

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Смусева Ольга Николаевна

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

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
Заслуженный деятель науки РФ,
академик РАН, д.м.н., профессор
Петров Владимир Иванович

Волгоград – 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	7
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	22
1.1. Сердечно-сосудистые заболевания: современное состояние проблемы.....	22
1.2. Нежелательная лекарственная реакция: основные понятия, эпидемиология.....	23
1.3. Мониторинг безопасности применения лекарственных препаратов.....	26
1.3.1. Международная практика мониторинга нежелательных лекарственных реакций.....	31
1.3.2. Методы мониторинга безопасности применения лекарственных средств.....	32
1.3.3. Мониторинг нежелательных лекарственных реакций в России.....	38
1.3.4. Врачи как основное звено системы мониторинга безопасности лекарственных препаратов.....	40
1.3.5. Анкетирование врачей по вопросам мониторинга нежелательных лекарственных реакций.....	43
1.4. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.....	45
1.4.2. Полипрагмазия как причина нежелательных лекарственных реакций у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.....	46
1.4.3. Фармакологические группы сердечно-сосудистых препаратов, наиболее часто являющиеся причиной нежелательных реакций.....	48
1.5. Исследования эффективности статинов при лечении сердечно-сосудистых заболеваний.....	52
1.6. Исследование безопасности статинов.....	54
1.6.1. Влияние фармакотерапии статинами на печень.....	55

1.6.2. Влияние фармакотерапии статинами на развитие сахарного диабета.....	55
1.6.3. Статины и геморрагический инсульт.....	56
1.6.4. Статины и когнитивные нарушения.....	57
1.6.5. Влияние фармакотерапии статинами на развитие злокачественных новообразований.....	58
1.7. Статин-индуцированная миопатия.....	60
1.7.1. Определение статин-индуцированной миопатии.....	60
1.7.2. Эпидемиология.....	61
1.7.3. Влияние различных статинов на мышечную ткань	64
1.7.4. Механизмы развития и основные факторы риска.....	65
1.7.5. Клиническая картина статин-индуцированной миопатии.....	68
1.7.6. Диагностика статин-индуцированной миопатии.....	69
1.7.7. Альтернативные препараты при развитии статин-индуцированной миопатии.....	71
1.8. Фармакогенетическое тестирование и безопасность лекарственных препаратов.....	72
1.9. Фармакогенетические аспекты статин-индуцированной миопатии: полиморфизм гена SLCO1B1.....	75
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	81
2.1. Дизайн исследования.....	81
2.1.1. Условия проведения исследования.....	81
2.2. Этапы и методы исследования.....	81
2.2.1. Методика проведения семинара по теме «Организация мониторинга безопасности лекарственных средств».....	86
2.2.2. Метод определения причинно-следственной связи «лекарственное средство — неблагоприятная побочная реакция».....	90
2.2.3. Методика распределения лекарственных средств, вызвавших НПР, в фармакотерапевтические группы.....	93

2.2.4. Распределение неблагоприятных побочных реакций в зависимости от механизма развития.....	94
2.2.5. Серьезные и несерьезные неблагоприятные побочные реакции	95
2.2.6. Исследование фактического потребления статинов на основе установленной суточной дозы.....	99
2.2.7. Оценка мышечных симптомов.....	100
2.2.8. Определение общей активности креатинкиназы.....	101
2.2.9. Определение полиморфизма Val174Ala в гене SLCO1B1 (SLCO1B1*5, с.521T>C).....	103
2.2.10. Исследование липидного спектра сыворотки крови.....	105
2.2.11. Оценка функционального состояния печени.....	106
2.2.12. Оценка функционального состояния почек.....	107
2.2.13. Определение концентрации электролитов крови.....	108
2.2.14. Анализ факторов лекарственного взаимодействия.....	109
2.3. Статистическая обработка результатов.....	110
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	110
3.1. Результаты первого этапа исследования.....	110
3.1.1. Структура нежелательных лекарственных реакций в кардиологических отделениях общесоматических стационаров.....	112
3.1.2. Структура нежелательных лекарственных реакций в отделениях терапевтического профиля кардиологического центра.....	118
3.1.3. Сравнение уровня потребления ЛП в кардиологических отделениях общесоматических стационаров и терапевтических отделениях кардиологического центра с использованием методологии ВОЗ ATC/DDD.....	126
3.2. Результаты проспективного аналитического исследования - социологического анализа.....	130
3.3. Результаты фармакоэпидемиологического исследования мониторинга безопасности лекарственных препаратов в регионе	

методом спонтанных сообщений.....	139
3.4. Результаты четвертого этапа исследования: мониторинг безопасности статинов.....	159
3.4.1. Результаты ретроспективного анализа данных Территориального фонда обязательного медицинского страхования Волгоградской области.....	159
3.4.2. Результаты ретроспективного анализа частоты исследования общей КК у пациентов, принимающих статины.....	159
3.4.3. Результаты активного проспективного мониторинга статин-ассоциированного поражения мышечной ткани.....	161
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	184
4.1. Обсуждение результатов ретроспективного анализа первичной медицинской документации и данных.....	184
4.2. Обсуждение результатов второго этапа исследования.....	190
4.3. Обсуждение результатов проспективного фармакоэпидемиологического исследования нежелательных лекарственных реакций методом спонтанных сообщений.....	194
4.4. Обсуждение результатов четвертого этапа исследования.....	202
4.4.1. Обсуждение результатов ретроспективного анализа данных Территориального фонда обязательного медицинского страхования Волгоградской области.....	202
4.4.2. Обсуждение результатов ретроспективного анализа частоты исследования общей креатинкиназы у пациентов, принимающих статины.....	203
4.4.3. Обсуждение результатов активного мониторинга статин-ассоциированного поражения мышечной ткани.....	204
ВЫВОДЫ.....	211
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	215
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	217

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	220
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	258
Приложение 1. Извещение о подозреваемой НПР или неэффективности лекарственного средства.....	258
Приложение 2. Алгоритм Наранжо для оценки причинно-следственной связи «неблагоприятная побочная реакция – лекарственное средство».....	260
Приложение 3. Краткий опросник оценки боли.....	262
Приложение 4. Краткий опросник оценки слабости.....	265

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

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 2008 году 1185993 человека умерло от ССЗ, в 2011 году – 1076022 человека (Федеральная служба государственной статистики, 2008, 2011 гг.). При этом был отмечен рост заболеваемости ССЗ в 2011 году по сравнению с 2010 годом на 1,6%. Одну из лидирующих позиций в структуре ССЗ занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС), заболеваемость которой также выросла в 2011 году по сравнению с предыдущим годом на 4,4%. По прогнозам ВОЗ, в 2030 году заболевания системы кровообращения станут причиной смерти 30 миллионов человек (World Health Organization: World Health Statistics, 2012).

В многочисленных международных и российских рекомендациях по лечению и диагностике ССЗ пациентам назначаются несколько препаратов из разных фармакологических групп, доказавших свою эффективность при лечении ССЗ (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011; The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice, 2012; Российские рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии, 2008, Петров В.И., 2011). В связи с этим в современной клинической практике на первое место выходит изучение безопасности лекарственных препаратов (ЛП).

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). Мета-анализ 22 исследований, посвященных НПР, которые были найдены в международных базах данных (Cochrane, CINAHL, EMBASE, IPA, Medline, PsycINFO), показал, что из всех возникших НПР можно было предотвратить 51%, из них серьезных - 2% (K. Hakkarainen, 2011).

В РФ контроль безопасности лекарственных средств является стратегической целью национальной безопасности в сфере здравоохранения и здоровья нации (Указ Президента Российской Федерации от 12 мая 2009 г. № 537 «О стратегии национальной безопасности Российской Федерации до 2020 года»). 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.

Таким образом, у пациентов с ССЗ причиной НЛР, с одной стороны, является полипрагмазия, с другой - каждый препарат в отдельности может вызвать развитие НЛР (Grattagliano I. et al., 2010; Lin P., 2003; Steinman M.A. et al., 2011). В связи с чем изучение безопасности лекарственных препаратов у пациентов с ССЗ является особенно актуальной задачей.

Среди сердечно-сосудистых ЛП 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. Так, по результатам исследования, проведенного информационно-аналитической компанией IMS Health, ведущим мировым ресурсом в области исследований рынка фармацевтической промышленности и здравоохранения, регуляторы липидного обмена заняли восьмое место в Топ-20 Глобальных фармацевтических продуктов в 2012 году (imshealth.com). 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, необходимостью пожизненного приема препаратов пациентами, тенденциями к более низким целевым значениям липидов плазмы и, следовательно, более высоким дозам 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% (глава 1, таблица 4).

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). Необходимо отметить, что в большинстве испытаний, где изучалась частота развития СИМ, пациентам были назначены оригинальные препараты в средних и высоких дозах. Однако в России существуют особенности: преобладание дженериков над оригинальными в общем обороте статинов, иная частота встречаемости аллелей гена *SLCO1B1*, тенденция к назначению низких доз статинов практикующими врачами, низкий комплаенс пациентов. 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 НПР лекарственных препаратов, обработка и применение полученных данных являются неотъемлемым фактором для обеспечения безопасности фармакотерапии. Внедрение методов мониторинга, алгоритмов прогнозирования НПР, 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. В России существуют особенности фармакотерапии: различия в скорости биотрансформации ЛП, в том числе связанной с многонациональностью РФ, низкий комплаенс пациентов. Кроме того, мониторинг безопасности лекарственных препаратов на региональном уровне практически не исследовался.

Учитывая важность и масштаб проблемы лекарственных осложнений, во многих странах в начале 60-х годов были созданы организации, призванные контролировать безопасность применения лекарственных средств. Толчком к широким исследованиям безопасности лекарств послужила эпидемия лекарственной болезни – «талидомидовая трагедия» (McBride W.G, 1961). Эти организации основывались на спонтанных сообщениях, посылаемых врачами, и были впервые организованы в Австралии, Канаде, Чехословакии, Ирландии, Нидерландах, Новой Зеландии, Швеции, Англии, США и Восточной Германии. Все они созданы в период с 1961 по 1965 г. В ответ на эту трагедию на сегодняшний день более чем 130 стран имеют свои национальные системы мониторинга безопасности ЛС. Кроме того, с 1978 года вся информация отправляется в Центр мониторинга Упсала ВОЗ в рамках программы по международному мониторингу (Avorn J., 2011).

Позже ВОЗ была предложена классификация механизмов развития побочных эффектов, рекомендованная для использования федеральными центрами различных стран для анализа спонтанных сообщений, и дано определение серьезным НЛР (Meyboom R. et al., 2001, Edwards R., Biriell C., 2001., Meyboom R., 2001).

Результаты всемирного мониторинга безопасности ЛП методом спонтанных сообщений публикуются в периодических отчетах на сайте ВОЗ (WHO Adverse Drug Reactions Monitoring).

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 Лепехин 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.

Отдельные работы российских ученых посвящены выявлению и регистрации НЛР у особых категорий пациентов. Так, в своих исследованиях Колбин А.С., Бурбелло А.Т., Загородникова К.А. (2011) изучают безопасность фармакотерапии у беременных женщин.

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 Vecquemont L, Alfrevic 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. В последнее время большое внимание уделяется молекулярным механизмам СИМ, основные идеи изложены в работах R. Elsby (2012), L.R. Brunham (2011), M. Pasanen (2008), M. Niemi (2008), P.J. Neuvonen (2008) и др. 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 статинов и уровни общей креатинкиназы (Д.А. Сычев (2011), А.В. Семенов (2008) и др.), рассматривается ряд молекулярных механизмов, способных повлиять на возникновение СИМ у российских пациентов (В.И. Петров, О.Н. Смусева (2012, 2013), 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, а также отсутствие четких показаний к назначению фармакогенетического тестирования 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 безопасности лекарственных препаратов, 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.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Сердечно-сосудистые заболевания: современное состояние проблемы

Современная клиническая практика основана на рекомендациях и стандартах, разработанных по принципам доказательной медицины. Однако полностью проблемы лечения сердечно-сосудистых заболеваний в настоящее время не решены. Подтверждением этому является неизменно лидирующая позиция сердечно-сосудистых заболеваний в структуре причин общей смертности (ВОЗ. Мировой отчет по неинфекционным заболеваниям, 2010 г.). По оценкам ВОЗ, от ССЗ в 2008 году умерло 17,3 миллиона человек, что составило 30% всех случаев смерти в мире (World Health Organization: Global Health Observatory, 2008). Из этого числа 7,3 миллиона человек умерло от ишемической болезни сердца. По данным Федеральной службы государственной статистики, в 2008 году 1185993 человека умерло от ССЗ, в 2011 году – 1076022 человека (Федеральная служба государственной статистики, 2008, 2011 гг.). Кроме этого, неуклонно растет заболеваемость населения ССЗ: так, в 2011 г. число вновь заболевших ССЗ было 3804 тыс. человек, а в 2012 – 3814 тыс. человек (Российский статистический ежегодник, 2013). Одну из лидирующих позиций в структуре ССЗ занимает ИБС, заболеваемость которой также выросла в 2011 году по сравнению с предыдущим годом на 4,4%. В связи с чем сохраняется актуальность оптимизации фармакотерапии ССЗ.

Затраты на препараты для лечения ССЗ в мире являются одной из самых затратных статей бюджета здравоохранения во многих странах. Так, в Великобритании затраты на сердечно-сосудистые препараты составляют 1,35 млрд руб. в год, или 15% от всего бюджета здравоохранения (Health and Social Care Information Centre: Prescribing Cost Analysis England, 2011. Leeds: Health and Social Care Information Centre, 2012).

Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из областей медицины, где полипрагмазия имеет особое значение. В многочисленных международных и российских рекомендациях по лечению и диагностике ССЗ пациентам назначаются несколько препаратов из разных фармакологических групп (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011; The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice, 2012).

По данным единого национального опроса, проведенного в Великобритании, 50% людей старше 65 лет с ССЗ используют пять или более лекарственных препаратов в неделю, а 12% используют ≥ 10 . Применение большого количества препаратов пациентами с ССЗ способствует повышению частоты развития НЛР (Charnelda L, Gray CL, Gardner C., 2009). Так, в ряде исследований было показано, что от 15,3 до 20,3% пациентов с ССЗ хотя бы один раз за время лечения испытывали возникновение НЛР (Avorn, J. & Schneeweiss, S., 2009; Harpaz R et al., 2012). В исследовании, проведенном Mjorndal с соавторами в 2012 г. в клинике внутренних болезней шведского университета, сердечно-сосудистые препараты были наиболее частой причиной развития НЛР и составили 36,3% от всех НЛР.

1.2. Нежелательная лекарственная реакция: основные понятия, эпидемиология

В методических рекомендациях Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития «Определение степени достоверности причинно-следственной связи «Неблагоприятная побочная реакция - лекарственное средство» (классификация и методы)» от 2008 года используется понятие «неблагоприятная побочная реакция», которое определяется как любая непреднамеренная и вредная для организма человека

реакция, которая возникает при использовании лекарственного препарата в рекомендуемых дозах и при которой доказана причинно-следственная связь с лекарственным средством. В то же время в других регламентирующих документах РФ используется понятие «нежелательная лекарственная реакция», определение которого представлено ниже (Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, 2009).

Нежелательная лекарственная реакция (НЛР) – любая непреднамеренная и вредная для организма человека реакция, которая возникает при использовании лекарственного препарата в дозах, рекомендованных для диагностики, лечения, профилактики заболеваний, а также коррекции физиологических функций человека, и при которой доказана причинно-следственная связь с лекарственным средством (ВОЗ, 2008; Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения, 2009).

Таким образом, можно рассматривать НЛР и НПР как синонимы. Существует также понятие «неблагоприятное побочное явление» – любое неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, возникшее во время лечения препаратом и необязательно имеющее с ним причинно-следственную связь. Оно может только совпадать по времени с приемом препарата.

Эпидемиология нежелательных лекарственных реакций

По данным американского Управления по контролю за продуктами и лекарствами FDA (Food and Drug Administration), 3,0 - 3,5% новых ЛП снимаются с регистрации в постмаркетинговый период (Berndt ER et al., 2005). Кроме того, причиной 4 - 12% госпитализаций и 4,6% всех летальных случаев госпитализированных пациентов в США являются НПР (Ge F, He Q-Y, 2009). В настоящее время НЛР являются четвертой по значимости причиной смерти пациентов (Shashi Amur et al., 2010). Только в США расходы, связанные с НЛР, составляют 177 млрд долларов в год (Ge F, He Q-Y, 2009).

Согласно FDA, до 90% всех составов экспериментального препарата, проходящих клинические испытания, не получают одобрения из-за следующих проблем: низкой эффективности, особенностей фармакокинетики, токсикологии или клинической безопасности. В последнее десятилетие значительно возрос интерес специалистов именно к изучению токсичности препаратов и их клинической безопасности (с 10 до 20% в течение десятилетия), в то время как исследование эффективности препаратов осталось неизменным (25 - 30%), а число исследований по изучению фармакокинетики препаратов уменьшилось значительно (с 40 до 10%) (Pouliot Y, Chiang AP, Butte AJ., 2011).

По данным Агентства по здравоохранению и качеству исследований США, НЛР ежегодно являются причиной 770000 госпитализаций и смертности больных, затраты здравоохранения при этом составляют 5600000 долларов. Ежегодные государственные затраты, связанные с госпитализацией пациентов с НЛР, на стационары оцениваются в \$ 1,56 до \$ 5,6 миллиарда. (MedWatch: The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program). Побочные реакции на лекарства являются ведущей причиной заболеваемости в развитых странах и представляют собой значительное бремя на ресурсы здравоохранения. Во многих странах от 15 до 20% бюджета больниц тратится на лечение НЛР (Qing-ping S et al., 2014).

В Великобритании НЛР развиваются в 20% случаев лекарственной терапии (Routledge P.A., O'Mahony M.S., Woodhouse K.W. et al., 2012). В США НЛР находится на шестом месте среди ведущих причин смертности населения (Routledge P.A., O'Mahony M.S., Woodhouse K.W., 2004).

В Испании НЛР являются причиной 4,2% госпитализаций (95% ДИ 3,7 – 4,8%). Основными факторами риска являются пожилой возраст (≥ 65 лет: ОР 1,59 [95% ДИ 1,10 – 2,29]) и полипрагмазия (3 - 5 препаратов: или 5,07 [95% ДИ 2,71 – 9,59]; 6-9 препаратов: или 5,90 [95% ДИ 3,16 – 11,0]; ≥ 10 препараты: или 8,94 [95 % ДИ 4,73 – 16,89]). В основном это НЛР типа «А» -

92%. Клиническими проявлениями НЛР чаще всего были: острая почечная недостаточность, связанная с приемом иАПФ, желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) на фоне приема антикоагулянтов, антиагрегантов и/или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). В 90% случаев НЛР были предсказуемыми (Pedrós C. Et al., 2014).

1.3. Мониторинг безопасности применения лекарственных препаратов

Исследование безопасности ЛС можно подразделить на три основных этапа:

- доклинические исследования,
- клинические испытания,
- пострегистрационные исследования.

Доклинические исследования являются необходимым и весьма важным этапом изучения новых ЛС, однако они не могут гарантировать их безопасность при применении в клинической практике.

Клинические исследования позволяют установить терапевтическую и профилактическую эффективность нового препарата и выявлять наиболее часто возникающие НЛР на его применение. При этом редко встречающиеся осложнения (включая серьезные и даже летальные) могут остаться не выявленными. Это связано прежде всего с тем, что клинические испытания проводятся на относительно небольшом числе пациентов (1 - 2 тыс., а иногда значительно меньше). В то же время, в соответствии со статистическими требованиями, для выявления НЛР, возникающих с частотой 1:10000, в исследование необходимо включить 30000 больных, а чтобы выявить три

подобных случая, число больных должно составлять 65000 (Лопатин А.С., 1976; Лепахин В.К., 2008).

Кроме того, клинические испытания проводятся в относительно искусственных условиях, когда больные для исследования подбираются согласно определенным критериям включения и исключения, лечение проводится под очень строгим контролем, исключаются сопутствующие патологии и использование других ЛП (Астахова А.В., 2008).

После регистрации нового лекарственного препарата и внедрения его в широкую клиническую практику условия его применения в реальной жизни значительно отличаются от клинических испытаний и возрастает во много раз число больных, имеющих индивидуальные особенности чувствительности к ЛП.

Большинство НПР лекарственных препаратов выявляются во время проведения клинических исследований. Тем не менее редкие НЛР и НЛР в определенных группах пациентов, которые практически не включаются в клинические испытания, например дети и пожилые люди, а также пациенты с большим количеством сопутствующих заболеваний и/или получающие несколько ЛС, не могут быть обнаружены в этих исследованиях. Поэтому постмаркетинговое выявление и регистрация НЛР имеет важное значение (Marie-Louise Johansson, Staffan Hägg, Susanna M., 2011).

В законодательстве большинства стран прописана обязанность медицинских работников выявлять и регистрировать НЛР. Так, в Швеции врачи и медсестры обязаны сообщать о следующих НЛР (Medical Products Agency: Code of statutes., 2006): серьезных НЛР, НЛР, не указанных в инструкции по применению ЛС, НЛР, возникших при использовании новых препаратов (≤ 2 лет на рынке), за исключением тех, которые прописаны в инструкции, и НПР, которые были заподозрены у ЛС, но требуется уточнение или подтверждение.

Вся система создана для выявления новых побочных реакций препаратов, еще не известных и не указанных в инструкциях по применению ЛС, которые, возможно, с высокой степенью достоверности, связаны с применением этих ЛС (WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, 2012). Таким образом, сообщения об НПР в идеале должны содержать информацию именно о таких НПР.

В США система мониторинга безопасности ЛС (FDA) существует длительное время и эффективно работает. Ежегодно отмечается рост числа сообщений об НПР (таблица 1)

**Таблица 1. Результаты отчета о НЛР FDA на 30 июня 2012 г.
(Reports Received and Reports Entered into FAERS by Year, 2012)**

Год	Летальных случаев	Серьезных НЛР
2003	34948	176256
2004	34746	198832
2005	40035	256211
2006	37309	264223
2007	36689	272345
2008	49710	318563
2009	63839	373486
2010	82724	471277
2011	98518	573111
2012 (1 полугодие)	54783	325864

По данным исследования, в котором были обработаны все сообщения об НПР из баз данных: более 4 млн записей в FAERS и более 21 млн статей на MEDLINE, был составлен список 179458 ЛП - кандидатов на внесение новых НЛР в инструкцию по применению (Rong Xu, QuanQiu Wang, 2014).

В настоящее время продолжает увеличиваться ежегодное количество сообщений о нежелательных реакциях, поступающих в адрес Росздравнадзора, однако следует отметить закономерное снижение темпов роста (с 70% в 2010 г. до 24% в 2011 и 10% в 2012 г.) (Рисунок 1).

В настоящее время контроль безопасности ЛС является стратегической целью национальной безопасности в сфере здравоохранения и здоровья нации (Указ Президента Российской Федерации от 12 мая 2009 г. № 537 «О стратегии национальной безопасности Российской Федерации до 2020 года»). Реализация этой цели возможна путем осуществления мониторинга НПР лекарственных препаратов в клинической практике.

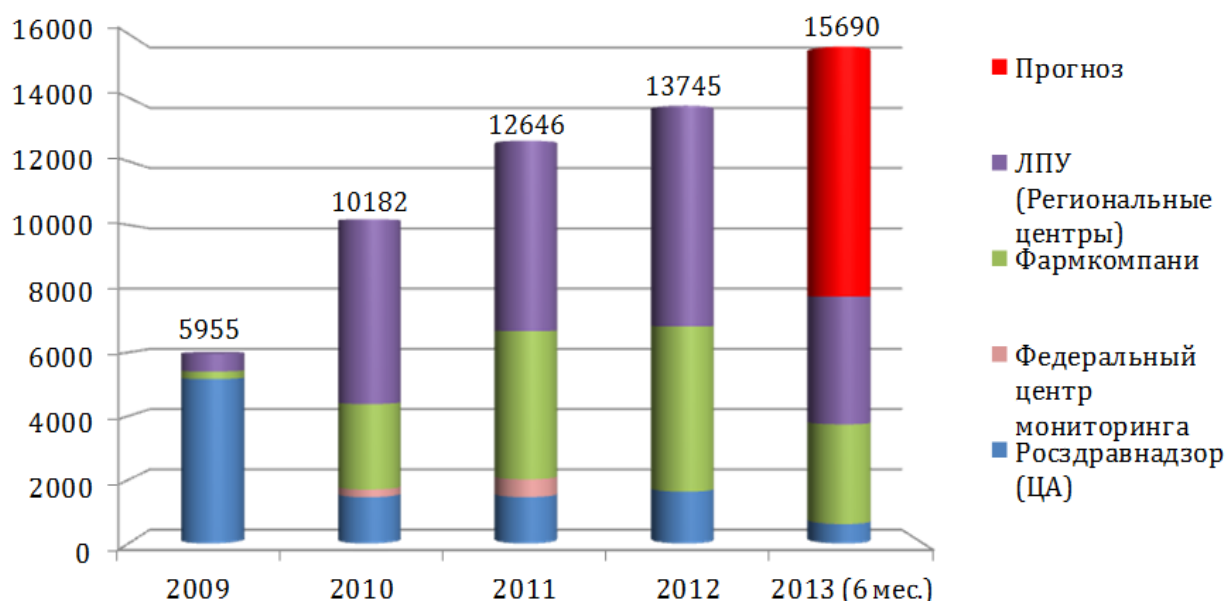


Рисунок 1. Динамика поступления сообщений о нежелательных реакциях в 2009 – 2013 гг. (Глаголев С.В. с соавт., 2013)

Исследования, проведенные за рубежом, показали, что риск развития НПР связан с полипрагмазией, которая широко распространена в

клинической практике. В ряде случаев назначение большого количества ЛС неоправданно (Mandavi et al., 2011; Tulner L.R. et al., 2009).

В США более 90 процентов взрослого населения в возрасте 65 лет и старше принимают более 1 препарата в неделю, при этом у 10 - 25% из них отмечались НЛР, а части пациентов (от 3,4 до 7,0%) потребовалась госпитализация. (Hamilton HJ, Gallagher PF, O'Mohony D., 2009). В другом исследовании за 10 лет было выявлено 45 пациентов с таким грозным осложнением лекарственной терапии, как синдром Стивенса-Джонсона, 4,4% из которых были летальными (Limpawattana P., Choonhakarn C., Kongbunkiat K., 2014).

Большинство исследований показывают, что распространенность НЛР выше у пожилых людей по сравнению с больными трудоспособного возраста (Davies E.C. et al., 2009). У одной трети госпитализированных пожилых пациентов возникали НЛР (Parthasarathi A.G. et al., 2011). Стоит отметить, что большему числу пациентов в возрасте ≥ 60 были назначены сердечно-сосудистые препараты ($p = 0,006$) по сравнению с пациентами в возрасте 18 - 59 лет. Кроме того, пациенты в возрасте ≥ 60 лет также имели более высокий уровень полипрагмазии ($p = 0,001$) и частоты возникновения НЛР ($p = 0,013$) (Kunnoor N.S. et al., 2014).

В настоящее время выявлены гендерные различия у пациентов с или без НЛР (US Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA) of 2007).

Женский пол и возраст старше 65 лет являются факторами риска развития НЛР (Tomoo Shiozawa et al., 2013).

Недавнее исследование продемонстрировало, что частота госпитализаций пожилых пациентов по поводу НЛР составляет 5-12%, кроме того, отмечается рост числа госпитализаций по поводу НЛР среди пожилых больных до 43% (Hartholt K.A. et al., 2010).

Стоит отметить, что большинство НЛР являются предвиденными, а значит, предотвратимыми. Мета-анализ 22 исследований, посвященных НЛР, которые были найдены в базах данных (Cochrane, CINAHL, EMBASE, IPA, Medline, PsycINFO), показал, что из всех возникших НЛР можно было предотвратить 51% (95% ДИ 41 - 60%), а также 2% (95% ДИ 1,2 - 3,2%) серьезных НЛР: приведших к госпитализации или представляющих угрозу жизни взрослых пациентов. Среди пожилых амбулаторных пациентов частота предотвратимых НЛР была 72% (95% ДИ 54 - 90%). Для стационарных больных, частота предотвратимых НЛР составило 1,6% (95% ДИ 0,1 - 51%), в тоже время 45% НЛР было предотвращено (95% ДИ 33 - 58%) (K. Hakkarainen, 2011.).

1.3.1. Международная практика мониторинга нежелательных лекарственных реакций

Важной задачей системы здравоохранения во всех странах является выявление новых побочных эффектов в постмаркетинговый период применения лекарственных средств (Nagraz R. Et al., 2011).

Хотя НЛР изучаются в течение многих лет, однако особое внимание к этой проблеме отмечается с «талидомидовой трагедии». Применение этого препарата у беременных вызвало более 10000 случаев фокомелии (<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4893e/Downloaded> on the 23rd of March, 2012). В ответ на эту трагедию на сегодняшний день более чем 130 стран имеют свои национальные системы мониторинга безопасности ЛС, кроме того, с 1978 года вся информация отправляется в Центр мониторинга Упсала ВОЗ в рамках программы по международному мониторингу (Avorn J., 2011).

При сравнении систем мониторинга безопасности в 50 странах было выявлено, что в 27 из них заполняются бумажные носители информации о НЛР, в 31 – предоставляется онлайн-форма. Общее количество полей в форме составляет от 6 до 59, со средним значением 36 пунктов (Margraff F, Bertram D., 2014).

Фармаконадзор – это наука и деятельность, направленные на выявление, оценку, экспертизу и предотвращение неблагоприятных эффектов или любых других возможных проблем, связанных с ЛП (The importance of pharmacovigilance. Safety monitoring of medicinal products. Geneva: World Health Organization, 2002). Для внедрения и популяризации концепции фармаконадзора, целью которой является повышение безопасности фармакотерапии для пациентов, во многих странах и городах создаются центры мониторинга безопасности ЛС (Pharmacovigilance programme of India, 2010). Такие центры есть и в РФ: Москве, Санкт-Петербурге ([\[http://www.labclinpharm.ru/safety.html\]](http://www.labclinpharm.ru/safety.html), Колбин А.С., 2013), Новосибирске [http://www.oblfarm.ru/center/center_contacts], Волгоградской области [<http://drugcenter.volgmed.ru/>] и других областях. В настоящее время в РФ работают 62 РЦМБЛС [www.roszdravnadzor.ru].

Учитывая важность проблемы безопасности лекарств, ВОЗ рекомендует всем странам (ВОЗ, 2010):

- Разработать законодательные и регулирующие программы по мониторингу безопасности ЛП.
- Разработать национальную политику, программу и план действий в области мониторинга безопасности ЛП.
- Предоставлять информацию о безопасности лекарств специалистам и пациентам.
- Обучать медицинских работников рациональному использованию лекарств и мониторингу безопасности ЛП.

1.3.2. Методы мониторинга безопасности применения лекарственных средств

Основными методами выявления НЛР в клинической практике являются (Venulet J., Helling-Borda M., 2010):

1. метод спонтанных сообщений;
2. метод активного мониторинга НЛР;
3. метод активного мониторинга с помощью ретроспективного анализа медицинской документации, баз данных и реестров.

Одним из наиболее эффективных методов постмаркетингового выявления НЛР является система спонтанных сообщений, позволяющая всем работникам здравоохранения сообщать о подозреваемых НЛР.

Согласно этому методу медицинские работники разных специальностей добровольно или в соответствии с законодательными требованиями информируют соответствующие органы (как правило, центры мониторинга безопасности ЛС (ЦМБЛС)) о выявляемых НЛР.

Этот метод имеет свои достоинства: простота, частота его реализации на практике, он не требует материальных затрат, позволяет контролировать НЛР препарата с самого начала его появления в широкой клинической практике и весь срок его пребывания на рынке, возможность выявления редких и неизвестных НЛР.

В Великобритании эта система была создана в 1964 г. и получила название «Схемы желтой карты» (Yellow Card Scheme). «Желтая карта» - это специальная форма-извещение ярко-желтого цвета, которую в случае подозрения на НЛР предлагается заполнить и бесплатно отправить по почте (или заполнить электронную форму и отправить по электронной почте) в национальное Агентство по контролю за лекарствами и продуктами

здравоохранения (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency). Это могут сделать врачи, стоматологи, исследователи, фармацевты, медицинские сестры, а также, с недавних пор, и сами пациенты, для которых разработана специальная форма карты, и родители пациентов, если пациентом является ребенок.

Метод спонтанных сообщений является основным методом регистрации и выявления НПР в работе лекарственной безопасности всех стран мира (МСС). В России этот метод имеет наибольшие перспективы благодаря его простоте, дешевизне и возможности реализации в масштабах всей страны (Петров В.И. с соавт., 2009; Лепахин В.К., Стуров Н.В., Астахова А.В., 2008). В то же время в региональные центры мониторинга безопасности лекарственных средств (РЦМБЛС) поступает мало сообщений об НПР. Так, по данным Волгоградского РЦМБЛС, за девять месяцев 2010 года было получено лишь 63 карты-извещения об НПР (Смусева О.Н., Соловкина Ю.В., Гаврилов Ю.Ю., 2010).

Информация о вновь выявленных НЛР, обнаруженная через системы спонтанных сообщений, используется для создания гипотез и проведения исследований (Issa A.M., 2003).

Метод спонтанных сообщений об НПР является основным в работе служб фармаконадзора во всех странах мира. Главный принцип данного метода - добровольное или законодательно оговоренное информирование соответствующих регуляторных органов о выявляемых НПР. Важным обстоятельством является то, что спонтанное сообщение об НПР ни в коем случае не может стать основанием для профессионального разбирательства или преследования врача, даже если из сообщения следует, что НПР возникла вследствие врачебной ошибки.

Метод спонтанных сообщений имеет ключевое значение для выявления новых НПР и повышения уровня знаний о безопасности лекарственных

средств (Wysowski D.K., Swartz L., 2005, Marie-Louise Johansson, Staffan Hägg, Susanna M., 2011).

Метод спонтанных сообщений играет важную роль в обнаружении неожиданных, серьезных и непредвиденных НЛР, не выявленных в период исследования ЛС. Благодаря сообщениям об НЛР были изъяты из обращения такие препараты, как рофекоксиб, цизаприд, терфенадин (Wysowsky DK, Swartz L., 2005).

Главным недостатком метода спонтанных сообщений является то, что только на незначительную часть НЛР заполняются карты-извещения, кроме того, он не позволяет определять истинную частоту НЛР, затруднена интерпретация полученных данных из-за неполных и неточных сведений в сообщениях (Marie-Louise Johansson, Staffan Hägg, Susanna M., 2011).

Кроме системы спонтанных сообщений в Великобритании существует система активного мониторинга безопасности лекарственных средств.

Принцип метода основан на получении всеобъемлющей информации о больных одного или нескольких лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ). Под контролем находятся все больные, учитываются все ЛП и все НЛР.

В Англии независимая Служба по изучению безопасности лекарств (Drug Safety Research Unit – DSRU) проводит активный мониторинг безопасности ЛС посредством постмаркетинговых когортных исследований. Целью мониторинга является идентификация всех пациентов, получающих определенный препарат по назначению британских врачей общей практики. В Великобритании информация о каждом выписанном и реализованном рецепте фиксируется и сведения о назначениях (с сохранением конфиденциальности) направляются в DSRU, откуда врачу, выписавшему лекарство, посылают предложение сотрудничества, т.е. просьбу сообщать о любых клинически значимых явлениях, развившихся у пациента,

принимающего отслеживаемый препарат, приблизительно за 6 месяцев. Врачи сообщают об НПР посредством заполнения «Зеленой карты» (специально разработанная для исследуемого препарата форма-извещение зеленого цвета). Преимуществом данного метода является то, что врач может и не подозревать о связи между клиническим явлением и препаратом. Кроме того, врачам общей практики напоминают о необходимости сообщения, что приводит к увеличению числа спонтанных сообщений – «Желтых карт» (до 60% от всех НПР). Также, поскольку метод дает возможность оценить общее число лиц, получающих препарат, становится возможным установить частоту возникновения НПР.

Недостатком метода активного мониторинга является относительно небольшое число больных.

Система спонтанных сообщений и система активного мониторинга нежелательных реакций являются важными инструментами выработки гипотез о наличии связи между приемом лекарственного средства и НПР. Для подтверждения или отказа от таких гипотез необходимо проведение дополнительных эпидемиологических исследований.

В клинической практике нередко выявляются случаи назначения ЛП, на который у пациента уже выявлялась аллергическая реакция. Чтобы предотвратить подобные случаи, необходимо более подробно описывать возникшие НЛР в медицинской документации. Для этого разработана карта-извещение о предполагаемой НПР, которая позволяет детально указать всю необходимую информацию о конкретной НЛР. В исследовании Линдена с соавторами было показано, что в 40% случаев отменены ЛП в процессе лечения (в исследование было включено 400 пациентов), причины прекращения фармакотерапии не указывались (Carolien M.J. et al., 2013).

В Канаде помимо метода спонтанных сообщений основную роль в мониторинге безопасности ЛС отводят фармакоэпидемиологическим исследованиям частоты и структуры НЛР с доступом к электронным

медицинским картам пациентов и рецептурным реестрам. Электронные медицинские записи широко пропагандируются для выявления и регистрации новых НЛР из-за их потенциальных преимуществ (Blumenthal D., Tavenner M., 2010).

В идеале базы данных об НЛР должны иметь полную информацию о демографических и клинических данных, которые могут помочь в интерпретации этих сигналов в целях выявления важных триггеров развития событий (Shashi Amur et al., 2010).

В настоящее время для выявления и регистрации НЛР проводятся мета-анализы с использованием широкого спектра моделей, таких как косвенное сравнение. (Yoon K., 2012; Harpaz R. et al., 2013).

Данный методологический подход основан на анализе и суммировании результатов опубликованных данных, полученных в нескольких специальных исследованиях, посвященных определению эффективности препаратов, выявлению НЛР и определению частоты их развития.

Недостатком является гетерогенность включенных в анализ исследований.

Кроме того, созданы веб-сайты, такие как eHealthMe.com, которые собирают информацию о эффективности и безопасности применения ЛП от пациентов. В этих случаях особенно сложно оценить причинно-следственную связь «ЛС-НЛР», особенно если НЛР развилась после того, как препарат принимался в течение длительного периода времени или когда пациент принимал несколько препаратов одновременно (Ryan P.B. et al., 2012; White R.W. et al., 2013). В то же время, даже в странах, где к системе мониторинга привлекаются пациенты только 7% мужчин и 14% женщин официально сообщили о возникших у них НЛР (Ragnar Hotvedt, Olav Helge Forde, 2013).

Многие важные побочные эффекты встречаются редко, зачастую они неожиданны или непредсказуемы. Ни один из существующих методов мониторинга безопасности ЛС не является универсальным и не может полностью решить проблему НЛР. Только внедрение нескольких методов выявления НЛР, таких как метод спонтанных сообщений, активный мониторинг НЛР, фармакоэпидемиологические исследования и другие, а также тесное сотрудничество между всеми субъектами обращения ЛС позволят тщательно изучить НЛР, распознать их природу и в конечном итоге предоставить информацию для пациентов и врачей о том, как выявлять и предотвращать развитие НЛР (Yoon K., 2012).

Несмотря на существующие и в ряде случаев эффективно работающие методы постмаркетингового мониторинга безопасности ЛС, широко известны случаи НЛР с нанесением вреда пациентам и даже смертельными исходами (Platt R. Et al., 2009), в том числе «талидомидовая трагедия» в 1960 г. (Trifiro G. et al., 2009), запрещение к применению церивастатина (Overhage J.M., 2012), троглитазона (Stang P.E., 2010) и рофекоксиба.

1.3.3. Мониторинг нежелательных лекарственных реакций в России

По мнению экспертов в области фармаконадзора, в России до недавнего времени проблема безопасности лекарств если не игнорировалась полностью, то несомненно была на втором плане (Астахова А.В., Лепяхин В.К., 2008). Разрушенная в 90-е годы прошлого века система фармаконадзора реально и эффективно до сих пор не работает (Лепяхин В.К., 2009).

В Российской Федерации основными регламентирующими документами в этой сфере являются Федеральный закон № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и приказ Минздравсоцразвития РФ №

757н «Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения». В соответствии с этими документами субъекты обращения лекарственных средств обязаны сообщать обо всех случаях побочных действий, не указанных в инструкции по применению лекарственного препарата, о серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, об особенностях взаимодействия лекарственных препаратов с другими лекарственными препаратами, которые были выявлены при проведении клинических исследований и применении лекарственных препаратов. Ключевая роль при этом отводится прежде всего врачам.

С сентября 2010 г. в связи с принятием Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» государственная функция по проведению мониторинга безопасности ЛП, находящихся в обращении на территории РФ, возложена на Федеральную службу в сфере здравоохранения. В рамках проведения мониторинга безопасности ЛС Росздравнадзором осуществляется сбор, обработка и регистрация информации о побочных действиях, нежелательных реакциях и особенностях взаимодействия ЛП с другими ЛП. Сведения о нежелательных реакциях ЛП поступают в Росздравнадзор в виде извещений о нежелательных реакциях, а также в составе периодических отчетов по безопасности ЛП. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» установил обязанность субъектов обращения ЛС сообщать в уполномоченный орган власти о серьезных или непредвиденных нежелательных реакциях ЛП, зарегистрированных или изучаемых в ходе клинических исследований в РФ. Впервые в практике отечественного регулирования ЛС Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» установил требования к представлению периодических отчетов по безопасности лекарственных препаратов, повышена ответственность заявителей за предоставление новой информации о безопасности препаратов. Допущена возможность отмены

регистрации в случае непредставления в Минздрав России информации о безопасности, которая могла бы повлечь за собой необходимость внесения изменений регистрационного досье ЛС.

Однако, по сведениям Росздравнадзора, около 30% сообщений об НПР не содержат сведений, необходимых для проведения полноценного анализа причинно-следственной связи между приёмом препарата и развитием реакции, а также для оценки тяжести НПР. Во многих поступивших в базу данных АИС Росздравнадзора сообщениях отсутствует информация о показаниях, послуживших причиной назначения препарата, установленном пациенту диагнозе, сопутствующей лекарственной терапии. Не во всех случаях после первичного извещения Росздравнадзор информируется об исходе развившейся нежелательной реакции. Достаточно часто заявители не осуществляют самостоятельную оценку причинно-следственной связи приёма препарата и развития НПР или же неверно оценивают степень её тяжести (Косенко В.В., Глаголев С.В., 2011). Справедливости ради стоит отметить, что подобная ситуация отмечается и за рубежом (Rehan H.S. et al., 2014).

Таким образом, для эффективной работы системы мониторинга безопасности ЛС необходимы активность врачей и наличие у них навыков по выявлению и регистрации НЛР.

1.3.4. Врачи как основное звено системы мониторинга безопасности лекарственных препаратов

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).

По данным зарубежных исследований, выявлены следующие причины низкой сообщаемости об НЛР: незнание врачей о каких НЛР необходимо сообщать; неуверенность в себе (сомневаются, что это именно НЛР); отсутствие интереса или времени (загруженность работой); безразличие; сомнение, что именно ЛП стал причиной развития НЛР (трудно определить причинно-следственную связь между ЛП и НЛР), и уверенность в том, что только безопасные препараты разрешены на рынке (Lopez-Gonzalez E., Herdeiro M.T., Figueiras A., 2009). Таким образом, необходимы меры, которые бы позволили нивелировать хотя бы некоторые из этих причин и способствовали повышению активности врачей по выявлению и регистрации НЛР.

Проведение образовательных мероприятий по вопросам НЛР и распространение информации о новых НЛР позволяют преодолеть незнание, неуверенность в себе, безразличие и сомнения субъектов обращения ЛС (Johansson M.L. et al., 2009; Tabali M. Et al., 2009; Смусева О.Н., Соловкина Ю.В., 2012).

В ряде исследований было показано, что сообщаемость об НЛР выше в клинических лечебных учреждениях, где есть кафедры медицинских университетов, сотрудники которых хорошо разбираются в вопросах безопасности ЛП (Gony M. Et al., 2010). Кроме того, привлечение в систему мониторинга безопасности ЛП среднего медицинского персонала и пациентов также способствует увеличению числа зарегистрированных НЛР. Одним из методов может быть активный опрос пациентов о переносимости ЛП (Aagaard L., Nielsen L.H., Hansen E.H., 2009).

В настоящее время во многих зарубежных исследованиях обсуждается активная позиция пациентов и фармацевтов (Jose J. et al., 2014; Elkalimi R.M. et al., 2014) по выявлению НЛР при применении у них ЛС (Krska J. et al., 2011; Basch E., 2010). В нашей стране препятствиями для участия пациентов в системе фармаконадзора являются крайне низкая осведомленность

населения в вопросах безопасности ЛС, отсутствие повсеместной возможности использования компьютерных и интернет-технологий, персонафицированный доступ в АИС Росздравнадзора, который могут получить только уполномоченные по фармаконадзору фармацевтических компаний и ответственные специалисты ЛПУ. Из этого следует, что обычный потребитель, столкнувшийся с проблемой нежелательного действия лекарств, может сообщить о проблеме только своему лечащему врачу, который зачастую отменяет подозреваемый препарат и не сообщает об НПР (Хосева Е.Н., Морозова Т.Е., Андрущишина Т.Б., 2012). Однако основным звеном в оценке безопасности фармакотерапии являются практические врачи, так как ответственность за эффективность и безопасность фармакотерапии в конкретной клинической ситуации лежит на лечащем докторе. По данным исследований, выявляется недостаточная информированность врачей о проблеме безопасности фармакотерапии. Кроме того, очень редко в реальной клинической практике заполняются и отправляются карты-извещения о предполагаемой неблагоприятной побочной реакции (Петров В.И. с соавт., 2011). Тем не менее метод спонтанных сообщений по-прежнему остается основным источником информации об НЛР при клиническом применении ЛС (Смусева О.Н. с соавт., 2011; Harpaz R. et al., 2012).

В другом исследовании Халил и его коллеги обнаружили, что врачи сообщают только о трех НЛР из 521 возникшей у стационарных пациентов (0,6%). Кроме того, эти письменные отчеты об НПР были мало информативны, поскольку были заполнены не полностью и зачастую неразборчивым почерком (Халил с соавт., 2011; Carolien M.J., 2013).

Основная проблема системы мониторинга безопасности ЛС в России - низкая активность работников практического здравоохранения в предоставлении спонтанных сообщений. Среди причин эксперты выделяют низкую мотивацию врачей, нехватку времени на заполнение бланков и

отправку сообщений, страх преследования и недостаточные знания в области фармаконадзора (Лепяхин В.К., Романов Б.К., Торопова И.А., 2012; Хосева Е.Н. с соавт., 2013).

1.3.5. Анкетирование врачей по вопросам мониторинга нежелательных лекарственных реакций

Основным звеном мониторинга безопасности ЛП в клинической практике являются врачи. В связи с этим особенно актуальным является выявление мотивирующих и демотивирующих факторов активности врачей по выявлению и регистрации НЛР.

Проведенные социологические исследования показали, что лишь 10 - 20% врачей сообщают об НЛР (Сох AR с соавт., 2010; Смусева О.Н. с соавт., 2012; Sarfaraz Alam Khan, 2013; Харисов И.Ф., Дружкова Н.Б., 2013). По данным Sarfaraz Alam Khan с соавторами, основными факторами низкой активности врачей по выявлению и регистрации НЛР являются: заблуждение врачей, что новые препараты являются хорошо изученными и, следовательно, безопасными (77,9%); боязнь последствий (73,5%); неуверенность в себе (67,7%); отсутствие информации о форме извещения об НЛР (52,9%); вялость (42,7%); недостаточный уровень профессиональной подготовки для выявления НЛР (41,2%); отсутствие осведомленности о существовании фармаконадзора (30,9%) и центров мониторинга безопасности ЛС (19,1%); неадекватное восприятие риска возникновения НЛР при применении пищевых добавок (20,6%) и лекарственных средств растительного происхождения (13,2%). При этом опыт, стаж работы и должность не влияют на знания и отношение врачей к проблеме безопасности ЛП (Sarfaraz Alam Khan, 2013).

Важной причиной низкой активности врачей по выявлению и регистрации НЛР являются недостаточная информированность и отсутствие заинтересованности медицинских работников. Исследование, проведенное для определения уровня информированности врачей об НЛР и степени их участия в деятельности фармаконадзора, показало, что, несмотря на частое выявление НЛР, уровень отчетности о выявленных НЛР очень низок (Amrita P., Singh S.P., 2011).

