

**Медикаментозно обусловленная брадикардия как медико-социальная проблема: результаты Госпитального Регистра передОЗировок кардиологических лекарственных препаратов (ГРОЗА)**

Никулина Н. Н., Селезнев С. В., Чернышева М. Б., Якушин С. С.

**Цель.** Анализ динамики госпитализаций по причине медикаментозно обусловленной брадиаритмии (МОБ) за 5-летний период (2014-2018гг), анализ ее клинической характеристики, причин и исходов.**Материал и методы.** В анализ вошли все случаи госпитализации в Региональный сосудистый центр г. Рязани по поводу МОБ в 2017 и 2018гг и ретроспективно — в 2014 г.**Результаты.** Всего в анализ включено 325 клинических случаев МОБ (возраст 76,0 [68,0; 82,0] лет; доля мужчин — 26,1%). Доля МОБ среди причин госпитализаций в 2017г возросла по сравнению с 2014г в 4,3 раза ( $p < 0,001$ ), в 2018г по сравнению с 2014г — в 6,3 раза ( $p < 0,001$ ), и по сравнению с 2017г — на 46,2% ( $p = 0,001$ ). Среди клинических проявлений МОБ зарегистрированы брадикардия ( $< 40$  уд./мин — 51,4%), атриовентрикулярная (31,7%) и синоатриальная (29,2%) блокады, синкопе (36,0%), синдром Фредерика (8,6%), сердечные паузы  $> 3$  сек (5,9%). Ведение в условиях отделения анестезиологии-реанимации требовалось в 42,2% случаев, временная электрокардиостимуляция (ЭКС) — 7,7%, постоянная ЭКС — 6,2%, летальный исход — 6,2%. До госпитализации пациенты принимали бета-адреноблокаторы (65,1%), антиаритмические препараты (39,6%), сердечные гликозиды (23,0%), агонист  $I_1$ -имидазолиновых рецепторов моксонидин (13,5%, частота его приема за 5 лет возросла в 8,9 раза,  $p = 0,004$ ), недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (7,9%), другие (15,4%), в т.ч. 60,1% — одновременно  $\geq 2$  лекарственных препаратов (ЛП) с брадикардическим действием (БКД); 22,0% —  $\geq 3$ ; 8,1% —  $\geq 4$ ; 10,6% — с превышением разовой/суточной дозы.**Заключение.** Продemonстрирована медико-социальная значимость МОБ и отсутствие необходимого уровня настороженности у врачей. МОБ вследствие превышения рекомендованной дозы была связана с попыткой пациентов самостоятельно справиться с ухудшением заболевания или острой клинической ситуацией. В остальных случаях МОБ обусловлена суммированием/потенцированием БКД нескольких ЛП, присоединением сопутствующей патологии, способствующей развитию брадиаритмии и/или изменением фармакокинетики ЛП.**Ключевые слова:** медикаментозно обусловленная брадикардия, брадиаритмия, нежелательная лекарственная реакция, передозировка.**Отношения и деятельность:** нет.

ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия.

Никулина Н. Н.\* — д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0001-8593-3173, Селезнев С. В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0002-4069-8082, Чернышева М. Б. — клинический ординатор кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0002-5460-5027, Якушин С. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0002-1394-3791.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
natalia.nikulina@mail.ru

БА — брадиаритмия, БАБ — бета-адреноадреноблокаторы, БКД — брадикардическое действие, БКК — блокаторы кальциевых каналов, ГБУ РО ОККД — Государственного бюджетного учреждения Рязанской области Областной клинический кардиологический диспансер, ГРОЗА — Госпитального Регистра передОЗировок кардиологических лекарственных препаратов, ЛП — лекарственный препарат, МОБ — медикаментозно обусловленная брадиаритмия, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ЭКС — электрокардиостимуляция.

