

## Анализ нежелательных реакций у пожилых пациентов с использованием количественных методов выявления сигналов о безопасности

\*К. Э. Затолочина<sup>1</sup>, Е. А. Ушкалова<sup>1</sup>, А. С. Казаков<sup>1,2</sup>, С. К. Зырянов<sup>1,3</sup>, В. А. Поливанов<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

<sup>3</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», ул. Писцовая, д. 10, Москва, 127015, Российская Федерация

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора, Славянская пл., д. 4, стр. 1, Москва, 109012, Российская Федерация

**Резюме.** Увеличение рисков развития нежелательных реакций у пациентов пожилого и старческого возраста по сравнению с более молодыми — известная проблема фармакотерапии. Российская база данных фармаконадзора содержит значительное количество индивидуальных спонтанных сообщений о нежелательной реакции, касающихся пациентов 65 лет и старше. Рост репортирования о нежелательных реакциях делает затруднительным выявление сигналов о безопасности лекарственных средств исключительно на основе качественных подходов, что ведет к необходимости использования статистических методов выявления сигналов на основе диспропорциональности.

**Цель работы:** оценка возможности использования количественных методов выявления сигналов о безопасности и анализ рисков развития нежелательных реакций у пожилых пациентов по данным спонтанных сообщений, поступивших в отечественную базу данных. **Материалы и методы:** в исследование была включена информация, поступившая в базу спонтанных сообщений с января 2008 г. по июнь 2018 г. о пациентах в возрасте 65 лет и старше. Для выявления потенциальных статистических сигналов о безопасности использовалась методика, рекомендованная Европейским агентством по лекарственным средствам. Потенциальные статистические сигналы соответствовали следующим критериям: коэффициент отношения шансов репортирования (Reporting Odds Ratio, ROR) — нижняя граница 95% доверительного интервала  $>1$ , число случаев  $\geq 2$ ; коэффициент пропорциональности репортирования (Proportional Reporting Ratio, PRR):  $PRR \geq 2$ , критерий  $\chi^2$  Пирсона  $\geq 4$ , число случаев  $\geq 3$  и нижняя граница 95% доверительного интервала  $\geq 1$ , число случаев  $\geq 3$ . **Результаты:** идентифицирован 2231 потенциальный статистический сигнал. Подавляющее большинство комбинаций подозреваемых лекарственных средств и нежелательных реакций оказалось связано с известными рисками применения лекарственных средств и не являлось новыми сигналами о безопасности для этих препаратов. Наибольшее число статистических сигналов идентифицировано для следующих фармакологических групп: антиагреганты, цефалоспорины, нестероидные противовоспалительные средства, фторхинолоны, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, метаболические средства, антикоагулянты непрямого действия. **Выводы:** полученные результаты позволяют констатировать применимость и эффективность статистических методов, основанных на диспропорциональности отчетности, для анализа российской базы спонтанных сообщений с целью выявления статистических сигналов о безопасности.

**Ключевые слова:** фармаконадзор; спонтанное сообщение; сигнал; нежелательная реакция; пожилые пациенты; анализ диспропорциональности; коэффициент отношения шансов репортирования; коэффициент пропорциональности репортирования

**Для цитирования:** Затолочина КЭ, Ушкалова ЕА, Казаков АС, Зырянов СК, Поливанов ВА. Анализ нежелательных реакций у пожилых пациентов с использованием количественных методов выявления сигналов о безопасности. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(3):144–153. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-3-144-153>

\***Контактное лицо:** Karina E. Zatolochina; w00100@yandex.ru

## Analysis of Adverse Reactions in Elderly Patients Based on Quantitative Methods of Signal Detection

\*K. E. Zatolochina<sup>1</sup>, E. A. Ushkalova<sup>1</sup>, A. S. Kazakov<sup>1,2</sup>, S. K. Zyryanov<sup>1,3</sup>, V. A. Polivanov<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Peoples' Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russian Federation

<sup>2</sup> Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

<sup>3</sup> City Clinical Hospital No. 24 of the Moscow City Health Department, 10 Pistoovaya St., Moscow 127015, Russian Federation

<sup>4</sup> Information and Methodological Center for Expert Evaluation, Recording and Analysis of Circulation of Medical Products, 4/1 Slavyanskaya Sq., Moscow 109012, Russian Federation

**Abstract.** A well-known problem in pharmacotherapy is an increased risk of adverse drug reactions (ADRs) in older as compared to younger patients. The Russian pharmacovigilance database includes a significant number of spontaneous reports of suspected ADRs in patients aged 65 and older. An increase in ADRs reporting makes it difficult to identify potential safety signals based on qualitative approaches only, which necessitates the use of statistical methods for signal detection based on disproportionality. **The aim of the study** was to assess the applicability of quantitative methods for signal detection and analysis of ADR risks in the elderly using the Russian spontaneous report database. **Materials and methods:** the study covered the reports on patients 65 years of age and older, which were submitted to the spontaneous report database from January 2008 until June 2018. The procedure recommended by the European Medicines Agency was used to identify potential statistical safety signals which were determined based on the following criteria: Reporting Odds Ratio, ROR—lower bound of the 95% confidence interval  $>1$ , number of cases  $\geq 2$ ; Proportional Reporting Ratio, PRR  $\geq 2$ , Chi-square value  $\chi^2 \geq 4$ , number of cases  $\geq 3$ , lower bound of the 95% confidence interval  $>1$ , number of cases  $\geq 3$ . **Results:** 2231 potential statistical signals were identified. Of these, the vast majority of combinations of suspected drugs and ADRs were associated with known drug risks, and were not new safety signals for these drugs. The largest proportion of statistical signals was attributed to the following pharmacological groups: antiplatelet agents, cephalosporins, non-steroidal anti-inflammatory drugs, fluoroquinolones, angiotensin-converting enzyme inhibitors, metabolic agents, and indirect anticoagulants. **Conclusion:** the results obtained indicate the applicability and effectiveness of statistical methods based on disproportionality of reporting for the analysis of the Russian spontaneous report database in order to identify potential drug safety issues.

