

## РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОЙ ЧАСТИ ГОСПИТАЛЬНОГО РЕГИСТРА ПЕРЕДОЗИРОВОК КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ (ГРОЗА): ФОКУС НА МЕДИКАМЕНТОЗНО ОБУСЛОВЛЕННУЮ БРАДИКАРДИЮ

© С.С. Якушин, Н.Н. Никулина, Е.В. Филиппов, С.В. Селезнев,  
Е.В. Лыгина, М.Б. Чернышева

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

**Цель.** Анализ актуальности медикаментозно обусловленной брадикардии (МОБ) как медико-социальной проблемы, ее основных закономерностей и определение необходимости дальнейшего изучения данного вопроса.

**Материалы и методы.** Регистровое исследование выполнено 01.01.2017-30.06.2018 (18 месяцев) на клинической базе Государственного бюджетного учреждения Рязанской области Областной клинический кардиологический диспансер. Критерии включения: 1) синдром брадикардии/брадиаритмии на фоне приема хотя бы одного лекарственного (ЛП) с брадикардическим действием (БКД), 2) подписание Информированного согласия. Никаких дополнительных вмешательств в диагностику или лечение пациентов в рамках регистра не проводилось.

**Результаты.** За 18 месяцев был госпитализирован 191 пациент (возраст 77,0 [69,0;82,0] лет, 26,7% мужчин) с верифицированным диагнозом МОБ, что составило 52,6% от всех случаев госпитализаций по поводу передозировки ЛП. За анализируемый период зарегистрирован рост числа госпитализаций по причине передозировки кардиологических ЛП в целом (в 1,7 раза,  $p<0,001$ ) и ЛП с БКД в частности (в 1,8 раза,  $p<0,001$ ). Основные клинические проявления МОБ: снижение частоты сердечных сокращений ( $<50$  ударов/мин – 80,0%,  $<40$  ударов/мин – 51,1%), синоатриальная (30,4%) и атриовентрикулярная (1-ой степени – 8,2%, 2-ой степени – 10,4%, 3-ей степени – 14,1%) блокады, синкопе (32,6%), сердечные паузы  $>3$  с (7,4%). 94,8% пациентов были госпитализированы по скорой медицинской помощи, 40,7% – в отделение анестезиологии-реанимации; в 17,8% случаев требовалась имплантация электрокардиостимулятора; госпитальная летальность составила 5,2%. Более половины (54,5%) госпитализированных принимали  $\geq 2$  ЛП с БКД, 15,7% –  $\geq 3$ -х и 3,14% –  $\geq 4$ -х (как в монотерапии, так и в составе комбинации), в т.ч. бета-блокаторы – 68,4%, антиаритмические препараты – 38,9%, дигоксин – 25,8%, недигидропиридиновые антагонисты кальция – 10,5%, агонист  $H_1$ -имидазолиновых рецепторов – 9,5%, другие ЛП с БКД – 7,4%. Для анализа причины МОБ были использованы клинические данные 135 пациентов (возраст 77,0 [69,0;82,0] лет, 20,7% мужчин), которые могли точно назвать принятую дозу ЛП с БКД. Среди них в 14,1% случаев зарегистрировано абсолютное превышение рекомендуемой дозы, в 85,9% – суммирование/потенцирование эффекта нескольких ЛП с БКД, каждый из которых был принят в терапевтической дозе.

**Вывод.** Исследование подтвердило высокую медико-социальную значимость проблемы МОБ, что требует привлечения внимания к ней практических врачей, фармакологов и клинических фармакологов, организаторов здравоохранения, а также продолжение ее изучения.

**Ключевые слова:** регистр; ГРОЗА; передозировка; нежелательная лекарственная реакция; пульсурежающее действие; брадикардическое действие; брадикардия.



## RESULTS OF THE PILOT PART OF THE CARDIAC DRUG OVERDOSES HOSPITAL REGISTRY (STORM): FOCUS ON DRUG-INDUCED BRADYCARDIA

S.S. Yakushin, N.N. Nikulina, E.V. Filippov, S.V. Seleznev, E.V. Lygina, M.B. Chernysheva

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

**Aim.** Analysis of the relevance of drug-induced bradycardia (DIB) as a medical and social problem, its main regularities and determination of the need for further study of this issue.

**Materials and Methods.** The register study was performed on 01 Jan 2017-30 Jun 2018 (18 months) at the clinical base of the Ryazan Regional Clinical Cardiology Dispensary. Inclusion criteria were: 1) bradycardia/bradyarrhythmia syndrome with intake of at least one drug with a bradycardic effect (BCE), 2) signing Informed consent to the processing of personal and clinical data. No additional interventions were performed in the diagnosis or treatment of patients within the registry.

