

**Смусева Ольга Николаевна**

**НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ: СИСТЕМА МОНИТОРИНГА И  
ПЕРСПЕКТИВЫ ОПТИМИЗАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ СЕРДЕЧНО-  
СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Волгоград – 2014

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный консультант:**

заслуженный деятель науки Российской Федерации,  
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

**Петров Владимир Иванович**

**Официальные оппоненты:**

**Журавлева Марина Владимировна** - доктор медицинских наук, профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ, профессор кафедры.

**Батищева Галина Александровна** – доктор медицинских наук, профессор, кафедра клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения РФ, заведующая кафедрой.

**Умерова Аделя Равильевна** – доктор медицинских наук, профессор, кафедра клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, заведующая кафедрой.

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения РФ.

Защита диссертации состоится "18" декабря 2014 г. в \_\_\_\_ часов на заседании Диссертационного Совета Д 208.008.02 при ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: г.Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ([www.volgmed.ru](http://www.volgmed.ru)) ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.

Автореферат разослан “ \_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2014 г.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета,

доктор биологических наук

Бугаева Л.И.

## **Общая характеристика работы**

### **Актуальность темы исследования**

Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССЗ) являются ведущей причиной смертности как в России, так и во всем мире. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), болезни системы кровообращения в 2008 году стали причиной смерти 17 миллионов человек (World Health Organization: Global Health Observatory, 2008). По данным Федеральной службы государственной статистики, в 2011 году от ССЗ умерло – 1076022 человека (Федеральная служба государственной статистики, 2011 гг.). При этом был отмечен рост заболеваемости ССЗ в 2011 году по сравнению с 2010 годом на 1,6%.

В исследованиях было показано, что от 15,3 до 20,3% пациентов с ССЗ хотя бы один раз за время лечения испытывали возникновение неблагоприятных побочных реакций (Avorn, J., Schneeweiss, S., 2009; Harpaz R et al., 2012).

Неблагоприятные побочные реакции (НПР) лекарственных средств (ЛС) или нежелательные лекарственные реакции (НЛР) определяются ВОЗ как любые непреднамеренные и вредные для организма человека реакции, которые возникают при использовании лекарственного препарата в рекомендуемых дозах (ВОЗ, 2008). В настоящее время НПР являются четвертой по значимости причиной смерти пациентов (Shashi Amur et al., 2010). На практике, несмотря на всю законодательную базу, как во всем мире, так и в РФ лишь 3,96% врачей сообщают об НЛР (Mendes D, Alves C, Batel Marques F., 2014). В связи с чем важным является проведение исследований по изучению причин низкой активности врачей по выявлению и регистрации НЛР. По данным Федерального центра мониторинга безопасности лекарственных средств, сердечно-сосудистые средства (ССС) находятся на втором месте по частоте возникновения НПР (Лепяхин В.К., 2009). Причем, это НПР типа «А», т.е. связанные с фармакологическим действием препаратов, следовательно, их можно прогнозировать и предупредить.

Среди сердечно-сосудистых ЛС ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А редуктазы (статины) – класс лекарственных препаратов, доказавших свою эффективность в снижении числа сердечно-сосудистых событий и риска смерти у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в ряде рандомизированных клинических испытаний (4S, WOSCOPS, CARE, LIPID и др.).

В настоящее время во всем мире продажи статинов занимают лидирующие позиции. В России в 2011 году рынок статинов составил 4 миллиарда рублей в денежном выражении. Прирост по сравнению с 2010 годом по всем каналам сбыта составил +22,2% в денежном выражении и +19,0% в количественном выражении (Пугач И.М., 2012).

В связи с более широким применением статинов актуальной является задача контроля безопасности терапии статинами. Одной из наиболее трудно диагностируемых и в то же время опасных НЛР является статин-ассоциированное поражение мышечной ткани. Частота статин-индуцированной миопатии (СИМ) широко варьирует в крупных рандомизированных клинических испытаниях – от 0 до 16%.

Ген SLCO1B1 кодирует транспортер органических анионов OATP1B1 – мембранный белок гепатоцитов, участвующий в захвате ряда веществ, в том числе и статинов, из крови портальной системы. Носительство аллельного варианта SLCO1B1\*5 связано со снижением активности транспортера и обуславливает развитие СИМ в 60% случаев при применении статинов в высоких дозах (SEARCH Collaborative Group, 2008). В то же время нет данных о возможных предикторах СИМ, которые будут иметь высокую степень ассоциации с мышечными симптомами, развившимися на фоне терапии статинами в условиях российской клинической практики.

Выявление и регистрация НЛР лекарственных препаратов, обработка и применение полученных данных являются неотъемлемым фактором для обеспечения безопасности фармакотерапии. Внедрение методов мониторинга, алгоритмов прогнозирования НЛР, позволяющих с большей степенью вероятности выявлять и предотвращать неблагоприятные реакции ЛС у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, повысит эффективность и качество фармакотерапии.

#### **Степень научной разработанности проблемы**

Степень научной разработанности проблемы НЛР недостаточно высока и основывается в основном на работах зарубежных ученых. Стоит отметить, что в разных странах подходы к выбору ЛП и изучению их безопасности различаются.

Учитывая важность и масштаб проблемы лекарственных осложнений, во многих странах в начале 60-х годов были созданы организации, призванные контролировать безопасность применения лекарственных средств. (Avorn J., 2011).

В настоящее время для выявления и регистрации НЛР проводятся мета-анализы. Lazarou J. с соавторами провел один из первых мета-анализов на основании 39 исследований в США, в результате которого было показано - серьезные побочные реакции составляют 6,7% от числа всех лекарственных осложнений и ежегодно регистрируются у 2,1 млн. больных в США (Lazarou J. et al., 1998). Данные последнего мета-анализа 25 международных исследований показали, что 4,2 - 6,0% госпитализаций являются результатом НЛР (Walsh D, 2014).

Среди отечественных ученых проблемой мониторинга безопасности ЛП занимаются Лепяхин В.К. (2009), Астахова А.В. (2008), Хосева Е.Н. (2013), Глаголев С.В. (2014).

Кроме того, публикуются данные региональных центров мониторинга безопасности ЛП методом спонтанных сообщений (Колбин А.С., 2011, ГУЗ «Республиканская больница им. В.А. Баранова», 2012). До начала нашего исследования в Волгоградской области карты-извещения об НЛР практически не заполнялись и НЛР не регистрировались в базе Росздравнадзора.

Большое значение для изучения НЛР у пациентов с ССЗ методами мониторинга безопасности фармакотерапии имели работы Mendes-Nett R.S. et al., 2011; Steinman M.A. et al., 2011; American Geriatrics Society, 2012.

В РФ Леонова М.В. с соавторами (2010) изучала НЛР антигипертензивных средств в клинической практике. Комплексных исследований мониторинга безопасности ЛП у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в РФ не проводилось.

В последнее время наиболее перспективным направлением современной науки является персонализированная медицина (Кукес В.Г., 2008; Сычев Д.А., 2011). Фармакогенетические тесты включены в Рекомендации международных и национальных профессиональных научных общественных организаций Европейского научного фонда (2011), Королевской голландской ассоциации фармацевтов (2011) и Консорциума по внедрению клинической фармакогенетики, США (2011). Большое значение в изучении применения фармакогенетических тестов для прогнозирования фармакологического ответа на ЛС и выявления вероятности развития НЛР имели работы Vesquemont L, Alfirevic A, Amstutz U (2010). Фармакогенетическое тестирование особенно показано пациентам с высоким риском развития НЛР и с наследственным анамнезом по НЛР (Innocenti F., 2005, Середенин С.Б., 2004, Сычев Д.А., 2007). Пионерами фармакогенетического тестирования в РФ являются Кукес В.Г., Сычев Д.А., которые одни из первых опубликовали данные своих работ по фармакогенетике в научной литературе (2007 - 2014).

Исследование безопасности фармакотерапии является неотъемлемым компонентом крупных рандомизированных клинических испытаний ЛП, в том числе и статинов. Одними из первых данные о СИМ опубликовали исследователи 4S в 1994 году. Позже аналогичные данные были указаны в результатах WOSCOPS (Shepherd J. et al., 1995), CARE (Sacks F.M. et al., 1996) и др. Большое значение для изучения частоты СИМ в популяции и факторов риска ее развития имели работы E. Bruckert, J. Hippisley-Cox и др. Обобщая данные рандомизированных и обсервационных исследований, R.C. Pasternak et al. (2002), K.A. Sewright et al. (2007), J.M. McKenney et al. (2006) создали классификации и критерии СИМ, где ключевым диагностическим тестом является определение общей КК. Несмотря на это, в настоящее время не существует общепринятой классификации. Осуществляются отдельные попытки описания клинической картины и дифференциально-диагностических критериев

СИМ, этому посвящены труды В.А. Parker (2013), В. Golomb (2012), G. Fernandez (2012) и др. В отечественной литературе также большое внимание уделяется изучению влияния фармакогенетических аспектов на фармакокинетику (Д.А. Сычев (2011), А.В. Семенов (2008) и др.), О.М. Драпкина, Е.М. Чернова, О.Н. Корнеева (2012) и др.). Недостаточная изученность частоты и клинической картины НЛР ССП, в том числе и СИМ продиктовало необходимость проведения нашего исследования в условиях клинической практики.

**Цель исследования:** Оптимизация фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями путем повышения эффективности мониторинга безопасности лекарственных средств на основании комплексного анализа нежелательных лекарственных реакций.

#### **Основные задачи исследования**

1. Определить частоту выявления и структуру НЛР, а также выявить лекарственные препараты, ставшие причиной их развития у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в стационарах г. Волгограда.
2. Сравнить частоту выявления и регистрации НЛР в первичной медицинской документации ЛПУ г. Волгограда: специализированном кардиологическом стационаре и кардиологических отделениях общесоматических стационаров.
3. Изучить осведомленность врачей ЛПУ г. Волгограда о системе мониторинга безопасности ЛС, определить имеющийся у них опыт и владение навыками выявления и регистрации НЛР в процессе фармакотерапии и выявить основные факторы, влияющие на недостаточную активность врачей по регистрации НЛР в регионе.
4. Определить эффективность проведения обучающих семинаров для врачей по вопросам мониторинга безопасности ЛС с целью повышения уровня знаний и инициативности при выявлении и регистрации НЛР.
5. Изучить частоту регистрации и структуру НЛР в регионе по данным Волгоградского регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств.
6. Изучить частоту регистрации и структуру НЛР сердечно-сосудистых средств, а также выявить лекарственные препараты, ставшие причиной их развития, в регионе по данным Волгоградского регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств.
7. Определить частоту выявления и регистрации статин-ассоциированного поражения мышечной ткани в регионе по данным ТФОМС, первичной медицинской документации и в клинической практике.
8. Изучить факторы риска развития статин-ассоциированного поражения мышечной ткани по данным ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования

и активного проспективного мониторинга НЛР у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в стационарах г. Волгограда.

9. Оценить влияние полиморфизма гена *SLCO1B1* на частоту появления мышечной боли/слабости у пациентов с ИБС, принимающих статины, и число повышений уровня КК как у пациентов с клиническими проявлениями СИМ, так и без них.

10. Разработать алгоритм прогнозирования статин-индуцированной миопатии на основании выявленных значимых предикторов статин-ассоциированного поражения мышечной ткани в условиях реальной клинической практики.

### **Научная новизна**

1. Впервые на основании результатов ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования на региональном уровне получены данные об эффективности мониторинга безопасности ЛС в стационарах, частоте выявления и регистрации НЛР в первичной медицинской документации у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

2. Впервые оценены компетентность врачей региона в вопросах мониторинга безопасности фармакотерапии, степень их активности в системе спонтанных сообщений, а также причины низкого уровня регистрации НЛР.

3. Впервые показана эффективность проведения обучающих семинаров для врачей по вопросам мониторинга безопасности ЛС, способствующих повышению уровня их знаний, частоты выявления и регистрации НЛР.

4. Впервые изучена на региональном уровне эффективность мониторинга безопасности ЛП методом спонтанных сообщений, оценены частота регистрации и структура НЛР, определены серьезность и предсказуемость НЛР, а также причинно-следственная связь «ЛП – НЛР».

5. Впервые изучена на региональном уровне частота регистрации и структура НЛР сердечно-сосудистых средств, выявленных методом спонтанных сообщений, определены серьезность и предсказуемость этих НЛР, а также причинно-следственная связь «ЛП – НЛР».

6. Впервые выявлена частота НЛР со стороны мышечной ткани, с высокой степенью достоверности связанная с приемом статинов, описана клиническая картина этой побочной реакции с помощью валидизированных опросников BPI, BFI у российских пациентов.

7. Впервые определена взаимосвязь между развитием мышечных симптомов и такими факторами, как длительность приема статинов, дозы статинов, носительство аллельного варианта *SLCO1B1*\*5 в клинической практике.

8. Впервые разработан алгоритм прогнозирования статин-индуцированной миопатии на основании выявленных значимых предикторов статин-ассоциированного поражения мышечной ткани в условиях клинической практики.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

1. Фармакоэпидемиологический анализ позволил выявить низкий уровень выявления и регистрации НЛР в первичной медицинской документации у пациентов с ССЗ, а также отсутствие сообщений о них в системе мониторинга безопасности ЛП РФ.

2. Полученные результаты позволили выявить факторы, влияющие на низкую активность врачей в мониторинге безопасности ЛП.

3. Разработана и внедрена методика обучения врачей (семинары) по вопросам безопасности фармакотерапии, позволившая организовать эффективный мониторинг НЛР на региональном уровне.

4. Результаты диссертационного исследования послужили обоснованием внедрения в практику работы кардиологов и терапевтов Волгограда методики определения аллельного варианта SLCO1B1\*5 для оптимизации фармакотерапии статинами сердечно-сосудистых заболеваний.

5. Предложен и внедрен в практику алгоритм прогнозирования статин-индуцированной миопатии на основании выявленных значимых предикторов статин-ассоциированного поражения мышечной ткани в условиях клинической практики.

6. Результаты работы включены в лекционные курсы на кафедре клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета, используются на семинарских занятиях для практических врачей и курсантов ФУВ.

### **Методология и методы исследования**

1. Методологической основой проведения исследования послужили труды зарубежных и отечественных ученых в области мониторинга безопасности лекарственных средств, клинической фармакологии, доказательной медицины, медицинской статистики.

2. При проведении исследования были применены философские и общенаучные методы научного познания (метод абстрагирования, индукции и дедукции, наблюдения и сравнения и др.), а также специальные медицинские (ретроспективный анализ первичной медицинской документации, метод спонтанных сообщений, активный мониторинг нежелательных лекарственных реакций, фармакогенетическое типирование и др.).