**Key words:** pharmacovigilance; spontaneous report; signal; adverse drug reaction; elderly patients; disproportionality analysis; Reporting Odds Ratio; Proportional Reporting Ratio

**For citation:** Zatolochina KE, Ushkalova EA, Kazakov AS, Zyryanov SK, Polivanov VA. Analysis of adverse reactions in elderly patients based on quantitative methods of signal detection. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(3):144–153. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-3-144-153>

\*Corresponding author: Karina E. Zatolochina; w00100@yandex.ru

В связи со старением населения рациональная фармакотерапия лиц пожилого возраста приобрела в XXI веке значение одной из наиболее важных задач клинической фармакологии и практической медицины. Эффективность и безопасность применения лекарственных средств (ЛС) у пожилых может существенно отличаться от таковой у лиц молодого и среднего возраста, что объясняется возрастными изменениями фармакокинетики и фармакодинамики ЛС, высоким уровнем хронической коморбидности, одновременным приемом сопутствующих ЛС, что увеличивает риск лекарственных взаимодействий [1]. Пациенты пожилого возраста более уязвимы в отношении возникновения нежелательных реакций (НР) при применении ЛС, однако данные о безопасности фармакотерапии у пожилых крайне ограничены, так как эта категория пациентов на протяжении длительного времени исключалась из рандомизированных клинических исследований [2]. Кроме того, на этапе предрегистрационных рандомизированных контролируемых клинических исследований, как правило, не выявляются редкие серьезные НР ЛС, представляющие угрозу здоровью и жизни пациентов. Эту задачу позволяют решать фармакоэпидемиологические исследования, прежде всего анализ информации баз данных, содержащих сведения о НР.

Неотъемлемым компонентом практики фармаконадзора<sup>1</sup> является выявление и оценка сигналов по безопасности [3]. Ключевую роль в выявлении информации, предполагающей наличие новой потенциальной связи между воздействием лекарственного препарата (ЛП) и нежелательным явлением (НЯ), нового аспекта известной взаимосвязи или информации об изменении частоты развития уже известной НР, играет метод спонтанных сообщений. Наиболее крупная национальная база данных спонтанных сообщений Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA), в которую в настоящее время ежегодно поступает более 2 млн индивидуальных извещений, — FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)<sup>2</sup>. Международные системы фармаконадзора, такие как программа мониторинга безопасности ЛС Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)<sup>3</sup> и система фармаконадзора Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA), собирают и анализируют информацию о НР от национальных систем мониторинга<sup>4</sup>. Результаты анализа информации баз данных спонтанной отчетности дают основу для принятия мер по минимизации рисков или решения о дополнительном изучении и проведения пострегистрационного исследования безопасности ЛС.

<sup>1</sup> Guideline on good pharmacovigilance practices. EMA; 2021. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c#section1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c#section1)

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об Утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

<sup>2</sup> FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Public Dashboard. <https://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/surveillance/adversedrugs/effects/ucm070093.htm>

<sup>3</sup> VigiBase: signalling harm and pointing to safer use. <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/vigibase-signalling-harm-and-pointing-to-safer-use>

<sup>4</sup> EudraVigilance. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance>

С увеличением объема поступающих сведений и наличием в базе данных десяти и более тысяч сообщений классический способ выявления сигнала — экспертная оценка комбинации подозреваемого ЛС и произошедшего клинического события (подозреваемой НР) в каждом индивидуальном сообщении (качественный метод выявления) — оказывается крайне затруднительным. В связи с этим многие зарубежные регуляторные органы в настоящее время используют количественные статистические методы выявления сигналов и алгоритмы интеллектуального анализа данных (DataMining) для периодической обработки поступающих сведений и поиска возможных неизвестных ассоциаций, связанных с воздействием ЛС<sup>5</sup>. Такие подходы основаны на идентификации диспропорции количества сообщений в базе данных о предполагаемой подозреваемой НР при применении ЛС по сравнению с сообщениями о других ЛС (disproportionality methods). Каждое сообщение, отобранное в качестве потенциального сигнала после скрининга диспропорциональности, изучают с клинической точки зрения для интерпретации и принятия решения о необходимости дальнейших действий [4].

Количественные статистические методы выявления сигнала делят на частотные и байесовские [5–8], преимущественное использование тех или иных методов для выявления сигналов по информации баз данных спонтанной отчетности регуляторных органов представлено в таблице 1.

Несмотря на то что за рубежом проведено значительное число исследований, посвященных сравнению характеристик различных алгоритмов выявления сигналов с точки зрения чувствительности, специфичности, точности и раннего выявления проблем безопасности, единого стандарта методологии пока не существует.

В России до настоящего времени идентификация и выявление сигналов о безопасности

проводились исключительно на основе качественных подходов. В большей степени это было связано с малым объемом российской базы данных спонтанных сообщений. Однако рост репортирования, особенно в последние годы, ведет к необходимости изучения и внедрения количественных скрининговых методов выявления сигналов в нашей стране.

Поскольку увеличение риска развития НР у пациентов пожилого возраста по сравнению с молодыми не зависит от принадлежности ЛП к фармакологической группе, для апробации метода количественного выявления сигнала мы провели субгрупповой анализ спонтанных сообщений российской базы данных.

