

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 615:616.12-008.331

## Безопасность антигипертензивных препаратов. Ретроспективный анализ региональной базы данных извещений о нежелательных реакциях

А. В. Матвеев<sup>1,2</sup>, А. Е. Крашенинников<sup>1</sup>, А. В. Ушаков<sup>2</sup>,  
Е. А. Егорова<sup>2</sup>, А. Г. Дормидор<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Автономная некоммерческая организация  
«Национальный научный центр Фармаконадзора»,  
Москва, Россия

<sup>2</sup> Медицинская академия имени С. И. Георгиевского  
федерального государственного автономного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Крымский федеральный университет  
имени В. И. Вернадского», Симферополь, Россия

<sup>3</sup> Центр патологии органов кровообращения, Москва, Россия

### Контактная информация:

Егорова Елена Александровна,  
Медицинская академия  
им. С. И. Георгиевского  
ФГАОУ ВО «КФУ  
им. В. И. Вернадского»,  
бул. Ленина, д. 5/7, Симферополь,  
Россия, 295051.  
E-mail: elena212007@rambler.ru

Статья поступила в редакцию  
17.01.20 и принята к печати 13.12.20.

### Резюме

Данная статья посвящена изучению нежелательных реакций (НР), возникающих у пациентов при применении антигипертензивных препаратов. **Материалы и методы.** Нами было проанализировано 459 карт-извещений о НР препаратов, применяющихся для лечения артериальной гипертензии (АГ) и зарегистрированных в региональной базе (реестре) спонтанных сообщений ARCADE (Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database) за период 2011–2018 годов. **Результаты.** Среди всех выявленных случаев НР прием препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, был ассоциирован с развитием НР в 304 случаях ( $_{3,9}4,4_{4,9}\%$  от всего количества зарегистрированных случаев развития НР), блокаторов медленных кальциевых каналов — в 101 ( $_{1,2}1,5_{1,8}\%$ ), а  $\beta$ -адреноблокаторов — в 54 случаях ( $_{0,6}0,8_{1,0}\%$ ). «Лидерами» по частоте развития НР среди отдельных представителей групп были следующие препараты: эналаприл (85 случаев) и амлодипин (76 случаев). Рассмотрение исходов НР показало, что серьезные НР (угроза жизни, госпитализация, временная нетрудоспособность) возникали в 72 случаях, в остальных 387 случаях НР были несерьезными и не вызывали вышеперечисленных последствий. Проведение анализа тяжести и предотвратимости НР антигипертензивных препаратов показало, что большинство зарегистрированных случаев НР являлись непредотвратимыми реакциями легкой степени тяжести. **Выводы.** Представленное изучение профиля безопасности позволило выявить частоту, предотвратимость, тяжесть, а также факторы риска развития НР, возникающих при применении антигипертензивных препаратов, что может быть использовано врачами различных специальностей с целью повышения качества жизни и приверженности пациентов с АГ к длительному лечению.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, нежелательные реакции, безопасность, антигипертензивные препараты

Для цитирования: Матвеев А. В., Крашенинников А. Е., Ушаков А. В., Егорова Е. А., Дормидор А. Г. Безопасность антигипертензивных препаратов. Ретроспективный анализ региональной базы данных извещений о нежелательных реакциях. Артериальная гипертензия. 2021;27(2):216–228. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-2-216-228

## The safety of antihypertensive drugs. Retrospective analysis of adverse reactions based on a regional database

A. V. Matveev<sup>1,2</sup>, A. E. Krashennnikov<sup>1</sup>, A. V. Ushakov<sup>2</sup>,  
E. A. Egorova<sup>2</sup>, A. G. Dormidor<sup>3</sup>

<sup>1</sup> National Pharmacovigilance Research Center, Moscow, Russia

<sup>2</sup> S. I. Georgievsky Medical Academy, Simferopol, Russia

<sup>3</sup> Center of the Blood Circulation Pathology, Moscow, Russia

Corresponding author:

Elena A. Egorova,  
S. I. Georgievsky Medical Academy,  
5/7 Lenin boulevard, Simferopol,  
295051 Russia.  
E-mail: elena212007@rambler.ru

Received 17 January 2020;  
accepted 13 December 2020.

### Abstract

**Objective.** To analyze adverse drug reactions (ADR) occurring in patients taking antihypertensive drugs (AHD). **Design and methods.** We have analyzed 459 cases of ADR caused by AHD and recorded in the regional database (register) called ARCADE (Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database) during 2011–2018 years. **Results.** Out of all ADR, 304 cases ( $_{3,9}4,4_{4,9}$  % of the total number of cases) were associated with AHD affecting renin-angiotensin-aldosterone system, 101 ( $_{1,2}1,5_{1,8}$  %) — with calcium channel blockers, and 54 cases ( $_{0,6}0,8_{1,0}$  %) — with  $\beta$ -blockers. In the majority of cases, the ADRs were attributed to Enalapril (85 cases) and Amlodipine (76 cases). The analysis of the outcomes showed that serious reactions (life-threatening conditions, hospitalization, and disability) occurred in 72 cases. The remaining 387 ADRs were not considered serious. The majority of reported ADRs were unavoidable reactions of mild severity.

**Key words:** hypertension, adverse reactions, safety, antihypertensive drugs

*For citation: Matveev AV, Krashennnikov AE, Ushakov AV, Egorova EA, Dormidor AG. The safety of antihypertensive drugs. Retrospective analysis of adverse reactions based on a regional database. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(2):216–228. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-2-216-228*

### Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) являются основной причиной смертности в экономически развитых странах. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2016 году от сердечно-сосудистых заболеваний умерло 17,9 миллиона человек, что составило 31 % всех случаев смерти в мире [1]. Одним из наиболее распространенных заболеваний ССС является артериальная гипертензия (АГ), которую диагностируют более чем у 40 % взрослого населения Российской Федерации [2, 3]. Тактика лечения больных АГ определяется индивидуально, однако в большинстве случаев для поддержания оптимального уровня артериального давления (АД) требуется проведение регулярной медикаментозной терапии. Прием анти-

гипертензивных препаратов в этом случае направлен не только на снижение риска осложнений и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, но и на улучшение качества жизни пациентов с АГ [4]. Тем не менее приверженность пациентов к регулярному приему антигипертензивных препаратов остается на достаточно низком уровне, что связано в первую очередь с высокой частотой развития нежелательных реакций (НР) при их применении [5]. Таким образом, практическую значимость приобретает изучение длительной безопасности и возможностей развития НР в ответ на прием антигипертензивных препаратов в отдаленные сроки [6].

Основной целью проводимого исследования стало изучение частоты и клинических проявлений НР, возникающих у пациентов, проживающих

на территории Республики Крым, при применении основных групп антигипертензивных препаратов:  $\beta$ -адреноблокаторов ( $\beta$ -АБ), блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК), а также средств, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину (АТ) II). Отдельное внимание было уделено изучению тяжести и предотвратимости НР, возникающих при применении вышеперечисленных групп лекарственных препаратов, а также определению причинно-следственной связи (ПСС) между возникающей НР и приемом лекарственных средств (ЛС).

### Материалы и методы

Для достижения поставленной цели нами было проанализировано 459 карт-извещений о НР лекарственных препаратов групп  $\beta$ -АБ, БМКК, а также средств, влияющих на РААС, зарегистрированных в региональной базе (реестре) спонтанных сообщений ARCADE (Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database) за период 2011–2018 годов. Данные о развитии НР получены методом спонтанного репортирования, особенностью которого является невозможность оценки структуры потребления, так как на интенсивность добровольной подачи извещений о НР влияют такие факторы, как внезапность развития реакции, ее непредвиденность, необходимость титрования дозы, время обращения препарата на рынке, особенности национальных требований и другие факторы [7, 8].

Классификацию ЛС по отдельным фармакологическим группам проводили с учетом Анатомо-терапевтически-химической классификации ЛС, принятой ВОЗ [9]. В соответствии с ней для проведения анализа были отобраны следующие группы ЛС: С07 —  $\beta$ -АБ, С08 — БМКК, С09 — препараты, влияющие на РААС. Определение частоты НР с указанием 95-процентных доверительных интервалов (95% ДИ) проводилось по методу Клоппера–Пирсона, данные представлены в формате  $\frac{\text{нижняя граница ДИ}}{\text{верхняя граница ДИ}}$ . Значение доли. Для оценки силы согласия методов использовали метод Ландиса–Коха. Значения к Флейса менее 0,2 соответствовали плохой согласованности, от 0,2 до 0,4 — удовлетворительной, от 0,4 до 0,6 — средней, от 0,6 до 0,8 — хорошей, более 0,8 — очень хорошей. Критерий  $\chi^2$  представлен с учетом поправки Йейтса на непрерывность. Расчеты проводились в программе StatsDirect 2.8.

Для оценки тяжести НР, возникающих при применении указанных выше групп препаратов, использовали следующие методики: метод Карча–Лазаньи [10], балльную шкалу LDS [11], предложенную уни-

верситетским госпиталем в Солт-Лейк-Сити (США), а также критерии Хартвига–Зигеля [10, 12, 13]. Согласно этим методикам, выделяют НР легкой, средней и тяжелой степени тяжести. Стоит отметить, что в методе Карча–Лазаньи и критериях Хартвига–Зигеля летальные реакции выделяют в отдельную категорию. В свою очередь, балльная шкала LDS позволяет проводить сравнение тяжести НР разных препаратов в одной из категорий тяжести. НР, соответствующие 0–4 баллам, расцениваются как легкие, 5–7 баллам — как реакции средней степени тяжести, а 8 и более баллам — как тяжелые НР. Аналогичный подход используется в методике Хартвига–Зигеля, однако вместо баллов авторы метода предложили использовать уровни тяжести НР, среди которых выделены 7 уровней, при этом четвертый подразделяется на два подуровня — А и В. По Хартвику–Зигелю, реакциями легкой степени считаются те, которые соответствуют уровню от 1 до 2, средней степени — от 3 до 4б, а тяжелые — уровню 5 и выше. Использование специализированных терминов, связанных с характеристиками НР, в отечественной литературе не унифицировано, поэтому в данной работе мы пользовались определениями, данными в книге Stephens' detection and evaluation of adverse drug reactions: principles and practice [10].

Проведение оценки предотвратимости НР проводилось с использованием следующих критериев: метод Schumock and Thornton, тест Granada, критерии Hallas. Согласно первым двум методам, выделяют вероятно предотвратимые и не предотвратимые НР, при этом вероятно предотвратимой считается реакция, когда исследователями получен положительный ответ на один или большее число критериев [14]. Согласно критериям Hallas, НР может представлять собой определенно предотвратимое, вероятно предотвратимое, не предотвратимое событие либо событие, не поддающееся оценке, когда данных для оценки НР недостаточно или данные противоречивы [15].

Изучение ПСС между приемом лекарственного препарата и возникающей НР проводилось с использованием широко используемого в нашей стране алгоритма Наранжо и шкалы Карча–Лазаньи (Karch–Lasagna) [16–18]. В соответствии с алгоритмом Наранжо, степень ПСС оценивается определенным количеством баллов, полученных при ответе на вопросы опросника. Категории степени достоверности, выраженные в баллах, классифицируются следующим образом: определенная (9 и более баллов), вероятная (5–8 баллов), возможная (1–4 балла), сомнительная (0 и менее баллов). Оценка ПСС с помощью алгоритма Карча–Лазаньи предполагает получение ответов на 5 вопросов с их балльной

оценкой и выделением 5 основных категорий ПСС: определенной (8 и более баллов), вероятной (6–7 баллов), возможной (4–5 баллов), условной (1–3 балла), маловероятной (0 и менее баллов). Следует отметить, что оценка ПСС проводилась с учетом дополнительной информации о течении реакций при отмене подозреваемых препаратов и при повторном назначении (если оно имело место), запрашиваемой у врачей авторами.

Также в рамках данной работы нами была оценена согласованность выбранных методов оценки тяжести НР и их предотвратимости.

Определение частоты НР с указанием 95 % ДИ проводилось по методу Фитцпатрика–Скотта [19].

### Результаты

Для осуществления анализа карт-извещений о НР ЛС, используемых для лечения АГ, из региональной базы данных НР за период 2011–2018 годов было отобрано 459 случаев развития НР или отсутствия фармакологического эффекта, что составило  $_{6,0} 6,6_{7,2}$  % от общего количества случаев НР за представленный выше период (6957 карт-извещений). Среди отдельных препаратов частота случаев развития НР была следующей: препараты, влияющие на РААС, — 304 случая ( $_{3,9} 4,4_{4,9}$  % от всего количества случаев, внесенных в базу данных), БМКК — 101 случай ( $_{1,2} 1,5_{1,8}$  %),  $\beta$ -АБ — 54 карты ( $_{0,6} 0,8_{1,0}$  %) (рис. 1).

Дальнейшим этапом работы стало изучение встречаемости НР в каждой из представленных групп лекарственных препаратов. Среди препаратов, влияющих на РААС, наиболее часто НР реакции были связаны с применением препаратов группы ИАПФ (рис. 2): частота НР на эналаприл составила 85 случаев ( $_{9,7} 12,2_{15,1}$  %), на лизиноприл — 54 случая ( $_{5,8} 7,8_{10,1}$  %), на рамиприл — 21 случай ( $_{1,9} 3,0_{4,6}$  %). Среди комбинированных препаратов, содержащих ИАПФ, «лидерами» по частоте развития НР были следующие комбинации: каптоприл + гидрохлортиазид — 32 случая ( $_{3,1} 4,6_{6,5}$  %), эналаприл + гидрохлортиазид — 17 случаев ( $_{1,4} 2,4_{3,9}$  %). Изучение препаратов группы антагонистов ангиотензина II дало следующие результаты: наиболее часто развитие НР было связано с применением лозартана — 10 ( $_{0,7} 1,4_{2,6}$  %) случаев и валсартана — 6 случаев ( $_{0,3} 0,9_{1,9}$  %). Среди комбинированных препаратов наиболее часто НР связаны с применением комбинации валсартана и гидрохлортиазида (8 случаев;  $_{0,5} 1,1_{2,3}$  %).

Анализ частоты НР при применении препаратов группы БМКК показал следующие результаты: «лидером» по частоте развития НР в этой группе был амлодипин (производное дигидропиридина) —

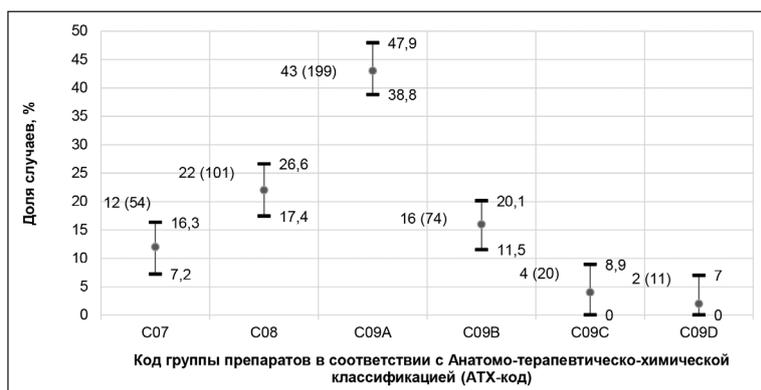
76 случаев, что составило  $_{8,6} 10,9_{13,7}$  % от всех случаев НР на препараты данной группы. Реже НР были ассоциированы с применением нифедипина (14 случаев;  $_{1,1} 2,0_{3,4}$  %), лерканидипина (9 случаев;  $_{0,6} 1,3_{2,5}$  %), фелодипина и дилтиазема (по 1 случаю).

Среди препаратов группы  $\beta$ -АБ НР были связаны с применением селективных представителей группы — бисопролола и метопролола, реже НР были ассоциированы с применением карведилола и небиволола. Количество НР, зарегистрированных для препаратов этой группы, представлено на рисунке 3.

Изучение клинических проявлений НР лекарственных препаратов играет большую роль в оценке тяжести и последствий таких реакций для пациента. В связи с этим следующий этап работы был посвящен изучению основных проявлений НР представленных групп препаратов и их медикаментозной коррекции. В структуре НР средств, влияющих на РААС, доминировали нарушения со стороны дыхательной системы в виде сухого кашля и першения в горле (144 случая;  $_{42} 47_{53}$  % от всех случаев НР на препараты группы С09) и реакции гиперчувствительности (107 случаев;  $_{30} 35_{41}$  %). Среди зарегистрированных случаев аллергических реакций стоит отметить высокую частоту ангионевротического отека (14 случаев;  $_{2,5} 4,6_{7,6}$  %), что может носить угрожающий жизни пациентов характер. Нарушения со стороны ССС (тахикардия, гипотензия), центральной нервной системы (ЦНС) (головная боль, бессонница, снижение концентрации внимания и памяти) и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (диспепсические явления) встречались значительно реже (рис. 4). Отсутствие терапевтического эффекта было отмечено в 22 случаях ( $_{4,5} 7,2_{10,8}$  %). Коррекция НР, возникающих при применении препаратов, влияющих на РААС, потребовалась в 85 случаях ( $_{22} 27_{33}$  %), в остальных 219 случаях ( $_{67} 72_{77}$  %) медикаментозная терапия с целью купирования клинических проявлений НР не потребовалась, и они исчезли самостоятельно после отмены препарата.

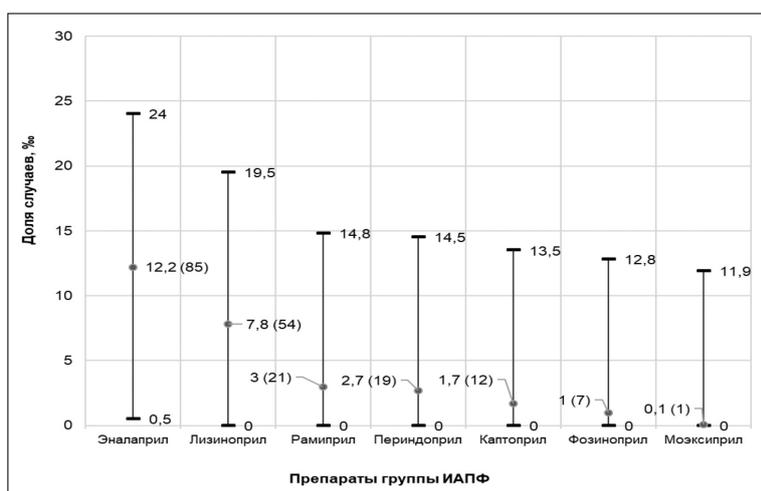
Результаты изучения клинических проявлений НР при применении препаратов групп БМКК и  $\beta$ -АБ представлены на рисунке 5. Применение  $\beta$ -АБ в большинстве случаев (26 случаев;  $_{34} 48_{62}$  %) было связано с развитием реакций гиперчувствительности, значительно реже наблюдались НР со стороны ЖКТ (тошнота, диарея, изжога) — 10 случаев ( $_{9,3} 18,5_{31,4}$  %) и со стороны ЦНС в виде головокружения, бессонницы и слабости (8 случаев;  $_{6,6} 14,8_{27,1}$  %). Среди клинических проявлений НР БМКК преобладали нарушения со стороны ССС — тахикардия, периферические отеки, боль за грудиной, повышение АД (47 случаев;  $_{37} 47_{57}$  %). Аллергические реакции

**Рисунок 1. Частота случаев нежелательных реакций препаратов, влияющих на сердечно-сосудистую систему**



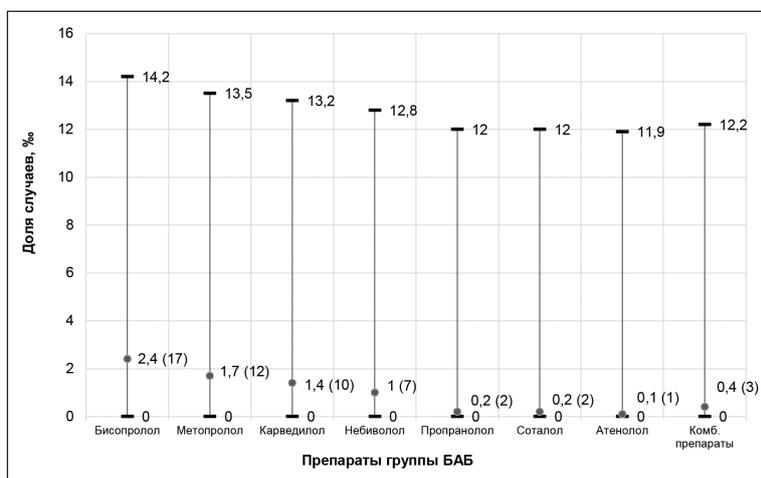
**Примечание:** АТХ-коды фармакологических групп: C07 — β-адреноблокаторы; C08 — блокаторы медленных кальциевых каналов; C09A — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; C09B — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в комбинации с другими средствами; C09C — антагонисты ангиотензина II; C09D — антагонисты ангиотензина II в комбинации с другими средствами. Представлены средние значения и границы 95 % доверительных интервалов, в скобках указано абсолютное количество случаев (n).

**Рисунок 2. Распределение препаратов группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента по частоте развития нежелательных реакций при их применении**



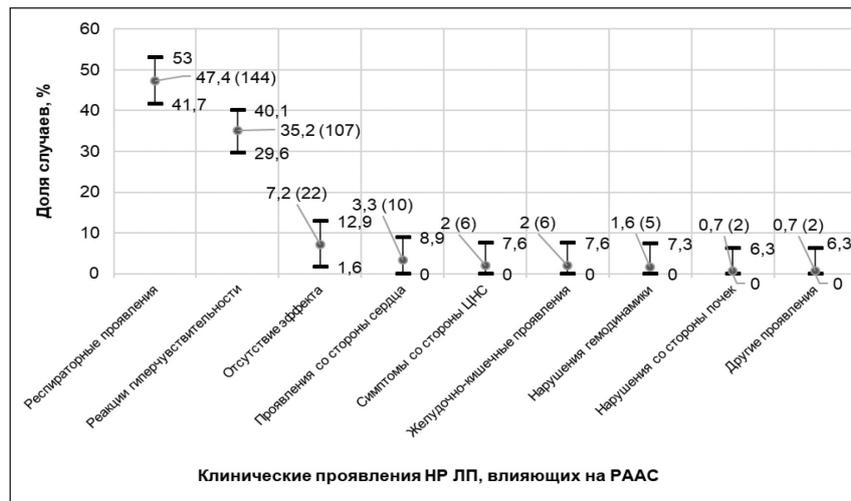
**Примечание:** ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Представлены средние значения и границы 95 % доверительных интервалов, в скобках указано абсолютное количество случаев (n).

**Рисунок 3. Частота нежелательных реакций при применении отдельных представителей β-адреноблокаторов**



**Примечание:** представлены средние значения и границы 95 % доверительных интервалов, в скобках указано абсолютное количество случаев (n).

**Рисунок 4. Частота клинических проявлений нежелательных реакций при применении препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему**



**Примечание:** НР — нежелательные реакции; ЛП — лекарственный препарат; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ЦНС — центральная нервная система. Представлены средние значения долей от общего количества в группе (f) и границы 95% доверительных интервалов, в скобках указано абсолютное количество случаев (n).

при применении БМКК наблюдались значительно реже, чем у препаратов группы  $\beta$ -АБ (30 и 26 случаев НР соответственно;  $\chi^2 = 4,42$ ,  $p = 0,03$ ). Частота НР со стороны ЦНС (головная боль, головокружение) и ЖКТ (тошнота, боли в эпигастрии) при применении препаратов группы БМКК составила  $4,2$ ,  $8,9$ ,  $16,2$  % и  $1,6$ ,  $5,0$ ,  $11,2$  % от всех случаев НР на препараты этой группы. В сравнении с группой  $\beta$ -АБ частота неврологических проявлений НР БМКК была сравнима ( $\chi^2 = 0,72$ ,  $p = 0,39$ ), а поражения ЖКТ отмечались значительно реже ( $\chi^2 = 5,94$ ,  $p = 0,01$ ).

Стоит отметить, что НР, вызванные применением препаратов группы  $\beta$ -АБ, потребовали проведения коррекции в 25 случаях ( $33$ ,  $46$ ,  $60$  % от всех случаев НР на препараты этой группы), а препаратами группы БМКК — в 35 случаях ( $26$ ,  $35$ ,  $45$  %).

Высокая частота развития реакций гиперчувствительности при применении препаратов, применяющихся при АГ, выявила необходимость в изучении аллергологического анамнеза пациентов. Проведение соответствующего анализа позволило определить, что в 418 случаях ( $88$ ,  $99$ ,  $94$  %) развития НР аллергологический анамнез был спокойный. Отягощенный анамнез имел место в 41 случае (лекарственная аллергия — 27 случаев, пищевая аллергия — 5 случаев, бытовая — 4 случая, смешанная — 5 случаев НР).

Следующим этапом работы было изучение возрастных категорий пациентов с клиническими проявлениями НР. Наиболее часто осложнения фармакотерапии наблюдались у пациентов в возрастных группах 46–60 лет (151 случай;  $29$ ,  $33$ ,  $37$  %) и 61–75 лет (182 случая;  $35$ ,  $40$ ,  $44$  %), что объяснимо повышением уровня заболеваемости АГ в эти возрастные периоды [20].

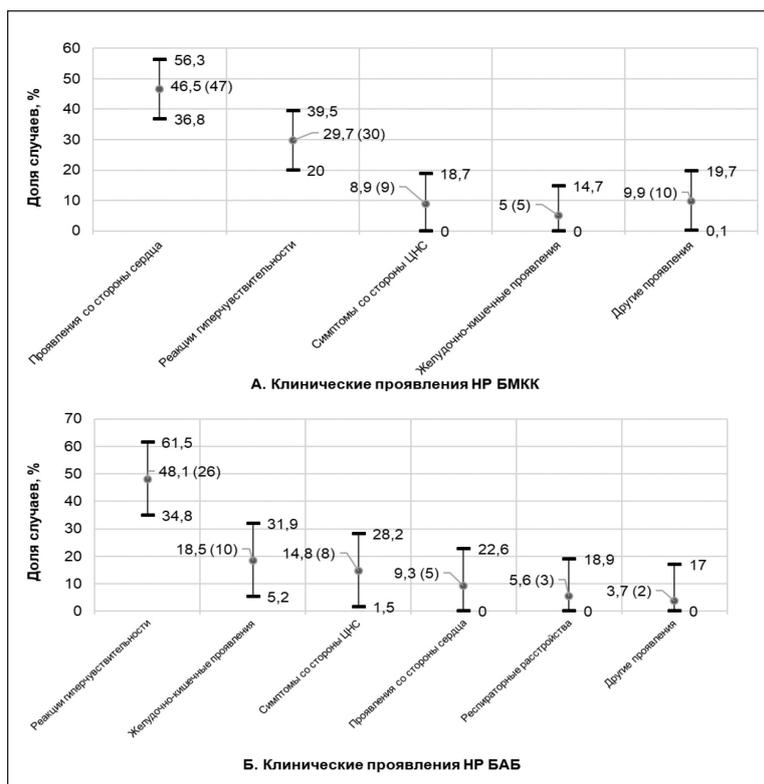
Изучение распределения НР в зависимости от пола пациентов показало, что наиболее часто НР в группе антигипертензивных препаратов возникали у лиц женского пола — 329 случаев ( $67$ ,  $72$ ,  $76$  %), в остальных 130 ( $24$ ,  $28$ ,  $33$  %) случаях НР наблюдались у лиц мужского пола (табл. 1).

Данные сравнительного анализа показали, что распределение между мужчинами и женщинами в изучаемой группе статистически значимо отличается от распределения в других фармакотерапевтических группах ( $\chi^2 = 38,41$ ,  $p < 0,0001$ ). С нашей точки зрения, это объясняется преобладанием женщин в возрастных группах старше 46 лет, а также возможно большей приверженностью пациентов женского пола к лечению [21].

Анализ назначаемых одновременно с антигипертензивными препаратами сопутствующих ЛС является важным для оценки ПСС между приемом препарата и возникающей НР (рис. 6). Стоит отметить, что назначение 5 и более ЛС может рассматриваться как явление полипрагмазии, которое клинически проявляется не только снижением эффективности фармакотерапии, но и значительным повышением риска развития НР ЛС в результате их лекарственного взаимодействия [22]. Частота случаев возникновения НР на фоне полипрагмазии для антигипертензивных препаратов составила 31 случай ( $4,6$ ,  $6,8$ ,  $9,4$  %).

Рассмотрение исходов НР представленных групп ЛС показало, что угроза жизни при их применении возникла в 20 случаях ( $2,9$ ,  $4,4$ ,  $6,6$  %), развитие временной нетрудоспособности наблюдалось в 24 случаях НР ( $3,4$ ,  $5,2$ ,  $7,7$  %), госпитализация амбулаторных больных в результате развития НР ЛС потребовалась

**Рисунок 5. Клинические проявления нежелательных реакций при применении препаратов групп блокаторов медленных кальциевых каналов (А) и β-адреноблокаторов (Б)**



**Примечание:** НР — нежелательные реакции; БМКК — блокаторы медленных кальциевых каналов; β-АБ — β-адреноблокаторы; ЦНС — центральная нервная система. Представлены средние значения долей от общего количества в группе (f) и границы 95% доверительных интервалов, в скобках указано абсолютное количество случаев (n).

Таблица 1

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ СЛУЧАЕВ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА ПАЦИЕНТОВ**

Группа		Всего	Женщины	Мужчины	Неизвестно	Соотношение по полу (м/ж)
ЛП для терапии АГ	n	459	329	130	0	2,1 <sup>2,5</sup> <sub>3,1</sub>
	f	100%	72 <sub>76</sub> %	24 <sub>33</sub> %	0 <sub>0,8</sub> %*	
Другие	n	6498	3811	2468	219	1,46 <sup>1,54</sup> <sub>1,62</sub>
	f	100%	57 <sub>60</sub> %	37 <sub>39</sub> %	2,9 <sub>3,4</sub> <sub>3,8</sub> %	
Всего	n	6957	4140	2598	219	1,5 <sup>1,6</sup> <sub>1,7</sub>
	f	100%	58 <sub>61</sub> %	36 <sub>37</sub> <sub>39</sub> %	2,8 <sub>3,1</sub> <sub>3,6</sub> %	

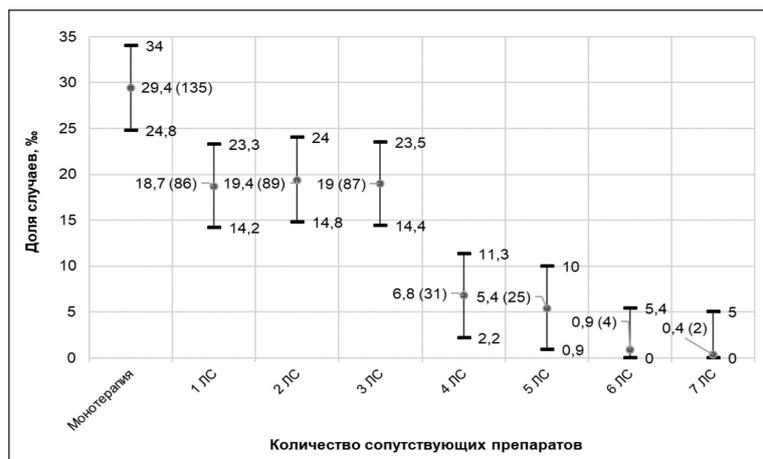
**Примечание:** ЛП — лекарственный препарат; АГ — артериальная гипертензия; \* — представлена верхняя граница 95-процентного доверительного интервала.

в 15 случаях (1,8<sub>3,3</sub><sup>3,3</sup>%), а в 13 случаях (1,5<sub>2,8</sub><sup>4,8</sup>%) пациентам потребовалось продление сроков госпитализации. В остальных 387 случаях (81<sub>84</sub><sup>88</sup>%) НР были несерьезными и не вызвали вышеперечисленных последствий.

Результаты первого этапа анализа карт-извещений о НР ЛС показали, что среди основных групп ЛС, применяющихся при АГ, наиболее часто НР

возникают при применении средств, влияющих на активность РААС. Проявлениями таких НР в большинстве случаев были сухой кашель и першение в горле, что объяснимо механизмом действия данных групп ЛС и совпадает с данными литературы [23, 24]. Стоит отметить, что основной категорией лиц, подверженных развитию НР, были лица женского пола в возрасте от 45 до 75 лет.

**Рисунок 6. Распределение случаев нежелательных реакций, возникающих при применении антигипертензивных препаратов, по количеству сопутствующих лекарственных средств**



**Примечание:** ЛС — лекарственные средства. Представлены средние значения долей от общего количества во всех проанализированных группах ( $\bar{x}$ ) и границы 95-процентных доверительных интервалов, в скобках указано абсолютное количество случаев ( $n$ ).

Следующий этап исследования был направлен на изучение тяжести и предотвратимости НР, а также на определение ПСС между приемом ЛС и НР, возникающих при применении исследуемых групп препаратов.

Результаты анализа тяжести НР, проведенного в соответствии с методом Карча–Лазаньи для препаратов, влияющих на РААС (304 случая, рис. 7), показал следующие результаты: малые (легкой степени тяжести) НР наблюдались в 186 случаях ( $_{56}^{61}$   $_{67}^{67}$  %), средней степени тяжести — в 106 случаях ( $_{30}^{35}$   $_{41}^{41}$  %), тяжелые НР наблюдались значительно реже — в 12 случаях ( $_{2,1}^{3,9}$   $_{6,8}^{6,8}$  %). При проведении анализа тяжести НР ЛС с помощью критериев Хартвига–Зигеля получены сходные результаты ( $_{55}^{61}$   $_{66}^{66}$  %,  $_{30}^{36}$   $_{41}^{41}$  %,  $_{1,8}^{3,6}$   $_{6,4}^{6,4}$  % соответственно). Проведение анализа в соответствии с балльной шкалой LDS позволило получить следующие результаты: НР легкой степени тяжести (от 1 до 4 баллов) наблюдались в 274 случае ( $_{86}^{90}$   $_{93}^{93}$  %), средней степени тяжести (от 5 до 7 баллов) — в 21 случае ( $_{4,3}^{6,9}$   $_{10,4}^{10,4}$  %), а тяжелые НР (8 и более баллов) — в 9 случаях ( $_{1,4}^{3,0}$   $_{5,5}^{5,5}$  %). Стоит отметить отсутствие летальных случаев развития НР при применении лекарственных препаратов, влияющих на РААС.

Результаты анализа тяжести НР в соответствии с методом Карча–Лазаньи для препаратов группы БМКК (101 случай, рис. 8) были следующими: малые НР наблюдались в 60 случаях НР ( $_{49}^{59}$   $_{69}^{69}$  %), средней степени тяжести — в 33 случаях ( $_{24}^{33}$   $_{43}^{43}$  %), тяжелые — в 8 случаях ( $_{3,5}^{7,9}$   $_{15,0}^{15,0}$  %). Анализ тяжести НР, проведенный в соответствии с критериями Хартвига–Зигеля, показал аналогичные результаты: НР легкой степени тяжести были выявлены в 61 случае

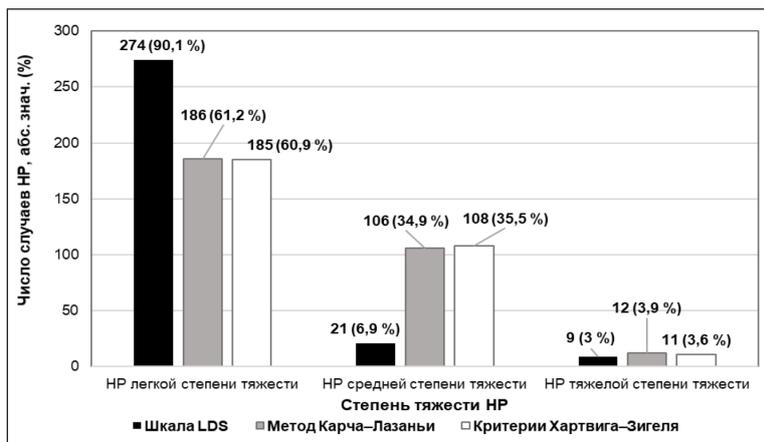
( $_{50}^{60}$   $_{70}^{70}$  %), средней степени тяжести — в 32 случаях ( $_{23}^{32}$   $_{42}^{42}$  %), тяжелой — в 8 случаях ( $_{3,5}^{7,9}$   $_{15,0}^{15,0}$  %). Итоги оценки степени тяжести НР в соответствии с балльной шкалой LDS составили  $_{78}^{86}$   $_{92}^{92}$  %,  $_{6,3}^{11,9}$   $_{19,8}^{19,8}$  % и  $_{0,2}^{1,9}$   $_{7,0}^{7,0}$  % соответственно.

Изучение тяжести НР, возникающих при применении препаратов группы  $\beta$ -адреноблокаторов (54 случая), выявило, что в соответствии с методом Карча–Лазаньи НР легкой степени тяжести наблюдались в 26 случаях ( $_{34}^{48}$   $_{62}^{62}$  %), средней степени тяжести — в 24 случаях ( $_{31}^{44}$   $_{59}^{59}$  %), тяжелые НР — в 4 случаях ( $_{2,1}^{7,4}$   $_{17,9}^{17,9}$  %). Определение степени тяжести НР в соответствии с критериями Хартвига–Зигеля дало аналогичные результаты: НР легкой степени тяжести наблюдалось в 27 случаях ( $_{36}^{50}$   $_{64}^{64}$  %), средней тяжести — в 23 случаях ( $_{29}^{43}$   $_{57}^{57}$  %), тяжелые — в 4 случаях ( $_{2,1}^{7,4}$   $_{17,9}^{17,9}$  %). В соответствии с балльной шкалой LDS НР легкой степени тяжести наблюдались в 47 случаях ( $_{75}^{87}$   $_{95}^{95}$  %), средней степени — в 5 случаях ( $_{3,1}^{9,3}$   $_{20,3}^{20,3}$  %), тяжелые НР — в 2 случаях ( $_{0,5}^{3,7}$   $_{12,7}^{12,7}$  %).

Проведенный анализ согласия методов оценки тяжести показал, что общая согласованность может быть расценена как средняя, так как к Флейсса–Ни–Ландиса равна  $0,5 \pm 0,02$  ( $p < 0,0001$ ). Согласие методов Карча–Лазаньи и Хартвига–Зигеля плохо соотносилось с оценкой по балльной шкале LDS, но при этом их согласованность между собой была очень хорошей (табл. 2).

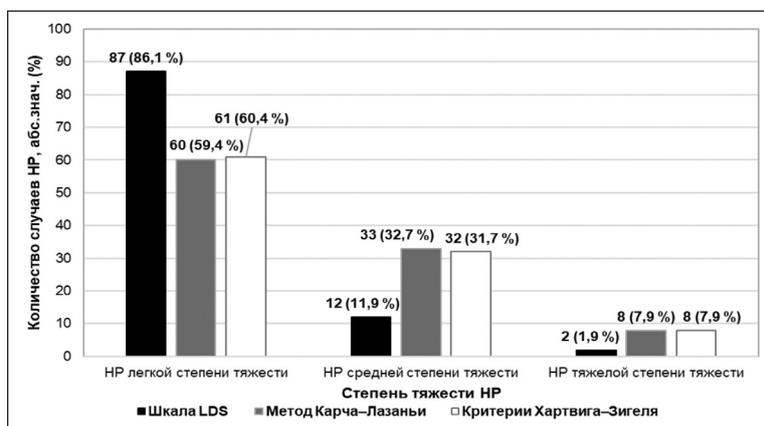
Дополнительным методом анализа карт-извещений о НР при применении  $\beta$ -адреноблокаторов, БМКК, а также средств, влияющих на РААС, стала оценка их предотвратимости с использованием критериев Schumock and Thornton, Hallas и теста

**Рисунок 7. Сравнительная диаграмма степени тяжести нежелательных реакций, возникающих при применении препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему**



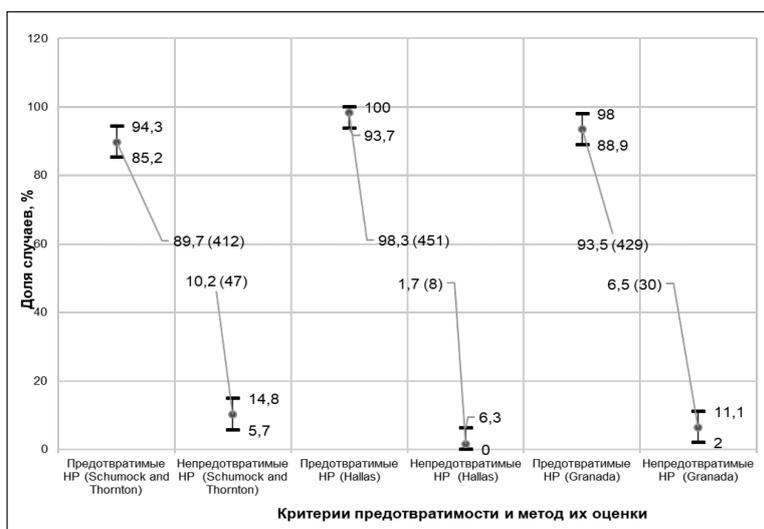
Примечание: НР — нежелательные реакции. Результат оценки критериев согласия методов представлен в тексте.

**Рисунок 8. Сравнительная диаграмма степени тяжести нежелательных реакций, возникающих при применении блокаторов медленных кальциевых каналов**



Примечание: НР — нежелательные реакции. Результат оценки критериев согласия методов представлен в тексте.

**Рисунок 9. Оценка предотвратимости нежелательных реакций, возникающих при применении антигипертензивных препаратов**



Примечание: НР — нежелательные реакции. Представлены средние значения долей от общего количества во всех проанализированных группах (f) и границы 95-процентных доверительных интервалов, в скобках указано абсолютное количество случаев (n). Результат оценки критериев согласия представлен в тексте.

Таблица 2

## РЕЗУЛЬТАТ АНАЛИЗА СОГЛАСИЯ ИСПОЛЬЗОВАННЫХ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ

Показатель	Баллы LDS	Критерии Хартвига–Зигеля	Метод Карча–Лазаньи
Баллы LDS	–	$_{0,18} 0,24_{0,3}$	$_{0,19} 0,25_{0,31}$
Критерии Хартвига–Зигеля	$P < 0,0001$	–	$_{0,9} 0,98_{1,1}$
Метод Карча–Лазаньи	$P < 0,0001$	$P < 0,0001$	–

**Примечание:** представлены значения невзвешенной к Коуэна.

Таблица 3

## РЕЗУЛЬТАТ АНАЛИЗА СОГЛАСИЯ ИСПОЛЬЗОВАННЫХ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ ПРЕДОТВРАТИМОСТИ

Показатель	Критерии Schumock and Thornton	Критерии Hallas	Тест Granada
Критерии Schumock and Thornton	–	$_{0,2} 0,26_{0,33}$	$_{0,58} 0,67_{0,75}$
Критерии Hallas	$P < 0,0001$	–	$_{0,25} 0,33_{0,4}$
Тест Granada	$P < 0,0001$	$P < 0,0001$	–

**Примечание:** представлены значения невзвешенной к Коуэна.

Granada. Результаты изучения предотвратимости НР для всех перечисленных групп препаратов показали, что в большинстве случаев НР были непредотвратимыми, то есть не могли быть предотвращены какими-либо рациональными методами (рис. 9).

Результаты анализа согласия отдельных методов (к Коуэна) представлены в таблице 3. Согласие всех трех методов между собой было выражено средне (к Коуэна–Флейсса–Кьюзака =  $0,45 \pm 0,02$ ,  $p < 0,0001$ ). Наиболее высокий показатель согласия, который можно расценить как хороший, наблюдался между методами Hallas и Granada.

В соответствии с планом исследования, следующий этап работы был посвящен изучению ПСС между приемом препарата и возникшей НР с использованием алгоритма Наранжо (рис. 10) и Карча–Лазаньи.

Определение ПСС в соответствии с алгоритмом Карча–Лазаньи дало следующие результаты: для препаратов, влияющих на РААС, частота случаев определенной ПСС составила 18 случаев ( $_{3,5} 5,9_{9,2}$  % от всех случаев НР на препараты, влияющие на РААС), вероятной ПСС — 43 случая ( $_{10,4} 14,1_{18,6}$  %), возможной — 124 случая ( $_{35} 41_{47}$  %), условной ПСС — 110 случаев ( $_{30,8} 36,2_{41,9}$  %), маловероятной ПСС — 9 случаев ( $_{1,4} 3,0_{5,5}$  %). Распределение категорий степени достоверности ПСС для случаев НР, вызванных препаратами группы БМКК и  $\beta$ -АБ, представлено на рисунке 11.

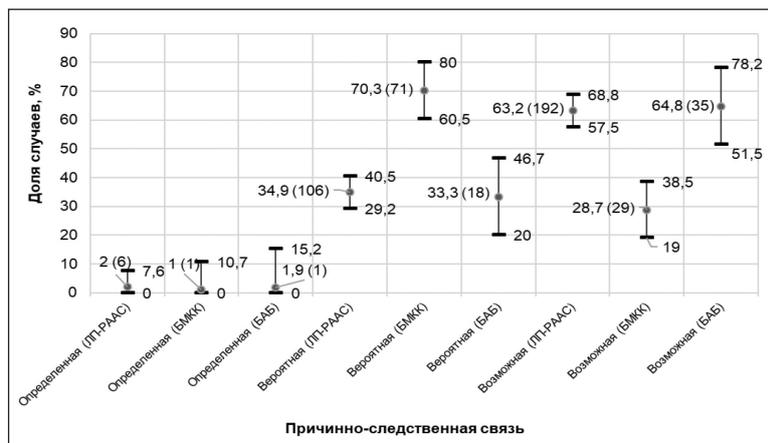
Необходимо отметить, что оба выбранные нами метода определения степени достоверности плохо согласуются друг с другом (к Коуэна =  $_{0,11} 0,15_{0,19}$ ;  $p < 0,0001$ ).

### Обсуждение

Анализ тяжести и предотвратимости НР, возникающих при применении антигипертензивных препаратов, показал, что в большинстве случаев имели место непредотвратимые НР легкой степени тяжести. Изучение ПСС между приемом препаратов групп  $\beta$ -АБ, БМКК, средств, влияющих на РААС, и возникающими при их применении НР, показало, что наиболее часто ПСС была возможной, что могло быть связано с одновременным назначением с подготавливаемым препаратом 2 и более лекарственных препаратов.

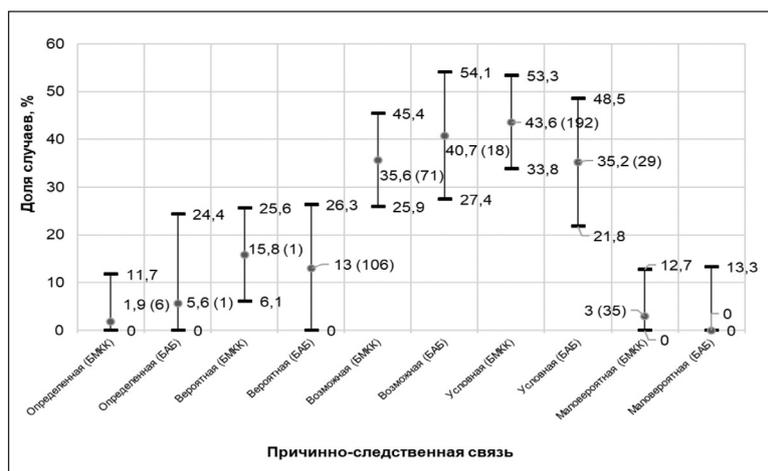
Полученные нами данные схожи с данными других исследователей, изучающих проблемы безопасности антигипертензивных препаратов. Так, в статье М. В. Леоновой и соавторов (2010) был проведен анализ НР препаратов группы ИАПФ, среди которых преобладали расстройства дыхательной системы (71,6% пациентов), ЦНС (51,2%) и проявления со стороны кожных покровов (21%). Выбор данной группы препаратов для анализа был обусловлен наибольшими показателями частоты развития НР при их применении (43%) [25]. Высокую частоту развития НР со стороны препаратов, влияющих на РААС, подтверждают также ретроспективные исследова-

**Рисунок 10. Причинно-следственная связь препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, блокаторов медленных кальциевых каналов и β-адреноблокаторов (алгоритм Наранжо)**



**Примечание:** ЛП — лекарственный препарат; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; БМКК — блокаторы медленных кальциевых каналов; БАБ — β-адреноблокаторы. Представлены средние значения долей от общего количества в группе (f) и границы 95-процентных доверительных интервалов, в скобках указано абсолютное количество случаев (n).

**Рисунок 11. Причинно-следственная связь препаратов группы блокаторов медленных кальциевых каналов и β-адреноблокаторов (алгоритм Карча–Лазаньи)**



**Примечание:** БМКК — блокаторы медленных кальциевых каналов; БАБ — β-адреноблокаторы. Представлены средние значения долей от общего количества в группе (f) и границы 95% доверительных интервалов, в скобках указано абсолютное количество случаев (n).

дования, проведенные Т. М. Alhawassi и коллегами (2018) у 503 пожилых пациентов (в возрасте старше 65 лет), принимающих антигипертензивную терапию [26]. Исследования, проведенные А. О. Olowofel с соавторами (2017) в клиниках Нигерии у пациентов с АГ, выявили высокую частоту развития НР при применении диуретиков (27,9%) и незначительно сниженные показатели количества НР при применении групп БМКК и ИАПФ (по 26,8%). Клинические проявления НР в данном исследовании были сопоставимы с полученными нами результатами: у пациентов, принимающих препараты группы БМКК, преобладали нарушения со стороны ЦНС, а в группе ИАПФ — со стороны дыхательной системы в виде сухого кашля [27].

Среди недостатков данной работы следует отметить использование метода спонтанных сообщений, который в условиях отсутствия данных о региональных поставках ЛС и величине экспозиции лекарственными препаратами вследствие их широкого амбулаторного потребления остается единственным применимым методом сбора информации о НР. Существенным недостатком метода является недостаточная активность врачей в информировании органов фармаконадзора, невозможность установления частоты возникновения НР и, соответственно, их сравнения, низкая эффективность выявления отсроченных последствий [28].

## Заключение

Изучение НР антигипертензивных препаратов у пациентов, проживающих на территории Республики Крым, за 2011–2018 годы позволило определить, что наиболее часто развитие НР, о которой врачи информировали регулятора, было ассоциировано с применением пациентами препаратов группы ИАПФ. «Лидерами» по частоте развития НР в этой группе были препараты эналаприл и лизиноприл. Среди основных проявлений НР ИАПФ стоит выделить нарушения со стороны дыхательной системы в виде сухого кашля, а также аллергические реакции различной степени тяжести. Стоит отметить также высокую частоту развития НР при применении БМКК, основными проявлениями которых были нарушения со стороны ССС в виде периферических отеков и изменения частоты сердечных сокращений.

Проведение анализа тяжести НР с использованием различных методов (метод Карча–Лазаньи, балльная шкала LDS, критерии Хартвига–Зигеля) позволило определить, что большинство зарегистрированных случаев НР на антигипертензивные препараты являлись реакциями легкой степени тяжести. Стоит отметить, что общая согласованность отдельных методов анализа между собой была очень хорошей.

Изучение предотвратимости возникающих случаев развития НР, проведенное с использованием критериев Schumock and Thornton, Hallas и теста Granada, позволило выявить, что большинство из них не могли быть предотвращены.

## Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

## Список литературы / References

1. Cardiovascular diseases. World Health Organization. [cited 2019 November 5]. [Electronic resource]. URL: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
2. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Всероссийское научное общество кардиологов. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации. 4-й пересмотр. М., 2010. [Электронный ресурс]. URL: [www.scardio.ru/content/Guidelines/recommendation-ag-2010.pdf](http://www.scardio.ru/content/Guidelines/recommendation-ag-2010.pdf) [Russian Medical Society for Arterial Hypertension. All-russian scientific society of Cardiology. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian recommendations. 4<sup>th</sup> Version. Moscow, 2010. Cited 2019 March 2. In Russian]. Available from: [www.scardio.ru/content/Guidelines/recommendation-ag-2010.pdf](http://www.scardio.ru/content/Guidelines/recommendation-ag-2010.pdf)
3. Аксенов В. А., Власов В. В. Нужно ли лечить артериальную гипертензию 1-й степени? Терапия. 2016;1(5):58–66. [Aksenov VA, Vlasov VV. Should we treat grade I hypertension? Therapy. 2016;1(5):58–66. In Russian].
4. Андреева Г. Ф., Деев А. Д., Горбунов В. М. Воздействие лизиноприла и эналаприла на качество жизни и суточный профиль артериального давления больных стабильной артериальной гипертензией. Рациональная фармакотерапия в кардиоло-

гии. 2006;2:32–36. [Andreeva GF, Deev AD, Gorbunov VM. Effect of Lisinopril and Enalapril on quality of life and blood pressure daily profile in patients with stable arterial hypertension. Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2006;2:32–36. In Russian].

5. Waeber B, Burnier M, Brunner HR. How to improve adherence with prescribed treatment in hypertensive patients? J Cardiovasc Pharmacol. 2000;36(3):23–26.

6. Марцевич С. Ю. Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Рекомендации ВНОК. М., 2011. 76 с. [Marceevich SYu. The effectiveness and safety of drug therapy in the primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. Recommendations of VNOK. M., 2011. 76 p. In Russian].

7. Rawlins M. Spontaneous reporting of adverse drug reactions. I: the data. Br J Clin Pharmacol. 1988;1(26):1–5. doi:10.1111/j.1365-2125.1988.tb03356.x

8. Астахова А. В., Лепяхин В. К. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. Под ред. А. В. Астаховой, В. К. Лепяхина. 2-е изд. М.: ЭКСМО, 2008. 256 с. [Astahova AV, Lepahin VK. Drugs. Adverse reactions and safety monitoring. Edited by AV Astahova, VK Lepahin. 2<sup>nd</sup> edition. M.: ESMO, 2008. 256 p. In Russian].

9. Structure and principles. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [cited 2019 November 25]. [Electronic resource]. URL: [https://www.whocc.no/atc/structure\\_and\\_principles/](https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/)

10. Talbot J, Aronson JK. Stephens' detection and evaluation of adverse drug reactions: principles and practice. 6<sup>th</sup> ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2011. 750 p.

11. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. J Am Med Assoc. 1997;277(4):301–306. doi:10.1001/jama.1997.03540280039031

12. Hartwig SC, Denger SD, Schneider PJ. Severity-indexed, incident report-based medication error-reporting program. Am J Hosp Pharm. 1991;48(12):2611–2616.

13. Петров А. В., Матвеев А. В., Крашенинников А. Е., Егорова Е. А., Коняева Е. И. Анализ тяжести нежелательных реакций на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов по сообщениям, полученным в 2011–2016 годах в Республике Крым. Эффективная фармакотерапия. Ревматология, травматология и ортопедия. 2018;1:6–9. [Petrov AV, Matveyev AV, Krashennnikov AYе, Yegorova YeA, Konyayeva EI. Analysis of adverse reactions severity in patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs according to the messages received in 2011–2016 in the Republic of Crimea. Effectivnaya Farmakoterapiya. Rheumatologiya, Traumatologiya i Orthopedia = Effective Pharmacotherapy. Rheumatology, Traumatology and Orthopedia. 2018;1:6–9. In Russian].

14. Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reaction. Hosp Pharm. 1992;27(6):538.

15. Hallas J, Haghfelt T, Gram LF, Grodum E, Damsbo N. Drug related admissions to a cardiology department: frequency and avoidability. J Intern Med. 1990;228(4):379–384.

16. Журавлева М. В., Романов Б. К., Городецкая Г. И., Муслимова О. В., Крысанова В. С., Демченкова Е. Ю. Актуальные вопросы безопасности лекарственных средств, возможности совершенствования системы фармаконадзора. Безопасность и риск фармакотерапии. 2019;7(3):109–119. doi:10.30895/2312-7821-2019-7-3-109-119 [Zhuravleva MV, Romanov BK, Gorodetskaya GI, Muslimova OV, Krysanova VS, Demchenkova Eu. Topical issues of drug safety, possibilities of improving of pharmacovigilance. Safety Risk Pharmacother. 2019;7(3):109–119. doi:10.30895/2312-7821-2019-7-3-109-119. In Russian].

17. Стандартная операционная процедура мониторинга эффективности и безопасности лекарственных препаратов в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы для врачей общей практики и среднего медицинского персонала. Методические рекомендации. Под ред. М. В. Журавлевой. М., 2019. 42 с. [The standard operating procedure for monitoring the effectiveness and safety of drugs in medical organizations of the state healthcare system of the city of Moscow for general practitioners and paramedical personnel. Guidelines. Ed. by MV Zhuravleva. M., 2019. 42 p. In Russian].

18. Stephens' detection and evaluation of adverse drug reactions: principles and practice. 2011. John Wiley & Sons, Ltd. 732 p.

19. Fitzpatrick S, Scott A. Quick simultaneous confidence interval for multinomial proportions. *J Am Statist Associat.* 1987;82(399):875–878.

20. Карабаева А. И., Каусова Г. К., Турланов К. М., Абильдаева Г. А. Этиология, патогенез, клиническая картина артериальной гипертензии в пожилом возрасте. *Вестник КазНМУ.* 2013;4(1):71–74. [Karabayeva AI, Kausova GK, Turlanov KM, Abildayeva GA. Peculiarity of aetiology, pathogenesis and clinical course of arterial hypertension of old patients. *Vestnik KazNMU = Bulletin of KazNMU.* 2013;4(1):71–74. In Russian].

21. Leonelo E, Bautista, predictors of persistence with anti-hypertensive therapy: results from the NHANES. *Am J Hypertens.* 2008;21(2):183–188. doi:10.1038/ajh.2007.33

22. Сычев Д. А. Полипрагмазия в клинической практике: проблемы и решения. Учебное пособие. 2-е изд., испр. и доп. СПб.: ЦОП «Профессия», 2018. 272 с. [Sychev DA. Polypharmacy in clinical practice: problems and solutions. Tutorial. 2<sup>nd</sup> ed., corr. and suppl. SPb.: CzOP “Professija”, 2018. 272 p. In Russian].

23. Фролова Е. Ф. Артериальная гипертензия. Российский семейный врач. 2016;20(2):6–18. [Frolova EF. Hypertension. *Russian Family Doctor.* 2016;20(2):6–18. In Russian].

24. Матвеев А. В., Крашенинников А. Е., Киселева Н. М., Егорова Е. А., Дормидор А. Г. Анализ спонтанных сообщений о нежелательных реакциях у лиц, страдающих ИБС, в Республике Крым. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018;7(4):26–32. doi:10.17802/2306-1278-2018-7-4-26-32 [Matveev AV, Krashenninikov AE, Kiseleva NM, Egorova EA, Dormidor AG. Analysis of spontaneous reports of adverse reactions in patients with coronary artery disease in the Republic of Crimea. *Complex Issues Cardiovasc Diseases.* 2018;7(4):26–32. doi:10.17802/2306-1278-2018-7-4-26-32. In Russian].

25. Леонова М. В., Белоусов Д. Ю., Галицкий А. А., Амагзаева В. Ю., Бурделова Н. Н. Характеристика нежелательных лекарственных реакций ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента у пациентов с артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия.* 2010;16(4):412–417. doi:10.18705/1607-419X-2010-16-4-412-417 [Leonova MV, Belousov DY, Galitskiy AA, Amagzaeva VYu, Burdelova NN. Side effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertensive patients. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2010;16(4):412–417. doi:10.18705/1607-419X-2010-16-4-412-417. In Russian].

26. Alhawassi TM, Krass I, Pont LG. Antihypertensive-related adverse drug reactions among older hospitalized adults. *Int J Clin Pharm.* 2018;40(2):428–435. doi:10.1007/s11096-017-0583-7

27. Olowofela AO, Isah AO. A profile of adverse effects of antihypertensive medicines in a tertiary care clinic in Nigeria. *Ann Afr Med.* 2017;16(3):114–119. doi:10.4103/aam.aam\_6\_17

28. Умерова А. Р., Дементьева В. В. Мониторинг неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства. Астраханский медицинский журнал. 2009;4(2):52–56. [Umerova AR,

Dement'eva VV. Monitoring of harmful adverse reactions of medicinal products. *Astrakhanskiy Med J.* 2009;4(2):52–56. In Russian].

#### Информация об авторах

Матвеев Александр Васильевич — кандидат медицинских наук, исполнительный директор АНО «Национальный научный центр Фармаконадзора», доцент кафедры базисной и клинической фармакологии Медицинской академии им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», ORCID: 0000–0002–6636–3950;

Крашенинников Анатолий Евгеньевич — кандидат фармацевтических наук, генеральный директор АНО «Национальный научный центр Фармаконадзора», ORCID: 0000–0002–7791–6071;

Ушаков Алексей Витальевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», ORCID: 0000–0002–7020–4442;

Егорова Елена Александровна — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», ORCID: 0000–0003–4012–2523.

Дормидор Артур Геннадьевич — директор Центра патологии органов кровообращения, ORCID: 0000–0002–3763–2680.

#### Author information

Alexander V. Matveev, MD, PhD, Associate Professor, Department of Basic and Clinical Pharmacology, Medical Academy named after S. I. Georgievskiy, Vernadsky Crimean Federal University, ORCID: 0000–0002–6636–3950;

Anatoly E. Krashenninikov, PhD in Pharmaceutical Sciences, CEO, Autonomous Non-commercial Organization “National Pharmacovigilance Research Center”, ORCID: 0000–0002–7791–6071;

Alexey V. Ushakov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Medicine № 1, Medical Academy named after S. I. Georgievskiy, Vernadsky Crimean Federal University, ORCID: 0000–0002–7020–4442;

Elena A. Egorova, PhD in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of Basic and Clinical Pharmacology, Medical Academy named after S. I. Georgievskiy, Vernadsky Crimean Federal University, ORCID: 0000–0003–4012–2523;

Artur G. Dormidor, Director, Center for Blood Circulation Pathology, ORCID: 0000–0002–3763–2680.