### **Положения, выносимые на защиту**

1. В условиях отечественной клинической практики выявление и регистрация НЛР у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в стационарах (на примере г. Волгограда) не соответствует современным мировым и общероссийским требованиям мониторинга безопасности ЛП.
2. Основными факторами, влияющими на недостаточную активность врачей по выявлению и регистрации НЛР, являются низкий уровень информированности о системе мониторинга безопасности лекарственных средств в РФ, загруженность бумажной работой, боязнь административных мер.
3. Проведение обучающих семинаров по вопросам безопасности фармакотерапии для врачей способствует повышению эффективности мониторинга НЛР, увеличивает осведомленность врачей о проблеме нежелательных лекарственных реакций, повышает уровень знаний врачей о необходимости заполнения карт-извещений о подозреваемой неблагоприятной побочной реакции, способствует росту этих сообщений в базу данных Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения.
4. В регионе отмечается низкий уровень выявления и регистрации НЛР сердечно-сосудистых препаратов в лечебно-профилактических учреждениях на основании анализа спонтанных сообщений, направленных в РЦМБЛС, за 2010 - 2013 годы.
5. Ключевыми факторами риска развития мышечных симптомов у пациентов, принимавших статины, являются принадлежность к женскому полу, длительность приема статинов 12 месяцев и более, высокие дозы статинов, носительство аллельного варианта SLCO1B1\*5.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Степень достоверности результатов исследования достигнута за счет применения в качестве методологической и теоретической базы фундаментальных трудов отечественных и зарубежных ученых в области доказательной медицины, клинической фармакологии, фармаконадзора; отсутствия внутренней противоречивости результатов и их соответствие современному уровню методик оценки и мониторинга ЛП, а также требованиям законодательства РФ, регламентирующего применение лекарственных средств.

По теме диссертации опубликована 41 работа, из них 18 статей в изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией. Фрагменты работы были представлены в виде докладов на ежегодном Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», 2011 – 2014 гг.; Всероссийском совещании «Актуальные вопросы клинической фармакологии и лекарственного обеспечения», Ярославль, 2011 г.; научной конференции сотрудников КГМУ, Центрально-Черноземного научного центра РАМН и отделения РАЕН,

посвященной 76-летию Курского государственного медицинского университета «Университетская наука: взгляд в будущее», Курск, 2011 г.; Всероссийском совещании «Актуальные вопросы клинической фармакологии и лекарственного обеспечения», Санкт-Петербург, 2012 г.; IV Всероссийском научно-практическом семинаре молодых ученых с международным участием «Современные проблемы медицинской химии. Направленный поиск новых лекарственных средств», Волгоград, 2012 г.; IV съезде фармакологов России «Инновации в современной фармакологии», Казань, 2012 г.; Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы лабораторной диагностики и биотехнологии», Кемерово, 2012 г.; VI конгрессе с международным участием «Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в Российской Федерации», г. Краснодар, 2012 г.; II Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний, Барнаул, 2013 г., ежегодных научно-практических конференциях молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины», Волгоград, 2011 – 2014 гг.; XVII и XVIII Региональных конференциях молодых исследователей Волгоградской области 2012 - 2013 гг.; школе-семинаре для врачей «От физиологии к клинической фармакологии» XXII Съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова, Волгоград, 2013 г.; VIII конгрессе с международным участием «Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в Российской Федерации», г. Ростов-на-Дону, 2014 г.

#### **Материалы и методы исследования.**

Работа выполнена в клинике кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ и клинической аллергологии ФУВ ГБОУ ВПО Волгоградского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор и заведующий кафедрой - академик РАН, д.м.н., профессор В.И. Петров) в соответствии с перспективным планом научно-исследовательских работ.

Проведение настоящего исследования одобрено Региональным независимым этическим комитетом (протокол № 131-2011 заседания РНЭК от 02 апреля 2011 г.). Поправок к исходному протоколу РНЭК не было. Все испытуемые подписывали Форму информированного согласия до момента включения в исследование. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами согласно Хельсинкской Декларации, Европейским предписаниям по GCP и Правилам проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации.

Исследование выполнялось в четыре этапа с использованием методов выявления НПП в постмаркетинговых исследованиях безопасности ЛС:

**На первом этапе** работы выполнялось комплексное фармакоэпидемиологическое исследование, состоявшее из двух частей.

*В первой его части* с целью выявления частоты регистрации и структуры НЛР у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в г. Волгограде проводился активный мониторинг НЛР с помощью ретроспективного анализа первичной медицинской документации пациентов кардиологических отделений. Был выполнен анализ 522 источников первичной документации пациентов с ССЗ со средним возрастом  $60 \pm 14$  лет, обратившихся за медицинской помощью в лечебные учреждения города в период с 01.01.2010 по 31.03.2010. Исследование проводилось в кардиологических отделениях (КО) двух общесоматических стационаров и специализированном кардиологическом центре (КЦ) г. Волгограда. Критерием включения в исследование данных источника первичной медицинской документации было наличие в нем указаний о проведении пациенту медикаментозной терапии по поводу ССЗ. Особое внимание обращалось на наличие в историях болезни карты-извещения, рекомендованной Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, которая должна заполняться врачами или иными сотрудниками ЛПУ при возникновении НЛР.

Распределение ССС, вызвавших НЛР, в фармакотерапевтические группы проводилось в соответствии с анатомо-терапевтически-химической (АТХ) классификацией лекарственных препаратов для медицинского применения.

*Во второй части* для определения зависимости частоты возникновения НЛР от объема потребления ЛП изучался уровень потребления назначаемых СС препаратов. Была использована методология ВОЗ АТC/DDD, рекомендованная Европейской группой по исследованию потребления лекарств (EURO DURG). На основе DDD высчитывали отношение: число DDD/100 койко-дней в %. Этот показатель отражает процент больных, ежедневно получающих 1 DDD препарата во время всего периода госпитализации.

**На втором этапе исследования** для определения информированности врачей по проблеме мониторинга безопасности ЛС и эффективности образовательной программы по этой проблеме было проведено проспективное аналитическое исследование.

Было проведено анкетирование 140 практикующих врачей различных специальностей лечебно-профилактических учреждений Волгограда и Волгоградской области в 2010 году до проведения обучающих семинаров и в 2011 году после проведения занятий. Каждый опрошенный врач посетил семинар минимум 1 раз. На каждом семинаре присутствовало не более 30 врачей. Анкетирование проводилось анонимно с целью получения более объективной информации.

Была составлена анкета, включающая три блока вопросов. Первый блок - сведения о враче (стаж работы, специальность и место работы), второй - касается НЛР и третий блок содержит вопросы о системе мониторинга безопасности лекарственных средств. На вопросы второго и третьего блоков опрашиваемые имели возможность выбрать несколько вариантов ответов. Анкета прошла экспертизу в лаборатории социологии и биомедицины ВолгГМУ.

*На третьем этапе* выполнялось проспективное фармакоэпидемиологическое исследование методом спонтанных сообщений об НЛР. Для исследования использованы все карты-извещения о подозреваемой НЛР или неэффективности лекарственного средства, полученные Волгоградским региональным центром мониторинга безопасности лекарственных средств с 2010 по 2013 г. Волгоградский РЦМБЛС организован в 2010 году. За время работы был проведен ряд образовательных мероприятий по вопросам безопасности применения ЛП, НЛР и организации их мониторинга в РФ и мире: 3 областные конференции, 2 конференции для организаторов здравоохранения г. Волгограда и области, более 10 семинаров в ЛПУ г. Волгограда. Кроме того, Волгоградским РЦМБЛС ведется постоянный контакт по телефону и электронной почте с ответственными по фармаконадзору в ЛПУ Волгоградской области.

Изучаемые показатели:

1. Данные пациента: возраст, пол, нарушение функций печени и/или почек, анамнез переносимости ЛП.
2. Побочное явление: описание (вид, локализация, тяжесть, время и место возникновения, характеристика).
3. Результаты исследований и анализов, время начала, течение и исход реакции.
4. Подозреваемый лекарственный препарат: название (торговое наименование, МНН, производитель), дозировка, способ применения, дата начала и окончания приема, показания к применению.
5. Все другие используемые препараты (включая средства самолечения): названия, дозы, способ применения, дата начала и окончания приема.
6. Факторы риска (нарушение функции почек, печени, применение подозреваемого препарата ранее).
7. Исход развития НЛР (выздоровление, улучшение состояния, состояние без динамики, инвалидность, смерть).
8. Предпринятые меры (отмена подозреваемого ЛП, отмена сопутствующей терапии, медикаментозное лечение, немедикаментозное лечение).
9. Предвиденность НЛР.
10. Степень серьезности.

Для оценки достоверности причинно-следственной связи были использованы классификация и критерии, рекомендованные ВОЗ, а также алгоритм Naranjo, рекомендованный ВОЗ и Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения. В работе была использована онлайн версия алгоритма, представленная на сайте Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (<http://www.roszdravnadzor.ru/tests/1>).

*На четвертом этапе* комплексное фармакоэпидемиологическое исследование НЛР статинов методами ретроспективного анализа данных ТФОМС, медицинских карт и активного проспективного мониторинга в стационаре.

В *первой части* нам необходимо было определить соотношение числа случаев лекарственной миопатии к числу случаев оказания медицинской помощи пациентам с ИБС. Были проанализированы данные, предоставленные ТФОМС Волгоградской области по страховым случаям оказания амбулаторной и стационарной медицинской помощи взрослым пациентам с диагнозами по МКБ-10: I-20 – I-25 (ИБС) и G72.0 (лекарственная миопатия), G72.2 (миопатия, вызванная другим токсичным веществом), G72.4 (воспалительная миопатия, не классифицируемая в других рубриках), G72.9 (миопатия неуточненная) и сочетанными диагнозами групп I и G в любых вариантах за период 01.01.2012 – 31.12.2012.

Во *второй части* для определения частоты назначения основного диагностического теста СИМ, общей КК пациентам, принимавшим статины, нами были изучены журналы биохимических лабораторий стационаров Волгограда за 2011 год, а также истории болезни таких пациентов с повышенным уровнем КК.

В *третьей части* проведено аналитическое фармакоэпидемиологическое исследование – активный проспективный мониторинг в виде систематизированного опроса и осмотра пациентов, принимающих статины, с целью выявления у них симптомов поражения мышечной ткани.

#### *Критерии включения в исследование*

Критериями включения в исследование были:

- возраст пациентов старше 18 лет;
- верифицированный диагноз «ишемическая болезнь сердца»;
- прием статинов, назначенных лечащим врачом.

#### *Критерии исключения из исследования*

- наследственные, воспалительные, метаболические миопатии;
- миастения;
- эпилепсия;
- недавно перенесенные травмы скелетных мышц;

- оперативные вмешательства;
- прием глюкокортикостероидов, гидроксихлорохина, колхицина, D-пенициллина, фибратов;
- женщины в период беременности, кормления грудью;
- синдром зависимости, вызванный употреблением психоактивных веществ;
- психическое заболевание или недееспособность.

В исследование было включено 258 пациентов. На основании критериев ВОЗ и определения причинно-следственной связи по алгоритму Naganjo, также рекомендованному ВОЗ, все пациенты, принимающие статины, были стратифицированы на 3 группы:

I – пациенты с мышечной болью/слабостью с определенной и вероятной степенью достоверности причинно-следственной связи «НПР–статины» (31 человек);

II – пациенты с мышечными симптомами с возможной и сомнительной степенью достоверности причинно-следственной связи «НПР–статины» (27 человек);

III – пациенты без мышечных симптомов (200 человек); из этой группы в дальнейшее исследование в результате рандомизации методом конвертов было включено 35 человек.

#### *Изучаемые показатели*

1. данные анамнеза;
2. демографические характеристики: пол, возраст, индекс массы тела;
3. показатели потребления статинов: объем потребления (число DDD); показатель потребления DDD/100 койко-дней;
4. симптомы повреждения мышечной ткани;
5. данные общеклинического обследования;
6. общая активность креатинкиназы сыворотки крови;
7. генотип SLCO1B1 (CC, TC, TT);
8. факторы лекарственного взаимодействия;
9. оценка причинно-следственной связи «НПР – лекарство».

Оценка мышечных симптомов осуществлена с помощью валидизированных опросников «Короткий опросник оценки боли» (Brief Pain Inventory, BPI) и «Короткий опросник оценки слабости» (Brief Fatigue Inventory, BFI). Оценка мышечной силы произведена с помощью шестибалльного теста – Шкалы Комитета медицинских исследований (Medical Research Council Scale, R. Van der Ploeg et al., 2012).

Общая активность креатинкиназы была определена кинетическим методом в сыворотке крови с помощью набора реагентов «Креатинкиназа ФС ДДС» (производитель ЗАО «ДИАКОН ДС», Россия). Нормальными считали величины общей КК менее 195 Ед/л.

Определение полиморфизма Val174Ala в гене SLCO1B1 (SLCO1B1\*5; c.521T>C) проведено методом полимеразной цепной реакции с флуоресцентной схемой детекции продуктов в режиме реального времени (Real Time) «SNP-ЭКСПРЕСС» – РВ, с помощью набора «Мутация SLCO1B1» (производитель: ООО НПФ «Литех», Россия).

Анализ сопутствующей терапии проведен для оценки межлекарственных взаимодействий на уровне цитохрома P450 3A4(CYP3A4), транспортера органических анионов 1B1(OATP 1B1) как возможных причин повышения плазменной концентрации статинов. Учитывался совместный прием статинов со следующими препаратами: амиодарон, ингибиторы обратной транскриптазы, макролиды, телитромицин, азолы, циклоспорин, нефазодон, мифепристон, иринотекан, дигоксин, верапамил, блокаторы рецепторов ангиотензина II, силденафил, варфарин, ингибиторы протонной помпы.

Полученные результаты послужили материалом для построения базы данных и были подвергнуты статистическому анализу. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ StatsDirect Statistical Software. Пороговая величина значимости различий в двусторонних тестах была принята за 0,05.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

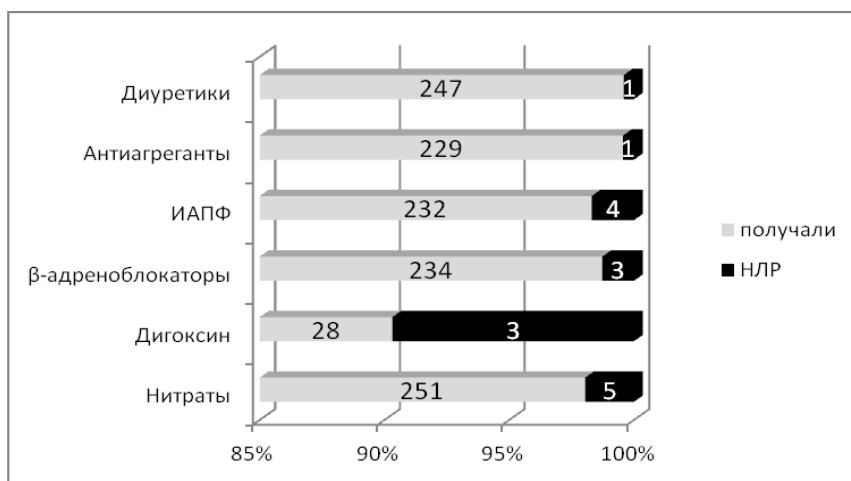
Для выявления частоты возникновения и регистрации НЛР у пациентов с ССЗ в стационарах г. Волгограда нами было проведено ***ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование***. Объектом изучения были 522 медицинские карты пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, находящихся на стационарном лечении с 01.01.2010 по 31.03.2010.