**Цель работы** — оценка возможности использования количественных методов выявления сигналов о безопасности и анализ рисков развития нежелательных реакций у пожилых пациентов по данным спонтанных сообщений, поступивших в отечественную базу данных.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ информации, поступившей в федеральную базу данных спонтанных сообщений о НР «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора за период с января 2008 г. по июнь 2018 г. Критерием включения в исследование был возраст пациента  $\geq 65$  лет. Дубликаты и невалидные сообщения идентифицированы и исключены из анализа. Неблагоприятные события были закодированы в соответствии с терминологией, содержащейся в терминологическом словаре нежелательных реакций ВОЗ — WHOART (WHO Adverse Reaction Terminology). Использование для исследования данных, закодированных на основании использовавшегося ранее терминологического словаря (WHOART) обусловлено тем, что терминология медицинского словаря для регуляторной деятельности MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory

**Таблица 1.** Методы количественного выявления сигналов в базах данных спонтанной отчетности

**Table 1.** Quantitative methods for signal detection in spontaneous report databases

Методы	Используемый алгоритм	Регуляторное агентство: название базы данных*
Частотные	ROR (Reporting Odds Ratio)	Lareb (Нидерланды). Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (Япония)
	PRR (Proportional Reporting Ratio)	European Medicines Agency (Европейский союз): EudraVigilance. Agenzia Italiana del Farmaco (Италия)
Байесовские	MGPS (Multi-item Gamma Poisson Shrinker)	Food and Drug Administration (США): FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)
	BCPN (Bayesian Confidence Propagation Neural network)	Uppsala Monitoring Centre (Всемирная организация здравоохранения): VigiBase

\*При наличии.

\*If available.

<sup>5</sup> Screening for adverse reactions in EudraVigilance. EMA/849944/2016. EMA; 2016.

Activities) была внедрена в российскую базу фармаконадзора только в 2019 г.

Мы извлекли из базы данных информацию обо всех парах ЛС–НР для пациентов пожилого возраста и провели стандартный расчет показателей, рекомендованный ЕМА<sup>6</sup>: коэффициент отношения шансов репортирования ROR (Reporting Odds Ratio) и коэффициент пропорциональности репортирования PRR (Proportional Reporting Ratio), которые показывают относительное увеличение доли отдельных случаев конкретного НЯ для конкретного ЛС ко всем другим случаям НЯ и ЛС в базе данных [5–8].

Показатели ROR и PRR были рассчитаны с 95% доверительными интервалами (95% CI) с помощью следующих уравнений:

$$ROR = \frac{a/c}{b/d}, \quad (1)$$

$$95\% \text{ CI} = e^{\ln(ROR) \pm 1,96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}, \quad (2)$$

$$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}, \quad (3)$$

$$95\% \text{ CI} = e^{\ln(PRR) \pm 1,96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}, \quad (4)$$

где  $a$ ,  $b$ ,  $c$  и  $d$  были определены в таблице сопряженности  $2 \times 2$  следующим образом: « $a$ » — число случаев возникновения интересующего НЯ, которые произошли после использования интересующего подозреваемого ЛС, « $b$ » — число случаев возникновения других НЯ, которые произошли после использования интересующего подозреваемого ЛС, « $c$ » — число случаев возникновения интересующего НЯ, которые произошли после использования всех других ЛП, « $d$ » — число случаев возникновения других НЯ, которые произошли после использования всех других ЛП.

Также для показателя PRR рассчитаны значения критерия  $\chi^2$  Пирсона и  $\chi^2$  с поправкой Йетса (в случаях, когда одна из переменных составляла меньше 10). При этом  $a$ ,  $b$ ,  $c$  и  $d$  были определены не как количество сообщений, а как число сочетаний НЯ и ЛП (пары «ЛП–НЯ»).

Потенциальные статистические сигналы о безопасности устанавливали на основании следующих критериев<sup>7</sup>:

1) по показателю ROR: нижняя граница 95% CI >1, число случаев  $\geq 2$ ;

2) по показателю PRR:

- PRR  $\geq 2$ ,  $\chi^2 \geq 4$ , число случаев  $\geq 3$ ;

- нижняя граница 95% CI  $\geq 1$ , число случаев  $\geq 3$ .

Показатели были рассчитаны для всех комбинаций подозреваемых ЛС и НР. Статистические

сигналы были отобраны при соответствии одновременно всем критериям, представленным выше. Особое внимание уделено комбинациям с наибольшим числом случаев, в особенности когда было зарегистрировано 50 и более случаев.

Статистический анализ проводили с использованием Microsoft Excel version 2013 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA), JMP 11.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Выявленный статистический сигнал показывает исключительно статистическую диспропорциональность отчетности для конкретной пары «ЛС–НЯ», поэтому на этапе статистического скрининга невозможно однозначно констатировать, относится ли данное неблагоприятное событие к НЯ или НР. При дальнейшем анализе неблагоприятные события могут оказаться как известными или возможными проявлениями НР, так и событиями, не связанными с применением ЛП. В описании исследования мы преимущественно использовали термин «нежелательная реакция», поскольку предполагали выявление значительного количества уже известных закономерностей, в том числе указанных в инструкциях по медицинскому применению ЛП. Однако в случаях, где неблагоприятное событие могло оказаться не связанным с применением ЛП или, напротив, в дальнейшем стать сигналом о новом идентифицированном риске, был использован термин «нежелательное явление».

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В базе данных было обнаружено 25 005 сообщений, касающихся пациентов пожилого возраста. Количество индивидуальных подозреваемых ЛС составило 1250, а НР — 1804. В общей сложности число комбинаций подозреваемых ЛС и НР (пары «ЛС–НР») составило 50 951. Из них число комбинаций (пар), где число случаев развития НР было 3 и более, в совокупности насчитывало 28 353 (55,6%), а число индивидуальных комбинаций («определенное ЛС — определенная НР») — 3799.

В целом был идентифицирован 2231 потенциальный статистический сигнал, соответствующий одновременно всем минимальным критериям. Подавляющее большинство комбинаций подозреваемых ЛС и НР оказалось связано с известными рисками ЛС, и не являлось новыми сигналами о безопасности для этих препаратов. С формальной точки зрения такие статистические сигналы не соответствуют определению «сигнал», то есть информации, которая предполагает наличие

<sup>6</sup> EudraVigilance expert working group (EV-EWG). Guideline on the use of statistical signal detection methods in the EudraVigilance data analysis system. EMEA/106464/2006 rev. 1. EMA; 2008.

Screening for adverse reactions in EudraVigilance. EMA/849944/2016. EMA; 2016.

<sup>7</sup> Там же.

