

Клиническая фармакология и лекарственные средства

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 615.22.065

Болсуновская Ю.Р., Олефир Ю.В., Романов Б.К.

ОЦЕНКА РИСКОВ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СРЕДСТВ

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, 127051, г. Москва

♦ В статье представлены результаты оценки риска развития нежелательных реакций при применении сердечно-сосудистых лекарственных средств из перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и Стандарта медицинской помощи при стабильной стенокардии за период с 01.01.2014 по 01.06.2017 г. из 21 639 зарегистрированных в федеральной базе данных источников поступления информации. Анализ данных проводился с использованием методов оценки степени достоверности причинно-следственной связи и оценки отношения пользы и риска. Проведены оценка проявлений побочного действия и рейтинг наибольшего количества поступающих сообщений в различных федеральных округах. Отмечен высокий уровень поступления сообщений о случаях серьёзных нежелательных реакций с высокой степенью достоверности причинно-следственной связи. С учётом широкого применения и наличия риска развития нежелательных реакций при применении сердечно-сосудистых лекарственных средств необходимо продолжение мониторинга их безопасности.

Ключевые слова: АИС-Фармаконадзор; жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты; стенокардия; нежелательные реакции; пострегистрационный фармаконадзор; стенокардия; федеральный округ; Стандарт медицинской помощи.

Для цитирования: Болсуновская Ю.Р., Олефир Ю.В., Романов Б.К. Оценка рисков при применении сердечно-сосудистых средств. *Российский медицинский журнал*. 2018; 24(3): 142-145.
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-3-142-145>

Для корреспонденции: Болсуновская Юлия Романовна, эксперт первой категории Управления №2 по эффективности и безопасности лекарственных средств ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, г. Москва, E-mail: Bolsunovskaya@expmed.ru

Bolsunovskaya Yu.R., Olefir Yu.V., Romanov B.K.

THE EVALUATION OF RISKS AT APPLICATION OF CARDIO-VASCULAR MEDICATIONS

«The Scientific Center of Expertise of Means of Medical Application» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russian Federation

♦ The article presents the results of evaluation of risk of development of undesirable reactions in case of application of cardiovascular medications out of listing of vitally needed and most important pharmaceuticals and Standard of medical care under stable angina pectoris from 01.01.2014 to 01.06.2017 out of 21 639 registered in the Federal database information sources. The data analysis was implemented using techniques of evaluation of degree of reliability of cause-and-effect relationship and also evaluation of ratio benefit and risk. The evaluation of manifestations of side-effects was applied and rating of greatest number of arriving messages in Federal okrugs was established. The higher level of arrival of messages concerning cases of serious undesirable reactions with high degree of reliability of cause-and-effect relationship is marked. The wide-spread application of cardiovascular medications and availability of risk of development of undesirable reactions requires continuity of monitoring of their safety.

Keywords: vitally necessary and most important medications; angina pectoris; undesirable reactions; Federal okrug; Standard of medical care; post-registration pharmacological control.

For citation: Bolsunovskaya Yu.R., Olefir Yu.V., Romanov B.K. The evaluation of risks at application of cardio-vascular medications. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2018; 24(3): 142-145. (In Russ.) DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-3-142-145>

For correspondence: Yuliya R. Bolsunovskaya, the expert of category I if the Department № 2 of Efficiency and Safety of Medications «The Scientific Center of Expertise of Means of Medical Application», 127051, Moscow, Russian Federation, E-mail: Bolsunovskaya@expmed.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 28.01.18

Accepted 20.03.18

Стенокардия – распространённая нозологическая форма в классе болезней системы кровообращения и одна из основных причин временной и стойкой утраты трудоспособности населения в большинстве развитых стран мира [1–4].

В 2014–2015 гг. в России наибольшая первичная заболеваемость ишемической болезнью сердца и стенокардией была зарегистрирована в Северо-Кавказском федеральном округе – 1394,5 и 734,0 на 100 тыс. насе-

ления. Наиболее низкие показатели заболеваемости были зарегистрированы в Северо-Западном федеральном округе – соответственно 799,4 и 227,6.

Основным методом купирования и профилактики приступов стенокардии в России остаётся фармакотерапия [3–5], однако её применение сопряжено с потенциальным риском развития побочных действий и может иметь негативные медицинские, социальные и экономические последствия [1, 2, 6]. На рынке появляется зна-

чительное количество новых кардиологических средств, что расширяет возможности терапии, но и повышает риск развития побочных эффектов [7, 8].

В связи с появлением и активным развитием в последние 10 лет системы мониторинга безопасности фармакотерапии (фармаконадзора) к началу 2014 г. количество и качество данных о безопасности лекарственных средств (ЛС) в России достигло валидного статуса, превысив минимальный пороговый уровень требований по критериям Всемирной организации здравоохранения – получение регуляторными органами не менее 100 сообщений о случаях нежелательных реакций (НР) российской информацией о риске развития нежелательных реакций (НР) и о случаях недостаточной терапевтической эффективности (неэффективности) ЛС [6, 9, 10].

Материал и методы

С учётом высокой медико-социальной значимости потенциальных рисков фармакотерапии стенокардии цель настоящего исследования состояла в оценке частоты развития НР при применении отдельных представителей групп ЛС, влияющих на сердечно-сосудистую систему и включённых в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и Стандарт медицинской помощи при стабильной стенокардии. В ходе исследования проведён ретроспективный анализ спонтанных сообщений о НР, поступивших в федеральную базу данных «АИС Росздравнадзора Фармаконадзор»: проводился клинико-фармакологический анализ источников поступления сообщений и их характер. Изучены данные за период с 01.01.2014 по 01.06.2017 г. (3,5 года).

Результаты

Сравнительное распределение количества сообщений о случаях НР при применении ЛС, влияющих на сердечно-сосудистую систему при стенокардии, поступивших в базу данных из различных федеральных округов России, представлено на рисунке.

Наибольшее количество сообщений в 2014–2016 гг. поступило в базу данных из Центрального, Сибирского и Приволжского федеральных округов. Данные за первые 5 мес 2017 г. не представлены на рисунке из-за отсутствия информации за полный год, однако месячная сравнительная экстраполяция данных указывает на про-

должающееся увеличение количества сообщений о НР из всех регионов.

Существенные различия между количеством сообщений по округам могут быть связаны не только с различиями в численности населения, но и с неравномерностью распределения отправителей сообщений. По состоянию на 01.06.2017 из общего количества зарегистрированных источников поступления информации (21 639 источников) значительная их часть (57%) приходится на фармацевтические компании, далее следует «пользователь» (обычно это клинические фармакологи и другие зарегистрированные в базе данных представители медицинских организаций) – 26,6%, региональные центры мониторинга безопасности ЛС – 9,3%, самая малая доля сообщений (7,1%) приходится на федеральный центр (но при этом данные сообщения отличаются лучшим качеством). Наибольшее количество головных офисов фармкомпаний в России зарегистрировано в Центральном федеральном округе – 5201 из 12 336, что обусловлено экономической и логистической целесообразностью такого размещения, а наименьшее их количество (62) – в Северо-Кавказском округе.

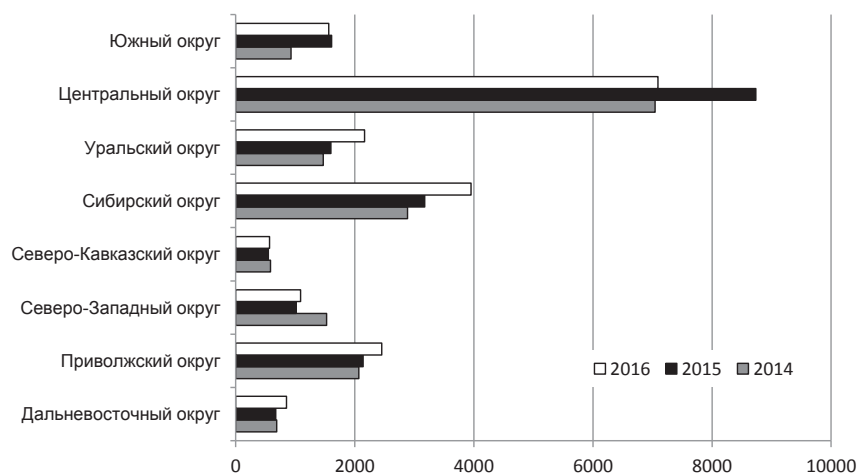
Приказ Минздрава России от 20. апреля 2007г. № 288 «Стандарт медицинской помощи больным со стабильной стенокардией»(далее – Стандарт) включает в себя ЛС из девяти фармакотерапевтических групп.

Объектом нашего исследования являлись препараты из разряда «Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему», входящие в этот Стандарт. В данный разряд включены ЛС с 26 международными непатентованными наименованиями (МНН), из них в перечень ЖНВЛП входят 18 МНН (см. таблицу), представленных пятью группами: антиангинальные средства, противоритмические, ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, антагонисты кальция.

Сообщения о случаях НР содержали оценку степени достоверности причинно-следственной связи (СД П-СС) между применением ЛС и возникновением НР, проводимую по методу «шкала Наранжо».

В случаях НР, которые имели высокую СД П-СС (определённую, вероятную или возможную), оценивали проявления побочного действия и рейтинг наибольшего количества поступающих сообщений по всем федеральным округам.

Группа антиангинальных средств в Стандарте представлена нитроглицерином, изосорбида динитратом и изосорбида моонитратом. Все эти ЛС включены в перечень ЖНВЛП. Поступило 23 сообщения о случаях НР при использовании нитроглицерина, в том числе 15 НР с высокой СД П-СС, из них 7 составили случаи артериальной гипотензии. На НР, которые вызывали изосорбида динитрат и изосорбида моонитрат, указывалось в 65 и 47 сообщениях, из них с высокой СД П-СС – 41 и 36 сообщений соответственно. Наиболее частые НР изосорбида динитрата – головная боль (70,7%) и артериальная гипотензия (14,6%). Сходные проявления НР отмечены и при использовании изосорбида динитрата – в 44,4% сообщений головная боль или головная боль в сочетании с тошнотой и головокружением. Все случаи указанных НР не являются неожиданными, так как они описаны в разделах



Распределение сообщений о НР при стенокардии по федеральным округам в 2014–2016 гг.

«Побочное действие» инструкций по медицинскому применению этих ЛС.

Группа противоаритмических средств в Стандарте также содержит три МНН, и все они входят в перечень ЖНВЛП. Случаи НР при использовании препаратов с МНН лаптаконита гидробромид отмечены в 6 сообщениях (в пяти из них высокая СД П-СС). Наиболее часто отмечались НР с неврологическими проявлениями (головная боль, тошнота, двоение в глазах). О НР на соталол поступило 35 сообщений (в 14 из них высокая СД П-СС), основные проявления НР связаны с влиянием ЛС на сердечно-сосудистую систему (повышение артериального давления, аритмия, брадикардия). О случаях НР на амиодарон говорится в 132 сообщениях (102 из них – с высокой СД П-СС). Побочные действия проявились нарушением функции щитовидной железы (14 сообщений о тиреотоксикозе и повышении уровня тироксина), сердечно-сосудистой системы (7 сообщений о брадикардии и тахикардии в сочетании с другими симптомами) и затруднением дыхания (6 сообщений).

Группа ингибиторов АПФ представлена в Стандарте девятью МНН и одним комбинированным ЛС, из них в перечень ЖНВЛП входят четыре ЛС. О случаях НР на эналаприл поступило 552 сообщения, из них 365 сообщений (66% от общего числа) о НР на монопрепараты эналаприла и 34% сообщений на НР комбинации эналаприла и сочетанное применение, о высокой СД П-СС указывается в 231 сообщении. Основная часть сообщений содержит описания следующих НР: сухой кашель, бронхоспазм,

отёк ангионевротический, крапивница и зуд. О НР на препараты с МНН каптоприл поступило 243 сообщения, из них непосредственно на каптоприл 227 сообщений, в том числе о НР с высокой СД П-СС 116 сообщений, из них 49 сообщений о НР в форме аллергических реакций (отёк слизистой рта, гортани, отёк ангионевротический) и 24 сообщения о случаях неэффективности ЛС (недостаточном действии) в сочетании с другими симптомами. На НР препаратов с МНН лизиноприл поступило 187 сообщений, из них непосредственно на лизиноприл (а не на его комбинации и сочетанное применение) поступило 152 сообщения. Из них высокая СД П-СС отмечена в 108 случаях НР (в том числе 16 сообщений о недостаточности действия ЛС). О случаях НР на препараты с МНН периндоприл поступило 461 сообщение, при этом о случаях НР на монопрепараты периндоприла (а не на его комбинации и сочетанное применение) поступило 204 сообщения, из них с высокой СД П-СС 69 сообщений. 43,5% этих сообщений содержали информацию о нарушениях со стороны дыхательной системы (кашель, сухой кашель, бронхоспазм, затруднение дыхания).

Группа бета-блокаторов представлена в Стандарте шестью МНН, из них в перечень ЖНВЛП включено пять. О случаях НР на препараты с МНН атенолол поступило 17 сообщений, из них 7 сообщений о случаях НР на монотерапию атенололом, из которых 5 имеют высокую СД П-СС. Наиболее частые НР: кардиотоксичность, головная боль, тошнота. О случаях НР на метопролол поступило 432 сообщения, из них 346 имеют высо-

Нежелательные реакции на сердечно-сосудистые средства при стенокардии

МНН	Всего сообщений	Сообщений с высокой СД П-СС	Описание НР
Антиангинальные средства			
Нитроглицерин	23	15	Артериальная гипотензия
Изосорбида динитрат	65	41	Головная боль как единственный симптом или в сочетании с другими симптомами; артериальная гипотензия
Изосорбида мононитрат	47	36	Головная боль как единственный симптом или в сочетании тошнотой и головокружением
Противоаритмические средства			
Лаптаконита гидробромид	6	5	Головокружение, слабость, двоение в глазах
Соталол	35	14	Артериальная гипертензия, аритмия, брадикардия,
Амиодарон	132	102	Тиреотоксикоз, повышение уровня тироксина, брадикардия, тахикардия в сочетании с другими симптомами, затруднение дыхания
Ингибиторы АПФ			
Эналаприл	552	231	Сухой кашель, бронхоспазм; крапивница, зуд, отёк ангионевротический
Каптоприл	243	116	Отёк слизистых полости рта, гортани, отек ангионевротический, неэффективность в сочетании с другими симптомами
Лизиноприл	187	108	Неэффективность, отёк слизистых полости рта, отёк ангионевротический
Периндоприл	192	69	Сухой кашель, зуд, тошнота, неэффективность, затруднение дыхания
Бета-блокаторы			
Атенолол	17	5	Кардиотоксичность, головная боль, тошнота
Метопролол	432	346	Неэффективность, тахикардия, брадикардия
Бисопролол	216	95	Неэффективность, брадикардия
Пропранолол	24	13	Одышка, отёки, крапивница, артериальная гипотензия
Карведилол	13	7	Неэффективность
Антагонисты кальция			
Амлодипин	132	80	Отёк нижних конечностей
Нифедипин	138	70	Кардиотоксичность и кардиогенный шок; неэффективность; головная боль, головокружения, зуд и другие неврологические нарушения
Верапамил	47	18	Брадикардия, кардиогенный шок, выраженная слабость

кую СД П-СС: тахикардия (17 сообщений), брадикардия (28 сообщений), случаи неэффективности (в том числе из-за неправильного применения) – 56 сообщений. О НР на препараты с МНН бисопролол поступило 216 сообщений, из них 169 относятся к бисопрололу, остальные к его комбинации и сочетанному применению. 95 сообщений о НР имели высокую СД П-СС, к ним относились такие НР, как неэффективность (17 сообщений), брадикардия и синусовая брадикардия (19 сообщений). Среди сообщений о препаратах бисопролола чаще всего поступали сообщения о НР на один препарат. Согласно Ежемесячному розничному аудиту фармацевтического рынка РФ DSM Group, этот препарат являлся в оцениваемый период одним из самых продаваемых ЛС в Российской Федерации. В феврале 2017 г. он занимал 5-ю строчку в общем рейтинге продаж, а в марте – 6-ю (сходные показатели были и в 2014–2016 гг.). Согласно данным в базе «АИС Росздравнадзора Фармаконадзор» на бисопролол с 01.01.2014 по 01.06.2017 г. поступило 63 сообщения о случаях НР, из них 15 сообщений с высокой СД П-СС (в том числе три сообщения о случаях неэффективности, четыре сообщения о случаях зуда и сыпи, и по одному сообщению о гипотонии, брадикардии и развитии тахикардии). О случаях НР на препараты пропранолола поступило 24 сообщения, из них 13 с высокой СД П-СС. Сообщения содержали сведения о следующих НР: одышка, отёк, крапивница, нижнее артериальное давление. О НР на препараты карведилола поступило 13 сообщений, из них семь с высокой СД П-СС, основная причина отправки этих сообщений – неэффективность ЛС (три сообщения).

Группа антагонистов кальция представлена в Стандарте четырьмя МНН, из них в перечень ЖНВЛП включены три ЛС. О случаях НР на препараты с МНН амлодипин в качестве монотерапии и комбинаций поступило 393 сообщения, в том числе на применение амлодипина в монотерапии поступило 132 сообщения. 80 сообщений отнесены к НР с высокой СД П-СС, из которых 47,5% приходится на отёки нижних конечностей. О НР на препараты нифедипина поступило 138 сообщений, из них 134 на монотерапию нифедипином, в том числе 70 сообщений с высокой СД П-СС. Наиболее часто отмечались такие НР, как кардиогенный шок (девять сообщений), неврологические реакции – головокружение, головная боль (десять сообщений), неэффективность (четыре сообщения). На НР препаратов верапамила поступило 47 сообщений, из них 23 на НР фиксированной комбинации верапамил+трандолаприл, непосредственно на сам верапамил пришлось 29 сообщений, остальные – на сочетанное применение его с другими препаратами. 18 сообщений имели высокую СД П-СС, к ним относились такие НР, как брадикардия, кардиогенный шок, выраженная слабость.

Заключение

Высокий уровень первичной заболеваемости, инвалидизации и смертности по причине кардиологических заболеваний в Российской Федерации сопровождается необходимостью применения кардиологических препаратов, нуждающихся в продолжении мониторинга безопасности вследствие наличия риска развития нежелательных реакций. Отмеченный высокий уровень поступления сообщений о случаях НР с высокой СД П-СС на ЛС (в том числе включенные в перечень ЖНВЛП) может быть связан с надлежащим развитием системы фармаконадзора в России, а не с ухудшением качества фармакотерапии стенокардии.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляутдин Р.Н., Зацепилова Т.А., Романов Б.К. Антиангинальные лекарственные средства. *Российский медицинский журнал*. 2007; 13(4): 35-40.
2. Лепяхин В.К., Романов Б.К., Торопова И.А. Анализ сообщений о нежелательных реакциях на лекарственные средства. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2012; (1): 22-5.
3. Лепяхин В.К., Романов Б.К., Снегирева И.И. *Методы выявления и экспертной оценки нежелательных реакций на лекарственные средства: Методические рекомендации*. М.; 2013.
4. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Демографические аспекты старения населения Москвы, России и стран СНГ: Пленарный доклад. *Клиническая геронтология*. 2008; 14(12): 3-6.
5. Меркулов В.А., Бунятян Н.Д., Сакаева И.В., Лепяхин В.К., Романов Б.К., Ефремова Т.А. Новые законодательные инициативы по повышению безопасности лекарственных средств в Европейском союзе. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2013; (3): 45-8.
6. Романов Б.К., Глаголев С.В., Поливанов В.А., Леонова М.В. Мониторинг безопасности лекарственных средств. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2014; 3(4): 11-4.
7. Минздрав России. Медико-демографические показатели Российской Федерации в 2014 году. М.; 2015.
8. Романов Б.К., Торопова И.И., Колесникова Е.Ю. Неправильное применение лекарственных средств. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2014; 2(3): 28-30.
9. Пастернак Е.Ю., Букатина Т.М., Аляутдин Р.Н., Романов Б.К. Практические рекомендации по поиску информации о безопасности лекарственных средств. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2016; (3): 36-9.
10. Лепяхин В.К., Романов Б.К., Никитина Т.Н., Снегирева И.И. Экспертиза оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственных средств. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2012; (2): 19-21.

REFERENCES

1. Alyautdin R.N., Zatsepilova T.A., Romanov B.K. Antianginal drugs. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2007; 13(4): 35-40. (in Russian)
2. Lepakhin V.K., Romanov B.K., Toropova I.A. Analysis of reports on adverse reactions to drugs. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya*. 2012; (1): 22-5. (in Russian)
3. Lepakhin V.K., Romanov B.K., Snegireva I.I. *Methods of Detection and Evaluation of Adverse Reactions to Medicines. Guidelines [Metody vyyavleniya i ekspertnoy otsenki nezhelatel'nykh reaktivnykh reaktsiy na lekarstvennyye sredstva: Metodicheskie rekomendatsii]*. Moscow; 2013. (in Russian)
4. Lazebnik L.B., Konev Yu.V. Demographic aspects of population aging in Moscow, Russia and CIS countries: Plenary report. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2008; 14(12): 3-6. (in Russian)
5. Merkulov V.A., Bunyatyan N.D., Sakaeva I.V., Lepakhin V.K., Romanov B.K., Efremova T.A. New legislative initiatives to improve drug safety in the European Union. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya*. 2013; (3): 45-8. (in Russian)
6. Romanov B.K., Glagolev S.V., Polivanov V.A., Leonova M.V. Monitoring bezopasnosti lekarstvennykh media. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii*. 2014; 3(4): 11-4. (in Russian)
7. Ministry of Health of Russia. Medico-demographic indicators of the Russian Federation in 2014. Moscow; 2015. (in Russian)
8. Romanov B.K., Toropova I.I., Kolesnikova E.Yu. Improper use of medicines. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii*. 2014; 2(3): 28-30. (in Russian)
9. Pasternak E.Yu., Bukatina T.M., Alyautdin R.N., Romanov B.K. Practical recommendations for the search for information on the safety of medicines. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii*. 2016; (3): 36-9. (in Russian)
10. Lepakhin V.K., Romanov B.K., Nikitina T.N., Snegireva I.I. Estimation of correlation between anticipated benefit and possible risk from the use of drugs. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya*. 2012; (2): 19-21. (in Russian)