**Results.** During 18 months, 191 patients (age 77.0 [69.0;82.0] years, 26.7% of men) were hospitalized with a verified diagnosis of DIB, which accounted for 52.6% of all cases of hospitalization for drug overdose. During the analyzed period, there was an increase in both the total number of drug overdoses (1.7 times,  $p<0.001$ ) and overdoses of drugs with BCE (1.8 times,  $p<0.001$ ). Main clinical manifestations of DIB: reduced heart rate ( $<50$  beats/min – 80.0%,  $<40$  beats/min – 51.1%), sinoatrial (30.4%) and atrioventricular blocks (1<sup>st</sup> degree – 8.2%, 2<sup>nd</sup> degree – 10.4%, 3<sup>rd</sup> degree – 14.1%), syncope (32.6%) and cardiac pauses  $>3$  s (7.4%). Almost all (94.8%) the patients were hospitalized by ambulance, 40.7% – to the intensive care unit; 17.8% required pacemaker implantation; hospital mortality was 5.2%. More than half (54.5%) of hospitalized patients took  $\geq 2$  drugs with BCE, 15.7% –  $\geq 3$  and 3.14% –  $\geq 4$  (both in monotherapy and as a part of a combination): beta-blockers – 68.4%, antiarrhythmic preparations – 38.9%, digoxin – 25.8%, non-dihydropyridine calcium antagonists – 10.5%, I1-imidazoline receptor agonist – 9.5%, and other drugs with BCE – 7.4%. To analyze the cause of DIB, we used clinical data of 135 patients (age 77.0 [69.0;82.0] years, 20.7% of men), who could indicate the exact dose of a taken drug with BCE. Among them, the absolute exceedance of the recommended dose of drugs with BCE was found in 14.1% of cases, while in 85.9% of cases summation/potentiation effect of several drugs with BCE was observed, with intake of each in a therapeutic dose.

**Conclusion.** The study confirmed high medical and social significance of the problem of DIB, which requires attention of practitioners, pharmacologists and clinical pharmacologists, health care providers, and also continuation of its study.

**Keywords:** register; STORM; overdose; adverse drug reaction; pulse-reducing effect; bradycardic effect; bradycardia.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в настоящее время являются ведущей причиной смертности населения, как в мире в целом (17,3 млн смертей ежегодно, или 31,5% от всех смертей населения планеты) [1], так и в Российской Федерации (РФ) в частности (по данным 2014 г., половина всех смертей произошла по причине ССЗ, причем более 80% из них были свя-

заны с ишемической болезнью сердца и мозговыми инсультами) [2].

Несмотря на существенное снижение смертности в ряде европейских стран [3] эксперты прогнозируют дальнейший рост социально-экономического бремени ССЗ вследствие продолжающейся урбанизации, увеличения продолжительности жизни и старения населения [4].

В связи с вышеизложенным, кардио-васкулярная профилактика, первичная и вторичная, является одним из ведущих направлений современного здравоохранения [4]. Несмотря на высокую эффективность немедикаментозной коррекции факторов риска [5-7], тем не менее ведущая роль медикаментозной терапии / профилактики неоспорима [8-12]. Более того, для ССЗ характерна *комбинированная* медикаментозная терапия [4,6,8-12], а с учетом того, что сами они протекают чаще всего в виде *коморбидности*, в т.ч. множественной [13,14], *многокомпонентная* медикаментозная терапия ССЗ в настоящее время стала рутинной клинической практикой.

Безусловно, даже при условии полной обоснованности всех назначаемых препаратов, что наблюдается далеко не всегда, риск лекарственных взаимодействий и нежелательных лекарственных реакций увеличивается по мере расширения состава медикаментозной терапии/профилактики [15]. Так, в своей практической деятельности мы столкнулись с существенным ростом в последние годы госпитализаций в областной кардиологический стационар по поводу медикаментозно обусловленной брадикардии (МОБ).

Поэтому, *целью* данного пилотного исследования стал анализ актуальности медикаментозно обусловленной брадикардии как медико-социальной проблемы, ее основных закономерностей и определение необходимости дальнейшего изучения данного вопроса.

### Материалы и методы

Работа выполнена в период 01.01.2017-30.06.2018 (18 месяцев) 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 передОзировак кардиологических лекарственных препаратов (ГРОЗА). Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом при ГБУ РО ОККД (Протокол №12А от 21.12.2016).

Критерии включения:

1) развитие синдрома брадикардии / брадиаритмии на фоне приема хотя бы одного лекарственного препарата (ЛП) с брадикардическим действием (БКД), независимо от того, был этот ЛП назначен лечащим врачом или пациент принял(-имал) его по собственной инициативе. При этом, БКД могло быть как прямым фармакологическим действием ЛП (по поводу которого препарат был назначен), так и побочным;

2) подписание пациентом или (в случае летального исхода) родственниками пациента Информированного согласия на обработку персональных и клинических данных;

3) возраст  $\geq 18$  лет.

Критерии исключения: острый коронарный синдром и т.п. как причина брадиаритмий.

Никаких дополнительных вмешательств в диагностику или лечение пациентов в рамках регистра не выполнялось.

Результаты подвергались статистической обработке пакетом 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 [Q25; Q75]. 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 и их обсуждение

За 18 месяцев в ГБУ РО ОККД был госпитализирован 191 пациент (возраст 77,0 [69,0;82,0] лет, 26,7% мужчин) с верифици-

рованным диагнозом МОБ, что составило 52,6% от всех случаев госпитализаций в этот стационар по поводу передозировки кардиологических ЛП (рис. 1). Обращает на себя внимание тот факт, что за достаточно небольшой период – 18 месяцев – отмечается рост как общего числа случаев передозировки ЛП, потребовавших госпитализа-

ции (в 1,7 раза,  $p<0,001$ ), так и случаев передозировки ЛП с БКД (в 1,8 раза,  $p<0,001$ , рис. 2). В последующий анализ были включены только случаи ( $n=135$ , возраст 77,0 [69,0;82,0] лет, 20,7% мужчин), когда была известна принятая доза ЛП с БКД, что было необходимо для изучения закономерностей МОБ.

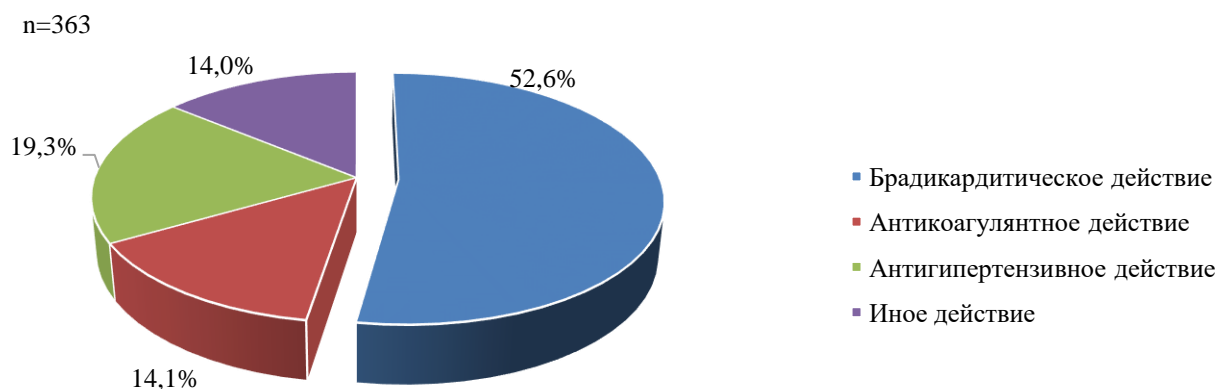


Рис. 1. Структура клинических проявлений передозировки ЛП как причины госпитализации в ГБУ РО ОККД за 18 месяцев 2017-2018 гг.

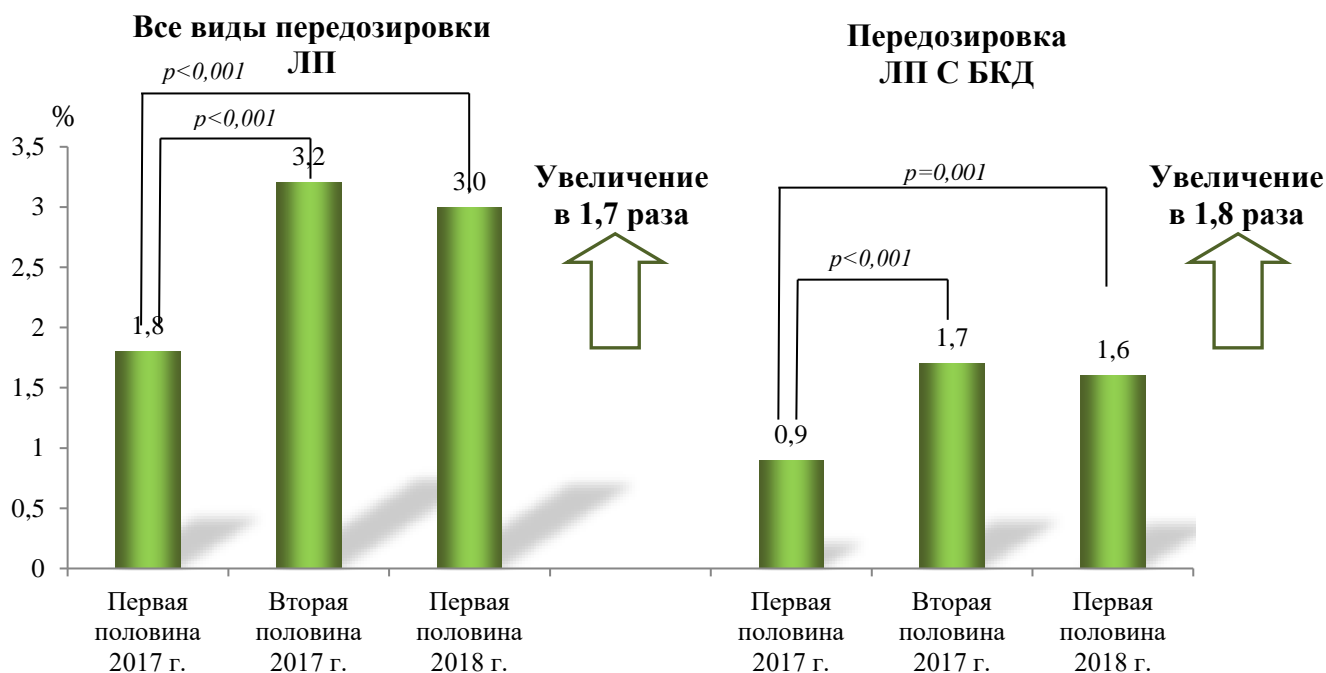


Рис. 2. Увеличение доли передозировки ЛП в структуре причин госпитализаций в ГБУ РО ОККД за 18 месяцев 2017-2018 гг.

Как представлено в таблице 1, анализируемая когорта пациентов была весьма тяжелой: 94,8% пациентов были госпитализированы по скорой медицинской помощи (СМП), 40,7% – в отделение анестезиологии-реанимации (АРО); в 17,8% пациентов требовалась имплантация временного (при выраженной тяжести симптомов) или постоянного (если МОБ имела место на фоне развития синдрома слабости синусового

узла) электрокардиостимулятора (ЭКС); в 5,2% случаев развивался летальный исход.

Из клинических проявлений МОБ ведущее место занимают: синусовая брадикардия, синоатриальная (СА) и атрио-вентрикулярная (АВ) блокады, синкопальные состояния/приступы Морганьи-Эдемса-Стокса (МЭС), синдром Фредерика и сердечные паузы (табл. 1).

Таблица 1

**Клинико-демографическая характеристика групп пациентов с абсолютной и относительной передозировкой ЛП с БКД**

Параметры	Абсолютная передозировка	Относительная передозировка	Всего	p
n (% от всех случаев передозировки пульсурежающими ЛП)	19 (14,1)	116 (85,9)	135* (100)	-
Мужчин, % от n	15,8	21,6	20,74	0,566
Возраст, Ме [Q1; Q3], лет	79,0 [74,0; 84,0]	77,0 [68,5; 82,0]	77,0 [69,0;82,0]	0,133
<b>СКФ на момент госпитализации</b>				
<60 мл/мин*1,73 м <sup>2</sup> , % от n	77,9	83,9	83,2	0,052
<45 мл/мин*1,73 м <sup>2</sup> , % от n	62,1	55,3	56,5	0,925
<30 мл/мин*1,73 м <sup>2</sup> , % от n	25,3	34,8	33,6	0,468
<15 мл/мин*1,73 м <sup>2</sup> , % от n	15,8	11,6	12,2	0,607
<b>Клинические проявления</b>				
Брадикардия <50 ударов/мин, % от n	84,2	79,3	80,0	0,621
Брадикардия <40 ударов/мин, % от n	<b>84,2</b>	<b>45,7</b>	<b>51,1</b>	<b>0,002</b>
СА-блокада, % от n	31,6	30,1	30,4	0,896
Синдром Фредерика, % от n	10,5	11,3	11,1	0,921
Паузы >3 с, % от n	10,5	6,9	7,4	0,576
Синкопе, приступы МЭС, % от n	47,4	30,2	32,6	0,139
АВ-блокада 1-ой степени, % от n	10,5	7,8	8,2	0,683
АВ-блокада 2-ой степени, % от n	5,3	11,2	10,4	0,431
АВ-блокада 3-ей степени, % от n	15,8	13,8	14,1	0,817
<b>Медицинская помощь и исходы</b>				
Госпитализация по СМП, % от n	94,7	94,8	94,8	0,993
Ведение в условиях АРО, % от n	<b>68,4</b>	<b>36,2</b>	<b>40,7</b>	<b>0,008</b>
Временная ЭКС, % от n	15,8	11,2	11,9	0,567
Имплантация постоянного ЭКС, % от n	0	6,9	5,9	0,238
Летальный исход, % от n	0	6,0	5,2	0,272

**Примечания:** \* – расчет проводился только для случаев (n=135), когда была верифицирована принятая доза ЛП, СКФ – скорость клубочковой фильтрации



При анализе полученных результатов мы столкнулись с интересным феноменом, который не описывается в классических учебниках по клинической фармакологии. Так, согласно традиционным представлениям, нежелательные лекарственные реакции (англ. – *adverse drug reaction*) – это вредные, опасные для организма реакции, развившиеся непреднамеренно при приеме лекарственного средства *в дозах, используемых у человека с целью профилактики, диагностики и (или) лечения заболеваний, а также коррекции и модификации физиологических функций*. Тогда как токсические эффекты ЛП связывают с абсолютной передозировкой ЛП [15], т.е. превышением указанных выше доз. В анализируемой нами когорте пациентов только в 14,1% случаев наблюдалась абсолютная передозировка ЛП, т.е. превышение рекомендуемых в Инструкции к данному ЛП разовой и/или суточной дозы. В большинстве случаев (85,9%) нарушений Инструкции к каждому из назначенных ЛП с БКД зарегистрировано не было. Однако, с учетом того, что применялось сразу несколько ЛП со схожим фармакодинамическим эффектом (угнетение проводящей системы сердца), был получен эффект, подобный абсолютно передозировке одного ЛП с аналогичным действием. В противовес общепринятому термину «абсолютная передозировка» эти случаи рассматриваются нами как «относительная передозировка».

Интересно, что феномен «относительной передозировки» сочетает в себе черты нежелательной лекарственной реакции (вредная, опасная реакция, развивающаяся при использовании конкретного ЛП в рекомендуемой дозе) и токсического эффекта / абсолютной передозировки (превышение необходимого фармакологического эффекта до степени токсичности). На наш взгляд, основной причиной появления и последующего увеличения частоты феномена относительной передозировки является широкое распространение в клинической практике полипрагмазии. Полагаем, что в условиях многокомпонентной медикаментозной терапии необходимо особенно тщательное

отслеживание ЛП с односторонним фармакологическим действием, суммирование/потенцирование которого может приводить к опасным для жизни состояниям.

Сравнительный анализ клинико-демографической характеристики случаев абсолютной и относительной передозировки не выявил существенных различий. Исключением стала большая частота брадикардии с частотой сердечных сокращений (ЧСС) <40 ударов/мин и показаний к ведению в условиях АРО при абсолютных передозировках. Также обращает на себя внимание тот факт, что при относительной передозировке госпитальная летальность составила 6,0%, тогда как при абсолютной – 0%. Объяснить это явление, с одной стороны, можно погрешностью в условиях небольшой статистической мощности исследования, что требует продолжения изучения данного вопроса с увеличением количества наблюдений, а с другой стороны, возможностью развития летальных исходов в наиболее тяжелых случаях еще на догоспитальном этапе (соответственно, эти случаи не вошли в анализ). Полагаем, что *рутинная* посмертная верификация передозировки ЛП как причины летального исхода в условиях современного здравоохранения представляется весьма затруднительной [16]; вероятно, что в таких случаях в качестве причины смерти регистрируется какое-либо имевшееся ранее у больного заболевание [17-18].

Итак, полученные результаты продемонстрировали, что не так принципиально для клинической картины МОБ и тяжести состояния пациента, каким образом получено медикаментозное подавление проводящей системы сердца – превышением дозы одного ЛП или сочетанием нескольких ЛП с БКД в терапевтических дозах. Кроме того, выявлена высокая роль снижения фильтрационной функции почек (табл. 1) как фактора потенцирования фармакологического эффекта ЛП, как в случаях использования формально терапевтических доз (относительные передозировки), так и в случаях явного превышения рекомендуемых доз (абсолютные передозировки).

Далее был проведен анализ принимаемых накануне госпитализации ЛП с БКД. При этом, в расчет принимались и препараты, назначенные лечащим врачом, и пре-

параты, принимаемые пациентом по собственной инициативе (планово и/или для купирования острой клинической ситуации). Установлено, что более чем 2/3 пациентов принимало бета-блокаторы (рис. 3).



Рис. 3. Частота приема пациентами ЛП с БКД накануне госпитализации

Можно ли группу бета-блокаторов считать основным «виновником» роста случаев МОБ? По мнению авторов, проблема не столько в бета-блокаторах, сколько в назначении «сверху» бета-блокаторов других групп ЛП, у которых БКД может не быть столь явным, но в комбинации дает эффект суммирования или потенцирования, особенно у лиц пожилого и старческого возраста, пациентов с нарушенной фильтрационной функцией почек. Так, было зарегистрировано, что более половины пациентов принимали как минимум 2 ЛП с БКД, 15,7% – как минимум три ЛП и 3,14% – как минимум четыре подобных ЛП. При этом, как в монотерапии, так и в составе комбинации пациенты принимали: антиаритмические препараты, дигоксин, недигидропиридиновые антагонисты кальция (верапамил и дилтиазем), агонист II-имидазолиновых рецепторов (моксонидин) и другие ЛП с БКД (ивабрадин, тикагрелор и т.п., рис. 3). Эта закономерность особенно настораживает с учетом того, что анализируемая выборка, как было указано выше,

представлена, в основном, пациентами старших возрастных групп, у которых данные ЛП должны назначаться с высокой степенью осторожности.

Так, к STOPP-критериям (STOPP-критерий – это ЛП, не рекомендуемые к приему у пожилых людей, и клинические ситуации, когда риск, связанный с применением ЛП в пожилом возрасте, достоверно превышает их пользу; предложены в 2008 г. в Ирландии для аудита лекарственных назначений, пересмотрены в 2015 г.) относят:

- дигоксин для лечения сердечной недостаточности с сохранной систолической функцией (причина: нет доказательств пользы; введен в 2015 г.);

- антигипертензивные ЛП центрального действия (в т.ч. моксонидин) за исключением тех случаев, когда отмечается переносимость или недостаточная эффективность антигипертензивных препаратов других классов (причина: антигипертензивные препараты центрального действия переносятся пожилыми людьми в целом хуже, чем молодыми пациентами; введены в 2015 г.);

- бета-адреноблокаторы в комбинации с верапамилом (причина: риск развития сердечной блокады; введены в 2008 г., сохранены в 2015 г.);

- бета-адреноблокаторы при стабильной стенокардии (2008 и 2015 гг.);

- ингибиторы ацетилхолинэстеразы у пациентов с персистирующей брадикардией в анамнезе (<60 ударов/мин), сердечной блокадой или рецидивирующими синкопе неясного генеза или сопутствующим приемом ЛП, уменьшающих ЧСС, таких как бета-адреноблокаторы, дигоксин, дилтиазем, верапамил (причина: риск нарушения сердечной проводимости и развития синкопе и травм; введены в 2015 г.) [19].

### Заключение

Выполненное в течение 18 месяцев (2017-2018 гг.) пилотное исследование в рамках Госпитального Регистра передозировок кардиологических лекарственных препаратов (ГРОЗА) подтвердило высокую медико-социальную значимость медикаментозно-обусловленной брадикардии, что требует привлечения внимания к этой проблеме практических врачей, фармакологов и клинических фармакологов, организаторов здравоохранения, а также продолжения ее изучения.

Основная категория пациентов, подверженных передозировке лекарственных препаратов с брадикардическим действием, – лица пожилого и старческого возраста. Данная закономерность, с одной стороны, отражает в целом популяцию больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями,

которые являются основным показанием для данной группы препаратов, а с другой стороны, является следствием возрастных изменений фармакокинетики препаратов и, следовательно, большей уязвимости лиц старших возрастных групп при назначении медикаментозной терапии.

Было продемонстрировано, что в условиях многокомпонентной медикаментозной терапии ее неблагоприятные эффекты могут быть связаны не только с нарушением инструкции к конкретному препарату, но и с недоучетом суммарного фармакодинамического эффекта препаратов. Эффект угнетения проводящей системы сердца для одних препаратов может являться прямым, ожидаемым, хорошо изученным и контролируемым (например, для бета-блокаторов, антиаритмических препаратов, недигидропиридиновых антагонистов кальция), а для других – побочным и, зачастую, недооцениваемым, неконтролируемым (например, для моксонидина).

В связи с этим необходимо доведение до сведения практических врачей высокой опасности подобных комбинаций, что особенно актуально в настоящее время с учетом включения European Society of Cardiology (ESC) в 2019 г. комбинации бета-блокатора и недигидропиридинового антагониста кальция в Клинические рекомендации по диагностике и ведению хронических коронарных синдромов [11] без указания четких критериев контроля безопасности этой комбинации и необходимости ее ограничения у лиц пожилого и старческого возраста.

### Литература

1. Naghavi M., Wang H., Lozano R., et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet*. 2015. Vol. 385. P. 117-171. doi:10.1016/S0140-6736(14)61682-2
2. Демографический ежегодник России. 2015: статистический сборник. М.: Росстат; 2015.
3. Townsend N., Wilson L., Bhatnagar P., et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016 // *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37, №42. P. 3232-3245. doi:10.1093/eurheartj/ehw334
4. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации // *Российский кардиологический журнал*. 2018. №6. С. 7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
5. Филиппов Е.В., Воробьев А.Н., Добрынина Н.В., и др. Неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы и их связь с факторами риска по данным проспективного исследования МЕРИДИАН-РО // *Российский кардиологический журнал*. 2019. Т. 24, №6. С. 42-48. doi:10.15829/1560-4071-2019-6-42-48
6. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э., и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации // *Российский кардиологический журнал*. 2019. Т. 24, №6. С. 49-56. doi:10.15829/1560-4071-2019-6-49-56



- ской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019. Т. 15, №4. С. 450-466. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466
7. Филиппов Е.В., Заикина Е.В., Никулина Н.Н. Наличие клинически значимой тревоги и депрессии как новый фактор риска хронических неинфекционных заболеваний? // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019. Т. 7, №1. С. 28-37. doi:10.23888/HMJ20197128-37
  8. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *European Heart Journal*. 2018. Vol. 39. P. 3021-3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
  9. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37. P. 2893-2962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210
  10. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37. P. 2129-2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128
  11. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes // *European Heart Journal*. 2019. Vol. 00. P. 1-71. doi:10.1093/eurheartj/ehz425
  12. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death // *European Heart Journal*. 2015. Vol. 36. P. 2793-2867. doi:10.1093/eurheartj/ehv316
  13. 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 РЕК-ВАЗА) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016. Т. 12, №1. С. 4-15.
  14. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019. Т. 18, №1. С. 5-66. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66
  15. Кукес В.Г., Сычев Д.А. Клиническая фармакология. 5-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
  16. Никулина Н.Н. Роль патологоанатомической службы в совершенствовании медицинского образования (обзор литературы) // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2016. №1. С. 142-148.
  17. Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Вайсман Д.Ш., и др. Проблемы оценки показателей смертности от отдельных причин. Position Statement // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018. Т. 7, №2. С. 6-9. doi:10.17802/2306-1278-2018-7-2-6-9
  18. Бойцов С.А., Якушин С.С., Лиферов Р.А., и др. Углубленный анализ распространенности острых форм ИБС и смертности от них в Рязани (в рамках многоцентрового исследования РЕЗОНАНС) // Кардиологический вестник. 2008. Т. 3, №2. С. 31-38.
  19. Сычев Д.А., Бордовский С.П., Данилина К.С., и др. Потенциально нереккомендованные лекарственные средства для пациентов пожилого и старческого возраста: STOPP/START критерии // Клиническая фармакология и терапия. 2016. Т. 25, №2. С. 76-81.

## References

1. Naghavi M, Wang H, Lozano R, et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385:117-71. doi:10.1016/S0140-6736(14)61682-2
2. *Demograficheskiy ezhegodnik Rossii. 2015: statisticheskiy sbornik*. Moscow: Rosstat; 2015. (In Russ).
3. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *European Heart Journal*. 2016;37(42):3232-45. doi:10.1093/eurheartj/ehw334
4. Cardiovascular prevention 2017. National Guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):7-122. (In Russ). doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
5. Filippov EV, Vorobyev AN, Dobrynina NV, et al. Adverse cardiovascular outcomes and their relationship with risk factors according to the prospective study MERIDIAN-RO. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(6):42-8. (In Russ). doi:10.15829/1560-4071-2019-6-42-48
6. Balanova YuA, 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). doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466
7. Filippov EV, Zaikina EV, Nikulina NN. Is existence of clinically significant anxiety and depression a new risk factor for chronic non-infectious diseases? *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(1):28-37. (In Russ). doi:10.23888/HMJ20197128-37
8. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
9. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37:2893-962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210
10. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2016;37:2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128
11. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of

- chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2019;00:1-71. doi:10.1093/eurheartj/ehz425
12. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal*. 2015;36:2793-867. doi:10.1093/eurheartj/ehv316
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).
14. Oganov RG, Simanenkova VI, Bakulin IG, et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5-66. (In Russ). doi:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66
15. Kukes VG, Sychev DA. *Klinicheskaja farmakologija*. 5<sup>th</sup> ed. Moscow: GJeOTAR-Media; 2017. (In Russ).
16. Nikulina NN. The role of pathoanatomical departments in improving medical education (literature review). *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2016;(1):142-8. (In Russ).
17. 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). doi:10.17802/2306-1278-2018-7-2-6-9
18. Boitsov SA, Yakushin SS, Liferov RA, et al. In-depth analysis of the spread of acute forms of coronary heart disease and their mortality in the town of Ryazan (within the framework of the RESONANCE multicenter study). *Kardiologicheskij Vestnik*. 2008; 3(2):31-8. (In Russ).
19. 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).

#### Дополнительная информация [Additional Info]

**Источник финансирования.** Бюджет ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России. [Financing of study. Budget of Ryazan State Medical University.]

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи. [Conflict of interests. The authors declare no actual and potential conflict of interests which should be stated in connection with publication of the article.]

**Участие авторов.** Якушин С.С. – постановка целей и задач, концепция исследования, редактирование, Никулина Н.Н. – концепция исследования, анализ литературы, написание текста, Филиппов Е.В., Селезнев С.В., Лыгина Е.В., Чернышева М.Б. – анализ литературы, работа с пациентами, статистический анализ, оформление иллюстраций. [Participation of authors. S.S. Yakushin – setting goals and objectives, research concept, editing, N.N. Nikulina – research concept, literature analysis, writing the text, E.V. Filippov, S.V. Seleznev, E.V. Lygina, M.B. Chernysheva – literature analysis, working with patients, statistical analysis, making illustrations.]

#### Информация об авторах [Authors Info]

**Якушин Сергей Степанович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия. [Sergey S. Yakushin – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy with a Medical and Social Expertise Course, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.]  
SPIN: 7726-7198, ORCID ID: 0000-0002-1394-3791, Researcher ID: A-9290-2017.

**Никулина Наталья Николаевна** – д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия. [Natal'ya N. Nikulina – MD, PhD, Associate Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy with a Medical and Social Expertise Course, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.]  
SPIN: 9486-1801, ORCID ID: 0000-0001-8593-3173, Researcher ID: A-8594-2017.

**Филиппов Евгений Владимирович** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой поликлинической терапии и профилактической медицины, ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия. [Evgenii V. Filippov – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Outpatient Therapy and Preventive Medicine, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.]  
SPIN: 2809-2781, ORCID ID: 0000-0002-7688-7176, Researcher ID: O-1490-2016.

**Селезнев Сергей Владимирович** – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия. [Sergey V. Seleznev – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with a Medical and Social Expertise Course, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.]  
SPIN: 4532-5622, ORCID ID: 0000-0002-4069-8082, Researcher ID: C-8725-2017.

**Лыгина Елена Владимировна** – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия. [**Elena V. Lygina** – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with a Medical and Social Expertise Course, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.]

SPIN: 9655-8070, ORCID: 0000-0001-6746-6743, Researcher ID: T-2974-2017.

**\*Чернышева Мария Борисовна** – клинический ординатор кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия. [**Mariya B. Chernysheva** – Clinical Resident of the Department of Hospital Therapy with a Medical and Social Expertise Course, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.]

ORCID ID: 0000-0002-5460-5027. E-mail: maria-kiryukhina@mail.ru

**Цитировать:** Якушин С.С., Никулина Н.Н., Филиппов Е.В., Селезнев С.В., Лыгина Е.В., Чернышева М.Б. 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. Т. 28, №2. С. 153-163. doi:10.23888/PAVLOVJ2020282153-163

**To cite this article:** Yakushin SS, Nikulina NN, Filippov EV, Seleznev SV, Lygina EV, Chernysheva MB. 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. doi:10.23888/PAVLOVJ2020282153-163

**Поступила/Received:** 16.12.2019  
**Принята в печать/Accepted:** 01.06.2020