новой потенциальной причинно-следственной связи [4]. Подобные «старые» сигналы после их изучения и оценки в большинстве случаев не относятся к важным идентифицированным и важным потенциальным рискам, и, как правило, они не влияют на отношение ожидаемой пользы к возможному риску применения ЛП, однако в некоторых случаях их выявление позволяет обнаружить новые аспекты известной взаимосвязи между воздействием ЛП и неблагоприятным последствием.

Наибольшее число статистических сигналов идентифицировано для препаратов из следующих фармакологических групп: антиагреганты — 151, цефалоспорины — 77, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) — 58, фторхинолоны — 57, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) — 52, метаболические средства — 51, антикоагулянты непрямого действия — 50. Наибольшее число сигналов для индивидуального ЛС составило 69 (тикагрелор).

ЛС, для каждого из которых идентифицировано 15 и более статистических сигналов, представлены в таблице 2.

В таблице 3 представлены 27 комбинаций (в порядке убывания частоты) подозреваемых ЛС

и НР, для которых зарегистрировано  $\geq 50$  случаев у пожилых пациентов и идентифицирован статистический сигнал о безопасности. Из них 19 сигналов было отнесено к известным (предвиденным) НР, 4 — к НЯ, связанным с заболеванием (тикагрелор — 2, метформин — 1, глимепирид — 1), и 4 сигнала требовали дальнейшей оценки (инсулин гларгин — 1, инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный] — 1, инсулин-изофан [человеческий генно-инженерный] — 1, тикагрелор — 1). Таким образом, при выявлении исключительно количественных статистических закономерностей подавляющее большинство комбинаций подозреваемых ЛП и НР оказалось связано с известными рисками ЛП и не являлось новыми сигналами о безопасности для этих препаратов.

Наиболее частой комбинацией «ЛС–НР» была «тикагрелор–кровоподтек» — 404 случая (ROR: 43,30, 95% CI: 36,16–51,85; PRR: 37,38, 95% CI: 31,49–44,38,  $\chi^2$ : 4460,01). Другими НЯ и НР, связанными с приемом тикагрелора, были одышка — 330 случая (ROR: 8,59, 95% CI: 7,49–9,84; PRR: 7,72, 95% CI: 6,81–8,75,  $\chi^2$ : 1346,34), боль в груди (111 случаев), носовое кровотечение (93 случая), кровотечение неуточненное (81 случай), инфаркт миокарда (79 случаев) и окклюзия стента (54 случая).

**Таблица 2.** Лекарственные средства с наибольшим количеством идентифицированных статистических сигналов о безопасности

**Table 2.** Drugs with the highest numbers of identified safety signals

Лекарственное средство	Количество сигналов, ед.
Тикагрелор	69
Варфарин	50
Клопидогрел	39
Цефтриаксон	38
Дабигатрана этексилат	35
Дапаглифлозин	32
Инсулин гларгин	30
Ривароксабан	28
Ципрофлоксацин	27
Будесонид+формотерол	26
Ацетилсалициловая кислота	24
Метформин	24
Розувастатин	20
Леводопа+карбидопа	19
Натрия хлорид	19
Цефотаксим	19
Золедроновая кислота	17
Инсулин-изофан [человеческий генно-инженерный]	17
Лерканидипин	17
Салметерол+флутиказон	17
Гликлазид	16
Мельдоний	16
Йопромид	15
Лидокаин	15
Метотрексат	15
Эналаприл	15

**Таблица 3.** Комбинации подозреваемых лекарственных средств и нежелательных реакций (или нежелательных явлений), для которых зарегистрировано 50 и более случаев у пациентов  $\geq 65$  лет  
**Table 3.** Combinations of suspected drugs and adverse reactions (or adverse events) with 50 or more cases reported in patients aged  $\geq 65$

Лекарственное средство	Нежелательная реакция	a	b	c	d	ROR (-)	ROR (+)	PRR (-)	PRR (+)	PRR (-)	PRR (+)	$\chi^2$
Тикагрелор	Кровопадение (синяк)	404	2482	180	47885	36,16	43,30	31,49	37,38	44,38	44,38	4460,01
Тикагрелор	Одышка	330	2556	712	47353	7,49	8,59	6,81	7,72	8,75	8,75	1346,34
Эналаприл	Сухой кашель	178	480	468	49825	32,50	39,48	24,91	29,07	33,93	33,93	3540,19
Инсулин гларгин	Гипергликемия	145	546	488	49772	22,09	27,09	18,24	21,61	25,60	25,60	2225,13
Цефтриаксон	Крапивница	136	1241	1606	47968	2,72	3,27	2,58	3,05	3,60	3,60	178,72
Цефтриаксон	Антибиотик-ассоциированная диарея	114	1263	244	49330	14,51	18,25	13,56	16,82	20,87	20,87	1164,32
Тикагрелор	Боль в груди	111	2775	115	47950	12,81	16,68	12,42	16,08	20,81	20,81	802,07
Лизиноприл	Сухой кашель	107	214	539	50091	36,29	46,47	26,26	31,31	37,34	37,34	2653,30
Метформин	Тошнота	107	837	1495	48512	3,37	4,15	3,15	3,79	4,56	4,56	211,88
Клопидогрел	Кровопадение (синяк)	100	980	484	49387	8,32	10,41	7,76	9,54	11,73	11,73	640,98
Тикагрелор	Носовое кровотечение	93	2793	152	47913	8,09	10,50	7,89	10,19	13,15	13,15	480,52
Инсулин-изофан [человеческий генно-инженерный]	Гипергликемия	81	428	552	49890	13,30	17,10	11,71	14,54	18,05	18,05	901,96
Тикагрелор	Кровотечение	81	2805	173	47892	6,12	7,99	6,01	7,80	10,13	10,13	328,57
Тикагрелор	Инфаркт миокарда	79	2807	94	47971	10,62	14,36	10,40	14,00	18,83	18,83	519,80
Метформин	Гипергликемия	67	877	566	49441	5,14	6,67	4,91	6,27	8,01	8,01	268,74
Натрия хлорид	Озноб	67	285	417	50182	21,32	28,29	18,25	23,10	29,24	29,24	1231,98
Инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный]	Гипергликемия	64	305	569	50013	13,91	18,44	12,16	15,42	19,55	19,55	785,44
Эналаприл	Отек ангионевротический	61	597	828	49465	4,65	6,10	4,39	5,63	7,22	7,22	220,22
Изосорбид динитрат	Головная боль	60	55	966	49870	38,85	56,32	22,80	27,46	33,06	33,06	1469,73
Цефтриаксон	Шок анафилактический	60	1317	353	49221	4,81	6,35	4,68	6,12	8,00	8,00	221,42
Ципрофлоксацин	Антибиотик-ассоциированная диарея	56	589	302	50004	11,70	15,74	10,99	14,46	19,03	19,03	596,18
Метформин	Рвота	55	889	765	49242	3,01	3,98	2,92	3,81	4,97	4,97	108,01
Ципрофлоксацин	Крапивница	55	590	1687	48619	2,03	2,69	1,97	2,54	3,29	3,29	51,62
Тикагрелор	Окклюзия стента	54	2832	8	48057	54,46	114,54	53,55	112,42	235,99	235,99	770,36
Варфарин	Макрогематурия	53	785	42	50071	53,36	80,49	50,63	75,46	112,48	112,48	1724,88
Цефтриаксон	Колит псевдомембранозный	51	1326	76	49498	17,49	25,05	17,01	24,16	34,31	34,31	679,24
Глимепирид	Гипергликемия	50	225	583	50093	13,90	19,09	12,14	15,80	20,57	20,57	646,64