В этом огромный вклад медицинских работников. Тем не менее по-прежнему остается низкий уровень сообщаемости об НЛР, что не позволяет максимально эффективно осуществлять контроль за безопасностью ЛС. В исследованиях показано, что врачи сообщают только о 6 - 10% НЛР, возникших в клинической практике (Lopez-Gonzalez E., Herdeiro M.T., Figueiras A., 2009). Такая низкая активность врачей является предметом серьезного беспокойства, так как способствует запоздалому выявлению серьезных НЛР, которые могут иметь серьезное негативное воздействие на здоровье населения.

В настоящее время мало изучены причины, по которым врачи не регистрируют выявленные ими НЛР. Исследование в Индии выявило недостаточное знание врачей о системе мониторинга безопасности ЛС (Gupta P., Udupa A., 2011). Основным методом, позволяющим выявить позицию медицинских работников по вопросам выявления и регистрации НЛР, является анкетирование врачей. Оно эффективно использовалось в ряде исследований (Oshikoya K.A., Awobusuyi J.O., 2009; Gupta P., Udupa A., 2011).

Таким образом, в основе мониторинга безопасности ЛС лежит выявление НЛР в практической медицине. В то же время крайне мало внимания уделяется выяснению биологических механизмов развития НЛР (Ferner R.E., Aronson J.K., 2010). В связи с этим особенно актуальными являются исследования, изучающие факторы риска развития НЛР, их

прогнозирование (Aronson J.K., Ferner R.E., 2010), а также профилактику развития НПР и стратегии их лечения (Aronson J.K., Price D., Ferner R.E., 2009).

1.4. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

В РФ, по данным Росздравнадзора за 2011 год, из фармакотерапевтических групп, лидирующих по числу сообщений о нежелательных реакциях, лекарственные средства, используемые для терапии сердечно-сосудистых заболеваний, занимают второе место (16%) после антимикробных препаратов для системного применения (35%), на которые чаще всего регистрируются НЛР типа «В» (Косенко В.В., Глаголев С.В., 2011).

Риск развития НПР значительно выше у пожилых пациентов с ССЗ, чем среди населения в целом, что приводит к высокому риску смертности у данной категории больных. Было подсчитано, что риск развития НПР, требующих госпитализации, для пациентов пожилого возраста составляет около 10,7%. Это в 2 раза больше по сравнению с 5,3% для населения в целом. Большинство из этих НЛР можно было предотвратить (Routledge P.A., O'Mahony M.S., Woodhouse K.W., 2004; Gray C.L., Gardner C., 2009).

Ежегодные прямые медицинские расходы в США, связанные с осложнениями лекарственной терапии, оцениваются в \$ 104200000000. Большинство этих затрат связано с развитием побочных реакций у пожилых пациентов с ССЗ (Routledge P.A., O'Mahony M.S., Woodhouse K.W., 2004; Merle L. et al., 2005; Bowie M.W., Slattum P.W., 2007; Gray C.L., Gardner C., 2009).

По данным исследований, от 15,3 до 20,3% пациентов с ССЗ хотя бы один раз испытывали возникновение НЛР (Avorn, J., Schneeweiss S., 2009; R. Harpaz, 2012). Чаще всего НЛР регистрируются у пациентов в возрасте 51 - 60 лет (Stang, P.E. et al., 2010).

1.4.1. Полипрагмазия как причина нежелательных лекарственных реакций у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Распространенной причиной неблагоприятных реакций на лекарства у пожилых пациентов являются лекарственные взаимодействия. Это неудивительно, учитывая число медицинских препаратов, принимаемых пожилыми пациентами с ССЗ. Различные исследования показали прямую зависимость между количеством лекарств и риском побочной реакции. Исследование, проведенное в Бразилии, показало, что потенциальный риск лекарственных взаимодействий возрастает следующим образом: при приеме от 2 до 3 ЛП – 39%, от 4 до 5 – 88,8% и от 6 до 7 - 100% (Mendes-Nett R.S. et al., 2011).

В своем исследовании Лазебник Л.Б. с соавторами в 2014 показали, что пациенты старше 60 лет принимают от 5 до 8 ЛП (рисунок 2).

Ретроспективный анализ, проведенный в Шотландии, показал, что 25,4% пациентов, пришедших на первичный прием, уже принимали ≥ 1 сердечно-сосудистого ЛП и 5,7% из них ≥ 5 ЛП. По данным российских исследователей около трети пациентов, находящихся с диагнозом стенокардия в стационарах принимают более 5 препаратов (Магницкая О.В. с соавт., 2009).

В Великобритании единый национальный опрос показал, что 50% живущих в сообществе людей старше 65 лет используют пять или более лекарственных препаратов в неделю, а 12% используют ≥ 10 . Это

способствует повышению частоты развития НЛР (Merle L. et al., 2005; Routledge P.A., 2004; Gray C.L., Gardner C., 2009). Наиболее часто применяемые пожилыми пациентами ЛС и одновременно являющиеся причиной НЛР, по данным этого исследования: иАПФ – гипотония; диуретики – гипотония, электролитные нарушения; варфарин – кровотечения, НПВП - гастропатии (Richardson M.M., 2010; Amarapurkar D.N., 2011).

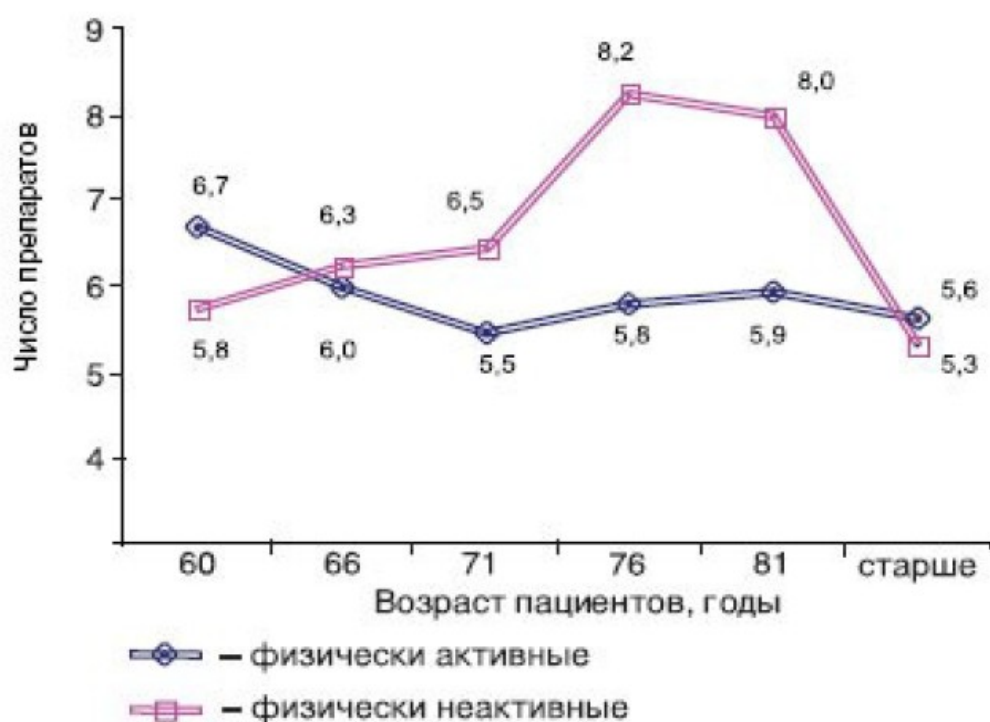


Рисунок 2. Среднее число ЛП, ежедневно принимаемых пациентами (Лазебник Л.Б. с соавт., 2014).

Таким образом, с одной стороны, у данной категории пациентов причиной НЛР является полипрагмазия, с другой - каждый препарат в отдельности может вызвать развитие НЛР (Grattagliano I. et al., 2010; Lin P., 2003; Steinman M.A. et al., 2011; Румянцева М.Ю., 2013).

Предотвращение развития НЛР у пациентов с ССЗ является сложной задачей. Эти пациенты принимают большое количество препаратов в течение

многих лет. Многие врачи при назначении фармакотерапии не учитывают ЛП, которые больной уже получает, либо не считают возможным отменять ЛП, назначенные другим врачом. Поэтому список препаратов, принимаемых пациентом, увеличивается. Самое важное понятие для всех практических врачей помнить, что НЛР у пациентов с ССЗ чрезвычайно распространены и единственный способ предотвратить их - знание о возможных НЛР, следовательно, качественный мониторинг безопасности фармакотерапии (Mendes-Nett R.S. et al., 2011; Steinman M.A. et al., 2011; American Geriatrics Society, 2012; Лазебник Л.В., 2012).

В ряде исследований показано, что безопасное применение лекарственных препаратов при лечении ССЗ является особенно сложной задачей. НЛР чаще всего регистрировались у кардиологических пациентов, получающих более трех препаратов, и у пожилых людей (Brvar M. et al., 2009).

1.4.2. Фармакологические группы сердечно-сосудистых препаратов, наиболее часто являющиеся причиной нежелательных реакций

По данным исследований, ССС являются частой причиной развития НЛР у амбулаторных пациентов. Среди ЛС, включенных в этот класс, БКК и ингибиторы АПФ являлись причинами развития НЛР типа «С», а дигоксин и диуретики - типа «А» (Mandavi et al., 2012).

В своем исследовании, проведенном в университетской клинике, R. Harpaz с соавторами показал, что нитраты, дигоксин, пропранолол, гепарин, варфарин, антигипертензивные и антиаритмические препараты вместе стали причиной развития 48,5% НЛР (R. Harpaz et al., 2012).

По данным исследования в Украине, отмечается высокая частота НЛР при применении кардиоваскулярных ЛП (таблица 2).

Таблица 2. Частота регистрации НЛР на сердечно-сосудистые ЛС (Викторов А.П., 2007 г.)

ЛС	Украина (%)	В мире (ВОЗ) (%)
Эналаприл	52,5	57,1
Каптоприл	47	42,9
Нифедипин	63,5	35,6
Пропранолол	37,5	41,2
Атенолол	62,5	58,8
Верапамил	10,4	21,8
Амлодипин	19,5	20,4

По системным нарушениям у разных групп сердечно-сосудистых препаратов доминировали различные нарушения (Викторов А.П., 2007) (таблица 3).

Таблица 3. Системные проявления НЛР некоторых кардиологических ЛС (1996 – 2006)

НЛР при применении ССС	Амлодипин (%)	Атенолол (%)	Каптоприл (%)	Дигоксин (%)	Эналаприл (%)	Лозартан (%)	Нифедипин (%)
Аллергические реакции	12,5	7,9	13,9	12,5	13,8	18,8	10,3
Ускользание эффекта		2	0,4				
Изменения кожи и ее производных	8,9	5,9	20,6		17,7	12,5	15,6
Лихорадка,			0,4				1

гипер-термический синдром							
Нарушения электролитного баланса			0,4				
Нарушение эндокринной системы			0,4				
Нарушения опорно-двигательного аппарата	1,8						
Нарушения органов дыхания		5,9	44,4		54,1	25	0,5
Нарушения ритма сердца		2					
Нарушения мочевыводящей системы		2					0,5
Нарушения ЦНС	4,5	13,7	4,5	12,5	3,6	12,5	2,4
Нарушения ЖКТ	7,1	7,8	4,9	37,5	2,7	6,3	3,4
СС расстройства	51,8	49	9,5	18,8	6,9	25	55,6
Общие сосудистые (экстракардиальные) нарушения	13,4	3,9	0,4		1,2		10,7
Фармакотоксические осложнения				18,8			
% (n = 1009)	11,1	5,1	24,1	1,6	33	1,6	20,3

В исследовании, проведенном Mjorndal с соавторами в 2012 году в клинике внутренних болезней шведского университета, ССС были наиболее частой причиной развития НЛР и составили 36,3% от всех НЛР (The Sentinel Initiative: a national strategy for monitoring medical product safety <<http://www.fda.gov/downloads/Safety/FDAsSentinelInitiative/UCM124701.pdf>>. Accessed February, 2012). Наиболее частой причиной развития НЛР были метопролол, эналаприл, дигоксин и фуросемид. В то время как в исследовании, проведенном в Дании, диуретики, бета-блокаторы и

антагонисты кальция были причиной развития 80% всех обнаруженных НЛР (Avorn, J., Schneeweiss, S., 2009). Наиболее частые проявления НЛР были со стороны центральной нервной системы и желудочно-кишечного тракта, а именно головная боль, головокружение, слабость, тошнота и рвота.

Частота развития НЛР в виде периферических отеков на препараты из группы блокаторов кальциевых каналов по разным исследованиям составляет от 5 до 70% (Pepine C.J. et al., 2003; Mandavi et al., 2012).

Распространенность кашля, индуцированного приемом ингибиторов АПФ, отмечается у 5 - 35% пациентов, получавших эти препараты (Dicpinigaitis P.V., 2006; Mandavi et al., 2012).

У 1 - 5 % пациентов с ССЗ, получающих гепарин, возникает гепарин-индуцированная тромбоцитопения, которая является НЛР на препарат и сопряжена с высоким риском венозного или артериального тромбоза (Loveschio F., 2014).

В пятилетнем исследовании, проведенном в Нидерландах, было 1033 случаев гипонатриемии при применении диуретиков (van Blijderveen J.C. et al., 2014).

Мета-анализ 10 исследований, проведенных в период с 1994 по 2001 год, 17,9% НЛР при применении ССС можно было предотвратить (Almenoff et al., 2007).

Число предотвратимых НЛР по разным исследованиям – от 1,9 до 6,7% (Observational Medical Outcomes Partnership, 2012). В то же время в исследовании, проведенном в двух клиниках внутренних болезней, 58,8 % НЛР можно было предотвратить (Stang, P.E. et al., 2010).

Таким образом, мониторинг НЛР у пациентов, использующих сердечно-сосудистые препараты, является важным вопросом, так как этот класс ЛП, как правило, используется пожилыми пациентами. Особенностью этой группы пациентов являются сопутствующие хронические заболевания

и, как правило, массивная фармакотерапия. Частота возникновения может быть уменьшена путем уменьшения количества назначаемых препаратов. Для определения скорости и характера развития НЛР, вызванных различными классами сердечно-сосудистых препаратов, необходимо проведение дальнейших исследований.

1.5. Исследования эффективности статинов при лечении сердечно-сосудистых заболеваний

Ингибиторы 3-гидрокси 3-метилглутарилкоэнзим А редуктазы (статины) – группа препаратов, доказавших свою эффективность в снижении риска сердечно-сосудистой смертности и улучшающих прогноз у лиц с заболеваниями системы кровообращения. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК)/Европейского общества кардиологов (ЕОК) (2011 г.), а также Всероссийского научного общества кардиологов (2012 г.), статины являются препаратами первого ряда при медикаментозной терапии дислипидемий у пациентов с умеренным, высоким, очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (SCORE). Терапия статинами является компонентом стандарта медицинской помощи пациентам с атеросклерозом и другими заболеваниями периферических сосудов (приказ Министерства здравоохранения РФ от 26 мая 2006 года № 401).

Первым крупным исследованием, доказавшим эффективность статинов, явилось 4S исследование (Scandinavian Simvastatin Survival Study), выполненное в 1994 году (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, 1994). С этого времени были проведены такие испытания эффективности и безопасности статинов, как LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease; LIPID Study Group, 1995), WOSCOPS (West Of Scotland COronary Prevention Study; Shepherd J. et al., 1995), CARE (Cholesterol And

Recurrent Events; Sacks F.M. et al., 1996); HPS (Heart Protection Study, Heart Protection Study Collaborative Group, 2002), ASCOT LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid-Lowering Arm; Sever P.S. et al., 2004), JUPITER, 2010, TNT (Treating to New Targets, Waters D.D., 2004), IDEAL (Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid Lowering; Pedersen T.R. et al., 2005), REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering; Nissen S.E. et al., 2005), PROVE-IT (Pravastatin or atorvastatin Evaluation and Infection Therapy Thrombolysis In Myocardial Infarction; Ridker P.M., 2005) и другие.

Таким образом, в клинической практике отмечается более широкое применение статинов, необходимость пожизненного приема препаратов пациентами, тенденции к более низким целевым значениям липидов плазмы и, следовательно, более высоким дозам статинов. В связи с чем актуальной является задача контроля безопасности терапии статинами.

1.6. Исследование безопасности статинов

Несмотря на хорошую переносимость, терапия статинами, как и любыми другими лекарственными средствами, требует контроля безопасности. Помимо статин-индуцированной миопатии, для этой группы гиполипидемических препаратов описан определенный ряд нежелательных лекарственных реакций. Частота развития НЛР при применении статинов, показанная в крупных клинических исследованиях, существенно различается от 1 до 64% (таблица 4).

Таблица 4. Крупные рандомизированные исследования статинов и частота выявления в них побочных реакций

Акроним, год	Число пациентов	Статин, доза, мг/сут	Плацебо	Профилактика	Число пациентов с НЛР, %/СИМ, %
4S, 1994	4444	Симва, 10 - 40	да	вторичная	6%/0,3%
WOSCOPS, 1995	6595	Права, 40	да	первичная	8,4%/3,6%
CARE, 1996	4159	Права, 40	да	вторичная	2,2%/0,6%
LIPID, 1998	9014	Права, 40	да	вторичная	3,7%/0,2%
MIRACL, 2001	3086	Аторва, 80	да	вторичная	<1%/0
MRC/HPS, 2002	20536	Симва, 40	да	вторичная	10,1%/0,3%
ASCOT-LLA, 2003	10305	Аторва, 10	да	первичная	Не указано/0,0002%
CARDS, 2004	2838	Аторва, 10	да	первичная	9%/4,3%
SPARCL, 2003	4731	Аторва, 80	да	вторичная	17,5%/6,0%
ASEROID, 2006	507	Розува, 40	нет	вторичная	12,2%/3,7%
CORONA, 2007	5011	Розува, 10	да	вторичная	64,7%/8,9%
GISSI-HF, 2008	4574	Розува, 10	да	вторичная	4,5%/1%
JUPITER, 2008	17802	Розува, 20	да	первичная	15,2 ^a /16,0% ^a - указано число серьезных НЛР
SEARCH, 2008	12064	Симва, 80 - 20	да	вторичная	1,6% – 80 мг симва 0,1% – 20 мг симва

1.6.1. Влияние фармакотерапии статинами на печень

Повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) является одним из наиболее изученных побочных эффектов статинов (Gillett R.C. et al., 2011). Крупные рандомизированные исследования показали, что он является дозозависимым класс-эффектом статинов; увеличения уровня γ -глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы или билирубина также не наблюдалось в группах пациентов, принимавших низкие дозы статинов (Armitage J., 2007; Gillett R.C. et al., 2011). Так, при применении высоких доз статинов частота возрастания уровней АЛТ и АСТ составляет 20 - 30 из 1000 пациентов в сравнении с 1 - 2 на 1000 пациентов, принимавших низкие дозы (Brown W.V., 2008; Gillett R.C., 2011; McKenney J.M. et al., 2006).

В 2012 г. Управление по контролю за продуктами и лекарственными препаратами (the U.S. Food and Drug Administration, FDA) изменило показания к контролю трансаминаз: контроль их теперь осуществляется в начале терапии статинами и по клиническим показаниям в дальнейшем (вместо периодического контроля в течение терапии статинами) (FDA, 2012).

1.6.2. Влияние фармакотерапии статинами на развитие сахарного диабета

Исследование JUPITER (Justification for Use of Statins in Primary Prevention: an intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) продемонстрировало высокую частоту развития сахарного диабета у пациентов, принимавших розувастатин (270 vs 216 случаев в группе плацебо, $p = 0,01$) (Ridker P.M. et al., 2008), с этого времени возник интерес к изучению взаимосвязи между терапией статинами и развитием сахарного диабета. Мета-анализ 13 крупных

плацебо-контролируемых исследований статинов (включая JUPITER) с участием 91140 пациентов выявил, что риск развития сахарного диабета у пациентов, принимающих статины на протяжении 4 лет, составляет 9% (отношение шансов (OR) 1,09; 95% ДИ 1,02 – 1,17) по сравнению с группой плацебо (Sattar N. et al., 2010). Имеются некоторые различия среди данных мета-анализов, авторы которых полагают, что развитие сахарного диабета является класс-эффектом статинов (Sampson U.K. et al., 2011; Sattar N. et al., 2010). Регрессионный мета-анализ показал, что наиболее высокий риск развития статин-ассоциированного диабета наблюдался в исследованиях с участием пациентов старческого возраста; при этом не было выявлено взаимосвязи между исходным индексом массы тела или уровнями ХС–ЛПНП и риском развития сахарного диабета у больных, принимающих статины (Sampson U.K. et al., 2011; Sattar N. et al., 2010).

Тем не менее польза терапии статинами у пациентов с сахарным диабетом неоднократно описана в литературе (Keamey P.M. et al., 2010). Таким образом, положительное влияние статинов в виде уменьшения сердечно-сосудистых рисков значительно превышает побочное их действие в виде увеличения риска развития сахарного диабета.

1.6.3. Статины и геморрагический инсульт

В крупных клинических исследованиях показано, что терапия статинами ассоциирована с достоверным снижением частоты первичных и повторных ишемических инфарктов миокарда, благодаря как гиполипидемическому, так и плеiotропным эффектам (Anderson D.C., 2012; Athyros V.G., 2010; Bersano A. et al., 2008; Rodriguez-Yanez M. et al., 2008). Однако существует и обратная зависимость между уровнем холестерина и частотой развития геморрагического инсульта (Noda H. et al., 2009; Zhao D. et

al., 2008). Ряд когортных исследований продемонстрировал увеличение на 19% относительного риска геморрагического инсульта при терапии статинами (Athyros V.G. et al., 2010). Испытание SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) показало достоверное увеличение риска развития геморрагического МИ при назначении 80 мг аторвастатина в сутки в течение 4,9 года по сравнению с плацебо (2,3% vs 1,4%; $p = 0,002$), несмотря на то, что относительный риск фатального и нефатального инфаркта миокарда был меньше на 16% в группе аторвастатина (Amarengo P., 2006).

Другой крупный мета-анализ 23 рандомизированных клинических исследований с участием 130443 пациентов подтвердил результаты, полученные Haskam D.G. в 2011г. Не было получено убедительных достоверных доказательств повышения статинами риска внутримозгового кровоизлияния (взвешенная частота события 0,40% в группе статинов и 0,36% в контрольной группе; увеличение относительного риска 10% (95% ДИ 14 – 41), NNH (Number Needed to Harm, число больных, которым необходимо провести вмешательство, чтобы получить неблагоприятный исход)) (Anderson D.C., 2012).

Таким образом, исходя из данных исследований, перед назначением высоких доз статинов необходимо стабилизировать артериальное давление, а также взвесить риски и пользу у пациентов с геморрагическим инсультом в анамнезе.

1.6.4. Статины и когнитивные нарушения

В крупных клинических испытаниях статинов не было получено данных о такой НЛР статинов, как нарушение когнитивных функций. Однако благодаря широкому применению этих гиполипидемических препаратов и

увеличению числа лиц, принимающих их, появились сообщения о когнитивных нарушениях как возможной НЛР (Peters J.T., 2008; Galatti L., 2006). С другой стороны, были проведены исследования, показавшие потенциальную пользу терапии статинами в отношении когнитивных функций (Kurata T. et al., 2011; Peters G.T., 2008), данные которых противоречивы. Обзор, включивший данные баз MEDLINE (1950 – ноябрь 2011), EMBASE (1980 - ноябрь 2011) и Cochrane Library (1960 - ноябрь 2011), выявил, что когнитивные нарушения – редкая НЛР, характерная преимущественно для липофильных статинов, а решением этой проблемы может быть замена на гидрофильный статин (Rojas-Fernandez C.H., 2012). FDA опубликовало обзор данных извещений, обсервационных исследований и рандомизированных клинических исследований для оценки влияния статинов на когнитивные функции. Анализ извещений показал, что преимущественно эта НЛР была описана у лиц старше 50 лет в виде амнезии, которая была обратимой после отмены препарата. Время приема статинов варьировало от одного дня до нескольких лет. Все случаи не были связаны с деменцией, в том числе и с болезнью Альцгеймера. Анализ извещений не выявил взаимосвязи между НЛР и определенным статином, возрастом пациентов, дозой статинов или сопутствующей терапией. Анализ данных обсервационных и рандомизированных клинических исследований не предоставил убедительных доказательств взаимосвязи когнитивных нарушений и приема статинов (FDA, 2012).

1.6.5. Влияние фармакотерапии статинами на развитие злокачественных новообразований

Статины, ингибируя ГМГ-КоА редуктазу, уменьшают образование мевалоната – предшественника холестерина. Однако мевалоновая кислота также является и промежуточным этапом образования изопrenoидов

фарнезила пирогосфата (FPP) и геранила пирогосфата (GGPP), осуществляющих пренилирование ряда белков, в частности малых ГТФаз, в том числе RAS и RHO онкогенов (Greenwood J. et al., 2006; Goldstein J.L. et al., 1990). Поэтому статины рассматриваются как препараты с возможными антинеопластическими свойствами. Два мета-анализа продемонстрировали 12- и 13-процентное снижение риска развития колоректального рака на фоне приема статинов (Samadder N.J. et al., 2010; Ditch I., 2010).

Не утихают споры о возможной ассоциации терапии статинами с развитием злокачественных новообразований (ЗНО). Недавно проведенные исследования породили новые поводы для научных дискуссий. Первым является SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis) - двойное слепое плацебо-контролируемое исследование комбинации симвастатина и эзетимиба с участием 1837 пациентов с периодом наблюдения 52,2 месяца. Авторы показали, что случаи ЗНО достоверно чаще встречаются в группе симвастатина и эзетимиба (105 против 70 пациентов в группе плацебо, $p = 0,01$) (Rossebo A.B. et al., 2008). Другое исследование – мета-анализ данных исследований SHARP (Study of Heart and Renal Protection) и IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) при изучении ЗНО у 20617 пациентов, продемонстрировало противоположные результаты: отношение рисков 0,96 (95% ДИ: 0,82 – 1,12) (Peto R. et al., 2008). Мета-анализ трех вышеупомянутых исследований приводит к неоднозначным результатам – отношение рисков 1,06 (95% ДИ 0,92 – 1,22) (Peto R. et al., 2008). Ретроспективное когортное исследование с участием 45857 пациентов не выявило достоверного увеличения относительного риска ЗНО в группе, принимавшей статины (отношение рисков 1,04 (95% ДИ 0,99 – 1,09)). Кривые Каплана-Мейера, характеризующие вероятности событий в течение 10-летнего периода, не показали различий между группами пациентов, принимавших и не принимавших статины (Marelli C. et al., 2011).

1.7. Статин-индуцированная миопатия

Несмотря на хорошую переносимость, терапия статинами, как и любыми другими лекарственными средствами, требует контроля безопасности. Для этой группы гиполипидемических препаратов характерен спектр НЛР, в том числе статин-индуцированной миопатии.

Статин-индуцированная миопатия является одной из наиболее значимых НЛР статинов. Так в 2001г. в связи с высокой частоты развития рабдомиолиза при применении церивастатина, он был отозван с рынка и запрещен к применению.

1.7.1. Определение статин-индуцированной миопатии

В настоящее время не существует единой терминологии статин-индуцированной миопатии. Согласно определению Национальной липидной ассоциации США (National Lipid Association, NLA), миопатия – мышечная боль/слабость, судороги в мышцах, сопровождающиеся повышением общей креатинкиназы (КК) 10 и более верхних границ нормы, рабдомиолиз – состояние, сопровождающееся увеличением общей КК более 10000 МЕ/л или увеличением общей КК более 10 верхних границ нормальных значений (ВГН) и повышением сывороточного креатинина или необходимостью медикаментозной гидратации (McKenney J.M. et al., 2006). FDA предлагает определять миопатию как состояние, сопровождающееся повышением общей КК 10 и более ВГН, а рабдомиолиз – повышение общей КК более 50 ВГН и признаками органной недостаточности (Sewright K.A. et al., 2007). Ни FDA, ни NLA не дают определений миалгии и миозита.

При проведении нашей работы мы использовали дефиниции Американской коллегии кардиологии, Американской ассоциации сердца,

Национального института сердца, легких, крови США (ACC/AHA/NHLBI): миопатия – общий термин, относящийся к любому заболеванию мышц; миалгия – мышечная боль или слабость без повышения общей КК; миозит – мышечные симптомы с увеличением общей КК; рабдомиолиз – мышечные симптомы с увеличением общей КК 10 и более верхних границ нормы, креатинина плазмы крови и обычно сопровождающиеся окрашиванием мочи в коричневый цвет, накоплением миоглобина в моче (Pasternak R.C. et al., 2002). Рядом авторов эти определения были дополнены. Так, при диагностике рабдомиолиза наличие дисфункции почек не является обязательным критерием, так как она не коррелирует со степенью поражения мышечной ткани (Fernandez G. et al., 2012; Linares A. et al., 2009).

1.7.2. Эпидемиология

В июне 2013 года были опубликованы результаты ретроспективного когортного исследования, включившего более 46 тысяч пациентов, принимавших и не принимавших статины. Терапия статинами была ассоциирована с увеличением на 19% риска любого типа поражения мышечной ткани ($p < 0,001$), на 13% – риска дислокаций, растяжений, вывихов ($p = 0,001$), на 9% – риска развития мышечной боли ($p = 0,02$). В целом, в группе больных, принимавших статины, по сравнению с пациентами, не принимавшими статины, чаще регистрировались случаи повреждения мышечной ткани (OR 1,19; 95% ДИ 1,08 - 1,30) (Mansi I. et al., 2013).

Следует отметить, что частота СИМ значительно ниже в крупных рандомизированных контролируемых испытаниях эффективности статинов, чем в обсервационных исследованиях: – от 0,1 до 16% в группах статинов по сравнению с плацебо (глава 1, таблица 1). Возможными причинами низких

цифр СИМ является тщательный отбор пациентов для крупных исследований. Для уменьшения риска токсичности статинов больные с почечной, печеночной недостаточностью, плохо контролируемым сахарным диабетом, мышечными болями/слабостью, а также принимающие лекарственные препараты, которые могут участвовать в лекарственном взаимодействии со статинами, обычно исключаются из исследований. Крупные испытания эффективности статинов исключают до 30% пациентов на предрандомизационном этапе (Collins R. et al., 2003; LaRosa J.C. et al., 2005). Другой важной причиной является направленность этих исследований на изучение эффективности лекарственных средств, а не их побочных эффектов, в особенности таких как мышечная боль или слабость. Так, внимание исследователей сфокусировано чаще на таких проявлениях СИМ, как рабдомиолиз, чем на миалгии (Fernandez G., 2012). Кроме этого, большинство таких исследований включает большое количество пациентов, но при этом отсутствует длительный период наблюдения, достаточный для выявления редких НЛР (Buettner C. et al., 2008).

Несмотря на строгие критерии включения, части пациентов отменяют терапию статинами на протяжении исследований. Например, в испытании TNT (Treat to New Targets) 5% участников в группах как низкодозовой, так и высокодозовой терапии аторвастатином имели симптомы миотоксичности, хотя 35% включенных в исследование пациентов были исключены на открытом подготовительном этапе (LaRosa J.C. et al., 2005). Кроме этого, практикующими врачами и пациентами часто недооцениваются такие симптомы, как нарастание слабости, быстрая утомляемость, одышка. Ни те, ни другие чаще не связывают их с возможной миотоксичностью статинов. Эта ситуация усложняется, если пациент имеет выраженную сердечную недостаточность.

Обсервационные исследования с менее строгими критериями включения демонстрируют более высокую частоту поражения мышечной

ткани в группе статинов по сравнению с плацебо – 9 – 25% (Kashani A., 2006).

PRIMO (Prediction of Muscular Risk in Observational Conditions) является на сегодняшний день одним из самых крупных обсервационных исследований, изучавших мышечные симптомы у пациентов методом случайной выборки из популяции. В исследовании участвовали 7924 пациента, получавших аторвастатин 40 - 80 мг/сут, флувастатин 80 мг/сут, правастатин 40 мг/сут и симвастатин 40 – 80 мг/сут. 10,5% пациентов сообщили о наличии у них мышечных симптомов (Bruckert E. et al., 2005). В США около 33 млн взрослых жителей принимают статины и у 25% пациентов из 7 млн, имеющих мышечные боли, появление этих болей спровоцировано приемом статинов (Spatz E.S. et al., 2009).

В настоящее время в литературе отсутствуют данные, описывающие частоту статин-ассоциированного поражения мышечной ткани у российских пациентов. В России существуют особенности фармакотерапии статинами, такие как преобладание дженерических препаратов над оригинальными в общем обороте статинов, тенденция к назначению низких доз статинов практикующими врачами, низкий комплаенс пациентов; все они могли бы оказать влияние на частоту возникновения этой побочной реакции статинов. Поэтому нам представлялось необходимым проведение активного мониторинга СИМ в условиях российской клинической практики.

1.7.3. Влияние различных статинов на мышечную ткань

Эффективность статинов носит дозозависимый характер, подчиняющийся так называемому «правилу семи»: удвоение дозы статинов приводит к 7-процентному снижению уровня ХС-ЛПНП (Roberts W.C., 1997). Однако эффективность и миотоксичность различны для каждого статина. В

крупных рандомизированных исследованиях миотоксичность также носит дозозависимый характер, однако не коррелирует с уровнем снижения ХС-ЛПНП (Brewer H.B. Jr et al., 2003).

В исследовании PRIMO наблюдалась следующая частота развития мышечных симптомов в зависимости от статина и его дозы:

- флувастатин XL 40 мг – 5,1%;
- правастатин 40 мг – 10,9%;
- аторвастатин 40 – 80 мг – 14,9%;
- симвастатин 40 – 80 мг – 18,2% (Bruckert E. et al., 2005).

Другие исследования также подтвердили, что флувастатин реже других вызывает миопатию: у 55 (1,6%) из 3339 пациентов (Thompson P.D. et al., 2003). Также предполагается, что гидрофильный розувастатин в меньшей мере будет вызывать повреждение мышечной ткани и возможно его назначение у пациентов, не переносящих другие статины (Backers J.M. et al., 2008).

В исследовании SEARCH (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine), включившем 12064 участника, явления миопатии достоверно чаще встречались в группе пациентов, принимавших 80 мг симвастатина, чем в группе пациентов, получавших 20 мг (98 против 8 соответственно; $p < 0,05$) (SEARCH Collaborative Group, 2008). Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения РФ и FDA в 2011 г. ввели ограничения по назначению 80 мг симвастатина.

1.7.4. Механизмы развития и основные факторы риска

В настоящее время не существует единой теории, раскрывающей причины и механизмы развития статин-ассоциированного поражения мышечной ткани.

Причины миотоксичности объяснялись дефицитом холестерина, изопреноидов и коэнзима Q10, промежуточным продуктом при синтезе которых является мевалоновая кислота, образование которой угнетает статины путем ингибирования гидроксиметилглутарил КоА редуктазы. Недостаток внутриклеточного холестерина приводит к нестабильности клеточной мембраны, дефицит изопреноидов – к нарушению передачи внутриклеточных «сигналов», дефицит коэнзима Q10 – к нарушению дыхательной функции митохондрий (Vladutiu G.D., 2008).

Ряд факторов, определяющих изменение фармакокинетики препаратов, может опосредованно привести к замедлению метаболизма и развитию НЛР статинов. R. Elsby с соавт. (2012 г.) определил ключевые процессы, с которыми может быть связано увеличение плазменной концентрации статинов:

- печеночный захват (посредством транспортера органических анионов 1B1 (OATP1B1)) и метаболизм при первом прохождении через печень (при помощи изофермента 3A4 цитохрома P450 (CYP3A4)) для симвастатина;
- печеночный захват (посредством OATP1B1), метаболизм при первом прохождении через печень (при помощи CYP3A4), всасывание (при помощи белка устойчивости к раку молочной железы (breast cancer resistance protein, BCRP)) для аторвастатина;
- всасывание (при помощи BCRP) и метаболизм в печени (при помощи CYP2C9) для флувастатина;

- печеночный захват (посредством OATP1B1) для питавастатина;
- печеночный захват (через OATP1B1), ренальная элиминация (через транспортер органических анионов 3 (OAT3) и всасывание (возможно посредством белка множественной лекарственной резистентности, MRP2) для правастатина;
- печеночный захват (посредством OATP1B1, OATP1B3, транспортного белка натрия/таурохолат, NTCP), ренальная элиминация (посредством OAT3) и всасывание (при помощи BCRP) для розувастатина (рисунок 3).

Обозначения на рисунке: АТФ – аденозинтрифосфат; ВА – желчные кислоты; BCRP – белок устойчивости к раку молочной железы; BSEP – транспортер солей желчных кислот; Drug – лекарственное вещество; MDR - multiple drug resistance; MRP - белок множественной лекарственной резистентности; NTCP – ко-транспортер натрия/таурохолат; ОА – органический анион; OAT, OATP – транспортеры органических анионов; OCT – транспортер органических катионов; P-GP – Р-гликопротеин.

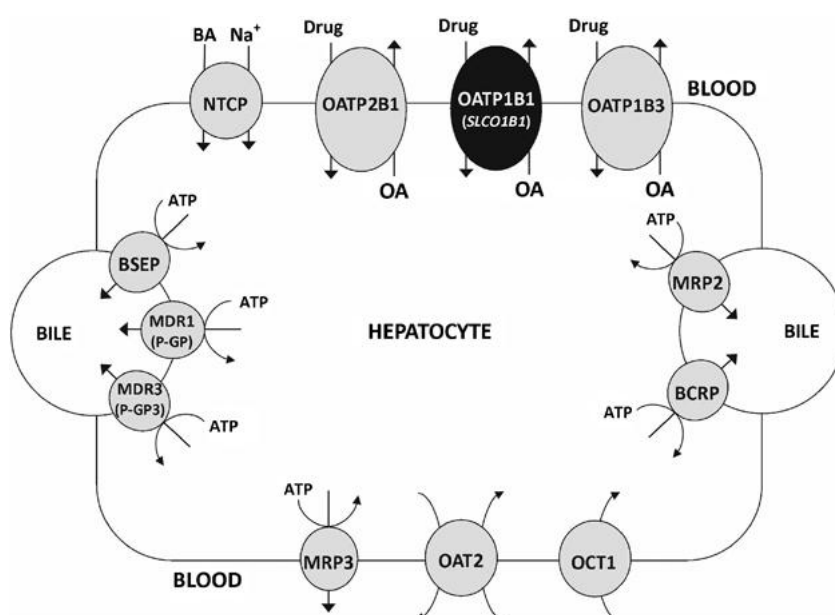


Рисунок 3. Транспортеры гепатоцитов, участвующие в захвате и выведении желчных кислот, лекарственных веществ и органических анионов (Romaine S.P.R. et al., 2010)

Ловастатин, симвастатин, аторвастатин метаболизируются изоферментом 3A4 цитохрома P450, соответственно, ингибиторы этой изоформы могут увеличить плазменную концентрацию статинов, что увеличит риск развития миопатии. К таким лекарственным препаратам относятся ингибиторы ВИЧ протеазы, циклоспорин, противогрибковые препараты, амиодарон, фибраты, макролиды, блокаторы кальциевых каналов (Neuvonen P.J. et al., 2006; Ray G.M., 2009).

Факторы риска СИМ со стороны пациента включают пожилой возраст, женский пол, низкий индекс массы тела (ИМТ), мультисистемные заболевания, гипотиреозидизм, алкоголизм, потребление грейпфрутового сока более 1 л/сут, крупные оперативные вмешательства, чрезмерную физическую нагрузку, миопатию при приеме других гиполипидемических препаратов в анамнезе, повышение общей КК в анамнезе, судороги неясной этиологии в анамнезе, миопатию, в том числе обусловленную гиполипидемическими препаратами, в семейном анамнезе. Фармакологически обусловленные факторы риска: терапия высокими дозами статинов, совместный прием фибратов, циклоспорина, противогрибковых препаратов, макролидов, ингибиторов ВИЧ протеазы, амиодарона, амлодипина, верапамила, варфарина (Pasternak R.C. et al., 2002; FDA, 2011; Fernandez G. et al., 2012).

1.7.5. Клиническая картина статин-индуцированной миопатии

Временное соотношение между началом терапии статинами и появлением мышечных симптомов остается неясным. Проспективное исследование 468 пациентов, принимавших аторвастатин в дозе 80 мг/сут или плацебо на протяжении 6 месяцев: появление мышечных болей в сочетании с увеличением общей КК, но без значимого снижения мышечной силы. Ретроспективное исследование 45 пациентов с СИМ выявило среднюю

продолжительность терапии статинами 6,3 месяца перед началом симптомов, а продолжительность мышечных болей составила 2,3 месяца после отмены терапии статинами (Hansen K.E., 2005). В исследовании PRIMO мышечные симптомы возникали в среднем через месяц после начала терапии, вплоть до 12 месяцев после начала терапии (Bruckert E. et al., 2005).

В этом же исследовании пациенты с СИМ предъявляли жалобы на локальные боли в мышцах, преимущественно нижних конечностей, однако в 25% случаев наблюдалась генерализованная миалгия. У большинства пациентов боль в мышцах носила интермиттирующий характер, у четверти участников исследования симптомы были постоянными. Мышечные симптомы проявлялись в виде тяжести в мышцах, мышечной ригидности и/или слабости, сопровождавшихся судорогами. Большинство пациентов (84%) отметило, что до начала терапии статинами они не испытывали подобных ощущений. 58% пациентов не нуждалось в симптоматической терапии миалгии (Bruckert E. et al., 2005).

Для оценки изменения функции мышечной ткани на фоне терапии статинами было проведено клиническое испытание STOMP, где 468 пациентам был назначен аторвастатин 80 мг/сут или плацебо. Прием высоких доз аторвастатина на протяжении 6 месяцев способствовал появлению миалгии в сочетании со значимым увеличением уровня общей КК (по сравнению с группой плацебо), однако при этом не было зарегистрировано значимого уменьшения мышечной силы (Parker B.A. et al., 2013).

В. Golomb с соавт. описала манифестацию СИМ преимущественно в виде мышечной слабости у пациентов, принимавших симвастатин 20 мг/сут или правастатин в дозе 40 мг/сут в проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом испытании, включившем 1016 пациентов. В письме, опубликованном в *Archives of Internal Medicine* в августе 2012 года, автор указывает, что практикующие врачи обязаны обращать внимание на подобные жалобы со стороны пациентов при

принятии решения о продолжении гиполипидемической терапии (Golomb B., 2012).

1.7.6. Диагностика статин-индуцированной миопатии

Диагностика СИМ основывается на опросе и осмотре пациентов, исследовании общей КК сыворотки крови. Исследование общей КК является основополагающим при подозрении на СИМ согласно инструкциям к применению статинов.

В соответствии с рекомендациями ЕОК/ЕОА по лечению дислипидемий (2011 г.), «повышение уровня КК является лучшим, хотя и не совсем однозначным индикатором развития миопатии, индуцированной статинами». ВНОК/НОА/РосОКР (2012 г.) рекомендуют перед назначением статинов исследовать общий уровень КК и у лиц в группе риска проводить мониторинг КК каждые 3 месяца. Исследование общей КК входит в стандарт медицинской помощи больным с атеросклерозом (приказ от 26 мая 2006 года N 401 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с атеросклерозом, другими болезнями периферических сосудов, эмболиями и тромбозами артерий, другими поражениями артерий и артериол, поражением артерий, артериол и капилляров при болезнях, не классифицированных в других рубриках»).

В качестве дополнительных методов диагностики предложены: исследование тиреотропного гормона, уровня 25-гидроксивитамина D (Fernandez G. et al., 2012). При подозрении аутоиммунного характера миопатии оценивают наличие анти-Ro/SSA, анти-La/SSB антител, скорость оседания эритроцитов; метаболического характера миопатии – определяют уровень карнитина, лактата, кортизола сыворотки крови.

В качестве инструментальной диагностики СИМ возможно применение электромиографии. Данный метод позволяет провести дифференциальную диагностику между миелопатиями, заболеваниями периферических нервов и болезнями мышц, однако он неприменим в клинических исследованиях с участием большого числа пациентов, так как эталоном сравнения должна быть одна мышца, однако, как уже говорилось ранее, СИМ характеризуется поражением различных групп мышц.

Пациентам с подозрением СИМ не рекомендуется рутинное проведение биопсии мышц (Phillips P.S. et al., 2002). Результаты исследования материала, который был получен при биопсии мышц, выполненной у небольшой группы из трех специально отобранных больных с мышечной слабостью и миалгией, свидетельствовали о накоплении в мышцах липидов, а также об изменениях ткани и митохондрий, сходных с митохондриальной миопатией (Phillips P.S. et al., 2002). В 2009 году были опубликованы результаты исследования с участием 44 пациентов с диагностированной СИМ, у которых была проведена биопсия *m.vastus lateralis*. У пациентов, принимавших статины, на момент исследования были обнаружены повреждения 3,4 – 43% мышечных волокон; у пациентов, у которых терапия статинами на момент исследования была отменена, – 2,8 – 100% мышечных волокон. При электронной микроскопии не было выявлено повреждений сарколеммы. Изредка определялись «призрачные волокна», представлявшие собой пустые трубки сарколеммы дегенерированных миоцитов. Кроме этого, были обнаружены обширные поля внутриклеточной вакуолизации у пациентов, принимавших статины, которые отсутствовали у не принимавших статины. Интересно, что данное исследование продемонстрировало отсутствие взаимосвязи между повреждением мышечной ткани и высокими значениями общей КК: из 25 таких пациентов только у одного отмечено повышение КК выше 10 ВГН (Mohaupt M.G. et al., 2009). Однако имеющейся информации недостаточно для того, чтобы

рекомендовать выполнение биопсии мышц для выявления повреждения мышц у больных с предполагаемой статиновой миопатией. В этих случаях рекомендуется придерживаться клинического подхода к лечению и обследованию больных с миопатией. Такой подход включает прекращение приема статинов, наблюдение за симптомами и снижением уровня КК до исходного, а также предполагает возможность повторного применения статинов для того, чтобы определить, возобновятся ли признаки миопатии. Если после отмены статинов сохраняются стойкие признаки миопатии, может оказаться полезным выполнение биопсии мышц. Решение о выполнении биопсии в таких случаях принимается в зависимости от клинической ситуации по результатам магнитно-резонансной томографии.

1.7.7. Альтернативные препараты при развитии миопатии

В случае отмены статинов при развитии СИМ возможно назначение эзетимиба (FDA, 2012), фибратов (хотя эти препараты чаще, чем статины, вызывают поражение мышечной ткани и добавление к статинам фибратов увеличивает риск миопатии (FDA, 2011), секвестрантов желчных кислот (Nackam, D.G., 2011), экстракта красного восточного риса (Kashani A., 2006), мипомерсена (Kurata T., 2011).

1.8. Фармакогенетическое тестирование и безопасность ЛП

Фармакогенетическое тестирование широко используется в диагностике и прогнозировании нежелательных лекарственных реакций. Фармакогенетика изучает зависимость фармакологического ответа от генетических детерминант с целью повышения эффективности и безопасности фармакотерапии.

Фармакогенетика как наука развивалась на протяжении последних десяти лет, однако ожидается ее более бурное развитие в следующую декаду. Несколько исследований подтвердили, что медицинским работникам, прежде всего врачам и провизорам, необходимо дополнительное, более глубокое изучение этой дисциплины; также важным остается снабжение медицинских учреждений необходимым оборудованием для лучшего использования новейших знаний в лечении конкретных пациентов (Daly A.K., 2014).

Появление персонализированной медицины пришлось на эпоху медицины, основанной на доказательствах. В настоящее время чрезвычайно важной является задача внедрения в клиническую практику этих двух подходов. Несмотря на очевидные достоинства, они имеют ряд различий, которые могут быть устранены для лучшего применения этих подходов в клинической практике. Уровень доказанности А в клинических рекомендациях основан на данных многоцентровых рандомизированных клинических испытаний. Они проводятся с учетом критериев включения и исключения, подобранных таким образом, чтобы исследуемая выборка пациентов была репрезентативной и позволила бы достичь конечные точки для демонстрации статически и клинически значимых различий в исходах. В то же время существуют так называемые пост-хок тесты, используемые для идентификации популяционных факторов, ассоциированных с большей пользой от вмешательства, отсутствием эффекта или с вредом для пациента. К сожалению, результаты этих тестов редко учитываются при создании клинических рекомендаций. Каждый пациент имеет свои индивидуальные особенности, которые могут повлиять на исход в исследовании, что и подтверждается пост-хок тестами. Кроме этого, для клинических рекомендаций определяющими все же являются критерии включения. Применимость клинических рекомендаций на практике может быть сомнительна или оспорена в конкретной клинической ситуации, если пациент имеет отличия от той популяции, на которой проводили клиническое

испытание. Таким образом, применимость клинических рекомендаций на практике ограничена именно критериями исключения, определяющими набор субъектов исследований (Goldberger J.J., Buxton A.E., 2013). Фармакогенетика является частным случаем учета индивидуальных особенностей пациента при подборе фармакотерапии.

