

АНАЛИЗ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ ЗА ПЕРИОД 2011–2016 гг.

А.В. Матвеев^{1,2}, А.Е. Крашенинников¹, Е.А. Егорова², А.Г. Дормидор³

¹АНО «Национальный научный центр Фармаконадзора»; Россия, 127051 Москва, Малая Сухаревская площадь, 2, к. 2;

²Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; Россия, 295 051 Симферополь, бульвар Ленина 5/7;

³Центр патологии органов кровообращения; Россия, 190 000 Москва, Банный переулок, 2, стр. 2

Контакты: Елена Александровна Егорова elena212007@rambler.ru

Цель исследования – анализ и изучение степени тяжести нежелательных реакций (НР) на препараты, применяемые при артериальной гипертензии, у пациентов, проживающих на территории Республики Крым, за период 2011–2016 гг.

Материалы и методы. Объектами исследования стали карты-извещения о НР, зарегистрированные в региональной базе спонтанных сообщений ARCADE. Всего было проанализировано 211 карт-извещений о НР у пациентов с установленным диагнозом артериальной гипертензии (код МКБ I10–I15).

Результаты. Наиболее часто НР вызывают препараты групп ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов медленных кальциевых каналов, среди которых абсолютными лидерами стали эналаприл и амлодипин. Реже НР возникали при применении препаратов групп β-адреноблокаторов и блокаторов рецепторов ангиотензина II. Изучение клинических проявлений НР показало, что большинство из них были аллергическими реакциями различной степени тяжести (кожный зуд, крапивница, отеки губ, век, языка). Количество таких случаев составило 70 или 33,2 % всех зарегистрированных случаев НР на препараты, применяющиеся при артериальной гипертензии. Рассмотрение исходов нежелательных лекарственных реакций у пациентов, принимающих препараты для снижения уровня артериального давления, показало, что развитие временной нетрудоспособности наблюдалось в 19 (9 %) случаях, госпитализация амбулаторных больных в результате развития НР на лекарственные средства потребовалась в 7 (3,3 %) случаях, а в 2 случаях пациентам потребовалось продление сроков госпитализации. Угрожающие жизни состояния в виде отека Квинке были зарегистрированы у 13 больных. В остальных 170 (80,6 %) случаях НР были несерьезными и не вызывали вышеперечисленных последствий. Оценка степени тяжести НР выявила, что наиболее часто встречаются НР легкой степени, значительно реже антигипертензивные средства вызывали НР тяжелой степени (частота их встречаемости составила от 5 до 13 % в зависимости от использованного метода оценки тяжести).

Заключение. Полученные результаты подтверждают ранее опубликованные нашим центром данные о том, что в структуре НР на средства, применяемые при лечении артериальной гипертензии, основная доля сообщений приходится на препараты группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. При этом наиболее часто антигипертензивные препараты вызывали НР легкой степени тяжести.

Ключевые слова: нежелательные реакции, карта-извещение о нежелательной реакции, артериальная гипертензия, антигипертензивные препараты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы медленных кальциевых каналов, β-адреноблокаторы, аллергические реакции, метод Карча–Лазань, балльная шкала LDS, критерии Хартвига–Зигеля

Для цитирования: Матвеев А.В., Крашенинников А.Е., Егорова Е.А., Дормидор А.Г. Анализ нежелательных реакций антигипертензивных препаратов, зарегистрированных в Республике Крым за период 2011–2016 гг. Клиницист 2018;12(3–4):21–9.

DOI: 10.17650/1818-8338-2018-12-3-4-21-29

ANALYSIS OF ADVERSE REACTIONS OF ANTIHYPERTENSIVE DRUGS REGISTERED IN THE REPUBLIC OF CRIMEA FOR THE PERIOD 2011–2016

A.V. Matveev^{1,2}, A.E. Krasheninnikov¹, E.A. Egorova², A.G. Dormidor³

¹ANO "National Pharmacovigilance Research Center"; 2, build. 2 Malaya Sukharevskaya Square, Moscow 127051, Russia;

²Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University;
5/7 Lenina Boulevard, Simferopol 295 051, Russia;

³Center of the Blood Circulation Pathology; 2, build. 2 Bath Lane, Moscow 190 000, Russia

The aim of study was to analyze and investigate the severity of adverse reactions (AR) on drugs used for arterial hypertension treatment in patients living in the Republic of Crimea for the period 2011–2016.

Materials and methods. We studied notification cards about AR registered in the regional database of spontaneous messages ARCADe. We analyzed 211 notification cards about AR in patients with proven arterial hypertension diagnosis (ICD code I10–I15).

Results. Drugs from the groups of angiotensin-converting enzyme inhibitors and slow calcium channel blockers most often cause AR, among them enalapril and amlodipine are the absolute leaders. AR occurred less frequently in application of drugs from the groups of β -blockers and angiotensin II receptor blockers. The study of the clinical manifestations of AR showed that most of them were allergic reactions of varying severity (skin itch, urticaria, swelling of lips, eyelids, tongue). The number of such cases was 70 (33.2 %) from all registered cases of AR on antihypertensive drugs. Examination of the outcomes of AR in patients taking antihypertensive drugs showed that the development of temporary disability was observed in 19 (9 %) cases, the hospitalization of outpatients as a result of AR development on drugs was required in 7 (3.3 %) cases, and in 2 cases patients had to prolong hospitalization. Life-threatening conditions in the form of Quincke's edema were reported in 13 patients. In the remaining 170 (80.6 %) cases AR were not serious and did not cause the above consequences. Assessment of AR severity revealed that mild AR were most common, much less often antihypertensive drugs caused severe AR (the incidence ranged from 5 to 13 %, depending on the method for severity assessment).

Conclusion. The obtained results confirm our previously published data that in the structure of AR on antihypertensive drugs, bulk of the reports associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. Most often antihypertensive drugs caused mild AR.

Key words: adverse reactions, notification cards about adverse reaction, arterial hypertension, antihypertensive drugs, angiotensin-converting enzyme inhibitors, slow calcium channel blockers, β -blockers, allergic reactions, Karch–Lasagni method, LDS point scale, Hartwig–Siegel criteria

For citation: Matveev A.V., Krashennnikov A.E., Egorova E.A., Dormidor A.G. Analysis of adverse reactions of antihypertensive drugs registered in the Republic of Crimea for the period 2011–2016. *Klinitsist = The Clinician* 2018;12(3–4):21–9.

Введение

В настоящее время в структуре общей смертности в Российской Федерации на долю сердечно-сосудистых заболеваний – артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности – приходится более 55 % [1], при этом вклад АГ составляет 35,5 %. АГ занимает лидирующие позиции среди факторов, вызывающих наибольшее количество лет потерянной жизни вследствие нетрудоспособности и преждевременной смертности, уступая лишь группе факторов, обусловленных приемом алкоголя [2]. Распространенность АГ в РФ в 2009 г. составила 40,8 % среди взрослого населения, из них 70 % пациентов получают антигипертензивную терапию, при этом эффективное лечение при проведении фармакотерапии наблюдается лишь у 21 % из данной категории лиц [3].

Для лечения АГ рекомендуется использовать 5 основных классов антигипертензивных препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА)), блокаторы кальциевых каналов (антагонисты кальция (АК), β -адреноблокаторы (ББ)) и диуретики [4]. Выбор медикаментозной терапии для больного АГ должен основываться на значениях артериального давления, наличии факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, признаков поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний [5–7]. В зависимости от тяжести АГ лекарственные средства могут быть использованы в виде монотерапии либо в виде фиксированных комбинаций.

Следует помнить, что лечение АГ требует проведения длительной, в большинстве случаев пожизненной фармакотерапии, поэтому выбранные гипотензивные

средства должны быть эффективными, хорошо переноситься пациентом, быть удобными в приеме и доступными для потребителя. В связи с этим особенно актуальной становится проблема изучения нежелательных реакций (НР), возникающих при применении препаратов указанных групп.

Цель исследования – изучение НР на препараты, применяемые при АГ у пациентов, проживающих на территории Республики Крым.

Материалы и методы

Объектами исследования стали карты-извещения о НР, зарегистрированные в региональной базе (реестре) спонтанных сообщений ARCADe (Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database) за период 2011–2016 гг. Всего было проанализировано 211 карт-извещений о НР, зарегистрированных у пациентов с установленным диагнозом АГ (код МКБ I10–I15).

Задачи исследования:

- 1) определение фармакотерапевтических групп препаратов, использование которых наиболее часто приводит к развитию НР у пациентов с диагнозом АГ;
- 2) изучение основных клинических проявлений НР;
- 3) изучение тяжести НР, возникающих при применении препаратов групп иАПФ, БРА, АК, β -адреноблокаторов и диуретических средств.

Анализ проводили с учетом кодов анатомо-терапевтической-химической классификации лекарственных средств (ЛС) Всемирной организации здравоохранения.

Серьезность НР устанавливали в соответствии с определением, содержащимся в пункте 51 статьи 4 Федерального закона № 61–ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств» [8].

Для оценки тяжести НР, возникающих при применении антигипертензивных препаратов, использовали следующие методики: метод Карча—Лазаньи [8], балльную шкалу LDS [9], предложенную университетским госпиталем в Солт-Лейк-Сити (США), и критерии Хартвига—Зигеля [8, 10–12]. Согласно этим методам выделяют реакции легкой, средней и тяжелой степени тяжести, при этом 2 последних метода отдельно выделяют летальные реакции (как самые тяжелые), а метод LDS вследствие использования балльного подхода дополнительно позволяет провести сравнение тяжести разных НР, попадающих в 1 группу. Согласно количеству баллов шкалы LDS, НР, набравшие от 0 до 4 баллов, считаются легкими, от 5 до 7 баллов — средней степени тяжести, 8 баллов и более — тяжелыми реакциями. Аналогичный подход применяют в методике Хартвига—Зигеля, однако вместо баллов авторы метода предложили использовать уровни тяжести НР, которых выделили 7; при этом 1 из них, 4-й, имеет подразделение на 2 подуровня — А и В. По Хартвику—Зигелю реакциями легкой степени тяжести считаются те, которые имеют уровень от 1 до 2, средней степени — от 3 до 4В, а тяжелые соответствуют уровню 5 и выше. Отметим, что использование специализированных терминов, связанных с характеристиками НР, в отечественной литературе не унифицировано; в связи с этим в данной работе мы пользовались определениями, данными в книге J. Talbot [9].

Методология исследования (анализ данных реестра) не подразумевала проведения сравнений и определения корреляций данных между собой. Определение частоты НР проводили в программе Microsoft Excel 2016 пакета Microsoft Office.

Результаты

Для проведения анализа НР, возникающих при применении антигипертензивных препаратов, было отобрано 211 карт-извещений о НР, зарегистрированных в региональной базе спонтанных сообщений ARCADE за 2011–2016 гг. Таким образом, количество зарегистрированных НР на антигипертензивные препараты составило 4,1 % от общего числа карт-извещений о НР, зарегистрированных за этот период (5047 карт).

Проведение анализа фармакотерапевтических групп в соответствии с анатомо-терапевтическо-химической классификацией ЛС Всемирной организации здравоохранения показал, что наибольшее количество НР было зарегистрировано при применении препаратов группы иАПФ (125 случаев, 59,2 %) и блокаторов медленных кальциевых каналов (51 случай, 24,2 %). Реже НР возникали при применении препаратов группы ББ (19 случаев, 9 %) и БРА (16 случаев, 7,6 %). Представители отдельных групп препаратов представлены на рис. 1. Изучение суточных доз препаратов групп иАПФ, БРА, ББ и АК, применяющихся при АГ,

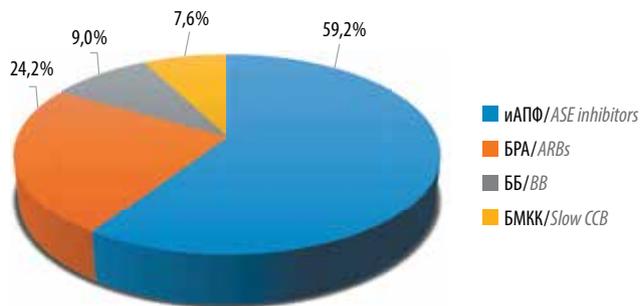


Рис. 1. Частота развития нежелательных реакций при применении различных групп антигипертензивных препаратов в соответствии с анатомо-терапевтическо-химической классификацией лекарственных средств. иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II; ББ — β-адреноблокаторы; БМКК — блокаторы медленных кальциевых каналов

Fig. 1. The incidence of adverse reactions in application of various groups of antihypertensive drugs according to the Anatomical Therapeutic Chemical Classification System of drugs. ACE inhibitors — angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs — angiotensin II receptor blockers; BB — β-blockers; Slow CCB — slow calcium channel blockers

показало, что назначение максимальных доз выявлено лишь в 1 случае, когда пациенту был назначен атенолол в суточной дозе 200 мг. В остальных случаях развития НР при применении антигипертензивных препаратов передозировки не наблюдали. Анализ путей введения препаратов показал, что все случаи НР были связаны с пероральным применением ЛС.

Анализ частоты обусловленности НР конкретными препаратами в каждой из групп показал, что среди монокомпонентных и комбинированных лекарственных препаратов, содержащих в своем составе иАПФ, наибольшее количество НР возникало при использовании эналаприла (37 случаев, 29,6 %) и лизиноприла (31 случай, 24,8 %). Среди комбинированных лекарственных препаратов данной группы наиболее часто НР вызывала комбинация каптоприла и гидрохлортиазида (18 случаев, 14,4 %) (рис. 2). Реже НР были вызваны применением периндоприла (11 случаев), рамиприла (5 случаев), комбинированным препаратом, содержащим эналаприл и гидрохлортиазид (9 случаев). Единичные случаи НР возникали при применении каптоприла, квинаприла и фозиноприла. Стоит отметить, что разовые дозы ЛС, наиболее часто вызывающих НР, были следующие: эналаприл — 10 мг, лизиноприл — 10 мг, периндоприл — 5 мг.

Среди препаратов группы блокаторов медленных кальциевых каналов препаратом-«лидером» был АК дигидропиридинового ряда 3-го поколения — амлодипин (разовая доза — 5 или 10 мг), прием которого вызывал развитие НР в 36 (70,6 %) случаях. В 11 случаях развитие НР было связано с приемом нифедипина, а в 4 случаях — с использованием лерканидипина.

В группе ББ наиболее часто НР были связаны с применением бисопролола (разовая доза — 5 или 10 мг) — 7 (36,8 %) случаев и метопролола — 6 (31,6 %)

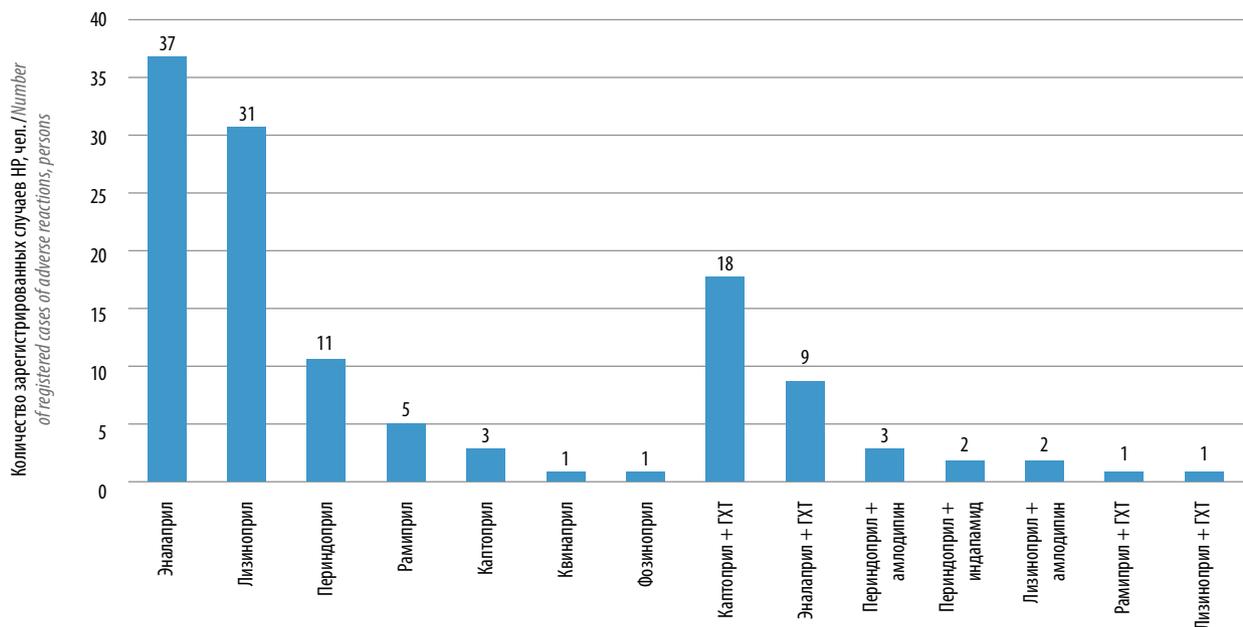


Рис. 2. Распределение отдельных препаратов группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента по частоте возникновения нежелательных реакций (НР). ГХТ — гидрохлортиазид

Fig. 2. The distribution of some drugs from group of angiotensin-converting enzyme inhibitors according to incidence of adverse reactions. ГХТ — hydrochlorothiazide

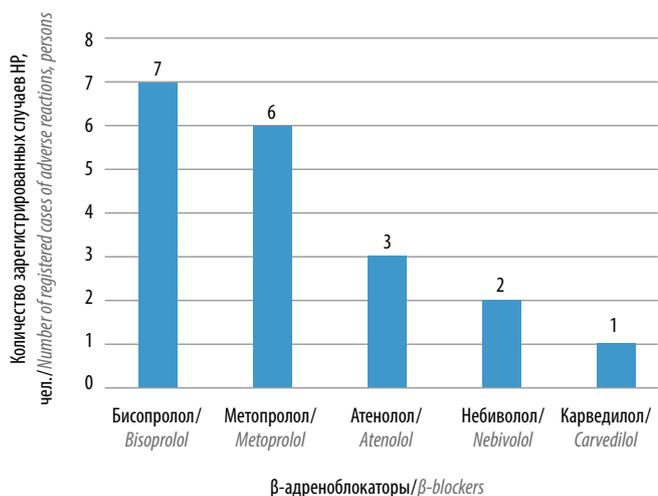


Рис. 3. Распределение отдельных препаратов группы β -адреноблокаторов по частоте возникновения нежелательных реакций (НР)

Fig. 3. Distribution of some drugs from β -blockers group according to the incidence of adverse reactions

случаев (рис. 3). Реже наблюдали НР при применении атенолола (3 случая), небиволола (2 случая) и карведилола (1 случай).

Комбинированный препарат валсартана и гидрохлортиазид наиболее часто вызывал НР среди препаратов группы БРА (6 случаев, 37,5 %). Среди препаратов этой группы реже НР вызывали лозартан (4 случая), валсартан (2 случая), олмесартан (2 случая), а также комбинированные ЛС (азилсартан + хлорталидон — 1 случай; лозартан + гидрохлортиазид — 1 случай).

Анализ карт-извещений о НР на антигипертензивные средства показал, что случаев развития НР на диуретические средства зарегистрировано не было.

Изучение распределения НР в зависимости от пола пациентов установило, что наиболее часто НР возникали у лиц женского пола — 152 (72 %) случая, при этом у мужчин НР были зарегистрированы в 59 (28 %) случаях.

Проведение анализа возрастных периодов, для которых было характерно возникновение НР, выявило следующее: наиболее часто осложнения фармакотерапии регистрировали у пациентов в возрасте 51–60 лет (73 случая, 34,6 %) и 61–70 лет (51 случай, 24,1 %) (рис. 4). Это сопоставимо с увеличением частоты диагностики АГ в этот возрастной период и временем начала приема антигипертензивных препаратов. В возрасте 30–40 лет НР были зарегистрированы у 11 (5,2 %) пациентов.

Из клинических проявлений НР при применении антигипертензивных препаратов наиболее часто отмечены аллергические реакции различной степени тяжести (кожный зуд, крапивница, отеки губ, век, языка). Количество таких случаев составило 70, что составляет 33,2 % всех зарегистрированных случаев НР на препараты, применяющиеся при АГ. Важно отметить, что в 13 случаях такие реакции носили угрожающий жизни характер (ангионевротический отек гортани). Изучение аллергологического анамнеза пациентов при этом показало, что в большинстве случаев аллергические реакции ранее не отмечались (в 188 случаев,

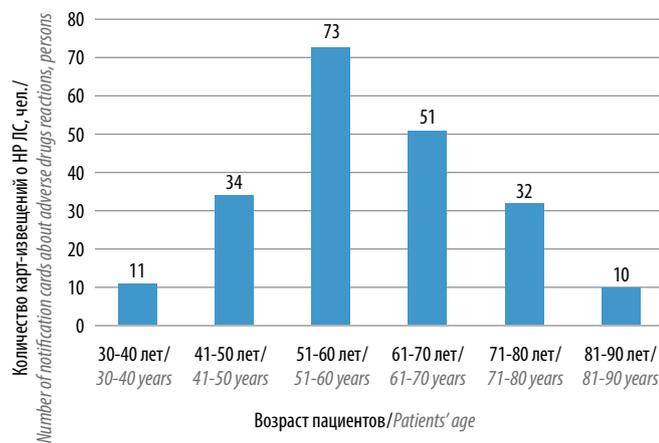


Рис. 4. Распределение пациентов с проявлениями нежелательных реакций (НР) на лекарственные средства (ЛС) по возрасту

Fig. 4. The distribution of patients with manifestations of adverse drugs reactions by age

89 %). В 23 случаях у пациентов установлен отягощенный аллергологический анамнез: лекарственная аллергия – 10 случаев, пищевая аллергия – 7 случаев, бытовая и смешанная аллергия – по 3 случая.

Дальнейшее изучение клинических проявлений НР выявило, что в 64 (30,3 %) случаях наблюдали НР со стороны дыхательной системы, проявляющиеся в виде сухого кашля вследствие приема иАПФ, либо приступов бронхоспазма. В 29 (13,7 %) картах-извещениях содержалась информация о НР со стороны сердечно-сосудистой системы (брадикардия, тахикардия, отеки нижних конечностей), а в 13 случаях – со стороны центральной нервной системы (головная боль, слабость, нарушение внимания). В 18 (8,5 %) случаях имело место отсутствие эффекта при применении антигипертензивных препаратов, что также представляет собой угрозу жизни пациента и требует замены препарата (рис. 5).

Анализ карт-извещений о НР показал, что с целью купирования клинических проявлений НР антигипертензивных препаратов проведение медикаментозной коррекции потребовалось в 86 (40,8 %) случаях, а в 125 (59,2 %) коррекции НР не потребовалось, они прошли самостоятельно.

Стоит уделить внимание и количеству ЛС, назначаемых одновременно с антигипертензивными препаратами, так как это важный момент для оценки причинно-следственной связи между приемом препарата и возникающей НР и может рассматриваться как свидетельство полипрагмазии. Анализ карт-извещений выявил, что в 81 (38,4 %) случае возникновения НР антигипертензивные препараты использовали в виде монотерапии; в 62 (29,4 %) случаях имело место одновременное назначение другого антигипертензивного средства. Значительно реже наблюдали назначение сразу 2 и 3 ЛС – в 30 (14,2 %) и 26 (12,3 %) случаях соответственно (рис. 6). Явление полипрагмазии

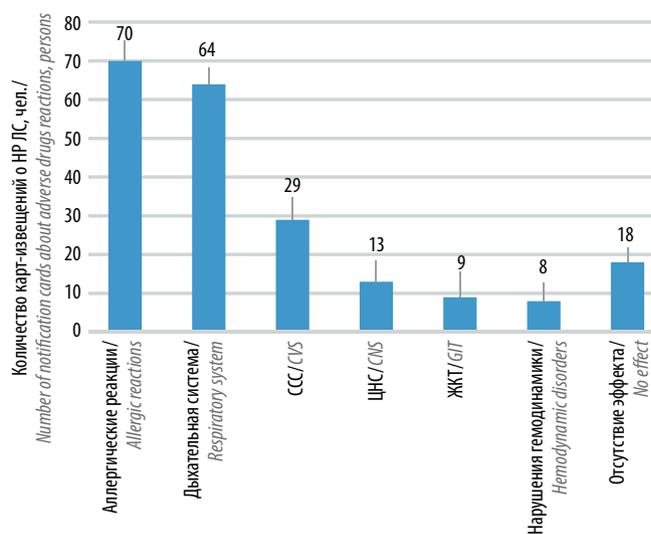


Рис. 5. Клинические проявления нежелательных реакций (НР) на антигипертензивные лекарственные средства (ЛС). ССС – клинические проявления со стороны сердечно-сосудистой системы; ЦНС – клинические проявления со стороны центральной нервной системы; ЖКТ – клинические проявления со стороны желудочно-кишечного тракта

Fig. 5. Clinical manifestations of adverse reactions to antihypertensive drugs. CVS – clinical manifestations of cardiovascular system; CNS – clinical manifestations of central nervous system; GIT – clinical manifestations of gastrointestinal tract

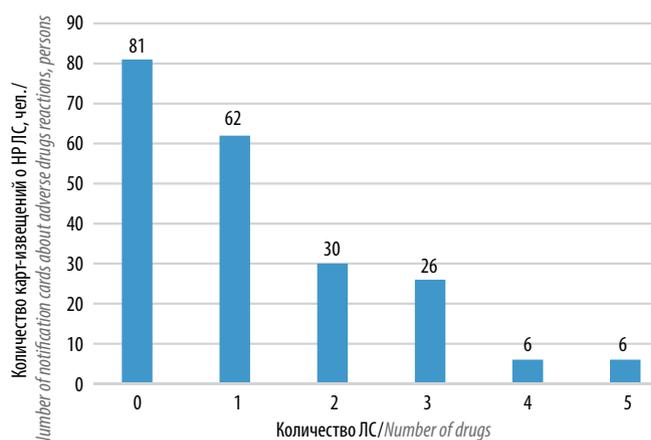


Рис. 6. Анализ карт-извещений о нежелательных реакциях (НР) по количеству сопутствующих лекарственных средств (ЛС)

Fig. 6. Analysis of notification cards about adverse reactions according to the number of concomitant drugs

(одновременное назначение более 5 ЛС) наблюдали у пациентов с АГ в 6 (2,8 %) случаях.

Рассмотрение исходов лекарственных НР у пациентов, принимающих препараты для снижения уровня артериального давления, показало, что развитие временной нетрудоспособности отмечалось в 19 (9 %) случаях, госпитализация амбулаторных больных в результате развития НР при применении ЛС потребовалась в 7 (3,3 %) случаях, а в 2 случаях пациентам потребовалось продление сроков госпитализации. Угрожающие жизни состояния в виде отека Квинке были зарегистрированы в 13 случаях. В остальных 170 (80,6 %)

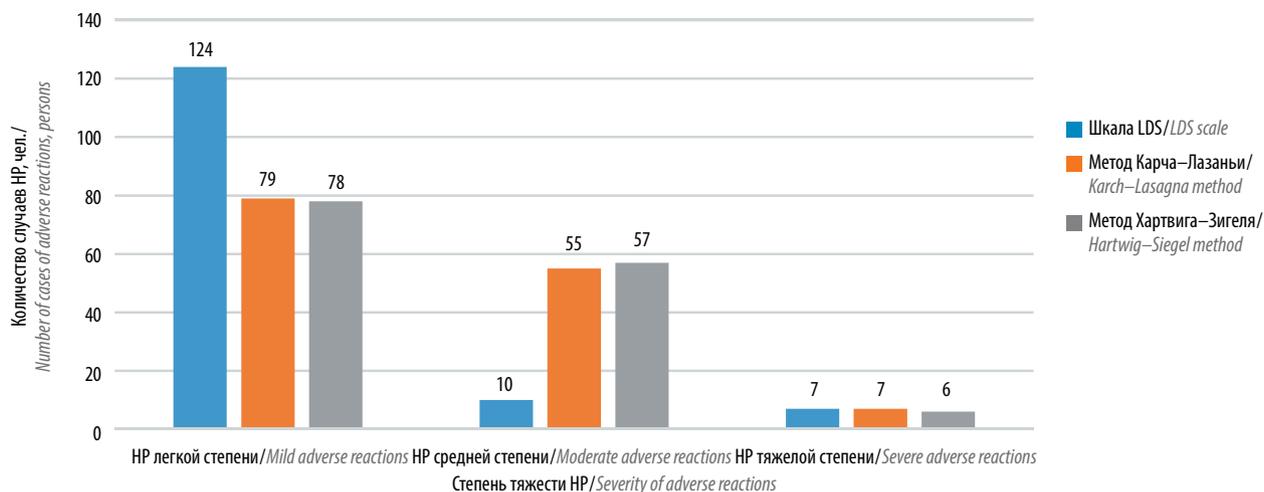


Рис. 7. Степень тяжести нежелательных реакций (НР), возникающих при применении препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему

Fig. 7. The severity of adverse reactions to drugs affecting the renin-angiotensin-aldosterone system

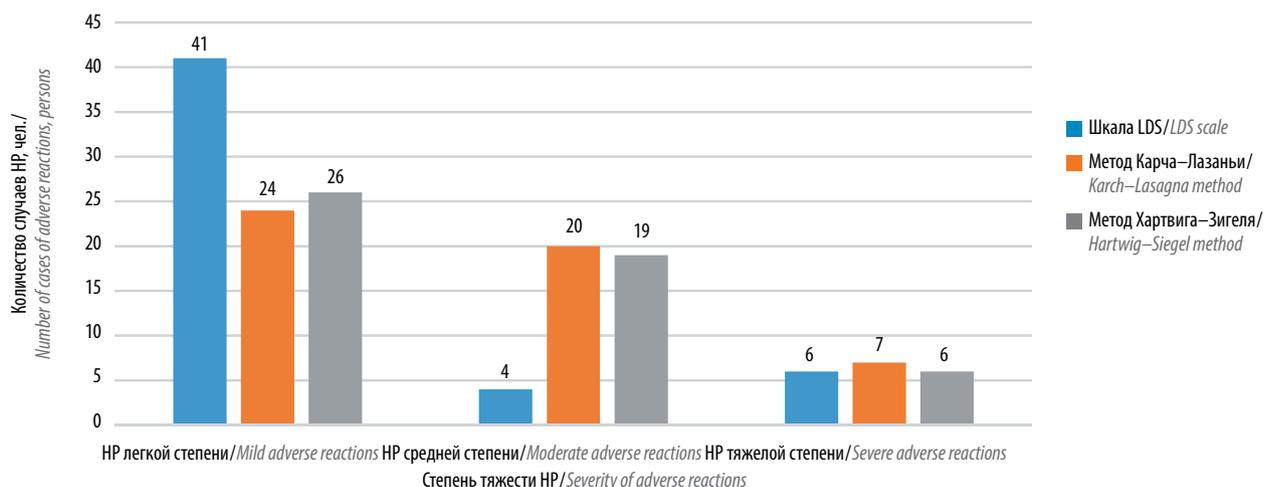


Рис. 8. Степень тяжести нежелательных реакций (НР) на препараты группы блокаторов медленных кальциевых каналов

Fig. 8. The severity of adverse reactions to drugs from slow calcium channel blockers group

случаях НР были несерьезными и не вызывали вышеперечисленных последствий.

Таким образом, результаты анализа карт-извещений о НР антигипертензивных средств показали, что наиболее часто НР возникают при применении препаратов группы иАПФ и блокаторов медленных кальциевых каналов. Препаратами-«лидерами» в каждой из групп стали эналаприл и амлодипин соответственно. Среди основных клинических проявлений НР антигипертензивных средств стоит выделить аллергические реакции и нарушения со стороны дыхательной системы в виде сухого кашля и приступов бронхоспазма.

Дальнейшее исследование было направлено на оценку тяжести НР, возникающих при применении отдельных групп антигипертензивных препаратов.

Тяжесть НР, оцененная в баллах по шкале LDS, для группы ЛС, влияющих на ренин-ангиотензин-

альдостероновую систему (141 случай НР), варьировала от легкой до тяжелой степени (рис. 7). При этом большинство реакций (124 случая НР, 87,9 %) характеризовалось легкой степенью. Средняя степень тяжести НР была определена у 10 (7,1 %) пациентов. Тяжелые реакции наблюдали в остальных 7 (5 %) случаях.

Применение методики Карча–Лазаньи по оценке степени тяжести НР средств, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, отличалось от методики LDS и показало следующие результаты: малые (легкой степени тяжести) НР – 79 (56 %) случаев, НР средней тяжести – 55 (39 %) и тяжелые НР – 7 (5 %) случаев. Случаи развития летальных НР на препараты группы иАПФ и БРА отсутствовали.

Следующей методикой в нашем анализе был метод Хартвига–Зигеля для определения тяжести НР (рис. 7). При использовании этого метода для определения

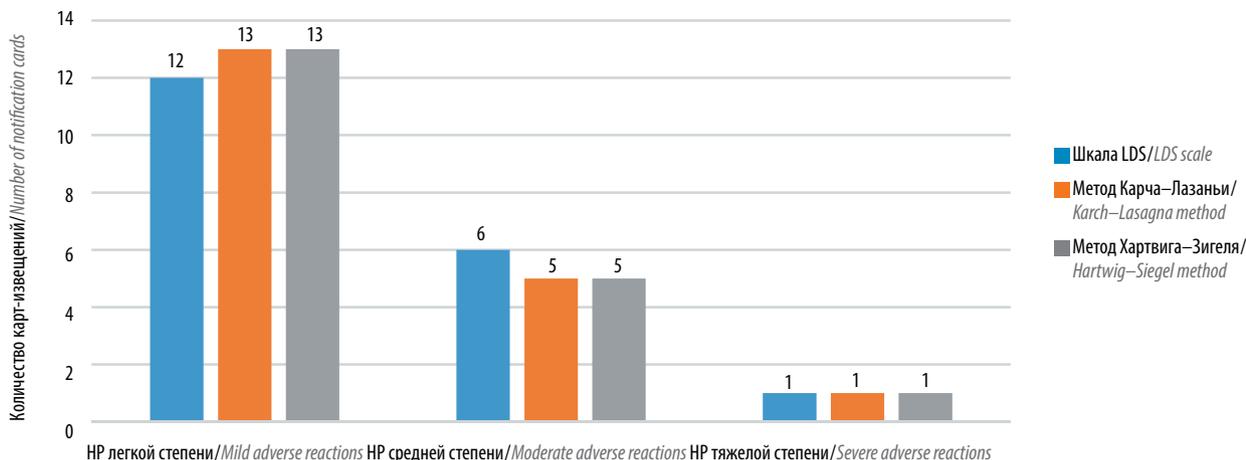


Рис. 9. Степень тяжести нежелательных реакций (НР) на препараты группы блокаторов медленных кальцевых каналов
Fig. 9. The severity of adverse reactions to drugs from slow calcium channel blockers group

степени тяжести НР на препараты, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, НР легкой степени оказались 55,3 % всех НР, средней степени – 40,4 %, а тяжелые реакции составили 4,3 % всех осложнений.

Аналогичный анализ был проведен по НР, возникающим при применении препаратов группы блокаторов кальцевых каналов – АК и ББ.

Так, тяжесть НР, оцененная в баллах по шкале LDS, для группы АК (51 случай НР) показала, что НР легкой степени наблюдали в 41 (80,4 %) случае, средней степени тяжести – в 4 (7,8 %), а тяжелые НР – в 6 (11,8 %) случаях.

Результаты анализа НР с помощью метода Карча–Лазаньи показали значительное отличие от таковых метода LDS: малые НР наблюдали в 24 (47 %) случаях, средней степени тяжести – в 20 (39,2 %), а НР тяжелой степени тяжести – в 7 (13,8 %) (рис. 8).

Анализ тяжести НР, проведенный в соответствии с критериями Хартвига–Зигеля, выявил, что наиболее часто при применении АК имели место НР легкой степени тяжести (26 случаев), реже – средней степени тяжести (19 случаев), 6 случаев были отнесены к НР тяжелой степени тяжести.

Изучение тяжести НР на препараты группы ББ по балльной шкале LDS продемонстрировало следующие результаты: НР легкой степени наблюдали в 12 (63,2 %) случаях, средней степени – в 6 (31,6 %), тяжелой степени – в 1 (5,2 %) случае.

Анализ НР с помощью метода Карча–Лазаньи показал следующее: малые НР наблюдали в 13 (68,4 %) случаях, средней степени тяжести – в 5 (26,3 %), а НР тяжелой степени – в 1 (5,3 %) случае. Данные результаты были очень схожи с результатами анализа тяжести НР по балльной системе LDS. Анализ тяжести НР, проведенный в соответствии с критериями Хартвига–Зигеля, показал аналогичные результаты (рис. 9).

Обсуждение

Полученные результаты подтверждают ранее опубликованные нашим центром данные о том, что в структуре НР средств, применяемых при лечении АГ, основная доля сообщений приходится на препараты группы иАПФ. При этом такое «лидерство» сохраняется неизменным как минимум с 2005 г. [14].

Изучение возрастных групп пациентов выявило, что в 5 % случаев НР регистрировали у пациентов в возрасте 30–40 лет, что может косвенно свидетельствовать о сообщаемом разными авторами феномене «омоложения» АГ [2]. Среди клинических проявлений НР наиболее часто имели место случаи развития аллергических реакций и нарушений со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем, а также случаи отсутствия фармакологического эффекта при применении антигипертензивных средств. Следует отметить, что в настоящий момент отсутствие эффективности рассматривается некоторыми авторами как отдельный тип НР [9].

Сравнение полученных результатов с данными зарубежных коллег показало, что в исследованиях, проведенных за рубежом, отмечалась меньшая частота НР, обусловленных препаратами группы иАПФ [15]. В этих работах наибольшее количество осложнений антигипертензивной терапии наблюдали при использовании диуретиков или же при назначении амлодипина. Отметим значительную роль в возникновении НР за рубежом и ББ, которые при анализе крымских данных уступают как иАПФ, так и АК.

В отношении амлодипина следует отметить, что при анализе НР, обусловленных приемом отдельных препаратов вне их принадлежности к фармакотерапевтической группе, данное средство как причина НР стабильно занимает 2-е место, а в 2013 г. являлось основной причиной осложнений антигипертензивной терапии в регионе.

На наш взгляд, такие различия в структуре НР могут быть объяснены отличиями в потреблении и назначении антигипертензивных препаратов в РФ и за рубежом. В то же время наш метод оценки спонтанных сообщений в отличие от методов, использованных в упомянутых работах зарубежных коллег, позволяет собирать большее количество извещений о развитии аллергических реакций, а именно они, как было показано выше, и отмечались в трети всех зарегистрированных случаев.

Необходимо подчеркнуть, что наше исследование имеет и другие ограничения. Метод спонтанных сообщений, к сожалению, не позволяет определить частоту возникновения НР в популяции, так как экспозиция лекарственных препаратов в регионе нам неизвестна. В связи с этим нельзя исключить факт того, что разница частоты встречаемости НР на применение различных групп лекарственных препаратов обусловлена различием в их потреблении. Также следует учитывать, что наши результаты основаны на данных реестра НР и оцениваемая информация сводилась

к данным, представленным в форме спонтанного сообщения, и анализировалась ретроспективно. Еще одно ограничение нашей работы – невозможность проведения статистического анализа связей и различий.

Заключение

Результаты изучения НР на антигипертензивные препараты у пациентов, проживающих на территории Республики Крым, показали, что наиболее часто НР вызывают препараты группы иАПФ и АК. Лидерами в этих группах ЛС стали эналаприл и амлодипин. Большинство НР на антигипертензивные препараты проявлялись аллергическими реакциями, что требует от врачей соответствующих знаний и умений диагностики и купирования таких осложнений. Оценка степени тяжести НР выявила, что наиболее часто встречаются НР легкой степени, значительно реже антигипертензивные средства вызывали НР тяжелой степени (частота их встречаемости составила от 5 до 13 % в зависимости от использованного метода оценки тяжести НР).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шальнова С. А. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал* 2006;(4):45–50. [Shalnova S. A. Hypertension: prevalence, awareness, antihypertensive drugs and treatment efficacy among the population of the Russian Federation. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2006;(4):45–50. (In Russ.)].
2. Аксенов В. А., Власов В. В. Нужно ли лечить артериальную гипертензию I степени? *Терапия* 2016;1(5):58–66. [Aksenov V. A., Vlasov V. V. Is it necessary to treat arterial hypertension of I degree? *Terapiya = Therapy* 2016;1(5):58–66. (In Russ.)].
3. Российские рекомендации (4-й пересмотр). Секция артериальной гипертонии Всероссийского научного общества кардиологов. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. М., 2010. 34 с. [Russian recommendations (4th revision). The section of arterial hypertension of the all-Russian scientific society of cardiologists. *Diagnosis and treatment of arterial hypertension*. Moscow, 2010. 34 p. (In Russ.)]. URL: <http://www.scardio.ru/content/Guidelines/recommendation-ag-2010.pdf>.
4. Клинические рекомендации. Артериальная гипертония у взрослых. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии, 2016. 70 с. [Clinical guidelines. Hypertension in adults. Russian Medical Society for Arterial Hypertension, 2016. 70 s. (In Russ.)]. URL: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedhypert.pdf>.
5. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21(6):1011–53. PMID: 12777938. DOI: 10.1097/01.hjh.0000059051.65882.32.
6. Стуров Н. В., Кузнецов В. И. Антигипертензивные препараты: краткие сведения для врача общей практики. *Земский врач* 2010;(1):15–8. [Sturov N. V., Kuznetsov V. I. Antihypertensive drugs: brief information for the general practitioner. *Zemskiy vrach = Zemskiy Doctor* 2010;(1):15–8. (In Russ.)].
7. Живило И. А., Радченко А. Д., Сиренко Ю. Н. Создание государственного реестра больных с легочной гипертонией – требование современности? *Український кардіологічний журнал* 2016;(1):41–6. [Zhyvylo I. O., Radchenko G. D., Sirenko Yu. M. Is national registry of patients with pulmonary arterial hypertension currently required? *Ukrains'kij kardiologichnij zhurnal = Ukrainian Cardiology Journal* 2016;(1):41–6. (In Ukrainian)].
8. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61–ФЗ (ред. от 04.06.2018) «Об обращении лекарственных средств». [Federal Law from 12.04.2010 № 61–FL (revision from 04.06.2018) “About circulation of medicines”. (In Russ.)]. URL: <http://legalacts.ru/doc/federalnyi-zakon-ot-12042010-n-61-fz-ob>.
9. Talbot J. Stephens' detection and evaluation of adverse drug reactions: principles and practice. John Wiley & Sons, Ltd., 2011. 752 p.
10. Classen D. C., Pestotnik S. L., Evans R. S. et al. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs and attributable mortality. *JAMA* 1997;277(4):301–6. PMID: 9002492.
11. Hartwig S. C., Denger S. D., Schneider P. J. Severity-indexed, incident report-based medication error-reporting program. *Am J Hosp Pharm* 1991;48(12):2611–6. PMID: 1814201.
12. Петров А. В., Матвеев А. В., Крашенинников А. Е. и др. Анализ тяжести нежелательных реакций на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов по сообщениям, полученным в 2011–2016 годах в Республике Крым. Эффективная фармакотерапия. Ревматология, травматология и ортопедия 2018;(4):6–9. [Petrov A. V., Matveev A. V., Krashennnikov A. E. et al. Analysis of the severity of adverse reactions in patients receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs according to reports received in 2011–2016 in the Republic of Crimea. *Effektivnaya farmakoterapiya. Revmatologiya, travmatologiya*

- i ortopediya = Effective Pharmacotherapy. Rheumatology, Traumatology and Orthopedics 2018;(4):6–9. (In Russ.)].
13. Matvieiev O. V., Matvieieva N.V. Example of introduction of database in pharmacovigilance department practice (Abstract 662). Pharmacoepidemiol Drug Saf 2012;21(Suppl 3):309.
14. Matvieiev O., Konyaeva O., Koval O. Adverse reactions in Crimea in 2010(Abstract P81). Basic Clin Pharmacol Toxicol 2011;109(Suppl 1):81.
15. Khurshid F, Aqil M., Alam M. S. et al. Monitoring of adverse drug reactions associated with antihypertensive medicines at a university teaching hospital in New Delhi. Daru 2012;20(1):34. DOI: 10.1186/2008-2231-20-34.

ORCID авторов/ORCID of authors:

А. В. Матвеев/A. V. Matveev: <https://orcid.org/0000-0002-6636-3950>
А. Е. Крашенинников/A. E. Krashennnikov: <https://orcid.org/0000-0002-7791-6071>
Е. А. Егорова/E. A. Egorova: <https://orcid.org/0000-0003-4012-2523>
А. Г. Дормидор/A. G. Dormidor: <https://orcid.org/0000-0002-3763-2680>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.