*Примечание.* a — число случаев развития интересующей нежелательной реакции (НР) или нежелательного явления (НЯ), которые произошли после применения интересующего лекарственного средства (ЛС); b — число случаев других НР или НЯ, которые произошли после применения интересующего лекарственного средства (ЛС); c — число случаев интересующих НР или НЯ, которые произошли после применения всех других ЛС; d — число случаев других НР или НЯ, которые произошли после применения всех других ЛС; PRR — коэффициент пропорциональности репортирования; ROR (-) — нижняя граница 95% CI;  $\chi^2$  — значения критерия  $\chi^2$  Пирсона.

*Note.* a—number of suspected adverse drug reactions (ADRs) or adverse events (AEs) following the use of the suspected drug; b—number of all other ADRs or AEs after using the suspected drug; c—number of suspected ADRs or AEs after using all other drugs; d—number of all other ADRs or AEs after using all other drugs; ROR—Proportional Reporting Ratio; ROR (-)—lower bound of 95% confidence interval (CI), ROR (+)—upper bound of 95% CI, PRR (+)—upper bound of 95% CI,  $\chi^2$ —Ch-square value.

При применении ЛС из группы ингибиторов АПФ часто отмечали сухой кашель: эналаприл — 178 случаев (ROR 39,48, 95% CI: 32,50–47,96; PRR: 29,07, 95% CI: 24,91–33,93,  $\chi^2$ : 3540,19), лизинаприл — 107 (ROR 46,47, 95% CI: 36,29–59,49; PRR: 31,31, 95% CI: 26,26–37,34,  $\chi^2$ : 2653,30).

Среди наиболее встречаемых комбинаций выявлены две, касающиеся развития антибиотик-ассоциированной диареи, и одна — псевдомембранозного колита: «цефтриаксон—антибиотик-ассоциированная диарея» — 114 случаев (ROR: 18,25, 95% CI: 14,51–22,95; PRR: 16,82, 95% CI: 13,56–20,87,  $\chi^2$ : 1164,32), «ципрофлоксацин—антибиотик-ассоциированная диарея» — 56 случаев (ROR: 15,74, 95% CI: 11,70–21,18; PRR: 14,46, 95% CI: 10,99–19,03,  $\chi^2$ : 596,18) и «цефтриаксон—колит псевдомембранозный» — 51 случай (ROR: 25,05, 95% CI: 17,49–35,87; PRR: 24,16, 95% CI: 17,01–34,31,  $\chi^2$ : 679,24).

Обнаружено значительное количество комбинаций, связанных с реакциями гиперчувствительности при применении метамизола натрия, а также препаратов, его содержащих: «метамизол натрия—анафилактический шок» — 21 случай (ROR: 13,76, 95% CI: 8,68–21,82; PRR: 12,52, 95% CI: 8,24–19,03,  $\chi^2$ : 213,10), «метамизол натрия—ангионевротический отек» — 11 случаев (ROR: 3,03, 95% CI: 1,65–5,58; PRR: 2,93, 95% CI: 1,64–5,23,  $\chi^2$ : 14,05), «метамизол натрия—крапивница» — 25 случаев (ROR: 3,72, 95% CI: 2,44–5,65; PRR: 3,40, 95% CI: 2,35–4,94,  $\chi^2$ : 43,32). При этом идентифицировано только два статистических сигнала о НР, связанных с парацетамолом: крапивница — 4 случая (ROR: 3,43, 95% CI: 1,21–9,69; PRR: 3,17, 95% CI: 1,25–8,00,  $\chi^2$ : 4,09), кожная сыпь — 4 случая (ROR: 7,53, 95% CI: 2,66–21,29; PRR: 6,82, 95% CI: 2,70–17,25,  $\chi^2$ : 14,63).

Выявлены статистические сигналы о серьезных НР и НЯ, связанных с off-label применением препаратов, не рекомендованных или не имеющих доказанной эффективности у пациентов пожилого возраста. Так, обнаружена информация о развитии анафилактического шока (7 случаев, ROR: 4,99, 95% CI: 2,33–10,69; PRR 4,84, 95% CI: 2,32–10,06,  $\chi^2$ : 17,47) и ангионевротического отека (4 случая, ROR: 4,52, 95% CI: 1,63–12,54; PRR: 4,26, 95% CI: 1,66–10,96,  $\chi^2$ : 7,07) при применении депротенинизированного гемодеривата крови телят, а также нейротоксичности (9 случаев, ROR: 308,27, 95% CI: 139,50–681,21; PRR: 257,06, 95% CI: 129,31–510,99,  $\chi^2$ : 1609,18) при применении комбинированного препарата мяты перечной, фенобарбитала, хмеля и этилбромизовалерианата. Данные случаи требуют более детального рассмотрения, их анализ с помощью качественных методов в настоящей статье не приводится.

Значительное число идентифицированных нами «старых» сигналов, связанных с применением ЛП из разных фармакологических групп,

показывает эффективность количественных подходов в выявлении сигналов при анализе данных российской базы спонтанных сообщений. Для каждого выявленного сигнала, основанного на диспропорциональности отчетности, необходимо проводить анализ, в том числе с клинической точки зрения.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Принципом отбора статистических сигналов явилось соответствие одновременно всем трем минимальным критериям — как по показателю ROR, так и по показателю PRR. Таким образом, критическим условием было наличие не менее 3 пар комбинаций «ЛС–НР» на каждую комбинацию (критерии по показателю PRR). По всей видимости, в случае идентификации и отбора сигналов только по показателю ROR, где одно из условий — наличие минимум 2 пар комбинаций «ЛС–НР», количество сигналов могло оказаться большим.

Количество идентифицированных сигналов было наибольшим для антиагрегантов и антикоагулянтов (тикагрелор, варфарин, клопидогрел). Наиболее часто встречающимися комбинациями «ЛС–НР» у пожилых пациентов были комбинации «тикагрелор—кровоподтек», «тикагрелор—одышка» и «эналаприл—сухой кашель». Все выявленные НР были отнесены к предвиденным (включенным в инструкцию по медицинскому применению ЛП), известным фактором риска развития которых является пожилой возраст пациентов.

Особая уязвимость пожилых больных в отношении развития антибиотик-ассоциированной диареи также известна. В исследовании EIP было показано более чем 13-кратное увеличение заболеваемости *Clostridium difficile*-ассоциированной диареей у пожилых людей по сравнению с более молодыми [9]. Противомикробными препаратами, при применении которых риск возникновения антибиотик-ассоциированной диареи наибольший, являются клиндамицин, цефалоспорины и фторхинолоны, в меньшей степени — макролиды и сульфаниламиды. Результаты нашего исследования также подтвердили высокие риски развития антибиотик-ассоциированной диареи на фоне терапии цефтриаксоном и цiproфлоксацином.

Значительную долю среди включенных в анализ сообщений составили случаи неэффективности ЛС различных фармакологических групп, что требует дальнейшего анализа с точки зрения рациональности их применения. Некоторые сигналы позволяют предположить несоответствие требованиям, предъявляемым к качеству ЛС. В частности, озноб и повышение температуры при использовании натрия хлорида в качестве растворителя могут быть связаны с его микробной контаминацией.

Озабоченность вызывает назначение пожилым пациентам ЛП с недоказанной клинической эффективностью или потенциально не рекомендованных для лиц пожилого возраста, например депротенинизированного гемодеривата крови телят, комбинированного препарата мяты перечной, фенobarбитала, хмеля и этилбромизовалериана, которые по данным нашего исследования ассоциировались с такими серьезными НР, как анафилактический шок, ангионевротический отек и нейротоксичность.

Полученные результаты свидетельствуют о частом назначении метамизола натрия в качестве анальгетического средства пациентам пожилого возраста. Метамизол натрия, не разрешенный или ограниченный к применению более чем в 100 странах мира в связи с проблемами безопасности (агранулоцитоз, анафилактический шок), продолжает оставаться в Российской Федерации наиболее популярным анальгетиком. В нашем исследовании не выявлено сигнала о развитии агранулоцитоза, что может объясняться особенностями методологии, однако применение метамизола натрия было ассоциировано с развитием анафилактического шока, ангионевротического отека, крапивницы, падением артериального давления. При этом число спонтанных сообщений о НР при применении парацетамола, рассматриваемого в качестве препарата выбора во всех международных рекомендациях, особенно в «пограничных» возрастных группах (дети, пожилые), было значительно меньшим, а выявленные сигналы по безопасности парацетамола включали в себя только кожную сыпь и крапивницу. Поэтому целесообразно проводить образовательную работу с врачами и пациентами по выбору анальгетика лицам пожилого возраста. Следует также объяснять пациентам пожилого возраста и их опекунам недопустимость превышения терапевтической дозы анальгетиков (которая была превышена по данным нескольких сообщений), так как в этом случае и парацетамол теряет свои преимущества с точки зрения безопасности перед другими анальгетиками и НПВС. Применение парацетамола в токсических дозах чревато серьезными угрожающими жизни осложнениями со стороны печени, включая фульминантный гепатит, а также развитием серьезных НР со стороны почек, сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта [10, 11]. Прием парацетамола в дозах выше 2 г/сут, особенно на протяжении длительного времени, по данным фармакоэпидемиологических исследований, ассоциируется со значительным (до 3,6 раз) повышением риска желудочно-кишечных кровотечений, прежде всего у лиц пожилого возраста [12, 13], развитием острого интерстициального нефрита, нефротического синдрома и острой почечной недостаточности у 1–2% пациентов [14, 15], повышением

артериального давления и другими осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы [16, 17], в том числе повышением на 40% риска развития застойной сердечной недостаточности [18].

Врачам следует тщательно взвешивать отношение ожидаемой пользы к возможному риску при назначении пациентам пожилого возраста не только препаратов системного действия, но и лекарственных форм для местного применения, в частности, офтальмологических, применение которых, по данным нашего исследования, было ассоциировано с такими НР, как отек и зуд век, слезотечение, боль в глазах, светобоязнь и др., что может отрицательно сказаться на четкости зрения. Нарушения зрения, в свою очередь, могут иметь крайне негативные последствия для лиц пожилого и особенно старческого возраста как с точки зрения качества жизни, развития депрессивных расстройств, снижения социальной активности [19], так и повышенного риска переломов [20, 21] и нарушения когнитивных функций [22].

В ходе анализа идентифицированных сигналов было установлено, что большинство из рассматриваемых статистических сигналов (для которых зарегистрировано более 50 случаев у пожилых пациентов) представляли собой предвиденные НР, описанные в инструкциях по медицинскому применению ЛП. В цели нашего исследования не входил анализ данных в отношении возможного увеличения частоты развития предвиденных НР, однако необходимо отметить, что сигнальная информация, касающаяся предвиденных НР, также может требовать дальнейшего рассмотрения.

Было выявлено, что в ряде случаев в сигнальную информацию могут попасть НЯ, связанные с основным или сопутствующими заболеваниями, при которых применялись подозреваемые препараты (пары «тикагрелор—инфаркт миокарда», «метформин—гипергликемия», «тикагрелор—окклюзия стента», «глимепирид—гипергликемия»). По нашему мнению, однозначно исключать подобные случаи из категории сигналов нецелесообразно, они требуют дополнительного анализа и оценки, поскольку могут свидетельствовать о неэффективности или снижении терапевтического эффекта ЛП.

Среди рассматриваемых сигналов 4 были отнесены к категории требующих дальнейшего анализа и оценки. Так, сигналы о развитии гипергликемии на фоне терапии препаратами инсулина (3 сигнала) можно рассматривать как проявление недостаточной эффективности ЛП. В свою очередь, для определения причин неэффективности данных препаратов, в том числе с учетом их групповой принадлежности (биологические лекарственные препараты), необходим детальный качественный анализ всех имеющихся индивидуальных случаев. Боль в груди на фоне терапии тикагрелором, согласно информации в инструкции



по медицинскому применению ЛП, разрешенных к применению в Российской Федерации, не относятся к НР, связанным с применением препарата. Вместе с тем, данная НР по информации зарубежных источников является предвиденной<sup>8</sup>.

Несмотря на то что в последние годы для анализа баз данных используют различные аналитические методы, такие как ассоциативный анализ, логистическая регрессионная модель [23, 24], в настоящем исследовании мы использовали показатели ROR и PRR. Данные показатели позволяют проводить всестороннюю оценку рисков для всех возможных комбинаций «ЛС–НР», просты для расчета и интерпретации результатов исследования.

Проведение внутригруппового статистического анализа диспропорциональности повышает возможность обнаружения сигналов в гериатрической популяции. Вместе с тем в качестве дополнительных критериев для выявления сигналов в этой популяции используют относительные показатели, отражающие соотношение между subgroupовыми значениями ROR и всеми остальными значениями ROR<sup>9</sup>. В нашем исследовании мы не ставили задачи проведения подобного анализа, однако очевидно, что такое исследование необходимо и будет способствовать выявлению возможных рисков для гериатрических пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на ограничения метода спонтанных сообщений (отсутствие данных о количестве пациентов, которые получили интересующие препараты, недорепортирование, отсутствующие данные и др.), полученные нами результаты позволяют констатировать применимость и эффективность статистических методов, основанных на диспропорциональности отчетности, для анализа информации российской базы спонтанных сообщений с целью скринингового выявления статистических сигналов о безопасности. Использование подобных подходов позволит при необходимости в более короткие сроки вырабатывать своевременные административные меры, направленные на повышение эффективности и безопасности ЛП, в том числе у пожилых пациентов.

Проведенное исследование позволило идентифицировать 2231 потенциальный статистический

сигнал о безопасности применения ЛС у пожилых пациентов. Подавляющее большинство выявленных статистических сигналов касалось известных рисков ЛС («старые» сигналы). Большинство статистических сигналов выявлено для препаратов из фармакологических групп, наиболее широко применяемых в данной возрастной группе: антиагрегантов, антикоагулянтов непрямого действия, НПВС, ингибиторов АПФ, метаболитических средств и антибиотиков (цефалоспорины, фторхинолоны). Полученные результаты являются основанием для дальнейшего анализа выявленных проблем, а также могут быть использованы при разработке рекомендаций, направленных на минимизацию рисков, связанных с фармакотерапией у пожилых пациентов.

**Вклад авторов.** К. Э. Затолочина — разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация результатов, обработка результатов, написание и редактирование текста статьи; Е. А. Ушкалова — разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи, утверждение окончательной версии статьи; А. С. Казаков — поиск и анализ данных литературы, обработка результатов, работа с графическими материалами; С. К. Зырянов — разработка концепции и дизайна исследования, утверждение окончательной версии статьи; В. А. Поливанов — работа с базой данных спонтанных сообщений, анализ и интерпретация результатов.

**Authors' contributions.** Karina E. Zatolochina—elaboration of the concept and design of the study, analysis and interpretation of the results, processing of the results, writing and editing of the text; Elena A. Ushkalova—elaboration of the concept and design of the study, writing the text, approval of the final version of the paper; Alexander S. Kazakov—search for and analysis of literature data, processing of the results, preparation of the graphic materials; Sergey K. Zyryanov—elaboration of the concept and design of the study, approval of the final version of the paper; Vitaliy A. Polivanov—analysis of the spontaneous report database, analysis and interpretation of the results.

**Благодарности.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Acknowledgements.** The study was performed without external funding.

**Конфликт интересов.** С. К. Зырянов является членом редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Conflict of interest.** Sergey K. Zyryanov is member of the Editorial Board of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy*, the other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pham CB, Dickman RL. Minimizing adverse drug events in older patients. *Am Fam Physician*. 2007;76(12):1837–44. PMID: 18217523
2. Ушкалова ЕА, Ткачева ОН, Рунихина НК, Чухарева НА, Бевз АЮ. Особенности фармакотерапии у пожилых пациентов. Введение в проблему. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(1):94–100. [Ushkalova EA, Tkacheva ON, Runikhina NK, Chukhareva NA, Bevz AYU. Features of pharmacotherapy in the elderly patients. Introduction to the problem. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(1):94–100 (In Russ.)] <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-1-94-100>
3. Лепехин ВК, Романов БК, Торопова ИА. Анализ сообщений о нежелательных реакциях на лекарственные

<sup>8</sup> Ticagrelor. <https://www.drugs.com/monograph/ticagrelor.html>

<sup>9</sup> Screening for adverse reactions in EudraVigilance. EMA/849944/2016. EMA; 2016.

- средства. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2012;(1):22–5. [Lepakhin VK, Romanov BK, Toropova IA. The analysis of reports on adverse drug reactions. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2012;(1):22–5 (In Russ.)]
- Журавлева ЕО, Вельц НЮ, Кутехова ГВ, Дармоостукова МА, Аляутдин РН. Сигнал как инструмент системы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2018;6(2):61–7. [Zhuravleva EO, Velts NYu, Kutekhova GV, Darmostukova MA, Alyautdin RN. Signal as a tool of the pharmacovigilance. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii* = *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2018;6(2):61–7 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-2-61-67>
  - Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2001;10(6):483–6. <https://doi.org/10.1002/pds.677>
  - Bate A, Lindquist M, Edwards IR, Olsson S, Orre R, Lansner A, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;54(4):315–21. <https://doi.org/10.1007/s002280050466>
  - Duggirala HJ, Tonning JM, Smith E, Bright RA, Baker JD, Ball R, et al. Use of data mining at the Food and Drug Administration. *J Am Med Inform Assoc*. 2016;23(2):428–34. <https://doi.org/10.1093/jamia/ocv063>
  - Lindquist M, Stahl M, Bate A, Edwards IR, Meyboom RHB. A retrospective evaluation of a data mining approach to aid finding new adverse drug reaction signals in the WHO international database. *Drug Saf*. 2000;23(6):533–42. <https://doi.org/10.2165/00002018-200023060-00004>
  - Olsen MA, Stwalley D, Demont C, Dubberke ER. Increasing age has limited impact on risk of *Clostridium difficile* infection in an elderly population. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(7):ofy160. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy160>
  - Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S, Latchem S, Constanti M, Miller P, et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):552–9. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206914>
  - Wise J. True risks of paracetamol may be underestimated, say researchers. *BMJ*. 2015;350:h1186. <https://doi.org/10.1136/bmj.h1186>
  - García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology*. 2001;12(5):570–6. <https://doi.org/10.1097/00001648-200109000-00018>
  - Rahme E, Barkun A, Nedjar H, Gaugris S, Watson D. Hospitalizations for upper and lower GI events associated with traditional NSAIDs and acetaminophen among the elderly in Quebec, Canada. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(4):872–82.
  - Waddington F, Naunton M, Thomas J. Paracetamol and analgesic nephropathy: are you kidneying me? *Int Med Case Rep J*. 2014;8:1–5. <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S71471>
  - Evans M, Fored CM, Bellocco R, Fitzmaurice G, Fryzek JP, McLaughlin JK, et al. Acetaminophen, aspirin and progression of advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(6):1908–18. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn745>
  - Sudano I, Flammer AJ, Périat D, Enseleit F, Hermann M, Wolfmuth M, et al. Acetaminophen increases blood pressure in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2010;122(18):1789–96. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.956490>
  - Chung YT, Chou CY, Tsai WC, Chen WK, Lin CL, Chung WS. Acetaminophen poisoning may increase coronary artery disease risk: a nationwide cohort study. *Cardiovasc Toxicol*. 2018;18(4):386–91. <https://doi.org/10.1007/s12012-017-9442-y>
  - García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Nonsteroidal antiinflammatory drugs as a trigger of clinical heart failure. *Epidemiology*. 2003;14(2):240–6. <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000034633.74133.c3>
  - Matthews K, Nazroo J, Whillans J. The consequences of self-reported vision change in later-life: evidence from the English Longitudinal Study of Ageing. *Public Health*. 2017;142:7–14. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2016.09.034>
  - Loriaut P, Loriaut P, Boyer P, Massin P, Cochereau I. Visual impairment and hip fractures: a case-control study in elderly patients. *Ophthalmic Res*. 2014;52(4):212–6. <https://doi.org/10.1159/000362881>
  - Moncada LVV, Mire LG. Preventing falls in older persons. *Am Fam Physician*. 2017;96(4):240–7. PMID: 28925664
  - Chen SP, Bhattacharya J, Pershing S. Association of vision loss with cognition in older adults. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(9):963–70. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.2838>
  - Fujiwara M, Kawasaki Y, Yamada H. A pharmacovigilance approach for post-marketing in Japan using the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) Database and Association Analysis. *PLoS One*. 2016;11(4):e0154425. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154425>
  - Narushima D, Kawasaki Y, Takamatsu S, Yamada H. Adverse events associated with incretin-based drugs in Japanese spontaneous reports: a mixed effects logistic regression model. *Peer J*. 2016;4:e1753. <https://doi.org/10.7717/peerj.1753>

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Затолочина Карина Эдуардовна**, канд. мед. наук. *Karina E. Zatolochina*, Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0925-0623>

**Ушкалова Елена Андреевна**, д-р мед. наук, профессор. *Elena A. Ushkalova*, Dr. Sci. (Med.), Professor. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4165-1726>

**Казаков Александр Сергеевич**, канд. мед. наук. *Alexander S. Kazakov*, Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2665-796X>

**Зырянов Сергей Кенсаринвич**, д-р мед. наук, профессор. *Sergey K. Zyryanov*, Dr. Sci. (Med.), Professor. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

**Поливанов Виталий Анатольевич**. *Vitaliy A. Polivanov*. SPIN-код РИНЦ: 1699-3254

Статья поступила 13.07.2021

После доработки 20.08.2021

Принята к печати 03.09.2021

Article was received 12 July 2021

Revised 20 August 2021

Accepted for publication 3 September 2021