

На правах рукописи

Чернышева Мария Борисовна

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ
ЗНАЧИМОСТЬ И ПРОФИЛАКТИКА МЕДИКАМЕНТОЗНО-
ОБУСЛОВЛЕННОЙ БРАДИКАРДИИ**

3.1.18. Внутренние болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Рязань - 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент Никулина Наталья Николаевна

Официальные оппоненты:

Котовская Юлия Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по научной работе Российского геронтологического научно-клинического центра

Певзнер Александр Викторович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора НИИ клинической кардиологии, руководитель лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения нарушений ритма, проводимости сердца и синкопальных состояний

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2022 года в «__» часов на заседании диссертационного совета 21.2.060.01 при ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, адрес организации: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, д. 34) и на сайте www.rzgmu.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент

Песков О.Д.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают одну из ведущих позиций в структуре заболеваемости и смертности населения, в т.ч. в Российской Федерации (РФ) (Wilkins E. et al., 2017; Бойцов С.А. и др., 2017). При этом, ССЗ требуют многокомпонентной медикаментозной терапии (Оганов Р.Г. и др., 2017; Бойцов С.А. и др., 2018; Williams B. et al., 2018) и нередко сопровождаются другими хроническими заболеваниями, особенно у пациентов старших возрастных групп (Ткачева О.Н. и др., 2017), что предопределяет актуальность проблемы полипрагмазии (Сычев Д.А., 2016; Komiya H., 2018). Мультиморбидность и полипрагмазия, в свою очередь, являются ведущими факторами риска развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР), частота которых за последние десятилетия резко увеличилась (Kaufman G., 2016; Osanlou O. et al., 2018; Rieder M., 2018).

На фоне высокой активности изучения НЛР в целом (Cohn J.N. et al., 2003; Shehab N. et al. 2016; Plumpton C.O. et al., 2016; Beau-Lejdstrom R. et al., 2019; Mabuchi T. et al., 2020) обращает на себя внимание эпизодический характер работ по проблеме медикаментозно-обусловленной брадикардии (МОБ). Эти единичные работы представлены зарубежными авторами, основаны на наблюдении нероссийской популяции пациентов и чаще всего анализируют МОБ на фоне широко используемых ранее лекарственных препаратов (ЛП) с пульсурежающим действием (ПУД), чаще всего – сердечных гликозидов в высоких дозах (Antman E. et al., 1990; Mowry J. et al., 2016).

В настоящее время имеет место ряд предпосылок для увеличения частоты МОБ: высокая распространенность ССЗ, мультиморбидность кардиологических пациентов, полипрагмазия, а также увеличение количества групп и наименований применяемых ЛП с выраженным ПУД (Ткачева О.Н., 2019; Garfinkel D. et al., 2007; Самородская И.В. и др., 2013; Ключников С.О., 2014), но основной предпосылкой к научному анализу проблемы МОБ стала клиническая практика – наблюдалось увеличение случаев МОБ как причины

госпитализаций в региональный сосудистый центр (РСЦ) г. Рязани, что требовало научного анализа проблемы и разработки мероприятий по ее профилактике.

Цель исследования

Изучение на основе регистрового исследования медико-социальной значимости и клинической характеристики МОБ с последующей разработкой рекомендаций по ее профилактике.

Задачи исследования

1. Оценить значимость МОБ как причины госпитализации в РСЦ в динамике за 5 лет.
2. Дать клинико-демографическую характеристику случаев МОБ, потребовавших госпитализации.
3. Провести сравнительный анализ случаев относительной и абсолютной передозировок ЛП с ПУД.
4. Изучить значимость состояния фильтрационной функции почек (ФФП) как фактора безопасности назначения ЛП с ПУД.
5. Выполнить анализ этиологических, клинических и прогностических особенностей МОБ у пациентов пожилого и старческого возраста.

Научная новизна работы

Впервые в кардиологической практике в качестве объекта изучения в Регистре использованы клинические случаи НЛР. Впервые проблема единого типа НЛР изучалась не для одного ЛП, а в комплексе, независимо от особенностей фармакодинамики и показаний к применению. Впервые проведен научный анализ развития клинической картины передозировки ЛП при формальном выполнении Инструкции к ним, т.е. продемонстрирована значимость так называемой «относительной» передозировки. Впервые комплексно проанализированы и систематизированы важнейшие аспекты контроля безопасности применения ЛП с ПУД у пациентов с ССЗ. Впервые приведено научное обоснование, что у подавляющего большинства кардиологических ЛП с ПУД почечный путь выведения является значимым –

требует динамического контроля ФФП. Доказана потенциальная возможность неверной оценки безопасности применения данных ЛП.

Теоретическая значимость работы

Разработана методология изучения в клинической практике единого типа НЛР в комплексе для нескольких групп ЛП, независимо от их механизма действия и показаний к применению. Обоснована актуальность МОБ в современной клинической практике и необходимость разработки мероприятий по ее профилактике. Установлена клинико-демографическая характеристика случаев МОБ, продемонстрировавшая тяжесть данного состояния, ресурсозатратность ведения пациентов и неблагоприятный прогноз. Показаны этиологические, клинические и прогностические особенности МОБ у пациентов пожилого и старческого возраста, подтвердившие, что МОБ – это проблема, в первую очередь, гериатрических пациентов. Проведен комплексный анализ развития клинической картины передозировки ЛП с ПУД при отсутствии превышения рекомендуемой суточной и/или разовой дозы, продемонстрировавший высокий потенциал суммирования и/или потенцирования ПУД нескольких ЛП и вклад сниженной функции почек. Установлена высокая значимость состояния ФФП и корректного способа ее оценки как факторов безопасности назначения ЛП с ПУД. Впервые в русскоязычной научной литературе составлен и систематизирован список ЛП (как кардиологических, так и используемых в других специальностях) с основным или потенциально возможным ПУД, включая ЛП, зарегистрированные для клинического применения в последние годы.

Практическая значимость работы

Разработаны рекомендации по профилактике МОБ, адресованные: врачам терапевтам, кардиологам, гериатрам, клиническим фармакологам и др., профессорско-преподавательскому составу кафедр терапии, внутренних болезней, неврологии, фармакологии, клинической фармакологии медицинских вузов. По результатам исследования составлено, утверждено и разослано в медицинские учреждения Рязанской области (РО) Информационно-

методическое письмо «О предупреждении медикаментозно обусловленных брадиаритмий в терапевтической, кардиологической и гериатрической практике». Разработана электронная база данных пациентов с МОБ; получено свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021620184 от 28.01.2021.