Несмотря на ожидаемую пользу, фармакогенетическое тестирование не нашло широкого применения в кардиологической практике ввиду экономических причин, недостатка доказательной базы, трудностей, возникающих при внедрении его в клиническую практику. Несмотря на это, существует ряд требований по коррекции доз варфарина в зависимости от носительства аллелей генов VKORC1, CYP2C9, CYP4F2. Полиморфизм гена CYP2C19 ассоциирован с изменением антитромбоцитарной активности клопидогреля. Кроме того, повышен риск развития статин-индуцированной миопатии у носителей аллельного варианта SLCO1B1*5. Полиморфизм генов ADRB1 и ADRA2C связан с различиями фармакологического ответа при приеме буциндолола (Turner R.M. and Pirmohamed M., 2014).

В клиническую практику в настоящее время внедрено использование фармакогенетического тестирования варфарина для прогнозирования НЛР и оптимизации его дозирования.

Полиморфизм генов, кодирующих витамин К эпоксид редуктазу (VKORC1, rs9934438 и rs9923231) (Borgiani P. et al., 2007), и изоформ цитохрома P450 CYP 2C9 и CYP4F2 (Lindh J.D. et al., 2009) объясняет до 50% случаев значимых вариаций доз варфарина между разными пациентами. Недавно выполненное исследование (Anderson J.L. et al., 2012) продемонстрировало, что применение алгоритмов с учетом полиморфизма генов CYP2C9 и VKORC1 с целью подбора дозы варфарина обеспечивает более высокий уровень безопасности фармакотерапии, чем без учета фармакогенетических аспектов (бесконтрольное изменение МНО: 31 vs 42% в течение первого месяца; 30 vs 42% на третьем месяце терапии; время, когда

МНО находилось в пределах нормальных значений: 69 vs 58% и 71 vs 59% соответственно, $p < 0,001$).

J.A. Roth с соавт. в 2014 году опубликовал результаты исследования «случай-контроль», где оценивали ассоциацию носительства вариантов CYP2C9*2/*3, VKORC1(1173) и CYP4F2*3 и частоты кровотечений среди пациентов, принимавших варфарин. Среди 265 пациентов с кровотечениями и 305 пациентов из группы контроля с продолжительностью приема варфарина 3,4 и 3,7 года носительство аллельного варианта CYP4F2*3 было ассоциировано с меньшим риском кровотечений (отношение шансов 0,62; 95% доверительный интервал 0,43 – 0,91). Носительство вариантов CYP2C9*2/*3 и VKORC1 (1173) в целом не было ассоциировано с этой нежелательной лекарственной реакцией, однако имело место статистически незначимое повышение риска кровотечений у пациентов с продолжительностью приема варфарина менее 6 месяцев (отношение шансов 1,3; 95% ДИ 0,6 – 2,83; отношение шансов 1,23; 95% ДИ 0,57 – 2,64). В целом самое крупное на настоящий момент исследование фармакогенетики варфарина продемонстрировало 38-процентное снижение риска кровотечений у пациентов-носителей аллельного варианта CYP4F2*3.

Тем не менее фармакогенетическое тестирование используется в диагностике и прогнозировании нежелательных лекарственных реакций некоторых сердечно-сосудистых ЛП. Так, широкое применение оно получило в кардиологической практике для подбора стартовых доз непрямых антикоагулянтов и антиагрегантов (Turner R.M., Pirmohamed M., 2014); возможным является применение при оценке эффективности и безопасности β -адреноблокаторов (Blake C.M., 2013), антиаритмиков (Behr E.R., Roden D., 2013), ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II (Brugts J.J., Simoons M.L., 2012).

1.9. Фармакогенетические аспекты статин-индуцированной миопатии: полиморфизм гена SLCO1B1

Исследование SEARCH (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine) определило взаимосвязь между полиморфизмом гена SLCO1B1, кодирующего транспортер органических анионов 1B1, и частотой развития статин-ассоциированного поражения мышечной ткани (SEARCH Collaborative Group, 2008).

Транспортер органических анионов 1B1 (OATP 1B1, OATP-C) – мембранный белок гепатоцитов, состоящий из 691 аминокислоты и участвующий в захвате ряда веществ из крови портальной системы.

Различные химические соединения могут влиять на активность OATP 1B1, как повышая ее (индукция), так и снижая (ингибирование). Свойства индукторов и ингибиторов OATP 1B1 могут проявлять целый ряд ЛП. Субстраты и ингибиторы OATP 1B1 представлены в таблицах 5 и 6.

Таблица 5. Субстраты ОАТР 1В1

Субстрат	K _m (μM)	Ссылка
Аторвастатин	12,4	Kameyama et al., 2005
Церивастатин	–	Shitara et al., 2003
Флувастатин	1,4 – 3,5	Kopplow et al., 2005; Noe et al., 2007
Питаваастатин	3,0 – 6,7	Hirano et al., 2004; Deng et al., 2008
Правастатин	13,7 – 35	Hsiang et al., 1999; Nakai et al., 2001
Розувастатин	4,0 – 7,3	Simonson et al., 2004; Ho et al., 2006
Симвастатин	-	Kameyama et al., 2005; Neuvonen P.J. et al., 2006
Атрасентан	–	Katz et al., 2006
Бензилпенициллин	–	Tamai et al., 2000
Босентан	44	Treiber et al., 2007
Каспофунгин	–	Sandhu et al., 2005
Эналаприл	262	Liu et al., 2006
Эзетимиб	–	Oswald et al., 2008
Фексофенадин	–	Matsushima et al., 2008
Метотрексат	–	Abe et al., 2001
Олмесартан	12,8 – 42,6	Nakagomi-Hagihara et al., 2006; Yamada et al., 2007
Рифампицин	1,5 – 13	Vavricka et al., 2002; Tirona et al., 2003
SN-38	–	Nozawa et al., 2005
Темокаприл	–	Maeda et al., 2006
Троглитазона сульфат	–	Nozawa et al., 2004
Валсартан	1,39	Maeda et al., 2006; Yamashiro et al., 2006

Таблица 6. Ингибиторы ОАТР 1В1

Ингибитор	IC ₅₀ (μM)	Ссылка
Аторвастатин	0,87	Chen et al., 2005
Ловастатин	6,1	Gui et al., 2008
Правастатин	–	Hsiang et al., 1999
Симвастатин	–	Hsiang et al., 1999
Гемфиброзил	4,0 – 72	Noe et al., 2007
Карбамазепин	188	Gui et al., 2008
Дигоксин	31,7	Hirano et al., 2006
Каспофунгин	–	Sandhu et al., 2005
Кларитромицин	8,26 - 96	Hirano et al., 2006; Seithel et al., 2007
Эритромицин	11,4 – 217	Hirano et al., 2006; Seithel et al., 2007
Рокситромицин	153	Seithel et al., 2007
Телитромицин	121	Seithel et al., 2007
Клотримазол	9,0	Gui et al., 2008
Кетоконазол	19.2	Hirano et al., 2006
Циклоспорин	0,2 – 2,2	Treiber et al., 2007 Hirano et al., 2006
Рифампицин	0,477 – 17	Treiber et al., 2007; Hirano et al., 2006; Gui et al., 2008
Глибенкламид	0,746	Hirano et al., 2006
Пиоглитазон	–	Nozawa et al., 2004
Розиглитазон	6,0	Nozawa et al., 2004; Bachmakov et al., 2008
Троглитазон	1,2	Gui et al., 2008
Репаглинид	2,2	Bachmakov et al., 2008
Иринотекан	–	Nozawa et al., 2005
Метирапон	–	Gui et al., 2008
Мифепристон	3,3	Gui et al., 2008
Нелфинавир	0,93	Tirona et al., 2003
Паклитаксел	0,03	Gui et al., 2008
Ритонавир	0,71 – 0,781	Tirona et al., 2003; Hirano et al., 2006
Саквинавир	1,2 – 1,56	Tirona et al., 2003; Hirano et al., 2006
Силденафил	1.5	Treiber et al., 2007
SN-38	–	Nozawa et al., 2005
Такролимус	0,611	Hirano et al., 2006
Телмисартан	0,436	Hirano et al., 2006
Валсартан	8,96	Hirano et al., 2006

ОАТР 1В1 кодируется геном SLCO1B1, полиморфизм которого оказывает влияние на активность транспортера. Существует несколько

аллельных вариантов SLCO1B1, однако в диагностике СИМ имеет значение лишь SLCO1B1*5 (c.521T > C, rs4149056; p.Val174Ala) (SEARCH Collaborative Group, 2008). Носительство аллельного варианта SLCO1B1*5 приводит к уменьшению активности OATP 1B1, что выражается в увеличении плазменной концентрации субстратов транспортера, изменяя таким образом фармакокинетику статинов (таблица 7), репаглинида, фексафенадина и других препаратов.

Таблица 7. Увеличение плазменной концентрации статинов у носителей CC-варианта SLCO1B1 по сравнению с носителями TT-варианта SLCO1B1 (Elsby R. et al., 2012)

Статин	n для генотипов TT/CC	Изменение AUC	Изменение AUC (%)
Симвастатин	16/4	увеличение в 3,21 раза	+221%
Питавастатин	11/3	увеличение в 3,08 раза	+208%
Аторвастатин	16/4	увеличение в 2,45 раза	+145%
Правастатин	16/4	увеличение в 1,91 раза	+91%
Розувастатин	16/4	увеличение в 1,62 раза	+62%
Флувастатин	16/4	увеличение в 1,19 раз	+19%

*AUC – площадь под кривой

Аллельный вариант SLCO1B1*5 не влияет на фармакокинетику лишь одного статина – флувастатина (Elsby R. Et al., 2012; Kalliokoski A. et al., 2009).

Частота генотипов SLCO1B1 в российской популяции неизвестна, в других европейских этнических группах – 8 – 20% (Сычев Д.А., 2011).

В некоторых исследованиях не было выявлено взаимосвязи между носительством патологического аллеля С и величиной общей КК сыворотки крови (Сычев Д.А. и др., 2012), хотя эти результаты необходимо подтвердить при проведении более крупных исследований. В исследовании SEARCH не было обнаружено взаимосвязи между носительством различных аллелей гена SLCO1B1 и уровнем снижения ХС-ЛПНП (SEARCH Collaborative Group, 2008).

У пациентов - носителей (как гетерозиготных, так и гомозиготных) аллельного варианта SLCO1B1*5 миопатия при применении статинов в высоких дозах встречается в 60% случаев (SEARCH Collaborative Group, 2008). При выявлении гетерозиготного (генотип с.521TC) или гомозиготного (генотип с.521CC) носительства аллельного варианта SLCO1B1*5 (с.521T > С) максимальная доза статинов должна быть ниже по сравнению с носителями генотипа с.521TT («дикий» тип) (Niemi M., 2009) (таблица 8).

Таблица 8. Рекомендованные максимальные суточные дозы статинов в зависимости от генотипа SLCO1B1

	<i>с.521TT</i>	<i>с.521TC</i>	<i>с.521CC</i>	<i>Обычные дозы</i>
Симвастатин	80 мг	40 мг	20 мг	5 – 80 мг/сут
Питавастатин	4 мг	2 мг	1 мг	1 – 4 мг/сут
Аторвастатин	80 мг	40 мг	20 мг	10 – 80 мг/сут
Правастатин	80 мг	40 мг	40 мг	10 – 80 мг/сут
Розувастатин	40 мг	20 мг	20 мг	5 – 40 мг/сут
Флувастатин	80 мг	80 мг	80 мг	20 – 80 мг/сут

Таким образом, статины – препараты, достоверно снижающие СС риски и увеличивающие продолжительность жизни пациентов с ССЗ, однако при их назначении необходим тщательный мониторинг НЛР, в том числе статин-ассоциированного поражения мышечной ткани. Ввиду особенностей российского фармацевтического рынка статинов, тенденций к низкодозовой гиполипидемической терапии и низкого комплаенса пациентов, иной частоты аллелей *SLCO1B1* нами было проведено исследование для определения частоты НЛР статинов и значимости предикторов СИМ в реальной клинической практике.

Это одно из перспективных направлений использования принципов персонализированной медицины в практическом здравоохранении для снижения частоты НЛР и повышения безопасности фармакотерапии статинами (R.M. Turner, 2014).

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

2.1.1. Условия проведения 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.

2.2. Этапы и методы исследования

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

Первый этап — одномоментное аналитическое фармакоэпидемиологическое исследование методом активного мониторинга НПР с помощью ретроспективного анализа медицинских карт.

Второй этап – проспективное аналитическое исследование методом социологического анализа.

Третий этап – проспективное фармакоэпидемиологическое исследование методом спонтанных сообщений об НПР.

Четвертый этап – аналитическое фармакоэпидемиологическое исследование НЛР статинов методами ретроспективного анализа данных ТФОМС, медицинских карт и активного проспективного мониторинга в стационаре.

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 НПР с помощью ретроспективного анализа первичной медицинской документации пациентов кардиологических отделений. Был выполнен анализ 522 источников первичной документации пациентов с ССЗ со средним возрастом 60 ± 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 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 НПР, непосредственно наблюдающими данную побочную реакцию (приложение 1).

Распределение сердечно-сосудистых ЛС, вызвавших НПР, в фармакотерапевтические группы проводилось в соответствии с анатомо-терапевтически-химической (АТХ) классификацией лекарственных препаратов для медицинского применения (Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index with Defined Daily Dose. Geneva: WHO; 2003. WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology).

Код С: Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы

C01 Препараты для лечения заболеваний сердца

C02 Гипотензивные препараты

C03 Диуретики

C04 Периферические вазодилататоры

C05 Ангиопротекторы

C07 Бета-адреноблокаторы

C08 Блокаторы «медленных» кальциевых каналов

C09 Препараты, влияющие на систему ренин-ангиотензин

C10 Гиполипидемические препараты

Во второй части для определения зависимости частоты возникновения НПР от объема потребления ЛП изучался уровень потребления назначаемых СС препаратов. Была использована методология ВОЗ АТХ/DDD, рекомендованная Европейской группой по исследованию потребления лекарств (EURO DURG). Она включает в себя классификационную систему АТХ (Anatomic Therapeutic Chemical Classification) и специально разработанную единицу измерения DDD (Defined Daily Dose). 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.

В исследование не включали истории болезни пациентов, госпитализированных до или после проведения оперативного вмешательства на сердце.

На каждую историю болезни заполняли 1 индивидуальную регистрационную карту (ИРК), в которой регистрировали:

1. Демографические характеристики: пол, возраст.
2. Продолжительность госпитализации (койко-день).
3. Диагнозы и их осложнения.
4. Сопутствующие диагнозы (сахарный диабет, остеохондроз).
5. Все назначения лекарственных средств: название, доза, кратность приёма, продолжительность приёма (количество дней).
6. Наличие НПР в анамнезе.
7. Возникновение и регистрация НПР в данную госпитализацию.

Изучаемые показатели:

1. Частота назначения препаратов разных групп для лечения ССС во время госпитализации (% от общего числа пациентов).
2. Структура назначений препаратов во время госпитализации (% от общего числа всех назначений).
3. Частота возникновения и регистрации НПР препаратов для лечения ССС.
4. Структура НПР препаратов для лечения ССС.
5. Показатели потребления:
 - объём потребления препаратов (число DDD);

- показатель потребления DDD/100 койко-дней;

Показатели потребления оценивали по международным непатентованным наименованиям (МНН) тех лекарственных средств, которые имели 7-значный АТС-код (5-й уровень классификации) и показатель DDD, определённый ВОЗ (ATC/DDD Index; URL: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/).

Общую дозу препарата за весь период госпитализации (TD) рассчитывали по формуле:

$$TD = \text{Суточная доза} \times \text{число дней приёма препарата}$$

Объём потребления (NDDD) определяли по формуле:

$$NDDD = \frac{\sum TD \text{ препарата}}{DDD \text{ препарата}}$$

Показатель DDD/100к/дн (процент госпитализированных пациентов, которые ежедневно за время стационарного лечения получали 1 DDD препарата) определяли по формуле:

$$DDD/100 \text{ койко-дней} = \frac{NDDD \text{ препарата} \times 100}{\sum \text{койко-дней всех пациентов}}$$

При подсчёте койко-дней первый и последний день госпитализации считали за 1 койко-день.

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.

2.2.1. Методика проведения семинара по теме «Организация мониторинга безопасности лекарственных средств»

Цель семинара: изучить основные теоретические понятия и терминологию мониторинга безопасности лекарственных средств, представить основные документы, регулирующие взаимодействие всех субъектов обращения лекарственных средств при выявлении НЛР, научиться выявлять и регистрировать НЛР, освоить практические навыки по заполнению карты-извещения о предполагаемой НЛР или неэффективности ЛС.

План проведения семинара:

1. Диагностика исходного уровня знаний с одновременным целеполаганием:

- 1.1. Каждый врач заполняет анкету.

2. Информационный блок:

2.1. В первой части информационного блока давались определения и основные понятия по теме семинара (НПР, НЛР, серьезные НПР, несерьезные НПР, предвиденные, непредвиденные реакции).

2.2. Во второй части информационного блока был представлен алгоритм взаимодействия субъектов обращения ЛС при выявлении НПР, основанный на основных законодательных документах РФ и Волгоградской области:

- Федеральный закон № 192-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 27.07.2010.
- Приказ Минздравсоцразвития России № 757н от 26 августа 2010 г. «Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении ЛП для медицинского применения».
- Совместный приказ Комитета по здравоохранению Администрации Волгоградской области и ВолгГМУ № 91/68К «О создании РЦМБЛС Волгоградской области» от 22.01.2010.
- Письмо Территориального органа Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития по Волгоградской области № 03-3602 от 21.12.2010.
- Инструкция по применению лекарственных препаратов.

Особое внимание обращалось на обязанности врача по выявлению и регистрации НПР.

3. Практический блок:

Подробный разбор разделов карты-извещения о предполагаемой НПР или неэффективности ЛС и ее заполнение.

Оценка эффективности образовательного семинара по теме «Организация мониторинга безопасности лекарственных средств»:

1. Повторное анкетирование врачей, участвующих в семинаре, которое проводилось через 6 месяцев после семинара.
2. Количество и качество карт-извещений об НПР, заполняемых врачами до и после проведения семинара.

На третьем этапе выполнялось проспективное фармакоэпидемиологическое исследование методом спонтанных сообщений об НПР. Для исследования использованы все карты-извещения о подозреваемой НПР 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 (главных врачей и заместителей главных врачей ЛПУ), 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.

Сообщения о возникновении нежелательной лекарственной реакции подавали врачи и представители фармацевтических компаний из учреждений как Волгограда, так и области. Использовался бланк карты-извещения, рекомендованный Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, в соответствии с основными регламентирующими документами лекарственной безопасности в РФ: Федеральным законом № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и

приказом Минздравсоцразвития РФ № 757н «Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций.»

Было собрано и проанализировано 877 карт-извещений о подозреваемой НПР или неэффективности лекарственного средства.

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 НПР (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.

2.2.2. Метод определения причинно-следственной связи «лекарственное средство — неблагоприятная побочная реакция»

В основе методов определения степени достоверности взаимосвязи «НПР-ЛС» лежали следующие подходы:

- *определение временной связи «НПР–ЛС», включая реакции на отмену и повторное назначение препарата;*
- *объяснение появления НПР с фармакологической точки зрения (концентрация в крови; предшествующие сведения о препарате и другое);*
- *выявление характерных клинических и диагностических критериев.*

Для оценки достоверности причинно-следственной связи были использованы классификация и критерии, рекомендованные ВОЗ. Согласно этой классификации, существует 6 степеней достоверности причинно-следственной связи «НПР–ЛС» (таблица 1).

Таблица 1. Классификация степеней достоверности причинно-следственной связи «НПР–ЛС»

<i>Определенная</i>	Клинические проявления НПР, нарушения лабораторных показателей возникают в период приема препарата, не могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов. Проявления НПР регрессируют после отмены лекарства и возникают вновь при
---------------------	--

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

Оценка причинно-следственной связи «НПР–ЛС» проведена с помощью алгоритма Naranjo, рекомендованного ВОЗ и Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения (приложение 2). В работе была использована онлайн-версия алгоритма, представленная на сайте Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (<http://www.roszdravnadzor.ru/tests/1>).

Степень достоверности причинно-следственной связи «ЛС-НПР» оценивалась по алгоритму Наранжо, в соответствии с которым при сумме баллов ≥ 9 связь развития НПР с приемом препарата расценивалась как «достоверная», от 5 до 8 баллов – «вероятная», 1- 4 балла – «возможная», ≤ 0 – «сомнительная».

2.2.3. Методика распределения лекарственных средств, вызвавших неблагоприятные побочные реакции, в фармакотерапевтические группы

Распределение ЛС, вызвавших НПР, в фармакотерапевтические группы проводилось в соответствии с АТХ классификацией лекарственных препаратов для медицинского применения.

Код А: Препараты, влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ

Код В: Препараты, влияющие на кроветворение и кровь

Код С: Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы

Код D: Препараты для лечения заболеваний кожи

Код G: Препараты для лечения заболеваний урогенитальных органов и половые гормоны

Код H: Гормональные препараты для системного использования (исключая половые гормоны)

Код J: Противомикробные препараты для системного использования

Код L: Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы

Код M: Препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы

Код N: Препараты для лечения заболеваний нервной системы

Код P: Противопаразитарные препараты, инсектициды и репелленты

Код R: Препараты для лечения заболеваний респираторной системы

Код S: Препараты для лечения заболеваний органов чувств

Код V: Прочие лекарственные препараты

2.2.4. Распределение неблагоприятных побочных реакций в зависимости от механизма развития

Для определения типа НПР использовали классификацию, предложенную Rawlins M.D. с соавт. (1977, 1998), Edwards I.R., Aronson J.K. (2000).

Тип А – предсказуемые, дозозависимые реакции, связанные с фармакологическими свойствами ЛС. Токсичность, особенно при использовании высоких доз, вторичные, фармакодинамические НПР, связанные с механизмом действия препарата, и токсичность, связанная с лекарственным взаимодействием. Клиническое проявление НПР зависит от основного заболевания. Усиление терапевтического ответа возможно при

нарушении функции печени и почек и наличии сопутствующей патологии, способной генетически детерминировать особенности лекарственного метаболизма и обменные процессы пациента.

Тип В – непредсказуемые, дозозависимые, не связанные с фармакологическим действием ЛС. В основе патогенеза таких НПР лежит индивидуальная чувствительность человека – лекарственная непереносимость, идиосинкразия, аллергические и псевдоаллергические реакции.

Тип С – НПР, возникающие при длительном приеме ЛС. Возможно развитие толерантности, лекарственной зависимости, кумулятивные эффекты, эффекты подавления выработки гормонов.

Тип D – отсроченные: канцерогенные, мутагенные, эмбриотоксические и тератогенные реакции. Диагностика затруднена ввиду длительного временного промежутка, отделяющего прием ЛС и развитие геномных мутаций.

Тип E – НПР, связанные с окончанием/отменой терапии. К таким реакциям относятся синдром отмены, синдром рикошета.

Тип F – непрогнозируемая неэффективность лечения.

2.2.5. Серьезные и несерьезные неблагоприятные побочные реакции

Серьезная НПР - нежелательная реакция организма, связанная с применением ЛП, приведшая:

- к смерти,
- к врожденным аномалиям или порокам развития,
- представляющая собой угрозу жизни,

- требующая госпитализации,
- приведшая к стойкой утрате трудоспособности и (или) инвалидности.

Другие нежелательные реакции организма, связанные с применением ЛП, относятся к несерьезным.

Неожиданная (непредвиденная) нежелательная реакция - ННР, сущность или тяжесть которой не согласуется с известной информацией об ЛП (инструкцией по применению ЛС).

На четвертом этапе комплексное фармакоэпидемиологическое исследование ННР 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 Naranjo, 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.

У всех пациентов тщательно собран анамнез. Пациенты предоставляли медицинскую документацию (амбулаторную карту/выписку после предыдущей госпитализации), подтверждающую врачебное назначение статинов, четко без затруднений называли торговое/международное непатентованное название статина, а также предъявляли сам препарат в домашней аптечке. При сборе анамнеза уделялось внимание длительности и дозе принимаемого статина, времени возникновения и длительности мышечных симптомов.

2. Демографические характеристики: пол, возраст, ИМТ.

3. Показатели потребления статинов: объём потребления (число DDD); показатель потребления DDD/100 койко-дней.

4. Симптомы повреждения мышечной ткани.

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).

5. Данные общеклинического обследования.

У всех пациентов были проанализированы следующие показатели: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с исследованием уровней билирубина, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина и оценкой клиренса креатинина, электролитный анализ крови. Отдельное внимание уделено липидному спектру крови, определены типы дислипидемий по классификации ВОЗ.

6. Общая активность креатинкиназы сыворотки крови.

7. Генотипирование по аллельному варианту SLCO1B1*5 (Val174Ala, c.521T > C).

8. Сопутствующая терапия.

Исследована сопутствующая терапия для оценки возможных межлекарственных взаимодействий на уровне цитохрома P450 3A4 (CYP3A4), транспортера органических анионов 1B1 (OATP 1B1) и поиска возможных причин повышения плазменной концентрации статинов.

9. Оценка причинно-следственной связи «НПР–ЛС» по классификации ВОЗ и алгоритму Naranjo.

Полученные результаты послужили материалом для построения базы данных и были подвергнуты статистическому анализу.

2.2.6. Исследование фактического потребления статинов на основе установленной суточной дозы

Для оценки фактического потребления статинов также была использована ATC/DDD методология. Каждому препарату, имеющему ATC-код, центр ВОЗ по методологии лекарственной статистики

(<http://www.whocc.no/atcddd>) присваивает «установленную суточную дозу» (Defined Daily Dose, DDD). Для статинов АТС-коды и DDD представлены в таблице 2.

Таблица 2. АТС-коды и установленные суточные дозы статинов (Центр ВОЗ по методологии лекарственной статистики)

АТС-код	МНН	DDD
C10AA01	симвастатин	30 мг
C10AA02	ловастатин	45 мг
C10AA03	правастатин	30 мг
C10AA04	флувастатин	60 мг
C10AA05	аторвастатин	20 мг
C10AA06	цериастатин	0,2 мг
C10AA07	розувастатин	10 мг
C10AA08	питаваастатин	2 мг

2.2.7. Оценка мышечных симптомов

Оценка мышечных симптомов проводилась с помощью «Короткого опросника оценки боли» (Brief Pain Inventory, BPI), «Короткого опросника оценки слабости» (Brief Fatigue Inventory, BFI). Разрешение на их применение в нашей работе, а также англоязычные версии были любезно предоставлены правообладателем Charles S. Cleeland, Ph.D., профессором Онкологического центра Андерсона Техасского университета, США (M.D. Anderson Cancer Center, University of Texas, the U.S.) после предварительного ознакомления с целями нашего исследования. Валидизированные русскоязычные версии (приложения 3, 4) были предоставлены

Межнациональным центром по изучению качества жизни, Санкт-Петербург, Россия. Опросники BPI и BFI представляют собой валидные, клинически эффективные инструменты оценки боли/слабости. Они включают вопросы относительно интенсивности боли/слабости (текущая, средняя и худшая с использованием шкалы оценки от 0 до 10), а также позиции, которые оценивают общее нарушение состояния в результате боли/слабости. В опросник BPI также входит диаграмма для учета локализации боли.

В основе оценки мышечной силы лежит шестибалльная шкала. В нашей работе использована ее модификация – Шкала Комитета медицинских исследований (Medical Research Council Scale) (таблица 3).

Таблица 3. Шкала Комитета медицинских исследований (R.Van der Ploeg et al., 1984)

0 баллов	нет движений
1 балл	пальпируется сокращение мышечных волокон, но визуальное движений нет
2 балла	движения при исключении воздействия силы тяжести
3 балла	движения при действии силы тяжести
4 балла	движения при внешнем противодействии, но слабее, чем на здоровой стороне
5 баллов	нормальная мышечная сила

2.2.8. Определение общей активности креатинкиназы

Общая активность креатинкиназы была определена кинетическим методом в сыворотке крови. Исследование было проведено на базе

отделения клинической лабораторной диагностики НУЗ ОКБ на ст. Волгоград-1 ОАО «РЖД». В работе был использован набор реагентов «Креатинкиназа ДДС». Исследование проведено с помощью полуавтоматического биохимического анализатора Clima 15.

Принцип метода основан на серии реакций. Креатинкиназа катализирует реакцию образования аденозинтрифосфата в присутствии креатинфосфата и аденозиндифосфата. Гексокиназа при наличии аденозинтрифосфата катализирует реакцию фосфорилирования глюкозы с образованием глюкозо-6-фосфата. При наличии глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы реакция дегидрирования глюкозо-6-фосфата сопровождается образованием восстановленной формы никотинамиддинуклеотидфосфата. Скорость его синтеза, сопровождающегося повышением оптической плотности образца, прямо пропорциональна активности креатинкиназы и измеряется фотометрически при длине волны 340 нм.

Состав набора:

Реагент 1: буферный раствор, рН 6,7, содержащий имидазол 125 ммоль/л; креатинфосфат 37 ммоль/л; глюкозу 25 ммоль/л; N-ацетилцистеин 25 ммоль/л; ацетат магния 12 ммоль/л; этилендиаминтетраацетат натрия 2,5 ммоль/л; азид натрия 0,095%.

Реагент 2: раствор, содержащий аденозиндифосфат 10 ммоль/л; никотинамиддинуклеотидфосфат 10 ммоль/л; аденозинмонофосфат 25 ммоль/л; пентофосфат диаденозина 50 мкмоль/л; глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу 7500 Е/л; гексокиназу 12500 Е/л; азид натрия 0,095%.

Набор обеспечивает линейную область определения активности креатинкиназы в диапазоне от 20 до 1000 Ед/л, отклонение от линейности не превышает 5%. Чувствительность – не более 15 Ед/л, коэффициент вариации результатов определений – не более 5%.

В качестве образцов использовали негемолизированную сыворотку крови, отделенную от форменных элементов не позднее чем через 1 час после забора крови.

Перед проведением анализа рабочий реагент, состоящий из четырех объемов реагента 1 и одного объема реагента 2, нагревали до температуры +37 °С в течение 10 минут. Компоненты реакционной смеси отбирали в следующих количествах: сыворотка крови – 25 мкл, рабочий реагент – 625 мкл. Пробу перемешивали и инкубировали в кювете с длиной оптического пути 10 мм при температуре +37 °С в течение 1 минуты. Измеряли оптическую плотность пробы (E1) при температуре +37 °С при длине волны 340 нм против воздуха и через 1 минуту аналогично измеряли оптическую плотность пробы (E2). Сначала рассчитывали изменение оптической плотности пробы за одну минуту ($\Delta E/\text{мин}$, ед. опт. плотн./мин):

$$\Delta E/\text{мин} = E2 - E1.$$

На следующем этапе определяли активность креатинкиназы в сыворотке крови (в Ед/л) по формуле:

$$A = \Delta E/\text{мин} * 4127,$$

где: А — активность креатинкиназы, Ед/л;

$\Delta E/\text{мин}$ — изменение оптической плотности пробы за одну минуту, ед. опт. плотн./мин;

4127 — фактор пересчета для выражения активности креатинкиназы в Ед/л.

(Примечание. 1 Е/л = 16,67 нмоль/л/(с*л)).

Нормальными считали величины общей КК **менее 195 Ед/л.**

2.2.9. Определение полиморфизма Val174Ala в гене SLCO1B1 (SLCO1B1*5; c.521T>C)

93 пациента были генотипированы по аллельному варианту SLCO1B1*5 методом полимеразной цепной реакции с флуоресцентной схемой детекции продуктов в режиме реального времени (Real Time) «SNP-ЭКСПРЕСС» – РВ. Исследование произведено на базе Центра лабораторной диагностики «Диалайн». Для определения полиморфизма SLCO1B1*5 использован набор «Мутация SLCO1B1», производитель: ООО Научно-производственная фирма «Литех».

Принцип метода основан на анализе геномной ДНК, выделенной из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь». С образцом выделенной ДНК параллельно проводятся две реакции амплификации – с двумя парами аллель-специфичных праймеров. В смеси присутствует интеркалирующий краситель SYBR Green, флуоресценция которого многократно возрастает при встраивании в образующийся двуцепочечный продукт.

Забор цельной венозной крови осуществлялся в одноразовую пробирку с 200 мкл раствора антикоагулянта (0,05М раствор ЭДТА). Перед центрифугированием перемешивали кровь до однородности, затем центрифугировали со скоростью 3000 оборотов в минуту при комнатной температуре в течение 5 минут. После центрифугирования удаляли пипеткой плазму, оставив над форменными элементами ее тонкий слой. Пробирку выдерживали при температуре –20 °С в течение 1 часа до полного замораживания форменных элементов. Затем полностью размораживали содержимое пробирки при комнатной температуре и вносили в пробирку реактив «ДНК-экспресс-кровь» в объеме, равном объему оставшихся в пробирке форменных элементов и плазмы. После тщательного перемешивания содержимого пробирку помещали в термостат, прогретый до

99 °С, и выдерживали при 99 °С в течение 15 минут. На следующем этапе центрифугировали со скоростью 8000 - 14000 оборотов в минуту при комнатной температуре в течение 1 минуты. Полученный таким образом супернатант использовали в качестве исследуемого образца ДНК.

Результаты анализа позволяют дать три типа заключений: гомозигота по аллели 1 (генотип с.521 ТТ), гетерозигота (генотип с.521 ТС), гомозигота по аллели 2 (генотип с.521 СС).

2.2.10. Исследование липидного спектра сыворотки крови

Исследование было проведено на базе отделения клинической лабораторной диагностики НУЗ ОКБ на ст. Волгоград-1 ОАО «РЖД». Все исследования проведены с помощью полуавтоматического биохимического анализатора Clima 15.

Концентрация общего холестерина определялась в сыворотке крови пациентов энзиматическим колориметрическим методом. В работе был использован набор реагентов «ХОЛЕСТЕРИН-22-ВИТАЛ». Для определения уровня холестерина липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови применяли набор «HDL-ХОЛЕСТЕРИН-04-ВИТАЛ». Концентрация триглицеридов в сыворотке крови также была выявлена энзиматическим колориметрическим методом с применением реагентов «ТРИГЛИЦЕРИДЫ-22-ВИТАЛ». Концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности была определена по формуле Фридвальда:

$$ХС-ЛПНП = ОХС - (ХС-ЛПВП + ТГ/2,2),$$

где ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ОХС – общий холестерин; ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды.

Пациенты с ИБС относятся к группе очень высокого риска развития ССЗ (рекомендации ЕОК/ЕОА 2011; рекомендации ВНОК, 2012). Целью терапии является снижение концентрации ХС-ЛПНП (класс рекомендаций I, уровень доказательности A), целевыми значениями которого в группе таких пациентов является не более 1,8 ммоль/л (класс рекомендаций I, уровень доказательности A), целевые значения ОХС – не более 4,0 ммоль/л (рекомендации ЕОК/ЕОА 2011; рекомендации ВНОК, 2012).

Типы дислипидемий были определены согласно классификации ВОЗ (таблица 5).

Таблица 5. Классификация дислипидемий (ВОЗ)

Фенотип	Повышены липопротеины плазмы	Повышен уровень липидов плазмы
I	ХМ	ТГ
IIa	ЛПНП	ХС
IIb	ЛПНП и ЛПОНП	ХС и ТГ
III	ЛППП	ТГ и ХС
IV	ЛПОНП	ТГ
V	ХМ и ЛПОНП	ТГ и ХС

2.2.11. Оценка функционального состояния печени

Оценка функционального состояния печени проведена путем определения в плазме крови концентрации общего билирубина и его фракций, трансаминаз.

Концентрация общего и прямого билирубина была определена унифицированным методом Ван-ден-Берга при помощи диагностического набора Vital Development Corporation. 0,2 мл сыворотки крови смешивали с 1,4 мл кофеинового реагента (52 mM кофеина, 104 mM натрия бензоата, 184 mM натрия ацетата), 0,2 мл физиологического раствора и 0,2 мл диазореагента (смесь 29 mM раствора сульфаниловой кислоты 72 mM раствора натрия нитрита в соотношении 100:2,5) и инкубировали в течение 20 минут при 20 °C при длине волны 535 нм.

Нормальными считали значения: общий билирубин 8,5 – 20,5 мкмоль/л.

Активность АЛТ, АСТ определялась унифицированным методом Райтмана-Френкеля с помощью диагностических наборов Vital Development Corporation. 0,05 мл плазмы крови помещали в 0,25 мл инкубационной смеси (83 mM фосфатного буфера (pH = 7,4); 1,7 mM 2-оксоглутарата; 166 mM DL-альфа-аланина), инкубировали 60 мин при температуре 37 °C. Затем добавляли 0,25 мл раствора 2,4-динитрофенилгидразина (1 mM в 1M HCl), перемешивали и оставляли на 20 минут, после чего добавляли 0,25 мл раствора гидроксида натрия и через 10 минут определяли оптическую плотность по сравнению со стандартным раствором при длине волны 500 - 530 нм. Нормальными считали значения: АЛТ 0 – 40 Ед/л; АСТ 0 – 40 Ед/л.

2.2.12. Оценка функционального состояния почек

Функциональное состояние почек оценено с помощью концентрации креатинина сыворотки крови, общего анализа мочи.

Концентрация креатинина сыворотки крови определена методом, основанным на реакции Яффе с помощью набора реагентов Vital Development Corporation.

К 0,5 мл плазмы крови добавляли 1 мл дистиллированной воды и 0,5 мл 1,2 М трихлоруксусной кислоты. Содержимое перемешивали, через 10 - 12 минут пробу центрифугировали в течение 12 - 15 минут и отбирали надосадочную жидкость. К 1 мл надосадочной жидкости добавляли 0,5 мл 0,75 М NaOH и 0,5 мл 35 mM пикриновой кислоты. Содержимое пробирки перемешивали, выдерживали 20 минут при температуре 25 °С, фотометрировали при длине волны 505 нм. Концентрацию креатинина крови рассчитывают по формуле:

$$\text{Концентрация креатинина, мкмоль/л} = (E_{\text{пр1}}/E_{\text{ст}}) \times 177, \text{ где}$$

$E_{\text{пр1}}$ – экстинкция пробы,

$E_{\text{ст}}$ – экстинкция стандарта (раствор креатинина 177 мкмоль/л).

На основе полученных данных был проведен расчет клиренса креатинина по формуле Cockcroft и Gault:

$$KK(\text{мл/мин}) = 1,228 \times (140 - \text{возраст (годы)}) \times \text{масса тела (кг)} \times 0,85 \\ (\text{для женщин}) / \text{креатинин сыворотки (мкмоль/л)}.$$

Нормальными считали значения: для мужчин 90 – 150 мл/мин; для женщин 90 – 130 мл/мин.

Общий анализ мочи был проведен с использованием стандартных лабораторных методик для выявления миоглобина в моче у пациентов, принимающих статины.

2.2.13. Определение концентрации электролитов крови

Концентрация ионов калия, натрия, кальция изучалась с помощью ионоселективного анализатора EasyLyte Calcium Na/K/Ca/pH, Medica. Нормальными считали значения: ионы калия – 3,5 – 5,5 ммоль/л; ионы

натрия – 136 – 145 ммоль/л; ионы хлора 98 – 107 ммоль/л; ионы кальция – 1,05 – 1,3 ммоль/л.

Общий анализ крови был исследован в рамках общеклинического обследования с использованием стандартных лабораторных методик.

2.2.14. Анализ факторов лекарственного взаимодействия

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). Были изучены листы назначений 95 пациентов с целью выявления приема следующих ингибиторов CYP 3A4 и OATP1B1:

- амиодарон;
- макролиды;
- телитромицин;
- ингибиторы обратной транскриптазы;
- противогрибковые препараты (азолы);
- циклоспорин;
- нефазодон;
- дигоксин;
- блокаторы рецепторов ангиотензина II;
- иринотекан;
- мифепристон;
- верапамил;

- варфарин;
- силденафил;
- ингибиторы протонной помпы.

2.3. Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ StatsDirect Statistical Software. Для характеристики количественных переменных был применен унивариантный дескриптивный анализ с определением средних значений (M), стандартных отклонений (SD), 95-процентного доверительного интервала (95% ДИ), медианы (Me) и интерквартильного размаха (IQR): 25-го и 75-го перцентилей. Количество пациентов, необходимых для участия в исследовании, определялось с учетом, что 10% всех пациентов будут иметь мышечные симптомы, возникшие на фоне приема статинов. Для оценки значимости факторов для развития мышечной симптоматики у пациентов, принимающих статины, был проведен дисперсионный анализ (использован H-критерий Краскела-Уоллиса). Для количественных признаков межгрупповое сравнение было выполнено с помощью U-критерия Манна-Уитни. Парное межгрупповое сравнение номинальных переменных проведено с помощью точного F-критерия Фишера. Ввиду небольшой выборки ($n < 100$) в группах были использованы точные тесты с вычислением отношения шансов (OR) и 95-процентного ДИ. Пороговая величина значимости различий в двусторонних тестах была принята за 0,05.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Результаты первого этапа исследования

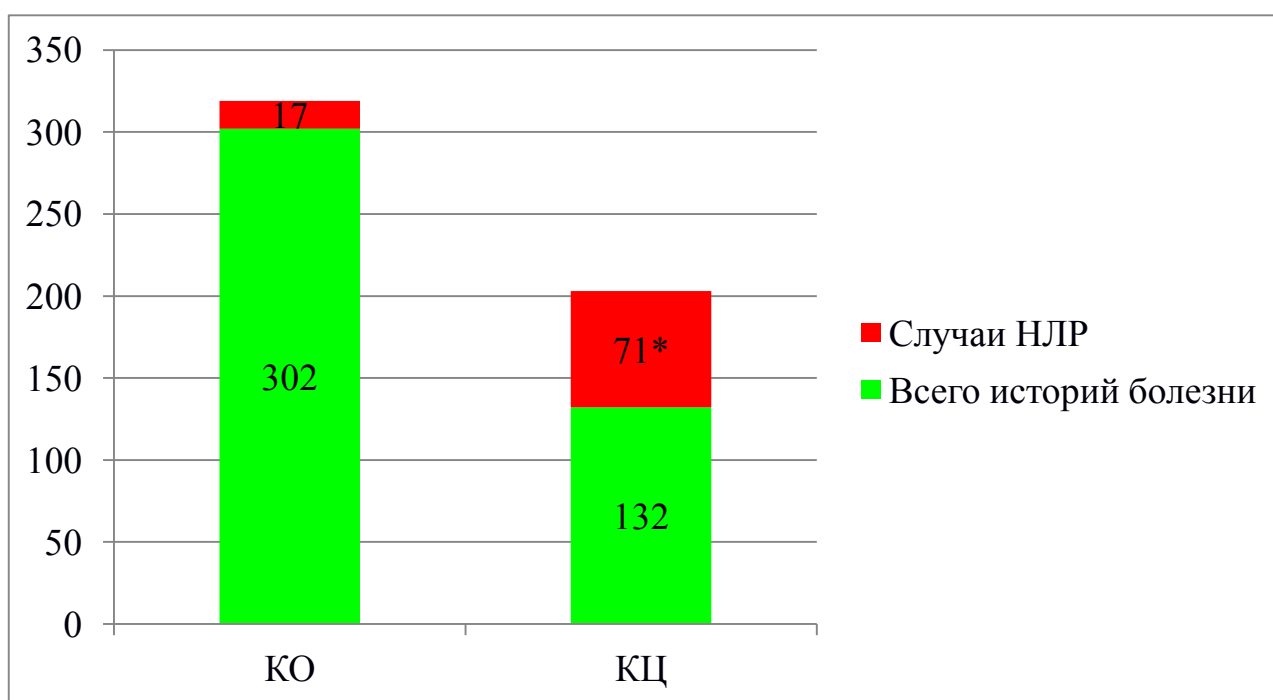
Для выявления частоты возникновения и регистрации НЛР у пациентов с ССЗ в стационарах г. Волгограда нами было проведено ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование. Объектом изучения были 522 медицинские карты пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, находящихся на стационарном лечении в кардиологических отделениях двух общесоматических стационаров и отделении терапевтического профиля областного кардиологического центра (КЦ) Волгограда с 01.01.2010 по 31.03.2010. 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, непосредственно наблюдающими данную побочную реакцию.

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%). Другие сердечно-сосудистые заболевания, такие как миокардит, дилатационная кардиомиопатия, ложная хорда левого желудочка, постмиокардитический кардиосклероз, встречались у 28 пациентов (5%).

У 47% больных (245 человек) сердечно-сосудистые заболевания были осложнены хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Причем в основном это была ХСН IIА стадии – 147 случаев, что составило 60% от всех

пациентов с ХСН, и ХСН I – 78 случаев (32%), реже встречались ХСН IIБ и ХСН III - 7 (3%) и 10 (4%) пациентов соответственно.

Указание на возникновение НЛР ССП было в 87 историях болезни, что составило 17%. Однако если в КЦ НЛР были в 35% историй болезни, то в КО общесоматических стационаров только в 5% ($p < 0,001$). Ни в одной из них не было карты-извещения о предполагаемой неблагоприятной побочной реакции (таблица 1).



* $p < 0,001$

Рисунок 1. Число случаев НЛР у пациентов с ССЗ, по данным медицинских карт

Пациентам с ССЗ в 100% случаев была назначена фармакотерапия. Особое внимание в нашем исследовании было направлено на оценку количества назначаемых препаратов одному пациенту в день, в частности полипрагмазии как одному из предикторов развития НЛР. Во всех стационарах был выявлен высокий процент полипрагмазии. Более пяти

лекарственных препаратов в КО получало 90% больных, а в КЦ – 82%. Практически все пациенты получали 3 препарата и более: в КО - 96%, в КЦ - 93% (рисунок 2).

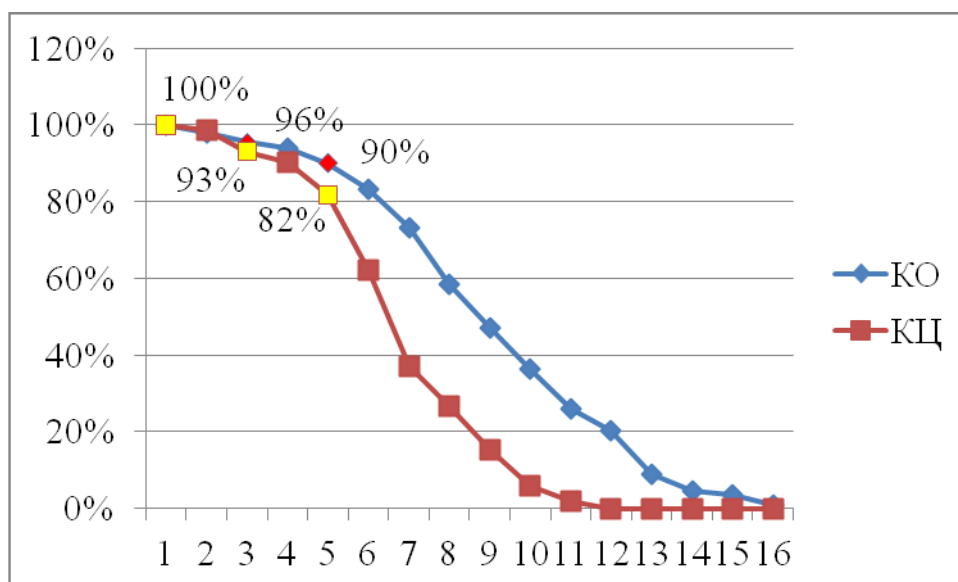


Рисунок 2. Отношение числа ЛП, получаемых одним больным во время госпитализации, к проценту больных с ССЗ

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

3.1.1. Структура нежелательных лекарственных реакций в кардиологических отделениях общесоматических стационаров

Всем пациентам в КО общесоматических стационаров была назначена фармакотерапия, каждый из них получал от 1 до 16 ЛП. Более трех ЛП принимало 305 пациентов, из них 287 использовало более пяти ЛП (рисунок 3).

Медиана по возрасту пациентов с зарегистрированными НЛР – 58 лет (IQR 53 - 62). Чаще всего НЛР были выявлены у мужчин – 11 случаев (64%), медиана по возрасту которых составила 58 лет (MP 53 - 62). НЛР, описанные в историях болезни, у женщин встречались реже – 6 эпизодов (36%), возраст их составил 58 лет (IQR 52 - 59). Основным диагнозом, с которым находились в стационаре больные с зарегистрированными НЛР, была ИБС (14 – 82%).

