегистрировано не было, в группе ≥ 60 лет летальность составила 5,8% ($p=0,235$), ≥ 75 лет – 7,7% ($p=0,029$)). Характерно, что лица ≥ 60 лет не отличались от более молодых ни по количеству одновременно принимаемых накануне госпитализации пульсурежающих препаратов, ни по частоте приема отдельных групп таких препаратов ($p>0,05$), за исключением сердечных гликозидов (принимали в 5,8 раза чаще, $p=0,022$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

С целью предотвращения случаев МОБ рекомендуется:

I. Врачам:

1. При назначении лекарственных препаратов с пульсурежающим действием учитывать имеющиеся у пациента клинические состояния, которые могут способствовать развитию медикаментозно-индуцированной брадикардии (приложение 1).
2. По возможности, избегать одновременного назначения нескольких пульсурежающих лекарственных препаратов (приложение 1), особенно у пациентов пожилого, старческого возраста, при нарушении фильтрационной функции почек. В случаях, когда комбинированная терапия такими препаратами неизбежна, необходимо учитывать вероятность развития клинически значимой брадикардии даже при отсутствии превышения максимальной рекомендуемой дозы каждого из таких препаратов из-за суммирования / потенцирования их действия и предупреждать развитие брадикардии контролем в динамике (врачом и пациентом) частоты сердечных сокращений.
3. Тщательно оценивать безопасность пульсурежающих лекарственных препаратов (по имеющейся и/или прогнозируемой динамике частоты сердечных сокращений) не только во время титрации их дозы, но и в течение всего периода их назначения.
4. При назначении пульсурежающих лекарственных препаратов в подавляющем большинстве случаев требуется тщательный контроль фильтрационной функции почек - большинство проанализированных кардиологических пульсурежающих препаратов зависимы от состояния почек. Так, при ухудшении фильтрационной функции почек (в т.ч. временном, обратимом), назначении новых препаратов с пульсурежающим действием (в т.ч. другими специалистами) ранее подобранная доза может стать избыточной – необходимо снижение дозы и/или отмена пульсурежающего(-их) препарата(-ов).

При определении метода оценки фильтрационной функции почек *с позиции оценки безопасности медикаментозной терапии* необходимо руководствоваться строго Инструкцией к лекарственному препарату.

5. Необходимо четко информировать пациентов о принципах безопасного применения пульсурежающих лекарственных препаратов, если таковые назначены, в том числе:

- о тех лекарственных препаратах, которые разрешено пациенту добавить / дозу которых разрешено увеличить самостоятельно в определенной лечащим врачом клинической ситуации;
- о максимально разрешенных (разовой и суточной) дозах для каждого из таких препаратов и опасности (клинических проявлениях, последствиях) их превышения;
- о необходимости контроля не только показателей, определяющих тяжесть клинической ситуации (например, уровня артериального давления, прекращения загрудинной боли), но и пульса / частоты сердечных сокращений как критерия безопасности терапии.

II. Профессорско-преподавательскому составу кафедр терапии, внутренних болезней, неврологии, фармакологии, клинической фармакологии медицинских вузов:

1. Включение основных результатов и выводов Регистра «ГРОЗА» в образовательные программы по специальности «Лечебное дело», а также дополнительные профессиональные программы повышения квалификации и профессиональной переподготовки в рамках постдипломного образования врачей терапевтов, кардиологов, неврологов, гериатров, клинических фармакологов.
2. Довести до сведения перечисленных выше категорий обучающихся уточненный список лекарственных препаратов с пульсурежающим действием (приложение 1).

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- ААП – антиаритмические препараты
- АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада
- АД – артериальное давление
- АРО – отделение реаниматологии и анестезиологии
- БАБ – бета-адреноблокатор
- БКК – блокатор кальциевых каналов
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ГБ – гипертоническая болезнь
- ГБУ – государственное бюджетное учреждение
- ЕОК – Европейское общество кардиологов
- ЕОАГ – Европейское общество по артериальной гипертензии
- ЖТ – желудочковая тахикардия
- ЖЭС – желудочковая экстрасистолия
- ИАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИМП – информационно-методическое письмо
- ИМТ – индекс массы тела
- КК – клиренс креатинина
- КР – Клинические рекомендации
- ЛП – лекарственный препарат
- МЗ – Министерство здравоохранения
- МНН – международное непатентованное наименование
- МОБ – медикаментозно-обусловленная брадикардия
- МЭС – синдром Морганьи-Адамса[Эдамса]-Стокса
- НЛР – нежелательная лекарственная реакция
- НЯ – нежелательное явление
- ОККД – областной клинический кардиологический диспансер
- ПУД – пульсурежающее действие

РО – Рязанская область

РСЦ – региональный сосудистый центр

РФ – Российская Федерация

СА-блокада – синоаурикулярная блокада

СУ – синусовый узел

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМП – скорая медицинская помощь

ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание

СССУ – синдром слабости синусового узла

США - Соединённые Штаты Америки

УДД – уровень достоверности доказательств

УУР – уровень убедительности рекомендаций

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ФФП – фильтрационная функция почек

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭКС – электрокардиостимулятор

ЭхоКГ – эхокардиография

СКД-ЕPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (формула для оценки скорости клубочковой фильтрации)

ESC – European Society of Cardiology

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актуальные вопросы безопасности лекарственных средств, возможности совершенствования системы фармаконадзора / М.В. Журавлева, Б.К. Романов, Г.И. Городецкая [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2019. – Т. 7, № 3. – С. 109-119. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-3-109-119>
2. Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний в Рязанской области (РЕКВАЗА): основные задачи, опыт создания и первые результаты / С.А. Бойцов, С.С. Якушин, С.Ю. Марцевич [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9, № 1. – С. 4-14.
3. Артериальная гипертония у взрослых. Клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Текст (визуальный): электронный. – М.: МЗ РФ, 2020. – URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/687>
4. Блащенко, Е.Ю. Проаритмогенные эффекты антиаритмических препаратов при профилактике пароксизмов фибрилляции предсердий / Е.Ю. Блащенко, Е.А. Ханина. – Текст (визуальный): непосредственный // Профессиональная наука. – 2017. – С. 65-73. ISBN 978-1-370-36460-2
5. Брадиаритмии и нарушения проводимости. Клинические рекомендации / Российское кардиологическое общество (РКО). – Текст (визуальный): электронный. – М.: МЗ РФ, 2020. – URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_Bradiaritmiya.pdf
6. Викулова, С. Биоэквивалентность и дженерики: созданы друг для друга / С. Викулова. – Текст (визуальный): непосредственный // Ремедиум. – 1999. – С. 30-32.
7. Возрастные аспекты заболеваемости острыми формами ишемической болезни сердца и смертности от них у мужчин и женщин / С.А. Бойцов, С.С. Якушин, Н.Н. Никулина [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2010. – Т.6, № 5. – С. 639-644.

8. Государственный доклад "О положении инвалидов в Российской Федерации" / Администрация Президента Рос. Федерации [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный. – М.: Совет по делам инвалидов при Президенте РФ, 1998. – 235 с.

9. Доказательная база снижения количества и доз антипсихотиков у пациентов пожилого и старческого возраста / О.Н. Ткачева, О.Д. Остроумова, Г.С. Краснов [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т.119, №5. – С.162-172.
<https://doi.org/10.17116/jnevro2019119051162>

10. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016). Клинические рекомендации / Европейское общество кардиологов (ESC). – Текст (визуальный): непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т.146, № 6. – С. 7-85.

11. Желудочковые аритмии у взрослых. Клинические рекомендации / Российское кардиологическое общество (РКО). – Текст (визуальный): электронный. – М.: МЗ РФ, 2016. – URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/244>

12. Заболеваемость всего населения России в 2014 году: аналитический сборник / Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. – Текст (визуальный): электронный. – М.: МЗ РФ, 2015. – URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2014-god>

13. Заболеваемость всего населения России в 2014-2017 гг.: аналитический сборник / Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. – Текст (визуальный):

электронный. – URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskie-materialy>

14. Заболеваемость всего населения России в 2015 году: аналитический сборник / Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. – Текст (визуальный): электронный. – М.: МЗ РФ, 2016. – URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2015-god>

15. Заболеваемость всего населения России в 2016 году: аналитический сборник – Текст (визуальный): электронный. – М.: МЗ РФ, 2017. – URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2016-god>

16. Заболеваемость всего населения России в 2017 году: аналитический сборник – Текст (визуальный): электронный. – М.: МЗ РФ, 2018. – URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god>

17. Заболеваемость населения по основным классам болезней: аналитический сборник. – М.: Росстат, 2018. – Текст (визуальный): электронный. – URL: <https://www.gks.ru/folder/13721>

18. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские Национальные Рекомендации / С.А. Бойцов, Н.В. Погосова, М.Г. Бубнова [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2018. – №6. – С. 7-122.

19. Карпов, Ю.А. Антиангинальная эффективность и переносимость ивабрадина в терапии пациентов со стабильной стенокардией: результаты исследования КОНТРОЛЬ-2 / Ю.А. Карпов. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т.10, №8. – С. 83-89.

20. Ключников, С.О. Полипрагмазия: пути решения проблемы / С.О. Ключников. – Текст (визуальный): непосредственный // Детские инфекции. – 2014. – № 4. – С. 36-41.

21. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Клинические рекомендации / Р.Г. Оганов, И.Н. Денисов, В.И. Симаненков [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т.16, № 6. – С. 5-56.
<https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56>

22. Крупнова, И.В. Актуальные вопросы профилактики нарушений в сфере обращений лекарственных средств / И.В. Крупнова, И.С. Старостина – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник Росздравнадзора. – 2019. – № 2. – С. 40-49.

23. Крылов, Ю.Ф. Фармакология / Ю.Ф. Крылов, В.М. Бобырев. – М., 1999. – 350 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

24. Кукес, В.Г. Клиническая фармакология / В.Г. Кукес, Д.А. Сычев. – 5-е изд. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2020. – 880 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

25. Лекарственно-индуцированный делирий у пациентов пожилого и старческого возраста / А.П. Переверзев, О.Д. Остроумова, Р.И. Исаев [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т.119, №7. – С.120-127.
<https://doi.org/10.17116/jnevro2019119071120>

26. Лечение хронической сердечной недостаточности: возможен ли депрескрайбинг? / О.Н. Ткачева, О.Д. Остроумова, Ю.В. Котовская [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиология. – 2020. – Т.60, №3. – С. 126-136. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.3.n779>

27. Мурашко, М.А. Росздравнадзор сегодня / М.А. Мурашко. – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник Росздравнадзора. – 2019. – № 2. – С. 9-19.

28. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (III пересмотр). – Текст (визуальный): непосредственный // Журнал «Сердечная Недостаточность». – 2010. – Т. 11, № 1. – С. 3-62.

29. Неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы и их связь с факторами риска по данным проспективного исследования МЕРИДИАН-РО / Е.В. Филиппов, А.Н. Воробьев, Н.В. Добрынина [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т.24, № 6. – С.42–48. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-6-42-48>

30. Никулина, Н.Н. Роль патологоанатомической службы в совершенствовании медицинского образования (обзор литературы) / Н.Н. Никулина. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2016. – №1. – С. 142-148.

31. Общие принципы фармакотерапии у лиц пожилого и старческого возраста: методические рекомендации / под ред. О.Н. Ткачевой. – Текст (визуальный): непосредственный. – М.: Прометей, 2019. – 66 с. ISBN 978-5-907166-57-8

32. Овчинникова, Е.А. Роль мониторинга безопасности лекарственных средств в решении проблемы их рационального использования / Е.А. Овчинникова. – Текст (визуальный): непосредственный // Качественная клиническая практика. – 2003. – №4. – С. 88-95.

33. Опасность передозировки гипотензивных препаратов / С.М. Дроговоз, В.Д. Лукьянчук, Б.С. Шейман [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2014. – Т.38, № 2. – С. 77-83.

34. Определение степени достоверности причинно-следственной связи «Неблагоприятная побочная реакция – лекарственное средство" (классификация и методы)»: методические рекомендации. – М., 2008. – Текст (визуальный): непосредственный.

35. Оптимизация лекарственных назначений у пациентов пожилого и старческого возраста: можно ли победить полипрагмазию? / О.Н. Ткачева, А.П.

Переверзев, Н.К. Рунихина [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // РМЖ. – 2017. – №. 25. – С.1826–1828.

36. Особенности демографических характеристик и кардиоваскулярной коморбидности у больных, перенесших инфаркт миокарда без анамнеза артериальной гипертонии (данные регистра РЕКВАЗА-клиника) / А.Н. Вернохаева, М.М. Лукьянов, О.М. Драпкина, Е.Ю. Андреевко. [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2013. – Т. 9, № 1. – С. 4-14.

37. Особенности фармакотерапии у пожилых пациентов. Введение в проблему / Е.А. Ушкалова, О.Н. Ткачева, Н.К. Рунихина [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 1. – С. 94-100.

38. Остроумова, О.Д. Депрескрайбинг антигипертензивных препаратов у пациентов старших возрастных групп / О.Д. Остроумова, М.С. Черняева, Д.А. Сычев. – Текст (визуальный): непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16, № 1. – С. 82-93. DOI:[10.20996/1819-6446-2020-02-14](https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-02-14)

39. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации. – М.: МЗ РФ, 2020. – Текст (визуальный): электронный. – URL: [https://scardio.ru /content/Guidelines /2020/Clinic_rekom_OKS_bST.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_bST.pdf)

40. Оценка причин и факторов риска развития декомпенсированной сердечной недостаточности / Н. Пырикова, И. Осипова, Я. Орлова, Н. Мозгунов. – Текст (визуальный): непосредственный // Бюллетень медицинской науки. – 2020. – Т. 1, №17. – С. 42-49.

41. Падения и другие гериатрические синдромы у пожилых людей с коморбидной патологией / Н.В. Шарашкина, Н.К. Рунихина, Ю.С. Литвина [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Клиническая геронтология. – 2020. – Т.26, №1. – С. 9-14. DOI: [10.26347/1607-2499202001-02009-014](https://doi.org/10.26347/1607-2499202001-02009-014)

42. Переверзев, А.П. Нефармакологические методы лечения как способ повышения безопасности фармакотерапии и профилактики полипрагмазии у пациентов старше 60 лет / А.П. Переверзев, О.Н. Ткачева, Ю.В. Котовская [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2020. – Т. 6, № 4. – С.174-179. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-4-174-179>

43. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения / под общ. ред. Д.А. Сычева; науч. ред. В.А. Отделенова. – СПб.: ЦОП «Профессия», 2016. – С. 14. – Текст (визуальный): непосредственный.

44. Полипрагмазия у амбулаторных пациентов пожилого возраста / Е.А. Панова, В.А. Серов, А.М. Шутов [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2019. – №2. – С. 16-22. DOI [10.34014/2227-1848-2019-2-16-22](https://doi.org/10.34014/2227-1848-2019-2-16-22)

45. Полипрагмазия: взгляд клинического фармаколога / Д.А. Сычев, В.А. Отделенов, Н.М. Краснова [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 12. – С. 94-102. DOI: [10.17116/terarkh2016881294-102](https://doi.org/10.17116/terarkh2016881294-102)

46. Правкина, Е.А. Качество обследования пациентов с артериальной гипертонией в амбулаторно-поликлинических учреждениях / Е.А. Правкина, Н.Н. Никулина, М.М. Лукьянов [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Клиническая медицина. – 2015. – Т.93, № 9. – С. 36–42.

47. Приказ Минздрава России от 14 января 2019 г. № 4н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения». – М.: МЗ РФ, 2019. –Текст (визуальный): электронный. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/552209224>

48. Приказ Минздрава России от 2 ноября 2012 г. №575н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «Клиническая фармакология». – М.: МЗ РФ, 2012. – Текст (визуальный): электронный. –URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9146-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya->

[rossiyskoy-federatsii-ot-2-noyabrya-2012-g-575n-ob-utverzhdanii-poryadka-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-po-profiluyu-klinicheskaya-farmakologiya](#)

49. Приказ Минздрава России от 22 января 2014 г. №36н «Об утверждении примерных дополнительных профессиональных программ медицинского образования по специальности «Гериатрия». – М.: МЗ РФ, 2014. – Текст (визуальный): электронный. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/499075676>

50. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 22 октября 2012 г. N 428н г. Москва "Об утверждении Административного регламента Министерства здравоохранения Российской Федерации по предоставлению государственной услуги по государственной регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения". – М.: МЗ РФ, 2012. – Текст (визуальный): электронный. – URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/8207-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rf-ot-22-oktyabrya-2012-g-428n-ob-utverzhdanii-administrativnogo-reglamenta-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-po-predostavleniyu-gosudarstvennoy-uslugi-po-gosudarstvennoy-registratsii-lekarstvennyh-preparatov-dlya-meditsinskogo-primeneniya>

51. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 сентября 2016 г. № 724н “Об утверждении требований к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов”. – М.: МЗ РФ, 2016. – Текст (визуальный): электронный. – URL: <https://rg.ru/2016/10/14/minzdrav-dok.html>

52. Проблемы оценки и интерпретации показателей заболеваемости, смертности и инвалидности в результате болезней системы кровообращения / С.А. Бойцов, И.В. Самородская, Л.А. Эфрос, М.А. Ватолина. – Текст (визуальный): непосредственный // Менеджер здравоохранения. – 2014. – № 6. – С. 15-23.

53. Проблемы оценки показателей смертности от отдельных причин Position Statement / О.Л. Барбараш, С.А. Бойцов, Д.Ш. Вайсман [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2018. – Т.7, №2. – С. 6-9. DOI: [10.17802/2306-1278-2018-7-2-6-9](https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-2-6-9)

54. Распространенность артериальной гипертонии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2) / Ю.А. Баланова, С.А. Шальнова, А.Э. Имаева [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2019. – Т.15, № 4. – С. 450-466. DOI:[10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466](https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466)

55. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности / С.А. Бойцов, С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 4 – 9.

56. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. Клинические рекомендации – Текст (визуальный): непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 7, № 147. – С. 7-86.

57. Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Клинические рекомендации. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 5. – С. 103-158.

58. Рекомендации ЕОК по диагностике и лечению синкопальных состояний 2018. Клинические рекомендации. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т.24, № 7. – С. 130-194.

59. Решение №85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского Экономического Союза» от 03.11.2016г. / Совет Евразийской экономической комиссии. – Астана,2016. – 161с. – Текст (визуальный): электронный. – URL: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411942/cncd_21112016_85

60. Российский статистический ежегодник: статистический сборник. – М.: Госкомстат России, 2003. – 705 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

61. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Клинические рекомендации. –

Текст (визуальный): непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 20.

62. Самородская, И.В. Терминология и методы оценки влияния коморбидности на прогноз и исходы лечения / И.В. Самородская, М.А. Никифорова. – Текст (визуальный): непосредственный // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2013. – Т.14, №4. – С. 18-26.

63. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции / В.С. Моисеев, Н.А. Мухин, А.В. Смирнов [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т.8, №112. – С. 7–37.

64. Сочетанные сердечно-сосудистые заболевания и антигипертензивное лечение у больных артериальной гипертонией в амбулаторно-поликлинической практике (по данным регистра РЕКВАЗА) / М.М. Лукьянов, С.А. Бойцов, С.С. Якушин [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т.12, № 1. – С. 4-15.

65. Сравнительный анализ смертности населения от острых форм ишемической болезни сердца за пятнадцатилетний период в РФ и США и факторов, влияющих на ее формирование / С.А. Бойцов, И.В. Самородская, Н.Н. Никулина [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Терапевтический архив. – 2017. – Т.89, №9. С. – 53-59. DOI: [10.17116/terarkh201789953-59](https://doi.org/10.17116/terarkh201789953-59)

66. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации. – М.: МЗ РФ, 2016. – Текст (визуальный): электронный. – URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/133>

67. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации. – М.: МЗ РФ, 2020. –Текст (визуальный): электронный. – URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_IBS.pdf

68. Старение. Профессиональный врачебный подход / Л.Б. Лазебник, А.Л. Вёрткин, Ю.В. Конев [и др.]. – М.: Эксмо, 2014. – 320 с. – Текст (визуальный): непосредственный. ISBN 978-5-699-68589-9

69. Ткачева, О.Н. Гипертонический криз у лиц пожилого возраста / О.Н. Ткачева, Ю.В. Котовская, К.А. Ерусланова. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиология. – 2020. – Т.60, №5. – С. 128-135. DOI: [10.18087/cardio.2020.5.n1121](https://doi.org/10.18087/cardio.2020.5.n1121)
70. Ткачева, О.Н. Гериатрия – это инвестиции в будущее / О.Н. Ткачева. – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник Росздравнадзора. – 2016. – №4. – С. 5-8.
71. Ткачева, О.Н. Современная концепция развития гериатрической помощи в российской федерации / О.Н. Ткачева. – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник Росздравнадзора. – 2016. – №4. – С. 31-35.
72. Углубленный анализ распространенности острых форм ИБС и смертности от них в Рязани (в рамках многоцентрового исследования РЕЗОНАНС) / С.А. Бойцов, С.С. Якушин, Р.А. Лиферов [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиологический вестник. – 2008. – Т.3, № 2. – С. 31-38.
73. Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых. Клинические рекомендации. – М.: МЗ РФ, 2020. –Текст (визуальный): электронный. – URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_FP_TP.pdf
74. Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации. – М.: МЗ РФ, 2021. – Текст (визуальный): электронный. – URL: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf
75. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации. – М.: МЗ РФ, 2016. – Текст (визуальный): электронный. – URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/134>
76. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации. – М.: МЗ РФ, 2020. – Текст: электронный. – URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_HSN.pdf
77. Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году / А.В. Концевая, О.М. Драпкина, Ю.А. Баланова [и др.]. –

Текст (визуальный): непосредственный // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2018. – Т. 14, № 2. – С. 56-166.

78. Якушин, С.С. Анализ смертности от болезней системы кровообращения и сердечно-сосудистой заболеваемости в Рязанской области за период 2012-2016 гг. / С.С. Якушин, Е. В. Филиппов. – Текст (визуальный): непосредственный // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2018. – Т. 6, № 3. – С. 448-461. DOI: [10.23888/HMJ201863448-461](https://doi.org/10.23888/HMJ201863448-461)

79. 2015 Beers Criteria and STOPP v2 for detecting potentially inappropriate medication in community-dwelling older people: prevalence, profile, and risk factors / E. Blanco-Reina, Jenifer Valdellós, Lorena Aguilar-Cano [et al.]. – Text: visual // Eur J Clin Pharmacol. – 2019. – Vol. 75, № 10. – P. 1459-1466. DOI: [10.1007/s00228-019-02722-0](https://doi.org/10.1007/s00228-019-02722-0)

80. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) / N. Galiè, M. Matucci, M. Zompatori [et al.]. – Text: visual // European heart journal. – 2016. – Vol. 37, № 1. – P. 67-119. DOI: [10.1093/eurheartj/ehv317](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317)

81. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society / Sana M. Al-Khatib, William G. Stevenson, Michael J. Ackerman [et al.]. – Text: visual // Journal of the American College of Cardiology. – 2017. – Vol. 72, № 14. – P. 91-220. DOI: [10.1161/CIR.0000000000000549](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000549)

82. 2017 Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults / P.K. Whelton, Robert M. Carey, Wilbert S. Aronow [et

al.]. – Text: visual // J Am Coll Cardiol. – 2018. – Vol. 71, № 19. – P.127-248.
DOI: [10.1016/j.jacc.2017.11.006](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.006)

83. 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: Executive summary / Fred M. Kusumoto, L. Samuel Wann, Hugh Calkins [et al.]. – Text: visual // Heart Rhythm. – 2019. – Vol. 16, № 9. – P. 227-279. DOI: [10.1016/j.jacc.2018.10.043](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.043)

84. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) / Bryan Williams, Giuseppe Mancia, Wilko Spiering [et al.]. – Text: visual // European Heart Journal. – 2018. – Vol. 39, № 33. – P. 3021-3104. DOI: [10.1093/eurheartj/ehy339](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339)

85. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. – Text: visual // Russian Journal of Cardiology. – 2018. – Vol. 23, №12. – P. 143–228.

86. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes / J. Knuuti, W. Wijns, A. Saraste [et al.]. – Text: visual // Eur Heart J. – 2020. – Vol. 41, № 3. – P. 407-477. DOI: [10.1093/eurheartj/ehz425](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425)

87. A Case of Life-threatening Amlodipine and Atenolol Overdose / Sudheer Tale, Mohan Kumar, Soumitra Ghosh, Ashish Bhalla. – Text: visual // Indian J Crit Care Med. – 2019. – Vol. 23, № 6. – P. 281-283. DOI: [10.5005/jp-journals-10071-23181](https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23181)

88. A case of massive metoprolol and amlodipine overdose with blood concentrations and survival following extracorporeal corporeal membrane oxygenation (ECMO) / J. Nordmark Grass, Johan Ahlner, Fredrik C Kugelberg [et al.]. – Text: visual // ClinToxicol (Phila). – 2019. – Vol. 57, № 1. – P. 66-68. DOI: [10.1080/15563650.2018.1491985](https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1491985)

89. A hypertrophic senile heart / I. Arts-Birstonaite, J. Jaspers Focks, C. Camaro, R. Nijveldt. – Text: electronic // Neth Heart J. – 2020. DOI: [10.1007/s12471-020-01370-9](https://doi.org/10.1007/s12471-020-01370-9)

90. A method for estimating the probability of adverse drug reactions / C.A. Naranjo, U. Busto, E.M. Sellers [et al.]. – Text: visual // Clin. Pharmacol. Ther. – 1981. – Vol. 30. – P. 239-245. DOI: [10.1038/clpt.1981.154](https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154)
91. A Systematic Review of Economic Evaluations of Pharmacogenetic Testing for Prevention of Adverse Drug Reactions / C.O. Plumpton, Daniel Roberts, Munir Pirmohamed, Dyfrig A Hughes. – Text: visual // Pharmacoeconomics. – 2016. – Vol. 34, № 8. – P. 771-793. DOI: [10.1007/s40273-016-0397-9](https://doi.org/10.1007/s40273-016-0397-9)
92. Acute amiodarone poisoning. Clinical and pharmacokinetic study / Y. Bouffard, Y. Berger, B. Delafosse [et al.]. – Text: visual // Arch Mal Coeur Vaiss. – 1985. – Vol. 78, № 1. – P. 130-132.
93. Acute on Chronic Ivabradine Overdose: a Case Report / Kevin Maskell, Adele Tse, Carl E. Wolf, Michelle Troendle. – Text: visual // J Med Toxicol. – 2016. – Vol. 12, № 2. – P. 189-191. DOI: [10.1007/s13181-016-0537-9](https://doi.org/10.1007/s13181-016-0537-9)
94. Adverse drug events in hospitalized patients: Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality / D.C. Classen, S.L. Pestotnik, R.S. Evans [et al.]. – Text: visual // JAMA. – 1997. – Vol. 277. – P.301-306.
95. Adverse Drug Reaction Risk Measures: A Comparison of Estimates from Drug Surveillance and Randomised Trials / R. Beau-Lejdstrom, Sarah Crook, Alessandra Spanu [et al.]. – Text: visual // Pharmaceut Med. – 2019. – Vol. 33, № 4. – P. 331-339. DOI: [10.1007/s40290-019-00287-y](https://doi.org/10.1007/s40290-019-00287-y)
96. Adverse drug reactions: factors and role of pharmacist in their prevention / R. Bushra, Saba Ajaz Baloch, Aisha Jabeen [et al.]. – Text: visual // R J Ayub Med Coll Abbottabad. – 2015. – Vol. 27, № 3. – P. 702-706.
97. Adverse internal medicine drug effects at hospital admission / V. Lepori, A. Perren, C. Marone [et al.] // Schweiz Med Wochenschr. – 1999. – Vol. 129, № 24. – P. 915-922.
98. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON) / J.N. Cohn, M.A. Pfeffer, J. Rouleau [et al.]. – Text: visual // European Journal of Heart Failure. 2003. – Vol. 5. – P.659-667. [https://doi.org/10.1016/S1388-9842\(03\)00163-6](https://doi.org/10.1016/S1388-9842(03)00163-6)

99. Ancelin, M. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study / M. Ancelin. – Text: visual // BMJ. – 2006. – Vol. 332, № 7539. – P. 455-459. DOI: [10.1136/bmj.38740.439664.DE](https://doi.org/10.1136/bmj.38740.439664.DE)

100. Application of the STOPP/START criteria: a systematic review of the prevalence of potentially inappropriate prescribing in older adults, and evidence of clinical, humanistic and economic impact / B. Hill-Taylor, I. Sketris, J. Hayden [et al.]. – Text: visual // J Clin Pharm Ther. – 2013. – Vol. 38, № 5. – P. 360-372. DOI: [10.1111/jcpt.12059](https://doi.org/10.1111/jcpt.12059)

101. Assessing Potentially Inappropriate Prescribing in Community-Dwelling Older Patients Using the Updated Version of STOPP-START Criteria: A Comparison of Profiles and Prevalences with Respect to the Original Version / E. Blanco-Reina, Maria Rosa García-Merino, Ricardo Ocaña-Riola [et al.]. – Text: visual // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, № 12. DOI: [10.1371/journal.pone.0167586](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167586)

102. Azithromycin Causes a Novel Proarrhythmic Syndrome / Z. Yang, J.K. Prinsen, Kevin R. Bersell [et al.]. – Text: visual // Circ Arrhythm Electrophysiol. – 2017. – Vol. 10, № 4. – P. 3560. DOI: [10.1161/CIRCEP.115.003560](https://doi.org/10.1161/CIRCEP.115.003560)

103. Bailey, B. Glucagon in beta-blocker and calcium channel blocker overdoses: a systematic review / B. Bailey. – Text: visual // Journal of toxicology. – 2003. – Vol. 41, № 5. – P. 595-602. DOI: [10.1081/ct-120023761](https://doi.org/10.1081/ct-120023761)

104. Beers versus STOPP criteria in polypharmacy community-dwelling older patients. Criterios de Beers versus STOPP en pacientes mayores, polimedicados y residentes en la comunidad / M.L. Nicieza-Garcia, Maria Esther Salgueiro-Vázquez, Francisco José Jimeno-Demuth, Gloria Manso. – Text: visual // Farm Hosp. – 2016. – Vol. 40, № 3. – P. 150-164. DOI: [10.7399/fh.2016.40.3.9706](https://doi.org/10.7399/fh.2016.40.3.9706)

105. Beijer, H.J. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies / H.J. Beijer, C.J. de Blaey. – Text: visual // Pharm World Sci. – 2002. – Vol. 24, № 2. – P. 46-54. DOI: [10.1023/a:1015570104121](https://doi.org/10.1023/a:1015570104121)

106. Butrous, G. Sildenafil (Viagra) prolongs cardiac repolarization by blocking the rapid component of the delayed rectifier potassium current / G. Butrous, R.L. Siegel.

– Text: visual // Circulation. – 2001. – Vol. 103, № 23. – P. 119-120. DOI: [10.1161/01.cir.103.23.e119](https://doi.org/10.1161/01.cir.103.23.e119)

107. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. – Text: visual // J Am Geriatr Soc. – 2019. – Vol. 67, № 4. – P. 674-694. DOI: [10.1111/jgs.15767](https://doi.org/10.1111/jgs.15767)

108. Cardiovascular considerations in using topical, oral, and intravenous drugs for the treatment of glaucoma and ocular hypertension: focus on beta-adrenergic blockade / W.H. Frishman, M. Kowalski, S. Nagnur [et al.]. – Text: visual // Heart Dis. – 2001. – Vol. 3, № 6. – P. 386-397. DOI: [10.1097/00132580-200111000-00007](https://doi.org/10.1097/00132580-200111000-00007)

109. Cardiovascular effects of noncardiovascular drugs / S.R. Raj, C.M. Stein, P.J. Saavedra, D.M. Roden. – Text: visual // Circulation. – 2009. – Vol. 120, № 12. – P. 1123-1132. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728576](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728576).

110. Carr, D.F. Biomarkers of adverse drug reactions / D.F. Carr, M. Pirmohamed. – Text: visual // Exp Biol Med (Maywood). – 2018. – Vol. 243, № 3. – P. 291-299. DOI: [10.1177/1535370217733425](https://doi.org/10.1177/1535370217733425)

111. Carrillo, Bernal. Cognitive status and outcomes of older people in orthopedic rehabilitation? A retrospective-cohort study / Bernal Carrillo. – Text: visual // Geriatrics. – 2020. – Vol.5. – P. 14. DOI: [10.3390/geriatrics5010014](https://doi.org/10.3390/geriatrics5010014)

112. Charles, C.V. Highlights From the 2019 AGS Beers Criteria® Updates / C.V. Charles, Angie Eaton. – Text: visual // Sr Care Pharm. – 2020. – Vol. 35, № 2. – P. 68-74. DOI: [10.4140/TCP.n.2019.68](https://doi.org/10.4140/TCP.n.2019.68)

113. Chen, Z. Geriatric Polypharmacy: Two Physicians' Personal Perspectives / Z. Chen, A. Buonanno. – Text: visual // Clin Geriatr Med. – 2017. – Vol. 33, № 2. – P. 283-288. DOI: [10.1016/j.cger.2017.01.008](https://doi.org/10.1016/j.cger.2017.01.008)

114. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization / A.S. Go, G.M. Chertow, Dongjie Fan [et al.]. – Text: visual // Engl J Med. – 2004. – Vol. 351. – P. 1296–1305. DOI: [10.1056/NEJMoa041031](https://doi.org/10.1056/NEJMoa041031)

115. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate / A.S. Levey, L.A. Stevens,

Christopher H. Schmid [et al.]. – Text: visual // *Ann Intern Med.* –2009. – Vol. 150, № 9. – P. 604–612. DOI: [10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006](https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006)

116. *Clinical Pharmacology* / M. Brown, P. Sharma, F. Mir, P. Bennett. – 12th ed. – Elsevier, 2018. – 720p. – Text: visual.

117. Cockcroft, D.W. Prediction of creatine clearance from serum creatinine / D.W. Cockcroft, M.H. Gault. – Text: visual // *Nephron.* – 1976. – Vol. 16, № 1. – 31-41.

118. Coleman, J.J. Adverse drug reactions / J.J. Coleman, S.K. Pontefract. – Text: visual // *Clin Med (Lond).* – 2016. – Vol. 16, № 5. – P. 481-485. DOI: [10.7861/clinmedicine.16-5-481](https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-5-481)

119. Comorbidity-Polypharmacy Score: A novel adjunct in post – emergency department trauma triage / F. Carla, David C. Evans, Charles H. Cook [et al.]. – Text: visual // *J Surg Res.* – 2013. – Vol. 181, № 1. – P. 16–19. DOI: [10.1016/j.jss.2012.05.042](https://doi.org/10.1016/j.jss.2012.05.042)

120. Concordance Between Anticholinergic Burden Scales / J. Naples, Z. Marcum, Subashan Perera, Shelly L. Gray. – Text: visual // *J Am Geriatr Soc.* – 2015. – Vol. 63, № 10. – P. 2120-2124. DOI: [10.1111/jgs.13647](https://doi.org/10.1111/jgs.13647)

121. Consequences of ignoring patient diagnoses when using the 2015 Updated Beers Criteria / M. Lavrador, Alice A. Silva, Ana C. Cabral [et al.]. – Text: visual // *Int J Clin Pharm.* – 2019. – Vol. 41, № 3. – P. 751-756. DOI: [10.1007/s11096-019-00828-0](https://doi.org/10.1007/s11096-019-00828-0)

122. Dementia in an Acute Hospital Setting: Health Service Research to Profile Patient Characteristics and Predictors of Adverse Clinical Outcomes / I. Singh, Chris Edwards, Daniel Duric [et al.]. – Text: visual // *Geriatrics.* – 2019. – Vol. 4. – P.7. DOI: [10.3390/geriatrics4010007](https://doi.org/10.3390/geriatrics4010007)

123. DeRhodes, K.H. The Dangers of Ignoring the Beers Criteria-The Prescribing Cascade / K.H. DeRhodes. – Text: visual // *JAMA Intern Med.* –2019. – Vol.179, №7. – P. 863-864. DOI: [10.1001/jamainternmed.2019.1288](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.1288)

124. Development and Validation of a Score to Assess Risk of Adverse Drug Reactions Among In-Hospital Patients 65 Years or Older / G. Onder, M. Petrovic, B.

Tangiisuran [et al.]. – Text: visual // Arch Int Med. – 2010. – Vol.170, № 13. – P. 1142-1148. DOI: [10.1001/archinternmed.2010.153](https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.153)

125. Digitalis and the sick sinus syndrome. Clinical and electrophysiologic documentation of severe toxic effect on sinus node function / J. R. Margolis, H.C. Strauss, H.C. Miller [et al.]. – Text: visual // Circulation. – 1975. – Vol. 52, № 1. – P. 162 – 169. DOI: [10.1161/01.cir.52.1.162](https://doi.org/10.1161/01.cir.52.1.162)

126. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study / I. Carrière, A. Fourrier-Reglat, Jean-François Dartigues [et al.]. – Text: visual // Arch Intern Med. – 2009. – Vol. 169, № 14. – P. 1317-1324. DOI: [10.1001/archinternmed.2009.229](https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.229)

127. Effectiveness of the STOPP/START (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment) criteria: systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies / B. Hill-Taylor, K.A. Walsh, S. Stewart [et al.]. – Text: visual // J Clin Pharm Ther. – 2016. – Vol. 41, № 2. – P. 158-169. DOI: [10.1111/jcpt.12372](https://doi.org/10.1111/jcpt.12372)

128. Effectiveness of using STOPP/START criteria to identify potentially inappropriate medication in people aged ≥ 65 years with chronic kidney disease: a randomized clinical trial / K. Parker, Ingrid Bull-Engelstad, Jūratė Šaltytė Benth [et al.]. – Text: visual // Eur J Clin Pharmacol. – 2019. – Vol. 75, № 11. – P. 1503-1511. DOI: [10.1007/s00228-019-02727-9](https://doi.org/10.1007/s00228-019-02727-9)

129. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: Is There an Influence of Beta-Blocker Dose? Findings From the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial) Study / Karl Swedberg, Michel Komajda, Michael Böhm [et al.]. – Text: visual // J Am Coll Cardiol. – 2012. Vol. 59, № 22. – P. 1938-1945. DOI: [10.1016/j.jacc.2012.01.020](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.01.020)

130. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two swiss departments of internal medicine / K. Fattinger, M. Roos, P. Vergères [et al.]. – Text: visual // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2000. – Vol.49,№2. – P.158-167. DOI: [10.1046/j.1365-2125.2000.00132.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2000.00132.x)

131. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation / J. Steffel, P. Verhamme, Tatjana S. Potpara [et al.]. – Text: visual // European Heart Journal. – 2018. – Vol. 39. – P. 1330–1393. DOI: [10.1093/eurheartj/ehy136](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136)
132. European Cardiovascular Disease Statistics / Elizabeth Wilkins, Nick Townsend, Chris P. Gale [et al.]. – Text: visual // European Heart Network. – 2017. – 192 p.
133. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden / K.U. Eckardt, J. Coresh, O. Devuyst [et al.]. – Text: visual // Lancet. – 2013. – Vol. 382, № 9887. – P. 158-169. DOI: [10.1016/S0140-6736\(13\)60439-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60439-0)
134. Extracorporeal treatment for digoxin poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP Workgroup / J. Mowry, Emmanuel A. Burdmann, Kurt Anseeuw [et al.]. – Text: visual // Clinical Toxicology. – 2016. – Vol. 54. – P. 103-114. DOI: [10.3109/15563650.2015.1118488](https://doi.org/10.3109/15563650.2015.1118488)
135. Factors associated with polypharmacy in elderly home-care patients / H. Komiya, Hiroyuki Umegaki, Shigeru Kanda, Atsushi Asai . – Text: visual // Geriatr Gerontol Int. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 33-41. DOI: [10.1111/ggi.13132](https://doi.org/10.1111/ggi.13132)
136. Falls: the adverse drug reaction of the elderly and the impact of pharmacogenetics / D.F. Carr, Katharina Luise Schneider, Marlen Schurig [et al.]. – Text: visual // Pharmacogenomics. – 2017. – Vol. 18, № 13. – P. 1281-1297. DOI: [10.2217/pgs-2017-0018](https://doi.org/10.2217/pgs-2017-0018)
137. Fatal Cardiac Arrest Associated with Concomitant Bisoprolol and Verapamil Overdose / A. Déniel, Sophie Fedrizzi, Véronique Lelong-Boulouard [et al.]. – Text: visual // J Am Geriatr Soc. – 2016. – Vol. 64, № 2. – P. 451-452. DOI: [10.1111/jgs.13972](https://doi.org/10.1111/jgs.13972)
138. Fishman, G.I. Drug-Induced Arrhythmias, Precision Medicine, and Small Data / G.I. Fishman. – Text: visual // Circ Arrhythm Electrophysiol. – 2017. –Vol. 10, № 4. – P. 5208. DOI: [10.1161/CIRCEP.117.005208](https://doi.org/10.1161/CIRCEP.117.005208)

139. Gallagher, Paul STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria / Paul Gallagher, Denis O'Mahony. – Text: visual // Age and Ageing. – 2008. – Vol. 37. – P. 673–679. DOI: [10.1093/ageing/afn197](https://doi.org/10.1093/ageing/afn197)

140. Garfinkel, D. The war against polypharmacy: a new cost-effective geriatric-palliative approach for improving drug therapy in disabled elderly people / D. Garfinkel, S. Zur-Gil, J. Ben-Israel. – Text: visual // Isr Med Assoc J. – 2007. – Vol. 9, № 6. – P.430-434.

141. Gheorghide, M. Contemporary use of digoxin in the management of cardiovascular disorders / M. Gheorghide, D. J. van Veldhuisen, W. S. Colucci. – Text: visual // Circulation. – 2006. – Vol. 113, № 21. – P. 2556-2264. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.105.560110](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.560110)

142. Griebing, Tomas L. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults / Tomas L. Griebing. – Text: visual // J Am Geriatr Soc. – 2015. – Vol. 63, № 11. – P. 2227-2246. DOI: [10.1111/jgs.13702](https://doi.org/10.1111/jgs.13702)

143. Halli-Tierney, A.D. Polypharmacy: Evaluating Risks and Deprescribing / A.D. Halli-Tierney, C. Scarbrough, D. Carroll. – Text: visual // Am Fam Physician. – 2019. – Vol. 100, № 1. – P. 32-38.

144. Heart Disease and Stroke Statistics – 2020 Update: A Report from the American Heart Association / Salim S. Virani, Alvaro Alonso, Emelia J. Benjamin [et al.]. – Text: visual // Circulation. – 2020. – Vol. 141, № 9. – P. 139-596. DOI: [10.1161/CIR.0000000000000757](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000757)

145. Inappropriate prescribing defined by STOPP and START criteria and its association with adverse drug events among hospitalized older patients: A multicentre, prospective study / M.L. Fahrni, Mohd Taufiq Azmy, Ezlina Usir [et al.]. – Text: visual // PLoS One. – 2019. – Vol. 14, № 7. DOI: [10.1371/journal.pone.0219898](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219898)

146. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention / D.W. Bates, D.J. Cullen, N. Laird [et al.]. – Text: visual // JAMA. – 1995. – Vol. 274. – P. 29-34.

147. Increasing polypharmacy – an individual-based study of the Swedish population 2005–2008 / B. Hovstadius, K. Hovstadius, Bengt Astrand, Göran Petersson. – Text: visual // BMC Clinical Pharmacology. – 2010. – Vol.10, № 16. DOI: [10.1186/1472-6904-10-16](https://doi.org/10.1186/1472-6904-10-16)

148. Insight into the Severity of Adverse Drug Reactions as Experienced by Patients / L. Rolfes, Michelle Haaksman, Florence van Hunsel [et al.]. – Text: visual // Drug Saf. – 2020. – Vol. 43. – P. 291–293. DOI: [10.1007/s40264-019-00890-7](https://doi.org/10.1007/s40264-019-00890-7)

149. Institute of Medicine Report: To Err is Human: Building a Safer Health System / eds.: L.T. Kohn, Janet M. Corrigan, Molla S. Donaldson. – National Academy Press, 1999. – Text: visual. ISBN-10: 0-309-06837-1

150. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people / Audrey Rankin, Cathal A. Cadogan, Susan M. Patterson [et al.]. – Text: visual // Cochrane Database Syst Rev. – 2014. – Vol. 16, № 5. DOI: [10.1002/14651858.CD008165.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008165.pub4)

151. Ivabradine in combination with beta-blocker improves symptoms and quality of life in patients with stable angina pectoris: results from the ADDITIONS study / K. Werdan, Henning Ebel, Sebastian Nuding [et al.]. – Text: visual // Clin Res Cardiol. – 2012. – Vol. 101. – P. 365–373. DOI: [10.1007/s00392-011-0402-4](https://doi.org/10.1007/s00392-011-0402-4)

152. Jennings, E. Detection and prevention of adverse drug reactions in multi-morbid older patients / E. Jennings, Paul Gallagher, Denis O'Mahony. – Text: visual // Age Ageing. – 2019. – Vol. 48, № 1. – P. 10-13. DOI: [10.1093/ageing/afy157](https://doi.org/10.1093/ageing/afy157)

153. Kamp, Timothy J. Chloroquine or Hydroxychloroquine for COVID-19: Is Cardiotoxicity a Concern? / Timothy J. Kamp, Mohamed H. Hamdan, Craig T. January. – Text: visual // Journal of the American Heart Association. – 2020. – Vol. 9, № 12. DOI: [10.1161/JAHA.120.016887](https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016887)

154. Karch, F.E. Towards the operational identification of adverse drug reactions / F.E. Karch, L. Lasagna. – Text: visual // Clin. Pharmacol. Ther. – 1977. – Vol. 21. – P. 247-254. DOI: [10.1002/cpt1977213247](https://doi.org/10.1002/cpt1977213247)

155. Kaufman, G. Adverse drug reactions: classification, susceptibility and reporting / G. Kaufman. – Text: visual // Nurs Stand. – 2016. – Vol. 30, № 50. – P. 53-63. DOI: [10.7748/ns.2016.e10214](https://doi.org/10.7748/ns.2016.e10214)
156. Khwaja, A. KDIGO AKI Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury / A. Khwaja. – Text: visual // Kidney inter. Suppl. – 2012. – Vol.2. – P. 1-138. DOI: [10.1159/000339789](https://doi.org/10.1159/000339789)
157. Kim, J. Polypharmacy and Medication Management in Older Adults / J. Kim, Abby Luck Parish. – Text: visual // Nursing Clinics of North America. – 2017. – Vol. 52, № 3. – P. 457-468. DOI: [10.1016/j.cnur.2017.04.007](https://doi.org/10.1016/j.cnur.2017.04.007)
158. Kuzuya, M. Era of geriatric medical challenges: Multimorbidity among older patients / M. Kuzuya. – Text: visual // Geriatr Gerontol Int. – 2019. – Vol. 19, № 8. – P. 699-704. DOI: [10.1111/ggi.13742](https://doi.org/10.1111/ggi.13742)
159. Lauterbach, Michael Clinical toxicology of beta-blocker overdose in adults / Michael Lauterbach. – Text: visual // Basic Clin Pharmacol Toxicol. – 2019. – Vol. 25. – P. 178–186. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13231>
160. Lazarou, J. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients / J. Lazarou, B.H. Pomeranz, P.N. Corey. – Text: visual // JAMA. – 1998. – Vol. 279. – P. 1200-1205. DOI: [10.1001/jama.279.15.1200](https://doi.org/10.1001/jama.279.15.1200)
161. Levey, A.S. Conceptual model of CKD: applications and implications / A.S. Levey, L.A. Stevens, J. Coresh // Am J Kidney Dis. – 2009. – Vol. 53. – P. 4-16. DOI: [10.1053/j.ajkd.2008.07.048](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.07.048)
162. Levy, H.B. Polypharmacy Reduction Strategies: Tips on Incorporating American Geriatrics Society Beers and Screening Tool of Older People's Prescriptions Criteria / H.B. Levy. – Text: visual // Clin Geriatr. – 2017. – Vol. 33, № 2. – P. 177-187. DOI: [10.1016/j.cger.2017.01.007](https://doi.org/10.1016/j.cger.2017.01.007)
163. Lindquist, R. Understanding and preventing adverse drug events / R. Lindquist, L.M. Gersema. – Text: visual // AACN Clin. Issues. – 1998. – Vol.9, № 1. – P. 119-128. <https://doi.org/10.1097/00044067-199802000-00012>

164. Multiple chronic conditions and life expectancy: a life table analysis / E.H. DuGoff, Vladimir Canudas-Romo, Christine Buttorff [et al.]. – Text: visual // *Med Care*. – 2014. – Vol. 52, № 8. – P. 688-94. DOI: [10.1097/MLR.000000000000166](https://doi.org/10.1097/MLR.000000000000166)

165. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. – Text: visual // *Am J Kidney Dis*. – 2002. – Vol. 39. – P. 1-266. ISBN 1-931472-10-6

166. Nilsson, P.M. Blood pressure strategies and goals in elderly patients with hypertension / P.M. Nilsson. – Text: visual // *Exp Gerontol*. – 2017. – Vol. 87. – P. 151-152. DOI: [10.1016/j.exger.2016.04.018](https://doi.org/10.1016/j.exger.2016.04.018)

167. Noale, M. Epidemiology of Cardiovascular Diseases in the Elderly / M. Noale, F. Limongi, S. Maggi. – Text: visual // *Adv Exp Med Biol*. – 2020. – Vol.1216. – P. 29-38. DOI: [10.1007/978-3-030-33330-0_4](https://doi.org/10.1007/978-3-030-33330-0_4)

168. O'Mahony, D. STOPP/START criteria for potentially inappropriate medications/potential prescribing omissions in older people: origin and progress / D. O'Mahony. – Text: visual // *Expert Rev Clin Pharmacol*. – 2020. – Vol. 13, № 1. – P. 15-22. DOI: [10.1080/17512433.2020.1697676](https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1697676)

169. Osanlou, O. Pharmacogenetics of Adverse Drug Reactions / O. Osanlou, M. Pirmohamed, A. Daly. – Text: visual // *Adv Pharmacol*. – 2018. – Vol. 83. – P. 155-190. DOI: [10.1016/bs.apha.2018.03.002](https://doi.org/10.1016/bs.apha.2018.03.002)

170. Palatini, P. Pharmacokinetic drug interactions in liver disease: An update / P. Palatini, S. De Martin // *World J Gastroenterol*. – 2016. – Vol. 22, № 3. – P. 1260-78. DOI: [10.3748/wjg.v22.i3.1260](https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i3.1260)

171. Patients' clinical information requirements to apply the STOPP/START criteria / R. Carvalho, Marta Lavrador, Ana C. Cabral [et al.]. – Text: visual // *Int J Clin Pharm*. – 2019. – Vol. 41, № 6. – P. 1562-1569. DOI: [10.1007/s11096-019-00920-5](https://doi.org/10.1007/s11096-019-00920-5)

172. Payne, R.A. The epidemiology of polypharmacy / R.A. Payne. – Text: visual // *Clin Med (Lond)*. – 2016. – Vol. 16, № 5. – P. 465-469. DOI: [10.7861/clinmedicine.16-5-465](https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-5-465)

173. Perkowska-Ptasinska, A. The current management of kidney disease in the elderly / A. Perkowska-Ptasinska, Dominika Deborska-Materkowska, Magdalena

Durlik. – Text: visual // *Minerva Med.* – 2018. – Vol. 109, № 1. – P. 41-52.
DOI: [10.23736/S0026-4806.17.05351-4](https://doi.org/10.23736/S0026-4806.17.05351-4)

174. Pharmacogenomics of off-target adverse drug reactions / S.L. Garon, Rebecca K. Pavlos, Katie D. White [et al.]. – Text: visual // *British journal of clinical pharmacology.* – 2017. – Vol. 83, № 9. – P. 1896-1911. DOI:[10.1111/bcp.13294](https://doi.org/10.1111/bcp.13294)

175. Pirmohamed, V. Adverse drug reaction: back to the future / V. Pirmohamed, B.K. Park. – Text: visual // *British Journal of Clinical Pharmacology.* – 2003. – Vol. 55, № 5. – P. 486-492. DOI: [10.1046/j.1365-2125.2003.01847.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2003.01847.x)

176. Polypharmacy in three different spontaneous adverse drug event databases / T. Mabuchi, K. Hosomi, S. Yokoyama, M. Takada. – Text: visual // *Int J Clin Pharmacol Ther.* – 2020. – Vol. 58, № 11. – P. 601-607. DOI: [10.5414/CP203798](https://doi.org/10.5414/CP203798)

177. Potential US Population Impact of the 2017 ACC/AHA High Blood Pressure Guideline / Paul Muntner, Robert M. Carey, Samuel Gidding [et al.]. – Text: visual // *Circulation.* – 2018. – Vol. 137, № 2. – P. 109-118.
DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032582](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032582)

178. Potentially inappropriate medications in hospitalized older patients: a cross-sectional study using the Beers 2015 criteria versus the 2012 criteria / X. Zhang, Shuang Zhou, Kunming Pan [et al.]. – Text: visual // *Clin Interv Aging.* – 2017. – Vol.12 – P. 1697-1703. DOI: [10.2147/CIA.S146009](https://doi.org/10.2147/CIA.S146009)

179. Potentially Inappropriate Prescribing and Potential Prescribing Omissions in 82,935 Older Hospitalised Adults: Association with Hospital Readmission and Mortality Within Six Months / R.E. Thomas, Leonard T. Nguyen, Dave Jackson, Christopher Naugler. – Text: visual // *Geriatrics (Basel).* – 2020. – Vol. 5, № 2. – P. 37. DOI: [10.3390/geriatrics5020037](https://doi.org/10.3390/geriatrics5020037)

180. Potentially inappropriate prescriptions according to explicit and implicit criteria in patients with multimorbidity and polypharmacy. MULTIPAP: A cross-sectional study / J.A. Lopez-Rodriguez, Eloísa Rogero-Blanco, Mercedes Aza-Pascual-Salcedo [et al.]. – Text: visual // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15, № 8.
DOI: [10.1371/journal.pone.0237186](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237186)

181. Potentially inappropriate prescribing in patients on dialysis using STOPP-START criteria. Prescripción potencialmente inapropiada en pacientes en diálisis utilizando los criterios STOPP-START / A. Gonzalez-Lopez, Alvaro Nava-Rebollo, Angel Chocarro-Martinez [et al.]. – Text: visual // Nefrologia. – 2019. – Vol. 39, № 1. – P. 92-94. DOI: [10.1016/j.nefro.2018.03.001](https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.03.001)

182. Prescriber Implementation of STOPP/START Recommendations for Hospitalised Older Adults: A Comparison of a Pharmacist Approach and a Physician Approach / K. Dalton, Denis O'Mahony, David O'Sullivan [et al.]. – Text: visual // Drugs Aging. – 2019. – Vol. 36, № 3. – P. 279-288. DOI: [10.1007/s40266-018-0627-2](https://doi.org/10.1007/s40266-018-0627-2)

183. Prescribing in the oldest old inpatients: a retrospective analysis of patients referred for specialist geriatric consultation / S. Ilango, P. Pillans, N.M. Peel [et al.]. – Text: visual // Intern Med J. – 2017. – Vol. 47, № 9. – P. 1019–1025. DOI: [10.1111/imj.13526](https://doi.org/10.1111/imj.13526)

184. Prevalence of polypharmacy in a Scottish primary care population / R.A. Payne, A.J. Avery, M. Duerden [et al.]. – Text: visual // Eur J Clin Pharmacol. – 2014. – Vol. 70, № 5. – P. 575-581. DOI: [10.1007/s00228-013-1639-9](https://doi.org/10.1007/s00228-013-1639-9)

185. Propafenone Overdose: From Cardiogenic Shock to Brugada Pattern / J. Gil, Bruno Marmelo, Luiz Carlos de Abreu [et al.]. – Text: visual // Arq Bras Cardiol. – 2018. – Vol. 110, № 3. – P. 292-294. DOI: [10.5935/abc.20180033](https://doi.org/10.5935/abc.20180033)

186. Rational deprescribing in the elderly / S. Williams, Genevieve Miller, Rita Khoury, George T. Grossberg. – Text: visual // Ann Clin Psychiatry. – 2019. – Vol. 31, № 2. – P. 144-152.

187. Representation and Self-Care Ability in Older Adults with Chronic Disease / E. Rivera, Colleen Corte, Alana Steffen [et al.]. – Text: visual // Geriatrics. – 2018. – Vol. 3, № 3. – P. 45. DOI: [10.3390/geriatrics3030045](https://doi.org/10.3390/geriatrics3030045)

188. Revisiting the washout period in the incident user study design: why 6-12 months may not be sufficient / A.W. Roberts, Stacie B. Dusetzina, Joel F. Farley. – Text: visual // Journal of comparative effectiveness research. – 2015. – Vol. 4, № 1. – P. 27–35. <https://doi.org/10.2217/cer.14.53>

189. Rieder, M. Adverse Drug Reactions Across the Age Continuum: Epidemiology, Diagnostic Challenges, Prevention, and Treatments / M. Rieder. – Text: visual // J Clin Pharmacol. – 2018. – Vol. 58, № 1. – P. 36-47. DOI: [10.1002/jcph.1115](https://doi.org/10.1002/jcph.1115)
190. Salahudeen, M.S. Deprescribing medications in older people: a narrative review / M.S. Salahudeen. – Text: visual // Drugs Today (Barc). – 2018. – Vol. 54, № 8. – P. 489-498. DOI: [10.1358/dot.2018.54.8.2856495](https://doi.org/10.1358/dot.2018.54.8.2856495)
191. Severe carvedilol toxicity without overdose – caution in cirrhosis / S. Maharaj, Karan Seegobin, Julio Perez-Downes [et al.]. – Text: visual // ClinHypertens. – 2017. – Vol. 23, № 25. DOI: [10.1186/s40885-017-0083-z](https://doi.org/10.1186/s40885-017-0083-z)
192. Severe Unexplained Relative Hypotension and Bradycardia in the Emergency Department / S. Kharod, Candice Norman, Candice Norman, Robyn M. Hoelle. – Text: visual // Case Reports in Emergency Medicine. – 2014. – Vol. 2014. – P. 969562. DOI: [10.1155/2014/969562](https://doi.org/10.1155/2014/969562)
193. Stajić, M. Fatal metoprolol overdose / M. Stajić, R.H. Granger, J.C. Beyer. – Text: visual // J Anal Toxicol. – 1984. – Vol. 8, № 5. – P. 228-230. DOI: [10.1093/jat/8.5.22](https://doi.org/10.1093/jat/8.5.22)
194. Stanek, E.J. Amlodipine overdose / E.J. Stanek, C.E. Nelson, D. DeNofrio. – Text: visual // Ann Pharmacother. – 1997. – Vol. 31, № 7-8. – P. 853-856. DOI: [10.1177/106002809703100708](https://doi.org/10.1177/106002809703100708)
195. Stevens, P.E. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes. 2012 clinical practice guideline / P.E. Stevens, A. Levin. – Text: visual // Ann Intern Med. – 2013. – Vol. 158. – P. 825-830. DOI: [10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007](https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007)
196. STOPP and START criteria: A new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age / D. O'Mahony, David O'Sullivan, Stephen Byrne [et al.]. – Text: visual // European Geriatric Medicine. – 2010. – Vol. 1. – P. 45–51. DOI: [10.1093/ageing/afu145](https://doi.org/10.1093/ageing/afu145)

197. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2 / D. O'Mahony, D. O'Sullivan, S. Byrne [et al.]. – Text: visual // Age and Ageing. – 2014. – Vol. 44, № 2. – P. 213-218. DOI: [10.1093/ageing/afu145](https://doi.org/10.1093/ageing/afu145)

198. Survival following massive overdose of adrenergic blocking agents (acebutolol and labetalol) / M. Lewis, J. Kallenbach, C. Germond [et al.]. – Text: visual // European Heart Journal. – 1983. – Vol. 4, № 5. – P. 328–332. DOI: [10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a061469](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a061469)

199. Syncope, hypotension, and falls in the treatment of hypertension: results from the randomized clinical systolic blood pressure intervention trial / K.M. Sink, G.W. Evans, Ronald I. Shorr [et al.]. – Text: visual // J Am Geriatr Soc. – 2018. – Vol. 66, № 4. – P. 679-686. Doi: [10.1111/jgs.15236](https://doi.org/10.1111/jgs.15236).

200. The adverse drug event collaborative: a joint venture to measure medication-related patient harm / M. Seddon, A. Jackson, C. Cameron [et al.]. – Text: visual // New Zealand Medical Journal. – 2013. – Vol. 126, № 1368. – P. 9–20.

201. The costs of adverse drug events in hospitalized patients / D.W. Bates, N. Spell, D.J. Cullen [et al.]. – Text: visual // JAMA. – 1997. – Vol.277 – P. 307 311.

202. The Institute for Healthcare Improvement. The Quest for Error – Proof Medicine // Drug Benefit. – 1997. – Vol. 9, № 6. – P. 18-29.

203. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995—2010 / B. Guthrie, B. Makubate, V. Hernandez-Santiago, T. Dreischulte. – Text: visual // BMC Med. – 2015. – Vol. 13. – P. 74. DOI: [10.1186/s12916-015-0322-7](https://doi.org/10.1186/s12916-015-0322-7)

204. The utility of adding retrospective medication profiling to computerized provider order entry in an ambulatory care population / P. A. Glassman, P. Belperio, A. Lanto [et al.]. – Text: visual // Journal of the American Medical Informatics Association. – 2007. – Vol. 14, № 4. – P. 424–431. DOI: [10.1197/jamia.M2313](https://doi.org/10.1197/jamia.M2313)

205. Thomas, R.E. A Systematic Review of Studies of the STOPP/START 2015 and American Geriatric Society Beers 2015 Criteria in Patients ≥ 65 Years / Roger E. Thomas, Bennett C. Thomas. – Text: visual // Curr Aging Sci. – 2019. – Vol. 12, № 2. – P. 121-154. DOI: [10.2174/1874609812666190516093742](https://doi.org/10.2174/1874609812666190516093742)

206. Ticagrelor versus Clopidogrel in patients with acute coronary syndromes / L. Wallentin, R.C. Backer, A. Budaj [et al.]. – Text: visual // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol. 361. – P. 1045–1057. DOI: [10.1056/NEJMoa0904327](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327)
207. Ticagrelor versus Clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomized PLATelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial / S.K. James, M. T. Roe, C.P. Cannon [et al.]. – Text: visual // *BMJ.* – 2011. – Vol. 342. – P. 3527. DOI: [10.1136/bmj.d3527](https://doi.org/10.1136/bmj.d3527)
208. Time Trends in Cardiovascular Disease Mortality Across the BRICS / Z. Zhiyong, Karly Cini, Bin Dong [et al.]. – Text: visual // *Circulation.* – 2020. – Vol. 141, № 10. – P. 790-799. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042864](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042864)
209. Toxicity indices for medicine-related deaths in New Zealand, 2008–2013 / J.S. Fountain, Andrew M. Tomlin, David M. Reith, Murray W. Tilyard. – Text: visual // *Drug Saf.* – 2020. – Vol. 43 – P. 223–232. DOI: [10.1007/s40264-019-00885-4](https://doi.org/10.1007/s40264-019-00885-4)
210. Training Geriatric Cardiologists for an Aging Population: Time to Get Going / S.L. Hummel, Craig M. Alpert, Christos Galatas, Jonathan Afilalo. – Text: visual // *Am J Med.* – 2017. – Vol. 130, № 4. – P. 385-386. DOI: [10.1016/j.amjmed.2016.10.031](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.10.031)
211. Treatment of 150 cases of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments. Final report of a multicenter study / E. Antman, T.L. Wenger, V.P. Butler Jr [et al.]. – Text: visual // *Circulation.* – 1990. – Vol. 81, № 6. – P. 1744-1752. DOI: [10.1161/01.cir.81.6.1744](https://doi.org/10.1161/01.cir.81.6.1744)
212. Trends in Antiarrhythmic Drug Use Among Patients in the United States Between 2004 and 2016 / Timothy M. Markman, Zhi Geng, Andrew E. Epstein [et al.]. – Text: visual // *Circulation.* – 2020. – Vol. 141, № 11. – P. 937-939. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044109](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044109)
213. US Emergency Department visits for outpatient adverse drug events, 2013–2014 / N. Shehab, M.C. Lovegrove, A.I. Geller [et al.]. – Text: visual // *JAMA* – 2016. – Vol. 316. – P. 2115–2125. DOI: [10.1001/jama.2016.16201](https://doi.org/10.1001/jama.2016.16201)
214. Use of an Electronic Clinical Decision Support System in Primary Care to Assess Inappropriate Polypharmacy in Young Seniors With Multimorbidity:

Observational, Descriptive, Cross-Sectional Study / E. Rogero-Blanco, Juan A. Lopez-Rodriguez, Teresa Sanz-Cuesta [et al.]. – Text: visual // JMIR Med Inform. – 2020. – Vol. 8, № 3. DOI: [10.2196/14130](https://doi.org/10.2196/14130)

215. Use of Chloroquine and Hydroxychloroquine in COVID-19 and Cardiovascular Implications / Ohad Oren, Eric H. Yang, Ty J. Gluckman [et al.]. – Text: visual // Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. – 2020. – Vol. 13, № 6. DOI: [10.1161/CIRCEP.120.008688](https://doi.org/10.1161/CIRCEP.120.008688)

216. Validation of the Prognostic Utility of the Electrocardiogram for Acute Drug Overdose / A.F. Manini, A.P. Nair, Rajesh Vedanthan [et al.]. – Text: visual // J Am Heart Assoc. – 2017. – Vol. 6, № 2. – P. 4320. DOI: [10.1161/JAHA.116.004320](https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004320)

217. Walckiers, D. Factors associated with excessive polypharmacy in older people / D. Walckiers, J. Van der Heyden, J. Tafforeau. – Text: visual // Arch. Public. Health. – 2015. – Vol. 73, № 50. DOI: [10.1186/s13690-015-0095-7](https://doi.org/10.1186/s13690-015-0095-7)

218. Washout Duration of Prostaglandin Analogues: A Systematic Review and Meta-analysis / Vlad Diaconita, Matthew Quinn, Dania Jamal [et al.]. – Text: visual // Journal of Ophthalmology. – 2018. – Vol. 2018. – P. 3190684. <https://doi.org/10.1155/2018/3190684/>

219. What is Comprehensive Geriatric Assessment (CGA)? An umbrella review / S.G. Parker, P. McCue, K. Phelps [et al.]. – Text: visual // Age Ageing. – 2018. – Vol.47, № 1. – P. 149-155. DOI: [10.1093/ageing/afx166](https://doi.org/10.1093/ageing/afx166)

220. What is polypharmacy? A systematic review of definitions / N. Masnoon, Sepehr Shakib, Lisa Kalisch-Ellett, Gillian E Caughey. – Text: visual // BMC Geriatr. – 2017. – Vol.17,№1. – P. 230. DOI: [10.1186/s12877-017-0621-2](https://doi.org/10.1186/s12877-017-0621-2)

221. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Uppsala, Sweden. Annual meeting of Participating National Centres (Barcelona, September 30 - October 1, 1991). – Uppsala, Sweden,1991.

222. Yıldırım, A.B. Polypharmacy and drug interactions in elderly patients / A.B. Yıldırım, Ali Yaşar Kılınç. – Text: visual // Turk Kardiyol Dern Ars. – 2017. – Vol.45, № 5. – P. 17-21. DOI: [10.5543/tkda.2017.92770](https://doi.org/10.5543/tkda.2017.92770)

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Информационно-методическое письмо Минздрава Рязанской области №ВХ/11-14451 от 17.12.2019 «О предупреждении медикаментозно обусловленных брадиаритмий в терапевтической, кардиологической и гериатрической практике»



Министерство здравоохранения Рязанской области

ул. Свободы, д. 32, Рязань, 390006
Тел./факс: (4912) 27-08-06 / 28-19-47, E-mail: minzdrav@ryazangov.ru
ОКПО 00073559, ОГРН 1026201265760, ИНН 6231025123

17.12.2019 № ВХ/11-14451 Главным врачам медицинских
организаций, подведомственных
министерству здравоохранения
Рязанской области

На № _____ от _____

Министерство здравоохранения Рязанской области направляет для работы информационно-методическое письмо «О предупреждении медикаментозно обусловленной брадиаритмии в терапевтической, кардиологической и гериатрической практике», разработанное Рязанским государственным медицинским университетом имени академика И.П. Павлова (кафедра госпитальной терапии), адресованное врачам терапевтам, кардиологам, специалистам в области функциональной и лечебной помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Приложение на 4 л.

Заместитель министра

В.В. Хоминцев

ИНФОРМАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ПИСЬМО

«О предупреждении медикаментозно обусловленных брадиаритмий в терапевтической, кардиологической и гериатрической практике»

В связи с увеличением частоты случаев госпитализаций по поводу медикаментозно обусловленных брадиаритмий в ГБУ РО ОККД в 2015-2018 гг. для анализа причин сложившейся ситуации на базе ГБУ РО ОККД в 2017-2019 гг. был выполнен Регистр ГРОЗА (ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, кафедра госпитальной терапии с курсом МСЭ, руководители - С.С. Якушин, Н.Н. Никулина, исполнитель – соискатель кафедры М.Б. Чернышева).

Основные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты регистра «ГРОЗА» и план мероприятий по профилактике медикаментозных брадиаритмий

Результаты регистра «ГРОЗА»	Интерпретация, способы решения ситуации
Доля медикаментозно обусловленной брадиаритмии среди всех причин госпитализации в период с 01.01.2017 по 30.06.2018 увеличилась с 0,9% (в первом полугодии 2017) до 1,6% (во полугодии 2018), госпитальная летальность в этих случаях колебалась от 2,8 до 14,0%.	Высокая частота случаев и неблагоприятный прогноз требуют принятия организационных и методических мер по их предупреждению и доведение ниже представленной информации до кардиологов и терапевтов, гериатров
14% от всех случаев составили абсолютные передозировки, связанные с превышением разовой/суточной дозы препарата. Основная доля (86,2%) таких пациентов – лица пожилого и старческого возраста.	<ol style="list-style-type: none"> 1. При назначении потенциально опасных препаратов учитывать сохранность когнитивной функции пациентов. 2. Привлекать родственников для обеспечения безопасного режима приема препаратов. 3. Инструкции по приему препаратов (регулярном, экстренном) должны быть даны пациенту в доступном для его понимания изложении, максимально полно и ясно, в письменном/печатном виде. 4. Избегать накопления у пациента лекарственных средств с разными торговыми названиями, но содержащих одно и то же действующее вещество. 5. Избегать накопления у пациента лекарственных средств, относящихся к одной фармакологической группе или имеющих одинаковые побочные эффекты/нежелательные реакции. Перечень препаратов с потенциальным пульсурежающим действием приведен в табл. 2.

<p>Большую часть зарегистрированных случаев (86%) составили относительные передозировки пульсурежающих препаратов, связанные не с превышением разовой/суточной дозы, а с полиморбидностью пациентов и лекарственными взаимодействиями, чаще – в условиях полипрагмазии. Так, в 54,5% случаях госпитализированные пациенты принимали два ЛП с пульсурежающим действием, в 15,7% - три, в 3,1 – четыре и более ЛП.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. При назначении пульсурежающих препаратов учитывать состояния, ассоциированные с брадикардией / нарушениями проведения сердечного импульса. 2. Избегать по возможности одновременного назначения нескольких препаратов с пульсурежающим действием у пациентов пожилого, старческого возраста, при нарушении функции почек и печени (в зависимости от метаболизма назначаемых препаратов). 3. Симптомная синусовая брадикардия в результате длительной медикаментозной терапии, которая не может быть прекращена или заменена другой терапией является показанием для установки постоянного электрокардиостимулятора (Клинические рекомендации МЗ РФ «Брадиаритмии», 2016). 4. Тщательно оценивать безопасность пульсурежающих препаратов не только во время титрации их дозы, но и при последующем назначении, т.к. с возрастом, а также при ухудшении функции почек (реже – печени), добавлении новых ЛП ранее подобранная доза может стать избыточной – необходима деэскалация назначения препарата (снижение дозы или даже его отмена).
<p>В исследуемой когорте пациентов нарушение функции почек было зарегистрировано в 76,0% случаев. При этом, согласно анализ Инструкций к ЛП с пульсурежающим действием (n=23) показал, что в 87,0% случаев нарушение фильтрационной функции почек ограничивает прием пульсурежающих ЛП.</p>	<p>При назначении пульсурежающих препаратов в подавляющем большинстве случаев требуется тщательный контроль фильтрационной функции почек.</p>
<p>Из них в 35,0% случаев, согласно инструкции, оценка функции почек должна проводиться по клиренсу креатинина (формула Кокрофта-Голта). Использование формулы СКД-ЕРІ для расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) дает более высокие показатели фильтрационной функции у пациентов с пониженной и нормальной массой тела, более низкие – у пациентов с ожирением.</p>	<p>Использование СКФ для ЛП, у которых в Инструкции указан клиренс креатинина может привести к ошибочной тактике ведения пациентов и является неприемлемым.</p>

Лекарственные препараты с потенциальным пульсурежающим действием

Анти-гипертензивные	Анти-аритмические	Психоактивные	Другие
Бета-адреноблокаторы ¹ , в т.ч. в составе глазных капель для глаукомы; Клонидин ¹ Резерпин ¹ Моксонидин ² Рилменидин ² Метилдопа ¹ Недигидропиридиновые БКК ¹	Аденозин ¹ Амиодарон ¹ Дронедарон ¹ Флекайнид ¹ Прокаионамид ¹ Пропафенон ¹ Хинидин ¹ Соталол ¹ Аллапинин® ² Этацизин ² Дизипирамид ²	Донопезил ¹ Препараты лития Опиоидные анальгетики ¹ Фенотиазины ¹ Фенитоин ¹ Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина ¹ Трициклические антидепрессанты ¹	Сердечно-сосудистые: Дигоксин ¹ Ивабрадин ¹ Тикагрелор ² Иные группы: Анестетики ¹ (в т.ч. пропофол) Каннабис ¹ (конопля) Миорелаксанты ¹

¹ Kusumoto F.M. et al. (2018) ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: Executive Summary // *Circulation*. Available at <https://www.ahajournals.org/journal/circ>.

² Инструкция к ЛП.

Состояния, ассоциированные с брадикардией / нарушениями проведения сердечного импульса

Заболевания ССС	Иные заболевания/состояния
Кардиомиопатии Врожденные пороки сердца Дегенеративный фиброз Инфекция/воспаление (болезнь Шагаса, дифтерия, инфекционный эндокардит, болезнь Лайма, миокардит, саркоидоз, токсоплазмоз) Инfiltrативные заболевания (амилоидоз, гемохроматоз, лимфома) Ишемия/инфаркт Ревматологические заболевания (РА, склеродермия, СКВ) Осложнения хирургических/интервенционных вмешательств: Аблации, ЧКВ По поводу врожденных заболеваний сердца Септальной миоэктомии по поводу ГКМП На клапанах сердца (включая катетерные вмешательства)	Нейрокардиальные рефлекторные заболевания: Гиперчувствительность каротидного синуса Неврологически опосредованные синкопе/пресинкопе Физические нагрузки Ситуационные синкопе Сон Метаболические причины: Ацидоз Гиперкалиемия Гипокалиемия Гипотермия Гипотиреоз Гипоксия (в т.ч. sleep apnea)

1. Kusumoto F.M. et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: Executive Summary // *Circulation*. Available at <https://www.ahajournals.org/journal/circ>.

2. Брадиаритмии. Клинические рекомендации МЗ РФ. М., 2017. 56 с. https://racvs.ru/clinic/files/2018/rek_brاد.pdf

Приложение 2. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2021620184: «База данных регистра «ГРОЗА»» от 28.01.2021г.

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2021620184

База данных регистра «ГРОЗА»

Правообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Чернышева Мария Борисовна (RU), Чернышев Максим Андреевич (RU), Якушин Сергей Степанович (RU), Никулина Наталья Николаевна (RU), Селезнёв Сергей Владимирович (RU)*

Заявка № 2020622895

Дата поступления 30 декабря 2020 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре баз данных 28 января 2021 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат 002452F8C53D1AEF294A0A2F0802E3A118
Владелец Ильяев Григорий Петрович
Действителен с 16.01.2021 по 15.01.2025

Г.П. Ильяев