Положения, выносимые на защиту

1. Медикаментозно-обусловленная брадикардия является актуальной проблемой современной клинической практики, требующей разработки мер по ее профилактике.
2. Основными клинико-демографическими особенностями случаев медикаментозно-обусловленной брадикардии являются преобладание пациентов пожилого и старческого возраста, тяжесть клинического состояния и неблагоприятный прогноз, высокая частота нарушенной фильтрационной функции почек.
3. Основными факторами, предрасполагающими к медикаментозно обусловленной брадикардии, являются одновременный прием нескольких 11 лекарственных препаратов, способных подавлять проводящую систему сердца, и сниженная фильтрационная функция почек, тогда как превышение рекомендуемой в Инструкции разовой и/или суточной дозы таких лекарственных препаратов является причиной медикаментозно-обусловленной брадикардии лишь в каждом десятом случае.
4. Состояние фильтрационной функции почек и выбор корректного метода ее оценки являются важными факторами безопасности применения пульсурежающих препаратов.
5. Лица пожилого и старческого возраста с медикаментозно-обусловленной брадикардией существенно не отличаются от более молодых по составу предшествующей пульсурежающей медикаментозной терапии (за исключением бóльшей частоты применения сердечных гликозидов), но имеют меньшую скорость клубочковой фильтрации и более неблагоприятный прогноз.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов исследования базируется на изучении и глубоком анализе фактического материала и статистической обработке полученных результатов с использованием стандартных методик современной медицинской статистики. Полученные выводы и практические рекомендации основаны на результатах, полученных в ходе исследования. В процессе работы подвергнуто анализу достаточное количество отечественных и зарубежных источников литературы.

Внедрение результатов работы в практику и учебный процесс

Результаты исследования внедрены в практику работы Государственного бюджетного учреждения РО «Областной клинический кардиологический диспансер» (ОККД), Государственного учреждения здравоохранения «Липецкая городская поликлиника № 2», Государственного учреждения здравоохранения «Липецкая городская больница № 4 «Липецк-Мед», использованы при разработке Информационно-методического письма «О предупреждении медикаментозно обусловленной брадиаритмии в терапевтической, кардиологической и гериатрической практике» (утверждено МЗ РО № ВХ/11-14451 от 17.12.2019), внедрены в образовательный процесс кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы и кафедры поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Апробация работы

Основные положения диссертации представлены на III Терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной» (Москва, 28-29 мая 2019 г.), VII Ежегодной межрегиональной конференции «Коморбидные терапевтические заболевания в гериатрической практике» (Рязань, 18 октября 2019 г.), XIV Национальном конгрессе терапевтов с международным участием (Москва, 20-22 ноября 2019 г.), Конгрессе Европейского общества кардиологов (Амстердам, Нидерланды, 29 августа - 2 сентября 2020 г.), 64-й Межрегиональной научно-практической конференции РНМОТ (Рязань, 10-11 сентября 2020 г.), 69-й

Межрегиональной научно-практической конференции РНМОТ (Липецк, 25-26 февраля 2021 г.), межкафедральном совещании кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, кафедры поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики, кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша, кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (Рязань, 27 января 2022 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 23 печатные работы, в т.ч. 4 статьи в журналах, включенных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций, и 2 статьи – в изданиях, индексируемых в международной цитатно-аналитической базе данных Scopus.

Личный вклад автора

Все результаты диссертационного исследования получены автором самостоятельно: проанализированы современные литературные источники по исследуемой проблеме, при участии автора сформулирована тема исследования, определены цели и задачи, разработаны материалы и методы.

Автором самостоятельно собрана вся первичная информация по исследованию, сформирована база данных, проведена математическая и статистическая обработка полученных данных, выполнен анализ результатов, сформулированы выводы, практические рекомендации, написан текст диссертации и печатных работ, оформлены иллюстрации, по результатам исследования разработано Информационно-методическое письмо.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 158 страницах печатного текста и содержит введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, выводы, практические рекомендации, список литературы и два приложения. Список литературы содержит 222 источника, из

них – 78 отечественных и 144 зарубежных. Работа иллюстрирована 13 рисунками, 29 таблицами, двумя клиническими примерами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России в 2017-2020 гг. (клиническая база – ОККД). Протокол исследования рассмотрен и одобрен на заседании Локального этического комитета при ОККД от 21.12.2016 (Протокол заседания № 12А).

Критерием включения являлся верифицированный в стационаре случай МОБ, т.е. должен был быть доказан факт брадиаритмии и по данным анамнеза должна быть высоковероятна связь брадиаритмии с приемом ЛП с ПУД.

Критериями исключения являлись брадиаритмии, возникшие вследствие острого коронарного синдрома, инфекции, гипотермии, известных клинически значимых электролитных и гормональных нарушений, в т.ч. если вышеперечисленные состояния развились на фоне терапии ЛП с ПУД.

Критерием наличия ПУД у ЛП являлась информация в любом разделе инструкции к ЛП о брадикардическом действии ЛП, потенциально возможном нарушении АВ-проведения, нарушении/снижении проводимости миокарда, любом варианте брадиаритмии как следствие приема ЛП.

Сначала была проведена **пилотная часть исследования**: проанализирован 13 661 случай госпитализации в отделения терапевтического (нехирургического) профиля ОККД за 18 месяцев (01.01.2017 – 30.06.2018), критериям включения соответствовал *191 случай* (средний возраст – 75,2 [69,5; 82,0] лет, доля мужчин – 26,7%). Целью пилотного исследования был анализ актуальности МОБ в практике ОККД и необходимости ее дальнейшего изучения.

В основной части исследования были проанализированы 34130 случаев госпитализации в отделения ОККД терапевтического (нехирургического) профиля за три полных календарных года (2014 – ретроспективно, 2017 и 2018

– проспективно), из них выявлено 325 случаев МОБ (средний возраст – 76,0 [68,0; 82,0] лет, доля мужчин – 28,3%).

В *сравнительный анализ абсолютных и относительных передозировок* включались случаи с точно известной дозой принятых накануне госпитализации ЛП с ПУД (n=227). *Значимость ФФП для МОБ* оценивалась при известном уровне креатинина сыворотки крови на момент госпитализации (n=309). На основании уровня креатинина сыворотки крови рассчитывалась (независимо от наличия результатов расчета в истории болезни) СКФ по формуле СКД-ЕРІ (англ.: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) с использованием калькулятора официального сайта National Kidney Foundation: https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator. Для сопоставления результатов анализа ФФП по формуле СКД-ЕРІ и по указанной в Инструкции для ряда анализируемых ЛП с ПУД формуле Кокрофта-Голта выполнялся расчет клиренса креатинина (КК) по формуле Кокрофта-Голта с использованием калькулятора официального сайта National Kidney Foundation: https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculatorCoc.