**Рукопись получена** 19.05.2020**Рецензия получена** 01.06.2020**Принята к публикации** 03.06.2020**Для цитирования:** Никулина Н. Н., Селезнев С. В., Чернышева М. Б., Якушин С. С. Медикаментозно обусловленная брадикардия как медико-социальная проблема: результаты Госпитального Регистра передОЗировок кардиологических лекарственных препаратов (ГРОЗА). *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(7):3918. doi:10.15829/1560-4071-2020-3918**Drug-induced bradycardia as a medical and social problem: data from the Cardiac Drug Overdoses Hospital Registry (STORM)**

Nikulina N. N., Seleznev S. V., Chernysheva M. B., Yakushin S. S.

**Aim.** To analyze hospitalizations due to drug-induced bradyarrhythmia (DIB) over a 5-year period (2014-2018), its clinical characteristics, causes and outcomes.**Material and methods.** The analysis included all hospitalizations due to DIB at the Rязan Regional Vascular Center in 2017 and 2018 and retrospectively in 2014.**Results.** A total of 325 cases of DIB were included in the analysis (age 76.0 [68.0; 82.0] years; men — 26,1%). The proportion of DIB as a hospitalization cause in 2017 increased by 4.3 times compared to 2014 ( $p < 0,001$ ), in 2018 compared to 2014 — by 6.3 times ( $p < 0,001$ ) and compared to 2017 — by 46.2% ( $p = 0,001$ ). We recorded the following manifestations of DIB: bradycardia ( $< 40$  bpm — 51.4%), atrioventricular (31.7%) and sinoatrial (29.2%) block, syncope (36.0%), Frederick's syndrome (8.6%), pauses  $> 3$  s (5.9%). Management in intensive care was required in 42.2% of patients, temporary cardiac pacing — in 7.7%, permanent pacemaker — in 6.2%. Mortality rate was 6.2%. Before hospitalization, patients took beta-blockers(65.1%), antiarrhythmic agents (39.6%), cardiac glycosides (23.0%),  $I_1$ -imidazoline receptor agonist moxonidine (13.5%, its prescription rate increased 8.9 times over 5 years,  $p = 0,004$ ), nondihydropyridine calcium channel blockers (7.9%), and other drugs (15.4%). In 60.1% of patients,  $\geq 2$  drugs with bradycardic action were used, in 22.0% —  $\geq 3$ , in 8.1% —  $\geq 4$ , in 10.6% — with an excessive single/daily dose.**Conclusion.** The medical and social significance of DIB have been demonstrated. DIB due to exceeding the recommended dose was associated with independent try of patients to manage the deterioration. In other cases, DIB was due to the summation/potentialization of several drugs' action, the comorbidities contributing to the development of bradyarrhythmia and/or changes in pharmacokinetic properties of drugs.**Key words:** drug-induced bradycardia, bradyarrhythmia, adverse drug reaction, overdose.

Relationships and Activities: none.

I. P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.

Nikulina N. N.\* ORCID: 0000-0001-8593-3173, Seleznev S. V. ORCID: 0000-0002-4069-8082, Chernysheva M. B. ORCID: 0000-0002-5460-5027, Yakushin S. S. ORCID: 0000-0002-1394-3791.

\*Corresponding author: natalia.nikulina@mail.ru

Received: 19.05.2020 Revision Received: 01.06.2020 Accepted: 03.06.2020

**For citation:** Nikulina N. N., Seleznev S. V., Chernysheva M. B., Yakushin S. S. Drug-induced bradycardia as a medical and social problem: data from the Cardiac Drug Overdoses Hospital Registry (STORM). *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(7):3918. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3918

Термин “брадиаритмии” (БА) объединяет гетерогенную группу нарушений ритма сердца, характеризующихся замедленной выработкой электрических импульсов или замедленным ритмом желудочков, связанным с блокадой проведения импульсов [1]. Традиционно в качестве основных этиологических факторов БА рассматривают дегенеративные, ишемические, воспалительные, травматические и др. процессы. Лекарственные препараты (ЛП), безусловно, входят в этот перечень, но не занимают ведущих позиций [2] — в литературе эпизодически встречаются работы, посвященные передозировке недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов (БКК) [3, 4], бета-адреноблокаторов (БАБ) [4] и сердечных гликозидов [5, 6]. Следует отметить, что для перечисленных препаратов брадикардическое действие (БКД) является прямым фармакодинамическим эффектом, хорошо изученным и известным лечащим врачам — кардиологам и терапевтам.

За последние годы перечень ЛП с БКД существенно расширился [2, 7]. Более того, некоторые препараты (например, психоактивные, миорелаксанты [2]) назначаются даже не кардиологами/терапевтами. Данных за увеличение актуальности медикаментозно обусловленной брадиаритмии (МОБ) в литературе мы не встретили, однако в нашей клинической практике столкнулись со значимым ростом МОБ как причины госпитализаций. Было проведено пилотное исследование (18 мес.), подтвердившее данное наблюдение и обосновавшее необходимость дальнейшего изучения проблемы МОБ [8].

Таким образом, целью данной работы стал анализ динамики госпитализаций по причине МОБ в Региональный сосудистый центр за 5-летний период (2014–2018гг), ее клинической характеристики, причин и исходов.

### Материал и методы

Исследование выполнено в соответствии со стандартами Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации на клинической базе Государственного бюджетного учреждения Рязанской области Областной клинический кардиологический диспансер (ГБУ РО ОККД, выполняет роль Регионального сосудистого центра Рязанской области) в рамках Госпитального

Регистра передозировок кардиологических лекарственных препаратов (ГРОЗА). Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом при ГБУ РО ОККД (Протокол заседания № 12А, 21.12.2016).

В анализ включались последовательно все случаи госпитализации пациентов с верифицированной МОБ за 2 полных календарных года — 2017г и 2018г, а также ретроспективно — аналогичные случаи за полный календарный 2014г. Критерии включения: возраст 18 лет и старше, верифицированная в ходе госпитализации МОБ, подписание пациентом или (в случае летального исхода) родственниками пациента Информированного согласия. Критерий исключения: БА вследствие острого коронарного синдрома и прочих *тяжелых* клинических состояний. Никаких дополнительных вмешательств в диагностику или лечение пациентов в рамках регистра не выполнялось.

Статистическая обработка материала выполнена с использованием пакета прикладных программ Excel 2010 (Microsoft Corporation, США) и Statistica 10.0 (Stat Soft Inc., США). Для определения соответствия переменной нормальному распределению использовали критерий Шапиро-Уилка. Частота признака/события представлена в виде абсолютных и относительных значений (n и %); количественные переменные, не удовлетворяющие критериям нормального распределения, — в виде медианы и интерквартильного размаха: Me [Q1; Q3]. Для сравнения относительных показателей по качественному признаку в двух независимых группах использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона или точный критерий Фишера в случае наименьшего значения ожидаемого признака <5. Сравнение групп по количественным признакам проводили с использованием критерия Манна-Уитни. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез признавали  $p < 0,05$ .

### Результаты

Всего в анализ было включено 325 клинических случаев МОБ, что составило 1,0% от всех госпитализаций в отделения кардиологического профиля ГБУ РО ОККД. В основном, это были лица старших возрастных групп (возраст 76,0 [68,0; 82,0] лет; пациентов 65 лет и старше — 83,7%, 75 лет и старше — 57,9%). Доля мужчин составила 26,1%.

Таблица 1

**Клинико-демографическая характеристика пациентов, госпитализированных  
с медикаментозно обусловленной брадикардией в 2014-2018гг**

| Параметр                                                                      | Год наблюдения    |                   |                   | Всего             | p <sub>1-2</sub> | p <sub>1-3</sub> | p <sub>2-3</sub> |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|
|                                                                               | 2014              | 2017              | 2018              |                   |                  |                  |                  |
|                                                                               | 1                 | 2                 | 3                 |                   |                  |                  |                  |
| n                                                                             | 44                | 114               | 167               | 325               | -                | -                | -                |
| Доля среди всех госпитализаций в отделения терапевтического профиля, % от n   | 0,3               | 1,3               | 1,9               | 1,0               | <0,001           | <0,001           | 0,001            |
| Возраст, лет, Ме [Q1; Q3]                                                     | 73,5 [67,0; 82,0] | 77,0 [70,0; 81,0] | 77,0 [68,0; 82,0] | 76,0 [68,0; 82,0] | 1,000            | 1,000            | 1,000            |
| Доля мужчин, % от n                                                           | 22,7              | 27,2              | 30,5              | 26,1              | 0,566            | 0,309            | 0,545            |
| <b>Клинические проявления</b>                                                 |                   |                   |                   |                   |                  |                  |                  |
| Брадикардия <40 уд./мин, % от n                                               | 47,7              | 53,5              | 50,9              | 51,4              | 0,514            | 0,708            | 0,667            |
| СА-блокада, % от n                                                            | 45,5              | 29,0              | 25,2              | 29,2              | 0,049            | 0,009            | 0,480            |
| Синдром Фредерика, % от n                                                     | 2,3               | 14,0              | 6,6               | 8,6               | 0,042            | 0,307            | 0,038            |
| Сердечная пауза >3 сек, % от n                                                | 4,6               | 3,5               | 7,8               | 5,9               | 0,760            | 0,457            | 0,140            |
| Синкопе, приступы МЭС, % от n                                                 | 31,8              | 36,8              | 36,5              | 36,0              | 0,554            | 0,562            | 0,957            |
| АВ-блокада 1 степени, % от n                                                  | 9,1               | 7,0               | 10,2              | 8,9               | 0,659            | 0,830            | 0,361            |
| АВ-блокада 2 степени, % от n                                                  | 6,8               | 10,5              | 9,0               | 9,2               | 0,476            | 0,030            | 0,666            |
| АВ-блокада 3 степени, % от n                                                  | 4,6               | 16,7              | 14,4              | 13,6              | 0,044            | 0,078            | 0,567            |
| <b>Состояние фильтрационной функции почек</b>                                 |                   |                   |                   |                   |                  |                  |                  |
| Известен уровень креатинина на момент госпитализации, n <sub>1</sub> (% от n) | 43 (97,7)         | 111 (97,4)        | 155 (92,8)        | 309 (95,1)        | 0,898            | 0,228            | 0,095            |
| СКФ <60 мл/мин*1,73 м <sup>2</sup> , % от n <sub>1</sub>                      | 83,7              | 82,0              | 73,0              | 77,7              | 0,799            | 0,146            | 0,084            |
| СКФ <45 мл/мин*1,73 м <sup>2</sup> , % от n <sub>1</sub>                      | 65,1              | 56,8              | 54,8              | 57,0              | 0,344            | 0,228            | 0,756            |
| СКФ <30 мл/мин*1,73 м <sup>2</sup> , % от n <sub>1</sub>                      | 32,6              | 31,5              | 31,6              | 31,7              | 0,902            | 0,906            | 0,989            |
| СКФ <15 мл/мин*1,73 м <sup>2</sup> , % от n <sub>1</sub>                      | 9,30              | 9,9               | 11,0              | 10,4              | 0,909            | 0,754            | 0,782            |
| <b>Лечение и исход</b>                                                        |                   |                   |                   |                   |                  |                  |                  |
| Госпитализация по СМП, % от n                                                 | 84,1              | 92,0              | 96,4              | 93,5              | <0,001           | <0,001           | 0,189            |
| Ведение в условиях АРО, % от n                                                | 50,0              | 42,1              | 40,1              | 42,2              | 0,371            | 0,238            | 0,740            |
| Временная ЭКС, % от n                                                         | 6,8               | 5,3               | 9,6               | 7,7               | 0,705            | 0,569            | 0,186            |
| Постоянная ЭКС, % от n                                                        | 2,3               | 3,5               | 9,0               | 6,2               | 0,691            | 0,135            | 0,073            |
| Летальный исход, % от n                                                       | 11,4              | 7,0               | 4,2               | 6,2               | 0,373            | 0,068            | 0,301            |

**Сокращения:** СА — синоатриальная, МЭС — Морганьи-Эдемса-Стокса, АВ — атриовентрикулярная, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СМП — скорая медицинская помощь, АРО — отделение анестезиологии-реанимации, ЭКС — электрокардиостимуляция.

При этом на 2014г приходится только 13,5% анализируемых случаев. В 2017г абсолютное количество госпитализаций по поводу МОБ возросло в 2,6 раза по сравнению с 2014г, в 2018г — в 3,8 раза по сравнению с 2014г и на 46,5% — по сравнению с 2017г. Это сопровождалось ростом доли МОБ среди причин госпитализаций: в 2017г по сравнению с 2014г в 4,3 раза ( $p<0,001$ ), в 2018г по сравнению с 2014г в 6,3 раза ( $p<0,001$ ) и на 46,2% — по сравнению с 2017г ( $p=0,001$ ). Обращает на себя внимание тяжесть клинических проявлений, высокая потребность в интенсивной терапии, электрокардиостимуляции (ЭКС) и значимый уровень госпитальной летальности (до 11,4% — в 2014г). Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ)  $<45$  мл/мин\*1,73 м<sup>2</sup> зарегистрировано более чем у половины (57,0%) пациентов,  $<30$  мл/мин\*1,73 м<sup>2</sup> — в каждом третьем случае (31,7%),  $<15$

мл/мин\*1,73 м<sup>2</sup> — в каждом десятом случае (10,4%, табл. 1).

На следующем этапе исследования проведен анализ медикаментозной терапии перед госпитализацией. Учитывались ЛП, которые пациент принимал как по назначению лечащего врача, так и по собственной инициативе. Все ЛП с одинаковым международным непатентованным названием расценивались как один и тот же ЛП. Здесь, прежде всего, обращает на себя внимание высокая частота приема (60,1%) сразу нескольких ЛП с БКД. Более того, в 22,0% пациенты принимали сразу  $\geq 3$  таких препаратов, и даже были случаи (8,1%) приема  $\geq 4$  ЛП с БКД. Относительная частота комбинированной терапии ЛП с БКД среди случаев МОБ за 5-летний период статистически значимо не изменилась (за исключением роста частоты четырехкомпонентной терапии в 2017-2018гг), однако абсолютное количество таких случаев возросло (табл. 2).

Таблица 2

## Лекарственная терапия накануне госпитализации

| Параметр                                                           | Год наблюдения |           |            | Всего      | p <sub>1-2</sub> | p <sub>1-3</sub> | p <sub>2-3</sub> |
|--------------------------------------------------------------------|----------------|-----------|------------|------------|------------------|------------------|------------------|
|                                                                    | 2014           | 2017      | 2018       |            |                  |                  |                  |
|                                                                    | 1              | 2         | 3          |            |                  |                  |                  |
| n                                                                  | 44             | 114       | 167        | 325        | -                | -                | -                |
| Группы препаратов с брадикардическим действием                     |                |           |            |            |                  |                  |                  |
| БАБ, % от n                                                        | 68,3           | 69,0      | 61,6       | 65,1       | 0,931            | 0,426            | 0,203            |
| Антиаритмические препараты, % от n                                 | 43,9           | 43,4      | 36,0       | 39,6       | 0,952            | 0,349            | 0,215            |
| Сердечные гликозиды, % от n                                        | 17,1           | 25,6      | 22,6       | 23,0       | 0,266            | 0,945            | 0,551            |
| Агонист I <sub>1</sub> -имидазолиновых рецепторов, % от n          | 2,4            | 6,2       | 21,3       | 13,5       | 0,353            | 0,004            | <0,001           |
| Недигидропиридиновые БКК, % от n                                   | 19,5           | 8,0       | 4,9        | 7,9        | 0,043            | 0,002            | 0,293            |
| Другие ЛП с БКД, % от n                                            | 19,5           | 8,9       | 18,9       | 15,4       | 0,069            | 0,929            | 0,021            |
| Количество препаратов с брадикардическим действием                 |                |           |            |            |                  |                  |                  |
| ≥2, % от n                                                         | 73,2           | 55,8      | 59,8       | 60,1       | 0,051            | 0,113            | 0,507            |
| ≥3, % от n                                                         | 24,4           | 18,6      | 23,8       | 22,0       | 0,427            | 0,935            | 0,302            |
| ≥4, % от n                                                         | 7,3            | 4,4       | 9,8        | 8,1        | 0,475            | 0,630            | 0,010            |
| Анализ режима приема                                               |                |           |            |            |                  |                  |                  |
| Доза известна, n, (% от n)                                         | 21 (47,7)      | 79 (69,3) | 127 (76,0) | 227 (69,8) | 0,012            | <0,001           | 0,209            |
| Доля случаев с превышением рекомендуемой дозы, % от n <sub>1</sub> | 14,3           | 12,7      | 9,4        | 10,6       | 0,844            | 0,496            | 0,468            |

**Сокращения:** БАБ — бета-адреноблокаторы, БКК — блокаторы кальциевых каналов, ЛП — лекарственные препараты, БКД — брадикардическое действие.

Среди групп ЛП с БКД, принимаемых пациентом до госпитализации, чаще всего регистрировались следующие:

- БАБ (65,1%, без значимого изменения частоты за 5-летний период),
- антиаритмические препараты (39,6%, без изменения частоты),
- сердечные гликозиды (23,0%, без изменения частоты),
- агонист I<sub>1</sub>-имидазолиновых рецепторов моксонидин (13,5%, его частота за 5 лет возросла в 8,9 раза, p=0,004; в итоге, в 2018г в каждом пятом случае госпитализации по поводу МОБ был зарегистрирован моксонидин),
- недигидропиридиновые БКК (7,9%, и это единственная группа ЛП, для которой зарегистрировано значимое снижение частоты назначения за 5-летний период — с 19,5% до 4,9%, p=0,002),
- другие ЛП с БКД (15,4%, частота их назначения в 2018г возросла по сравнению с 2017г в 2,1 раза, p=0,021).

Из 325 анализируемых случаев доза принятых накануне госпитализации ЛП с БКД была известна в 227 случаях (69,8%), что позволило в этих случаях проанализировать корректность режима приема данных ЛП. Было обнаружено, что превышение рекомендуемой в Инструкции к ЛП разовой и/или суточной дозы имело место лишь в каждом десятом (10,6%) случае, тогда как в остальных случаях нарушения Инструкции формально не было, но при этом наблюдался эффект угнетения проводящей системы сердца, характерный для передозировки ЛП.

## Обсуждение

Полученные результаты продемонстрировали, прежде всего, высокую медико-социальную значимость МОБ: рост за анализируемый 5-летний период абсолютного числа госпитализаций в Региональный сосудистый центр по поводу МОБ, увеличение доли МОБ в структуре госпитализаций (столь выраженную динамику, на наш взгляд, нельзя объяснить никакими изменениями в организации медицинской помощи в этот период), тяжесть данной категории пациентов и высокий уровень госпитальной летальности. Полагаем, что распространенность МОБ может быть еще выше, а прогноз — еще более неблагоприятным, т.к. в регистр не включались смертельные случаи на догоспитальном этапе, в т.ч. до обращения за медицинской помощью. При этом посмертная верификация связи летального исхода с нарушением режима медикаментозной терапии в условиях рутинной клинической практики представляется затруднительной. Скорее всего, такие летальные случаи регистрируются под “маской” других, чаще хронических, заболеваний [9, 10].

Основную долю пациентов, госпитализированных по поводу МОБ, составили лица пожилого и старческого возраста. С одной стороны, это соответствует возрастной структуре сердечно-сосудистой заболеваемости [11–13], т.к. именно болезни системы кровообращения являются основными показаниями для ЛП с БКД. С другой стороны, такие пациенты имеют высокий риск МОБ из-за изменения фармакокинетики препаратов, мультиморбидности, полипрагмазии и связанных с ней лекарственных взаимодей-



ствий. Также фактором риска нарушений режима приема ЛП является ухудшение когнитивных функций в этом возрасте. В международной клинической практике накоплен опыт ограничений использования ЛП с БКД в пожилом и старческом возрасте как в монотерапии, так и в комбинациях (STOPP-критерии, критерии де Бирса и др.) [14].

Также считаем актуальным привлечение внимания медицинского сообщества к проблеме МОБ из-за включения комбинации БАБ с недигидропиридиновым БКК в Клинические рекомендации European Society of Cardiology (ESC) по диагностике и ведению хронических коронарных синдромов (2019г) [15] без указания четких критериев контроля безопасности этой комбинации и необходимости ее ограничения у лиц пожилого и старческого возраста.

Передозировка ЛП как причина МОБ была вполне ожидаема. Превышение рекомендованной разовой и/или суточной дозы наблюдалось, чаще всего, при попытке пациента самостоятельно справиться с ухудшением заболевания или острой ситуацией (гипертонический криз, приступ стенокардии, пароксизм фибрилляции предсердий). При этом пациенты увеличивали дозу препарата по причине недостижения ожидаемого ими эффекта, не принимая во внимание БКД терапии. В контексте данной информации следует подчеркнуть, что доля назначения моксонидина у пациентов с МОБ за период 2014–2018гг существенно возросла. При этом одни пациенты использовали моксонидин как плановую терапию, другие — для купирования гипертонического криза, третьи — в сочетании.

Достаточно неожиданной для исследователей оказалась высокая частота клинических проявлений передозировки ЛП с БКД без нарушения терапевтической дозы (в т.ч. с учетом СКФ). Основной причиной (54,1%) этого является суммирование/потенцирование БКД нескольких ЛП. Второй причиной, на наш взгляд, следует считать развитие/прогрессирование патологии сердца, которая сама по себе спо-

собствует БА [2], т.е. на фоне которой оптимальные ранее дозы ЛП с БКД становятся избыточными. В этой группе в 9,4% случаев требовалась постоянная ЭКС. Своевременное выявление показаний к постоянной ЭКС позволило бы избежать МОБ и, при необходимости, безопасно продолжить терапию ЛП с БКД.

Наконец, значимую роль, на наш взгляд, сыграло снижение фильтрационной функции почек. Нельзя исключить влияние и других причин (мультиморбидность, лекарственные взаимодействия), которые могли привести к изменению фармакокинетики ЛП.

### Заключение

Результаты Госпитального Регистра передозировок кардиологических лекарственных препаратов (ГРОЗА) свидетельствуют о высокой медико-социальной значимости МОБ в настоящее время и отсутствии необходимого уровня настороженности у врачей и, следовательно, у пациентов в отношении опасности БКД препаратов. Было продемонстрировано, что МОБ, вследствие превышения рекомендованной дозы, встречается лишь в каждом десятом случае и связана, чаще всего, с попыткой пациента самостоятельно справиться с ухудшением заболевания или острой клинической ситуацией. Подавляющее большинство анализируемых случаев МОБ связано не с нарушением режима приема каждого ЛП, а с отсутствием комплексной оценки безопасности медикаментозной терапии в целом.

На основании результатов проведенного исследования разработано Информационно-методическое письмо “О предупреждении МОБ в терапевтической, кардиологической и гериатрической практике” для врачей Рязанской области (утверждено Министерством здравоохранения Рязанской области 17.12.2019).

**Отношения и деятельность:** авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Robles de Medina EO, Bernard R, Coumel Ph, et al. Definition of terms related to cardiac rhythm. WHO/ISFC Task Force. Eur J Cardiol. 1978;8:127-44.
- Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, et al. 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2019 Aug, 74 (7) e51-e156. doi:10.1016/j.jacc.2018.10.044.
- Howarth DM, Dawson AH, Smith AJ, et al. Calcium channel blocking drug overdose: an Australian series. Hum Exp Toxicol. 1994;13:161-6. doi:10.1177/096032719401300304.
- Bailey B. Glucagon in beta-blocker and calcium channel blocker overdoses: a systematic review. J Toxicol Clin Toxicol. 2003;41:595-602. doi:10.1081/clt-120023761.
- Antman EM, Wenger TL, Butler VP Jr, et al. Treatment of 150 cases of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments. Final report of a multicenter study. Circulation. 1990;81:1744-52. doi:10.1161/01.cir.81.6.1744.
- Mowry JB, Burdmann EA, Anseuw K, et al. Extracorporeal treatment for digoxin poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP Workgroup. Clin Toxicol (Phila). 2016;54:103-14. doi:10.3109/15563650.2015.1118488.
- Raj SR, Stein CM, Saavedra PJ, et al. Cardiovascular Effects of Noncardiovascular Drugs. Circulation. 2009;120:1123-32. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728576.
- Yakushin SS, Nikulina NN, Filippov EV, et al. Results of the pilot part of the cardiac drug overdoses hospital registry (STORM): focus on drug-induced bradycardia. I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2020;28(2):153-63. (In Russ.) Якушин С.С., Никулина Н.Н., Филиппов Е.В. и др. Результаты пилотной части госпитального регистра передозировок кардиологических лекарственных препаратов (ГРОЗА): фокус на медикаментозно обусловленную брадикардию. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2020;28(2):153-63. doi:10.23888/PAVLOVJ2020282153-163.
- Barbarash OL, Bojcov SA, Vajsman DSh, et al. Position Statement on Challenges in Assessing Cause-Specific Mortality. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2018;7(2):6-9. (In Russ.) Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Вайсман Д.Ш. и др. Проблемы оценки показателей смертности от отдельных причин. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018;7(2):6-9. doi:10.17802/2306-1278-2018-7-2-6-9.
- Boytsov SA, Samorodskaya IV, Nikulina NN, et al. Comparative analysis of mortality from acute forms of ischemic heart disease during a 15-year period in the Russian Federation

- and the United States and the factors influencing its formation. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2017;89(9):53-9. (In Russ.) Бойцов С.А., Самородская И.В., Никулина Н.Н. и др. Сравнительный анализ смертности населения от острых форм ишемической болезни сердца за пятнадцатилетний период в РФ и США и факторов, влияющих на ее формирование. *Терапевтический архив*. 2017;89(9):53-9. doi:10.17116/terarkh201789953-59.
11. Balanova YA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSE-RF-2 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):450-66. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(4):450-66. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
12. Boytsov SA, Yakushin SS, Nikulina NN, et al. Age-dependent aspects of acute coronary heart disease incidence rate and mortality in men and women. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2010;6(5):639-44. (In Russ.) Бойцов С.А., Якушин С.С., Никулина Н.Н. и др. Возрастные аспекты заболеваемости острыми формами ишемической болезни сердца и смертности от них у мужчин и женщин. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2010;6(5):639-44.
13. Loukianov MM, Boytsov SA, Yakushin SS, et al. Concomitant cardiovascular diseases and antihypertensive treatment in outpatient practice (by the RECVASA registry data). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(1):4-15. (In Russ.) Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С. и др. Сочетанные сердечно-сосудистые заболевания и антигипертензивное лечение у больных артериальной гипертензией в амбулаторно-поликлинической практике (по данным регистра РЕКВАЗА). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(1):4-15.
14. Sychev DA, Bordovsky SP, Danilina KS, et al. Inappropriate prescribing in older people: STOPP/START criteria. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2016;25(2):76-81. (In Russ.) Сычев Д.А., Бордовский С.П., Данилина К.С. и др. Потенциально нерекомендованные лекарственные средства для пациентов пожилого и старческого возраста: STOPP/START критерии. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016;25(2):76-81.
15. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2019;00:1-71. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.