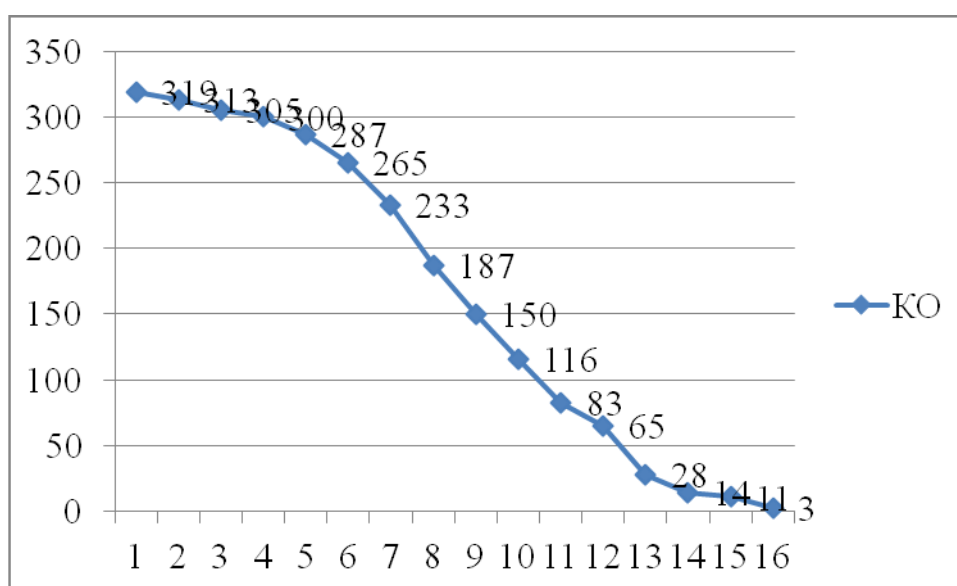


Рисунок 3. Число ЛП, получаемых одним больным во время госпитализации в КО общесоматических стационаров

В КО общесоматических стационаров были выявлены НЛР для препаратов из шести фармакологических групп (рисунок 4).

В основном НЛР были связаны с приемом органических нитратов, которые получал 251 пациент (79%). НЛР были зарегистрированы у 2% пациентов, принимающих препараты этой фармакологической группы. Были отмечены 3 случая НЛР в виде сильной головной боли, требующей отмены препаратов, при приеме изосорбида мононитрата. Эта группа была представлена в назначениях следующими препаратами: моночинкве получал

61 пациент, что составило 43% от всех пациентов, получающих органические нитраты, пектрол – 5 (3%), эфокс-лонг – 8 (5%). Кроме того, было также зарегистрировано 2 случая сильной головной боли, требующей отмены препаратов, при приеме изосорбида динитрата. Большинство пациентов получали кардикет – 22 человека (18%) и нитросорбид – 16 (13%), только трое больных получали изокет (3%). В историях болезни не было указано ни одного случая НЛР при приеме нитроглицерина, хотя его принимали 24 пациента (20%).

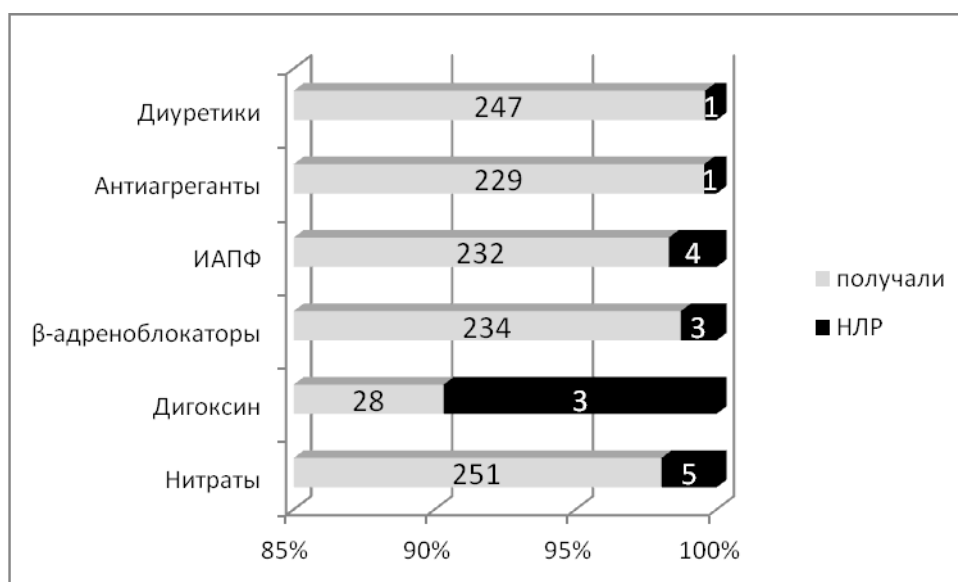


Рисунок 4. Число НЛР по группам ЛП, зарегистрированных в КО общесоматических стационаров

Таким образом, при применении нитратов в первичной медицинской документации КО общесоматических стационаров были зарегистрированы НЛР типа «А». Все они были предвиденными и несерьезными, следовательно, не требовали заполнения карты-извещения о подозреваемой НЛР.

На втором месте по частоте возникновения побочных реакций лекарственных средств был дигоксин. Из 28 пациентов (9%), получающих

этот препарат в дозе 0,25 мг, у трех появились изменения на ЭКГ, расцененные лечащими врачами как признаки дигиталисной интоксикации, что потребовало отмены препарата. Несмотря на то, что данные НЛР предвиденные, они являются серьезными и требуют заполнения карты-извещения о подозреваемой НЛР. Таким образом, при применении дигоксина в историях болезни КО общесоматических стационаров были зарегистрированы реакции типа «А».

По данным историй болезни, 234 пациента (73%) получали β -адреноблокаторы. В структуре назначения из препаратов этой группы лидировали бисопролол – 119 пациентов и метопролол – 108 пациентов, что составило 51% и 46% от всех пациентов, получающих β -адреноблокаторы, соответственно. На оба препарата было отмечено по одной НЛР в виде выраженной брадикардии (ЧСС 40 - 45 уд.), что потребовало их отмены. Одному пациенту назначался атенолол, при применении которого был зарегистрирован 1 случай НЛР - аллергическая реакция по типу крапивницы. Препарат был отменен, назначено лечение глюкокортикостероидными средствами (ГКС) и антигистаминными препаратами.

Таким образом, все три выявленные НЛР были предвиденными, но серьезными, следовательно, требовали заполнения карты-извещения о подозреваемой НЛР. Стоит отметить, что две НЛР на препараты из группы β -адреноблокаторов были типа «А» и одна - типа «В».

В первичной медицинской документации стационаров было зарегистрировано 2 случая хорошо известного побочного эффекта ингибиторов АПФ – кашля (препараты эналаприл и периндоприл). Это НЛР типа «А». Действиями врачей в этом случае была замена их на блокаторы рецепторов к ангиотензину II. Кроме того, были выявлены две аллергические реакции (типа «В») на ЛС этой группы (периндоприл и рамиприл). Ингибиторы АПФ широко применялись у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, их получало 232 пациента – 73%. Структура

назначения препаратов этой группы выглядела следующим образом: лизиноприл – 75 пациентов (32%), фозиноприл – 56 (24%), периндоприл 58 (25%), эналаприл – 23 (10%), каптоприл – 14 (6%) и спираприл – 4 (2%). НЛР, зарегистрированные при применении ингибиторов АПФ, – предвиденные, несерьезные.

Большинство (229 – 64%) пациентов получали антиагрегантную терапию. Для этого использовалась ацетилсалициловая кислота – 201 случай, а именно аспирин – 39 человек, тромбо АСС – 159 больных, кардиомагнил – 3 пациента, а также клопидогрель – 6 больных. Только у одного больного, получающего антиагрегантную терапию (кардиомагнил), была отмечена НЛР в виде гастропатии. Препарат был отменен, и назначено обследование и лечение. Данная НЛР является серьезной и относится к типу «А».

Диуретики получали 247 пациентов (76%). Наиболее часто назначаемым был индапамид – 133 случая, что составило 54% от всех, получающих диуретики. Несколько реже больные получали спиронолактон – 59 (24%) и фуросемид – 50 (20%). Только 5 пациентов (2%) получали торасемид. Единственный случай НЛР в виде сильных диффузных головных болей был зарегистрирован при применении диуретиков (индапамида). Данная реакция несерьезная и относится к НЛР типа «А».

Таким образом, в первичной медицинской документации общесоматических стационаров НЛР отмечаются редко (5%), в большинстве случаев (82%) выявлялись НЛР типа «А» (рисунок 5), 53% из них были серьезными (рисунок 6).

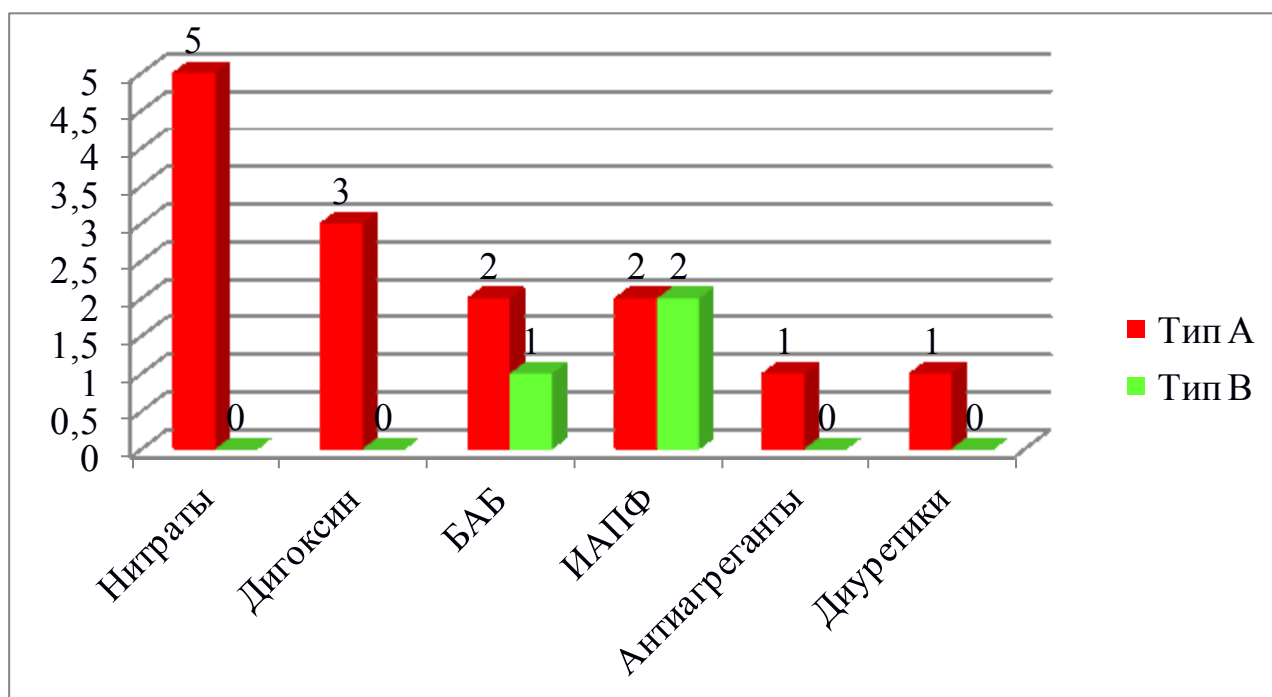


Рисунок 5. Типы НЛР, выявленных в первичной медицинской документации КО общесоматических стационаров

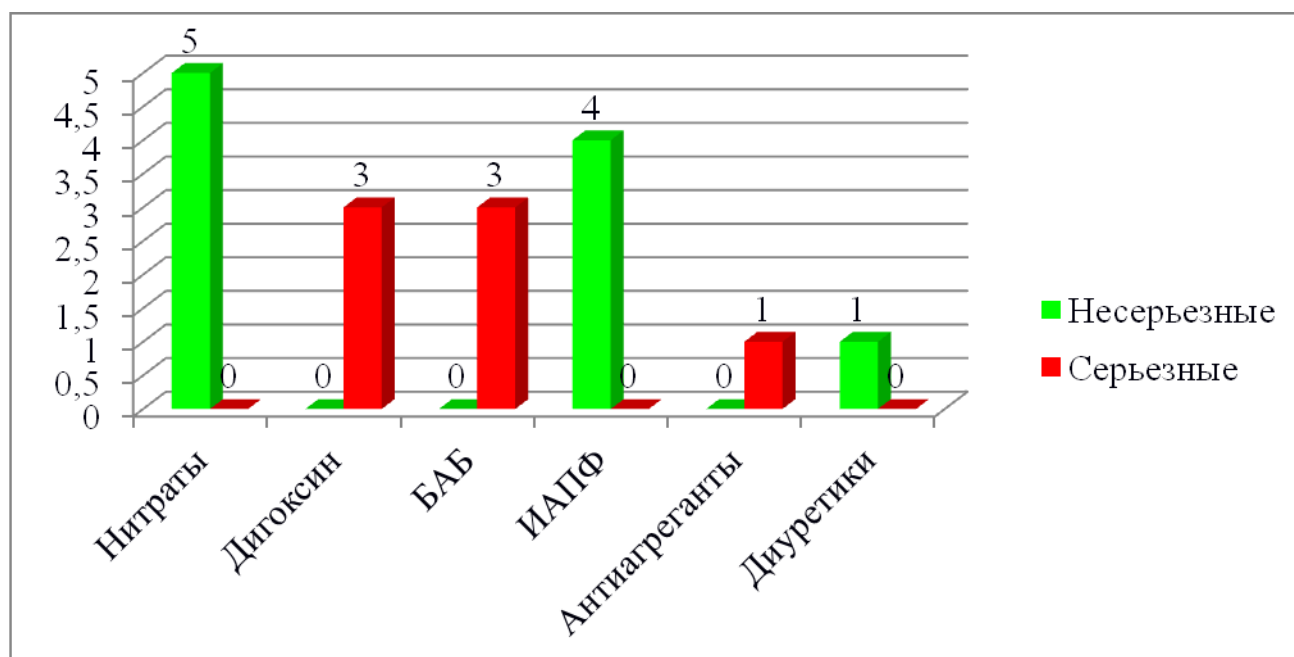


Рисунок 6. Серьезные НЛР, указанные в первичной медицинской документации КО общесоматических стационаров

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.

3.1.2. Структура нежелательных лекарственных реакций в отделениях терапевтического профиля кардиологического центра

Всем пациентам в терапевтических отделениях КЦ была назначена фармакотерапия, каждый из них получал от 1 до 11 ЛП. Более трех ЛП принимало 189 пациентов, из них 166 использовало более пяти ЛП (рисунок 7).

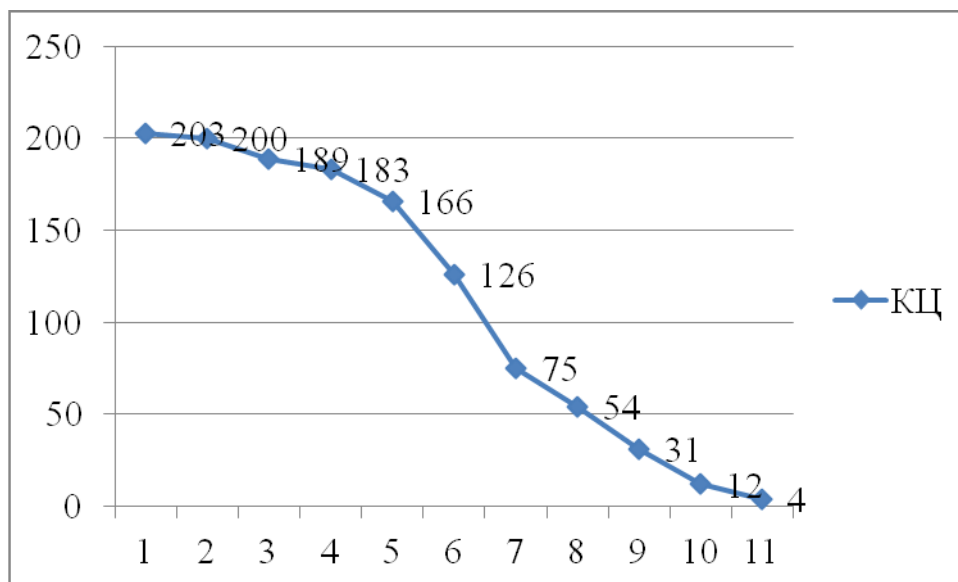


Рисунок 7. Число ЛП, получаемых одним больным во время госпитализации в КО общесоматических стационаров

В первичной медицинской документации КЦ НЛР регистрировались в 2,3 раза чаще, чем в общесоматических стационарах. Медиана по возрасту пациентов с зарегистрированными НЛР – 59 лет (IQR 53,75 - 63,25). Чаще всего НЛР были выявлены у мужчин – 49 случаев (69%), медиана по возрасту которых составила 57 лет (IQR 53 - 62). НЛР, описанные в историях болезни, у женщин встречались реже – 22 случая (31%), возраст их составил 59 лет (IQR 54 - 59). Основным диагнозом, с которым находились в стационаре больные с зарегистрированными НЛР, была ИБС (59 – 83%).

Большинство из них (59%) были на β -адреноблокаторы (15 из 71, $p < 0.001$, при сравнении с числом НЛР, выявленных в КО), органические нитраты (14 из 71 НЛР, $p = 0,011$) и ингибиторы АПФ (14 из 71, $p = 0,02$) (рисунок 8).

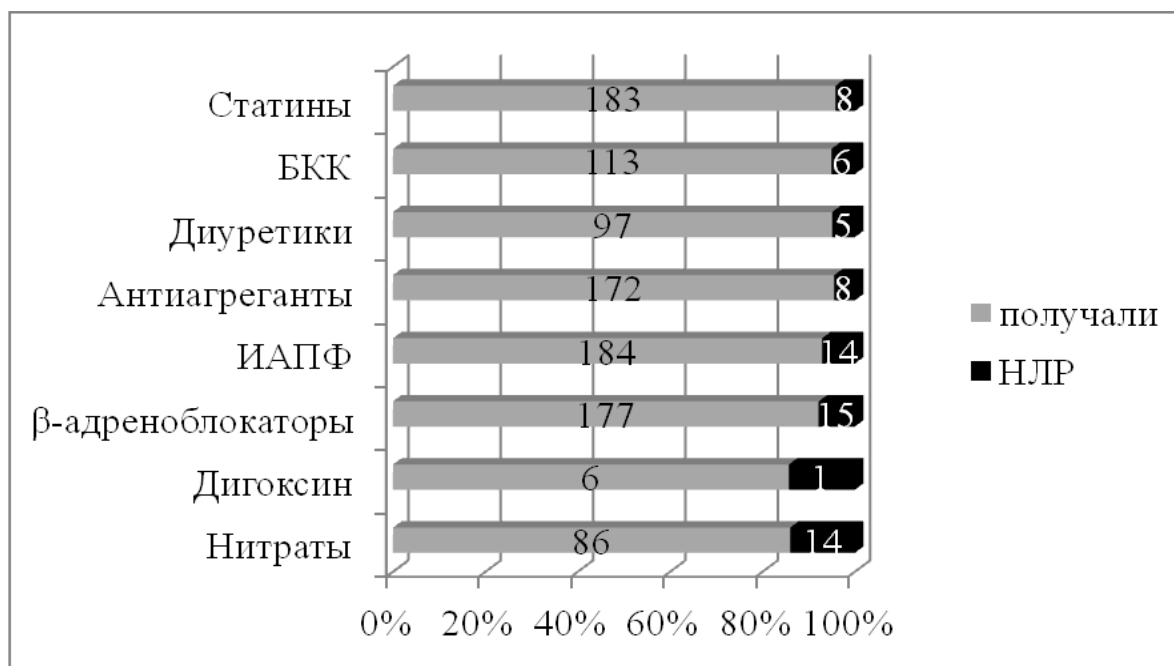


Рисунок 8. Число НЛР по группам ЛП, зарегистрированных в КЦ

Органические нитраты получали 86 пациентов (42%). У 10 (10%) из 62 при приеме изосорбида мононитрата были отмечены НЛР в виде сильной головной боли, требующей отмены препаратов. Во всех случаях это был

моночинкве. Кроме того, эта группа была представлена в назначениях следующими препаратами: пектрол – 3 (3% от всех пациентов, получающих органические нитраты) и оликард – 3 (3%). Кроме того, было также зарегистрировано 3 случая сильной головной боли, два из них сопровождались выраженной гипотонией, требующей отмены препаратов, при приеме изосорбида динитрата. Все НЛР были зарегистрированы при приеме кардикета, который был назначен 14 пациентам (16%). В историях болезни не было указано ни одного случая НЛР при приеме нитроглицерина и нитросорбида, хотя их получали 8 (9%) и 2 (2%) пациента соответственно. Стоит отметить, что одна НЛР в виде аллергической реакции была выявлена при приеме молсидомина.

Таким образом, при применении нитратов в первичной медицинской документации отделений терапевтического профиля КЦ также в большинстве случаев были зарегистрированы НЛР типа «А» и только в одном – типа «В». Все они были предвиденными и несерьезными, следовательно, не требовали заполнения карты-извещения о подозреваемой НЛР.

По данным историй болезни, 177 пациентов (87%) получали β -адреноблокаторы. В структуре назначения из препаратов этой группы лидировал бисопролол – 153 пациента (86%) (таблица 1).

При применении β -адреноблокаторов было выявлено 13 случаев выраженной брадикардии (ЧСС 40 - 45 уд.), что потребовало снижения дозы препаратов, а у 8 пациентов их отмены. Кроме этого, в 13 случаях назначался метопролол, а в 8 – соталол, на которые были зарегистрированы по 1 НЛР в виде брадикардии (ЧСС 40 - 45 уд.).

Таблица 1. Структура назначения β -АБ и частота НЛР при их применении

Лекарственный препарат, МНН	ТН препаратов	Число пациентов (чел.)	% от назначения β -АБ	Кол-во НЛР	Частота НЛР (% от назначения)
бисопролол	конкор	86	49%	12	8%
	арител	42	24%	0	
	бисопролол	4	2%	0	
	бидоп	2	1%	1	
	коронал	19	11%	0	
метопролол	метопролол	2	1%	0	8%
	беталок	4	2%	1	
	эгилок	7	4%	0	
соталол	сотогексал	8	5%	1	13%
атенолол	атенолол	1	1%	0	
карведилол	акридилол	2	1%	0	

Таким образом, НЛР, выявленные при применении β -адреноблокаторов, были предвиденными, типа «А», но серьезными, следовательно, требовали заполнения карты-извещения об НЛР.

Ингибиторы АПФ в КЦ широко применялись у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, их получало 184 пациента – 91%. Структура назначения препаратов этой группы выглядела следующим образом: периндоприл - 58 пациентов, что составило 32% от всех больных, принимающих ИАПФ, лизиноприл – 46 пациентов (25%), эналаприл – 41 (22%), фозиноприл - 19 (10%), каптоприл – 14 (8%), спираприл - 4 (2%) и по одному пациенту (0,5%) принимали зофеноприл и рамиприл.

В первичной медицинской документации КЦ были зарегистрированы случаи НЛР на эналаприл, лизиноприл и периндоприл (рисунок 9).

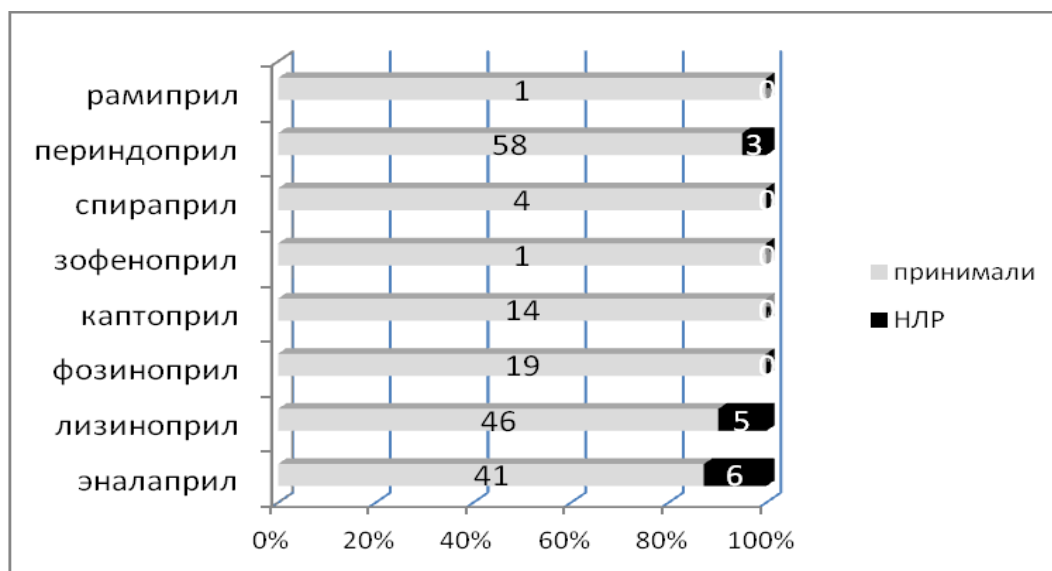


Рисунок 9. Число НЛР на препараты из группы ИАПФ

Сухой кашель был выявлен в 4 случаях: по 2 при применении эналаприла и лизиноприла. Действиями врачей была отмена ИАПФ. Другой НЛР препаратов этой группы была гипотония (снижение АД менее 90/60) – 10 НЛР, что потребовало отмены препарата – 6 случаев или снижения дозы – 4 случая.

Все возникшие НЛР при применении ИАПФ были предвиденными, связанными с фармакологическим действием препаратов (тип «А»), 8 из них несерьезны.

Почти все пациенты (189 - 93%) получали антитромбические средства. Из них чаще всего использовалась ацетилсалициловая кислота – 172 случая, клопидогрель был назначен 7 пациентам, варфарин – 6. НЛР были зарегистрированы у 8 больных, принимающих ацетилсалициловую кислоту (АСК). Во всех случаях это была гастропатия: с образованием язв – 4 случая, два из которых осложнились ЖК кровотечением; эрозивный гастрит – 2 случая, поверхностный гастрит – 2 случая. Все эти НЛР потребовали отмены АСК и назначения фармакотерапии.

Таким образом, НЛР, возникшие при применении АСК, были типа «А», предвиденными, но серьезными. В ряде случаев (4) они представляли угрозу жизни пациентов, а в остальных приводили к удлинению госпитализации.

В отличие от КО общесоматических стационаров, где не было зарегистрировано ни одной НЛР на блокаторы кальциевых каналов (БКК), в КЦ выявлено 6 НЛР в виде отеков нижних конечностей (2 случая) и гипотонии (4 случая). Причиной развития данных НЛР был амлодипин, который принимали 113 пациентов (56%). Действиями врачей в этих ситуациях были: снижение дозы или отмена препарата - по 3 случая. Все реакции были предвиденными, типа «А» и несерьезными.

Диуретики получали 97 пациентов (48%). Наиболее часто назначаемым был индапамид – 29 случаев, что составило 30% от всех, получающих диуретики. Несколько реже больные получали спиронолактон – 33 (34%), торасемид – 19 (20%) и гидрохлоротиазид – 12 (12%). Только 3 пациента (2%) получали фуросемид и по одному диакарб и хлороталидон. Все пять случаев НЛР, зарегистрированных на препараты этой группы, были типа «А» в виде снижения уровня калия крови, клиническим проявлением одной из них были судороги. Эти НЛР потребовали отмены препарата и назначения фармакотерапии, они были предвиденными, 4 – несерьезными и 1 случай серьезной НЛР, требующей заполнения карты-извещения.

Только 1 НЛР была выявлена при применении дигоксина в дозе 0,25 мг в виде изменений на ЭКГ, расцененных как признаки дигиталисной интоксикации, что потребовало отмены препарата. Данная реакция была расценена как предвиденная, серьезная, типа «А». Стоит отметить, что этот препарат был назначен лишь 6 пациентам.

Особое внимание обращают на себя НЛР, зарегистрированные в КЦ на статины, которые принимали 183 пациента (90%). Наиболее часто назначаемыми препаратами из этой группы были аторвастатин - 117 случаев (64%) и симвастатин - 53 случая (29%). Именно на них были

зарегистрированы и НЛР: 5 на аторвастатин (типа «В» - аллергическая реакция по типу крапивницы – 2 и типа «А» - повышение уровня печеночных ферментов менее чем в 2 раза – 3); 3 на симвастатин в виде повышения уровня печеночных ферментов менее чем в 2 раза. Ни в одном случае НЛР статины отменены не были. Стоит отметить, что такие незначительные изменения уровня печеночных ферментов требуют дальнейшего наблюдения пациентов и их повторных определений. Поэтому эти данные были расценены как несерьезные НЛР.

Таким образом, в терапевтических отделениях КЦ НЛР отмечаются в каждой третьей истории болезни, в большинстве случаев (97%) выявлялись НЛР типа «А» (рисунок 10), 37% из них были серьезными (рисунок 11).

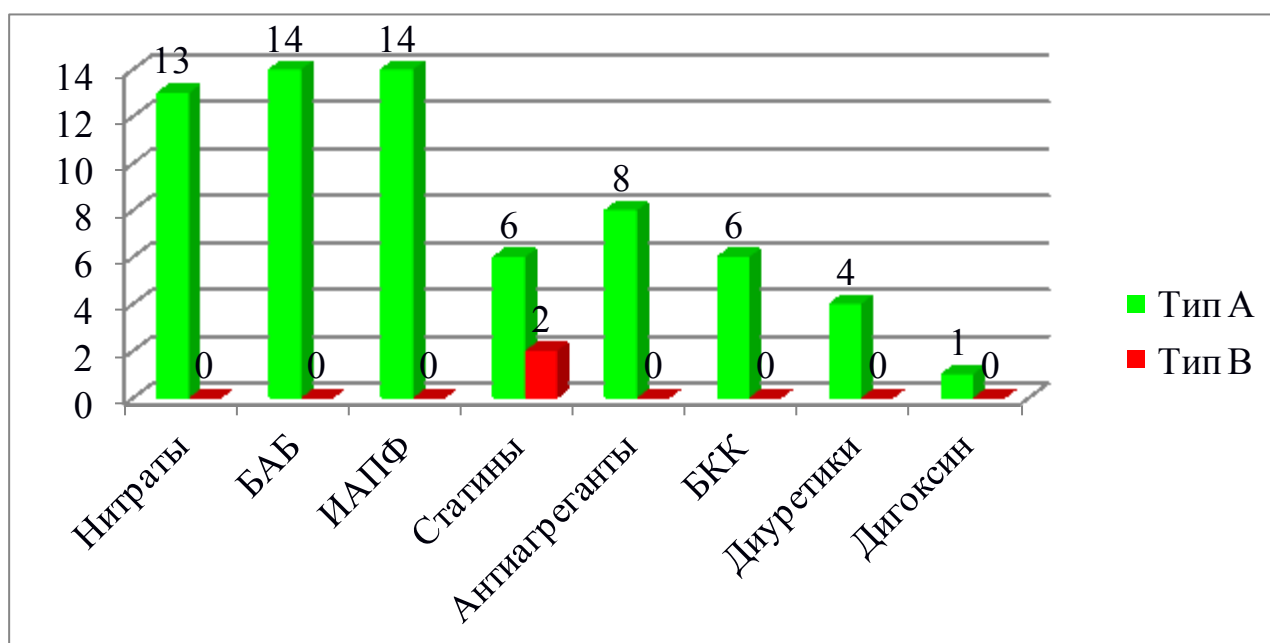


Рисунок 10. Типы НЛР, выявленных в КЦ

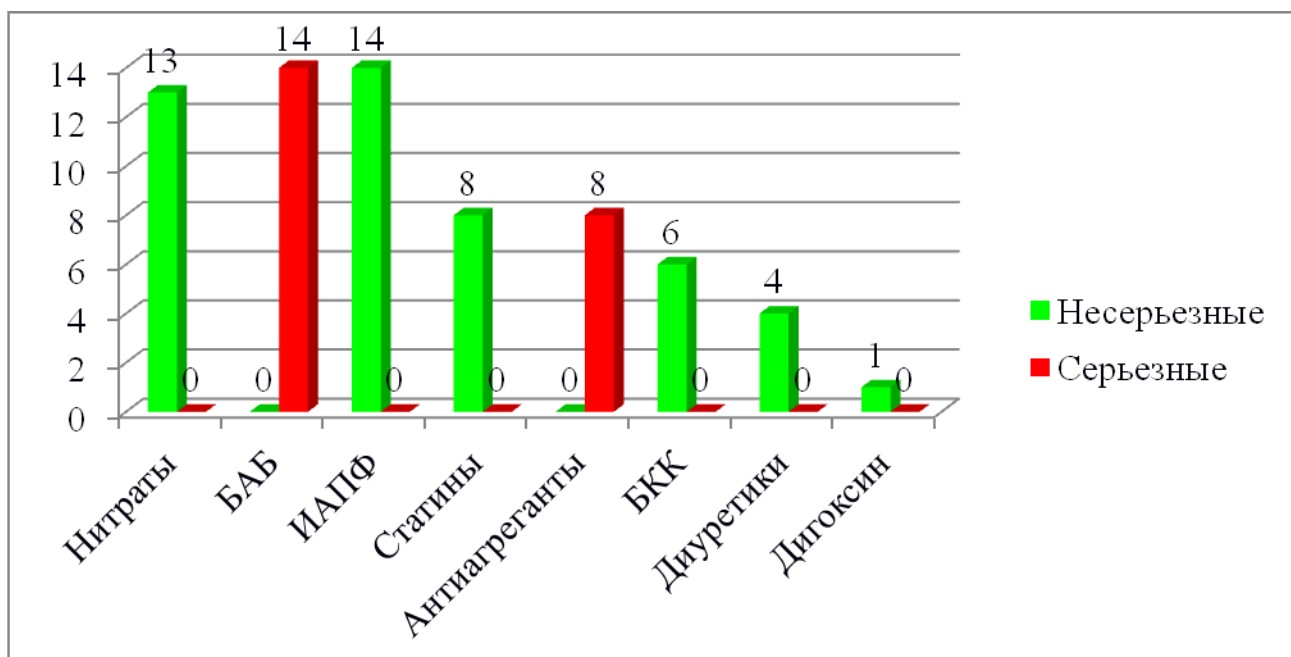


Рисунок 11. Серьезные НЛР, указанные в первичной медицинской документации КЦ

Сравнительный анализ частоты выявления НЛР в КО общесоматических стационаров и терапевтических отделениях КЦ выявил более частое их выявление в КЦ. Кроме того, именно в этом ЛПУ на большее число фармакологических групп ЛП были зарегистрированы НЛР. Возможной причиной этого может быть более высокий уровень потребления ЛП. Для сравнения уровня потребления ЛП в КО общесоматических стационаров и терапевтических отделениях КЦ нами была проведена вторая часть исследования с использованием методологии ВОЗ ATC/DDD.

3.1.3. Сравнение уровня потребления ЛП в кардиологических отделениях общесоматических стационаров и терапевтических отделениях кардиологического центра с использованием методологии ВОЗ ATC/DDD

В связи с тем, что во всех стационарах в большинстве историй болезни, включенных в исследование, в качестве основного диагноза выставлялась ИБС и именно у этих пациентов были зарегистрированы НЛР, нами изучался уровень потребления ССС у пациентов с этим диагнозом.

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 ± 11 года, и 197 историй болезни из КЦ, из них 80% мужчин и 20% женщин, средний возраст которых составил 57 ± 9 лет.

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 ($n = 381$).

Уровень потребления статинов в кардиологическом стационаре был высоким: аторвастатина 75,01 DDD/100 койко-дней ($n = 117$), симвастатина 62,4 DDD/100 койко-дней ($n = 53$), розувастатина 128,3 DDD/100 койко-дней ($n = 4$), ловастатина 44,4 DDD/100 койко-дней ($n = 1$). В то время как в общесоматических стационарах гиполипидемическая терапия представлена только симвастатином и аторвастатином, уровень потребления которых 67,5 DDD/100 ($n = 115$) койко-дней и 102,6 DDD/100 ($n = 19$) койко-дней соответственно (рисунок 12).

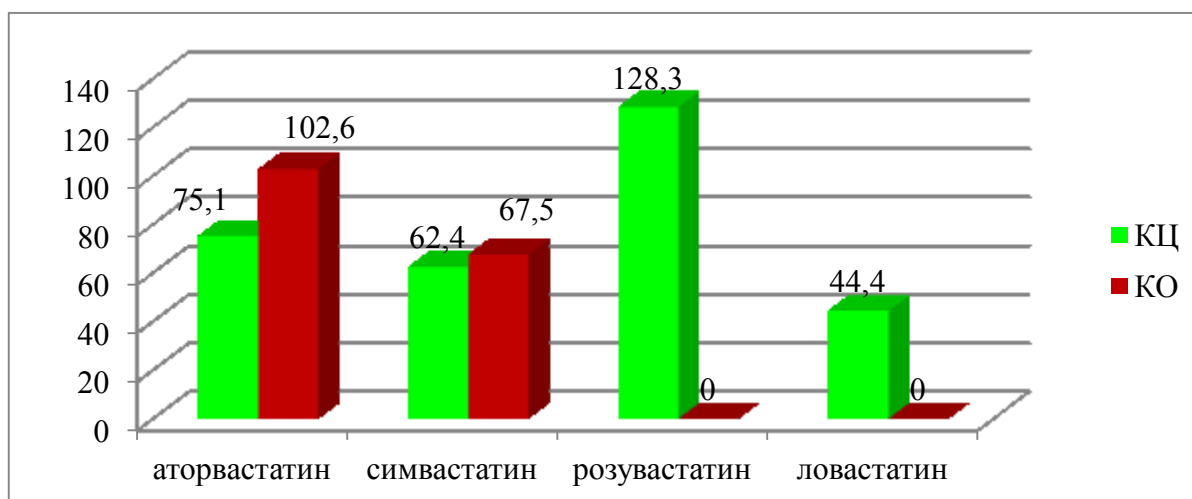
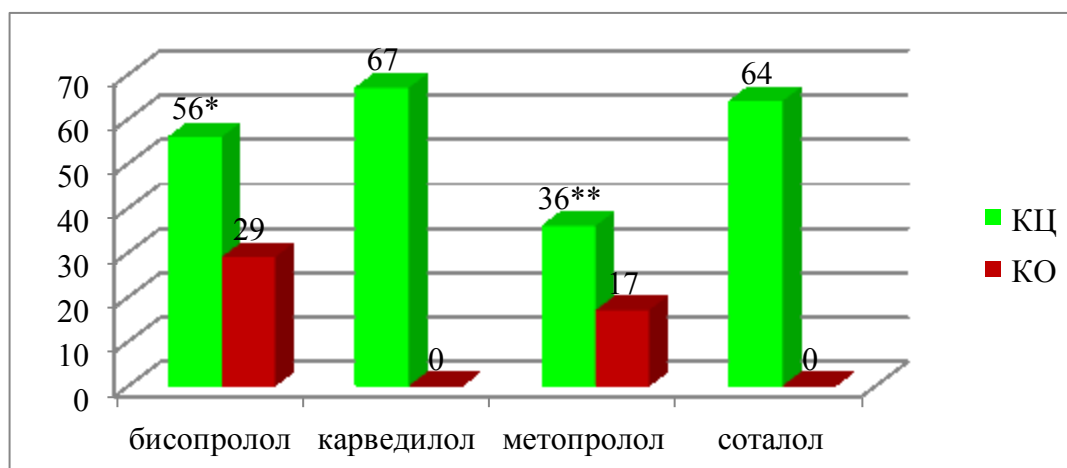


Рисунок 12. Сравнение уровня потребления статинов в КЦ и КО (DDD/100 койко-дней)

Таким образом, достоверных различий по уровню потребления статинов в КЦ и КО общесоматических стационаров выявлено не было ($p > 0,05$).

В то же время в исследовании был выявлен более высокий уровень потребления β -адреноблокаторов в КЦ (рисунок 13).

По конкретным ЛП были получены следующие результаты. Уровень потребления бисопролола - 56,2 DDD/100 койко-дней ($n = 153$), карведилола - 66,6 DDD/100 койко-дней ($n = 2$), метопролола - 36,01 DDD/100 койко-дней ($n = 13$), соталола - 64,19 DDD/100 койко-дней ($n = 8$). В то время как в общесоматических стационарах уровень потребления β -адреноблокаторов оказался невысок и составил для бисопролола 28,67 DDD/100 койко-дней ($n = 97$) и для метопролола – 17,16 DDD/100 койко-дней ($n = 84$). Таким образом, выявлена тенденция более высокого уровня потребления бисопролола ($p = 0,057$) и достоверно значимый высокий уровень потребления метопролола ($p=0,043$) в КЦ по сравнению с КО общесоматических стационаров.



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

Рисунок 13. Сравнение уровня потребления БАБ в КЦ и КО

В специализированном стационаре уровень потребления ингибиторов АПФ: лизиноприл - 92,26 DDD/100 койко-дней ($n = 43$), фозиноприл – 104, 92 DDD/100 койко-дней ($n = 19$), периндоприл - 115,32 DDD/100 койко-дней ($n = 45$), спираприл - 103,5 DDD/100 койко-дней ($n = 2$), эналаприл - 128,8 DDD/100 койко-дней ($n = 40$). В общесоматических больницах также зафиксирован высокий процент потребления ингибиторов АПФ, а именно лизиноприла – 155,5 DDD/100 койко-дней ($n = 38$), периндоприла – 157,5 DDD/100 койко-дней ($n = 35$), фозиноприла – 88,6 DDD/100 койко-дней ($n = 19$), эналаприла - 130,8 DDD/100 койко-дней ($n = 11$). Достоверных различий по уровню потребления ингибиторов АПФ в КЦ и КО общесоматических стационаров выявлено не было ($p > 0,05$).

Кроме того, для сокращения частоты и снижения интенсивности приступов стенокардии во всех ЛПУ назначались нитраты. Уровень потребления нитратов в кардиологическом стационаре: изосорбида-5-мононитрата - 143 DDD/100 койко-дней ($n = 62$), изосорбида динитрата - 111 DDD/100 койко-дней ($n = 24$). В общесоматических стационарах процент потребления нитратов: изосорбида-5-мононитрата – 142,77 DDD/100 ($n = 64$), изосорбид-динитрат – 138,2 DDD/100 койко-дней ($n = 33$). Достоверных

различий по уровню потребления 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 β -адреноблокаторов. Для препаратов других фармакологических групп, а именно ингибиторов АПФ, статинов, антиагрегантов и нитратов, такой тенденции выявлено не было. В то же время был обнаружен низкий уровень выявления и регистрации НЛР во всех ЛПУ, включенных в исследование, особенно в КО общесоматических стационаров. 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.

3.2. Результаты проспективного аналитического исследования - социологического анализа

Для оценки причин низкой активности врачей в системе мониторинга безопасности ЛПП нами было проведено аналитическое исследование, целью которого было оценить понимание ими проблемы НЛР, наличие опыта выявления и регистрации НЛР и знаний об основах организации системы мониторинга безопасности ЛС в РФ и мире. Кроме того, оценить эффективность проведения обучающих семинаров для повышения осведомленности врачей в этой области медицины, а также инициативности докторов при выявлении и регистрации НЛР.

В исследовании участвовало 140 врачей. В анкетировании участвовали доктора разных специальностей. Большинство опрошенных врачей были терапевты - 54, организаторы здравоохранения – 34 и хирурги – 26 (рисунок 1).

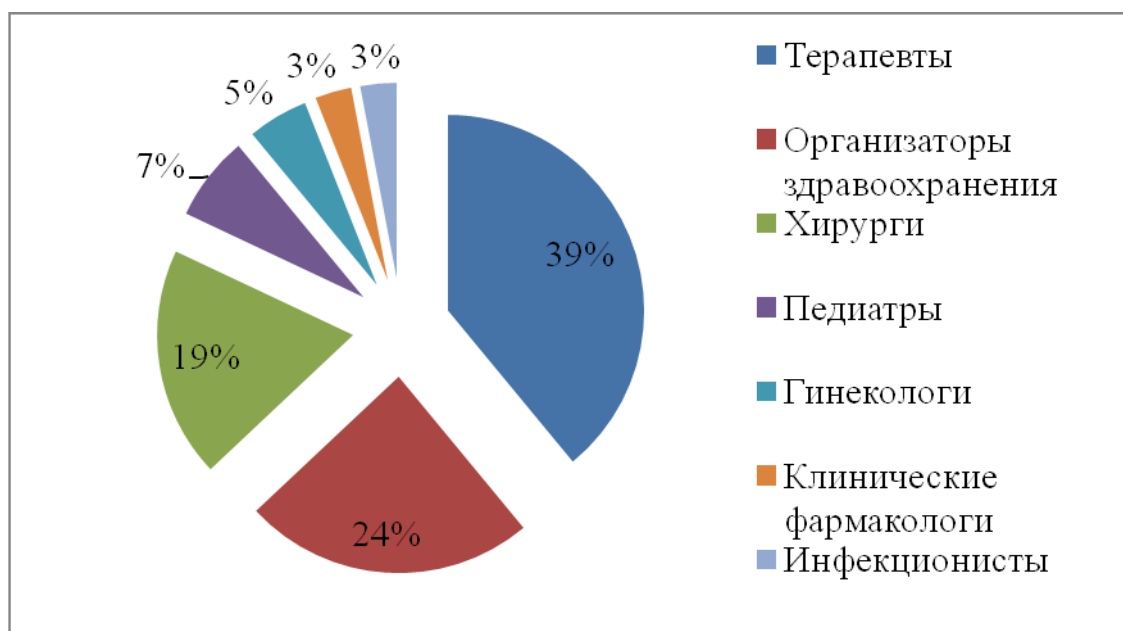


Рисунок 1. Специальности врачей, участвующих в анкетировании

Кроме них в анкетировании участвовали 10 педиатров, 7 акушеров-гинекологов, 4 клинических фармаколога и 5 инфекционистов.

Большинство работает в стационаре – 67% (94 врача). Стоит отметить, что в анкетировании приняли участие врачи с большим стажем врачебной деятельности: более 10 лет у 96 врачей, 6 - 10 лет работают 17 врачей, а до 5 лет – 26 опрошенных (рисунок 2).

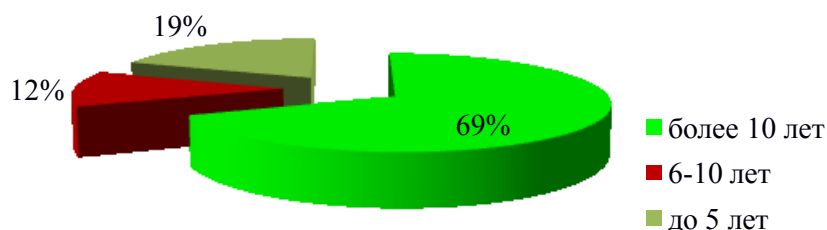


Рисунок 2. Стаж работы врачей, включенных в исследование

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.

Опрашиваемые указывали, что в основном они выявляли НЛР со стороны желудочно-кишечного тракта 67 (36%), реже - печени (17 - 9,1%) и сердечно-сосудистой системы - 16 (8,6%). Некоторые врачи указывали, что в ряде случаев выявляли побочные эффекты ЛС, проявляющиеся поражением органов дыхания (9 ответов - 4,8%) и почек (5 - 2,7%). НЛР типа «В» (по типу аллергических реакций) выявлял 71 врач (38%).

Чаще всего причиной развития НЛР, по мнению врачей, являются антибактериальные препараты и нестероидные противовоспалительные средства (рисунок 3).

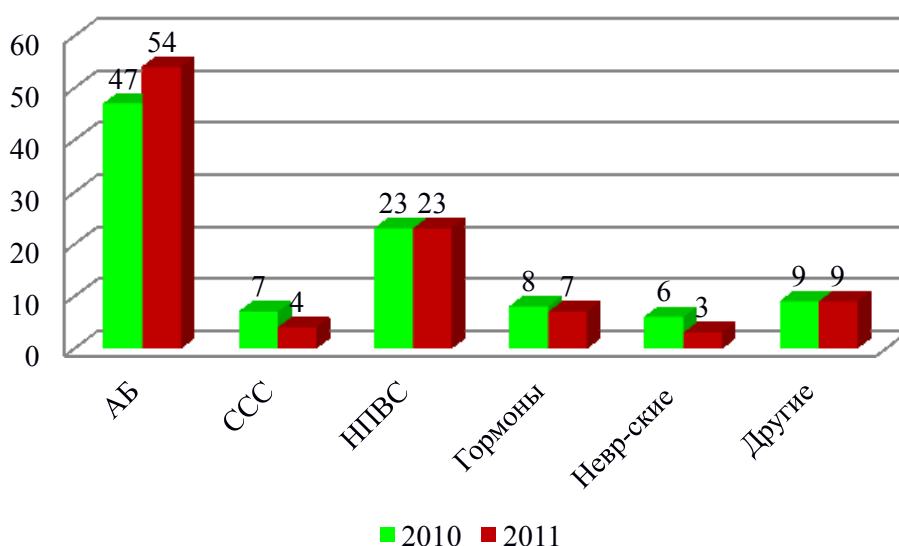


Рисунок 3. Группы ЛС, чаще всего являющиеся причиной НЛР

Интересно, что врачи и амбулаторно-поликлинического звена, и стационаров указали одни и те же фармакологические группы препаратов, ставших причиной НЛР (таблица 1).

Таблица 1. Фармакологические группы препаратов, ставшие причиной НПР, по данным врачей стационаров и поликлиник (2010 г.)

Фармакологическая группа препаратов	Врачи поликлиник		Врачи стационаров		Все опрошенные	
	человек	%*	человек	%**	человек	%***
Антибактериальные препараты	36	100%	72	77%	108	77%
Сердечно-сосудистые средства	6	17%	9	10%	15	10,7%
НПВС	19	53%	45	48%	64	45,7%
Гормональные препараты	9	25%	13	14%	22	15,7%
Средства, влияющие на ЦНС	7	19%	9	10%	16	11,4%
Другие	6	4%	26	28%	32	22,8%

*% рассчитан для всех врачей амбулаторно-поликлинического звена (36 чел.)

**% рассчитан для всех врачей стационаров (94 чел.)

***% рассчитан для всех врачей (140 чел.)

В связи с тем, что инструкция по применению ЛП является официальным документом, содержащим информацию об ЛП, необходимую и достаточную для его эффективного и безопасного медицинского применения, мы попытались выяснить, как часто врачи пользуются этим документом (таблица 2).

Таким образом, после проведения семинара было выявлено более внимательное отношение врачей к инструкции по применению ЛС как основному документу, регламентирующему применение ЛС на территории РФ, в целом и разделу «Побочные действия» ЛП в частности.

Таблица 2. Причины и частота использования инструкции к ЛС

Как часто Вы читаете инструкции к назначенным Вами препаратам?	2010 г. Всего 150 ответов	2011 г. Всего 162 ответа
1. При каждом назначении	61 (41%)	62 (38%)
2. Когда назначаете препарат впервые	80 (53%)	100 (62%)
3. Когда возникла НПР	7 (5%)	14 (9%)
4. Редко	0	2 (1,2%)
5. Почти никогда	1 (0,7%)	1 (0,6%)
6. Не ответил	1 (0,7%)	0

Большинство врачей (90%) при чтении инструкции по применению ЛП обращают внимание на все ее разделы. Однако из тех докторов, кто выборочно просматривает лишь некоторые ее разделы, только 37 врачей обращают особое внимание на «Побочные действия» (таблица 3). Стоит отметить, что именно в нем содержится информация об НЛР, которые могут развиваться при применении ЛС.

Таблица 3. Разделы инструкции к ЛП, на которые врачи обращают внимание

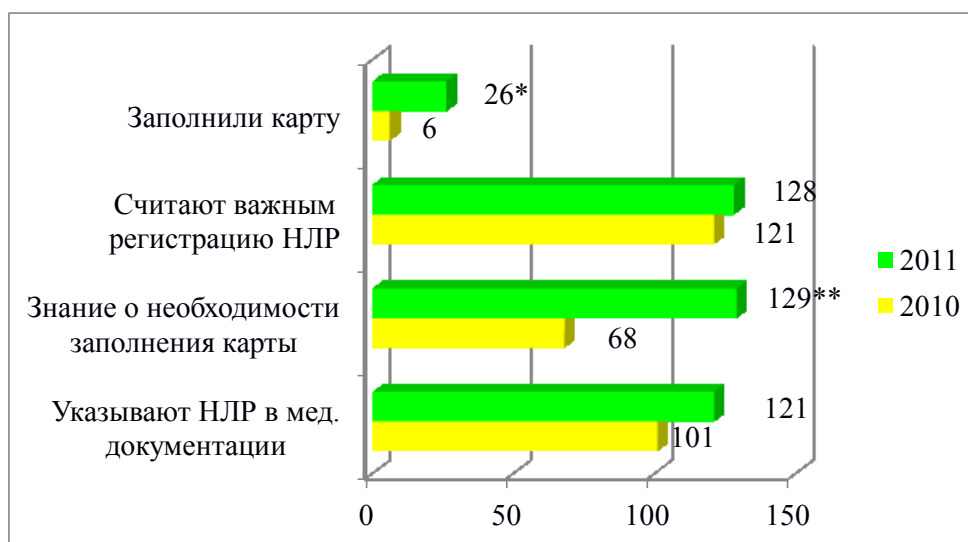
Раздел инструкции	Врачи поликлиник		Врачи стационаров		Все опрошенные	
	человек	%	человек	%	человек	%
Фармакология	4	3%	9	6%	13	9,3%
Показания	9	6%	33	24%	42	30%
Противопоказания	11	8%	38	27%	49	35%
Режим дозирования	7	5%	32	23%	39	27,9%
Применение при беременности и кормлении грудью	1	0,7%	7	5%	8	5,7%
Побочные действия	11	8%	26	19%	37	26,4%
Взаимодействие	2	1%	22	16%	24	17,1%
На все	47	34%	78	56%	125	89,76%

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%. Однако, по данным нашего исследования (глава 3, рисунок 1), в общесоматических стационарах г. Волгограда лишь в 5% историй болезни указан факт возникновения НПР.

В 2011 году знание о необходимости заполнения карт-извещений о подозреваемой 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 ($p = 0,002$).

Таким образом, после проведения семинаров было выявлено более четкое понимание врачами вопросов выявления и регистрации НПР, а также системы мониторинга безопасности ЛС (рисунок 4).



* $p = 0,002$;

** $p = 0,001$

Рисунок 4. Сравнение результатов анкетирования до и после обучения врачей на семинарах по вопросам мониторинга безопасности ЛП

Основной причиной своей низкой активности по заполнению карт-извещений об НЛР в 2010 г. врачи назвали «низкую осведомленность о проблеме НЛР» - 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 НЛР, как: «загруженность бумажной работой» - 61 врач в 2010г. и 58 в 2011 г.; «сомневаюсь, что это действительно НЛР» - 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. (рисунок 5).



Рисунок 5. Причины низкой сообщаемости об НЛР, по мнению врачей

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 НЛР. В то же время до проведения семинаров большинство врачей не имели понятия о системе мониторинга безопасности ЛС, никогда не заполняли карту-извещение об НЛР, а некоторые из них даже не имели представления о том, что это такое. Однако большинство врачей сталкиваются с НЛР в своей клинической практике и считают необходимым выявление и регистрацию НЛР.

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.

Тем не менее необходимо внедрение методов выявления НЛР, таких как метод спонтанных сообщений и активный мониторинг в лечебных учреждениях Волгоградской области, что позволит улучшить понимание проблемы практикующими врачами и увеличит эффективность выявления и регистрации НЛР на постмаркетинговом этапе применения лекарственных препаратов.

3.3. Результаты фармакоэпидемиологического исследования мониторинга безопасности лекарственных препаратов в регионе методом спонтанных сообщений

Для того чтобы выявить частоту регистрации НЛР в Волгоградской области, группы ЛП, наиболее часто ставшие причиной НЛР, демографические данные пациентов с НЛР, а также эффективность работы РЦМБЛС было проведено проспективное фармакоэпидемиологическое исследование методом спонтанных сообщений об НЛР.

В 2009 году, до организации Волгоградского РЦМБЛС, в базу Росздравнадзора из нашего региона поступило 87 сообщений об НЛР. Стоит отметить, что 62 из них было направлено из одного стационара г. Волгограда - МУЗ «ГКБСМП № 25», по одному еще из трех ЛПУ, а остальные 25 - менеджерами по безопасности фармацевтических компаний.

Что касается качества отправляемых карт-извещений об НЛР, только в 16% из всех присланных сообщений в 2010 г. были заполнены все пункты извещения, которые содержали максимально полную информацию. В 2011 году таких сообщений было 44%, в 2012 – 54% и в 2013 – 53% (рисунок 1).

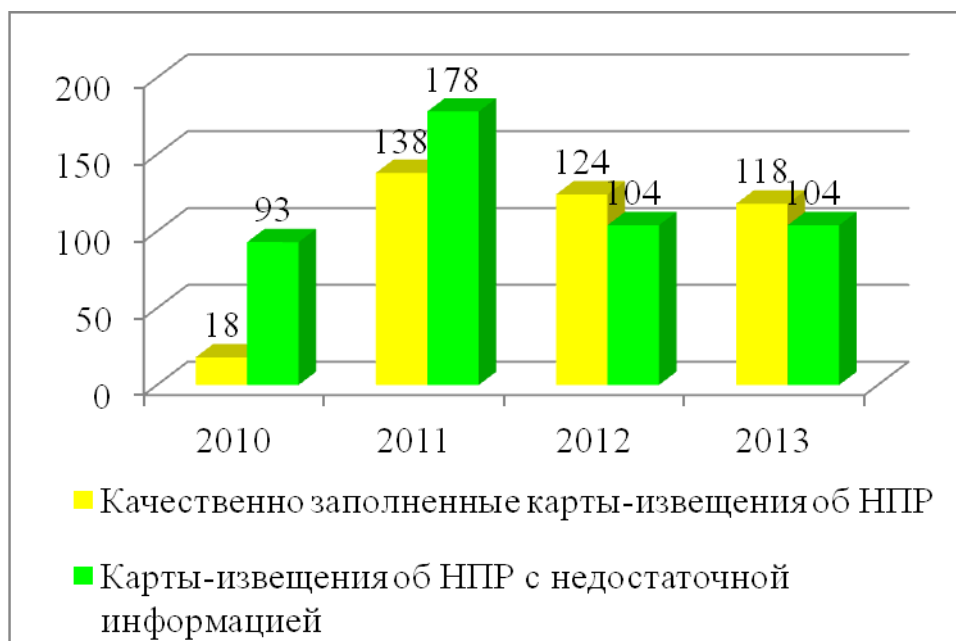


Рисунок 1. Качество сообщений об НЛР, полученных в регионе

После организации Волгоградского РЦМБЛС в области и г. Волгограде с 2010 по 2013 год были зарегистрированы 877 случаев НЛР, из них 728 (83%) выявлены и зарегистрированы врачами ЛПУ региона, а 149 (17%) - фармацевтическими компаниями (рисунок 2). В 2010 г. в регионе было зарегистрировано 111 НЛР, в 2011 – 316, 2012 – 228, а в 2013 – 222.

В 2010 году для врачей региона был проведен ряд образовательных мероприятий по вопросам безопасности применения ЛП, НЛР и организации их мониторинга в РФ и мире, в том числе 3 областные конференции, 2 конференции для организаторов здравоохранения г. Волгограда и области (главных врачей и заместителей главных врачей ЛПУ), более 10 семинаров в ЛПУ г. Волгограда. В 2011 году наблюдается увеличение в 4 раза числа сообщений о НЛР из ЛПУ (с 88 до 265).



Рисунок 2. Число зарегистрированных НЛР Волгоградским РЦМБЛС

В 2011 и 2012 годах областных и городских образовательных мероприятий по вопросам мониторинга безопасности ЛП в регионе не

проводилось, однако в некоторых ЛПУ были прочитаны лекции по этой теме. В то же время в регионе отмечается спад случаев информирования РЦМБЛС об НЛР со стороны ЛПУ (265 в 2011 г., 209 в 2012 г., 166 в 2013 г.), тогда как частота извещений со стороны фармкомпаний возросла - с 19 в 2012 г. до 56 в 2013 г..

Несмотря на то, что в 2012 году было отмечено уменьшение количества карт-извещений об НЛР, полученных РЦМБЛС, однако число ЛПУ, привлеченных к мониторингу безопасности ЛС, было большим по сравнению с 2010 и 2011 г. (таблица 1). Среди них большинство были стационары - 71, на втором месте поликлиники - 26 и на третьем центральные районные больницы (ЦРБ) – 25 (таблица 1).

Таблица 1. Число ЛПУ Волгоградской области, привлеченных к мониторингу безопасности ЛС

	2009	2010	2011	2012	2013
Стационары	3	7	21	26	17
Поликлиники	1	1	8	9	8
ЦРБ	0	3	7	8	7
Всего ЛПУ	4	11	36	43	32

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%) НЛР были выявлены у больных мужского пола, возраст мужчин – 51 год (IQR 34 - 64). В 11 картах-извещениях пол указан не был. Кроме того, НЛР регистрировались у детей (таблица 2). За три года в регионе было выявлено 94 таких случая в возрасте 1 года (IQR 0,67 - 7).

Таблица 2. Выявление и регистрация НЛР у детей

Дети	2010	2011	2012	2013	Врачи 2010 - 2013	ФК 2010 - 2013	Всего 2010 - 2013
До 1 года	2	30	3	1	36	0	36
Дошкольни- ки 1 - 6 лет	1	13	8	5	25	2	27
Школьники 7 - 17 лет	2	12	11	6	28	3	31
Всего	5	55	22	12	89	5	94

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. Медиана по возрасту 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 трех картах пол не указан. 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%). В 3% карт за три года не указывалось место проведения фармакотерапии подозреваемым ЛС.

В 78% случаев НЛР к самостоятельному применению ЛС прибегали женщины, возраст которых 50,5 года (IQR 37,75 - 63) и только в 22% случаев причиной НЛР было самолечение мужчин в возрасте 52,5 года (IQR 37,25 - 63). У большинства (56%) из этих пациентов в анамнезе отмечались аллергические реакции. Причиной возникновения НЛР чаще всего были антибактериальные препараты – 44%, иммуномодуляторы – 19%, препараты растительного происхождения – 13% и препараты из других фармакологических групп – 25%.

В 81% случаев при самолечении регистрировались НЛР типа «В», а именно аллергические реакции, из них 69% пациентов были госпитализированы в стационары города с диагнозом ангионевротический отек. В остальных случаях наблюдалась аллергическая сыпь по типу крапивницы. Особенно хочется отметить, что одна из пациенток, зная, что в ее анамнезе была аллергическая реакция в виде крапивницы на пенициллин, начала самостоятельный прием амоксициллина, без назначения врача. С отеком Квинке больная была доставлена каретой скорой медицинской помощи в стационар. Разные торговые названия препаратов ввели ее в заблуждение.

Во всех случаях для лечения НЛР, причиной которых стало самолечение, потребовалась дополнительная лекарственная терапия. В основном использовались глюкокортикостероидные и антигистаминные препараты – 81% случаев.

При проведении экспертизы карт-извещений специалистами Волгоградского регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств все случаи НЛР при самолечении были расценены как серьезные. Критерии серьезности распределились следующим образом:

«летальный исход» – 1 случай, «угроза жизни» - 7 случаев и «госпитализация или ее продление» - 8 случаев. Степень достоверности причинно-следственной связи «лекарственное средство - НЛР» по алгоритму Наранжо определялась как «определенная» в 25% случаев, «вероятная» - 44%, «возможная» - 13% и «сомнительная» - 19%.

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 ССП – 11% (рисунок 3).

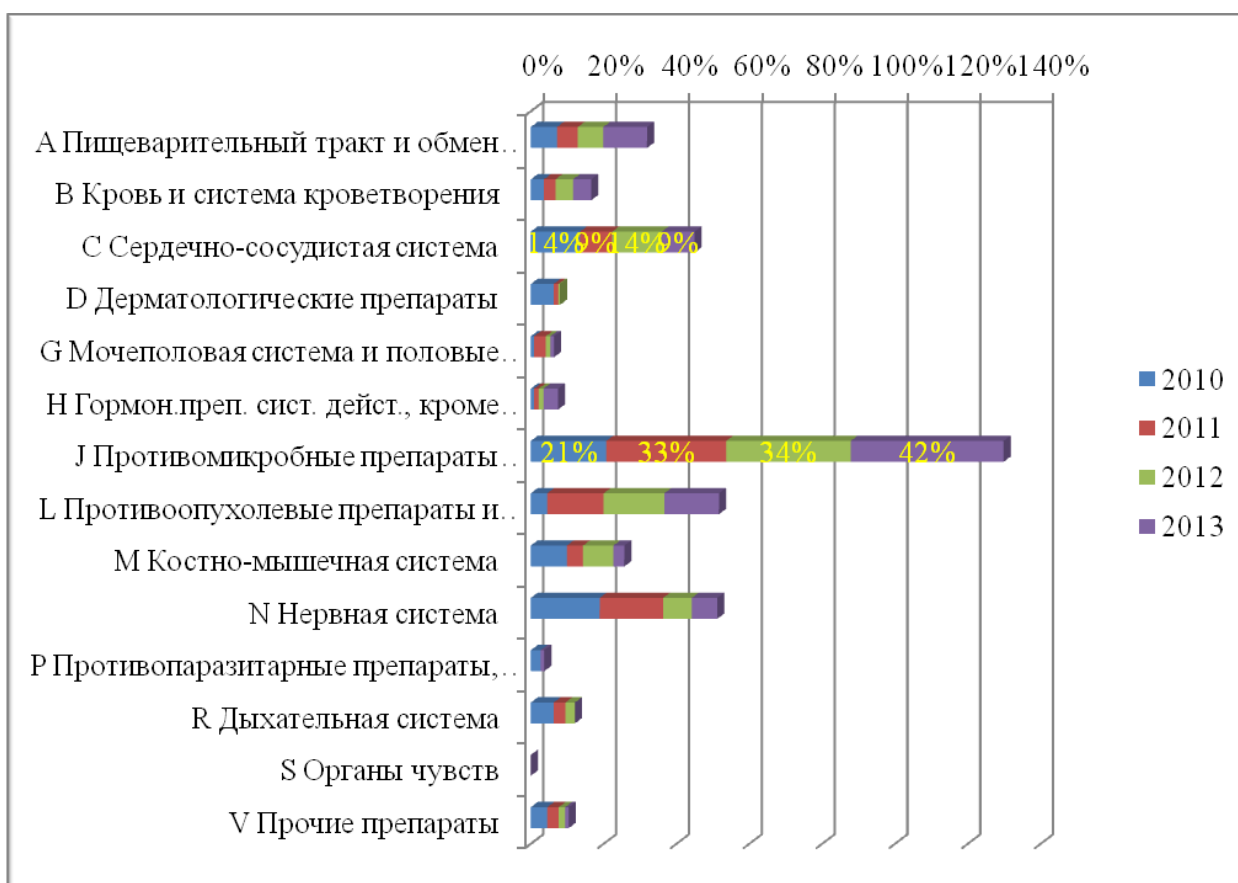


Рисунок 3. Группы ЛС, ставших причиной НЛР (АТХ классификация).

В настоящее время ССС являются самыми популярными и наиболее часто продаваемыми ЛС во всем мире. В ТОП-10 самых продаваемых препаратов большинства стран они занимают первые строчки

(Фармацевтический рынок России, 2012). В связи с чем представляется важным контроль безопасного применения ССС. По частоте выявления и регистрации НЛР в нашем регионе эта группа препаратов находится на четвертом месте – 106 случаев (12%). Из них С09: Средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему, стали причиной НЛР в 21% случаев, С10: Гиполипидемические средства (статины) – в 12% случаев, С01: Препараты для лечения заболеваний сердца (сердечные гликозиды, антиаритмические препараты I и III классов, кардиотонические препараты и периферические вазодилататоры) – в 11% случаев (таблица 3).

Таблица 3. Группы ССС, ставших причиной НЛР (АТХ классификация)

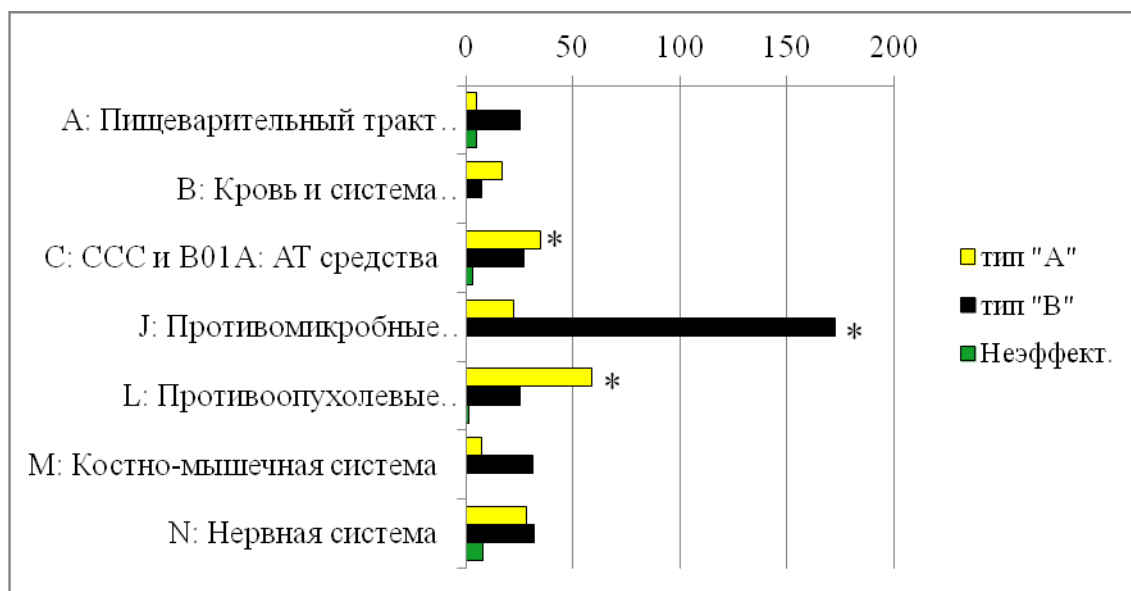
Группы ЛС	2010	2011	2012	2013	Врачи	ФК	Всего
С01: Препараты для лечения заболеваний сердца	3	3	4	2	11	1	12
С02: Антигипертензивные средства	0	1	4	1	4	2	6
С03: Диуретики	1	2	1	2	4	2	6
С04: Периферические вазодилататоры	0	2	1	0	3	0	3
С05: Ангиопротекторы	5	2	1	0	8	0	8
С07: Бета-адреноблокаторы	0	0	1	1	2	0	2
С08: Блокаторы кальциевых каналов	2	2	1	1	6	0	6
С09: Средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему	4	9	1	8	11	11	22
С10: Гиполипидемические средства	2	2	3	6	6	7	13
В01А: Антитромбические средства	1	5	11	11	27	1	28
Всего	18	28	28	32	82	24	106

В связи с тем, что ЛС из группы В01: Антитромботические средства применяются для лечения большинства ССЗ, существенное значение имеет частота выявления и регистрации НЛР на эти ЛП, в Волгоградской области за четыре года доля НЛР на препараты этой группы составила 26%. В 2010 году статистически значимо чаще выявлялись НЛР на ССС, чем в 2011 году ($p = 0,049$). Однако при сравнении с 2012 и 2013 годами статистически значимых различий не было ($p = 0,14$).

НЛР, связанные с фармакологическим действием ЛП (типа «А»), были зарегистрированы в 30% случаев. В 2010 г. НЛР типа «А» выявлялись в 30 картах, что составляет 27%, а в 2011 г. такие НЛР выявлялись в 114 картах, что составляет 36% ($p = 0,09$). Процентное отношение количества побочных реакций типа «А» к общему количеству побочных реакций в 2012 г. – 40% (91 случай) ($p = 0,04$ при сравнении с 2010 г.; $p = 0,6$ при сравнении с 2011 г.). В то время как в 2013 г. только 12% - 26 случаев. Достоверно значимым было выявление НЛР типа «А» в группе С: ССС и В01А: АТ средства – 19% ($p = 0,045$) от всех НЛР типа «А» и в фармакологической группе L: Противоопухолевые средства таких НЛР выявлено 33% ($p < 0,001$).

Большинство (61%) зарегистрированных НЛР относятся к типу «В». В 2010 г. НЛР типа «В» выявлялись в 72 картах, что составляет 65%, а в 2011 г. такие НЛР выявлялись в 175 картах, что составляет 56% ($p = 0,11$). Процентное отношение количества побочных реакций типа «В» к общему количеству побочных реакций в 2012 г. – 55% - 125 случаев ($p = 0,1$ при сравнении с 2010г.; $p=0,9$ при сравнении с 2011г.). В 2013 г. – 75% - 167 случаев, в 2012 г. – 55% (125 случаев) ($p = 0,1$ при сравнении с 2010 г.; $p = 0,9$ при сравнении с 2011 г.). Большинство - 62% НЛР ($p < 0,001$), в основе которых лежит индивидуальная чувствительность пациента (типа «В»), выявлялись при применении ПМП (рисунок 4). В фармакологических группах N: Нервная система и M: Костно-мышечная система подобных реакций было по 10%, при применении ЛС, влияющих на кровь и систему

кроветворения, НЛР типа «В» было лишь 2%. В остальных фармакологических группах таких реакций было по 8%.



* $p < 0,05$

Рисунок 4. Типы зарегистрированных НЛР по группам ЛС

Проявлений НЛР типа «В» более чем в половине случаев являлась крапивница - 231 (43%), на втором месте был отек Квинке – 134 случая (25%). Такие серьезные НЛР фармакотерапии, как анафилактический шок и синдром Лайелла (токсический эпидермальный некроз), встречались в 22 (4%) и 2 (0,4%) картах соответственно. В остальных случаях это были гиперемия кожных покровов - 31 извещение (6%), нарушение дыхания – 17 (3%) и зуд кожи – 17 (3%).

В 78 (9%) картах сообщалось об отсутствии эффективности ЛП. Из них 69% были отправлены менеджерами по безопасности ЛП ФК. Если в 2010 г. такие случаи регистрировались только фармацевтическими компаниями (9 карт), то в 2011 г. о неэффективности было получено 14 (54%) сообщений от врачей и 12 (46%) от ФК, а в 2012 году врачами было заполнено 9 (75%) карт об отсутствии эффективности ЛС, а ФК только 3 (25%). В 2013 г. было

получено 30 карт-извещений о неэффективности ЛП от ФК, в то время как врачами сообщено об одном случае неэффективности. В основном эти случаи регистрировались при применении ЛП в амбулаторных условиях – 54 (69%) и только в 20 (26%) картах лечение было стационарное. В четырех сообщениях (5%) место проведения фармакотерапии указано не было.

Эпизоды неэффективности ЛП одинаково часто встречались как у мужчин – 37 (47%) случаев в возрасте 60 (IQR 46,75 - 68) лет, так и у женщин - 40 (51%), в возрасте 59 (IQR 41 - 68) лет. Однако при сравнении количества случаев неэффективности ЛП у мужчин и женщин с общим числом НПР в этих группах выявляется, что таких случаев было достоверно ($p = 0,018$) больше при применении ЛП у мужчин – 12%, чем у женщин – 6%. Кроме того, было зарегистрировано 3 эпизода неэффективности ЛП у детей.

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 (рисунок 5). Стоит отметить, что большинство – 15 (48%) – сообщений о неэффективности в 2013 г. относится к противоопухолевым средствам.



Рисунок 5. Данные о неэффективности ЛС по фармгруппам ЛП

Среди ССС больше всего сообщений о неэффективности ЛП было на группу С09: Средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему, – 10 карт, а также С10: Гиполипидемические средства – 6 карт и С02: 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, зарегистрированных в регионе, были серьезными (таблица 4).

Таблица 4. 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

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 ($p < 0,001$). Структура серьезных НЛР представлена на рисунке 6.

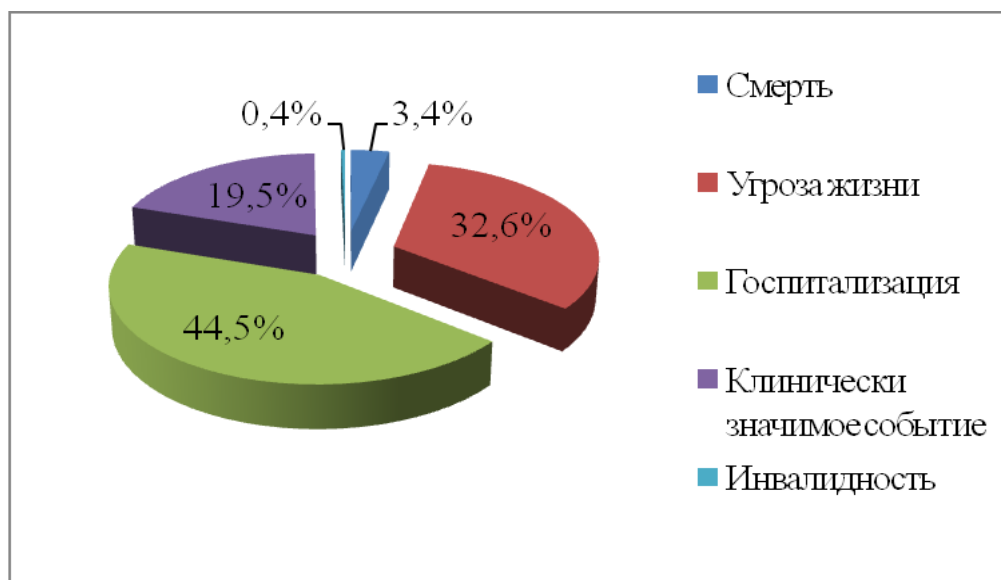


Рисунок 6. Структура серьезных НЛР, зарегистрированных в 2010 - 2013 гг.

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. Причиной этих серьезных НЛР в большинстве случаев были ЛП из группы N: Нервная система – 32%, в частности местные анестетики – 26% , J: Противомикробные препараты – 21% и C: CCC – 16%. На препараты из групп A: Пищеварительный тракт и обмен веществ было зарегистрировано по 11% летальных исходов, а на ЛС L: Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы и M: Костно-мышечная система по 5% (рисунок 7).

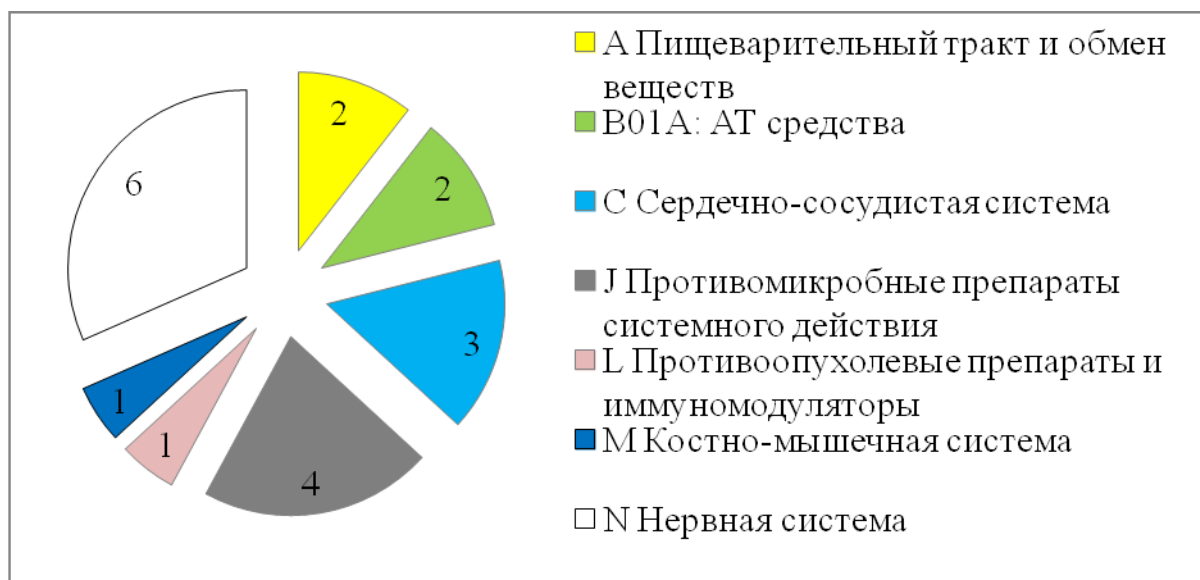


Рисунок 7. Фармакологические группы ЛС, ставших причиной НЛР с летальным исходом

Из группы С: СС препараты были зарегистрированы 2 летальных случая при применении гиполипидемического средства аторвастатина и один неселективного антагониста эндотелиновых рецепторов типа ЕТА и ЕТВ бозентана. В 79% (15) случаев это были НЛР типа «А», которые описаны в инструкции по применению ЛП, следовательно, их раннее выявление могло предотвратить смерть пациентов. Только в четырех картах у пациентов развилась аллергическая реакция немедленного типа в виде анафилактического шока, приведшая к летальным исходам.

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».

НЛР, критерий серьезности которых «угроза жизни», в большинстве случаев (94 – 52%) возникли при лечении больных в стационаре, 63 (35%) из

них были зарегистрированы при применении ЛП в амбулаторных условиях и 22 (12%) случая самолечения. В основном (130 - 72%) это были пациенты женского пола в возрасте 50,5 года (IQR 33 - 62,75). У 43 (23%) мужчин критерий серьезности НЛР был расценен как «угроза жизни» в возрасте 51 года (IQR 38 - 64) и у 12 (7%) детей, возраст которых 7 (IQR 3 - 11) лет. Причиной этих серьезных НЛР в большинстве случаев были ЛП из группы J: Противомикробные препараты системного действия – 38 случаев, N Нервная система – 31 случай, по 22 случая L: Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы и M: Костно-мышечная система, на четвертом месте C: Сердечно-сосудистая система – 20 сообщений (рисунок 8).



Рисунок 8. ЛС, НЛР на которые с критерием серьезности «угроза жизни»

Из группы C: СС препараты чаще всего были: C09: Средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему, – 6 случаев; C01: Препараты для лечения заболеваний сердца - 3 карты и по одному извещению на ангиопротекторы, блокаторы кальциевых каналов и 2 - гипополипидемические средства. Кроме того, были зарегистрированы случаи

угрозы жизни при применении АТ средств, а именно варфарина – 7 карт и эноксапарина – 1 карта. НЛР, критерий серьезности которых «угроза жизни», в большинстве случаев были типа «В» - 73%. В 37% случаев это были НЛР типа «А», которые описаны в инструкции по применению ЛП, а значит, их можно было прогнозировать и возможно предотвратить.

В большинстве карт о случаях НЛР с критерием серьезности «угроза жизни» (179 – 99%) НЛР с высокой степенью достоверности была связана с применением ЛС: достоверность причинно-следственной связи «ЛС-НЛР» расценивалась как «определенная» в 6 случаях (3%), «вероятная» – 115 случаев (64%), «возможная» – 58 случаев (32%) и только в двух случаях (1%) - «сомнительная».

В 247 случаях НЛР стала причиной госпитализации пациента или ее продления (среди них есть случаи с критерием серьезности «угроза жизни»), из них 67 (27%) мужчин в возрасте 49 лет (IQR 31,5 - 63,25), 146 (59%) женщин в возрасте 46 лет (IQR 29 - 61,5) и 34 ребенка (14%) в возрасте 1 года (IQR 0,67 - 9). В 81 (33%) случае ЛС было назначено врачом поликлиники, в 28 (11%) - НЛР была результатом самолечения. В 131 (53%) случае осложнения фармакотерапии, проводимой во время стационарного лечения, потребовали продления госпитализации больного. В 7 (3%) картах место проведения фармакотерапии указано не было.

Причиной госпитализации в большинстве случаев было развитие НЛР при применении ЛП из группы J: Противомикробные препараты системного действия – 89 случаев, L: Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы – 49 случаев, N: Нервная система – 27 случаев, C: Сердечно-сосудистая система – 22 сообщения (рисунок 9). Из ССС чаще всего были: C09: Средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему, – 4 случая; C01: Препараты для лечения заболеваний сердца и блокаторы кальциевых каналов – по 2 карты и по одному извещению на ангиопротекторы, диуретики, гиполипидемические средства и агонисты П1-

имидазолиновых рецепторов. Кроме того, были зарегистрированы случаи угрозы жизни при применении АТ средств, а именно варфарина – 2 карты, ацетилсалициловой кислоты – 2 случая и по одному извещению на далтепарин и фондапаринукс. НЛР, ставшие причиной госпитализации пациентов, в большинстве случаев были типа «В» - 67%. В 31% случаев это были НЛР типа «А» и в 2% карт ЛС были неэффективными.

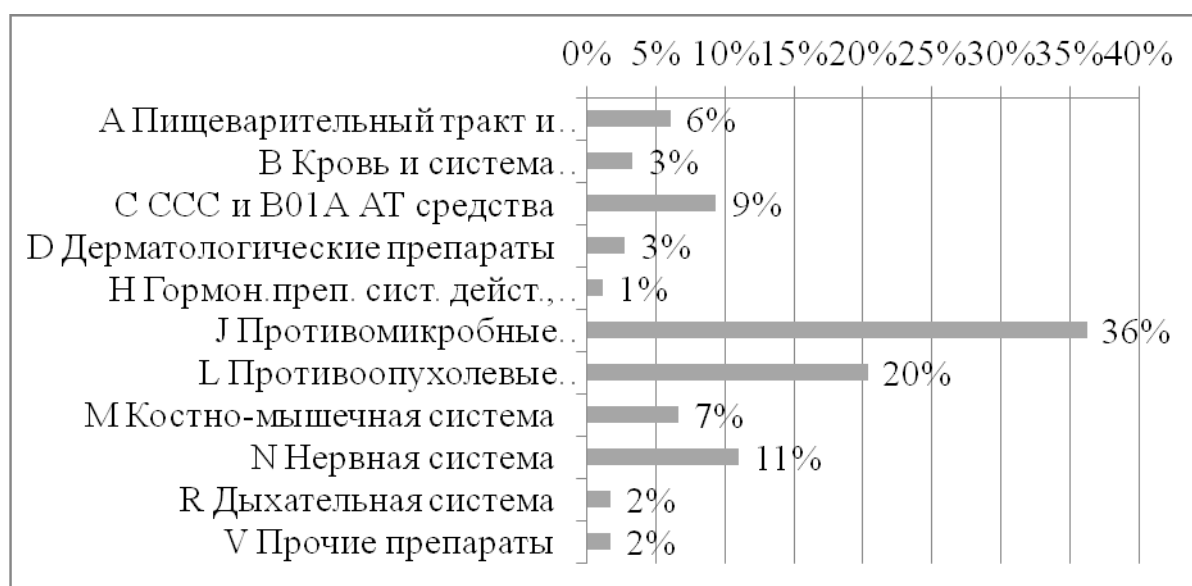


Рисунок 9. ЛС, НЛР на которые с критерием серьезности «госпитализация или ее продление»

Достоверность причинно-следственной связи «ЛС-НЛР» у госпитализированных больных расценивалась как «определенная» в 4 случаях (2%), «вероятная» – 164 случая (66%), «возможная» – 75 случаев (30%) и только в 4 случаях (2%) - «сомнительная».

Несерьезные НЛР регистрировались значительно реже. Так, в 2010 г. таких извещений было 27%, в 2011 г. – 35% ($p = 0,13$ при сравнении с 2010 г.), в 2012 г.- 33% ($p = 0,59$ при сравнении с 2011 г. и $p = 0,33$ при сравнении с 2010 г.), а в 2013 г.- 44% ($p = 0,59$ при сравнении с 2011 г. и $p = 0,33$ при сравнении с 2010 г.)

Возраст взрослых пациентов с несерьезными НЛР 54 (IQR 20 - 84) года (при сравнении возраста пациента с серьезными НЛР и несерьезными $p = 0,083$).

Почти во всех (592 - 90%) случаях возникновение НЛР потребовало отмены подозреваемого ЛП, в 71% зарегистрированных НЛР было недостаточно лишь отмены препарата, а понадобилась дополнительная лекарственная терапия. И если в 2010 и 2011 годах таких случаев было 85 - 76% и 197 - 62% соответственно, то в 2012 их было уже 183 - 80% от всех зарегистрированных НЛР за год, а в 2013 г. уже 176 - 79%. Только в нескольких извещениях об НЛР было указано снижение дозы ЛП и немедикаментозная терапия по три случая.

В 2010 г. при выявлении НЛР лечащими врачами были проведены следующие мероприятия: в 6% случаев произошла отмена лекарственного средства; в 3% проводилась только лекарственная терапия; в 2% потребовались лекарственная терапия, отмена ЛС и немедикаментозная терапия; в 2% случаев - лекарственная терапия, отмена ЛС, отмена сопутствующего лечения; в 69% случаев производилась отмена подозреваемого ЛС и лекарственная терапия. В 2011 г. в 22% случаев производилась отмена ЛС; в 1% - снижение дозы ЛС; в 4% - только лекарственная терапия; в 54% карт - лекарственная терапия и отмена подозреваемого ЛС; в 4% случаев - лекарственная терапия, отмена ЛС и отмена сопутствующего лечения. В 2012 г. в 3% карт указана только лекарственная терапия, отмена подозреваемого ЛП и лекарственная терапия потребовались в 72% случаев, в 2% НЛР к вышеописанным мероприятиям добавлялись немедикаментозные методы и в 3% - отмена сопутствующей терапии. В 2013 г. в 85% случаев указаны лекарственная терапия и отмена подозреваемого ЛП, в 4% НЛР к вышеописанным мероприятиям добавлялись немедикаментозные методы и в 3% - отмена сопутствующей терапии. В качестве лекарственной терапии в 65% НЛР применялись ГКС и/или

антигистаминные препараты, в остальных случаях симптоматическая терапия по показаниям в зависимости от клинических проявлений НЛР.

По данным карт-извещений было выявлено, что в 2010 г. в 34% случаев НЛР возникала у людей, у которых уже имелись аллергические реакции на ЛП в анамнезе. В 50% случаев такие больные были выявлены в стационаре, в 20% - в ходе амбулаторного лечения и в 30% случаев они возникли при самолечении. В 2011 г. в 12% случаев НЛР возникли у людей с нежелательной лекарственной реакцией в анамнезе. При этом в стационаре выявили 61% случаев, амбулаторно - 29% - и в результате самолечения - 10%. В 12% извещений в 2012 г. были выявлены НЛР у пациентов с имеющимися в анамнезе аллергическими реакциями. Большинство (61%) таких клинических ситуаций возникли в стационаре, 29% при амбулаторном лечении и 7% как результат самолечения. В одной карте место проведения фармакотерапии указано не было. В 11% извещений в 2013 г. были выявлены НЛР у пациентов с имеющимися в анамнезе аллергическими реакциями. Большинство (68%) таких клинических ситуаций возникли в стационаре, 22% - при амбулаторном лечении. В одной карте место проведения фармакотерапии указано не было. Кроме того, были выявлены НЛР у пациентов с уже известной аллергической реакцией в анамнезе на данный лекарственный препарат. За четыре года таких карт было зарегистрировано 5 и 3 случая перекрестной аллергической реакции. Анамнестические данные в картах-извещениях за 2010 - 2013 гг., по имеющимся НЛР у пациентов, чаще всего встречались у женщин (60 – 81%) в возрасте 57 лет (IQR 37,25 - 64) против мужчин (21 – 19%) в возрасте 55,5 года (IQR 43,5 - 68). Кроме того, аллергические реакции в анамнезе отмечались и у детей. Стоит отметить, что мальчиков было достоверно значимо ($p = 0,0004$) больше: 6 мальчиков в возрасте 8 лет (IQR 7-14) и одна девочка в возрасте 1 года.

Важно отметить, что исходом развившихся НЛР в 63% карт было выздоровление без последствий, в 20% - улучшение состояния, в 9% - состояние без динамики и в 1% - смерть (рисунок 10).

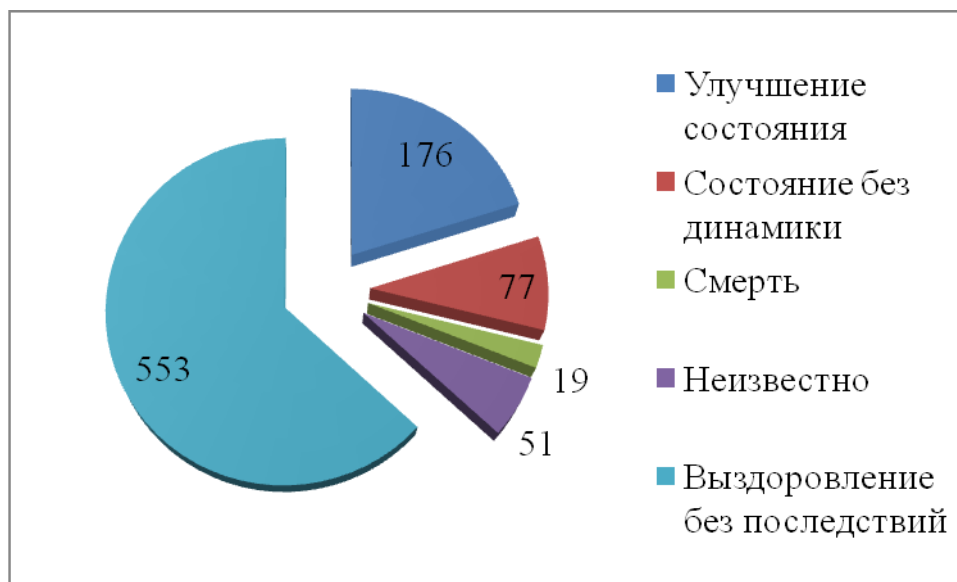


Рисунок 10 . Исход развития НЛР

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, в связи с чем отмечается увеличение числа сообщений в 2011 и 2012 гг., по сравнению с 2010 г., когда РЦМБЛС не было. Однако в 2013 г. отмечается некоторое снижение числа сообщений по сравнению с предыдущими годами. Вероятнее всего это связано с тем, что занятия с врачами по вопросам мониторинга безопасности ЛП в 2012 г. году не проводились. Большинство карт-извещений было предоставлено врачами, а не фармацевтическими компаниями. Чаще всего НЛР регистрировались при назначении препаратов в стационаре, однако

представляется важным, что в ряде случаев НЛР возникли в результате самолечения пациентов.

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.

3.4. Результаты четвертого этапа исследования: мониторинг безопасности статинов

3.4.1. Результаты ретроспективного анализа данных Территориального фонда обязательного медицинского страхования Волгоградской области

В 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» (G72.0) – 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%.

3.4.2. Результаты ретроспективного анализа частоты исследования общей креатинкиназы у пациентов, принимающих статины

Для определения частоты исследования общей КК, которая является на сегодняшний день основным диагностическим тестом при подозрении СИМ, нами были изучены журналы биохимических лабораторий в 12 стационарах Волгограда. Было выявлено, что определение общей активности КК проводится лишь в 4 больницах города. В дальнейшем были проанализированы данные биохимических лабораторий МУЗ ГКБСМП № 25 и ГБУЗ ВОКБ № 1. 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.

В вышеуказанных стационарах за период с 01.01.2011 по 31.12.2011 находилось на лечении 5038 пациентов с диагнозами по МКБ-10 I-20 – I-25 (ИБС). Согласно стандартам медицинской помощи, все эти пациенты получали статины. Однако исследование общей КК было проведено лишь 9 больным ИБС (0,2%). Из них с диагнозом «ИБС. Стенокардия напряжения» было 3 пациента, «ИБС. Нестабильная стенокардия» - 3 пациента, «ИБС. Кардиосклероз» - 2 пациента, «ИБС. Инфаркт миокарда без зубца Q» – 1 пациент. 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 симвастатин 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.

Из всех обследованных пациентов, принимавших статины, лишь у одного (0,02% от всех пролеченных пациентов с ИБС) отмечалось увеличение уровня общей КК – в 4,1 раза выше нормальных значений. В истории болезни указывалось, что на 26-й день приема аторвастатина в дозе 20 мг в сутки у пациента появились выраженные мышечные боли, сопровождавшиеся высокими значениями общей КК. Кроме того, у этого же пациента были выявлены повышенные показатели трансаминаз: АЛТ – в 1,8 раза; АСТ – в 2,3 раза. Показатели мочевины и креатинина сыворотки крови были в пределах нормальных значений. Предположительно больному был поставлен диагноз «миозит неясного генеза», тем не менее терапия статинами была отменена. Контрольных исследований КК в истории болезни не было.

Таким образом, определение уровня общей КК как диагностического теста при подозрении развития миопатии у пациентов, принимающих статины, в клинической практике используется крайне редко.

3.4.3. Результаты активного проспективного мониторинга статин-ассоциированного поражения мышечной ткани

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.

Оценка причинно-следственной связи «лекарство – нежелательная лекарственная реакция»

Оценка причинно-следственной связи «НПР–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 «НПР–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.

Демографические характеристики пациентов

Основные демографические характеристики представлены в таблице 1. Среди пациентов, имевших мышечные симптомы, значимо старше оказались те, кто уже имел мышечную боль/слабость до начала приема статинов (p 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 (ИМТ 25 – 29 кг/м²) и ожирением (30 кг/м² и более) без статистически значимых различий ($p > 0,05$).

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

Таблица 1. Демографические характеристики групп

Характеристика	I (n = 31)			II (n = 27)			III (n = 35)			P IvsII	PIvsIII	PIIvsIII
	M ± SD	M (95%ДИ)	Me (IQR)	M ± SD	M (95%ДИ)	Me (IQR)	M ± SD	M (95%ДИ)	Me (IQR)			
Средний возраст, лет	66±9,6	66 (62,5 – 69,5)	65 (58 – 75)	73,7±6,5	73,7 (71,1 – 76,3)	72 (69 – 77)	68,4±12,0	68,4 (64,2 – 72,5)	72 (60-76)	0,0019	0,2715	0,1678
До 60 лет, n (%)	11(35,5%)	-	-	0	-	-	8 (22,8%)	-	-	0,0004	0,2881	0,0076
60 – 74 года, n (%)	11(35,5%)	-	-	16(59,3%)	-	-	16(45,7%)	-	-	0,1129	0,3056	0,6051
75 – 89 лет, n (%)	9(29%)	-	-	11(40,7%)	-	-	11(31,5%)	-	-	0,2758	0,7918	0,5932
Старше 90 лет, n(%)	0	-	-	0	-	-	0	-	-	-	-	-
Старше 65 лет, n(%)	18(58,1%)	-	-	24(88,9%)	-	-	23(65,7%)	-	-	0,0169	0,6142	0,0412
Пол:												
мужчины, n (%)	12(38,7%)	-	-	10 (37%)	-	-	19(54,3%)	-	-	>0,9999	0,2272	0,2072
женщины, n (%)	19(61,3%)	-	-	17 (63%)	-	-	16(45,7%)	-	-			
Средний возраст мужчин, лет	61,7±10,8	61,7 (54,8-68,6)	58,5 (53-69,5)	69,5±3,8	69,5(66,8-72,2)	69,5(68-72)	64,1±12,6	64,1(58-70,1)	63(55-75)	0,048	0,5959	0,383
Средний возраст женщин, лет	68,6±7,6	68,6 (64,9-72,3)	69(65-75)	76,2±6,6	76,2(72,8-79,5)	76(72-82)	73,5±9,2	73,5(68,6-78,4)	73(71-80)	0,0025	0,059	0,4257
ИМТ, кг/м ²	28,7±6,4	28,7 (25,8-31,6)	27,9(24,2-28,7)	28,2±5,3	28,2(25,5-31,0)	28,2(24,4-28,2)	26,6±4,4	26,6(25,1-28,2)	26,6(23,1-27)	0,7435	0,0972	0,2267
Пациенты с ожирением, n (%)	4 (12,9%)	-	-	6(22,2%)	-	-	7(20%)	-	-	0,4895	0,5207	>0,9999
Пациенты с предожирением, n (%)	16(51,6%)	-	-	11(40,7%)	-	-	16(45,7%)	-	-	0,4408	0,8054	0,7981

Сопутствующая патология

Сопутствующие заболевания отражены в таблице 2. 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.

Таблица 2. Сопутствующая патология пациентов с мышечными симптомами и без них

Заболевания	I (n=31)	II(n=27)	III(n=35)
Гипотиреоз, n	0	0	0
Гипертиреоз, n	0	0	1
Остеохондроз позвоночника, n	9*	5	3
Остеопороз, n	0	0	0
МИ в анамнезе, n	4	5	3
Злокачественные новообразования, n	0	0	2
Системные заболевания соединительной ткани, n	0	0	0
Атеросклероз сосудов нижних конечностей, n	1	5	1
Варикозная болезнь вен нижних конечностей, n	1	3	1
Паренхиматозные болезни печени, n	3**	0	2
Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей, n	7***	3	0
Хронические заболевания почек, n	10****	6	5

* OR I vs III 4,4(95% ДИ 0,9 – 27,3); $p = 0,0529$;

** OR I vs III 1,8 (95% ДИ 0,2 – 22,4); $p = 0,6595$;

*** OR I vs III ∞ (95% ДИ 1,9 - ∞); $p = 0,0034$;

**** OR I vs III 2,9 (95% ДИ 0,7 – 12,1); $p = 0,1398$.

Анализ доз и длительности приема статинов

Дозы статинов, принимаемых больными на амбулаторном и стационарном этапах лечения, в большинстве случаев различались.

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 ($p > 0,05$) (таблица 3).

Таблица 3. Распределение доз статинов

Статин и доза, мг/сут	I (n = 31)	II (n = 27)	III (n = 35)	p I vs II	p I vs III	p II vs III
<i>Амбулаторный этап</i>						
Аторвастатин, всего n	18	4	7	0,0152	0,0027	>0,9999
< 20 мг/сут, n	4	0	0	-	-	-
20≤доза<40 мг/сут, n	14	4	7	0,5538	0,2945	-
≥40 мг/сут, n	0	0	0	-	-	-
Симвастатин, всего n	3	6	11	0,0152	0,0072	>0,9999
<20 мг/сут, n	0	0	1	-	-	-
20≤доза<40 мг/сут, n	3	5	9	0,0742	0,0378	>0,9999
≥40 мг/сут, n	0	1	1	-	-	-
Ловастатин, всего n	0	0	1	-	-	-
20≤доза<40 мг/сут, n	0	0	1	-	-	-

<i>Стационарный этап</i>						
Аторвастатин, всего n	24	17	22	0,26	0,284	>0,9999
<20 мг/сут, n	0	1	0	0,4146	-	0,4355
20≤доза<40 мг/сут, n	12	16	16	0,1875	0,6235	0,3174
≥40 мг/сут, n	12	0	6	0,0002	0,0586	0,0312
Симвастатин, всего n	7	10	13	0,26	0,284	>0,9999
<20 мг/сут, n	0	0	0	-	-	-
20≤доза<40 мг/сут, n	7	10	13	0,26	0,284	>0,9999
≥40 мг/сут, n	0	0	0	-	-	-

Наибольшее число пациентов, принимавших статины на амбулаторном этапе, было в I группе – 21 человек (67,7%); для сравнения: во II – 10 (37%), в III – 19 (54,3%) (OR I vs II 3,57 (95% ДИ 1,1-12,2) , p = 0,034; OR I vs III 1,8 (95% ДИ 0,6 - 5,5), p = 0,318; OR II vs III 0,5 (95% ДИ 0,2 - 1,5), p = 0,2072). Средние дозы препаратов представлены в таблице 4.

Таблица 4. Характеристика доз статинов, принимаемых на амбулаторном и стационарном этапах

Статин	I (n = 31)			II (n = 27)			III (n = 35)			p I vs II	p I vs III	P II vsIII
	M±SD	M (95%ДИ)	Me (IQR)	M±SD	M (95%ДИ)	Me (IQR)	M±SD	M (95%ДИ)	Me (IQR)			
Амбулаторный этап												
Аторвастатин, n	18	-	-	4	-	-	7	-	-	0,0152	0,0027	>0,9999
Средняя доза аторвастатина, мг/сут	17,8±4,3	17,8 (15,7-19,9)	20 (20 - 20)	20±0	20(20-20)	20(20-20)	20±0	20(20-20)	20(20-20)	0,8366	0,4838	-
Симвастатин, n	3			6			11			0,0152	0,0072	>0,9999
Средняя доза симвастатина, мг/сут	20±0	20(20-20)	20(20-20)	20±8,4	25 (16,2 - 33,8)	20 (20-30)	20,9±7	20,9 (16,2-25,6)	20 (20-20)	0,8333	0,3626	0,4055
Ловастатин, n	0	-	-	0	-	-	1	-	-	-	0,475	>0,9999
Средняя доза ловастатина, мг/сут	0	-	-	0	-	-	20±0	-	-	-	-	-
Стационарный этап												
Аторвастатин, n	24	-	-	17	-	-	22	-	-	0,26	0,284	>0,9999
Средняя доза аторвастатина, мг/сут	38,3±23,5	38,3(28,4-48,3)	30(20-40)	19,4±2,4	19,4(17,2-20,7)	20(20-20)	30,9±21,1	30,9(21,5-40,3)	20(20-40)	0,0004	0,0139	0,0589
Симвастатин, n	7	-	-	10	-	-	13	-	-	0,26	0,284	>0,9999-
Средняя доза симвастатина, мг/сут	21,4±3,8	21,4(17,9-24,9)	20(20-20)	20±0	-	-	20±0	-	-	0,8235	0,5833	-

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 1).

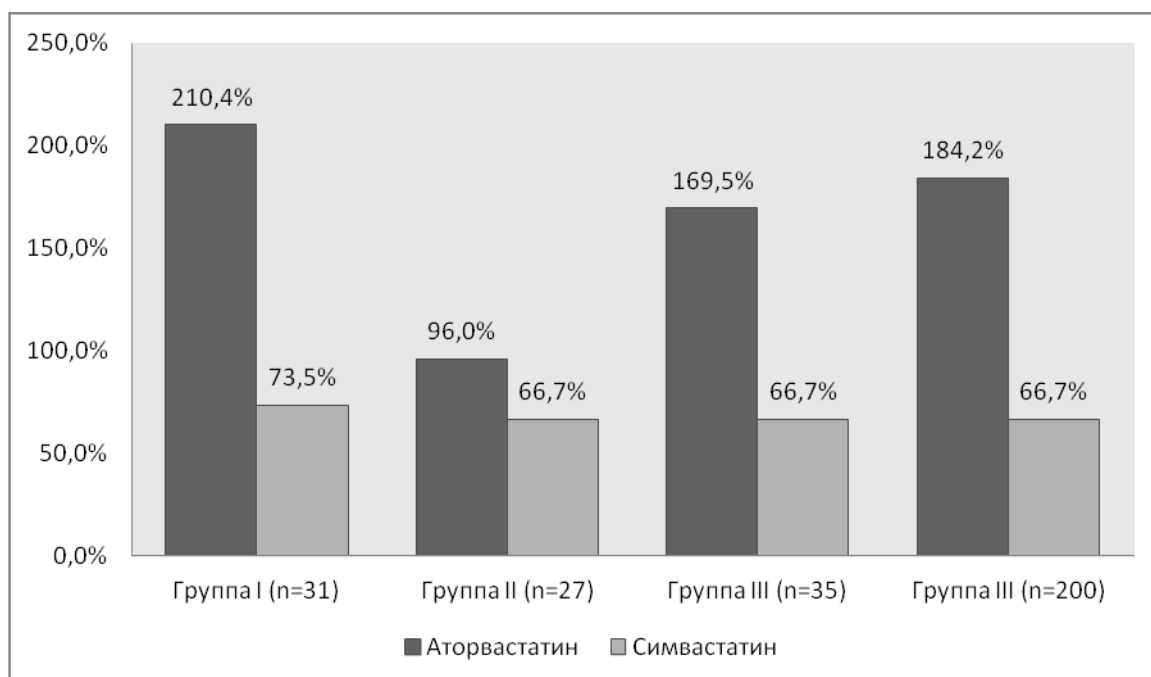
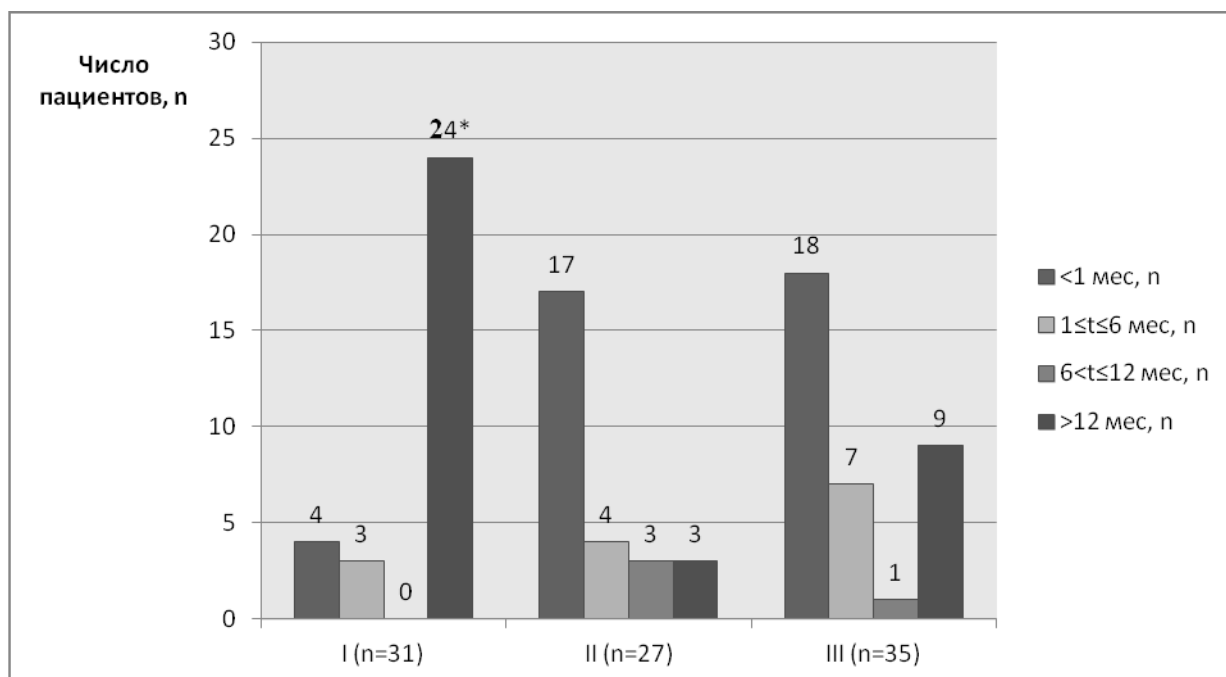


Рисунок 1. Соотношение показателя DDD/100 койко-дней аторвастатина и симвастатина в группах

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 2).



* 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 2. 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 3).

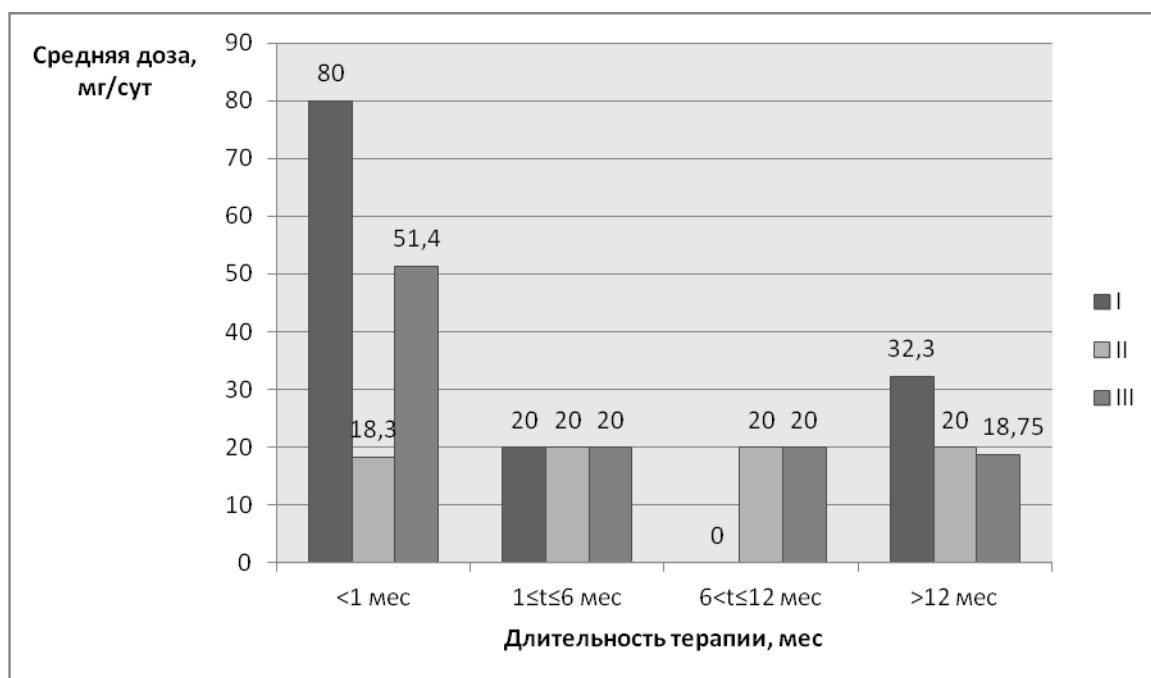
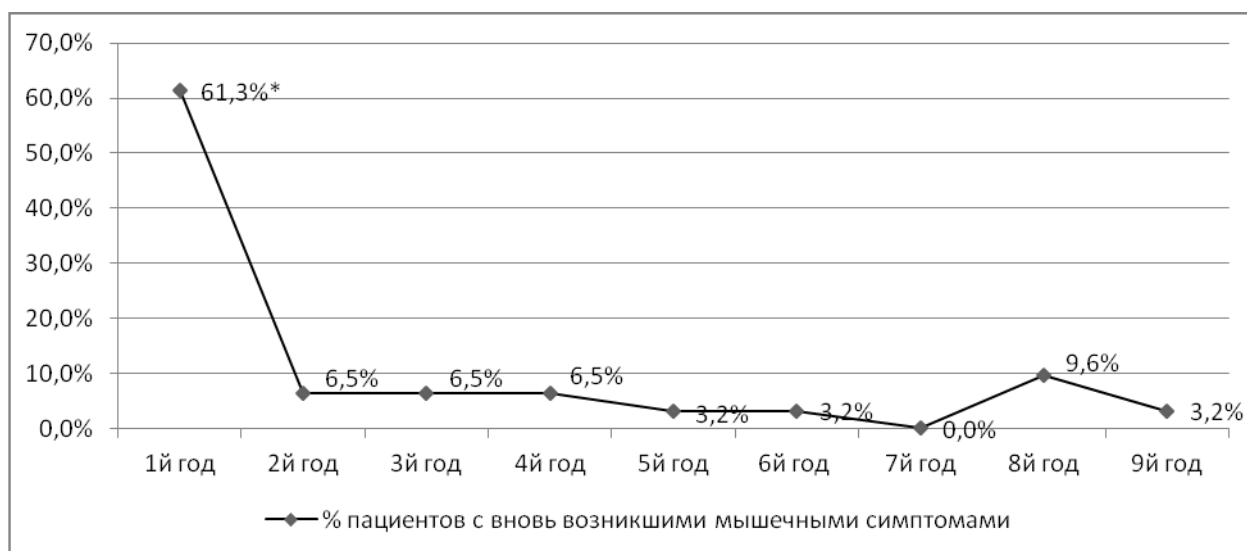


Рисунок 3. Соотношение «доза – длительность терапии» для аторвастатина в группах

Следует отметить, что манифестация мышечных симптомов у большинства пациентов I группы пришлась на первый год терапии статинами (рисунок 4).



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

Рисунок 4. Манифестация мышечных симптомов среди пациентов I группы

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.

Анализ показателей лабораторных методов исследования

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 5.

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 5. 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±0,8	4,6±0,7	5,0±0,8	0,0547	0,9487	0,0682
ХС-ЛПНП	3,2±0,5	2,9±0,7	3,5±0,8	0,0049	0,2829	0,0009
ХС-ЛПВП	1,1±0,3	1,0±0,2	1,0±0,2	0,0636	0,1339	0,493
ТГ	1,6±1,2	1,4±0,7	1,3±0,7	0,8482	0,8791	0,155
Индекс атерогенности	3,7±1,2	3,9±0,7	4,2±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.

На рисунке 5 представлена зависимость уровня ОХС от длительности гиполипидемической терапии.

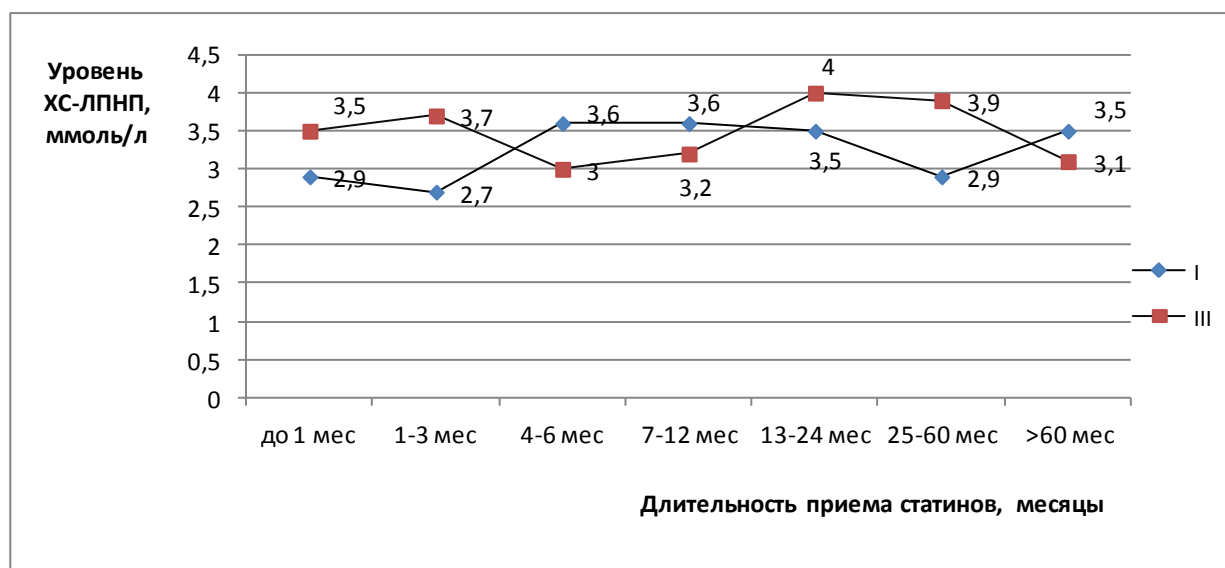


Рисунок 5. Зависимость уровня ОХС от длительности гиполипидемической терапии

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.

Таким образом, нами не было выявлено значимых различий лабораторных показателей между группами, в том числе и по данным липидного профиля.

Клиническая оценка мышечных симптомов и уровней общей КК

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 6.

Таблица 6. Оценка мышечных симптомов по опросникам BPI, BFI

	I (n = 31)	II (n = 27)
Оценка боли		
Боль не похожа на každодневную, n	16	10
Самая сильная боль, баллы	7,0	8,6
Наименьшая боль, баллы	1,1	1,6
Боль в среднем, баллы	5,1	6,9
Боль на момент осмотра, баллы	1,7	3,6
Лечение:		
НПВС, n	12	17
Другое, n	6	3
Не требуется, n	7	2
Уменьшение выраженности боли на фоне терапии, %	57%	60%
Влияние боли на:		
общую активность, баллы	5,1	7,1
настроение, баллы	5,4	6,0
способность ходить, баллы	5,4	7,6
обычную работу, баллы	5,4	6,9
отношения с другими людьми, баллы	2,5	3,8
сон, баллы	6,6	7,0
способность радоваться жизни, баллы	4,6	7,9

Оценка слабости

Выраженность слабости на момент осмотра	6,3	3,2
Обычный уровень слабости	7,3	5,7
Самый высокий уровень слабости	8,4	7,7
Влияние на:		
общую активность, баллы	7,5	8
настроение, баллы	6	4
способность ходить, баллы	7,5	7,7
обычную работу, баллы	7	7,5
отношение с другими людьми, баллы	6,5	4,3
способность радоваться жизни, баллы	7,5	5,3
Мышечная сила, баллы	4	4,7

Было отмечено усиление выраженности болевого синдрома при увеличении доз статинов (рисунки 6, 7).

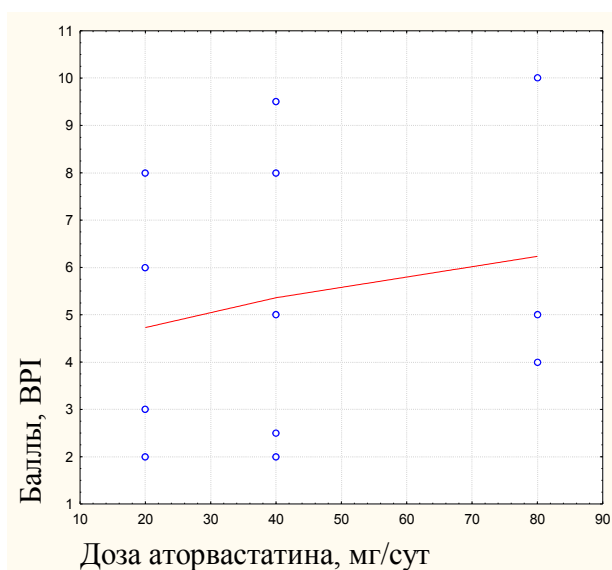


Рис. 6 Соотношение доз аторвастатина и выраженности болевого синдрома

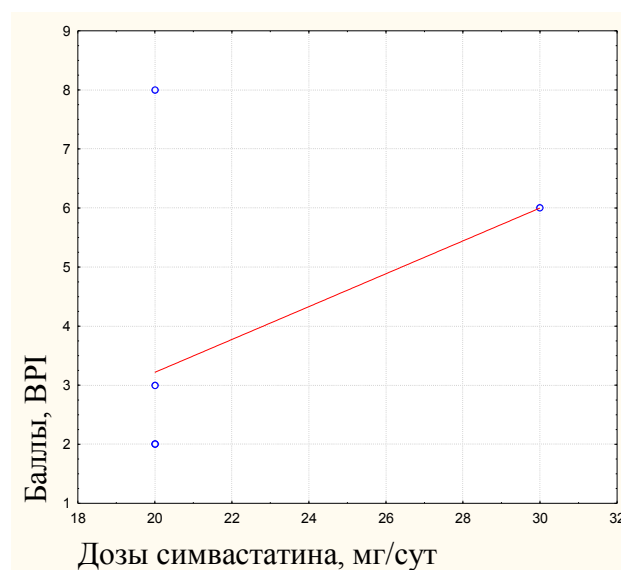


Рис. 7 Соотношение доз симвастатина и выраженности болевого синдрома

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 I vs II = 0,0606; p I vs III = 0,6473; p 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 7.

Таблица 7. 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 ($p > ,05$). 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 значимо 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 года) 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 отмечены значимо 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 ($p = 0,6667$).

Уровни общей КК значимо отличались среди носителей и неносителей С-аллеля (рисунок 8).

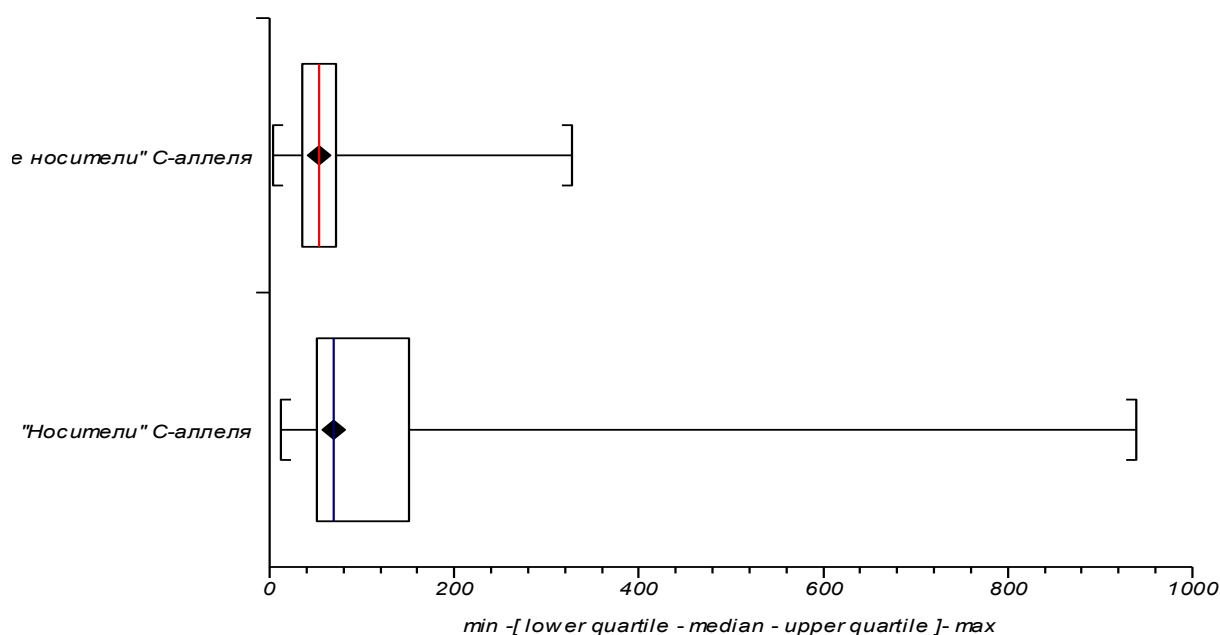


Рисунок 8. Уровни общей КК у носителей и неносителей С-аллеля ($p = 0,0047$)

Число повышенных значений КК было значимо больше 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.

Анализ сопутствующей терапии

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) (таблица 8).

Таблица 8. Характеристика сопутствующей терапии у пациентов с мышечными симптомами и без них

Сопутствующая терапия, n случаев назначения	I (n = 31)	II (n = 27)	III (n = 35)	p I vs II	p I vs III	p II vs III
Амиодарон	1	3	7	0,3292	0,0578	0,4913
Макролиды	0	0	0	-	-	-
Телитромицин	0	0	0	-	-	-
Ингибиторы обратной транскриптазы	0	0	0	-	-	-
Азолы	0	0	0	-	-	-
Циклоспорин	0	0	0	-	-	-
Нефазодон	0	0	0	-	-	-
Мифепристон	0	0	0	-	-	-
Иринотекан	0	0	0	-	-	-
Дигоксин	1	5	4	0,0873	0,3602	0,4851
Верапамил	1	0	0	>0,9999	0,4697	-
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	4	5	4	0,72	>0,9999	0,4851
Силденафил	0	0	0	-	-	-
Варфарин	6	5	8	>0,9999	0,7653	0,7553
Ингибиторы протоновой помпы	10	10	10	0,7852	0,7931	0,5864

Между группами не было выявлено статистически значимых различий в числе назначенных ингибиторов CYP3A4 и OATP1B1. Из таблицы 8 видно, что амиодарон назначался несколько чаще пациентам без мышечных болей, чем с таковыми. Ингибиторы протоновой помпы, варфарин, сартаны принимались пациентами в приблизительно равном соотношении.

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 9).

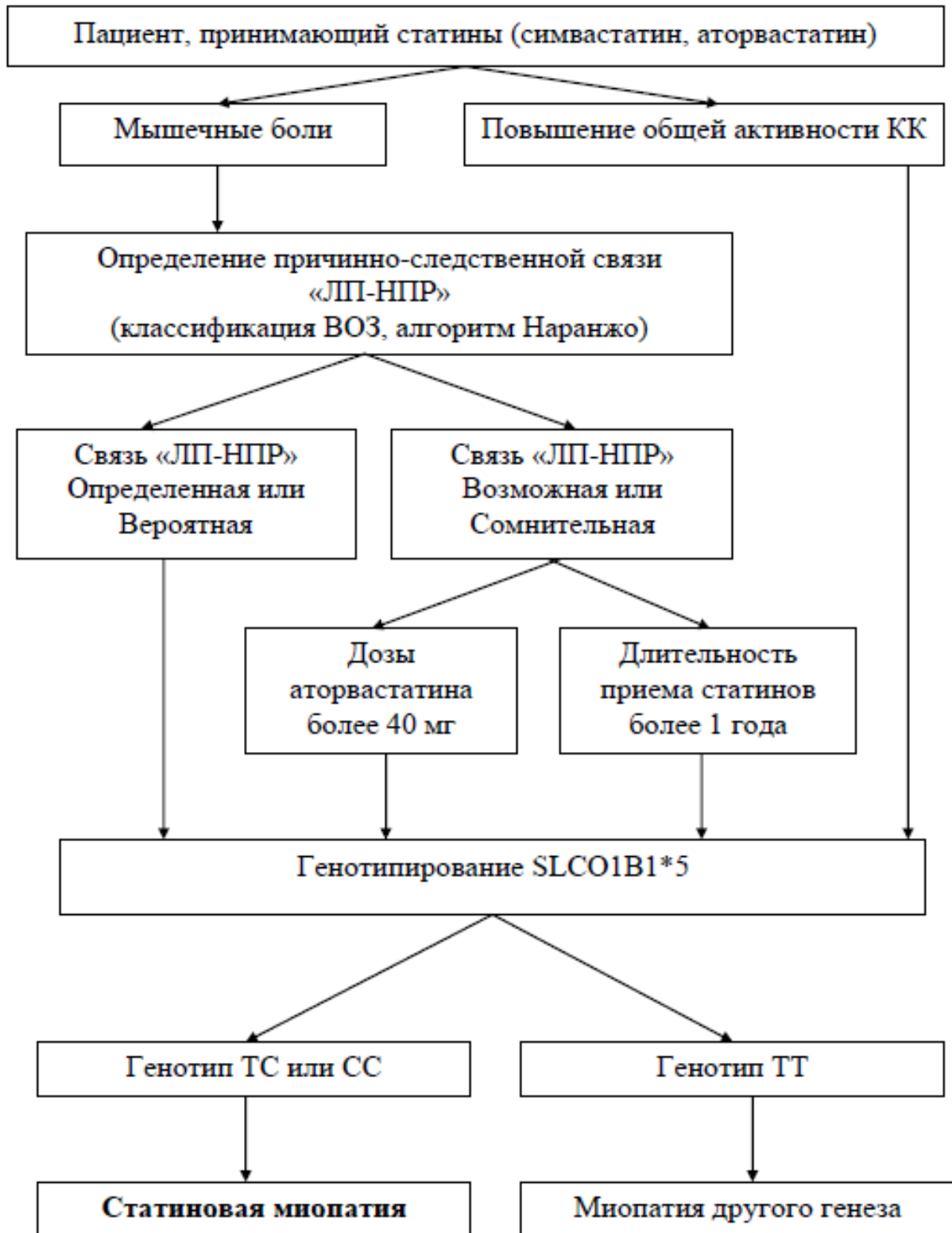


Рисунок 9. Алгоритм прогнозирования статин-индуцированной миопатии

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1. Обсуждение результатов ретроспективного анализа первичной медицинской документации

В результате исследования медицинских карт пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, находящихся на стационарном лечении в кардиологических отделениях двух общесоматических стационаров и отделении терапевтического профиля областного кардиологического центра г. Волгограда с 01.01.2010 по 31.03.2010, было выявлено, что ни в одной из них не было карты-извещения о предполагаемой неблагоприятной побочной реакции.

В настоящее время в исследованиях показано, что полипрагмазия является одним из предикторов развития НЛР (Mendes-Nett R.S. et al., 2011 Лазебник Л.Б. с соавт., 2014). При изучении медицинских карт в стационарах г. Волгограда также было выявлено, что более пяти лекарственных препаратов в КО получало 90% больных, а в КЦ – 82%. Это связано, вероятнее всего, с тем, что в многочисленных международных и российских рекомендациях по лечению и диагностике ССЗ пациентам назначаются несколько (более 5) препаратов из разных фармакологических групп (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011; The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice, 2012; Российские рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии, 2008).

Основными диагнозами, с которыми были госпитализированы пациенты, являлись: ИБС – 73% и артериальная гипертензия – 22%. В связи с чем особенно важно изучение безопасности фармакотерапии именно у данной категории больных.

В РФ в рамках исследования Пифагор изучалась частота и структура НЛР у пациентов с АГ. Было показано, что среднее количество НЛР на одного

пациента колебалось в диапазоне от 2,89 до 6,0, а общее число НЛР составило 1071. Наибольшие доли в структуре ЛП, ставших причиной НЛР, стали ИАПФ, АКК и БАБ (Леонова М.В. с соавт., 2010).

Данных по частоте НЛР у пациентов с ИБС в РФ нет. Кроме того, исследования, проведенные за рубежом, показали, что риск развития НЛР связан с полипрагмазией, которая широко распространена в клинической практике (Mandavi с соавт., 2011). По современным международным и российским рекомендациям по диагностике и лечению различных форм ИБС пациенту необходимо применять более 5 препаратов в день (<http://www.cardiosite.info>). Следовательно, изучение частоты и структуры НЛР у пациентов с ИБС актуально в настоящее время.

В нашем исследовании было показано, что в каждой третьей медицинской карте КЦ было указание на НЛР, и только в каждой 6 – в КО общесоматических стационаров. Эти различия являются достоверными. 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 НЛР проводимой фармакотерапии.

Достоверных различий по возрасту пациентов с зарегистрированными НЛР не было: в КЦ - медиана по возрасту – 59 лет, в КО - 58 лет. Однако НЛР как в КЦ, так и в общесоматических стационарах в большинстве случаев были зарегистрированы у мужчин (69% и 64% соответственно). В то время как в большинстве исследований показано, что женский пол и возраст старше 65 лет являются факторами риска развития НЛР (Tomoo Shiozawa с соавт., 2013).

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.

В КЦ в отличие от КО общесоматических стационаров НЛР были зарегистрированы на восемь фармакологических групп препаратов. Три лидирующие позиции групп ЛП, ставших причиной НЛР, были одинаковыми в КЦ и КО, однако места распределились по-разному. 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%), диуретиками – 5 случаев (5%) и дигоксином – 1 случай (17%).

Таким образом, сравнительный анализ частоты выявления НЛР в КО общесоматических стационаров и терапевтических отделениях КЦ выявил более частое их выявление в КЦ, кроме того, именно в этом ЛПУ на большее число фармакологических групп ЛП были зарегистрированы НЛР. Наиболее

частыми причинами развития НЛР были препараты из следующих фармакологических групп: β -адреноблокаторы, иАПФ и нитраты. Похожие данные показаны и в зарубежных исследованиях. Так, в исследовании, проведенном в Дании, диуретики, β -блокаторы и антагонисты кальция были причиной развития 80% всех обнаруженных НЛР (Avorn, J. & Schneeweiss, S., 2009). А в Швеции наиболее частой причиной развития НЛР были метопролол, эналаприл, дигоксин и фуросемид (Mjorndal с соавт., 2012).

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%. Возможной причиной этого может быть более высокий уровень потребления ЛП. По данным ВОЗ, частота возникновения НЛР, связанных с фармакологическим действием препаратов, составляет более 90%. Таким образом, результаты, полученные в нашем исследовании, соответствуют общемировым данным по частоте возникновения НЛР типа «А».

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 Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 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.

Таким образом, в нашем исследовании выявлено, что, несмотря на то, что в терапевтических отделениях КЦ НЛР выявляются значительно чаще, чем в КО общесоматических стационаров, регистрация этих НЛР не проводится ни в одном из них.

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.

Несмотря на то, что частота выявленных НЛР при приеме ацетилсалициловой кислоты различалась: в кардиологическом стационаре – 4%, общесоматических стационарах – 0,4%, в обоих случаях зафиксирован высокий процент потребления данного ЛП – 100 DDD/100 койко-дней, этот препарат получали все пациенты с диагнозом ИБС.

В исследовании было показано, что в КЦ и КО общесоматических стационаров наблюдается высокий уровень потребления статинов. Достоверных различий по уровню потребления симвастатина и аторвастатина выявлено не было ($p > 0,05$). Однако в КЦ отмечается назначение и других статинов, в частности, розувастатина и ловастатина. Кроме того, в КО общесоматических стационаров НЛР на статины выявлено не было, следовательно, провести зависимость частоты выявления НЛР с уровнем потребления ЛП этой группы ЛП не представляется возможным.

В исследовании был выявлен более высокий уровень потребления β -адреноблокаторов в КЦ. В то время как в общесоматических стационарах уровень потребления β -адреноблокаторов оказался невысок. Таким образом, выявлена тенденция более высокого уровня потребления бисопролола ($p = 0,057$) и достоверно значимый высокий уровень потребления метопролола ($p = 0,043$) в КЦ по сравнению с КО общесоматических стационаров. Частота выявления НЛР на препараты этой группы в КЦ и КО также значительно различалась – 7,8% и 1,3% соответственно. Можно предположить, что большее число НЛР при применении β -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 β -адреноблокаторов, а большинство побочных эффектов препаратов этой группы дозозависимые (Зборовский А.Б., Тюренков 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 первичной медицинской документации НЛР ССС в специализированном кардиологическом стационаре выявлялись и отмечались чаще, чем в КО общесоматических стационаров. Однако был обнаружен низкий уровень выявления и регистрации НЛР во всех ЛПУ, включенных в исследование, особенно в КО общесоматических стационаров. Достоверная связь между более высоким уровнем потребления ССС и частотой НЛР была выявлена только для препаратов из группы β -адреноблокаторов – бисопролола и метопролола. Для препаратов других фармакологических групп, а именно ингибиторов АПФ, статинов, антиагрегантов и нитратов, такой тенденции выявлено не было. Стоит отметить, что ни об одной выявленной НЛР ни из КЦ, ни из КО общесоматических стационаров не было направлено извещение о подозреваемой НЛР в АИС Росздравнадзора. Можно предположить, что частота выявления и регистрации НЛР связана с активностью врачей и их информированностью по вопросам мониторинга безопасности ЛС.

4.2. Обсуждение результатов второго этапа исследования

Основным звеном в оценке НЛР фармакотерапии являются практические врачи, так как ответственность за эффективность и безопасность лечения в конкретной клинической ситуации лежит на лечащем докторе.

Большинство докторов, включенных в исследование, были терапевтами, работающими в стационаре, с опытом работы более 10 лет.

Практически все врачи (85%) в своей клинической практике сталкивались с НЛР. Большинство докторов отмечали, что выявляемые ими НЛР были типа «А» и только 38% НЛР – типа «В». Полученные результаты сопоставимы с данными ВОЗ, что частота возникновения НЛР, связанных с фармакологическим действием препаратов, в мире составляет более 90%. Показано, что НЛР типа «А» возникают относительно часто, обычно 1 на 100 (Бакчеева Р.Ф., 2009).

Основными клиническими проявлениями НЛР, по мнению врачей, являются изменения со стороны ЖКТ (36%), печени (9%) и сердечно-сосудистой системы (9%). В исследовании, проведенном на Дальнем Востоке, также было показано, что наиболее частыми проявлениями НЛР, с которыми сталкиваются врачи, являются тошнота, рвота, боли в животе (Шепелева Е.Н., Горбачева Е.В., 2010).

Опрос врачей показал, что чаще всего причиной развития НЛР в их практике были антибактериальные препараты, НПВС, гормональные средства и ССС. 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).

Стоит отметить, что врачи и амбулаторно-поликлинического звена, и стационаров указали одни и те же фармакологические группы препаратов, ставших причиной НПР.

Меньше половины респондентов указали, что основным источником информации о побочном действии ЛС для них является инструкция по медицинскому применению ЛП, у остальных этот вопрос вызвал затруднение, что демонстрирует отсутствие у специалистов здравоохранения знаний об официальном источнике информации — инструкции по медицинскому применению ЛП и Государственном реестре лекарственных средств.

Только 5% врачей указали, что при возникновении НЛР изучают инструкцию по применению ЛП. Однако после проведения семинаров в два раза больше врачей указывают на необходимость использования этого документа при выявлении НЛР.

Таким образом, после проведения семинара было выявлено более внимательное отношение врачей к инструкции по применению ЛС как основному документу, регламентирующему применение ЛС на территории РФ, в целом и разделу «Побочные действия» ЛП в частности.

В то же время если врачи открывают инструкцию по применению ЛП, то большинство из них обращают внимание на все ее разделы. Однако только четверть из тех, кто выборочно просматривает лишь некоторые ее разделы, обращают особое внимание на «Побочные действия», в котором как раз содержится информация об НЛР, которые могут развиваться при применении ЛП.

Что касается регистрации выявленных НЛР в первичной медицинской документации, то до проведения семинара 72% врачей указали, что «часто» или «всегда» указывают на наличие НЛР в медицинской карте пациента, а после проведения семинара — 86%. Кроме того, большинство опрошенных (121 врач - 86% врач в 2010 г. и 128 — 91% в 2011) считает важным выявление и регистрацию НПР. Высокий процент врачей, ответивших положительно на

данные вопросы, в обоих случаях указывает, что выявление НЛР и их регистрация в первичной медицинской документации не вызывает сложностей у докторов. Однако затруднение возникает при необходимости сообщать об этих НЛР в РЦМБЛС и Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения. Так, за всю свою клиническую практику до проведения семинаров лишь 4% врачей заполняли карты-извещения о подозреваемых НЛР. Стоит отметить, что 3% из них были клинические фармакологи.

К 2011 году после того, как доктора участвовали в семинарах по вопросам мониторинга безопасности ЛП, уже каждый пятый респондент ответил, что отправлял информацию о возникших НЛР в РЦМБЛС.

Почти 70% врачей до посещения семинара не знали о необходимости заполнения карты-извещения об НЛР и отправки ее в РЦМБЛС и Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения и указывали на «низкую осведомленность о проблеме НЛР». Однако после обучения достоверно меньшее число докторов указало на этот пункт анкеты.

Причинами своей низкой активности по регистрации НЛР в базе данных Росздравнадзора врачи называют: «загруженность бумажной работой» и «боязнь административных мер». И это несмотря на то, что на семинарах подробно разъяснялась основная цель системы мониторинга безопасности ЛС – улучшение качества ЛП, а не контроль фармакотерапии, проводимый врачами. В связи с этим выявлена необходимость внести в документы, регламентирующие мониторинг безопасности ЛП на территории РФ, следующий пункт: «Спонтанное сообщение об НЛР ни в коем случае не может стать основанием для профессионального разбирательства или преследования врача, даже если из сообщения следует, что НЛР возникла вследствие врачебной ошибки», как это прописано в документах других стран (Venulet J., Helling-Borda M., 2010, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring).

Таким образом, опрос врачей региона показал, что в своей клинической практике выявляют и регистрируют в первичной медицинской документации НЛР. Однако до проведения семинаров большинство врачей не имели понятия о системе мониторинга безопасности ЛС, никогда не заполняли карты-извещение об НЛР, а некоторые из них даже не имели представления о том, что это такое. Тем не менее, врачи считают важным выявление и регистрацию НЛР и готовы заполнять карты-извещение о подозреваемых НЛР.

Наше исследование выявило, что в современной клинической практике у врачей существует недостаток информации по вопросам организации мониторинга безопасности ЛС. Решением этой проблемы может быть внедрение образовательных программ и проведение школ-семинаров по этой тематике, так как они способствуют росту заинтересованности врачей вопросами безопасного применения ЛС, пониманию организации мониторинга безопасности ЛС в РФ и мире, а также повышению активности врачей по выявлению и регистрации НЛР.

4.3. Обсуждение результатов проспективного фармакоэпидемиологического исследования нежелательных лекарственных реакций методом спонтанных сообщений

Одним из новых направлений современной клинической фармакологии является изучение безопасности ЛП в постмаркетинговый период их применения. Наиболее простым и доступным методом мониторинга НЛР является метод спонтанных сообщений. В то же время в РФ только в последние годы были сделаны попытки внедрения данного метода в клиническую практику. Для оптимизации этого процесса в регионах началось создание РЦМБЛС, задачей которых в первую очередь являются консультативно-аналитическая и методическая поддержка сбора, регистрации, систематизации и анализа информации о побочных действиях, а также образовательная и информационная деятельность по вопросам безопасного применения ЛП (проведение семинаров, симпозиумов по проблемам безопасности фармакотерапии).

В Волгоградской области РЦМБЛС был создан в феврале 2010 г. В 2009 году, до организации Волгоградского РЦМБЛС, в базу Росздравнадзора в нашем регионе сообщения поступали только из МУЗ «ГКБСМП № 25» и от менеджеров по безопасности фармацевтических компаний.

После организации Волгоградского РЦМБЛС в 2010 году для врачей региона был проведен ряд образовательных мероприятий по вопросам безопасности применения ЛП, НЛР и организации их мониторинга в РФ и мире, в том числе 3 областные конференции, 2 конференции для организаторов здравоохранения г. Волгограда и области (главных врачей и заместителей главных врачей ЛПУ), более 10 семинаров в ЛПУ г. Волгограда. Как результат в 2011 году наблюдается увеличение в 4 раза числа сообщений об НЛР из ЛПУ региона.

За четыре года активной работы РЦМБЛС в области и г. Волгограде были зарегистрированы 877 случаев НЛР, из них 728 (83%) выявлены и зарегистрированы врачами ЛПУ региона, а 149 (17%) - фармацевтическими компаниями. В среднем Волгоградский РЦМБЛС получал от врачей 182 сообщения об НЛР в год. Общемировым «Золотым стандартом» метода спонтанных сообщений считается, что на 1 млн жителей должно поступать 200 - 300 сообщений в год (Левахин 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 НЛР. В то же время в региональные центры других городов РФ поступает значительно меньшее количество карт-извещений об НЛР, 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 НЛР.

Однако в сообщениях, направляемых в РЦМБЛС и базу Росздравнадзора, зачастую содержатся неполные и неточные сведения. Только 16% карт-извещений в 2010 году были надлежащего качества. Благодаря активному проведению школ-семинаров по вопросам мониторинга безопасности ЛП в 2010 г. число таких сообщений увеличилось в последние годы с 44% в 2011 г. до 54% в 2012 г. В то же время в 2013 году число сообщений, содержащих полные и точные сведения, сохраняется на том же уровне и составляет 53%. Это позволяет предположить, что проведение школ-семинаров должно быть систематическим, с частотой не менее 1 раза в год.

В 2011 и 2012 годах областных и городских образовательных мероприятий по вопросам мониторинга безопасности ЛП в регионе не проводилось, однако в некоторых ЛПУ были прочитаны лекции по этой теме. Следует отметить, что в регионе отмечается спад случаев информирования РЦМБЛС об НЛР со стороны ЛПУ (265 в 2011 г., 209 в 2012 г., 166 в 2013 г.).

ЛПУ региона постепенно включаются в работу по мониторингу безопасности ЛП. В 2011 году карты-извещения были присланы из 36 ЛПУ, что в три раза больше, чем 2010, а в 2012 - из 43 ЛПУ. Спад числа ЛПУ, привлеченных к мониторингу безопасности ЛП в 2013 г. (32 ЛПУ), вероятнее всего, связан с отсутствием образовательных мероприятий по этому вопросу в регионе в 2012 г. Чаще всего НЛР выявлялись и регистрировались врачами стационаров города, стоит отметить, что из ЦРБ области поступали сообщения об НЛР в количестве, сопоставимом с поликлиниками города.

В большинстве случаев НЛР возникали и регистрировались у женщин, что соответствует данным исследований, в которых показано, что женский пол является предиктором развития НЛР (Tomoo Shiozawa et al., 2013). Средний возраст и мужчин, и женщин, по данным карт, был около 50 лет, в то время как в большинстве исследований показано, что чаще всего НЛР на ЛП возникают у лиц пожилого возраста (Kunnoor N.S. et al., 2014). Особое внимание необходимо обратить на то, что НЛР выявлялись и у детей и составили 11% от всех НЛР, зарегистрированных в регионе.

Большинство НЛР были зарегистрированы при лечении пациентов в стационаре. Этому, возможно, способствует ряд причин. Во-первых, большее число ЛП, принимаемых больными во время госпитализации (Merle L. et al., 2005; Routledge P.A., 2004; Gray C.L., Gardner C., 2009). По данным полученным на первом этапе нашего исследования, в кардиологических отделениях стационаров города выявляется высокий уровень полипрагмазии (глава 3, рисунок 1). Во-вторых, круглосуточное наблюдение за пациентами медперсоналом также способствует выявлению и регистрации НЛР.

Еще одной причиной развития НЛР является самолечение. В 11% карт НЛР регистрировались при самостоятельном приеме ЛП. 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 изобилием публикаций в средствах массовой информации, на телевидении демонстрируется 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).

Наиболее частой причиной развития НЛР при самолечении являются антимикробные препараты, следовательно, препараты были приобретены пациентами самостоятельно в аптечной сети, что является нарушением приказа Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 14 декабря 2005 г. N 785 «О порядке отпуска лекарственных средств».

За все 4 года большинство сообщений были об НЛР противомикробных препаратов. 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 (Левахин В.К., 2009).

НЛР на ССС составляли 12% от всех зарегистрированных НЛР в регионе за 4 года. В связи с тем, что ЛС из группы В01: Антитромботические средства применяются для лечения большинства ССЗ, существенное значение имеет частота выявления и регистрации НЛР на эти ЛП. НЛР на препараты этой группы составили 26% от всех НЛР на ССС. Среди ССС лидерами были С09: Средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему, стали причиной НЛР (21%), С10: Гиполипидемические средства (статины) – 12%, С01: Препараты для лечения заболеваний сердца (сердечные гликозиды, антиаритмические препараты I и III классов, кардиотонические препараты и периферические вазодилататоры) – 11% случаев.

Что касается типа НЛР, зарегистрированных в РЦМБЛС, то большинство (62%) из них относятся к типу «В». В то время как НЛР, связанные с

фармакологическим действием ЛП (типа «А») были зарегистрированы в 30% случаев. Достоверно значимым было выявление НПР типа «А» в группе С: ССС и В01А: АТ средства – 19% ($p = 0,045$) от всех НЛР типа «А» и в фармакологической группе L: Противоопухолевые средства таких НЛР выявлено 33% ($p < 0,001$). В идеале сообщения должны содержать информацию именно об НПР типа «А» (WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, 2012) в связи с тем, что именно их можно прогнозировать и предотвратить. Большинство НПР типа «В», в основе которых лежит индивидуальная чувствительность пациента, были связаны с приемом ПМП ($p < 0,001$).

Большинство (69%) карт-извещений о неэффективности ЛП были отправлены менеджерами по безопасности ЛП ФК, в то время как врачи отправили только 29% таких случаев. Возможно, это связано с теми же причинами, что и низкая сообщаемость об НПР вообще: загруженность работой, неуверенность в себе (Lopez-Gonzalez E., Herdeiro M.T., Figueiras A., 2009) или боязнь административных мер (глава 3, рисунок 3).

При сравнении количества случаев неэффективности ЛП у мужчин и женщин с общим числом НПР в этих группах выявляется, что таких случаев было достоверно ($p = 0,018$) больше при применении ЛП у мужчин, чем у женщин.

Самой частой причиной неэффективности были противоопухолевые препараты. Среди ССС больше всего сообщений о неэффективности ЛП было на группу С09: Средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; С10: Гиполипидемические средства и С02: Антигипертензивные средства. Определение причинно-следственной связи «ЛС-НПР» особенно затруднено в случаях неэффективности ЛП. Несмотря на то, что ЛП назначались в соответствии с инструкцией по медицинскому применению ЛС, возможно, что отмечалась недостаточная комплаентность больных.

В соответствии с регламентирующими документами (Федеральный закон № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и приказ Минздравсоцразвития РФ № 757н «Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения») субъекты обращения ЛС прежде всего обязаны сообщать о серьезных НЛР. Однако только 63% НЛР, зарегистрированных в регионе, были серьезными. Стоит отметить, что врачи чаще регистрировали серьезные НЛР – 93% от всех сообщений врачей об 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.

Летальные исходы в большинстве случаев были зарегистрированы при лечении больных в стационаре, однако 16% из них были результатом самолечения. В большинстве случаев причиной летальных исходов были ЛП из группы N: Нервная система, J: Противомикробные препараты и C: ССС, два из которых при применении аторвастатина. Только в 4 случаях причиной смерти пациентов была аллергическая реакция немедленного типа, в виде анафилактического шока, в остальных это были НЛР типа «А», которые описаны в инструкции по применению ЛП, следовательно, их раннее выявление могло предотвратить смерть пациентов. В большинстве полученных региональным центром карт о летальных случаях НЛР (16 – 84%) НЛР с высокой степенью достоверности была связана с применением ЛС.

НЛР, критерий серьезности которых «угроза жизни», в большинстве случаев возникли при лечении больных в стационаре, в отличие от НЛР с критерием серьезности «госпитализация и ее продление», причиной которых стали ЛП, назначенные врачом поликлиники. Каждый 10-й случай НЛР с этими критериями серьезности возник в результате самолечения. Наиболее частой причиной развития НЛР, представляющих угрозу жизни или приведших к госпитализации и ее продлению, стали препараты из следующих

фармакологических групп J: Противомикробные препараты, N: Нервная система и L: Противоопухолевые ЛП.

По данным карт-извещений было выявлено, что в каждом 10-м случае НЛР возникала у людей, у которых уже имелись аллергические реакции на ЛП в анамнезе. Кроме того, были выявлены НЛР у пациентов с уже известной аллергической реакцией в анамнезе на данный лекарственный препарат. За четыре года таких карт было зарегистрировано 5 и 3 случая перекрестной аллергической реакции. Этих НЛР можно было избежать, если бы перед назначением фармакотерапии более тщательно был бы собран анамнез.

В большинстве случаев прогноз развития НЛР был благоприятным. Исходами развившихся НЛР в большинстве случаев (83%) были выздоровление без последствий и улучшение состояния.

Таким образом, проспективное фармакоэпидемиологическое исследование структура НЛР в Волгоградской области, проведенное методом спонтанных сообщений выявило, что число карт-извещений о НЛР, поступающих из региона в год, еще не соответствует международным стандартам. В то же время при сравнении с другими регионами в Волгоградской области мониторинг безопасности ЛС работает на хорошем уровне. Этому способствовала организация РЦМБЛС и его активная работа, включающая в себя: проведение образовательных мероприятий по вопросам безопасности применения ЛП и организации мониторинга НЛР в РФ и мире, постоянный контакт по телефону и электронной почте с ответственными по фармаконадзору в ЛПУ Волгоградской области. В связи с чем, отмечается увеличение числа сообщений в 2011 и 2012 гг. по сравнению с 2010 г. Основная доля карт-извещений, полученных РЦМБЛС, была направлена врачами, которые в большинстве случаев сообщали о серьезных НЛР в отличие от ФК. Чаще всего НЛР регистрировались при назначении препаратов в стационаре, однако в ряде случаев НЛР возникли в результате самолечения пациентов.

Наиболее частой причиной развития НЛР были противомикробные препараты, однако НЛР, возникшие при применении препаратов этой фармакологической группы, были типа «В», которые трудно прогнозировать и предотвратить. В связи с этим особенно важным представляется изучение НЛР, возникающих при применении ССС, так как именно они явились достоверно более частой причиной развития НЛР типа «А», в частности препараты из группы статинов. Кроме того, НЛР на препараты этой группы в Волгоградской области выявлялись и регистрировались очень редко, что не соответствует данным других стран (MRC/HPS, 2002; SPARCL, 2003; JUPITER, 2008).

4.4. Обсуждение результатов четвертого этапа исследования

4.4.1. Обсуждение результатов ретроспективного анализа данных Территориального фонда обязательного медицинского страхования Волгоградской области

По результатам ретроспективного анализа данных Территориального фонда обязательного медицинского страхования Волгоградской области за период 01.01.2012 – 31.12.2012 было зарегистрировано более 32 тыс. случаев лечения взрослых пациентов с диагнозом ИБС. В то же время за этот же период было выявлено лишь 2 случая лечения пациентов с диагнозом «лекарственная миопатия», 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.

4.4.2. Обсуждение результатов ретроспективного анализа частоты исследования общей креатинкиназы у пациентов, принимающих статины

При изучении журналов биохимических лабораторий из 12 стационаров г. Волгограда установлено, что лишь в 4 проводилось определение общей активности КК. В двух из них было выполнено 269 исследований общей КК, из них лишь 9 – пациентам с ИБС. За этот же период в этих стационарах было пролечено 5 тысяч пациентов с ИБС. Таким образом, исследование общей КК было проведено лишь у 0,2% пациентов с ИБС. Высокие значения КК отмечены лишь у 1 пациента с ИБС, что составило две сотых процента (0,02%).

Таким образом, в клинической практике КК для диагностики СИМ врачами практически не применяется. 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.

4.4.3. Обсуждение результатов активного мониторинга статин-ассоциированного поражения мышечной ткани

Статин-ассоциированное поражение мышечной ткани – относительно редкое, но клинически значимое явление. Частота его в рандомизированных клинических испытаниях варьирует от 0 до 16% (глава 1, таблица 4). 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». Еще 10,5% пациентов имели боли/слабость в мышцах, но у большинства эти симптомы уже имели место на момент старта терапии статинами, а причинно-следственная связь для них была определена как возможная или сомнительная.

По основным демографическим показателям все группы оказались относительно однородными (критерий значимости превышал 0,05). Средний возраст был наибольшим в группе пациентов с болями/слабостью в мышцах и низкими баллами причинно-следственной связи по шкале Naranjo (группа II). В группах с мышечными симптомами (I и II) численно преобладали женщины, в группе без боли/слабости в мышцах (III) – мужчины. 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.

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. Кроме того, этим пациентам чаще выставлялся диагноз «остеохондроз позвоночника» (отношение шансов I vs III 4,4 (95% ДИ 0,9 – 27,3), $p = 0,0529$), вероятно, ввиду отсутствия углубленной диагностики мышечной симптоматики. Чаще, чем в других группах, заболевания сосудов (цереброваскулярная болезнь с исходом в МИ, атеросклероз сосудов нижних конечностей, варикозная болезнь вен нижних конечностей) встречались среди пациентов с мышечными симптомами, не имевшими достоверной связи с приемом статинов (II группа). Вообще множественная сопутствующая патология могла быть связана с особенностями возрастного состава этой группы (эти пациенты старше таковых в I и III группах).

Пациенты с мышечными симптомами, достоверно связанными с приемом статинов, принимали их дольше и в больших дозах. Так, значимо 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.

На стационарном этапе все пациенты получали симвастатин и аторвастатин, причем соотношение пациентов, принимавших два этих статина, были приблизительно одинаковыми во всех группах (без статистически значимых различий). Доза аторвастатина, принимаемого пациентами I группы в стационаре, была значимо больше, чем в других группах (p I vs II = 0,0004; p I vs III = 0,0139), в то время как доза аторвастатина среди пациентов II и III групп

не отличалась ($p > 0,05$). Различия в дозах аторвастатина регистрировались на уровне более 40 мг/сут, именно такие дозы аторвастатина чаще получали пациенты I группы ($p \text{ I vs II} = 0,0002$; $p \text{ I vs III} = 0,0586$). Дозы симвастатина в группах не превышали 30 мг и значимо не различались.

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). Интересно, что большинство пациентов I группы отметило возникновение болей/слабости в мышцах именно в течение первого года приема статинов (OR 2,5; 95% ДИ 0,81 – 7,9; $p = 0,0841$). 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.

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.

При рассмотрении данных общего анализа крови группы значимо не различались по показателю уровня гемоглобина менее 110 г/л как признаку анемии. Таким образом, сниженные значения этого показателя не повлияли на частоту регистрации синдрома слабости в группах. Это же касается показателей воспалительной реакции со стороны крови в виде увеличения числа

лейкоцитов, палочкоядерного сдвига влево: не было выявлено различий между группами пациентов с мышечными симптомами и без них.

Было определено снижение показателя клиренса креатинина у пациентов как с болями/слабостью в мышцах, так и без них. Статистически значимые различия в значениях этого показателя регистрировались при сравнении групп пациентов с мышечными симптомами с наличием временной связи с приемом статинов и без нее. Хронические заболевания почек чаще звучали в диагнозах пациентов с мышечными симптомами, возникшими на фоне приема статинов, однако наиболее низкий уровень клиренса креатинина, как и число пациентов со сниженными значениями этого показателя, были зарегистрированы именно в группе с мышечными симптомами без четкой временной связи с приемом статинов. Возможно, эти результаты связаны с особенностями возрастного состава пациентов последних и отражают низкий уровень диагностики хронической болезни почек среди пациентов старшей возрастной группы.

Увеличение уровней билирубина и трансаминаз регистрировалось во всех группах с низкой частотой, между группами не было выявлено статистически значимых различий.

Гипокалиемия как возможная причина болей/слабости в мышцах была отмечена лишь у двух пациентов: одного с мышечными симптомами и одного без них.

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.

У большей части пациентов с мышечными симптомами был выявлен болевой синдром в мышцах, а не мышечная слабость. Большая доля

обследованных отметила, что эти симптомы были преходящими. Боли/слабость в мышцах имели различную локализацию. В группе пациентов с мышечными симптомами, не имевшими достоверной связи с приемом статинов, болевой синдром чаще ($p \text{ I vs II} = 0,025$) регистрировался в мышцах нижних конечностей и был ассоциирован с заболеваниями сосудов нижних конечностей. Эти пациенты чаще называли симптомы «каждодневыми», в то время как пациенты I группы (51,6%) отметили «необычный» характер болей. 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.

При сравнении уровней общей КК в группе пациентов с мышечными симптомами обращает на себя внимание отсутствие высоких значений этого показателя в группе с болями/слабостью в мышцах без достоверной связи с приемом статинов. В группе пациентов без мышечных симптомов были выявлены случаи бессимптомного повышения общей КК, причем количество пациентов с высокими значениями КК было практически одинаковым как в группе с болями/слабостью в мышцах, возникшими на фоне приема статинов, так и без мышечной симптоматики. Среднее значение общей КК было наибольшим среди пациентов I группы.

При определении аллельного варианта *SLCO1B1*5* была выявлена тенденция большей частоты С-аллеля в группе пациентов с мышечными симптомами, достоверно связанными с приемом статинов (при сравнении групп с мышечными симптомами с высокими и низкими значениями причинно-следственной связи «НЛР–статин» OR 2,35 (95% ДИ 0,72 - 7,76, $p = 0,1242$); при сравнении данных групп пациентов с мышечной болью/слабостью,

появившихся на фоне приема статинов, и без этих симптомов – 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; $p > 0,9999$). Чем же отличались носители С-аллеля в группах с мышечной симптоматикой, появившейся на фоне приема статинов, и без мышечных симптомов? Решающим показателем явилась общая продолжительность приема статинов, именно при ее анализе были выявлены статистически значимые различия между вышеназванными группами. В свою очередь, суточные дозы статинов между носителями С-аллеля в группах с мышечными симптомами и без них значимо не отличались, а следовательно, имели меньшее значение в формировании мышечной симптоматики.

Была выявлена ассоциация между уровнями общей КК у пациентов - носителей С-аллеля с мышечными симптомами и без них: средние значения этого показателя были наибольшими в группе пациентов с болями/слабостью в мышцах. Кроме того, все случаи повышения общей КК в группе пациентов с мышечными симптомами и большая часть таких случаев в группе без мышечных симптомов пришлось именно на носителей С-аллеля.

Во всех группах пациенты в равной мере принимали ЛС, которые могли повлиять на кинетику статинов и спровоцировать повышение их плазменной концентрации, однако не было выявлено статистически значимых различий между группами пациентов с мышечными симптомами и без них. По сути, это свидетельствовало об отсутствии влияния приема ингибиторов СYP3A4 и OATP 1B1 на развитие болей/слабости в мышцах у пациентов, принимающих статины.

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. Только рассмотрение в совокупности

жалоб, данных анамнеза пациентов, длительности мышечных симптомов и продолжительности гиполипидемической терапии статинами, анализ доз статинов, фокус на фармакогенетические аспекты позволяет оценить риск развития статин-ассоциированной миопатии в конкретной клинической ситуации. 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 значимо 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. Применение данного алгоритма в клинической практике оптимизирует диагностику статин-индуцированной миопатии у пациентов с жалобами на боли в мышцах и/или повышением КК.

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%; β -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%. НПР типа «В», в основе которых лежит индивидуальная чувствительность пациента, в 62% были связаны с приемом противомикробных препаратов ($p < 0,001$). Достоверно значимым было выявление НПР типа «А» в группе «Сердечно-сосудистые препараты и анти тромботические средства» – 19% от всех НПР 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 Нaranжо, 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 Нaranжо, 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза;
АСТ – аспартатаминотрансфераза;
БКК – блокаторы кальциевых каналов;
ВГН – верхняя граница нормальных значений;
ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов;
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;
ДИ – доверительный интервал;
ЕОА – Европейское общество атеросклероза;
ЕОК – Европейское общество кардиологов;
ЖКК – желудочно-кишечные кровотечения;
иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента;
ИБС – ишемическая болезнь сердца;
ИМ – инфаркт миокарда;
ИМТ – индекс массы тела;
КК – креатинкиназа;
КО – кардиологическое отделение;
КЦ – кардиологический центр;
ЛС – лекарственное средство;
ЛП – лекарственный препарат;
ЛПУ – лечебно-профилактические учреждения;
МИ - мозговой инсульт;
МНН – международное непатентованное наименование;
НЛР – нежелательная лекарственная реакция;
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты;
НПР – неблагоприятная побочная реакция;
НОА – Национальное Общество по изучению Атеросклероза;
НС – нестабильная стенокардия;
ОХС – общий холестерин;

- ПМП – противомикробные препараты;
- РосОКР – Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики;
- РЦМБЛС – региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств;
- СИМ – статин-индуцированная миопатия;
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов;
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания;
- ССП - сердечно-сосудистые препараты;
- ССС - сердечно-сосудистые средства;
- ТГ – триглицериды;
- ТФОМС – Территориальный фонд обязательного медицинского страхования;
- ФК – фармацевтические компании;
- ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности;
- ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности;
- ХСН – хроническая сердечная недостаточность;
- ЦРБ – центральная районная больница;
- АТС – Anatomic Therapeutic Chemical (Анатомо-терапевтическая химическая классификация лекарственных средств);
- BCRP – breast cancer resistance protein (белок устойчивости к раку молочной железы);
- СYP 3A4 – изофермент 3A4 цитохрома P450;
- DDD – Defined Daily Dose (установленная суточная доза);
- FDA – Food and Drug Administration (Управление по контролю за продуктами и лекарственными препаратами США);
- IQR – interquartile range (интерквартильный размах);
- M – mean (средняя);
- Me – median (медиана);

NDDD – Number of DDD (число установленных суточных доз);

OAT, OATP – organic anion transporter, organic anion transporting polypeptide (транспортеры органических анионов);

OR – odds ratio (отношение шансов);

SD – standart deviation (стандартное отклонение).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритм взаимодействия участников системы фармаконадзора по выявлению и работе со спонтанными сообщениями : метод. реком. / Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. – М., 2009. – 22 с.
2. Алгоритм Наранжо для оценки причинно-следственной связи «НПР-лекарство» [Электронный ресурс] // Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения: [сайт]. - Режим доступа: <http://www.roszdravnadzor.ru/tests/1> (дата обращения: 01.06.2012).
3. Астахова, А. В. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности / А. В. Астахова, В. К. Лепяхин; 2-е изд., испр. и доп. — М. : Эксмо. — 2008. — 256 с. — (Профессиональная медицина).
4. Астахова, А. В. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности / А. В. Астахова, В. К. Лепяхин. - М. : Медицина, 2008. - 470 с.
5. АТС/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.
6. Бакчеева, Р. Ф. Побочные действия и безопасность лекарств. Фармаконадзор : Учебно-методическое пособие / Р. Ф. Бакчеева. – Самара, 2008-2009, 42 с.
7. Боль : руководство для врачей и студентов / под ред. акад. РАМН Н. Н. Яхно. – М. : МЕДпрессинформ, 2009. – 304 с. : ил.
8. Викторов, А. П. Контроль за безопасностью лекарств при их медицинском применении / А. П. Викторов // Провизор. – 2007.-.№ 24. - С.
9. Влияние индивидуальных особенностей пациентов на риск развития нежелательных лекарственных реакций / В. Г. Кукес, Д. А. Сычёв, Аль-Ахмад Фейсал, В. А. Дмитриев // Вестник Росздравнадзора. – 2011. - № 6. – С. 59-63.

10. Влияние полиморфизма гена *SLCO1B1*, кодирующего транспортер органических анионов, на активность креатинфосфокиназы в сыворотке на фоне применения аторвастатина у пациентов с гиперлипидемией / Д. А. Сычев [и др.] // Инновации в современной фармакологии : материалы IV Съезда фармакологов России, Казань, 18–21 сентября 2012 г. – М. : Фолиум, 2012. – С. 176–177.
11. ВОЗ : МЕМОРАНДУМ по национальной стратегии в области безопасных лекарственных средств и их надлежащего использования, 2010. [Электронный ресурс] <http://who-umc2010.phosdev.se/graphics/24899.pdf>. Дата обращения 01.06.2014.
12. Вопросы контроля безопасности лекарственной терапии в широкой клинической практике: позиции пациентов и медработников / Е. Н. Хосева, Т. Е. Морозова, Д. А. Ермаков, С. Д. Ошорова // Врач-аспирант. — 2013. — № 2.1(57). — С. 203-212.
13. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации V пересмотр / Всерос. научное общество кардиологов; Национальное Общество по изучению атеросклероза; Рос. общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики. – М., 2012. – 53 с.
14. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. - 2009. <http://www.cardiosite.info/articles/article.aspx?articleid=6275> [Электронный ресурс] // Кардиосайт: [сайт]. – Режим доступа: <http://www.cardiosite.info/> (дата обращения: 02.06.14).
15. Естественное движение населения в разрезе субъектов Российской Федерации за январь-март 2013 года [Электронный ресурс] : (статистический бюллетень) / Федеральная служба государственной статистики. – М., 2013. – Режим доступа: http://www.gks.ru/free_doc/2013/demo/edn03-13.htm (дата обращения:

01.06.2013).

16. Естественное движение населения Российской Федерации за 2008 год [Электронный ресурс] : (статистический бюллетень) / Федеральная служба государственной статистики. - М., 2008. - Режим доступа: http://www.gks.ru/bgd/regl/B08_106/Main.htm (дата обращения: 10.08.2012).
17. Естественное движение населения Российской Федерации за 2011 год [Электронный ресурс] : (статистический бюллетень) / Федеральная служба государственной статистики. - М., 2011. - Режим доступа: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc_1140096846203 (http://www.gks.ru/bgd/regl/b11_106/Main.htm) (дата обращения: 10.08.2012).
18. Зборовский, А. Б. Неблагоприятные побочные эффекты лекарственных средств / А. Б. Зборовский, И. Н. Тюренков, Ю. Б. Белоусов. - М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 656 с.
19. Звартау, Э. Э. Аналитический годовой отчет РЦ МБЛС по Ленинградской области за 2013 г. - С.-Пб., 2014. Режим доступа: <http://labclinpharm.ru> (дата обращения 16.06.2014.).
20. Изучение нежелательных лекарственных реакций антигипертензивных средств в клинической практике / М. В. Леонова, Д. Ю. Белоусов, А. А. Галицкий и др. // Фарматека. - 2010. - № 8. - С. 67-73.
21. Кирпичникова, Н. В. Ответственное самолечение: ликвидируя упущения. / Н. В. Кирпичникова, С. Ш. Сулейманов // Российские аптеки. - 2008. - № 13. - С. 8-10
22. Клиническая фармакогенетика / Д. А. Сычев, И. В. Игнатьев, Г. В. Раменская, В. Г. Кукес; под ред. В. Г. Кукеса, Н. П. Бочкова. — М. : ГЭОТАР-МЕДИА, 2007. — 248 с.
23. Клиническая фармакология. Национальное руководство. / под ред. В. И. Петрова, В. Г. Кукеса, В. К. Лепахина, Ю. Б. Белоусова. – М. : Геотар-Медиа, 2009. - 965 с.

- 24.Кобалава, Ж. Д. Безопасность статинов: реальное и надуманное / Ж. Д. Кобалава, С. В. Виллевальде, Е. К. Шаварова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 105–112.
- 25.Косенко, В. В. Организация системы мониторинга безопасности зарегистрированных лекарственных препаратов в Российской Федерации / В. В. Косенко, С. В. Глаголев // Вестник Росздравнадзора. — 2011. — № 6. — С. 31-39.
- 26.Лазебник, Л. Б. Полиморбидность в гериатрической практике: количественная и качественная оценка / Л. Б. Лазебник, Ю. В. Конев, Л. И. Ефремов // Клиническая геронтология. - М. : Ньюдиамед, 2012. – Т. 18, № 1/2. - С. 36-42.
- 27.Лазебник, Л. Б. Ятрогения усугубляет полиморбидность, особенно в гериатрии / Л. Б. Лазебник, Ю. В. Конев, Л. И. Ефремов // Клиническая геронтология. - М. : Ньюдиамед, 2014. - Т. 20, № 1/2. - С. 50-55.
- 28.Лепяхин, В. К. Анализ сообщений о нежелательных реакциях на лекарственные средства / В. К. Лепяхин, Б. К. Романов, И. А. Торопова // Ведомости НЦЭСМП. — 2012. — № 1. — С. 22—25.
- 29.Лепяхин, В. К. Методы выявления и регистрации неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства в период их широкого применения / В. К. Лепяхин, Н. В. Стуров, А. В. Астахова // Трудный пациент. – 2008. - № 8. - URL: <http://www.t-pacient.ru/archive/>(дата обращения 08.06.2011)
- 30.Лепяхин, В. К. Отчет о работе Федерального центра мониторинга безопасности лекарственных средств Росздравнадзора за 2008 год. – М., 2009. - 11 с. <http://www.regmed.ru> (дата обращения 09.06.2014.).
- 31.Лепяхин, В. К. Роль клинического фармаколога в повышении безопасности лекарственной терапии / В. К. Лепяхин, Е. А. Ушкалова, А. В. Астахова // Безопасность лекарств и фармаконадзор. - 2008. - № 1. - С. 3-4.
- 32.Лепяхин, В. К. Система безопасности лекарств в РФ до сих пор не восстановлена [Электронный ресурс]// URL: <http://ria-ami.ru/>] (дата обращения:

27.05.14)

33. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины : Руководство для врачей / В. Г. Кукес, С. В. Грачев, Д. А. Сычев, Г. В. Раменская. – М. : Геотар-Медиа, 2008. - 293 с.
34. Мониторинг безопасности лекарственных средств: состояние и перспективы / С. В. Глаголев, В. А. Поливанов, Д. А. Чиждова, К. В. Горелов // Вестник Росздравнадзора. – 2013. - № 4. - С. 17-21.
35. О порядке отпуска лекарственных средств : приказ Минздравсоцразвития Российской Федерации от 14 декабря 2005 г. № 785. Российская газета. - 2006. - № 3976.
36. О стратегии национальной безопасности Российской Федерации до 2020 года : Указ Президента Российской Федерации от 12 мая 2009 г. № 537. - URL: <http://www.scrf.gov.ru/documents/99.html> (дата обращения 08.06.2011)
37. Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения : приказ Минздравсоцразвития Российской Федерации от 26.08.2010 г. № 757н // Российская газета. - 2010. - № 5285.
38. Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с атеросклерозом, другими болезнями периферических сосудов, эмболиями и тромбозами артерий, другими поражениями артерий и артериол, поражением артерий, артериол и капилляров при болезнях, классифицированных в других рубриках : приказ Минздравсоцразвития РФ от 26 мая 2006 года, № 401 [Электронный ресурс] // СПС КонсультантПлюс. – М., 1992. – 2013.
39. Определение степени достоверности причинно-следственной связи «неблагоприятная лекарственная реакция – лекарственное средство» : метод. реком. / Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и

социального развития. – М., 2008. – 14 с.

40. Организация сбора информации о нежелательных реакциях лекарственных средств. Опыт ГУЗ “Республиканская больница им. В.А. Баранова” (г. Петрозаводск) // Заместитель главного врача. – 2012. - № 4. – С. 34-38.
41. Оценка безопасности терапии статинами у больных с ишемической болезнью сердца / В. И. Петров, О. Н. Смусева, Ю. В. Соловкина [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. – 2012. – Т. 4, № 2. – С. 83–86.
42. Петров, В. И. Клиническая фармакология и фармакотерапия в реальной врачебной практике : мастер-класс / В. И. Петров. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 880 с.
43. 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. - Т. 3, № 40 - С. 73-76.
44. 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. - № 4. - С. 37-39.
45. Рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST. Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ESC) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. (Приложение. № 2). – 64 с.
46. Румянцева, М. Ю. Молекулярно-генетические различия и структура сосудистой патологии в старших возрастных группах / М. Ю. Румянцева, Ю. В. Конев // Клиническая геронтология. - М. : Ньюдиамед, 2013. – Т. 19, № 3/4. - С. 23-29.
47. Середенин, С. Б. Лекции по фармакогенетике / С. Б. Середенин. - М. : МИА,

2004. — 303 с.

- 48.Смусева, О. Н. Мониторинг безопасности лекарственных средств: оценка роли практических врачей / О. Н. Смусева, Ю. В. Соловкина // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – № 1. – С. 104–107.
- 49.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. - № 4. – С. 68-70.
- 50.Смусева, О. Н. Пути оптимизации мониторинга безопасности лекарственных средств: профессиональное и этическое образование / О. Н. Смусева, Д. А. Камышова, А. Ю. Смусев // Биоэтика. - 2012. - № 2. – С.
- 51.Становление региональной системы фармаконадзора в Санкт-Петербурге / А. С. Колбин, А. Т. Бурбелло, К. А. Загородникова и др. / Детская медицина Северо-Запада. – 2011. - Т. 2. - № 3. – С. 6-9.
- 52.Сычев, Д. А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов / Д. А. Сычев. – М., 2011. - 88 с.
53. Сычев, Д. А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов [Электронный ресурс] : рекомендации для практикующих врачей / Д. А. Сычев – М., 2011. – 89 с. – Режим доступа: <http://pharmsuite.ru/download/Pharm/PhG.pdf> (дата обращения:01.03.2013).
- 54.Умерова, А. Р. Некоторые аспекты самолечения / А. Р. Умерова, О. А. Каштанова, Т. В. Новосельцева // Астраханский медицинский журнал. - 2010. - № 1. - С. 123-127.
- 55.Фармацевтический рынок России. – М., 2012. – Вып. 1. - 31 с. - <http://www.dsm.ru>.
- 56.Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств" // Российская газета. - 2010. - № 5157.

57. Харисов, И. Ф. Роль медработников в обеспечении мониторинга безопасности лекарств и медицинских изделий / И. Ф. Харисов, Н. Б. Дружкова // Правовые вопросы в здравоохранении. – 2013. - № 8. - С. 14-16.
58. Хосева, Е. Н. Проблемные аспекты развития системы фармаконадзора в Российской Федерации на современном этапе (обзор) / Е. Н. Хосева, Т. Е. Морозова // Качественная клиническая практика. – 2013. - №3. – С. 40-45.
59. Хосева, Е. Н. Эффективность и безопасность современных лекарств в призмении пациентов. / Е. Н. Хосева, Т. Е. Морозова, Т. Б. Андрущишина // Клиническая фармакология и терапия. — 2012. — № 21(1). — С. 30 — 34.
60. Численность населения РФ по муниципальным образованиям на 1 января 2013 года. – М. : Федеральная служба государственной статистики Росстат, 2013. – 528 с.
61. Шайдуллина, Л. Я. Использование методологии АТС/DDD для оценки потребления лекарственных средств и эффективности внедрения клинических рекомендаций в стационаре / Л. Я. Шайдуллина, Л. Е. Зиганшина // Здравоохранение. – 2013. - № 11. - С. 14-17.
62. Шепелева, Е. Н. Информированность врачей о нежелательных побочных реакциях на лекарственные средства / Е. Н. Шепелева, Е. В. Горбачева // Дальневосточный медицинский журнал - 2010. - № 2. - С. 97-98.
63. A cross sectional pilot study on assessing the knowledge, attitude and behavior of community pharmacists to adverse drug reaction related aspects in the Sultanate of Oman / J. Jose, B. Jimmy, A. S. Al-Ghailani, M. A. Majali // Saudi Pharm. J. – 2014. – Vol. 22(2). – P. 163-169.
64. A meta-analysis of CYP2D6 metabolizer phenotype and metoprolol pharmacokinetics / C. M. Blake, E. D. Kharasch, M. Schwab [et al.] // Clinical Pharmacology and Therapeutics. - 2013. – Vol. 94. – P. 394 – 399.
65. A randomized and clinical effectiveness trial comparing two pharmacogenetic algorithms and standard care for individualizing warfarin dosing (Couma Gen-II) / J.

- L. Anderson, B. D. Horne, S. M. Stevens [et al] // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125. – P. 1997–2005.
66. An observational study to compare the contents and quality of information furnished in CDSCO ADR reporting form, yellow card, medwatch and blue form by the healthcare professionals / H. S. Rehan, D. Chopra, S. N. Holani, R. Mishra // *Int. J. Risk Saf. Med.* – 2014. – Vol. 26(1). – P. 1-8.
67. Aagaard, L. Consumer reporting of adverse drug reactions: a retrospective analysis of the Danish adverse drug reaction database from 2004 to 2006 / L. Aagaard, L. N. Nielsen, E. H. Hansen // *Drug Saf.* - 2009 - 32(11) : 1067–1074.
68. Abd, T. T. Statin-induced myopathy: a review and update / T. T. Abd, T. A. Jacobson // *Expert Opin Drug Saf.* – 2011. – May, № 10. – P. 373–387.
69. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins / R. C. Pasternak [et al.] // *J. Am. College of Cardiology*. – 2002. – Vol. 40. – P. 567–572.
70. Advancing the science for active surveillance: rationale and design for the Observational Medical Outcomes Partnership / Stang, P.E. [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 153. – P. 600–606.
71. Adverse drug reactions and their risk factors among Indian ambulatory elderly patients / Mandavi, Sanjay D'Cruz, A. Sachdev, P. Tiwari // *Indian. J. Med. Res.* – 2012. – Vol. 136(3). – P. 404–410.
72. Adverse drug reactions as a cause of admission to a Dublin-based university teaching hospital / D. Walsh, A. Lavan, A. M. Cushen, D. Williams // *Ir. J. Med. Sci.* – 2014. – June, 5. [Epub ahead of print].
73. Adverse drug reactions in hospital in-patients : A prospective analysis of 3695 patient-episodes / E. C. Davies, C. F. Green, S. Taylor [et al.] // *PLoS ONE*. – 2009. - № 4. – P. 4439-4444.
74. Adverse drug reactions related hospital admissions in persons aged 60 years and over, The Netherlands, 1981-2007: less rapid increase, different drugs / K. A. Hartholt, N.

- van der Velde, C. W. Looman [et al.] // PLoS ONE. – 2010. - № 5. – P. 139-177.
75. Age- and gender-related differences in drug utilisation and adverse drug reaction patterns among patients in a coronary care unit / N. S. Kunnoor, P. Devi, D. Y. Kamath [et al.] // Singapore Med. J. – 2014. – Vol. 55(4). – P. 221-228.
76. Aggressive statin treatment, very low serum cholesterol levels and haemorrhagic stroke: is there an association? / V. G. Athyros [et al.] // Curr Opin Cardiol. – 2010. – Vol. 25. – P. 406–410.
77. Aitken, M. Appendix 4. The Global Use of Medicines : Outlook Through 2015 / M. Aitken // IMS Institute for Healthcare Informatics. – 2011. – May. – P. 26.
78. Aktas, E. Mechanically induced experimental knee osteoarthritis benefits from anti-inflammatory and immunomodulatory properties of simvastatin via inhibition of matrix metalloproteinase-3 / E. Aktas, E. Sener, P. U. Gocun // J. Orthop. Traumatol. – 2011. – Vol. 12. – P. 145–151.
79. Allelic variants in the CYP2C9 and VKORC1 loci and interindividual variability in the anticoagulant dose effect of warfarin in Italians / P. Borgiani, C. Ciccacci, V. Forte [et al.] // Pharmacogenomics. – 2007. - № 8. – P. 1545–50.
80. Alsheikh-Ali, A. A. Safety of lovastatin/extended release niacin compared with lovastatin alone, atorvastatin alone, pravastatin alone, and simvastatin alone (from the United States Food and Drug Administration adverse event reporting system) / A. A. Alsheikh-Ali, R. H. Karas // Am. J. Cardiol. – 2007. – Vol. 99. – P. 379–381.
81. Amarapurkar, D. N. Prescribing medications in patients with decompensated liver cirrhosis / D. N. Amarapurkar // Int. J. Hepatol. – 2011. - № 11. – P. 1–5.
82. American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults // J. Am. Geriatr. Soc. – 2012. – Vol. 10. – P. 1532–1541.
83. Amrita, P. Status of spontaneous reporting of adverse drug reaction by physicians in Delhi / P. Amrita, S. P. Singh // Indian J. Pharm Pract. – 2011. – Vol. 4. – P. 29–36.

84. Anderson, D. C. Review : Statins do not increase risk for intracerebral hemorrhage / D. C. Anderson // *Ann. Intern Med.* – 2012. – Vol. 156, № 6. – P. 3–6.
85. Appleton, S. C. Cardiovascular polypharmacy is not associated with unplanned hospitalization : Evidence from a retrospective cohort study / S. C Appleton, A. A. Gary, R. A. Payne // *Disclosures Fam. Pract.* – 2014. – Vol. 15(58). – P.
86. Aronson, J. K. A strategy for regulatory action when new adverse effects of a licensed product emerge / J. K. Aronson, D. Price, R. E. Ferner // *Drug Saf.* – 2009. – Vol. 32. – P. 91–98.
87. Aronson, J. K. Preventability of drug-related harms. Part 2: proposed criteria, based on frameworks that classify adverse drug reactions / J. K. Aronson, R. E. Ferner // *Drug Saf.* – 2010. – Vol. 33. – P. 995–1002.
88. Assessment of drug interactions in elderly patients of a family health care unit in Aracaju (Brazil): a pilot study / R. S. Mendes-Nett, C. Q. Silva, A. D. Oliveira Filho [et al.] // *Afr. J. Pharm. Pharmacol.* – 2011. - № 5. – P. 812–818.
89. Association between statin-associated myopathy and skeletal muscle damage / M. G. Mohaupt [et al.] // *CMAJ.* – 2009. – Vol. 181, № 1/2. – P. 11–18.
90. Association of KRAS p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab / W. De Roock [et al.] // *JAMA.* – 2011. – Vol. 304. – P. 1812–1820.
91. Atorvastatin and pitavastatin improve cognitive function and reduce senile plaque and phosphorylated tau in aged APP mice / T. Kurata [et al.] // *Brain Res.* – 2011. – Vol. 1371. – P. 161–170.
92. Atorvastatin decreases vascular endothelial growth factor in patients with coronary artery disease / H. F. Alber [et al.] // *J. Am. Coll Cardiol.* – 2002. – Vol. 39. – P. 1951–1955.
93. Atorvastatin: safety and tolerability / V. G. Athyros [et al.] // *Expert Opin Drug Saf.* – 2010. – Vol. 9. – P. 667–674.

94. Atorvastatin upregulates regulatory T cells and reduces clinical disease activity in patients with rheumatoid arthritis / T. T. Tang [et al.] // J. Lipid Res. – 2011. – Vol. 52. – P. 1023–1032.
95. Avoiding drug interactions: here's help / I. Grattagliano, P. Portincasa, G. D'Ambrosio [et al.] // J. Fam. Pract. – 2010. – Vol. 59. – P. 322–329.
96. Avorn, J. Learning About the Safety of Drugs – a Half-Century of Evolution / J. Avorn // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 365. – P. 2151–2153.
97. Avorn, J. Managing drug-risk information — what to do with all those new numbers. / J. Avorn, S. Schneeweiss // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 361. – P. 647–649.
98. Baker, J. F. Statins: a potential role in the management of osteoarthritis? / J. F. Baker, P. Walsh, K. J. Mulhall // Joint Bone Spine. – 2011. – Vol. 78. – P. 31–34.
99. Basch, E. The Missing Patient Voice in Drug-Safety Reporting / E. Basch // N. Engl. J. Med. - 2010. - Vol. 362, № 10. - P. 865–869.
100. Bays, H. Statin safety: an overview and assessment of the data–2005 / H. Bays // Am. J. Cardiol. – 2006. – Vol. 97. – P. 6–26.
101. Becquemont, L. Pharmacogenomics. Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription / L. Becquemont, A. Alfrevic, U. Amstutz // ESF-UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. – 2010. - Vol. 12(1). – P. 113–124.
102. Behr, E.R. Drug-induced arrhythmia: pharmacogenomic prescribing? / E. R. Behr, D. Roden // Eur. Heart J. - 2013. – Vol. 34. – P. 89–95.
103. Bellosta, S. Safety of statins: focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions / S. Bellosta, R. Paoletti, A. Corsini // Circulation. – 2004. – Vol. 109 (suppl. III). – P. 50–57.
104. Beltowski, J. Adverse effects of statins—mechanisms and consequences / J. Beltowski, G. Wojcicka, A. Jamroz-Wisniewska // Curr Drug Saf. – 2009. – Vol. 4. – P. 209–228.

105. Beyond the prescription: medication monitoring and adverse drug events in older adults / M. A. Steinman, S. M. Handler, J. H. Gurwitz [et al.] // J. Am. Geriatr. Soc. – 2011. - Vol. 59. - P. 1513–1520.
106. Bhatia, L. There is a slight increase in incident diabetes risk with the use of statins, but benefits likely outweigh any adverse effects in those with moderate-to-high cardiovascular risk / L. Bhatia, C. D. Byrne // Evid Based Med. – 2010. – Vol. 15. – P. 84–85.
107. Biclustering of adverse drug events in the FDA’s spontaneous reporting system / R. Harpaz [et. al.] // Clin. Pharmacol. Ther. - 2011. - Vol. 89. - P. 243–250.
108. Blumenthal, D. The “meaningful use” regulation for electronic health records / D. Blumenthal, M. Tavenner // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 363(6). - P. 501–504.
109. Bowie, M. W. Pharmacodynamics in older adults : a review / M. W. Bowie, P. W. Slattum // Am. J. Geriatr Pharmacother. – 2007. - № 5. – P. 263–303.
110. Brewer, H. B. Benefit-risk assessment of rosuvastatin 10 to 40 miligrams / H. B. Brewer // Am. J. Cardiol. – 2003. – Vol. 92. – P. 23–29.
111. Brown, W. V. Safety of statins / W. V. Brown // Curr Opin Lipidol. – 2008. – Vol. 19. – P. 558–562.
112. Brugts, J. J. Genetic influences of angiotensin-converting enzyme inhibitor response: an opportunity for personalizing therapy? Expert Rev / J. J. Brugts, M. L. Simoons // Cardiovasc. Ther. - 2012. - № 10. P. 1001–1009.
113. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy : a PROVE IT–TIMI 22 substudy / S. D. Wiviott [et al.] // J. Am. Coll Cardiol. – 2005. – Vol. 46. – P. 1411–1416.
114. Canadian Cardiovascular Society. Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult-2009 recommendations / J. Genest [et al.] // Can J Cardiol. – 2009. – Vol. 25. – P. 567–

579.

115. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial / P. Ridker [et al.] // *The Lancet*. – 2012. – Vol. 380, № 9841. – P. 565-571.
116. Cardiovascular medication use and risk for colorectal cancer / D. M. Boudreau [et al.] // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2008. – Vol. 17. – P. 3076–3080.
117. Casey, P. J. Protein lipidation in cell signaling / P. J. Casey // *Science*. – 1995. – Vol. 268. – P. 221–225.
118. Chan, K. K. The statins as anticancer agents / K. K. Chan, A. M. Oza, L. L. Siu // *Clin. Cancer Res.* – 2003. – Vol. 9. – P. 10–19.
119. Charnelda, L. Adverse drug events in the elderly: an ongoing problem / L. Charnelda, C. L. Gray, C. Gardner // *J. Manag. Care Pharm.* – 2009. - № 15. – P. 568–571.
120. Cholesterol-lowering drugs and colorectal cancer incidence in a large United States cohort / E. J. Jacobs [et al.] // *J. Natl Cancer Inst.* – 2006. – Vol. 98. – P. 69–72.
121. Cholesterol-lowering interventions and stroke: insights from a meta-analysis of randomized controlled trials / R. De Caterina [et al.] // *J. Am. Coll Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – P. 198–211.
122. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomized trials of statins // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366. – P. 1267–1278.
123. Chronic statin therapy and the risk of colorectal cancer / Y. X. Yang [et al.] // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* – 2008. – Vol. 17. – P. 869–876.
124. Combing signals from spontaneous reports and electronic health records for detection of adverse drug reactions / R. Harpaz, S. Vilar, W. DuMouchel [et al.] // *J.*

Am. Med. Inform. Assoc. – 2013. – Vol. 20(3). – P. 413-419.

125. Common nonsynonymous substitutions in SLCO1B1 predispose to statin intolerance in routinely treated individuals with type 2 diabetes: a go-DARTS study / L. A. Donnelly [et al.] // Clin. Pharmacol Ther. – 2011. – Vol. 89. – P. 210–216.
126. Community pharmacists' attitudes, perceptions, and barriers toward adverse drug reaction reporting in malaysia: a quantitative insight / R. M. Elkalmi, M. A. Hassali, M. I. Ibrahim [et al.] // J. Patient Saf. – 2014. – Vol. 10(2). – P. 81-87.
127. Comparison of effects of nisoldipine-extended release and amlodipine in patients with systemic hypertension and chronic stable angina pectoris / C. J. Pepine, R. M. Cooper-DeHoff, R. J. Weiss [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2003. – Vol. 91. - P. 274–279.
128. Comparison of GE Centricity Electronic Medical Record Database and National Ambulatory Medical Care Survey findings on the prevalence of major conditions in the United States / A. Crawford [et al.] // Popul Health Manag. – 2010. – Vol. 13. – P. 139–150.
129. Conaghan, P. G. The Effects of Statins on Osteoarthritis Structural Progression / P. G. Conaghan // Ann Rheum Dis. – 2012. – Vol. 71. – P. 633–634.
130. Consequences, measurement, and evaluation of the costs associated with adverse drug reactions among hospitalized patients in China / S. Qing-ping, J. Xiao-dong, D. Feng // Health Serv. Res. – 2014. - № 14. – P. 73
131. Correlates of spontaneous reporting of adverse drug reactions within primary care: the paradox of low prescribers who are high reporters / A. R. Cox, C. Anton, S. E. McDowell [et al.] // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2010. – Vol. 69(5). – P. 529-534
132. Corsini, A. Drug–drug interactions with statins: will pitavastatin overcome the statins' Achilles' heel? / A. Corsini, R. Ceska // Curr Med Res Opin. – 2011. – Vol. 27. – P. 1551–1562.
133. Daly, A. K. Is there a need to teach pharmacogenetics? / A. K. Daly // Clinical

Pharmacology and Therapeutics – 2014. – Vol. 95(3) – P. 245–247.

134. Design features and baseline characteristics of the LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease) Study: a randomized trial in patients with previous acute myocardial infarction and/or unstable angina pectoris / The LIPID Study Group // *Am. J. Cardiol.* – 1995. – Vol. 76. – P. 474-479.
135. Di Paolo, G. Linking lipids to Alzheimer's disease: cholesterol and beyond / G. Di Paolo, T. W. Kim // *Nat. Rev, Neurosci.* – 2011. – Vol. 12. – P. 284–296
136. Dicpinigaitis, P. V. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / P. V. Dicpinigaitis // *Chest.* – 2006. – Vol. 129. – P. 169–173
137. Discrepancies in reported drug use in geriatric outpatients: relevance to adverse events and drug-drug interactions / L. R. Tulner, I. M. Kuper, S. V. Frankfort [et al.] // *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* – 2009. - № 7. - P. 93–104.
138. Does simvastatin cause more myotoxicity compared with other statins? / J. M. Backes [et al.] // *Ann. Pharmacother.* – 2009. – Vol. 43. – P. 2012–2020.
139. Educational intervention to improve physician reporting of adverse drug reactions (ADRs) in a primary care setting in complementary and alternative medicine / M. Tabali, E. Jeschke, A. Bockelbrink [et al.] // *Public Health.* – 2009. - № 9. – P. 274.
140. Edwards, I. R. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management / I. R. Edwards, J. K. Aronson // *Lancet.* – 2000. – Vol. 356. – P. 1255–1259.
141. Edwards, R. Harmonisation in Pharmacovigilance / R. Edwards, C. Biriell // Reprint collection. – 2001. – P. 93-102.
142. Effect of atorvastatin on cognitive function in patients from the lipid lowering and onset of renal disease (LORD) trial / M. J. Summers [et al.] // *Pharmacotherapy.* – 2007. – Vol. 27. – P. 183–190.
143. Effect of coenzyme Q(10) supplementation on simvastatin-induced myalgia / J.

- M. Young [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 100. – P. 1400–1403.
144. Effect of ezetimibe in patients who cannot tolerate statins or cannot get to the low density lipoprotein cholesterol target despite taking a statin / I. F. Gazi [et al.] // *Curr Med Res Opin.* – 2007. – Vol. 23. – P. 2183–2192.
 145. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.* – 2008. – Vol. 372. – P. 1231–1239.
 146. Effect of statins on skeletal muscle function / B. A. Parker [et al.] // *Circulation.* – 2013. – Vol. 127. – P. 96–103
 147. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions / R. Collins [et al.] // *Lancet.* – 2004. – Vol. 363. – P. 757–767
 148. Effects of e-mails containing ADR information and a current case report on ADR reporting rate and quality of reports / M. L. Johansson, G. Brunlof, C. Edward, S. M. Wallerstedt // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 65(5). – P. 511–514.
 149. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial / A. Keech [et al.] // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – P. 1849–1861.
 150. Effects of statin use on muscle strength, cognition, and depressive symptoms in older adults / J. V. Agostini [et al.] // *J. Am. Geriatr Soc.* – 2007. – Vol. 55. – P. 420–425.
 151. Effects of statins on energy and fatigue with exertion : results from a randomized controlled trial / B. Golomb [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 172. – P. 1180–1182.
 152. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol : a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials / C. Baigent [et al.] // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376. – P. 1670–1681.

153. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias // *European Heart Journal*. – 2011. – Vol. 32. – P. 1769–1818.
154. Factors for severe adverse effects and treatment-related deaths in Japanese patients treated with irinotecan-based chemotherapy : A postmarketing survey / T. Shiozawa, Jun-ichi Tadokoro, T. Fujiki [et al.] // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 43(5). - P. 483–491.
155. FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs [Электронный ресурс] // FDA: [сайт]. – 2012. – Режим доступа: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm> (дата обращения: 10.10.2012).
156. FDA Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury [Электронный ресурс] // FDA: [сайт]. – 2011. – 20 Oct. – Режим доступа: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm> (дата обращения: 10.10.2012).
157. FDA's Sentinel Initiative [Электронный ресурс] // FDA : [сайт]. – 2010. – 7 февр. – Режим доступа: <http://www.fda.gov/Safety/FDAsSentinelInitiative/default.htm> (дата обращения: 10.10.2012).
158. Ferner, R. E. EIDOS: a mechanistic classification of adverse drug effects / R. E. Ferner, J. K. Aronson // *Drug Saf.* – 2010. – Vol. 33. – P. 13–23.
159. Frequency and nature of adverse drug reactions in elderly in-patients of two Indian medical college hospitals / A. G. Parthasarathi, M. Ramesh, S. Guido, H. Basavanagowdappa // *J. Postgrad Med.* – 2011. – Vol. 57. – P. 189–195.
160. Fung, E. C. Statin myopathy: a lipid clinic experience on the tolerability of statin rechallenge / E. C. Fung, M. A. Crook // *Cardiovasc Ther.* – 2011. – 1 April. – [Epub ahead of print].
161. Ge, F. Genomic and proteomic approaches for predicting toxicity and adverse

- drug reactions / F. Ge, Q-Y He // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* – 2009. – Vol. 5(1). – P. 29–37.
162. Genetic risk factors associated with lipid-lowering drug-induced myopathies / G. D. Vladutiu [et al.] // *Muscle Nerve*. – 2006. – Vol. 34. – P. 153–162.
163. Genetic risk factors for major bleeding in patients treated with warfarin in a community setting / J. A. Roth, D. Boudreau, M. M. Fujii [et al.] // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2014. – Vol. 95(6). – P. 636–643.
164. Gillett, R. C. Considerations for safe use of statins: liver enzyme abnormalities and muscle toxicity / R. C. Gillett, A. Norrell // *Am. Fam. Physician*. – 2011. – Vol. 83. – P. 711–716.
165. Glueck, C. J. Symptomatic myositis-myalgia in hypercholesterolemic statin-treated patients with concurrent vitamin D deficiency leading to statin intolerance may reflect a reversible interaction between vitamin D deficiency and statins on skeletal muscle / C. J. Glueck, C. Abuchaibe, P. Wang // *Med Hypotheses*. – 2011. – Vol. 77. – P. 658–661.
166. Goldberger, J. J. Personalized medicine vs guideline-based medicine / J. J. Goldberger, A. E. Buxton // *JAMA*. – 2013. – Vol. 309(24). – P. 2559-2560.
167. Good research practices for comparative effectiveness research: approaches to mitigate bias and confounding in the design of nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report-Part II / E. Cox [et al.] // *Value Health*. – 2009. – Vol. 12. – P. 1053–1061.
168. Good research practices for comparative effectiveness research: defining, reporting and interpreting nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR good research practices for retrospective database analysis task force report. Part I / M. L. Berger [et al.] // *Value Health*. – 2009. – Vol. 12. – P. 1044–1052.

169. Gray, C. L. Adverse drug events in the elderly: an ongoing problem / C. L. Gray, C. Gardner // *J. Manag. Care Pharm.* – 2009. – Vol. 15(7). – P. 568-71.
170. Gupta, P. Adverse drug reaction reporting and pharmacovigilance : Knowledge, attitudes and perceptions amongst resident doctors / P. Gupta, A. Udupa // *J. Pharm. Sci Res.* – 2011. - № 3. – P. 1064–1069.
171. Hamilton, H. J. Inappropriate prescribing and adverse drug events in older people / H. J. Hamilton, P. F. Gallagher, D. O'Mohony // *BMC Geriatrics.* – 2009. - № 9. – P. 5.
172. Health and Social Care Information Centre : Prescribing Cost Analysis England 2011. Leeds / Health and Social Care Information Centre. - 2012.
173. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial // *Lancet.* – 2002. – Vol. 360. – P. 7–22.
174. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study / T. R. Pedersen [et al.] // *JAMA.* – 2005. – Vol. 294. – P. 2437–2445.
175. Holloway, K. Rational use of medicines / K. Holloway, E. Dijk // *The world medicines situation.* – Geneva : World Health Organization, 2010.
176. How patient reporters identify adverse drug reactions: a qualitative study of reporting via the UK Yellow Card Scheme / J. Krska [et. al.] // *Drug Saf.* - 2011. - Vol. 34, № 5. - P. 429-436.
177. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4893e/> Downloaded on the 23rd of March 2012.
178. Hu, M. Safety of Statins / M. Hu, B. M. Y. Cheung, B. Tomlinson // *Therapeutic Advances in Drug Safety.* – 2012. – Vol. 3. – P. 133–144
179. Ieiri, I. Genetic polymorphisms of uptake (OATP1B1, 1B3) and efflux (MRP2, BCRP) transporters: implications for inter-individual differences in the

- pharmacokinetics and pharmacodynamics of statins and other clinically relevant drugs / I. Ieiri, S. Higuchi, Y. Sugiyama // *Expert Opin Drug Metab. Toxicol.* – 2009. – Vol. 5. – P. 703–729.
180. Improving adverse drug reaction reporting in hospitals: results of the French Pharmacovigilance in Midi-Pyrenees region (PharmacoMIP) network 2-year pilot study / M. Gony, K. Badie, A. Sommet [et al.] // *Drug Saf.* – 2010. – Vol. 33(5). – P. 409–416.
 181. IMS Health. Top 20 Global Therapeutic Classes, 2011, Total Audited Markets. 2011 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.imshealth.com> (дата обращения: 10.10.2012).
 182. Increasing the number of adverse drug reactions reporting: the role of clinical pharmacy residents / S. Baniyadi, M. Habibi, R. Haghgoo [et al.] // *Iran J. Pharm. Res.* – 2014. – Vol. 13(1). – P. 291-297.
 183. Industry funding of the FDA: effects of PDUFA on approval times and withdrawal rates / E. R. Berndt, A. H. Gottschalk, T. J. Philipson, M. W. Strobeck // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2005. – № 4. – P. 545–554.
 184. Innocenti, F. Pharmacogenomics : methods and protocols (Methods in molecular biology). - Humana Press. – 2005 - 224 p.
 185. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease / J. C. LaRosa [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 1425–1435.
 186. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial / J. Armitage [et al.] // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376. – P. 1658–1669.
 187. Influence of CYP2C9 genotype on warfarin dose requirements : a systematic review and meta-analysis / J. D. Lindh, L. Holm, M. L. Andersson, A. Rane // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 65. – P. 365–375.
 188. Issa, A. M. Pharmacogenomic profiling in postmarketing surveillance:

- Prospects and challenges / A. M. Issa // *Pharmacogenomics*. – 2003. - № 4. – P. 647–655.
189. Jacobson, T. A. Myopathy with statin-fibrate combination therapy: clinical considerations / T. A. Jacobson // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 5. – P. 507–518.
 190. James, M. Pharmacotherapy considerations in elderly adults / M. James // *South Med. J.* – 2012. – Vol. 105(8). – P. 437-445.
 191. Johansson, M-L. Wallerstedt impact of information letters on the reporting rate of adverse drug reactions and the quality of the reports BMC / M.-L. Johansson, S. Hägg, M. Susanna // *Clin. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 11(14). – P. 1-6.
 192. Johnson, J. A. Pharmacogenetics and cardiovascular disease—implications for personalized medicine / J. A. Johnson, L. N. Cavallari // *Pharmacol. Rev.* – 2013. – Vol. 65 – P. 987–1009.
 193. Jones, M. P. A general class of nonparametric tests for survival analysis / M. A. Jones, J. Crowley // *Biometrics*. – 1989. – Vol. 45. – P. 157–170.
 194. Josan, K. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials / K. Josan, S. R. Majumdar, F. A. McAlister // *CMAJ*. – 2008. – Vol. 178. – P. 576–584.
 195. Joy, T. R. Narrative review: statin-related myopathy / T. R. Joy, R. A. Hegele // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 150. – P. 858–868.
 196. Kalliokoski, A. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics / A. Kalliokoski, M. Niemi // *Br. J. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 158, № 3. – P. 693–705.
 197. Kaplan, E. L. Nonparametric estimation from incomplete observations / E. L. Kaplan, P. Meier // *J. Am. Stat. Assoc.* – 1958. – Vol. 53. – P. 457–481.
 198. Katia Hakkarainen International Pharmaceutical Federation (IPF). 71st Annual Congress : Abstract 538. Presented September8, 2011.
 199. Knowledge, attitudes, and practice of doctors to adverse drug reaction

- reporting in a teaching hospital in India : An observational study / S. A. Khan, C. G. N. Chandel, M. Rafi // *J. Nat. Sci. Biol. Med.* – 2013. – Vol. 4(1). – P. 191–196.
200. Korsten systems that prevent unwanted represcription of drugs withdrawn because of adverse drug events / M. J. Carolien, M. D. van der Linden, A. F. Paul // *Ther. Adv. in Drug Safe.* – 2013. – Vol. 4(2). – P. 73-90.
201. Law, M. Statin safety : a systematic review / M. Law, A. R. Rudnicka // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 97. – C. 52–60.
202. Lazarou, J. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients : a meta-analysis of prospective studies / J. Lazarou, B. H. Pomeranz,, P. N. Corey // *JAMA.* – 1998. – Vol. 279(15). - P. 1200-1205.
203. Lee, P. Vitamin D insufficiency-a novel mechanism of statin-induced myalgia? / P. Lee, J. R. Greenfield, L. V. Campbell // *Clin. Endocrinol (Oxf).* – 2009. – Vol. 71. – P. 154–155.
204. Limpawattana, P. Clinical profiles of Stevens-Johnson syndrome among ther. patients / P. Limpawattana, C. Choonhakarn, K. Kongbunkiat // *J. Dermatol.* – 2014. – May, 10. - doi: 10.1111/1346-8138.12499.
205. Lin, P. Drug interactions and polypharmacy in the elderly / P. Lin // *Can. Alzheimers Dis. Rev.* – 2003. - № 6. – P. 10–14.
206. Lipid-lowering drugs and risk of myopathy: a population-based follow-up study/ D. C. Gaist et al. // *Epidemiology.* – 2001. – Vol. 12. – P. 565–569.
207. Lipophilic statins prevent matrix metalloproteinase-mediated cartilage collagen breakdown by inhibiting protein geranylgeranylation / M. J. Barter [et al.] // *Ann. Rheum Dis.* – 2010. – Vol. 69. – P. 2189–2198.
208. Lopez-Gonzalez, E. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions : A systematic review / E. Lopez-Gonzalez, M. T. Herdeiro, A. Figueiras // *Drug Saf.* – 2009. – Vol. 32. – P. 19–31.
209. Lovecchio, F. Heparin-induced thrombocytopenia / F. Lovecchio // *Clin.*

Toxicol. (Phila). – 2014. – Vol. 20 – P. 1-5.

210. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT-LLT) / ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group // JAMA. – 2002. – Vol. 288. – P. 2998–3007.
211. Mandavi. Adverse drug reactions and their risk factors among Indian ambulatory elderly patients / Mandavi, Sanjay D'Cruz, A. Sachdev, P. Tiwari // Indian J. Med. Res. – 2012. – Vol. 136(3). – P. 404–410.
212. Marcoff, L. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review / L. Marcoff, P. D. Thompson // J. Am. Coll Cardiol. – 2007. – Vol. 49. – P. 2231–2237.
213. Margraff, F. Adverse drug reaction reporting by patients: an overview of fifty countries / F. Margraff, D. Bertram // Drug Saf. – 2014. – Vol. 37(6). – P. 409-419.
214. Marked variability of monacolin levels in commercial red yeast rice products: buyer beware! / R. Y. Gordon [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2010. – Vol. 170. – P. 1722–1727.
215. McBride, W.G. Thalidomide and congenital abnormalities / W. G. McBride // Lancet. – 1961 - № 2. – P. 1358.
216. McGowan, M. P. There is no evidence for an increase in acute coronary syndromes after short-term abrupt discontinuation of statins in stable cardiac patients / M. P. McGowan // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 2333–2335.
217. Medical Products Agency : Code of statutes. - 2006. - http://www.lakemedelsverket.se/Tpl/StartPage_395.aspx
218. Medicines: safety of medicines – adverse drug reactions [Электронный ресурс] // World Health Organization : [сайт]. – 2013. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs293/en/> (дата обращения: 05.05.13).

219. MedWatch : The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program // URL: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>.
220. Mendes, D. Nurses' spontaneous reporting of adverse drug reactions : expert review of routine reports / D. Mendes, C. Alves, F. B. Marques // J. Nurs Manag. – 2014. – Vol. 22(3). – P. 322-330.
221. Mevastatin reduces cartilage degradation in rabbit experimental osteoarthritis through inhibition of synovial inflammation / Y. Akasaki [et al.] // Osteoarthr. Cartil. – 2009. – Vol. 17. – P. 235–243.
222. Meyboom, R. An ABC of drug-related problems / R. Meyboom, M. Lindquist, A. Egberts // Drug safety. Reprint collection . – 2001. – P. 415-423.
223. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients-the PRIMO study / E. Bruckert [et al.] // Cardiovasc. Drugs Ther. – 2005. – Vol. 19. – P. 403–414.
224. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, lowers low-density lipoprotein cholesterol in high-risk statin-intolerant patients : A randomized, double-blind, placebo-controlled trial / M. E. Visser [et al.] // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33, № 9. – P. 1142–1149.
225. Muangpaisan, W. Systematic review of statins for the prevention of vascular dementia or dementia / W. Muangpaisan, C. Brayne // Geriatr. Gerontol. Int. – 2010. – Vol. 10. – P. 199–208.
226. Musso, G. Cholesterol-lowering therapy for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: an update / G. Musso, M. Cassader, R. Gambino // Cur. Opin. Lipidol. – 2011. – Vol. 22. – P. 489–496.
227. Nanau, R. M. Efficacy and safety of prasugrel in acute coronary syndrome patients / R. M. Nanau, F. Delzor, M. G. Neuman // Clin. Biochem. – 2014. – Vol. 47(7-8). – P. 516-528.
228. National Heart, Lung, and Blood Institute of the National Institutes of Health:

The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. - Washington, DC : US Department of Health and Human Services, 2004.

229. National Institute for Health and Clinical Excellence : Management of stable angina CG126. – Manchester : National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011.
230. National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force / J. M. McKenney [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2006. – Vol. 97. – P. 89-94.
231. Neither long-term statin use nor atherosclerotic disease is associated with risk of colorectal cancer / D. J. Robertson [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2010. – Vol. 8. – P. 1056–1061.
232. Neuvonen, P. J. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance / P. J. Neuvonen, M. Niemi, J. T. Backman // Clin. Pharmacol. Ther. – 2006. – Vol. 80, № 6. – P. 565–581.
233. NHS National Services Scotland : Practice team information (PTI) statistics. - <http://www.isdscotland.org/Health-Topics/General-Practice/GP-Consultations> дата обращения 05.06.2014.
234. Niemi, M. SLCO1B1 polymorphism and sex affect the pharmacokinetics of pravastatin but not fluvastatin / M. Niemi, M. K. Pasanen, P. J. Neuvonen // Clinical Pharm. Ther. – 2006. – Vol. 80. – P. 356–366.
235. Niemi, M. Transporter pharmacogenetics and statin toxicity / M. Niemi // Clinical Pharm. Ther. – 2009. – Vol. 87. – P. 130–133.
236. Novel data-mining methodologies for adverse drug event discovery and analysis / R. Harpaz, W. DuMouchel, N. H. Shah [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. – 2012. – Vol. 91(6). – P. 1010-1021.

237. Novel statistical tools for monitoring the safety of marketed drugs / J. S. Almenoff, E. N. Pattishall, T. G. Gibbs [et al] // Clin. Pharmacol. Ther. – 2007. – V. 82. – P. 157–166.
238. Observational Medical Outcomes Partnership (OMOP) - <http://omop.fnih.org/>. Accessed February, 2012.
239. Omar, M. A. FDA adverse event reports on statin-associated rhabdomyolysis / M. A. Omar, J. P. Wilson // Ann. Pharmacother. – 2002. – Vol. 36. – P. 288–295.
240. Oncogenic activation of the RAS/RAF signaling pathway impairs the response of metastatic colorectal cancers to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapies / S. Benvenuti [et al.] // Cancer Res. – 2007. – Vol. 67. – P. 2643–2648.
241. Oshikoya, K. A. Perceptions of doctors to adverse drug reaction reporting in a teaching hospital in Lagos, Nigeria / K. A. Oshikoya, J. O. Awobusuyi // Clin. Pharmacol. – 2009. - № 9. - P. 14.
242. Outcomes in 45 patients with statin-associated myopathy / K. E. Hansen [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2005. – Vol. 165. – P. 2671–2676.
243. Pharmacogenetics : from bench to byte- an update of guidelines / J. J. Swen, M. Nijenhuis, A. de Boer // Clin. Pharmacol. Ther. – 2011. – Vol. 89(5). – P. 662-673.
244. Pharmacogenetics of HMG-CoA reductase inhibitors: optimizing the prevention of coronary heart disease / M. Hu [et al.] // Curr. Pharmacogenom Person Med. – 2009. – Vol. 7. – P. 1–26.
245. Pharmacogenomic insights into treatment and management of statin-induced myopathy / B. J. Peters [et al.] // Genome Med. – 2009. – Vol. 1. – P. 120.
246. Pharmacogenomics and adverse drug reactions / S. Amur, I. Zineh, D. R. Abernethy [et al.] // Personalized Medicine. – 2010 – Vol. 7(6). – P. 633-642.
247. Pharmacological management of persistent pain in older persons / American Geriatrics Society Panel on the pharmacological management of persistent pain in

- older persons // JAGS. – 2009. – V. 57. – P. 1331–1346.
248. Pharmacovigilance programme of India / CDSCO, Ministry of Health and Family Welfare, Government of India. - 2010. [Last accessed on 2012, March, 21]. Available from: <http://cdsco.nic.in/pharmacovigilance.htm>.
249. Phase II study of the farnesyl transferase inhibitor R115777 in patients with advanced non-small-cell lung cancer / A. A. Adjei [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2003. – Vol. 21. – P. 1760–1766.
250. Phase III Randomized Study of Adjuvant Rosuvastatin in Patients With Resected Stage I or II Colon Cancer [Электронный ресурс] // National Cancer Institute: [сайт]. – Режим доступа: <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search/view?cdrid=658554&version=HealthProfessional> (дата обращения: 10.10.2012).
251. Phillips, P. S. Balancing randomized trials with anecdote / P. S. Phillips // Ann. Intern. Med. – 2009. – Vol. 150. – P. 885–886.
252. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients / H. Hamilton, P. Gallagher, C. Ryan [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2011. – Vol. 171. – P. 1013–1019.
253. Pouliot, Y. Predicting adverse drug reactions using publicly available PubChem BioAssay data / Y. Pouliot, A. P. Chiang, A. J. Butte // Clin. Pharmacol. Ther. – 2011. – Vol. 90(1). – P. 90–99.
254. Pravastatin and cognitive function in the elderly. Results of the PROSPER study / S. Trompet [et al.] // J. Neurol. – 2010. – Vol. 257. – P. 85–90.
255. Predicting and preventing adverse drug reactions in the very old / L. Merle, M. L. Laroche, T. Dantoine [et al.] // Drugs Aging. – 2005. – Vol. 22. – P. 375–392.
256. Preiss, D. Statins and the risk of new-onset diabetes: a review of recent evidence / D. Preiss, N. Sattar // Curr. Opin. Lipidol. – 2011. – Vol. 22. – P. 460–466.
257. Prevalence and predictors of inappropriate drug use among older people :

- results from an Indian public outpatient setting / D. Mandavi, S. Cruz, A. Sachdev, P. Tiwari // J. Pharmaceutical Health Services Res. – 2011. - № 2. – P. 29–34.
258. Prevalence of musculoskeletal pain and statin use / C. Buettner [et al.] // J. Gen. Intern. Med. – 2008. – Vol. 23. – P. 1182–1186.
259. Prevalence, risk factors and main features of adverse drug reactions leading to hospital admission / C. Pedrós, B. Quintana, M. Rebolledo [et al.] // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2014. – Vol. 70(3). – P. 361-367.
260. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial / P. S. Sever [et al.] // Lancet. – 2003. – Vol. 361. – P. 1149 –1158.
261. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS / J. R. Downs [et al.] // J. Am. Med. Assoc. – 1998. – Vol. 279. – P. 1615–1622.
262. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) : multicentre randomised placebo-controlled trial / H. M. Colhoun [et al.] // Lancet. – 2004. – Vol. 364. – P. 685–696.
263. Principles of signal detection in pharmacovigilance / Meyboom R. [et al.] // Drug safety. Reprint collection. – 2001. – P. 355-365.
264. Ragnar Hotvedt and Olav Helge Forde Doctors are to blame for perceived medical adverse events. A cross sectional population study. The Troms study BMC // Health Serv. Res. – 2013. - № 13. – P. 46.
265. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // Lancet. – 1994. – Vol. 344. – P. 1383–1389.

266. Ray, G. M. Antiretroviral and statin drug-drug interactions / G. M. Ray // *Cardiol. Rev.* – 2009. – Vol. 17. – P. 44–47.
267. Relationship between statin use and colon cancer recurrence and survival : Results from CALGB 89803 / Ng. Kimmie [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2011. – Vol. 103. – P. 1540-1551.
268. Relling, M. V. Clinical pharmacogenetics implementation consortium of the pharmacogenomics research network / M. V. Relling, T. E. Klein // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 89(3). – P. 464-467.
269. Reports received and reports entered into FAERS by year <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm070093.htm>.
270. Richardson, M. M. Precision versus approximation: the trade off in assessing kidney function and drug dosing / M. M. Richardson // *Pharmacotherapy.* – 2010. – Vol. 30. – P. 758–761.
271. Risk factors and drug interactions predisposing to statin-induced myopathy: implications for risk assessment, prevention and treatment / Y. S. Chatzizisis [et al.] // *Drug Saf.* – 2010. – Vol. 33. – P. 171–187.
272. Risk of colorectal cancer in patients prescribed statins, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and cyclooxygenase-2 inhibitors: nested case-control study / Y. Vinogradova [et al.] // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 133. – P. 393–402.
273. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy : a meta-analysis / D. Preiss [et al.] // *JAMA.* – 2011. – Vol. 305. – P. 2556–2564.
274. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials / A. Kashani [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114. – P. 2788–2797.
275. Roberts, W. C. The rule of 5 and the rule of 7 in lipid-lowering by statin drugs / W. C. Roberts // *Am. J. Cardiol.* – 1997. – Vol. 80. – P. 106–107.

276. Rodseth, R. Perioperative statins reduce perioperative myocardial infarction and atrial fibrillation in statin-naïve patients: review / R. Rodseth, P. J. Devereaux // *Ann. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 156. – P. 2-6.
277. Rojas-Fernandez, C. H. Is statin-associated cognitive impairment clinically relevant? / C. H. Rojas-Fernandez, J. C. F. Cameron // *The Annals of Pharmacotherapy.* – 2012. – Vol. 46. – P. 549–557.
278. Rong, X. Large-scale combining signals from both biomedical literature and the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) to improve post-marketing drug safety signal detection_BMC / X. Rong, Q. Q. Wang // *Bioinformatics.* – 2014. - № 15. – P. 17.
279. Rosuvastatin in the prevention of stroke among men and women with elevated levels of C-reactive protein: justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) / B. M. Everett [et al.] // *Circulation.* – 2010. – Vol. 121. – P. 143–150.
280. Routledge, P. A. Adverse drug reactions in elderly patients / P. A. Routledge, M. S. O'Mahony, K. W. Woodhouse // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 57. – P. 121–126.
281. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis / V. G. Athyros [et al.] // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376. – P. 1916–1922.
282. Saher, G. Cholesterol and myelin biogenesis / G. Saher, M. Simons // *Subcell Biochem.* – 2010. – Vol. 51. – P. 489–508.
283. Sampson, U. K. Are statins diabetogenic? / U. K. Sampson, M. F. Linton, S. Fazio // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2011. – Vol. 26. – P. 342–347.
284. Sewright, K. A. Statin myopathy: incidence, risk factors, and pathophysiology / K. A. Sewright, P. M. Clarkson, P. D. Thompson // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2007. – Vol. 9. – P. 389–396.

285. Shepardson, N. E. Cholesterol level and statin use in Alzheimer disease : II. Review of human trials and recommendations / N. E. Shepardson, G. M. Shankar, D. J. Selkoe // *Arch. Neurol.* – 2011. – Vol. 68. – P. 1385–1392.
286. Silva, P. M. Are all statins the same? Focus on the efficacy and tolerability of pitavastatin / P. M. da Silva // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* – 2011. – Vol. 11. – P. 93–107.
287. Simvastatin as add-on therapy to interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (SIMCOMBIN study) : a placebo-controlled randomised phase 4 trial. SIMCOMBIN study investigators / P. S. Sorensen [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2011. – Vol. 10. – P. 691–701.
288. Simvastatin depresses blood clotting by inhibiting activation of prothrombin, factor V, and by enhancing factor Va inactivation / A. Undas [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 2248–2253.
289. Simvastatin does not affect vitamin D status, but low vitamin D levels are associated with dyslipidemia: results from a randomised, controlled trial / L. Rejnmark [et al.] // *Int. J. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 95(7). – P. 174 – 176.
290. Sinzinger, H. Muscular side effects of statins / H. Sinzinger, R. Wolfram, B. A. Peskar // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 163–171.
291. SLCO1B1 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of simvastatin acid / M. K. Pasanen [et al.] // *Pharmacogenet. Genomics.* – 2006. – № 16. – P. 873–879.
292. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy a genomewide study / E. Link, S. Parish, J. Armitage [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359, № 8. – P. 789-799.
293. Spatz, E. S. From here to JUPITER: identifying new patients for statin therapy using data from the 1999-2004 National Health and Nutrition Examination Survey / E. S. Spatz, M. E. Canavan, M. M. Desai // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* – 2009. – № 2. – P. 41–48.

294. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels / P. S. Phillips [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2002. – Vol. 137. – P. 581-585.
295. Statin-induced lupus: a case/non-case study in a nationwide pharmacovigilance database / G. Moulis [et al.] // *Lupus*. – 2012. – Vol. 21. – P. 885–889.
296. Statin myopathy: A common dilemma not reflected in clinical trials / G. Fernandez [et al.] // *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. – 2011. – Vol. 78, № 6. – P. 393–403.
297. Statin therapy inhibits remyelination in the central nervous system / V. E. Miron [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2009. – Vol. 174. – P. 1880–1890.
298. Statin use and the risk of colorectal cancer: has recent evidence shifted our opinion? A meta-analysis involving more than 1.7 million participants / I. Dita [et al.] // *American College of Gastroenterology*. – 2010. – P. 383.
299. Statin use is associated with reduced incidence and progression of knee osteoarthritis in the Rotterdam study / S. Clockaerts [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012. – Vol. 71. – P. 642–647.
300. Statins accelerate the onset of collagen type II-induced arthritis in mice / R. J. Vandebriel [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2012. – Vol. 14. – P. 90.
301. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants / K. K. Ray [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 170. – P. 1024–1031.
302. Statins and cognitive functioning in the elderly : a population-based study / J. Benito-León [et al.] // *J. Alzheimers Dis.* – 2010. – Vol. 21. – P. 95–102.
303. Statins and intracerebral hemorrhage : a retrospective cohort study/ D. G. Hackam [et al.] // *Arch. Neurol.* – 2012. – Vol. 69. – P. 39–45.
304. Statins and intracerebral hemorrhage: collaborative systematic review and meta-analysis / D. G. Hackam [et al.] // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124. – P. 2233–2242.

305. Statins and musculoskeletal conditions, arthropathies, and injuries / I. Mansi [et al.] // JAMA Intern. Med. – 2013. – Vol. 173. – P. 1318-1326. – doi:10.1001/jamainternmed.2013.6184.
306. Statins and risk of cancer: A retrospective cohort analysis of 45,857 matched pairs from an electronic medical records database of 11 million adult americans / C. Marelli [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 58. – P. 530-537.
307. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials / N. Sattar [et al.] // Lancet. – 2010. – Vol. 375. – P. 735–742.
308. Statins and stroke / A. Bersano [et al.] // Curr. Med. Chem. – 2008. – Vol. 15. – P. 2380–2392.
309. Statins and the joint: multiple targets for a global protection? / P. E. Lazzerini [et al.] // Seminars in arthritis and rheumatism. – 2011. – Vol. 40. – P. 430–446.
310. Statins and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 22 observational studies / N. J. Samadder [et al.] // American College of Gastroenterology. – 2010. – Abstract 1481.
311. Strandberg, T. E. Low low-density lipoprotein cholesterol and cancer risk / T. E. Strandberg // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 51. – P. 91–92.
312. Surveying US observational data sources and characteristics for drug safety needs / P. B. Ryan, E. Welebob, A. G. Hartzema [et al.] // Pharm. Med. – 2012. – Vol. 24(4). – P. 231–238.
313. Tandra, S. Use of statins in patients with liver disease / S. Tandra, R. Vuppalanchi // Curr. Treat Options Cardiovasc. Med. – 2009. – Vol. 11. – P. 272–278.
314. Targeting the synovial tissue for treating osteoarthritis (OA): where is the evidence? / M. Attur [et al.] // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2010. – Vol. 24. – P. 71–79.
315. The ABCG2 transporter and its relationswith the pharmacokinetics, drug

- interaction and lipid-lowering effects of statins / M. Hu [et al.] // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* – 2011. – Vol. 7. – P. 49–62.
316. The association of statin use and statin type and cognitive performance: analysis of the reasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) study / S. P. Glasser [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 2010. – Vol. 33. – P. 280–288.
317. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels / F. M. Sacks [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335. – P. 1001–1009.
318. The EU-ADR project: preliminary results and perspective / G. Trifiro, A. Fourrier-Reglat, M. C. Sturkenboom [et al.] // *Stud. Health Technol. Inform.* – 2009. – Vol. 148. – P. 43–49.
319. The fifth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on Cardiovascular Disease Prevention in clinical practice : European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 1635–1701.
320. The frequency of adverse drug reaction related admissions according to method of detection, admission urgency and medical department specialty / M. Brvar, N. Fokter, M. Bunc, M. Mozina // *Clin. Pharmacol.* – 2009. – № 9. – P. 8.
321. The importance of pharmacovigilance. Safety monitoring of medicinal products / World Health Organization on Collaborating Centre for International Drug Monitoring. – Geneva, 2002.
322. The influence of SLCO1B1 (OATP1B1) gene polymorphisms on response to statin therapy / S. P. Romaine [et al.] // *Pharmacogenomics J.* – 2009. – Vol. 10. – P. 1–11.
323. The new Sentinel Network - improving the evidence of medical-product safety / R. Platt, M. Wilson, K. A. Chan [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361(7). – P. 645–647.

324. The role of common variants of ABCB1, CYP3A4, and CYP3A5 genes in lipid-lowering efficacy and safety of simvastatin treatment / M. Fiegenbaum [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 78. – P. 551–558.
325. The sentinel initiative: a national strategy for monitoring medical product safety. -
<<http://www.fda.gov/downloads/Safety/FDAsSentinelInitiative/UCM124701.pdf>>.
Accessed February, 2012.
326. The SLCO1B15 genetic variant is associated with statin-induced side effects / D. Voora [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 54. – P. 1609–1616.
327. Thompson, P. D. An assessment of statin safety by muscle experts / P. D. Thompson, P. M. Clarkson, R. S. Rosenson // Am. J. Cardiol. – 2006. – Vol. 97. – P. 69–76.
328. Thompson, P. D. Statin-associated myopathy / P. D. Thompson, P. Clarkson, R. H. Karas // JAMA. – 2003. – Vol. 289. – P. 1681–1690.
329. Toth, P. P. Drug safety evaluation of rosuvastatin / P. P. Toth, T. D. Dayspring // Expert Opin. Drug Saf. – 2011. – Vol. 10. – P. 969–986.
330. Treating to New Targets (TNT) study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? / D. D. Waters [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 93. – P. 154–158.
331. Turner, R. M. Cardiovascular pharmacogenomics : Expectations and practical benefits / R. M. Turner, M. Pirmohamed // Clinical Pharmacology and Therapeutics. - 2014. – Vol. 95. - P. 281–293.
332. Understanding the potential role of statins in pneumonia and sepsis / S. Yende [et al.] // Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 39. – P. 1871–1878.
333. US Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA) of 2007. - <<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/federalfooddrugandcosmeticactfdact/significantamendmentstothefdact/foodanddrugadministrationamendmentsa>

ctof2007/default.htm>. Accessed February, 2012.

334. Use of statins is associated with an increased risk of rheumatoid arthritis / H. J. de Jong [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012. – Vol. 71. – P. 648–654.
335. Validation of a common data model for active safety surveillance research / J. M. Overhage, P. B. Ryan, C. G. Reich [et al.] // *J. Am. Med. Inform. Assoc.* – 2012. – Vol. 19(1). – P. 54–60.
336. Venulet, J. WHO's International Drug Monitoring – the formative years, 1968-1975: Preparatory, pilot and early operational phases / J. Venulet, M. Helling-Borda // *Drug Saf.* – 2010. – Vol. 33. – P. 1–23.
337. Vitamin D deficiency, myositis-myalgia, and reversible statin intolerance / C. J. Glueck [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2011. – Vol. 27. – P. 1683–1690.
338. Vladutiu, G. D. Genetic predisposition to statin myopathy / G. D. Vladutiu // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 20. – P. 648–655.
339. Waters, D. D. Safety of high-dose atorvastatin therapy / D. D. Waters // *Am. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 96. – P. 69–75
340. Web-scale pharmacovigilance: listening to signals from the crowd / R. W. White, N. P. Tatonetti, N. H. Shah [et al.] // *J. Am. Med. Inform. Assoc.* – 2013. – Vol. 20(3). – P. 404-408.
341. Weissert, R. Statins: A revised appraisal for potential additional future treatment indications / R. Weissert // *Arthritis Res. Ther.* – 2012. – Vol. 14. – P. 121.
342. WHO Adverse Drug Reactions Monitoring [http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/advdrugreactions/en/]. (дата обращения 10.06.2014).
343. WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology [Электронный ресурс] // World Health Organization : [сайт]. – Режим доступа: <http://www.whocc.no/> (дата обращения: 10.10.12).
344. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring

[<http://www.who-umc.org>].

345. WHO Global Health Observatory. Deaths from CVD and diabetes 2008 [Электронный ресурс] // World Health Organization : [сайт]. – Режим доступа: http://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/cvd/en/index.html (дата обращения: 10.10.12).
346. WHO: World Health Statistics 2012 [Электронный ресурс]. – 2012. – Р.34.-
Режим доступа: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2012/en/ (дата обращения: 05.01.2013).
347. Wilke, R. A. Relative impact of CYP3A genotype and concomitant medication on the severity of atorvastatin-induced muscle damage./ R. A. Wilke, J. H. Moore, J. K. Burmester // *Pharmacogenet Genomics*. – 2005. – Vol. 15. – P. 415–421.
348. Wolfe, S. M. Dangers of rosuvastatin identified before and after FDA approval / S. M. Wolfe // *Lancet*. – 2004. – Vol. 363. – P. 2189–2190.
349. World Health Organization : *Cardiovascular diseases (CVDs): Fact sheet No 317*. Geneva : World Health Organization, 2012.
350. Wu, Y. Measuring follow-up completeness / Y. Wu, J. J. Takkenberg, G. L. Grunkemeier // *Ann. Thorac. Surg.* – 2008. – Vol. 85. – P. 1155–1157.
351. Wysowsky, D. K. Adverse drug event surveillance and drug withdrawals in the United States, 1969-2002 : The importance of reporting suspected reactions / D. K. Wysowsky, L. Swartz // *Arch. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 165. - P. 1363–1369.
352. Yoon, K. L. Adverse drug reactions / K. L. Yoon // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 73(6). - P. 908–911.
353. Zamor, P. J. Liver function tests and statins / P. J. Zamor, M. W. Russo // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2011. – Vol. 26. – P. 338–341.
354. Zeliger, H. Statin use and risk of diabetes / H. Zeliger // *Arch. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 172, № 11. – P. 896–897.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение 1. ИЗВЕЩЕНИЕ О ПОДОЗРЕВАЕМОЙ НПР ИЛИ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

ВРАЧ или другое лицо, сообщающее о НПР ФИО: Должность и место работы: Адрес учреждения: Телефон: Дата:			ИНФОРМАЦИЯ О ПАЦИЕНТЕ Инициалы: № амбулаторной карты или истории болезни _____ Пол: ☐ М ☐ Ж Возраст: _____ Вес (кг): _____ Наличие беременности ☐ Нарушение функции печени ☐ да ☐ нет ☐ не известно Нарушение функции почек ☐ да ☐ нет ☐ не известно Аллергия (указать на что):		
Лечение: ☐ амбулаторное ☐ стационарное ☐ самолечение Сообщение: ☐ первичное ☐ повторное (дата первичного _____)					
ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО (ЛС), предположительно вызвавшее НПР					
Международное непатентованное название (МНН)				Торговое название (ТН)	
Производитель		Страна		Номер серии	
Показание к назначению	Путь введения	Разовая/Суточная доза	Дата начала терапии	Дата обнаружения НПР	Доза, вызвавшая НПР
			/ /	/ /	
ДРУГИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, принимаемые в течение последних 3 месяцев, включая ЛС принимаемые пациентом самостоятельно (по собственному решению) Укажите «НЕТ», если других лекарств пациент не принимал					
МНН	ТН	Путь введения	Дата начала терапии	Дата прекращения терапии	Показание
			/ /	/ /	
			/ /	/ /	
			/ /	/ /	
			/ /	/ /	
			/ /	/ /	
Описание НПР:					Дата начала НПР: ____/____/____ ____

		Дата разрешения: ____/____/____ ____/____/____
Сопровождалось ли отмена ЛС исчезновением НПР? ☐ да ☐ нет ☐ ЛС не отменялось		
Отмечено ли повторение НПР после повторного назначения ЛС? ☐ да ☐ нет ☐ ЛС повторно не назначалось		
Предпринятые меры: ☐ Без лечения ☐ Отмена подозреваемого ЛС ☐ Снижение дозы подозреваемого ЛС ☐ Отмена сопутствующего лечения ☐ Лекарственная терапия ☐ Немедикаментозная терапия (в т.ч. хирургическое вмешательство) ☐ Другое, указать _____		
Лекарственная терапия НПР (если понадобилась) 		
Исход: ☐ выздоровление без последствий ☐ госпитализация или ее продление ☐ угроза жизни ☐ инвалидность/нетрудоспособность ☐ состояние без динамики ☐ рождение ребенка с врожденной аномалией ☐ смерть ☐ не известно ☐ другое, указать _____		
Значимая дополнительная информация Данные клинических, лабораторных, рентгенологических исследований и аутопсии, включая определение концентрации ЛС в крови/тканях, если таковые имеются и связаны с НПР (пожалуйста, приведите даты). Сопутствующие заболевания. Анамнестические данные, подозреваемые лекарственные взаимодействия. Для врожденных аномалий указать все другие ЛС, принимаемые во время беременности, а также дату последней менструации. Пожалуйста, приложите дополнительные страницы, если это необходимо.		

Приложение 2. Алгоритм Наранжо для оценки причинно-следственной связи «неблагоприятная побочная реакция – лекарственное средство»

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

Категории степеней достоверности взаимосвязи «НЛР – лекарство» по шкале Наранжо в результате ответа на 10 вопросов определяются как:

определенная – 9 и более баллов;

вероятная – 5 и более баллов;

возможная – 1 – 4 балла;

сомнительная – 0 и менее баллов.

Приложение 3. Краткий опросник оценки боли

Номер исследования _____

Лечебное учреждение _____

НЕ ПИШИТЕ ВЫШЕ ЭТОЙ ЛИНИИ

Краткая оценка боли

Дата: ____/____/____

Время: _____

Имя: _____

Фамилия

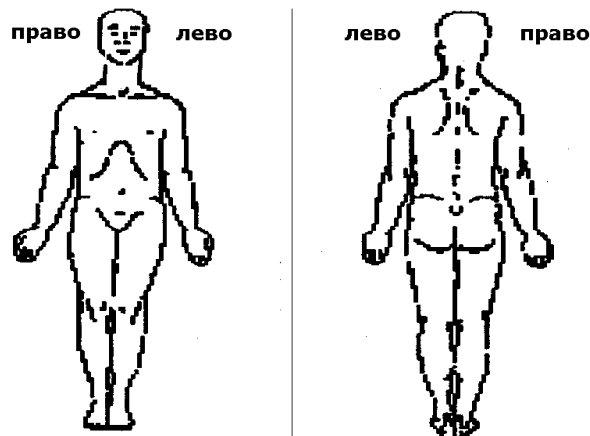
Имя

Отчество

1) В течение жизни большинство из нас время от времени испытывает боль, (такую как небольшая головная боль, растяжение связок и зубная боль). Испытывали ли Вы сегодня боль другую, не похожую на эти каждодневные боли?

1. Да 2. Нет

2) На рисунке заштрихуйте область, в которой Вы испытываете боль; там, где она самая сильная поставьте «X».



3) Пожалуйста, обведите число, которое лучше всего описывает **САМУЮ СИЛЬНУЮ** боль, которую Вы испытали за последние 24 часа.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
										Нет
										Боли
										Боль настолько сильная, насколько можно представить

4) Пожалуйста, обведите число, которое лучше всего описывает **НАИМЕНЬШУЮ** боль, которую Вы испытали за последние 24 часа.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Нет
боли

Боль настолько
сильная, насколько
можно представить

5) Пожалуйста, обведите число, которое лучше всего описывает Вашу боль **В СРЕДНЕМ**.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Нет
боли

Боль настолько
сильная, насколько
можно представить

6) Пожалуйста, обведите число, которое лучше всего описывает Вашу боль **В ДАННЫЙ МОМЕНТ**.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Нет
боли

Боль настолько
сильная, насколько
можно представить

7) Какое лечение или лекарства Вы получаете для облегчения боли?

8) Насколько Ваша боль стала меньше от лечения или лекарств за последние 24 часа? Пожалуйста, обведите процент, который лучше всего соответствует тому, насколько меньше стала Ваша боль.

0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	------

Не стала
меньше

Полное
облегчение

9) Обведите число, которое описывает, в какой степени за последние 24 часа боль **ПОВЛИЯЛА** на:

А. Общую активность:

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Не
повлияла

Полностью
повлияла

В. Настроение:

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Не										Полностью
повлияла								повлияла		

С. Способность ходить:

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Не										Полностью
повлияла								повлияла		

D. Обычную работу (включая работу вне дома и по дому)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Не										Полностью
повлияла								повлияла		

E. Отношения с другими людьми

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Не										Полностью
повлияла								повлияла		

F. Сон

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Не										Полностью
повлияла								повлияла		

G. Способность радоваться жизни

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Не										Полностью
повлияла								повлияла		

Приложение 4. Краткий опросник оценки слабости

Краткая оценка слабости

ИССЛЕДОВАНИЕ# _____ Идентификацион
ный номер
медицинского
учреждения: _____

Дата: ____/____/____

Время: _____

Ф.И.О: _____

В течение жизни у большинства из нас бывают моменты, когда мы чувствуем себя очень уставшими или утомленными.

Чувствовали ли Вы себя необычно уставшим или утомленным в течение последней недели?

Да

☐

Нет

☐

1. Пожалуйста, оцените слабость (усталость, утомление) и обведите число, которое лучше всего описывает слабость у Вас В НАСТОЯЩИЙ МОМЕНТ.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Нет
слабости

Слабость настолько
сильная, насколько
можно себе
представить

2. Пожалуйста, оцените слабость (усталость, утомление) и обведите число, которое лучше всего описывает ОБЫЧНЫЙ уровень слабости у Вас за последние 24 часа.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Нет
слабости

Слабость настолько
сильная, насколько
можно себе
представить

3. Пожалуйста, оцените слабость (усталость, утомление) и обведите число, которое лучше всего описывает САМЫЙ ВЫСОКИЙ уровень слабости у Вас за последние 24 часа.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Нет
слабости

Слабость настолько
сильная, насколько
можно себе
представить

4. Обведите число, которое описывает насколько, в течение последних 24 часов, слабость влияла на:

A. Общую активность										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Не влияла									Влияла полностью	
B. Настроение										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Не влияла									Влияла полностью	
C. Способность ходить										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Не влияла									Влияла полностью	
D. Обычную работу (включая как работу вне дома, так и выполнение домашних повседневных обязанностей)										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Не влияла									Влияла полностью	
E. Отношения с другими людьми										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Не влияла									Влияла полностью	
F. Способность радоваться жизни										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Не влияла									Влияла полностью	