В *анализ корректности использования методов оценки ФФП* включались пациенты с МОБ, у которых были известны и уровень креатинина сыворотки крови, и масса тела (n=206). Расчет индекса массы тела (ИМТ) проводился при наличии данных о массе тела и росте пациента (n=206).

В анализ особенностей МОБ у пациентов пожилого и старческого возраста пациенты, госпитализированные с МОБ в 2014 г., не включались, т.к. предыдущие этапы исследования показали их различия с более актуальной частью когорты (2017 и 2018 гг.). В результате, в эту часть анализа был включен 281 клинический случай.

Математический анализ данных и визуализация результатов исследования выполнялись с помощью программы Excel 2010 (Microsoft Corporation, США), статистический анализ – Statistica 10.0 (Stat Soft Inc., США). Характер распределения количественных переменных при количестве наблюдений (n) от 8 до 50 оценивался с помощью критерия Шапиро-Уилка W,

при n от 50 до 2000 – по модифицированному критерию Шапиро-Уилка W_j . Анализируемые переменные имеют распределение, отличное от нормального, поэтому они описываются в виде медианы Me ($Q1$; $Q3$), где Me – медиана, $Q1$ – нижний (25%) квартиль, $Q3$ – верхний (75%) квартиль. Для определения статистической значимости различий между группами по данным переменным использовались: для связанных групп – критерий Тест Знаков, для несвязанных групп – критерий Манна-Уитни U ; между группами по качественным признакам - критерий Пирсона χ^2 , при значении в любой ячейке таблицы сопряженности <5 – двусторонний точный тест Фишера. При вероятности ошибки первого рода (p) $<0,05$ различия между группами считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты *пилотной части исследования* продемонстрировали увеличение доли МОБ среди причин госпитализации в РСЦ в 1,8 раза ($p=0,001$, рисунок 1) за достаточно короткий период – 18 месяцев (01.01.2017 – 30.06.2018).

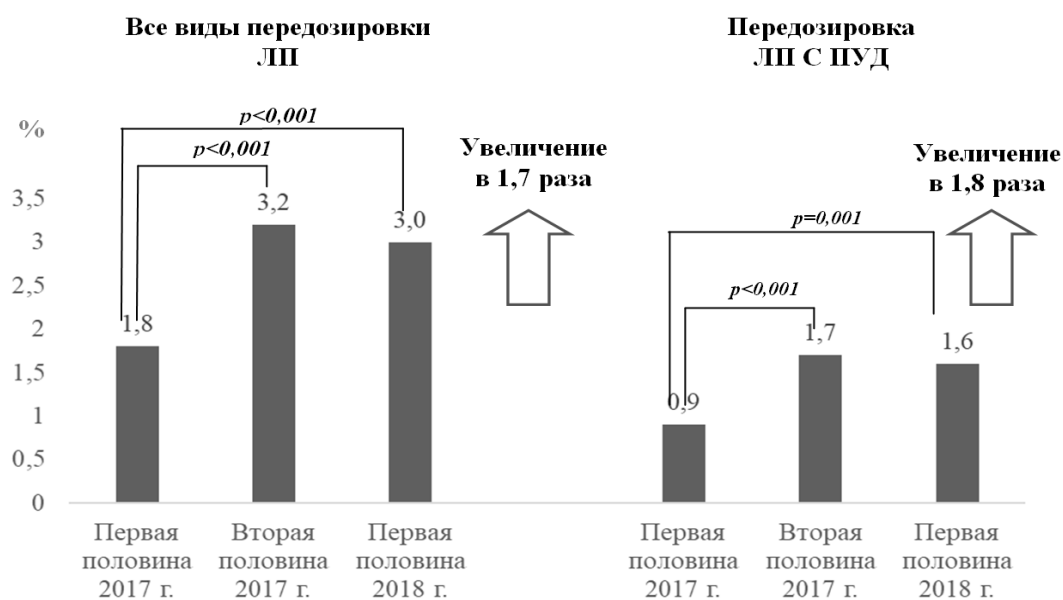


Рисунок 1 – Увеличение доли передозировки ЛП в структуре причин госпитализаций в ГБУ РО ОККД за 18 месяцев (01.01.2017 - 30.06.2018)

Результаты пилотного исследования обосновали необходимость расширения включения клинических случаев МОБ до трех полных календарных лет (2014, 2017, 2018, таблица 1).

На 2014 г. пришлось только 13,5% выявленных случаев МОБ. В 2017 г. абсолютное количество госпитализаций по поводу МОБ возросло в 2,6 раза по сравнению с 2014 г., в 2018 г. – в 3,8 раза по сравнению с 2014 г. и на 46,5% – по сравнению с 2017 г. Это сопровождалось ростом доли МОБ среди причин госпитализаций: в 2017 г. по сравнению с 2014 г. в 4,3 раза ($p < 0,001$), в 2018 г. по сравнению с 2014 г. в 6,3 раза ($p < 0,001$) и в 1,5 раза по сравнению с 2017 г. ($p = 0,001$).

Подавляющее большинство пациентов с МОБ составили лица пожилого и старческого возраста (65 лет и старше – 83,7%, 75 лет и старше – 57,9%), женского пола (73,9%).

Среди клинических проявлений МОБ брадикардия менее 40 уд. в мин встречалась в 51,4% случаев. В остальных случаях поводом для госпитализации были другие клинически значимые проявления: синкопе (36,0%), атриовентрикулярные блокады (АВ-блокады) 2–3 степени (в сумме 22,8%), сердечные паузы (>3 с – 5,9%), синдром Фредерика (8,6%), – в том числе и в сочетании. *Тяжесть анализируемых случаев МОБ* подтверждает высокая частота госпитализаций по скорой медицинской помощи (93,5%), непосредственно в отделение анестезиологии и реанимации (АРО, 42,2%), случаи АВ-блокады 3-ей степени (13,6%; с увеличением частоты с 4,6% в 2014 г. до 16,7% в 2017 г. ($p = 0,044$) и 14,4% в 2018 г. ($p = 0,078$)), потребность во временной электрокардиостимуляции (7,7%), наличие летальных случаев (6,2%).

Снижение СКФ <45 мл/мин $1,73$ м 2 зарегистрировано более чем у половины (57,0%) пациентов, <30 мл/мин* $1,73$ м 2 – в каждом третьем случае (31,7%), <15 мл/мин* $1,73$ м 2 – в каждом десятом случае (10,4%).*

Таблица 1 – Клинико-демографическая характеристика пациентов, госпитализированных с МОБ в 2014, 2017 и 2018 гг.