Средний возраст пациентов составил 59 лет (IQR 53 - 70). Мужчины среди них встречались в 314 историях болезни, что составило 60%, женщины – в 208 - 40%. Медиана по возрасту женщин была 63 года (IQR 54 - 71), мужчин – 58 лет (IQR 50,75 - 68,25) лет. Средний койко-день составил 15 дней (IQR 9 - 21). Большинство пациентов находились на госпитализации с основным диагнозом «ИБС» – 381 пациент (73%) и «артериальная гипертензия» – 113 человек (22%).

Указание на возникновение НЛР ССП было в 87 историях болезни, что составило 17%. Однако если в КЦ НЛР были в 35% историй болезни (71 из 203), то в КО общесоматических стационаров только в 5% (17 из 319,  $p < 0,001$ ). Вероятнее всего это связано не с более низкой частотой возникновения НЛР в КО, а с большим вниманием врачей КЦ к безопасности фармакотерапии и/или с более тщательным ведением медицинской документации в разделе НПР проводимой фармакотерапии.

Максимальное число ЛП, которые были назначены одному пациенту с ССЗ за время госпитализации в КО, было 16, а в КЦ - 12 препаратов.

При изучении структуры ЛП, ставших причиной развития НЛР, было выявлено, что большинство НЛР в КО общесоматических стационаров было вызвано приемом органических нитратов – 5 случаев, что составило 2% от всех пациентов, получающих нитраты. На втором месте – ингибиторы АПФ. Они стали причиной 4 НЛР. Это 1,7% от всех пациентов, получающих эти ЛП. β-адреноблокаторы занимали третью позицию вместе с дигоксином – по 3 случая НЛР. При этом если для первых это составило 1,3% всех пациентов, получающих β-адреноблокаторы, то для второго – 9,7% от всех пациентов, получающих дигоксин. По 1 случаю НЛР было выявлено при приеме диуретиков и антиагрегантов. При этом препараты из данных фармакологических групп получало более 250 пациентов, следовательно, НЛР возникли только у 0,4% из них. На другие группы препаратов, которые назначались значительной доле пациентов, а именно статины (74%), блокаторы рецепторов к ангиотензину II (14%), антагонисты кальция (32%), антикоагулянты (14%) и препараты с метаболическим действием (12%), НЛР в первичной медицинской документации зарегистрировано не было (рисунок 1).



**Рисунок 1. Число НЛР по группам ЛП, зарегистрированных в КО общесоматических стационаров**

В КЦ НЛР в отличие от КО общесоматических стационаров были зарегистрированы на восемь фармакологических групп препаратов. Наиболее частой причиной развития НЛР в КЦ были β-адреноблокаторы – 15 случаев, это составило 7,8% всех пациентов, получающих β-адреноблокаторы. На втором месте органические нитраты и ингибиторы АПФ - по 14 НЛР. При этом если для первых это составило 14% всех пациентов, получающих нитраты, то для вторых в два раза меньше - 7% от всех пациентов, получающих иАПФ. Статины занимали третью позицию вместе с антиагрегантами – по 8 случаев НЛР. Это составило по 4% от всех пациентов, получающих препараты этих фармакологических групп. Несколько меньше НЛР

было зарегистрировано при лечении БКК – 6 случаев (5%), диуретики – 5 случаев (5%) и дигоксин – 1 (17%) случай.

Во всех выявленных случаях как в КО общесоматических стационаров, так и в терапевтических отделениях КЦ, НЛР были предвиденными. Большинство НЛР, указанных в первичной медицинской документации, были типа «А»: в КЦ – 97%, в КО – 82%. По данным ВОЗ частота возникновения НЛР, связанных с фармакологическим действием препаратов, составляет более 90%.

Особенно важным является то, что 41 НЛР, зарегистрированная в историях болезни, была серьезная. В КЦ таких НЛР было 37%, а в КО – 53%. В соответствии с Федеральным законом № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 26 августа 2010 г. N 757н на эти серьезные случаи НЛР должны были оформляться сообщения об НЛР. Ни одной карты-извещения ни в КЦ, ни в КО зарегистрировано не было.

На другие группы препаратов, которые назначались значительной доле пациентов, а именно статины (74%), блокаторы рецепторов к ангиотензину II (14%), антагонисты кальция (32%), антикоагулянты (14%) и препараты с метаболическим действием (12%), НЛР в первичной медицинской документации зарегистрировано не было.

Возможно, что большая частота НЛР в КЦ может быть связана с более высоким уровнем потребления ЛП. Для сравнения уровня потребления ЛП в терапевтических отделениях КЦ и КО общесоматических стационаров была проведена вторая часть исследования с использованием методологии ВОЗ ATC/DDD.

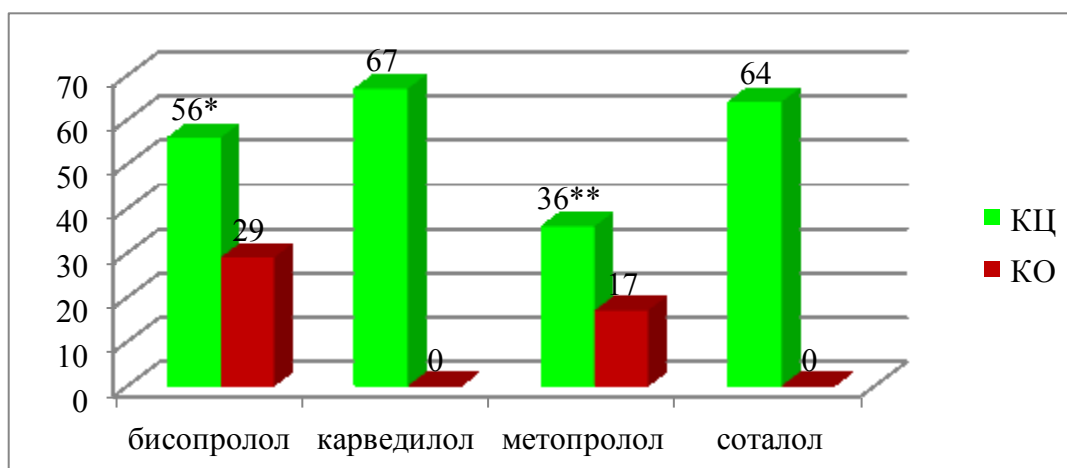
В исследование было включено 184 истории болезни пациентов из КО общесоматических стационаров с диагнозом ИБС, из них было 39% мужчин и 61% женщин, средний возраст пациентов составил  $62 \pm 11$  года, и 197 историй болезни из КЦ, из них 80% мужчин и 20% женщин, средний возраст которых составил  $57 \pm 9$  лет.

Достоверных различий по уровню потребления статинов в КЦ и КО общесоматических стационаров выявлено не было.

Как в кардиологическом стационаре, так и в общесоматических стационарах зафиксирован высокий процент потребления ацетилсалициловой кислоты 100 DDD/100 койко-дней, этот препарат получали все пациенты с диагнозом ИБС ( $n = 381$ ).

Достоверных различий по уровню потребления ингибиторов АПФ в КЦ и КО общесоматических стационаров выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

В исследовании был выявлен более высокий уровень потребления  $\beta$ -адреноблокаторов в КЦ (рисунок 2).



\*  $p = 0,057$ ; \*\* $p = 0,043$

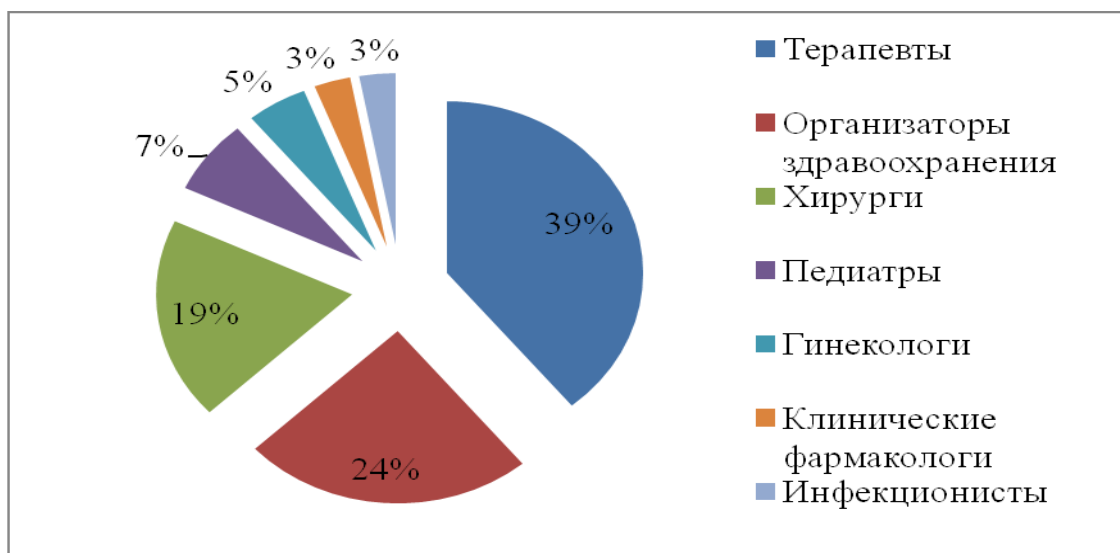
**Рисунок 2. Сравнение уровня потребления БАБ в КЦ и КО.**

Частота выявления НЛР  $\beta$ -адреноблокаторов в КЦ и КО значительно различалась - 7,8% и 1,3% соответственно. Можно предположить, что большее число НЛР при применении  $\beta$ -адреноблокаторов в КЦ связано не только с большим вниманием врачей к безопасности фармакотерапии, но и с более высоким уровнем потребления препаратов этой группы. Этот показатель косвенно указывает на применение более высоких доз  $\beta$ -адреноблокаторов, а большинство побочных эффектов препаратов этой группы дозозависимые (Зборовский А.Б., Тюренок И.Н., Белоусов Ю.Б., 2008).

Достоверных различий по уровню потребления ингибиторов АПФ и нитратов в КЦ и КО общесоматических стационаров выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, в КЦ чаще, чем в КО общесоматических стационаров, выявлялись и регистрировались НЛР ССС, однако достоверная связь между более высоким уровнем потребления ССС и частотой НЛР была выявлена только для  $\beta$ -адреноблокаторов. Стоит отметить, что ни в одной истории болезни не было карты-извещения о подозреваемой НЛР. Можно предположить, что частота выявления и регистрации НЛР связана с активностью врачей и их информированностью по вопросам мониторинга безопасности ЛС.

**На втором этапе исследования** для определения информированности врачей по проблеме мониторинга безопасности ЛС и эффективности образовательной программы по этой проблеме было проведено анкетирование 140 практикующих врачей различных специальностей лечебно-профилактических учреждений Волгограда и Волгоградской области в 2010 году до проведения обучающих семинаров и в 2011 году после проведения занятий. Большинство докторов, включенных в исследование, были терапевтами – 39% (рисунок 3), работающими в стационаре – 67%, с опытом работы более 10 лет – 69%.



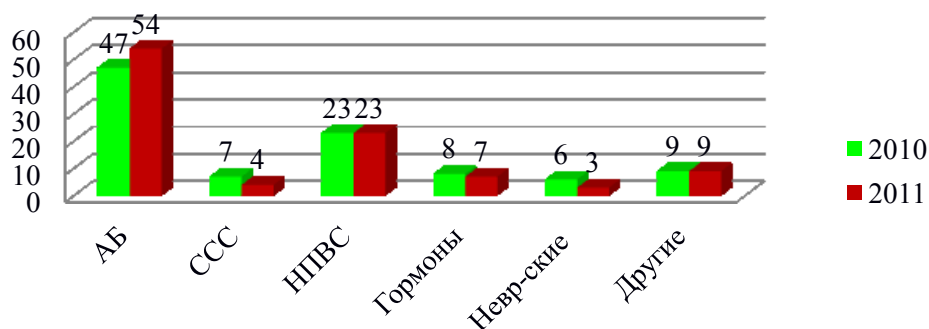
**Рисунок 3. Специальности врачей, участвующих в анкетировании**

Всего обработано 280 анкет (140 до проведения семинаров и 140 после).

За всю свою клиническую практику выявляли НПР - 85% (119) врачей, из них 34% (47 опрошенных) работают в амбулаторно-поликлиническом звене и 66% (72) - в стационарах.

Врачи отмечают, что чаще всего в своей клинической практике они сталкиваются с НПР типа «А», т.е. связанными с фармакологическим действием препаратов, следовательно, их можно прогнозировать и предотвратить.

Чаще всего причиной развития НПР, по мнению врачей, являются антибактериальные препараты и НПВС (рисунок 4).



**Рисунок 4. Группы ЛС, чаще всего являющиеся причиной НПР**

Полученные данные сопоставимы с результатами опроса специалистов других регионов. Наиболее часто, по их мнению, они сталкиваются с побочными действиями

антибиотиков, НПВС, глюкокортикоидов, седативных и противоопухолевых препаратов (Шепелева Е.Н., Горбачева Е.В., 2010).

Факт возникновения НПР в первичной медицинской документации указывают «часто» или «всегда» более половины врачей - 72% в 2010 г. После посещения семинаров больше врачей ответили, что они «часто» или «всегда» регистрируют НПР в картах пациентов - 86%.

В 2011 году знание о необходимости заполнения карт-извещений о НПР выявлено у 87% опрошенных, что достоверно ( $p = 0,001$ ) больше, чем в 2010 г. - 48%.

Следует отметить, что большинство опрошенных (86% врачей в 2010 г. и 91% в 2011 г.) считает важным выявление и регистрацию НПР, однако за всю свою клиническую практику до проведения семинаров лишь 4% врачей заполняли карты-извещения о подозреваемых НПР. Стоит отметить, что 4 из них были клинические фармакологи. К 2011 году уже 26 докторов (19%) отправляли информацию о возникших НПР в РЦМБЛС ( $p = 0,002$ ).

Основной причиной своей низкой активности по заполнению карт-извещений об НПР в 2010 г. врачи назвали «низкую осведомленность о проблеме НПР» - 96 респондентов. Однако после посещения семинаров лишь 27 опрошенных выбрали этот вариант ответа ( $p = 0,001$ ).

Практически не изменилась позиция врачей к таким причинам редкого заполнения ими извещений об НПР, как: «загруженность бумажной работой» - 61 врач в 2010г. и 58 в 2011 г.; «сомневаюсь, что это действительно НПР» - 34 в 2010 г. и 30 в 2011 г.; «боязнь показаться некомпетентным» - 14 в 2010 г. и 11 в 2011 г. Несмотря на подробные разъяснения на семинарах о том, что вся система мониторинга направлена на улучшение качества ЛП, у врачей сохраняется «боязнь административных мер», так ответили 36 докторов в 2010 г. и 32 опрошенных в 2011 г.

Таким образом, в целом отмечено позитивное отношение врачей к проводимой работе по мониторингу безопасности лекарственных средств. Выявлена готовность врачей к сотрудничеству с ЦМБЛС по выявлению и регистрации НПР. Наше исследование выявило, что проведение школ-семинаров на тему мониторинга безопасности ЛП способствует росту заинтересованности врачей вопросами выявления и регистрации НЛР, пониманию организации мониторинга безопасности ЛС в РФ и мире, а также повышению активности врачей по заполнению карт-извещений о подозреваемых НЛР.

Для того чтобы выявить частоту регистрации НЛР в Волгоградской области, группы ЛП, наиболее часто ставшие причиной НПР, демографические данные пациентов с НЛР, а

также эффективность работы РЦМБЛС, было проведено *проспективное фармакоэпидемиологическое исследование методом спонтанных сообщений об НПР*.

В Волгоградской области и г. Волгограде с 2010 по 2013 год были зарегистрированы 877 случаев НПР, из них 728 (83%) выявлены и зарегистрированы врачами ЛПУ региона, а 149 (17%) - фармацевтическими компаниями (рисунок 5). В 2010 г. в регионе было зарегистрировано 111 НПР, в 2011 – 316, 2012 – 228, а в 2013 – 222.



**Рисунок 5. Число зарегистрированных НПР Волгоградским РЦМБЛС**

В среднем Волгоградский РЦМБЛС получал от врачей 182 сообщения об НПР в год. Общемировым «Золотым стандартом» метода спонтанных сообщений считается, что на 1 млн жителей должно поступать 200 - 300 сообщений в год (Лепяхин В.К., 2009; Бакчиева Р.Ф., 2009). Следовательно, с учетом того, что в нашем регионе проживает почти 2 млн человек, должно выявляться и регистрироваться 400 - 600 НПР. В то же время в региональные центры других городов РФ поступает значительно меньшее количество карт-извещений об НПР, чем в Волгоградский РЦМБЛС. Так, за 2013 год в РЦМБЛС по Ленинградской области, где численность населения сопоставима с нашим регионом (Росстат, 2013), от врачей поступило всего 42 сообщения об НПР.

Большинство (436 - 67%) из них возникли при применении ЛП у пациентов женского пола, возраст женщин старше 18 лет составил 50 лет (IQR 34 - 63). В 208 случаях (33%) НПР были выявлены у больных мужского пола, возраст мужчин – 51 год (IQR 34 - 64). В 11 картах-извещениях пол указан не был. Кроме того, НПР регистрировались у детей (таблица 13). За три года в регионе было выявлено 94 таких случая в возрасте 1 года (IQR 0,67 - 7).

В 2010 г. НЛР были выявлены у 84 женщин в возрасте 54 лет (IQR 36 - 67,25), что составило 76% от общего числа случаев, выявленных за год, и 27 (24%) мужчин - 60,5 года (IQR 46,5 - 68,75). В 2011 г. большинство (204–65%) НЛР также отмечались у женщин, возраст 48 лет (IQR 32,5 - 59,5). У мужчин в возрасте 51,5 года (IQR 38,5-64) выявлено 109 НЛР, что составило 34%. В 2012 году у женщин было зарегистрировано НЛР в 2 раза больше, чем у мужчин, а именно 148 (65%) против 72 (32%). Остальные карты (8 - 3%) были без указания пола. Медиана по возрасту мужчин - 45,5 года (IQR 31,75 - 62,25), женщин – 51 год (IQR 34 - 63,5). В 2013 г. НЛР выявлены у 138 женщин в возрасте 49 лет (IQR 32,5 - 59,5), что составило 62% от общего числа выявленных за год случаев, и у 78 мужчин (35%) в возрасте 51 года (IQR 38,5 - 64); в семи картах пол указан не был.

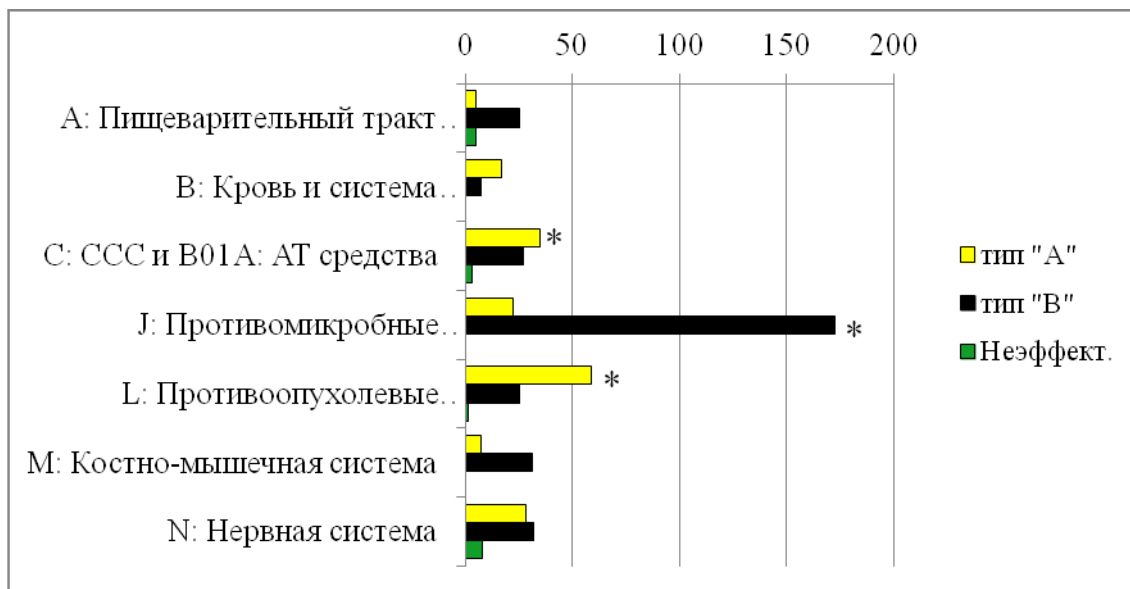
Чаще всего НЛР были зарегистрированы во время лечения в стационарах: в 2010 г. - 55 случаев (50%), в 2011 – 151 (48%), 126 (55%) в 2012г. и 110 случаев (66%) в 2013 г. При амбулаторном лечении было выявлено 35 НЛР (32%) в 2010 г., 146 (46%) в 2011 г., 68 (30%) в 2012 г. и 44 НЛР (26%) в 2013 г. Кроме того, были получены карты-извещения о подозреваемых НЛР, возникших в результате самолечения (7%). Так, в 2010 г. таких случаев было 16 (14%), в 2011 г. - 15 НЛР (5%), 17 (7%) – в 2012 г. и в 2013 г. - 11 (7%). Однако все они были серьезными. Современными учеными самолечение расценивается как одна из форм неправильного использования лекарственных препаратов, включая использование опасных комбинаций, злоупотребление антибиотиками и инъекциями (Holloway K, Dijk E., 2014). НЛР с высокой степенью достоверности связаны с ЛП, принятыми самостоятельно. Вероятнее всего, это связано с избытием публикаций в средствах массовой информации, на телевидении - большое количество передач, посвященных вопросам здоровья. Все это приводит к бесконтрольному применению ЛП населением (Кирпичникова Н. В., Сулейманов С. Ш., 2008; Умерова А. Р. с соавт., 2010).

Из всех зарегистрированных НЛР наиболее частой причиной развития НЛР были противомикробные препараты – 34% извещений. Вероятнее всего, это связано с тем, что ЛС из этой фармакологической группы чаще всего являются причиной НЛР типа «В». По данным Федерального центра МБЛС, именно на этот тип НЛР врачи наиболее охотно заполняют карты-извещения об НЛР (Лепяхин В.К., 2009). На втором месте были противоопухолевые средства – 15%, на третьем - препараты, применяемые для лечения заболеваний нервной системы, – 12% и ССС – 11%, структура которых представлена в таблице 1.

**Таблица 1. Группы ССС, ставших причиной НПР (АТХ классификация)**

| Группы ЛС                                                   | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | Врачи | ФК | Всего |
|-------------------------------------------------------------|------|------|------|------|-------|----|-------|
| C01: Препараты для лечения заболеваний сердца               | 3    | 3    | 4    | 2    | 11    | 1  | 12    |
| C02: Антигипертензивные средства                            | 0    | 1    | 4    | 1    | 4     | 2  | 6     |
| C03: Диуретики                                              | 1    | 2    | 1    | 2    | 4     | 2  | 6     |
| C04: Периферические вазодилататоры                          | 0    | 2    | 1    | 0    | 3     | 0  | 3     |
| C05: Ангиопротекторы                                        | 5    | 2    | 1    | 0    | 8     | 0  | 8     |
| C07: Бета-адреноблокаторы                                   | 0    | 0    | 1    | 1    | 2     | 0  | 2     |
| C08: Блокаторы кальциевых каналов                           | 2    | 2    | 1    | 1    | 6     | 0  | 6     |
| C09: Средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему | 4    | 9    | 1    | 8    | 11    | 11 | 22    |
| C10: Гиполипидемические средства                            | 2    | 2    | 3    | 6    | 6     | 7  | 13    |
| B01A: Анти тромбические средства                            | 1    | 5    | 11   | 11   | 27    | 1  | 28    |
| Всего                                                       | 18   | 28   | 28   | 32   | 82    | 24 | 106   |

НПР типа «А», были зарегистрированы в 30% случаев. Большинство (61%) зарегистрированных НПР относятся к типу «В» (рисунок 6).

**Рисунок 6. Типы зарегистрированных НПР по группам ЛС (\* $p < 0,05$ )**

В 78 (9%) картах сообщалось об отсутствии эффективности ЛП. Из них 69% были отправлены менеджерами по безопасности ЛП ФК. НПР было достоверно ( $p = 0,018$ ) больше при применении ЛП у мужчин – 12%, чем у женщин – 6%.

Чаще всего выявлялась неэффективность препаратов из следующих фармакологических групп: L: Противоопухолевые средства – 17 сообщений, C: Сердечно-сосудистая система – 17 сообщений, A: Пищеварительный тракт и обмен веществ – 15 сообщений и N: Нервная система – 9 сообщений. Стоит отметить, что большинство – 15 (48%) – сообщений о неэффективности в 2013 г. относится к противоопухолевым средствам.

Среди ССС больше всего сообщений о неэффективности ЛП было на группу C09: Средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему, – 10 карт, а также C10: Гиполипидемические средства – 6 карт и C02: Антигипертензивные средства – 1 карта. Стоит отметить, что из трех препаратов группы В: Кровь и система кроветворения два являлись антитромботическими средствами. Все препараты, подозреваемые в неэффективности, назначались в дозах и по показаниям, рекомендованным инструкцией по медицинскому применению ЛС.

Большинство (63%) НЛР были серьезными (таблица 2).

**Таблица 2. Частота и структура серьезных НЛР**

|                             | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | Врачи | ФК  | Всего     |
|-----------------------------|------|------|------|------|-------|-----|-----------|
| Серьезная НЛР               | 81   | 204  | 153  | 117  | 515   | 40  | 555       |
| Смерть                      | 3    | 6    | 5    | 5    | 16    | 3   | 19 (3%)   |
| Угроза жизни                | 35   | 56   | 71   | 19   | 178   | 3   | 181 (33%) |
| Госпитализация              | 33   | 73   | 76   | 65   | 243   | 4   | 247 (45%) |
| Клинически значимое событие | 10   | 68   | 0    | 0    | 78    | 30  | 108 (19%) |
| Инвалидность                | 0    | 1    | 1    | 0    | 2     | 0   | 2 (0,4%)  |
| Несерьезная НЛР             | 30   | 112  | 75   | 105  | 213   | 109 | 322       |

Стоит отметить, что врачи чаще регистрировали серьезные НЛР – 93% от всех сообщений врачей о НЛР, а большинство извещений ФК были о несерьезных НЛР – 76% от всех зарегистрированных ФК реакций ( $p < 0,001$ ). Это свидетельствует о более четком понимании врачами задач системы мониторинга безопасности ЛП.

Возраст взрослых пациентов с серьезными НЛР составил 50 (IQR 33 - 63) лет. Однако если врачи чаще регистрировали серьезные НЛР – 93% от всех зарегистрированных врачами НЛР, то большинство извещений ФК были о несерьезных НЛР – 76% от всех зарегистрированных ФК реакций ( $p < 0,001$ ).

НЛР, приведшие к смерти пациентов, в большинстве случаев (10 – 53%) возникли при лечении больных в стационаре, 6 (31%) летальных исходов были зарегистрированы при применении ЛП в амбулаторных условиях и 3 (16%) случая самолечения. В основном (17 -

86%) это были пациенты женского пола в возрасте 58,5 года (IQR 27,5 - 74,5), кроме того, одна НЛР с летальным исходом возникла у мужчины 79 лет и мальчика 7 лет. Препараты, ставшие причиной летальных НЛР представлены на рисунке 8.

В большинстве полученных региональным центром за 4 года карт о летальных случаях НЛР (16 – 84%) НЛР с высокой степенью достоверности была связана с применением ЛС. Так достоверность причинно-следственной связи «ЛС-НЛР» расценивалась как «определенная» в 2 случаях (5%), «вероятная» – 4 случая (11%), «возможная» – 10 случаев (53%) и только в 3 случаях (16%) - «сомнительная».

Исходом развившихся НЛР в 63% карт было выздоровление без последствий, в 20% - улучшение состояния, в 9% - состояние без динамики и в 1% - смерть.

Таким образом, в результате проспективного фармакоэпидемиологического исследования были изучены структура НЛР в Волгоградской области методом спонтанных сообщений об НЛР. Выявлено, что организация РЦМБЛС и его активная работа способствует активизации мониторинга безопасности ЛП в ЛПУ региона. Несмотря на то, что наиболее частой причиной развития НЛР были противомикробные препараты, реакции, возникшие у пациентов при применении препаратов этой фармакологической группы, были типа «В», которые трудно прогнозировать и предотвратить. В связи с этим особое внимание стоит обратить на ССС как достоверно более частую причину развития НЛР типа «А», в частности препараты из группы статинов. Кроме того, НЛР на препараты этой группы выявлялись и регистрировались очень редко, что не соответствует данным других стран и регионов.

Для изучения частоты развития НЛР статинов в реальной клинической практике и выявления предикторов развития статин-индуцированных миопатий нами было проведено клиническое исследование безопасности препаратов этой группы методом активного мониторинга НЛР в стационаре.

По результатам *ретроспективного анализа данных Территориального фонда обязательного медицинского страхования* Волгоградской области за период 01.01.2012 – 31.12.2012 был зарегистрирован 32221 случай лечения взрослых пациентов с диагнозами по МКБ-10 I-20 – I-25 (ИБС). В то же время за период 01.01.2012 – 31.12.2012 было выявлено лишь 3 случая лечения пациентов с диагнозами: «лекарственная миопатия» (G 72.0) – 2 и «воспалительная миопатия, не классифицируемая в других рубриках» (G72.4) – 1 случай.

Таким образом, можно предположить, что на более чем 30 тысяч пациентов, принимавших статины, пришлось лишь 2 пациента с лекарственной миопатией, что составило лишь 0,062%.

При этом в обсервационных исследованиях частота распространенности СИМ – до 30% (Mansi I. et al.//JAMA Intern Med. 2013). Полученные данные указывают на то, что диагностика СИМ в клинической практике затруднена. Возникает необходимость внедрения в клиническую практику нового метода диагностики или алгоритма диагностики СИМ.

Для определения частоты исследования общей КК, которая является на сегодняшний день основным диагностическим тестом при подозрении СИМ, нами был проведен **ретроспективный анализ** журналов биохимических лабораторий в 12 стационарах Волгограда. Было выявлено, что определение общей активности КК проводится лишь в 4 больницах города. За 2011 год было сделано 269 исследований общей КК. У 26 (43,3%) из 60 пациентов в ГБУЗ ВОКБ № 1 и у 47 (22,5%) из 209 пациентов в МУЗ ГКБ СМП № 25 были выявлены повышенные значения общей КК. Исследование общей КК было проведено лишь 9 больным ИБС (0,2%). Среди них было четверо мужчин, средний возраст которых составил  $63,3 \pm 8,1$  года, и пять женщин, средний возраст -  $68,4 \pm 6,6$  года. Восемь обследованных пациентов принимали аторвастатин в средней дозе  $25,0 \pm 9,3$  мг/сут, и только 1 пациент получал симvastатин в дозе 20 мг/сут. У 8 пациентов с ИБС уровень общей КК был в пределах нормальных значений, среднее значение  $106,7 \pm 7,7$  Ед/л.

Таким образом, определение уровня общей КК как диагностического теста при подозрении развития миопатии у пациентов, принимающих статины, в клинической практике используется крайне редко. Вероятнее всего, это связано с низкой диагностической значимостью этого показателя при СИМ. Интересно, что исследование, проведенное Mohaupt M.G. с соавторами в 2009 г., продемонстрировало отсутствие взаимосвязи между повреждением мышечной ткани и высокими значениями общей КК.

Для изучения частоты возникновения статин-ассоциированного поражения мышечной ткани у пациентов, принимающих статины, в реальной клинической практике нами было проведено **клиническое исследование методом активного мониторинга безопасности статинов**.

Статин-ассоциированное поражение мышечной ткани – относительно редкое, но клинически значимое явление. Частота его в рандомизированных клинических испытаниях варьирует от 0 до 16%. 12% пациентов, находившихся на лечении в кардиологических отделениях и принимавших статины, имели мышечные симптомы, возникшие на фоне гиполипидемической терапии, с достоверно высокими значениями причинно-следственной связи «НЛР – ЛС».

Оценка причинно-следственной связи «НЛР – ЛС» лежала в основе стратификации больных и была проведена на основании критериев достоверности ВОЗ и с помощью

алгоритма Naranjo. Так, у 31 пациента она была оценена как «вероятная» (5 – 8 баллов). У таких пациентов боли/слабость в мышцах имели четкую временную связь с приемом гиполипидемической терапии. Все эти пациенты были включены в I группу. У 13 пациентов причинно-следственная связь «НЛР – статины» была оценена как «возможная» (1 – 4 балла), у 14 – как «сомнительная» (0 и менее баллов). В этих случаях развитие мышечных симптомов не имело четкой временной связи с началом терапии статинами, пациенты затруднялись указать время появления мышечных симптомов. Эти пациенты были включены во II группу. Средний балл по шкале Naranjo в I группе составил  $6,1 \pm 1,0$  балла, во II группе –  $1,6 \pm 1,0$  балла ( $p < 0,0001$ ). Пациенты без мышечных симптомов, а, следовательно, без клинического проявления НЛР были включены в III группу.

Среди пациентов, имевших мышечные симптомы, значимо старше оказались те, кто уже имел мышечную боль/слабость до начала приема статинов ( $p \text{ I vs II} = 0,019$ ). Во II группе преобладали пациенты старше 65 лет ( $p = 0,0169$  при сравнении I и II групп,  $p = 0,0412$  при сравнении II и III групп). В группе пациентов без мышечных симптомов (III) численно преобладали мужчины (19 мужчин и 16 женщин), в то время как среди пациентов с болями/слабостью в мышцах – женщины (в I группе 12 мужчин и 19 женщин; во II группе 10 мужчин и 17 женщин), однако эти различия не были значимыми ( $p > 0,05$ ).

Индекс массы тела был повышенным среди пациентов всех групп: большинство составили пациенты с предожирением ( $\text{ИМТ } 25 - 29 \text{ кг/м}^2$ ) и ожирением ( $30 \text{ кг/м}^2$  и более) без статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ).

Это соответствует данным литературы (Fernandez G., 2012), согласно которым женский пол является фактором риска статин-ассоциированной миопатии. Возраст старше 65 лет, низкий ИМТ также являются факторами риска (Fernandez G., 2012; FDA, 2011), однако в нашем исследовании не было выявлено значимых различий между группами с мышечными симптомами, достоверно связанными с приемом статинов, и без них.

НЛР в анамнезе были зарегистрированы у 29 пациентов (31,2%): в I группе – 12, во – 8 и в III – 9 ( $p \text{ I vs II} = 0,5826$ ;  $p \text{ I vs III} = 0,2428$ ;  $p \text{ II vs III} = 0,7964$ ). Стоит отметить, что НЛР на статины в анамнезе не были выявлены ни у одного пациента.

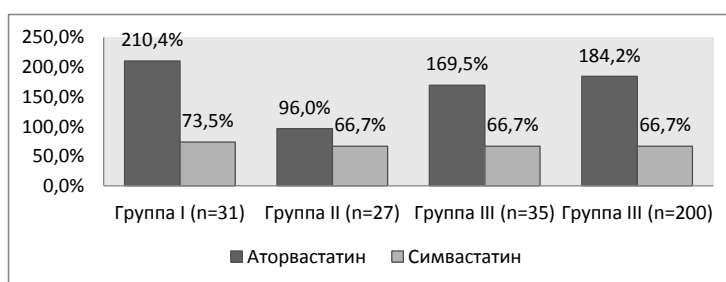
При анализе сопутствующей патологии ни у одного из обследуемых не было выявлено гипотиреоза как фактора риска статин-ассоциированной миопатии (FDA, 2011). Хронические заболевания печени и почек, болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей чаще встречались среди пациентов с мышечными симптомами, возникшими на фоне приема статинов (группа I), и, хотя различия между группами не были статистически значимыми (для заболеваний печени и почек), отмечалась тенденция к большей частоте этой патологии именно среди пациентов I группы: отношения шансов превышали 1. Среди

пациентов I группы наблюдалась тенденция более частой диагностики остеохондроза позвоночника (OR I vs III 4,4(95% ДИ 0,9 – 27,3),  $p = 0,0529$ ). Также среди пациентов этой группы чаще встречались заболевания желчного пузыря и желчевыводящих путей, хронические болезни почек.

Пациенты с мышечными симптомами, достоверно связанными с приемом статинов, принимали их дольше и в больших дозах. Так, значительно большая часть из них принимала статины еще до поступления в стационар (OR I vs II 3,57,  $p = 0,034$ ; OR I vs III 1,8,  $p = 0,318$ ; OR II vs III 0,5,  $p = 0,2072$ ). На амбулаторном этапе эти пациенты чаще принимали аторвастатин и в более высоких дозах, нежели пациенты во II и III группах. Пациенты, не имевшие мышечных симптомов, на амбулаторном этапе принимали преимущественно симвастатин, дозы которого не имели статистически значимых различий между группами.

Доза аторвастатина, принимаемого на амбулаторном этапе, не превышала 40 мг/сут во всех группах. Двое пациентов из II и III групп принимали симвастатин в дозе 40 мг/сут, в остальных случаях суточные дозы симвастатина были меньше этого значения ( $p > 0,05$ ).

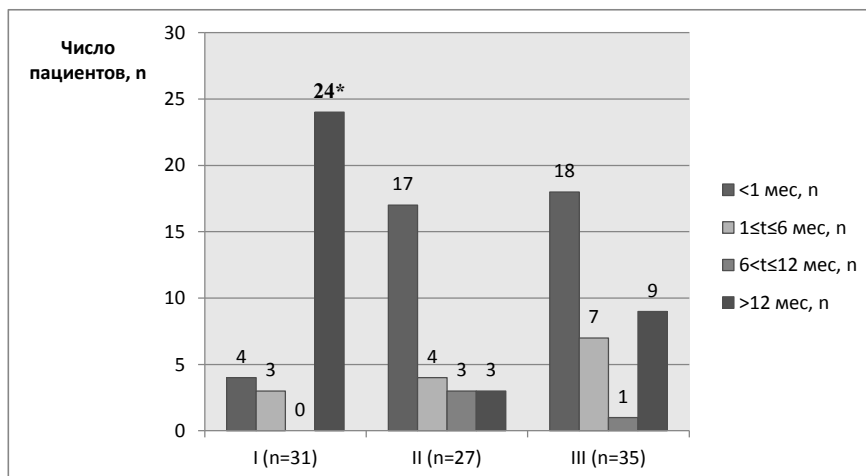
Все пациенты на стационарном этапе лечения принимали аторвастатин или симвастатин. Пациенты I группы принимали аторвастатин в значимо большей дозе (38,3 мг/сут), чем во II (19,4 мг/сут) и III (30,9 мг/сут) группах ( $p$  I vs II 0,0004;  $p$  I vs III 0,0139); дозы же симвастатина не различались между группами. Различия в дозах статинов также отражены в показателе DDD/100 койко-дней, в том числе при определении его среди всех пациентов III группы ( $n = 200$ ) (рисунок 7).



**Рисунок 7. Соотношение показателя DDD/100 койко-дней аторвастатина и симвастатина в группах**

Общая продолжительность приема статинов была наибольшей в I группе и составила 48,4 месяца, для сравнения: во II группе – 2,9; в III группе – 11,9 месяца ( $p$  I vs II  $< 0,0001$ ;  $p$  I vs III  $< 0,0001$ ;  $p$  II vs III = 0,1989). У большинства пациентов с достоверно высоким уровнем причинно-следственной связи «НПР–статины» длительность приема статинов превышала 12

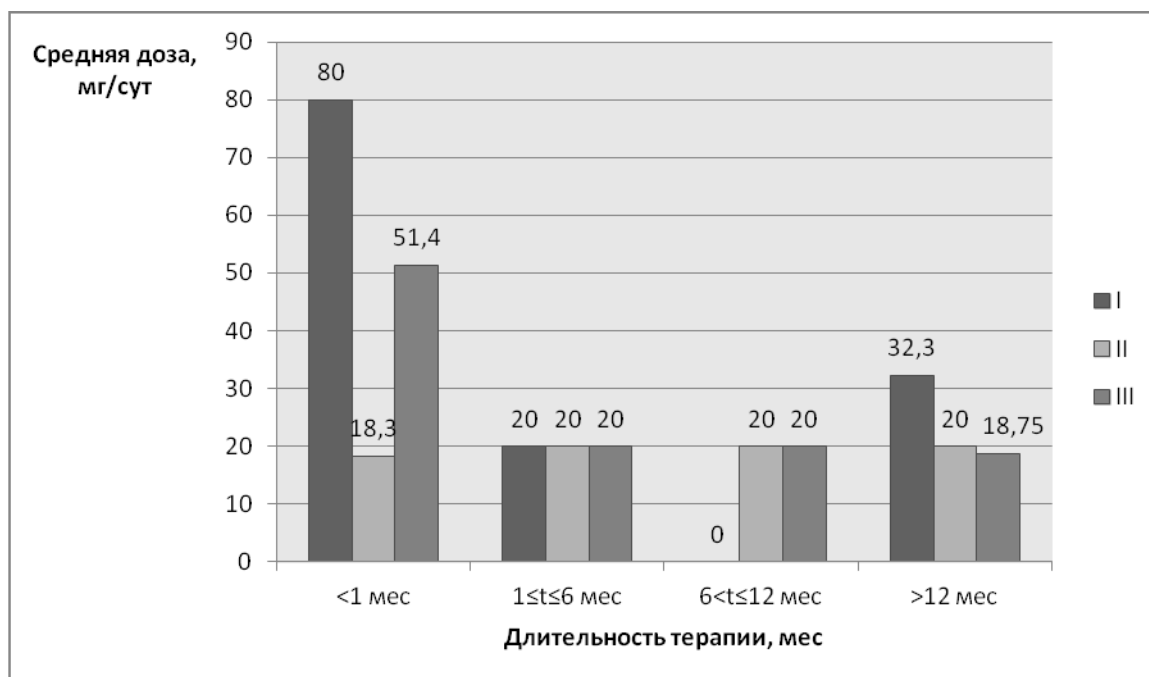
месяцев. В противоположность этому у большей части пациентов II и III групп она не превышала 1 месяца (рисунок 8).



\* OR I vs II 21,33 (95% ДИ 4,53-129,04),  $p < 0,0001$ ; OR I vs III 7,7 (95% ДИ 2,34 - 26,15),  $p = 0,0002$ ;  $p$  II vs III = 0,1945.

**Рисунок 8. Продолжительность приема статинов в группах**

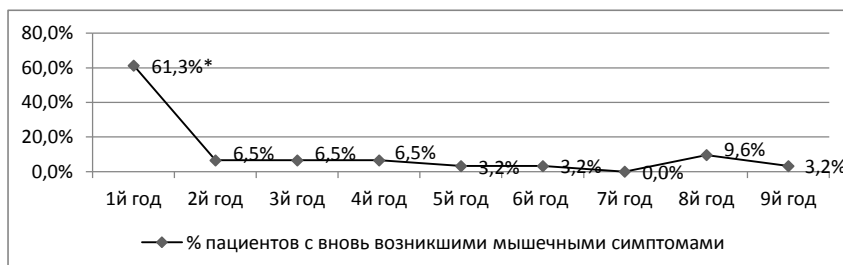
При сравнении продолжительности терапии и средних доз статинов также была выявлена тенденция среди пациентов I группы к приему более высоких доз аторвастатина, нежели в других группах (рисунок 9).



**Рисунок 9. Соотношение «доза – длительность терапии» для аторвастатина**

Для пациентов I группы также был характерен более длительный прием статинов, который составил приблизительно 4 года (для сравнения: средняя продолжительность приема статинов во II группе – почти три месяца, в III группе – около одного года).

Следует отметить, что манифестация мышечных симптомов у большинства пациентов I группы пришлась на первый год терапии статинами (рисунок 10).



\* - OR 2,5; 95% ДИ 0,81 - 7,9;  $p = 0,0841$ .

#### **Рисунок 10. Манифестация мышечных симптомов среди пациентов I группы.**

По-видимому, длительность приема статинов не является определяющим фактором развития статин-ассоциированного поражения мышечных тканей, так как средняя продолжительность приема статинов в группе без мышечных симптомов также была равна приблизительно одному году (в этот год возможно было появление мышечной симптоматики); важна ассоциация длительного приема с высокодозовой гиполипидемической терапией.

Таким образом, ключевыми предикторами статин-ассоциированного поражения мышечной ткани явились: длительность гиполипидемической терапии 12 месяцев и более и высокие дозы аторвастатина.

Клинические симптомы НЛР в виде поражения мышечной ткани возникли в течение первого года приема статинов у большинства пациентов.

При рассмотрении данных общего анализа крови нами учитывались такие показатели, как уровень гемоглобина, число лейкоцитов, лейкоцитарная формула, скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Число пациентов с уровнем гемоглобина менее 110 г/л составило 1, 2 и 6 для I, II и III групп соответственно без статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ). Лейкоцитоз свыше  $9 \times 10^{12}/л$  был отмечен у 7, 2 и 7 пациентов I, II и III групп соответственно ( $p > 0,05$ ), во всех случаях без палочкоядерного сдвига влево. СОЭ более 20 мм/ч было отмечено у 16, 11 и 11 обследованных также в I, II и III группах соответственно ( $p > 0,05$ ).

Белок в моче свыше 0,1 г/л был обнаружен у 2 и 4 пациентов II и III групп и ни у одного пациента I группы ( $p > 0,05$ ). Зернистые цилиндры, свидетельствующие о миоглобинурии, не были обнаружены ни у одного из обследованных.

Средние значения клиренса креатинина были наименьшими у пациентов II группы – 51,3 мл/мин (в I – 65,8 мл/мин; в III – 58,8 мл/мин;  $p$  I vs II = 0,0192, в остальных случаях  $p > 0,05$ ). Клиренс креатинина менее 90 мл/мин был выявлен у всех пациентов II группы и у большей части I и III групп (25 и 32 соответственно,  $p$  I vs II = 0,0255, в остальных случаях  $p > 0,05$ ).

При оценке функции печени учитывались показатели билирубина, трансаминаз. Концентрация общего билирубина выше 20,5 мкмоль/л была отмечена у 1, 2 и 5 пациентов I, II и III групп соответственно без статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ). Уровни АЛТ выше 40 Ед/л были выявлены у 1, 3 и 4 обследованных I, II III групп соответственно, АСТ выше 40 Ед/л у 1, 2 и 4 пациентов I, II и III групп соответственно ( $p > 0,05$ ), причем ни у одного пациента эти значения не превышали трех верхних границ нормальных значений.

Уровень калия крови менее 3,5 ммоль/л был определен лишь у 2 пациентов I и III групп. Средние значения этого показателя в I группе составили  $3,9 \pm 0,3$  ммоль/л; во II группе –  $4,3 \pm 0,7$  ммоль/л; в III группе –  $4,0 \pm 0,4$  ммоль/л.

Результаты исследования липидного спектра представлены в таблице 3.

Пациенты имели дислипидемии типа IIa и IIb (ВОЗ). Дислипидемия IIa была определена у 18 (58,1%) обследуемых I группы, 19 (70,4%) и 28 (80%) пациентов II и III групп соответственно. У остальных имела место дислипидемия IIb типа. У 1 пациента III группы были выявлены нормальные показатели липидного спектра.

**Таблица 3. Показатели липидного профиля в группах**

| Показатель           | I (n = 31)    | II (n = 27)   | III (n = 35)  | p I vs II | p I vs III | p II vs III |
|----------------------|---------------|---------------|---------------|-----------|------------|-------------|
| ОХС                  | $5,1 \pm 0,8$ | $4,6 \pm 0,7$ | $5,0 \pm 0,8$ | 0,0547    | 0,9487     | 0,0682      |
| ХС-ЛПНП              | $3,2 \pm 0,5$ | $2,9 \pm 0,7$ | $3,5 \pm 0,8$ | 0,0049    | 0,2829     | 0,0009      |
| ХС-ЛПВП              | $1,1 \pm 0,3$ | $1,0 \pm 0,2$ | $1,0 \pm 0,2$ | 0,0636    | 0,1339     | 0,493       |
| ТГ                   | $1,6 \pm 1,2$ | $1,4 \pm 0,7$ | $1,3 \pm 0,7$ | 0,8482    | 0,8791     | 0,155       |
| Индекс атерогенности | $3,7 \pm 1,2$ | $3,9 \pm 0,7$ | $4,2 \pm 1,3$ | 0,966     | 0,4832     | 0,7533      |

Среди всех пациентов I группы целевые уровни ОХС имело 2 (6,5%) пациента, во II и III группах – по 3 (11,1% и 8,6% соответственно). Ни у одного пациента, имевшего мышечные симптомы, возникшие на фоне сравнительно длительного приема статинов, не было достигнуто целевых уровней ХС-ЛПНП.

В III группе у 1 пациента отмечено значение ХС-ЛПНП 1,79 ммоль/л, достигнутое на фоне приема аторвастатина в дозе 20 мг/сут на протяжении 7 месяцев.

Хотя продолжительность гиполипидемической терапии в группах была различна, анализ данных липидного профиля пациентов не выявил значимых различий между уровнями ОХС и ХС-ЛПНП, а также ХС-ЛПВП, ТГ, индексом атерогенности. Несмотря на значимо большую продолжительность терапии статинами и наличие мышечных симптомов,

лишь два пациента I группы имели целевые значения ОХС и ХС-ЛПНП, что, возможно, свидетельствует о неправильной тактике гиполипидемической терапии статинами.

Таким образом, нарушение функции печени и почек не было ассоциировано с развитием мышечных симптомов у пациентов, принимавших статины. Анемия, воспалительные реакции со стороны крови, гипокалиемия с одинаковой частотой встречались среди пациентов с болью/слабостью в мышцах и без них и не рассматривались в качестве возможных причин развития мышечной симптоматики.

Следовательно, в исследовании не было выявлено значимых различий лабораторных показателей между группами, в том числе и по данным липидного профиля.

Клиническая оценка мышечных симптомов была проведена на основании жалоб пациента, сбора анамнеза и осмотра. Наличие локальной боли беспокоило 25 (80,6%) обследованных I группы и 22 (81,5%) из II группы ( $p > 0,9999$ ). Общую/локальную слабость отметили 6 (19,4%) пациентов из I группы и 5 (18,5%) из II группы. Мышечные симптомы были преходящими у 18 (58,1%) человек из I группы и у 17 (63,0%) из II группы ( $p = 0,7909$ ). Судороги в мышцах чаще отмечали пациенты II группы – 17 человек, в I группе – 10 человек (OR 0,28 (95% ДИ 0,08 - 0,94),  $p = 0,034$ ). Симптомы имели разнообразную локализацию: мышцы лица (1 пациент I группы), мышцы шеи и спины (9 человек I группы и 13 человек II группы,  $p = 0,178$ ), мышцы грудной стенки (6 пациентов I группы и 3 из II группы,  $p = 0,4814$ ), мышцы верхних конечностей (9 пациентов I группы и 8 пациентов II группы,  $p > 0,9999$ ) и мышцы нижних конечностей (21 в I группе и 25 во II группе, OR 0,17 (95% ДИ 0,02 - 0,94),  $p = 0,025$ ). Результаты оценки боли и слабости в мышцах представлены в таблице 20.

В целом болевой синдром у пациентов с мышечными симптомами, достоверно связанными с приемом статинов, характеризовался меньшей выраженностью (в баллах), реже обезболивающей медикаментозной терапии, незначительно влиял на качество жизни в отличие от пациентов с мышечными симптомами без достоверной связи с приемом статинов. Было выявлено закономерное увеличение выраженности болевого синдрома при возрастании суточной дозы как аторвастатина, так и симвастатина.

Было отмечено усиление выраженности болевого синдрома при увеличении доз статинов

У 93 пациентов было проведено исследование общей активности КК. Среднее значение общей КК было наибольшим в I группе и составило 144,3 Ед/л, во II – 51,2 Ед/л, в III – 92,9 Ед/л ( $p \text{ I vs II} = 0,0606$ ;  $p \text{ I vs III} = 0,6473$ ;  $p \text{ II vs III} = 0,0686$ ). У 6 (19,4%) пациентов I группы и 5 (14,3%) пациентов III группы были определены значения общей КК выше 195 Ед/л (OR 1,44 (95% ДИ 0,32 - 6,7),  $p = 0,7432$ ), во II группе таких случаев выявлено не было. Среднее значение общей КК среди повышенных в I группе составило 500,0 Ед/л, в III – 262,5

Ед/л ( $p = 0,0303$ ). Среди пациентов с высокими значениями КК в I группе было 3 мужчины в возрасте  $68,5 \pm 14,8$  года, и 3 женщины, средний возраст  $77,5 \pm 3,5$  года, из них четверо принимало аторвастатин в средней дозе 60 мг/сут, двое – симвастатин в дозе 20 мг/сут. Средняя продолжительность приема статинов среди пациентов с повышенными значениями общей КК в I группе была больше, чем среди таких же пациентов III группы, - 31,4 месяца (в III группе – 12,3 месяца,  $p = 0,303$ ). В III группе соотношение мужчин и женщин было схожим – 3 мужчин, средний возраст  $55,7 \pm 8,1$  лет и 2 женщины в возрасте  $80,0 \pm 10,0$  года; 4 пациента принимали аторвастатин в средней дозе 35 мг/сут; 1 – симвастатин 20 мг/сут.

Таким образом, боли в мышцах, достоверно связанные с приемом статинов, не имели яркой клинической картины, однако нами был выявлен ряд особенностей: различная локализация, небольшая выраженность, в меньшей степени требовали обезболивания, меньше влияли на качество жизни. Напротив, болевой синдром в мышцах, не имевший достоверной связи с приемом статинов, локализовался преимущественно в нижних конечностях, был более выражен, часто требовал обезболивающей терапии. Определение общей креатинкиназы не выявило различий в группах с мышечными симптомами и без них.

#### ***Результаты генотипирования SLCO1B1\*5***

Из всех пациентов, включенных в исследование, 93 были генотипированы по аллельному варианту SLCO1B1\*5. Результаты представлены в таблице 4.

**Таблица 4. Результаты генотипирования SLCO1B1**

| Генотип | I (n = 31) | II (n = 27) | III (n = 35) | p I vs II | p I vs III | p II vs III |
|---------|------------|-------------|--------------|-----------|------------|-------------|
| ТТ, n   | 13         | 17          | 22           | 0,1242    | 0,1378     | > 0,9999    |
| ТС, n   | 15         | 8           | 13           | 0,1835    | 0,4557     | 0,5964      |
| СС, n   | 3          | 2           | 0            | > 0,9999  | 0,0982     | 0,1856      |

Число носителей патологического С-аллеля, увеличивающего риск развития статин-ассоциированного поражения мышечной ткани, составило 18 (58,1%), 10 (37,0%) и 13 (37,1%) в I, II и III группах соответственно. Таким образом, была выявлена тенденция большей частоты С-аллеля в I группе по сравнению со II и III группами: отношение шансов при сравнении данных I и II групп составило 2,35 (95% ДИ 0,72 – 7,76,  $p = 0,1242$ ); при сравнении данных I и III групп – 2,37 (95% ДИ 0,89 – 6,40;  $p = 0,0732$ ). В то же время отношение шансов при сравнении числа носителей С-аллеля во II и III группах было равным 1,00 (95% ДИ 0,34 – 2,86;  $p > 0,9999$ ).

Мы проанализировали среднюю суточную дозу статинов, длительность гиполипидемической терапии статинами, уровни общей КК между носителями С-аллеля в группах для определения ассоциации этих признаков с наличием мышечных симптомов у

пациентов. Так, средние суточные дозы для аторвастатина у носителей С-аллеля составили: в I группе 40 мг/сут, во II – 16,7 мг/сут, в III – 38,2 мг/сут ( $p > 0,05$ ). Для симвастатина также не было выявлено статистически значимых различий: средняя суточная доза во всех группах составила 20 мг/сут. При анализе длительности терапии статинами у носителей С-аллеля в I группе этот показатель оказался наибольшим и составил 54,7 месяца; во II группе – 3,1 месяца, в III – 13,9 месяца ( $p \text{ I vs II} = 0,0002$ ;  $p \text{ I vs III} = 0,0028$ ;  $p \text{ II vs III} = 0,3184$ ). Средний уровень общей КК также был наибольшим в I группе 210,3 Ед/л, во II – 36,5 Ед/л, в III – 116,6 Ед/л ( $p > 0,05$ ). Были проанализированы генотипы пациентов с повышенными значениями общей КК (более 195 Ед/л). Все пациенты с высоким уровнем общей КК в I группе были носителями С-аллеля, в III группе – 3 из 5 пациентов; во II группе не было отмечено случаев повышения общей КК. Таким образом, число повышенных значений общей КК было значительно больше среди носителей С-аллеля (OR 7,03, ДИ 1,31 – 69,58,  $p = 0,0096$ ).

Таким образом, была выявлена тенденция большей частоты С-аллеля среди пациентов с достоверно высокими значениями причинно-следственной связи «НЛР–статины». Среди носителей С-аллеля мышечные симптомы возникли у пациентов, длительно (более 4,5 лет) принимавших статины, вне зависимости от дозы этих препаратов. У носителей С-аллеля значимо чаще отмечались высокие значения общей КК.

93 пациента были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия С-аллеля в гене SLCO1B1. С-аллель встречается в двух генотипах: СС и ТС, число пациентов с этими генотипами в нашем исследовании составило 41. Носителями ТТ генотипа было 52 пациента. Средний возраст носителей С-аллеля составил  $61,1 \pm 11,4$  года, неносителей –  $67,3 \pm 9,7$  года ( $p = 0,2406$ ). Среди носителей С-аллеля было 18 мужчин в возрасте  $61,1 \pm 11,4$  года и 23 женщины, средний возраст  $72,4 \pm 8,3$  года. Носителями ТТ генотипа явились 22 мужчины, средний возраст  $67,3 \pm 9,7$  года, и 30 женщин в возрасте  $72,7 \pm 8,3$  года. Статистически значимых различий при сравнении возрастного и полового состава групп выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Длительность приема статинов в группе носителей С-аллеля составила 27,2 месяца (95% ДИ 13,4 – 40,9 месяца; медиана 7 месяцев, интерквартильный размах 0,7 – 48 месяцев). Этот же показатель среди неносителей С-аллеля – 15,2 месяца (95% ДИ 6,2 – 24,3 месяца; медиана 0,7 месяца, интерквартильный размах 0,46 – 16 месяцев) ( $p = 0,0583$ ). До поступления в стационар 24 пациента – носителя и 26 неносителей С-аллеля принимали статины ( $p = 0,5301$ ). В стационаре все 100% пациентов получали аторвастатин или симвастатин. Среди носителей С-аллеля 32 пациента принимали аторвастатин (средняя доза 36,3 мг/сут, 95% ДИ 25,9 – 46,6 мг/сут; медиана 20 мг/сут, интерквартильный размах 20 – 40 мг/сут) и 9 – симвастатин в дозе 20,0 мг/сут (95% ДИ 20 – 20 мг/сут, медиана 20 мг/сут,

интерквартильный размах 20 – 20 мг/сут). Неносители С-аллеля принимали аторвастатин ( $n = 31$ ) в средней дозе 24,8 мг/сут (95% ДИ 19,3 – 30,3; медиана 20 мг/сут, интерквартильный размах 20 – 20 мг/сут) и симвастатин ( $n = 21$ ) в средней дозе 20,6 мг/сут (95% ДИ 19,3 – 20,8 мг/сут; медиана 20 мг/сут, интерквартильный размах 20 – 20 мг/сут). Статистически значимых различий в дозах статинов выявлено не было ( $p > 0,05$ ). При анализе показателей липидного профиля отмечен значительно больший уровень ОХС в группе носителей С-аллеля ( $5,1 \pm 0,9$  ммоль/л в сравнении с  $4,8 \pm 0,9$  ммоль/л у неносителей,  $p = 0,029$ ). Однако уровни ХС-ЛПНП не отличались между группами ( $3,4 \pm 0,7$  ммоль/л против  $3,2 \pm 0,8$  ммоль/л у носителей и неносителей С-аллеля,  $p = 0,1129$ ). Симптомы повреждения мышечной ткани были отмечены у 28 из 41 (68,3%) носителей и у 30 (57,7%) из 52 неносителей С-аллеля ( $p = 0,389$ ). При оценке выраженности боли по опроснику VPI носители С-аллеля оценили выраженность боли в среднем на  $5,7 \pm 2,9$  балла, неносители -  $6,0 \pm 2,9$  балла ( $p = 0,8973$ ). Выраженность слабости в мышцах (BFI) носители С-аллеля оценили в  $7,2 \pm 2,2$  балла; неносители С-аллеля – в  $4,0 \pm 0$  балла ( $p = 0,6667$ ).

Число повышенных значений КК было значимо больше ( $p = 0,0047$ ) в группе носителей С-аллеля – 9 (22,0%); среди неносителей - 2 (3,8%) (OR 7,03 (95% ДИ 1,31 – 69,58)).

Таким образом, у пациентов с мышечными симптомами, достоверно связанными с приемом статинов, чаще встречался аллельный вариант SLCO1B1\*5. Возникновение симптомов поражения мышечной ткани у таких пациентов было ассоциировано с высокой продолжительностью гиполипидемической терапии (более 4,5 года), вне зависимости от доз статинов. Повышение уровня общей КК также чаще отмечалось среди носителей С-аллеля SLCO1B1.

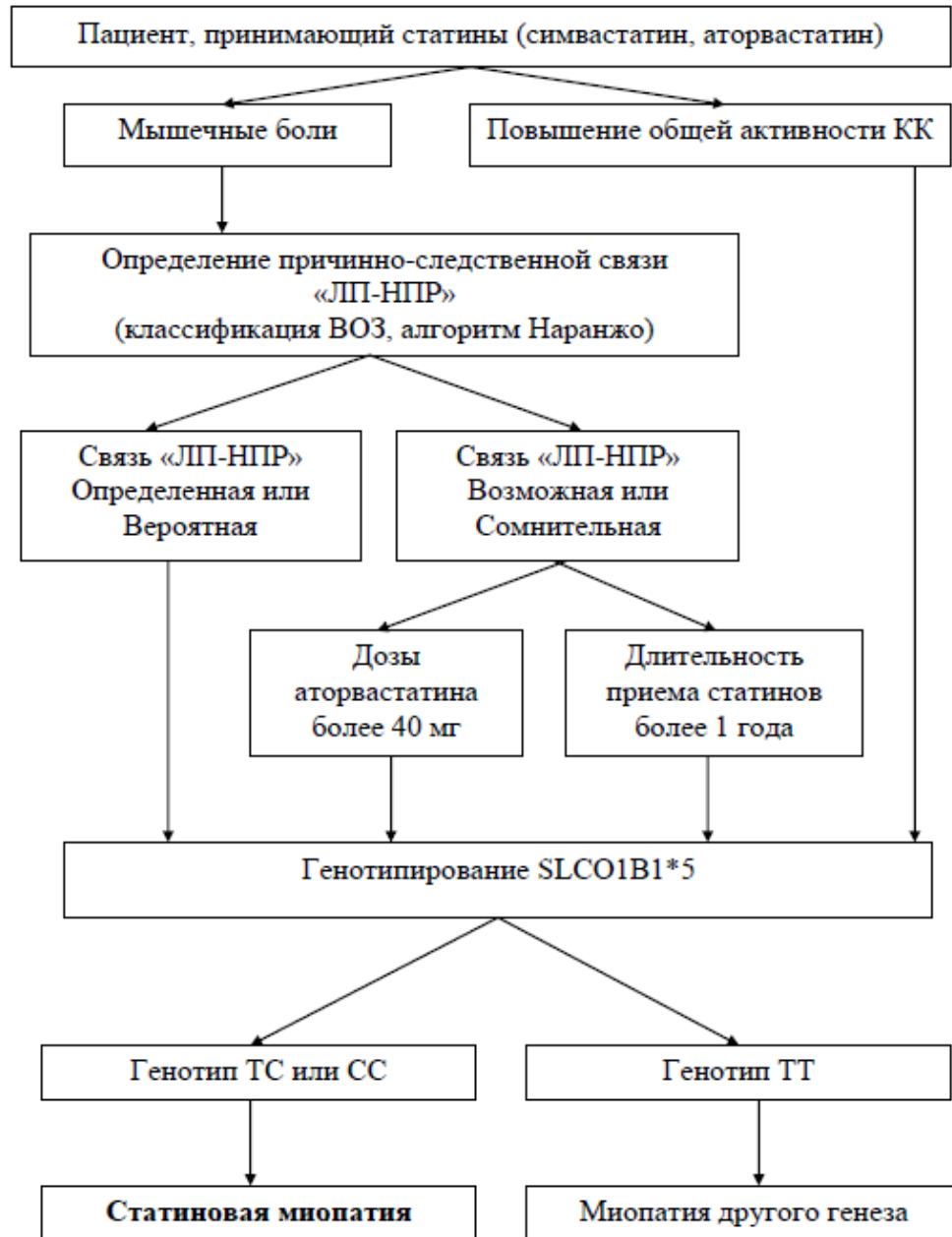
При анализе сопутствующей терапии учитывали, что увеличение плазменной концентрации статинов может быть исходом фармакокинетического взаимодействия статинов с другими ЛС на уровне CYP 3A4 и транспортера органических анионов 1B1 (OATP 1B1).

Между группами не было выявлено статистически значимых различий в числе назначенных ингибиторов CYP3A4 и OATP1B1.

В целом необходимо отметить важность комплексного подхода при оценке болей в мышцах или мышечной слабости у пациентов с ИБС, принимающих статины. Мышечные симптомы не являются строго специфичными и поэтому выявление их причин представляет определенные трудности для практикующих врачей. Согласно результатам нашего исследования, значимыми предикторами статин-ассоциированного поражения мышечной ткани явились длительность гиполипидемической терапии год и более, прием аторвастатина

в дозе 40 мг/сут и более (дозы симвастатина значительно не различались между группами). Частота статин-ассоциированных мышечных явлений была выше у женщин и носителей аллельного варианта SLCO1B1\*5.

На основании полученных данных нами предложен алгоритм прогнозирования статин-индуцированной миопатии, в котором учитывались основные предикторы развития поражения мышечной ткани, с высокой степенью достоверности связанные с приемом статинов (рисунок 11).



**Рисунок 11. Алгоритм прогнозирования статин-индуцированной миопатии**

Применение данного алгоритма в клинической практике оптимизирует диагностику статин-индуцированной миопатии у пациентов с жалобами на боли в мышцах и/или повышением общей КК.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### ВЫВОДЫ

1. В стационарах г. Волгограда был выявлен высокий процент полипрагмазии при лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Более трех лекарственных средств были назначены 95% больных, из них более пяти препаратов получали 87% пациентов. Максимальное число лекарственных препаратов, которые принимал один пациент за время госпитализации в кардиологических отделениях общесоматических стационаров, - 16, а в специализированном кардиологическом стационаре - 12 препаратов.

2. Указание на возникновение нежелательных лекарственных реакций у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями было в 17% медицинских карт стационаров г. Волгограда, 41% из них были серьезными, при этом сообщений из этих стационаров в базу данных Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения не поступало.

3. Нежелательные лекарственные реакции у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями достоверно чаще выявляются и регистрируются в специализированном кардиологическом стационаре – в 35% медицинских карт, чем в кардиологических отделениях общесоматических стационаров - в 5% медицинских карт ( $p < 0,001$ ).

4. Наиболее частыми причинами развития нежелательных лекарственных реакций у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в специализированном кардиологическом стационаре были препараты из следующих фармакологических групп: органические нитраты - 14%;  $\beta$ -адреноблокаторы - 7,8% и иАПФ - 7%, в кардиологических отделениях общесоматических стационаров дигоксин – 9,7%, органические нитраты - 2% и иАПФ – 1,7%.

5. Большинство опрошенных врачей региона в своей клинической практике сталкивались с нежелательными лекарственными реакциями (85%), считают важным мониторинг безопасности лекарственных препаратов (86%). Однако за всю свою клиническую практику лишь 4% врачей заполняли карты-извещения о подозреваемых неблагоприятных побочных реакциях, большинство из них - 4 (67%) - были клинические фармакологи.

6. Проведение школ-семинаров по мониторингу безопасности лекарственных препаратов достоверно увеличивает осведомленность врачей о проблеме нежелательных лекарственных реакций (69% против 19%,  $p = 0,001$ ) повышает уровень знаний врачей о необходимости заполнения карт-извещений о подозреваемой неблагоприятной побочной реакции (87% против 48%,  $p = 0,001$ ), способствует росту этих сообщений в базе данных Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (19% против 4%,  $p = 0,002$ ).

7. Причинами своей низкой активности по выявлению и регистрации нежелательных лекарственных реакций врачи назвали «загруженность бумажной работой» - 44% в 2010 г. и 41% в 2011; «боязнь административных мер» - 26% в 2010 г. и 23% в 2011 г. и «сомнение, что это действительно нежелательная лекарственная реакция» - 24% в 2010 г. и 21% в 2011.

8. За 2010 - 2013 гг. в Волгоградской области было зарегистрировано 877 сообщений о нежелательных лекарственных реакциях методом спонтанных сообщений, 61% из них серьезные. 83% побочных реакций были зарегистрированы врачами, 17% - менеджерами по безопасности фармацевтических компаний. Врачи достоверно чаще регистрировали серьезные НЛР – 93% от всех сообщений врачей об НЛР, чем менеджеры по безопасности фармацевтических компаний – 76% от всех зарегистрированных ФК реакций ( $p < 0,001$ ).

9. Из всех зарегистрированных НЛР наиболее частой причиной развития НЛР были противомикробные препараты – 34% извещений, противоопухолевые средства – 15%, препараты, применяемые для лечения заболеваний нервной системы, – 12% и сердечно-сосудистые препараты – 11%. НЛР типа «В», в основе которых лежит индивидуальная чувствительность пациента, в 62% были связаны с приемом противомикробных препаратов ( $p < 0,001$ ). Достоверно значимым было выявление НЛР типа «А» в группе «Сердечно-сосудистые препараты и анти тромбические средства» – 19% от всех НЛР типа «А» ( $p = 0,045$ ).

10. Статин-ассоциированное поражение мышечной ткани крайне редко выявляется и регистрируется в клинической практике: в первичной медицинской документации стационаров Волгограда – не более 2,7% пациентов, принимавших статины. По данным ТФОМС Волгоградской области, диагноз «лекарственная миопатия» выявляется у 0,062% больных. При активном мониторинге у пациентов с ССЗ нежелательные лекарственные реакции в виде миопатии, достоверно связанной с фармакотерапией статинами, выявляются в 12% случаев.

11. Значимыми предикторами статин-ассоциированного поражения мышечной ткани являются: длительность гиполипидемической терапии 12 месяцев и более (отношение шансов 7,7,  $p = 0,0002$ ), прием аторвастатина в дозе 40 мг/сут и более (отношение шансов 2,67,  $p = 0,0139$ ). Отмечена тенденция более частых статин-ассоциированных мышечных явлений у женщин (отношение шансов 1,88,  $p = 0,23$ ) и носителей аллельного варианта SLCO1B1\*5 (отношение шансов 2,37,  $p = 0,0732$ ). Возраст пациентов, индекс массы тела, уровень общей креатинкиназы значимо не различались между группами со статин-ассоциированным поражением мышечной ткани и без него.

12. Среди пациентов со статин-ассоциированным поражением мышечной ткани наблюдается высокая встречаемость носителей патологического С-аллеля - 58,1% (отношение шансов 2,37;  $p = 0,0732$ ). Причем носительство аллельного варианта SLCO1B1\*5 является достоверно значимым предиктором статин-ассоциированного поражения мышечной ткани у пациентов, принимающих статины более 12 месяцев ( $p = 0,0028$ ) вне зависимости от их дозы.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Рекомендовать активный мониторинг нежелательной лекарственной реакции сердечно-сосудистых препаратов в стационарах с использованием критериев ВОЗ и алгоритма Наранжо, особенно для врачей кардиологических отделений общесоматических стационаров.

2. Рекомендовать один раз в год проведение школ-семинаров для врачей по вопросам мониторинга безопасности лекарственных средств для оптимизации выявления и регистрации нежелательных лекарственных реакций в регионе.

3. Рекомендовать при проведении мониторинга безопасности лекарственных препаратов в лечебно-профилактических учреждениях особое внимание обращать на серьезные нежелательные лекарственные реакции и в обязательном порядке сообщать о них в соответствии с регламентирующими документами.

4. Рекомендовать активный мониторинг нежелательной лекарственной реакции статинов в виде поражения мышечной ткани с использованием критериев ВОЗ и алгоритма Наранжо, необходимо уделять особое внимание пациентам с длительностью приема статинов более 12 месяцев или в случае высокодозовой терапии статинами.

5. Рекомендовать определение аллельного варианта SLCO1B1\*5 в качестве предиктора статин-ассоциированного поражения мышечной ткани при наличии мышечных симптомов и повышении активности общей креатинкиназы менее 10 верхних границ нормальных значений.

6. Рекомендовать определение аллельного варианта SLCO1B1\*5 у пациентов, имеющих мышечные симптомы и принимающих статины более 1 года вне зависимости от их доз, в качестве предиктора статин-ассоциированного поражения мышечной ткани.

7. Рекомендовать использование алгоритма прогнозирования статин-индуцированной миопатии у пациентов, принимающих статины, с жалобами на боли в мышцах или при повышении у них общей креатинкиназы.

### ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В настоящее время НЛР являются четвертой по значимости причиной смерти пациентов. Наше исследование выявило, что врачами регистрируется только часть НЛР и в большинстве случаев это НЛР типа «В», в то время как ССС достоверно чаще становились причиной НЛР типа «А», которые можно прогнозировать и предотвратить. Кроме того, большинство пациентов с ССЗ принимают более 5 препаратов. В связи с тем, что частота развития НЛР пропорциональна количеству получаемых пациентом препаратов, НЛР у этих больных чрезвычайно распространены, и единственный способ для их предотвращения – это качественный мониторинг безопасности фармакотерапии. В большинстве последних международных и российских рекомендаций пациентам с ССЗ назначается длительный прием статинов, поэтому особенно перспективным является изучение безопасности фармакотерапии препаратами этой группы. Меньше всего изучена такая НЛР статинов, как статиновая миопатия. Частота развития статин-индуцированной миопатии показана только в зарубежных исследованиях, такие данные у российских пациентов впервые были представлены в нашем исследовании. Однако особенности российской популяции требуют проведения подобных исследований в других регионах РФ. В нашем исследовании был впервые разработан алгоритм прогнозирования статин-индуцированной миопатии на основании выявленных предикторов ее развития, в том числе носительство аллельного варианта *SLCO1B1\*5*. В связи с этим, перспективным является исследование поражения мышечной ткани на большей выборке пациентов, принимающих статины, что позволит выявить другие факторы риска статин-индуцированной миопатии и расширить предложенный нами алгоритм.

Таким образом, мониторинг безопасности лекарственных препаратов, в том числе статинов, и оптимизация фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний представляется перспективным направлением.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**Статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ

1. АТC/DDD анализ потребления лекарственных средств для лечения хронических форм ИБС в стационарах Волгограда / Магницкая О.В., Смусева О.Н., Лиходеева Ю.В., Ерёменко А.С. //Клиническая фармакология и терапия. – 2009. - №6. - с. 90-92.
2. Анализ потребления лекарственных средств при лечении тромбоза глубоких вен нижних конечностей / В. И. Петров, А. С. Маслаков, О. В. Шаталова, О.Н. Смусева // Вестник ВолгГМУ. – 2013. – № 4 (48). – С.12 – 15.
3. Оценка безопасности терапии статинами у больных с ишемической болезнью сердца / В. И. Петров, О. Н. Смусева, Ю. В. Соловкина, А. В. Караваев // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. – 2012. – Т. 4, № 2. – С. 83–86.
4. Петров В. И. Безопасность статинов / В. И. Петров, О. Н. Смусева, Ю. В. Соловкина // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2012. – № 4 (44). – С.9 – 14.
5. Петров В. И. Комплексная оценка предикторов статин-ассоциированного поражения мышечной ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца / В. И. Петров, О. Н. Смусева, Ю. В. Соловкина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – № 9 (3). – С. 248–250.
6. Петров В. И. Совершенствование мониторинга безопасности лекарственных средств в регионах на примере Волгоградской области / В. И. Петров, О. Н. Смусева, Ю. В. Соловкина // Профилактическая и клиническая медицина. – 2011. – № 3 (40). – С. 73–76.
7. Регистрация нежелательных лекарственных реакций в первичной медицинской документации / О. Н. Смусева, О. В. Шаталова, Ю. В. Соловкина, Н. А. Воронкова // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2011. – Т. 4, № 40. – С. 37–39.
8. Смусева О. Н. Анализ потребления лекарственных средств при лечении стенокардии / О. Н. Смусева, О. В. Шаталова, Ю. В. Соловкина // Сибирский медицинский журнал (г.Томск). – 2012. – Т. 27, № 4. – С. 79–82.
9. Смусева О. Н. Мониторинг безопасности лекарственных средств: оценка роли практических врачей / О. Н. Смусева, Ю. В. Соловкина //Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7, № 1. – С. 104–107.

10. Смусева О. Н. Мониторинг неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств в Волгоградской области / О. Н. Смусева, Ю. В. Соловкина, Ю. Ю. Гаврилов // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2010. – Т. 3, № 36. – С. 68–70.

11. Смусева О. Н. Побочные лекарственные реакции при самолечении / О. Н. Смусева, Ю. В. Соловкина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8, № 1. – С. 35–37.

12. Смусева О. Н. Проблемы мониторинга неблагоприятных побочных реакций в практике врачей Волгоградской области / О. Н. Смусева, Ю. В. Соловкина // Ремедиум. Журнал о рынке лекарств и медицинской технике. – 2011. – № 4. – С. 164–165.

13. Смусева О. Н. Серьезные побочные реакции лекарственных средств как следствие самолечения / О. Н. Смусева, Ю. Ю. Гаврилов, Ю. В. Соловкина // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С. 192–195.

14. Смусева О. Н. Фармакоэпидемиологический анализ потребления лекарственных средств при лечении стенокардии / О. Н. Смусева, О. В. Шаталова, Ю. В. Соловкина // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2012. – Т. 5, № 1. – С. 79.

15. Смусева О. Н. Пути оптимизации мониторинга безопасности лекарственных средств: профессиональное и этическое образование / О.Н. Смусева, Д.А. Камышова, А.Ю.Смусев //Биоэтика. 2013.-№2.-С.18-21.

16. Соловкина Ю. В. Фармакоэпидемиологическое исследование безопасности лекарственной терапии сердечно-сосудистых заболеваний / Ю. В. Соловкина, О. Н. Смусева, О. В. Шаталова // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2012. – Т. 5, № 1. – С. 80.

17. Шаталова О.В. Мониторинг безопасности антитромботической терапии методом спонтанных сообщений / О.В.Шаталова, О. Н. Смусева, А. С. Маслаков // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – № 9 (2). – С. 123–126.

18. Эффективность мониторинга безопасности лекарственных средств в регионе / О. Н. Смусева, В. С. Горбатенко, Ю. В. Соловкина, О. В. Шаталова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8, № 4. – С. 910–914.

Другие работы, опубликованные по теме диссертации.

19. Безопасность применения антибактериальных препаратов / О. Н. Смусева, Ю. В. Соловкина, Д. А. Камышова Е. А. Некрасова // Человек и лекарство: сб. материалов конгресса XXI Рос. нац. конгресса. – М., 2014. – С. 573–574.

20. Гаврилов Ю. Ю. Фармакоэпидемиологическое исследование неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств, применяемых для лечения стабильной стенокардии. / Ю. Ю. Гаврилов, О. Н. Смусева, А. В. Мариненко // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: материалы 69-й открытой науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов с междунар. участием. – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2011. – С. 220–221.

21. Гаврилов Ю.Ю. Информированность врачей региона по вопросам мониторинга безопасности лекарственных средств /Ю.Ю.Гаврилов, О.Н.Смусева // Вестник Волгоградского гос. мед. ун-та. – Волгоград: ВолгГМУ, 2011. – Прил.: Материалы III Всерос. науч.-практ. семинара для молодых ученых «Методологические аспекты экспериментальной и клинической фармакологии». – С. 105–106.

22. Маслаков А. А. Частотный анализ лекарственной терапии при тромбозе подкожных вен нижних конечностей. / А. А. Маслаков, О. В. Шаталова, О. Н. Смусева, А. А. Шаталов // Актуальные аспекты медицины и фармации экспериментальной и клинической медицины - 2014: материалы Всеукраинской науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов с междунар. участием. – Запорожье: Изд-во Запорожье 2014. – С. 110.

23. Метод спонтанных сообщений в мониторинге неблагоприятных побочных реакций в Волгоградской области / О. Н. Смусева, Ю. В. Соловкина, О. В. Шаталова, М. П. Озерина // Человек и лекарство: сб. материалов XVIII Рос. нац. конгресса. – М., 2011. – С. 542.

24. Методология ATC/DDD для оценки потребления лекарственных средств при стабильной стенокардии / О. Н. Смусева, Ю. В. Соловкина, О. В. Шаталова [и др.] // Человек и лекарство: сб. материалов конгресса XIX Рос. нац. конгресса. – М., 2012. – С. 207.

25. Оценка частоты регистрации нежелательных лекарственных реакций / О. Н. Смусева, Ю. В. Соловкина, О. В. Шаталова [и др.] // Человек и лекарство: сб. материалов конгресса XIX Рос. нац. конгресса. – М., 2012. – С. 573–574.

26. Прогнозирование развития нежелательных лекарственных реакций нестероидных противовоспалительных препаратов на основании определения полиморфизма гена CYP2C9/ Т. Н. Раздрогоина, А. А. Горюшкина, О. Н. Смусева, [и др.] // Вторая Всероссийская студенческая олимпиада: материалы научных проектов. – Волгоград, 2014. – С. 9–12.

27. Регистрация неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств в Волгоградской области / О. Н. Смусева, Ю. В. Соловкина, Ю. Ю. Гаврилов [и др.] // Университетская наука: взгляд в будущее: материалы итоговой науч. конф. сотрудников

КГМУ, Центр.-Чернозем. науч. центра РАМН и отд-ния РАЕН, посвящ. 76-летию Курск. гос. мед. ун-та (2-3 февр. 2011 г.). – Курск, 2011. – Т. 2. – С. 96–99.

28. Роль креатинфосфокиназы в оценке безопасности терапии статинами / А. В. Караваев, Ю. В. Соловкина, А. С. Осыченко, В. С. Горбатенко // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: материалы 70-й открытой науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов с междунар. участием. – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2012. – С.354.

29. Смусева О. Н. Современное состояние проблемы безопасности антибактериальных препаратов. // Лекарственный вестник. – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 35–41.

30. Смусева О. Н. Фармакоэпидемиологическое исследования частоты скрининг-тестирования статин-ассоциированной миопатии. // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2014. – Т. 2, № 1. – С. 71.

31. Смусева О.Н. Мониторинг нежелательных лекарственных реакций в Волгоградской области. /О.Н.Смусева, О.Н. Барканова // Вестник Волгоградского гос. мед. ун-та. – Волгоград: ВолгГМУ, 2010. – Прил.: Материалы III Всерос. науч.-практ. семинара для молодых ученых «Методологические аспекты экспериментальной и клинической фармакологии». – С. 115–116.

32. Смусева О.Н. Основные дефекты заполнения карт-извещений о неблагоприятных побочных реакциях лекарственных средств. /О.Н.Смусева, О.Н. Барканова // Вестник Волгоградского гос. мед. ун-та. – Волгоград: ВолгГМУ, 2010. – Прил.: Материалы III Всерос. науч.-практ. семинара для молодых ученых «Методологические аспекты экспериментальной и клинической фармакологии». – С. 128–129.

33. Смусева, О. Н. Вчера, сегодня и завтра мониторинга безопасности лекарственной терапии в регионах / О. Н. Смусева, Ю. В. Соловкина // Инновации в современной фармакологии: материалы IV съезда фармакологов России. – М.: Фолиум, 2012. – С. 173.

34. Смусева, О. Н. Оценка мышечных симптомов у пациентов, принимающих статины / О. Н. Смусева, Ю. В. Соловкина // Актуальные проблемы лабораторной диагностики и биотехнологии: материалы Всерос. науч.-практ. конф. – Кемерово, 2012. – С. 98–99.

35. Соловкина, Ю. В. Проблемы регистрации неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств в лечебных учреждениях Волгограда и Волгоградской области / Ю. В. Соловкина, О. Н. Смусева // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: материалы 69-й открытой науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов с междунар. участием. – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2011. – С. 231–232.

36. Соловкина, Ю. В. Характеристика мышечных симптомов у пациентов, принимающих статины / Ю. В. Соловкина, О. Н. Смусева // Вестник Волгоградского гос. мед. ун-та. – Волгоград: ВолГМУ, 2012. – Прил.: Материалы 4 Всерос. науч.-практ. семинара молодых ученых с междунар. участием «Современные проблемы медицинской химии. Направленный поиск новых лекарственных средств». – С. 211–212.
37. Соловкина, Ю.В. Информированность врачей региона по вопросам мониторинга безопасности лекарственных средств /Ю.В.Соловкина, О.Н.Смусева // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – Волгоград: ВолГМУ, 2011. – Прил.: Материалы III Всерос. науч.-практ. семинара для молодых ученых «Методологические аспекты экспериментальной и клинической фармакологии». – С. 133–134.
38. Сравнительный анализ профиля нежелательных лекарственных реакций в стационарах Волгограда / О. Н. Смусева, А. В. Караваев, О. В. Шаталова // Человек и лекарство: сб. материалов конгресса XX Рос. нац. конгресса. – М., 2013. – С. 431.
39. Статин-ассоциированное поражение мышечной ткани: оценка факторов риска у пациентов, принимающих статины / Ю. В. Соловкина, О. Н. Смусева, Д. А. Камышова, Е. А. Некрасова // Материалы II Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний. – Барнаул, 2013. – С. 52–54.
40. Статины и мышечная ткань: оценка безопасности в стационарах Волгограда / Ю. В. Соловкина [и др.] // Инновации в современной фармакологии: материалы IV съезда фармакологов России. – М.: Фолиум, 2012. – С. 173.
41. Фармакоэпидемиологический анализ потребления лекарственных средств для лечения стабильной стенокардии / Лиходеева Ю.В., Магницкая О.В., Смусева О.Н., Барканова О.Н. //Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины. Материалы 67-ой открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием, Волгоград, 2009. – Волгоград: изд-во ВолГМУ, 2009. - с. 205-206.

**Смусева Ольга Николаевна**

**НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ:  
СИСТЕМА МОНИТОРИНГА И ПЕРСПЕКТИВЫ ОПТИМИЗАЦИИ  
ФАРМАКОТЕРАПИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология