

ОЦЕНКА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БЛОКАТОРАМИ МЕДЛЕННЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Светый Л.И.

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, e-mail: larivsvet@mail.ru

Статья посвящена фармакоэпидемиологическому исследованию нежелательных лекарственных реакций (НЛР) при лечении блокаторами медленных кальциевых каналов у пожилых больных артериальной гипертонией в реальной клинической практике. В результате исследования были зарегистрированы 95 анкет-сообщений из 274 поступивших при применении блокаторов медленных кальциевых каналов. Среднее число НЛР на 1 пожилого больного составило $2,6 \pm 0,3$. В структуре НЛР преобладали расстройства со стороны сердечно-сосудистой системы (75,8 %), ЦНС (53,7 %) и кожи (24,2 %). Из наиболее частых НЛР были тахикардия, сердцебиения, головная боль, отеки лодыжек, общая слабость, которые были связаны с гемодинамическим действием препаратов. Частота общих НЛР была существенно ниже на фоне применения блокаторов медленных кальциевых каналов пролонгированного действия (амлодипина и нифедипина XL). Переносимость оригинальных препаратов была значительно лучше, чем их дженериков. При назначении больным АГ БМКК были отмечены легкие НЛР в 45,6 % случаях, среднетяжелые – у 44,7 % больных, тяжелые – в 9,7 % случаях.

Ключевые слова: фармакоэпидемиология, нежелательные лекарственные реакции, блокаторы медленных кальциевых каналов, артериальная гипертония.

ESTIMATION OF ADVERSE DRUG REACTIONS AT TREATMENT BLOCKERS OF SLOW CALCIUM CHANNELS OF ELDERLY PATIENTS BY ARTERIAL HIGH BLOOD PRESSURE

Svetyy L.I.

Kursk State Medical University, Kursk, e-mail: larivsvet@mail.ru

The article is sanctified to research of pharmacoepidemiology of adverse drug reactions (ADR) at treatment the blockers of slow calcium channels for elderly patients by arterial high blood pressure in the real clinical practice. As a result of research a 95 questionnaires-reporting were registered from 274 acting at application blockers of slow calcium channels. Mean number of all ADR was $2,6 \pm 0,3$ by patient. The most common ADR were cardiovascular (75,8 % patients), CNS (53,7 %) and skin (24,2 %) reactions. From most frequent of ADR were hemodynamic in origin (tachycardia, palpitations, headache, edemata of ankles, general weakness). Frequency of general ADR was substantially below on a background application of blockers of slow calcium channels of the prolonged action (amlodipine and nifedipine of XL). Original drugs were better tolerated than generics. At setting the patient of АГ of blockers of slow calcium channels the lungs of ADR were marked in 45,6 % cases, moderate – at 44,7 % patients, heavy – in 9,7 % cases.

Keywords: pharmacoepidemiology, adverse drug reactions, blockers of slow calcium channels, arterial hypertension.

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) или побочные эффекты могут быть неотъемлемой частью спектра фармакологического действия любого, даже самого селективного препарата [6, 7]. Профилактика НЛР – одна из наиболее важных задач практической медицины, которая позволяет улучшить качество медицинской и профилактической помощи населению, а широкое применение анализа удовлетворенности доступностью и качеством медицинской помощи, дает органам здравоохранения важнейший дополнительный инструмент, необходимый для оценки технологий здравоохранения с целью принятия управленческих решений о приоритетных направлениях финансирования [12]. По

данным ВОЗ, развитие НЛР – одна из самых значительных общемедицинских проблем. Например, в США ежегодно от различных их видов погибают 106 000 человек – это четвертая по частоте причина смертности населения. По данным американских авторов, НЛР у пациентов стационаров отмечают в 10,9 % случаев. В 2,1 % случаев они тяжёлые, а в 0,2 % – летальные. В 4,7 % случаев НЛР становятся причиной госпитализации. Экономические затраты, связанные с купированием осложнений от приёма медицинских препаратов, превышают 177 млрд. долларов в год. По мнению экспертов ВОЗ, в некоторых странах на борьбу с последствиями нежелательных лекарственных реакций уходит до 20 % бюджета государства. Актуальность данных проблем доказана многочисленными статистическими данными, полученными в развитых странах мира. [6, 7]. Блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК) обладают весьма широким спектром фармакологических эффектов, уже долгое время используются в терапевтической практике и хорошо известны практическим врачам [3, 4, 11]. Основанием для широкого использования БМКК при артериальной гипертонии (АГ) послужила их способность расслаблять гладкую мускулатуру стенок артерий мышечного типа и артериол и таким образом уменьшать общее периферическое сопротивление [8, 9, 10]. По данным Российских эпидемиологических и фармакоэпидемиологических исследований, частота применения БМКК составляет 18–28 % [1, 13, 5]. В практической деятельности врачу часто приходится выбирать, какому препарату следует отдать предпочтение при назначении терапии [2, 15]. По данным исследования ПИФАГОР III, пациенты с АГ получают 161 торговое наименование антигипертензивных ЛС, а доля дженериков в структуре назначений достигает 61 % [1]. В связи с этим является актуальным изучение НЛР при применении БМКК у больных АГ в реальной клинической практике, с целью улучшения качества медицинской и профилактической помощи населению [7, 14, 12].

Цель исследования: изучение НЛР при применении БМКК у пожилых больных АГ в реальной клинической практике в Курском регионе.

Материал и методы исследования

При применении антигипертензивных препаратов и в том числе и БМКК дизайн исследования заключался в описании серии случаев НЛР. Проводилось исследование НЛР методом опроса врачей терапевтов и врачей общей практики с помощью специальных анкет-сообщений, которые включали вопросы о тяжести, сроках развития, характере и исходах НЛР. Анкеты-сообщения поступали в 2014–2015 гг. из 7 ЛПУ Курского региона. Из 274 полученных анкет валидными были признаны 95 анкет. Средний возраст пациентов с АГ составил $63,7 \pm 2,3$ лет, женщин было 62, мужчин – 33. У 43 (45 %) больных длительность АГ составила более 12 лет, у 35 (37 %) – 7–10 лет, у 17 (18 %) – от 1 до 6 лет. Больные получали

следующие БМКК: нифедипин короткого действия – 14, в том числе Нифедипин – 4, Коринфар – 5, Фенамон – 2, Кордафлекс – 3; нифедипин пролонгированного действия – 37, в том числе Коринфар-ретард – 8, Нифелат Р – 7, Кордафлекс-ретард – 17, Адалат – 2; Нифекард XL – 3, амлодипин – 40, в том числе Амлодипин – 19, Нормодипин – 5, Норваск – 4, Амлотоп – 4, Амлодак – 2, Кардилопин – 3, Веро-амлодипин – 3; фелодипин (Фелодип) – 1; верапамил (Изоптин СР 240) – 2; Дилтиазем (Алтизем РР) – 1.

К изменениям со стороны кожных покровов были отнесены отек Квинке, аллергический дерматит, кожный зуд, крапивница, кожная сыпь. К НЛР со стороны костно-мышечной системы были отнесены боли в суставах, мышечные боли, мышечные судороги, боли в конечностях и в шее. Головные боли, головокружение, слабость, нервозность, плохое самочувствие, бессонницу, повышенную утомляемость, усталость, депрессию, обморок, парестезии включали нарушения функции центральной и периферической нервной системы (ЦНС). Нарушения функции вегетативной нервной системы включали сухость слизистых оболочек. Вестибулярные расстройства и нарушения слуха были представлены снижением слуха, шумом в ушах, нарушением равновесия. Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта включали отрыжку, горечь во рту, рвоту, диспепсические явления, абдоминальные боли, боли в области правого подреберья, изжогу, потерю аппетита, запоры, диарею. Со стороны сердечно-сосудистой системы к НЛР относились сердцебиение, тахикардия, брадикардия, артериальная гипотония, нарушение ритма сердца, аритмия, стенокардия, также экстракардиальные нарушения, к которым относились отеки, повышенное потоотделение, приливы. Со стороны мочевыводящей системы к НЛР – учащенное мочеиспускание, боли в области поясницы. К нежелательными явлениям со стороны системы дыхания относили сухой кашель, першение в горле, одышку, удушье, бронхоспазм, ринит. Были проведены исследования таких показателей как: доля определенных НЛР в структуре НЛР – отношение числа отдельных НЛР к общему числу НЛР (доля НЛР в %); частота случаев НЛР – отношение количества больных с определенными НЛР ко всем пациентам с НЛР (доля пациентов с НЛР в %); среднее число НЛР на 1 больного с НЛР.

Статистическая обработка материалов включала расчет относительных и средних величин, средней ошибки относительной и средней арифметической величины, критерия достоверности (t). Анализ осуществлялся при помощи электронных таблиц MicrosoftExcel 2010. Статистически значимыми считали отличия при уровне $p \leq 0.05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В работе представлены результаты оценки НЛР при применении БМКК в первые дни/месяцы у пожилых больных АГ в реальной клинической практике в Курском регионе.

При проведении фармакоэпидемиологического исследования было изучено НЛР с учетом всего рынка лекарственных средств. Большинство пациентов принимали дженерики, что позволяло оценить их переносимость. В результате проведенного исследования было определено, что в структуре всех сообщений о НЛР при применении антигипертензивных средств у пациентов с АГ доля БМКК занимала второе место (24 %). Общее число НЛР составило 853, из них при применении БМКК – 234 (27,4 %). При лечении БМКК среднее число НЛР на 1 больного АГ составило $2,6 \pm 0,3$. Оценка нежелательных явлений была проведена без учета влияния сопутствующей терапии. Однако при лечении БМКК около 70 % сообщений о НЛР были определены на фоне сочетанного лечения, при этом различий среднего числа НЛР на 1 пациента при монотерапии БМКК или сопутствующей терапии не было выявлено (2,6 и 2,8, соответственно). БМКК по сравнению с другими гипотензивными лекарственными средствами наиболее реже вызывали НЛР со стороны ЦНС, дыхательной системы и желудочно-кишечного тракта и чаще со стороны сердечно-сосудистой системы и кожных покровов. Проведен анализ структуры НЛР при применении БМКК по системам. Число больных АГ с НЛР при фармакотерапии БМКК было наибольшим со стороны сердечно-сосудистой системы, ЦНС и кожных покровов. Наиболее частыми НЛР БМКК со стороны сердечно-сосудистой системы были отеки лодыжек (36,5 %), тахикардия (22,8 %), сердцебиение (20,7 %), приливы (20 %). Со стороны ЦНС наиболее частыми НЛР были головная боль (32,6 %), головокружение (25,3 %), слабость (24,2 %); со стороны кожных покровов – сыпь (18,9 %), зуд (11,6 %); со стороны желудочно-кишечного тракта – тошнота (5,3 %), диспепсия (3,2 %), нарушения стула (3,2 %); со стороны дыхательной системы – одышка (2,1 %) и удушье (2,1 %).

В зависимости от лекарственных средств, применяемых при лечении АГ, был проведен анализ НЛР. Среди БМКК пожилые пациенты чаще всего получали дигидропиридины (нифедипин в разных лекарственных формах и амлодипин). Так, при лечении БМКК 147 НЛР была зарегистрирована при лечении нифедипином (41 – короткого действия и 106 – пролонгированного действия), 80 – амлодипином. В структуре НЛР при лечении БМКК преобладали реакции со стороны ЦНС, сердечно-сосудистой системы и кожи. Все они связаны с основным гемодинамическим действием БМКК.

При приеме амлодипина со стороны ЦНС частота НЛР была достоверно меньше, чем при приеме нифедипина как короткого, так и пролонгированного действия (43 % против 76 % и 71 % больных, соответственно; $p < 0,001$ и $p < 0,01$), однако со стороны ЦНС доля НЛР достоверно не различалась между БМКК дигидропиридинового ряда (35,1 %, 43,2 %, 43,4 %, соответственно). При этом со стороны сердечно-сосудистой системы доля НЛР при приеме нифедипина короткого действия была недостоверно выше, чем при лечении нифедипином

продолжительного действия и амлодипином (48,1 % против 38,9 % и 38,5 %, соответственно). Со стороны кожных покровов достоверных различий доли НЛР между БМКК дигидропиридинового ряда выявлено не было (14,1 % против 9,4 % и 10,3 %, соответственно), хотя их частота при приеме нифедипина продолжительного действия была выше, чем при приеме нифедипина короткого действия и амлодипина (30,4 % против 17,5 % и 18,3 % больных, соответственно). При этом НЛР были отнесены приливы, сердцебиение, тахикардия, аритмии, отеки лодыжек, кожная сыпь, зуд, артериальная гипотония, боль в области сердца, головная боль. Приливы при приеме нифедипина короткого действия отмечались достоверно чаще, чем при лечении нифедипином продолжительного действия и амлодипином (12,1 % против 4,5 % и 5,3 % больных, соответственно; $p < 0,05$). Сердцебиение и тахикардия достоверно реже встречались при приеме амлодипина, чем при назначении нифедипина короткого и продолжительного действия (6,3 % против 18,7 % и 16,9 % больных, соответственно; $p < 0,01$). Отеки лодыжек достоверно чаще отмечались при приеме амлодипина (20,9 % больных против 5,1 % и 8,8 % больных, получавших нифедипин короткого и продолжительного действия, соответственно; $p < 0,001$). Однако артериальная гипотония развивалась только при приеме нифедипина короткого и продолжительного действия (7,3 % и 2,7 % больных, соответственно), головная боль наблюдалась достоверно реже при приеме амлодипина (5,1 % против 14,5 % и 12,7 % больных, соответственно; $p < 0,02$). В реальной клинической практике были показаны преимущества применения БМКК продолжительного действия с позиции переносимости и безопасности. Это относится в первую очередь к лекарственным формам с модифицированным высвобождением нифедипина (SR и XL) – наиболее часто применяемого среди БМКК дигидропиридинового ряда. При применении нифедипина ГИТС не было зарегистрировано ни одного сообщения о НЛР, хотя в течение последних лет частота его использования при АГ в реальной практике увеличилась [1, 3].

На 1 пациента среднее число НЛР при применении разных БМКК дигидропиридинового ряда составило 2,7 при приеме лекарственных форм нифедипина (в том числе 2,8 – нифедипина короткого действия и 3,2 – нифедипина продолжительного действия) и 2,3 – амлодипина. Так, установлена достоверная разница между лекарственными формами нифедипина контролируемого высвобождения (XL; для однократного приема) и ретардными формами нифедипина (для двукратного приема), их среднего числа НЛР – 2,71 и 4,5 ($p < 0,05$). При этом можно сделать вывод, что переносимость БМКК была существенно лучше, если препараты были продолжительного действия, которые назначались один раз в сутки. Кроме того, была установлена разница переносимости дженериков БМКК и оригинальных лекарственных средств данной группы. При этом, на 1 больного среднее

число НЛР при приеме оригинальных препаратов и их дженериков составило 2,81 и 3,64, соответственно ($p=0,07$). При приеме оригинальных препаратов нифедипина (Коринфара и Коринфара-ретард) и их копий нифедипина короткого и пролонгированного действия отмечалась недостоверная разница на 1 пациента при их приеме и которая составила 3,4 и 4,0, соответственно ($p>0,05$). При назначении оригинального Коринфара-ретард среднее число НЛР на 1 больного было достоверно меньше, чем при лечении дженерика минифедипина пролонгированного действия (3,1 и 4,27, соответственно, $p<0,05$). При применении оригинального Норваска и дженериков амлодипина среднее число НЛР на 1 больного составило 1,6 и 3,5 ($p<0,05$).

В результате проведенного анализа доли класс-специфических НЛР в общей структуре НЛР были выявлены отличия переносимости между оригинальными препаратами и дженериками БМКК. При этом доля класс-специфических НЛР при приеме всех препаратов-дженериков была 66 %, в то время как при назначении всех оригинальных препаратов БМКК достигала 91 %, ($p<0,05$). Необходимо отметить, что все БМКК назначали в средних дозах, однако амлодипин применялся в повышенной дозе 10 мг в 6 случаях. Большое значение имеют выявленные различия переносимости оригинальных препаратов и дженериков БМКК. Структура НЛР при лечении оригинальными препаратами характеризовалась в основном класс-специфическими побочными эффектами, однако при применении дженериков БМКК выявлены другие общие и неспецифические побочные эффекты (48 %), что снижало приверженность к лечению и существенно ухудшало переносимость фармакотерапии больных АГ. Также не было установлено зависимости характера поражения систем организма и числа НЛР от пола пожилых больных АГ. Так, среднее число НЛР на 1 женщину составило 2,7 (класс-специфических НЛР – 1,5), а среднее число НЛР на 1 мужчину – 2,5 (класс-специфических НЛР – 1,3).

При назначении больным АГ БМКК были отмечены легкие НЛР в 45,6 % случаев, среднетяжелые – в 44,7 %, тяжелые – в 9,7 %. Четыре пациента были госпитализированы (Коринфар, дилтиазем, фелодипин). Необходимо отметить, что при этом, исходами НЛР при назначении БМКК были: выздоровление с последствиями – у 2 (2,1 %) больных; выздоровление без последствий при возобновлении фармакотерапии в уменьшенной дозе – у 15 (15,8 %) пациентов и полное купирование без последствий – у 78 (82,1 %) больных.

Заключение

Таким образом, можно сделать вывод, что результаты вышеуказанного фармакоэпидемиологического исследования позволяют выстроить представления о тяжести и характере НЛР при применении БМКК в реальной клинической практике, что может способствовать рациональному назначению различных препаратов и лекарственных форм с

модифицированным высвобождением, и вместе с тем дают возможность прогнозировать экономический ущерб, улучшить качество медицинской и профилактической помощи населению при проведении фармакотерапии пожилых больных АГ в Курском регионе.

Список литературы

1. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Штейнберг Л.Л. и др. Мониторинг медико-социальных аспектов эффективности лечения больных с артериальной гипертонией в России (по результатам фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР III) // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2009. – № 7-8. – С. 3-12.
2. Красницкий В.Б. Блокаторы медленных кальциевых каналов и их место в лечении артериальной гипертонии // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15, № 2. – С.2–7.
3. Максимов М.Л., Стародубцев А.К., Светый Л.И. Амлодипин в лечении артериальной гипертензии // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, № 10. – С.777–781.
4. Максимов М.Л., Стародубцев А.К., Светый Л.И. Эффективность блокаторов медленных каналов в лечении артериальной гипертензии // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, № 2. – С.132–136.
5. Марцевич С.Ю. Антагонисты кальция из группы дигидропиридинов: данные доказательной медицины и практические рекомендации по использованию // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2007. – № 1. – С.11-13.
6. Нежелательные эффекты лекарственных средств: учебное пособие / под ред. В.Г. Кукеса, П.Н. Морозова. – М.: Русский врач, 2006. – 261 с.
7. Профилактика неблагоприятных побочных реакций: врачебная тактика рационального выбора и применения лекарственных средств: руководство / под редакцией Н.В. Юргеля, В.Г. Кукеса. – М.: ГЭОТАРМедиа, 2009. – 448 с.
8. Светый Л.И., Топорова Е.А., Лопухова В.А., Лисицина О.И. Фармакотерапия больных гипертонической болезнью амлодипином в амбулаторных условиях // Фундаментальные исследования. – 2007. – № 1. – С. 91.
9. Светый Л.И., Лопухова В.А., Тарасенко И.В., Клишкин А.С. Применение системы оценки технологий здравоохранения в принятии эффективных управленческих решений // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2013. – Т. 15, № 1-4. – С. 234-235.
10. Светый Л.И., Лопухова В.А., Тарасенко И.В. Сравнительная оценка эффективности антагонистов кальция при лечении пожилых с артериальной гипертонией // Вестник

Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2013. – Т. 11, № 4. – С. 98-102.

11. Светый Л.И., Лопухова В.А., Тарасенко И.В. Фармакоэпидемиологические особенности фармакотерапии больных артериальной гипертонией на этапе амбулаторно-поликлинического лечения // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2014. – Т. 16, № 4. – С. 261-262.

12. Симонян Р.З., Кайланич Г.А., Лопухова В.А., Тарасенко И.В. Изучение качества медицинской помощи при оценке технологий здравоохранения // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 8-2. – С. 185-187.

13. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и соавт. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. // Росс. кардиол. журнал. – 2006. – № 4. – С. 45-50.

14. Davies E., Green C., Mottram D. et al. Adverse Drug Reactions in Hospitals: A Narrative Review // Current Drug Safety. – 2007. – Vol. 2. – P. 79-87.

15. Howard R.L., Avery A.J., Slavenburg S. et al. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2007. – Vol. 63, no. 2. – P. 136-147.