Параметр	Год наблюдения			Всего	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
	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, Me [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
Клинические проявления							
Брадикардия <60 уд. в мин, % от n	25,0	9,7	13,2	13,5	0,013	0,055	0,368
Брадикардия <50 уд. в мин, % от n	20,5	29,0	25,8	26,2	0,387	0,614	0,553
Брадикардия <40 уд. в мин, % от n	47,7	53,5	50,9	51,4	0,514	0,708	0,667
Синоатриальная блокада (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 с, % 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
Состояние ФФП							
Известен уровень креатинина на момент госпитализации, n ₁ (% от n)	43 (97,7)	111 (97,4)	155 (92,8)	309 (95,1)	0,898	0,228	0,095
<60 мл/мин*1,73 м ² , % от n ₁	83,7	82,0	73,0	77,7	0,799	0,146	0,084
<45 мл/мин*1,73 м ² , % от n ₁	65,1	56,8	54,8	57,0	0,344	0,228	0,756
<30 мл/мин*1,73 м ² , % от n ₁	32,6	31,5	31,6	31,7	0,902	0,906	0,989
<15 мл/мин*1,73 м ² , % от n ₁	9,30	9,9	11,0	10,4	0,909	0,754	0,782

Лечение и исход							
Госпитализация по скорой медицинской помощи, % 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 электрокардиостимуляция, % от n	6,8	5,3	9,6	7,7	0,705	0,569	0,186
Имплантация постоянного электрокардиостимулятора, % 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

При анализе медикаментозной терапии, предшествовавшей развитию МОБ (включая назначения лечащего врача и самостоятельно принимаемые пациентом ЛП), выявлена *значимая частота (60,1%) одновременного применения нескольких ЛП с ПУД*. Более того, в 22,0% пациенты принимали сразу ≥ 3 таких препаратов, и даже были случаи (8,1%) приема ≥ 4 ЛП с ПУД (таблица 2). Относительная частота комбинированной терапии ЛП с ПУД 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.

Среди групп ЛП с ПУД, принимаемых пациентом до госпитализации, были зарегистрированы следующие: бета-адреноблокаторы (БАБ, 65,1%, без значимого изменения частоты за 5-летний период), антиаритмические препараты (ААП, 39,6%, без изменения частоты), сердечные гликозиды (23,0%, без изменения частоты), агонист 11-имидазолиновых рецепторов - *моксонидин* (13,5%, его частота за 5 лет возросла в 8,9 раза, $p=0,004$), недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (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%, $p=0,002$).

В 52,9% случаев ($n=172$) на момент выписки у пациентов была продолжена терапия ЛП с ПУД ввиду наличия показаний к ней.

Таблица 2 – Лекарственная терапия накануне госпитализации

Параметр	Год наблюдения			Всего	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
	2014	2017	2018				
	1	2	3				
n	44	114	167	325	-	-	-
ЛП с ПУД, которые пациент получал накануне госпитализации							
БАБ, % от n	68,3	69,0	61,6	65,1	0,931	0,426	0,203
ААП, % 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 II-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
Количество ЛП с ПУД, которые пациент получал накануне госпитализации							
≥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 доз, принятых накануне госпитализации ЛП с ПУД							
Доза известна, n ₁ (% от n)	21 (47,7)	79 (69,3)	127 (76,0)	227 (69,8)	0,012	<0,001	0,209
Доля случаев абсолютной передозировки, % от n ₁	14,3	12,7	9,5	11,0	0,844	0,496	0,468
Доля случаев относительной передозировки, % от n ₁	85,7	87,3	90,6	89,0	0,844	0,496	0,468

Превышение рекомендуемой в инструкции к ЛП разовой и/или суточной дозы ЛП с ПУД («абсолютная передозировка») выявлено лишь в 10,6% анализируемых случаев. В остальных случаях нарушения инструкции по применению ЛП не было, но при этом наблюдалось угнетение активности проводящей системы сердца и соответствующая клиническая картина, характерные для передозировки ЛП («относительная передозировка»). Анализ клинико-демографической характеристики случаев абсолютной и относительной передозировки ЛП с ПУД не выявил существенных различий, за исключением бóльшей частоты брадикардии с частотой сердечных сокращений (ЧСС) <40 уд. в мин и показаний к ведению в условиях АРО при абсолютных передозировках (на 50,6%, p=0,019 и 67,2%, p=0,012 соответственно). Прогноз, при этом, не различался (p=0,796).

Основным (54,1%) предрасполагающим к относительной передозировке фактором является одновременный прием нескольких ЛП, способных подавлять активность проводящей системы сердца. Вторым по значимости фактором для относительной передозировки следует считать сниженную ФФП ($< 60 \text{ мл/мин} \cdot 1,73 \text{ м}^2 - 79,1\%$). Для абсолютной передозировки эти два фактора сохраняют или даже повышают свою актуальность (СКФ $< 60 \text{ мл/мин} \cdot 1,73 \text{ м}^2 - 79,1\%$ $p=0,992$, прием ≥ 2 -х ЛП с ПУД – $79,2\%$, $p=0,038$), но при этом накладывается действие еще и третьего, *определяющего абсолютный характер передозировки*, фактора – превышение рекомендуемой разовой/суточной дозы ЛП с ПУД.

За период 2014-2018 гг., наблюдалась тенденция к увеличению доли относительных передозировок как причины МОБ, потребовавшей госпитализации, достигая 90,5% в 2018 г.

Далее был произведен анализ нарушенной функции почек как фактора безопасности применения ЛП. На первом этапе анализа для оценки ФФП была использована формула СКД-ЕРІ. Получено, что в 3-х из 4-х (77,7%) случаев имело место снижение СКФ менее $60 \text{ мл/мин} \cdot 1,73 \text{ м}^2$, более чем в половине (57,0%) случаев – менее $45 \text{ мл/мин} \cdot 1,73 \text{ м}^2$, почти у каждого третьего пациента (31,7%) – менее $30 \text{ мл/мин} \cdot 1,73 \text{ м}^2$, у каждого десятого пациента (10,4%) – менее $15 \text{ мл/мин} \cdot 1,73 \text{ м}^2$. При этом, во время анализируемой госпитализации по поводу МОБ в динамике было зарегистрировано снижение уровня креатинина сыворотки крови на 5% и более в 70,3% случаев, на 10% и более – в 60,8% случаев (свидетельствует об обратимом характере ухудшения ФФП).

На предмет наличия ограничений приема препарата со стороны ФФП был проведен анализ Инструкций ЛП с ПУД. Оказалось, что 20 из 23 (87,0%) наиболее часто используемых в кардиологии ЛП с ПУД, согласно Инструкции, в большей или меньшей степени зависимы от состояния ФФП. При этом, для 11 ЛП (47,8%) указан факт нарушения функции почек как таковой, *без указания конкретного уровня этого нарушения*, а для 9 (39,2%) ограничения необходимы только при тяжелом нарушении функции почек.

Далее, для 20 ЛП, имеющих ограничения со стороны ФФП, были проанализированы требуемые критерии оценки ФФП. Получено, что для половины из них (50,0%) конкретный показатель и, тем более, его уровень не указаны, для 7 ЛП (35,0%) указан клиренс креатинина (формула Кокрофта-Голта), для двух (10,0%) – СКФ (без указания формулы) и еще для одного (5,0%) – креатинин сыворотки.

Был выполнен расчет ФФП одновременно по формулам СКД-ЕРІ и Кокрофта-Голта (n=206, рисунки 2 и 3): числовые значения результатов практически совпали *только в группе лиц с ИМТ=25,0-29,9%* (37,9% от анализируемой когорты), тогда как для остальных пациентов (62,1%) получены статистически и/или клинически значимые различия. У лиц с ожирением более низкие показатели СКФ дает расчет по формуле СКД-ЕРІ; чем выше ИМТ, тем более выражено это различие; максимум различий в расчетах – 40% - при ИМТ $\geq 40,0$ кг/м², рисунок 3). У лиц с нормальной массой тела (ИМТ 18,5-24,9 кг/м², 17,5% от анализируемой когорты) числовые значения результатов этих двух расчетных методов также не совпадают – разница между медианами 29,9% (p<0,001), но в этой ситуации более низкие показатели дает расчет по формуле Кокрофта-Голта.

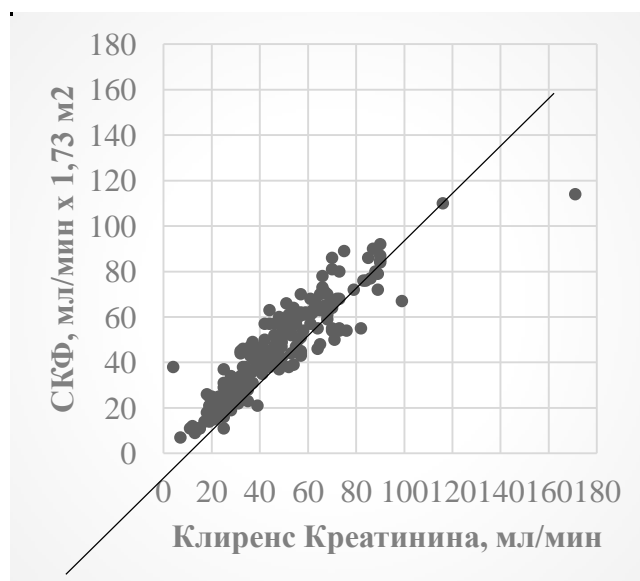


Рисунок 2 – Соотношение результатов расчета СКФ (формула СКД-ЕРІ) и КК (формула Кокрофта-Голта) в анализируемой когорте пациентов

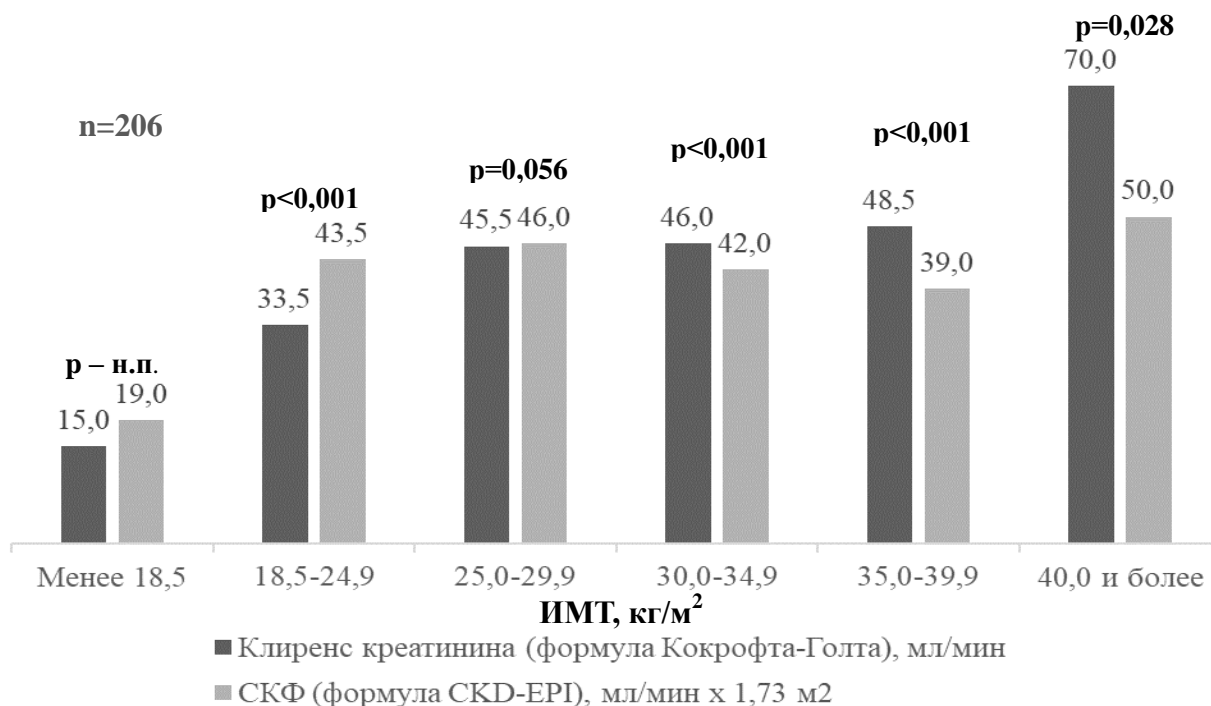


Рисунок 3 – Соотношение медиан результатов расчета КК (формула Кокрофта-Голта) и СКФ (формула СКД-ЕРІ) в группах пациентов разных весовых категорий

Примечание: н.п. – не применимо: малое количество наблюдений в этой группе не позволило оценить статистическую значимость

При анализе особенностей МОБ в разных возрастных группах установлено, что клинические проявления МОБ у пациентов ≥ 60 лет и ≥ 75 лет статистически значимо не отличались от более молодых. Исключение составили два клинических признака: у лиц ≥ 60 лет в 9,0 раза чаще, чем у более молодых развивались синкопальные состояния ($p < 0,001$), у лиц ≥ 75 лет – на 41,6% чаще брадикардия < 40 уд. в мин ($p = 0,004$). Госпитализировались по СМП пациенты ≥ 60 лет на 22,7% чаще, чем более молодые ($p < 0,001$). Также в старших возрастных группах чаще требовалось оказание медицинской помощи в условиях АРО: для пациентов ≥ 60 лет - в 2,5 раза ($p = 0,017$), а для ≥ 75 лет – в 1,7 раза ($p = 0,001$).

На фоне ожидаемого снижения с возрастом СКФ (среди лиц ≥ 60 лет СКФ менее $60 \text{ мл/мин} \times 1,73 \text{ м}^2$ зарегистрирована в 80,2% случаев, что на 90,5% чаще по сравнению с более молодыми, $p < 0,001$; среди лиц ≥ 75 лет – в 87,4%, что на 43,8% чаще по сравнению с более молодыми, $p < 0,001$) росла

летальность (у госпитализированных пациентов с МОБ <60 лет летальных исходов зарегистрировано не было; в группе ≥60 лет летальность составила 5,8% (p=0,235), ≥75 лет – 7,7% (в 4,3 раза выше, чем у более молодых лиц, p=0,029), рисунок 4).

мл / мин x 1,73 м²

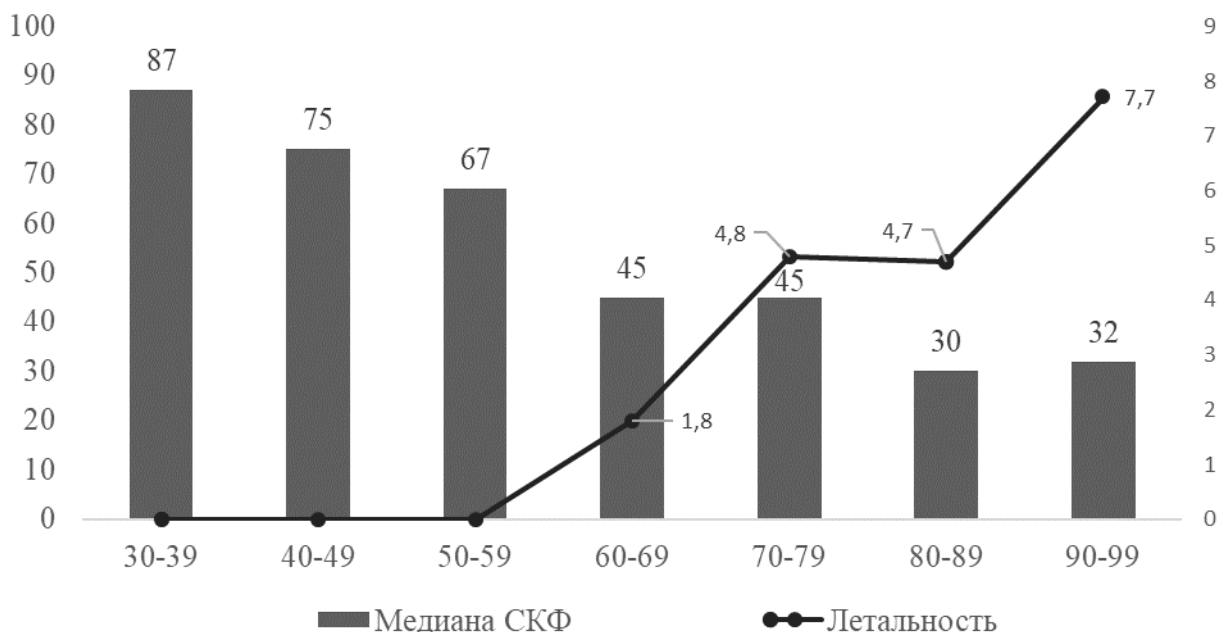


Рисунок 4 – СКФ и госпитальная летальность в разных возрастных группах пациентов с МОБ

ВЫВОДЫ

1. За 5-летний период (2014-2018 гг.) зарегистрирован рост удельного веса МОБ среди всех причин госпитализации в РСЦ (в 6,3 раза, p<0,001) при одновременном утяжелении ее клинического профиля (в 2017 г. по сравнению с 2014 гг. увеличилась доля АВ-блокад 3-й степени в 3,6 раза, p=0,044; доля госпитализаций по СМП – на 9,4%, p<0,001 (в 2018 г. – на 14,6%, p<0,001).
2. Клинико-демографическими особенностями анализируемых случаев МОБ являются: преобладание пациентов пожилого и старческого возраста (86,8%), женского пола (73,9%); тяжесть клинических проявлений: в 51,4% случаев зарегистрирована брадикардия <40 уд. в мин, в 36,0% – синкопальные состояния, в 13,6% – АВ-блокада 3-ей степени, в 5,9% -

сердечные паузы >3 с; 93,5% пациентов поступили по СМП, 42,2% – госпитализированы в АРО, в 7,7% случаев требовалась временная электрокардиостимуляция; неблагоприятный прогноз: средняя летальность – 7,5%; высокая доля пациентов со сниженной СКФ: <60 мл/мин* $1,73$ м² – 77,7%, <30 мл/мин* $1,73$ м² – 31,7%; высокая (52,9%) потребность в продолжении терапии ЛП с ПУД среди выживших пациентов.

3. В анализируемой когорте пациентов с МОБ зарегистрировано значительное преобладание (89,4%) случаев *относительной* передозировки ЛП с ПУД. Предрасполагающими к брадикардии факторами являются: одновременный прием нескольких таких препаратов (54,1%) и сниженная СКФ (<60 мл/мин* $1,73$ м² – 79,1%). В случаях абсолютной передозировки значение этих факторов сохраняется (СКФ <60 мл/мин* $1,73$ м² – 79,2%, $p=0,992$; прием ≥ 2 -х ЛП с ПУД – 79,2%, $p=0,038$), но при этом накладывается действие третьего фактора – превышение максимальной рекомендуемой дозы.
4. Продемонстрирована высокая значимость состояния ФФП пациентов и корректности метода ее оценки как факторов безопасности применения ЛП с ПУД: лица с МОБ в сочетании со СКФ <60 мл/мин* $1,73$ м² имеют более тяжелое состояние: в 1,1 раза чаще ($p=0,005$) поступают по СМП, в 2,4 раза чаще ($p<0,001$) госпитализируются в АРО; все летальные исходы среди пациентов с МОБ были зарегистрированы только среди пациентов со СКФ <60 мл/мин* $1,73$ м² – 7,1% против 0% ($p=0,021$); в анализируемой когорте пациентов за время госпитализации зарегистрировано снижение исходного уровня креатинина сыворотки крови на 5% – в 68,9% случаев, на 10% – в 56,7% случаев, что свидетельствует о *временном, обратимом* характере ухудшения ФФП, предшествующего развитию МОБ; различия в результатах определения ФФП расчетным способом по формулам Кокрофта-Голта и СКД-ЕРІ достигают 40,0% (у лиц с ИМТ $>40,0$ кг/м²).
5. Пациенты с МОБ пожилого и старческого возраста отличались от более молодых по половому составу (среди пациентов до 60-летнего возраста

мужчин было более половины (52,2%), ≥ 60 лет – менее трети (27,1%, $p=0,011$)), состоянию ФФП (среди лиц ≥ 60 лет СКФ < 60 мл/мин*1,73 м² регистрировалось на 90,5% чаще по сравнению с более молодыми, $p<0,001$) и ближайшему прогнозу (среди лиц < 60 лет летальных исходов зарегистрировано не было, в группе ≥ 60 лет летальность составила 5,8% ($p=0,235$), ≥ 75 лет – 7,7% ($p=0,029$)).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Врачам:

При назначении ЛП с ПУД учитывать имеющиеся у пациента клинические состояния, которые могут способствовать развитию МОБ. По возможности, избегать одновременного назначения нескольких ЛП с ПУД, особенно у пациентов пожилого, старческого возраста при нарушении ФФП. В случаях, когда комбинированная терапия неизбежна, необходимо учитывать вероятность развития клинически значимой брадикардии даже при отсутствии превышения максимальной рекомендуемой дозы каждого из таких препаратов и предупреждать развитие брадикардии контролем в динамике ЧСС. Тщательно оценивать безопасность ЛП с ПУД не только во время титрации их дозы, но и в течение всего периода их назначения.

При назначении ЛП с ПУД в подавляющем большинстве случаев требуется тщательный контроль ФФП. Так, при ухудшении ФФП (в т.ч. временном, обратимом), назначении новых препаратов с ПУД (в т.ч. другими специалистами) ранее подобранная доза может стать избыточной – необходимо снижение дозы и/или отмена ЛП с ПУД. При определении метода оценки ФФП *с позиции оценки безопасности медикаментозной терапии* необходимо руководствоваться строго Инструкцией к ЛП.

Необходимо четко информировать пациентов о принципах безопасного применения ЛП с ПУД, если таковые назначены, в том числе:

- о тех ЛП, которые разрешено пациенту добавить / дозу которых разрешено увеличить самостоятельно в определенной лечащим врачом клинической ситуации;

- о максимально разрешенных (разовой и суточной) дозах для каждого из таких препаратов и опасности (клинических проявлениях, последствиях) их превышения;

- о необходимости контроля не только показателей, определяющих тяжесть клинической ситуации (например, уровня артериального давления, прекращения загрудинной боли), но и пульса / ЧСС как критерия безопасности терапии.

Профессорско-преподавательскому составу кафедр терапии, внутренних болезней, неврологии, фармакологии, клинической фармакологии медицинских вузов:

Включение основных результатов и выводов Регистра «ГРОЗА» в образовательные программы по специальности «Лечебное дело», а также дополнительные профессиональные программы повышения квалификации и профессиональной переподготовки в рамках постдипломного образования врачей различных специальностей.

Довести до сведения перечисленных выше категорий обучающихся уточненный список ЛП с ПУД.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Госпитальный регистр передозировки сердечно-сосудистых лекарственных средств (ГРОЗА): первые результаты / С.С. Якушин, Н.Н. Никулина, **М.Б. Чернышева**, С.В. Селезнев. – Текст: непосредственный // VII Международный образовательный форум «Российские дни сердца 2019». – Санкт-Петербург, 2019. – С. 91.
2. Госпитальный регистр передозировки сердечно-сосудистых лекарственных средств (ГРОЗА): результаты пилотной части / С.С. Якушин, Н.Н. Никулина, **М.Б. Чернышева**, С.В. Селезнев. – Текст: непосредственный // Российский национальный конгресс кардиологов. – Екатеринбург, 2019. – С.445.
3. Никулина, Н.Н. Госпитальный регистр передозировки кардиологических препаратов: предпосылки, цель, первые результаты / Н.Н. Никулина, **М.Б. Чернышева**, С.В. Селезнев. – Текст: непосредственный // XI Конгресс кардиологов Республики Казахстан. – Алматы, Республика Казахстан, 2019. – С.27.
4. Передозировка кардиологических лекарственных препаратов как медицинская и социальная проблема / **М.Б. Чернышева**, С.С. Якушин, Н.Н. Никулина, С.В. Селезнев. – Текст: непосредственный // Спорные и нерешенные вопросы кардиологии 2019: Международная конференция: материалы. – Москва, 2019. – С.43.
5. **Чернышева, М.Б.** Относительная передозировка лекарственных средств – новая реалья кардиологической практики в условиях мультиморбидности и полипрагмазии: результаты регистра ГРОЗА / М.Б. Чернышева. – Текст: непосредственный // V Всероссийская научная

- конференция молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста». – Рязань, 2019. – С.8-10.
6. **Чернышева, М.Б.** Передозировка препаратов с брадикардическим действием как причина госпитализации в областной кардиологический стационар / М.Б. Чернышева, С.В. Селезнев, Н.Н. Никулина. – Текст: непосредственный // VII Международный образовательный форум «Российские дни сердца 2019». – Санкт-Петербург, 2019. – С. 208.
7. **Чернышева, М.Б.** Передозировка пульсурежающих препаратов как причина госпитализации в областной кардиологический стационар / М.Б. Чернышева, С.В. Селезнев, Н.Н. Никулина. – Текст: непосредственный // Российский национальный конгресс кардиологов. – Екатеринбург, 2019. – С.89.
8. **Чернышева, М.Б.** Передозировка сердечно-сосудистых лекарственных препаратов как показание к скорой и неотложной медицинской помощи / М.Б. Чернышева, С.В. Селезнев, Н.Н. Никулина. – Текст: непосредственный // Вектор развития высоких медицинских технологий на госпитальном этапе оказания скорой и неотложной медицинской помощи. – Рязань: Издательство: Межрегиональная общественная организация «Научно-практическая общество врачей неотложной медицины», 2019. – С. 34-35.
9. Медикаментозно обусловленная брадикардия в пожилом и старческом возрасте (по данным регистра «ГРОЗА») / **М.Б. Чернышева**, Н.Н. Никулина, С.В. Селезнев, С.С. Якушин. – Текст: непосредственный // Российский национальный конгресс кардиологов 2020 «Кардиология 2020 – новые вызовы и новые решения». – Казань, 2020. – С.529.
10. Медикаментозно обусловленная брадикардия как медико-социальная проблема: результаты Госпитального Регистра передозировок кардиологических лекарственных препаратов (ГРОЗА) / Н.Н. Никулина, С.В. Селезнев, **М.Б. Чернышева**, С.С. Якушин. – Текст: непосредственный // **Рос. кардиол. журн.** – 2020. – № 25 (7). – С.66-71. doi:10.15829/1560-4071-2020-3918
11. Передозировка кардиологических лекарственных препаратов в условиях мультиморбидности и полипрагмазии (регистр «ГРОЗА», 2017-2018 гг.) / **М.Б. Чернышева**, С.С. Якушин, Н.Н. Никулина, С.В. Селезнев. – Текст: непосредственный // VIII Евразийский конгресс кардиологов. – Москва, 2020. – С.68.
12. Результаты пилотной части госпитального регистра передозировок кардиологических лекарственных препаратов (ГРОЗА): фокус на медикаментозно обусловленную брадикардию / С.С. Якушин, Н.Н. Никулина, Е.В. Филиппов [и др.]. – Текст: непосредственный // **Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова.** – 2020. – Т. 28, №2. – С.153-163. – (Соавт.: С.В. Селезнев, Е.В. Лыгина, **М.Б. Чернышева**).
13. **Чернышева, М.Б.** Медикаментозно обусловленная брадикардия как ведущая проблема последних лет: результаты госпитального регистра «ГРОЗА» / М.Б. Чернышева, Н.Н. Никулина. – Текст: непосредственный // Боткинские чтения: Всерос. терапевт. конгр. с Междунар. участием: сб. тез. – СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2020. – С. 302-303.
14. **Чернышева, М.Б.** Медикаментозно-обусловленная гипотония как причина госпитализации в кардиологический стационар / М.Б. Чернышева, Н.Н. Никулина. – Текст: непосредственный // XVI Всероссийский конгресс «Артериальная гипертензия 2020: наука на службе практического здравоохранения». – Ярославль, 2020. – С.55-56.
15. **Чернышева, М.Б.** Передозировка кардиологических лекарственных средств вследствие многокомпонентной терапии: результаты регистра «ГРОЗА» (2017-2018 гг.) / М.Б. Чернышева, Н.Н. Никулина. – Текст: непосредственный // Боткинские чтения: Всерос. терапевт. конгр. с Междунар. участием: сб. тез. – СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2020. – С.302.
16. **Чернышева, М.Б.** Рост случаев медикаментозно обусловленной брадикардии как медико-социальная проблема: данные госпитального регистра «ГРОЗА» (2014-2018 гг.) / М.Б. Чернышева, Н.Н. Никулина. – Текст: непосредственный // III Инновационный Петербургский медицинский форум «Трансляционная медицина». – СПб., 2020. – С.51.

17. **Чернышева, М.Б.** Сравнительный анализ медикаментозно-обусловленной брадикардии в случаях абсолютных и относительных передозировок: результаты регистра ГРОЗА (2014, 2017, 2018 гг.) / М.Б. Чернышева. – Текст: непосредственный // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2020: сборник тезисов 81-й науч.-практ. конф. с Междунар. участием / отв. ред. Н.А. Гавришева. – СПб., 2020. – С.93-94.
18. Якушин, С.С. Результаты госпитального регистра передозировок кардиологических лекарственных препаратов (2014,2017,2018 гг.) / С.С. Якушин, **М.Б. Чернышева**, С.В. Селезнев. – Текст: непосредственный // XV международная научно-практическая конференция молодых ученых и студентов «Современные проблемы и перспективные направления инновационного развития науки». – Душанбе (Dushanbe), 2020. – С.110.
19. Якушин, С.С. Связь нарушенной функции почек с передозировками сердечно-сосудистых лекарственных препаратов: субанализ регистра «гроза» (2017-2018 гг.) / С.С. Якушин, **М.Б. Чернышева**, С.В. Селезнев. – Текст: непосредственный // XV международная научно-практическая конференция молодых ученых и студентов «Современные проблемы и перспективные направления инновационного развития науки». – Душанбе (Dushanbe), 2020. – С.110.
20. Medically induced bradycardia in the elderly and senile patients / N.N. Nikulina, S.S. Jakushin, **M.B. Chernysheva**, S.V. Seleznev. – Text: visual // European Heart Journal. – 2020. – Vol. 41(Suppl. 2). – P.3397. doi:10.1093/ ehjci/ ehaa946.3397
21. Лекарственно-индуцированная брадикардия у пациентов пожилого и старческого возраста (по результатам Госпитального регистра передозировок кардиологических лекарственных препаратов «Гроза») / **М.Б. Чернышева**, С.В. Селезнев, Н.Н. Никулина, С.С. Якушин. – Текст: непосредственный // **Клиническая геронтология**. – 2021. – № 27 (3-4). – С.31-40. <https://doi.org/10.26347/1607-2499202103-04031-040>
22. Причины, предрасполагающие факторы и направления профилактики медикаментозно обусловленной брадикардии (по результатам Госпитального Регистра передозировок кардиологических лекарственных препаратов ГРОЗА) / Н.Н. Никулина, С.В. Селезнев, **М.Б. Чернышева**, С.С. Якушин. – Текст: непосредственный // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии**. – 2021. – №17(3). – С.394-400. doi: 10.20996/1819-6446-2021-06-10
23. **Чернышева, М.Б.** Нарушенная функция почек как важный фактор передозировки кардиологических лекарственных средств: результаты субанализа регистра «ГРОЗА» / М.Б. Чернышева, Н.Н. Никулина, С.С. Якушин. – Текст: непосредственный // VIII Международный образовательный форум «Российские дни сердца». – СПб., 2021. – С.238.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ААП – антиаритмические препараты
 АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада
 АРО – отделение реаниматологии и анестезиологии
 БАБ – бета-адреноблокатор
 БКК – блокатор кальциевых каналов
 ИМТ – индекс массы тела
 ЛП – лекарственный препарат
 МОБ – медикаментозно-обусловленная брадикардия
 МЭС – синдром Морганьи-Адамса[Эдамса]-Стокса
 НЛР – нежелательная лекарственная реакция
 ОККД – областной клинический кардиологический диспансер

ПУД – пульсурежающее действие
 РО – Рязанская область
 РСЦ – региональный сосудистый центр
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации
 СМП – скорая медицинская помощь
 ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание
 ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
 ФФП – фильтрационная функция почек
 ЧСС – частота сердечных сокращений
 СКД-ЕPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration