

УДК 615.065

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-4-26-32

## АНАЛИЗ СПОНТАННЫХ СООБЩЕНИЙ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ У ЛИЦ, СТРАДАЮЩИХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ

А.В. Матвеев<sup>1,2</sup>, А.Е. Крашенинников<sup>1</sup>, Н.М. Киселева<sup>3</sup>✉, Е.А. Егорова<sup>2</sup>, А.Г. Дормидор<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Автономная некоммерческая организация «Национальный научный центр Фармаконадзора», ул. Малая Сухаревская площадь, 2, корп. 2, Москва, Российская Федерация, 127051; <sup>2</sup>Медицинская академия им. С. И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», б-р. Ленина, 5/7, Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация, 295000; <sup>3</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Островитянова, 1, Москва, Российская Федерация, 117997; <sup>4</sup>Центр патологии органов кровообращения, Банный переулок, 2, стр. 2, Москва, Российская Федерация, 129110

### Основные положения

- Анализ полученных данных позволил заключить, что с увеличением возраста пациентов растет количество сообщений о нежелательных реакциях, достигая своего максимума к 70–80 годам. Встречаемость НР выше у женщин в отличие от мужчин. Наибольшее количество НР отмечается при использовании препаратов группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

<b>Цель</b>	Анализ спонтанных сообщений о нежелательных реакциях (НР) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) при применении лекарственных средств на территории Республики Крым за пятилетний период – с января 2011 г. по август 2016 г.
<b>Материалы и методы</b>	По данным базы «ARCADE» было проанализировано 332 сообщения о НР на лекарственные средства у пациентов с ИБС. Из представленного массива данных было выбрано 231 сообщение, касающееся основных лекарственных средств, влияющих на сердечно-сосудистую систему. Возраст пациентов, у которых были отмечены НР, колебался от 37 до 90 лет.
<b>Результаты</b>	С увеличением возраста пациентов растет и количество сообщений о нежелательных реакциях, достигая своего максимума (31,6% от общего числа НР) к 70–80 годам. Встречаемость НР у женщин выше (63,6%), что согласуется с данными других исследователей. Исключением из этого «правила» стала группа пациентов, получающих нитраты, в которой частота НР у мужчин была выше, чем у женщин, в 3,4 раза. Наибольшее количество НР было связано с использованием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (29,0%), в частности, эналаприла, что, возможно, связано с большим числом назначений препаратов этой группы по сравнению с другими ЛС.
<b>Заключение</b>	Большинство зафиксированных побочных реакций на препараты были предвиденными. Следует отметить факт частого развития аллергических реакций (16% от всех НР в данном массиве), отмечавшихся у пациентов с ИБС при приеме иАПФ, бета-адреноблокаторов и анти тромбических средств.
<b>Ключевые слова</b>	Нежелательные реакции • Ишемическая болезнь сердца • Ингибиторы АПФ • β-адреноблокаторы • Анти тромбические средства • Блокаторы медленных кальциевых каналов • Нитраты • Гиполипидемические средства

Поступила в редакцию: 11.07.18; поступила после доработки: 15.08.18; принята к печати: 05.09.18

## ANALYSIS OF SPONTANEOUS REPORTS OF ADVERSE REACTIONS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE IN THE REPUBLIC OF CRIMEA

O.V. Matveev<sup>1,2</sup>, A.E. Krasheninnikov<sup>1</sup>, N.M. Kiseleva<sup>3</sup>✉, E.A. Egorova<sup>2</sup>, A.G. Dormidor<sup>4</sup>

Для корреспонденции: Киселева Нина Михайловна, e-mail: kiseleva.67@mail.ru; адрес: 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, 1

Corresponding author: Kiseleva Nina M., e-mail: kiseleva.67@mail.ru; address: Russian Federation, 117997, Moscow, 1, Ostrovityanov St.

<sup>1</sup>ANO “National Pharmacovigilance Research Center”, 2, bldg. 2, Malaya Sukharevskaya St., Moscow, Russian Federation, 127051; <sup>2</sup>Medical Academy n.a. S.I. Georgievsky, 5/7, Lenin Avenue, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation, 95006; <sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovitianov St., Moscow, Russian Federation, 117997; <sup>4</sup>Centre of the Blood Circulation Pathology, 2, bldg. 2, Bannyh lane, Moscow, Russian Federation, 129110

### Highlights

• The number of adverse drug reaction reports increases with patients' aging, reaching its maximum by 70–80 years according to study results. The rate of adverse drug reaction reports is higher in women than in men. The greatest number of adverse drug reaction reports has been found in the group of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE).

<b>Aim</b>	To analyze spontaneous reports of adverse drug reactions in patients with coronary artery disease in the Republic of Crimea for the five-year period from January 2011 to August 2016.
<b>Methods</b>	332 reports of adverse drug reactions in patients with coronary artery disease collected in the “ARCADE” database were analyzed. Out of them, 231 reports on essential drugs affecting the cardiovascular system were selected. The age of patients who reported adverse drug reactions ranged from 37 to 90 years.
<b>Results</b>	The rate of adverse drug reaction reports increased with patients' aging, reaching its maximum (31.6% of all drug reaction reports) by 70–80 years. The incidence of adverse reactions was higher among women (63.6%), which is generally consistent with other studies. However, men receiving nitrates had a 3.4-fold increase in the rate of adverse drug reactions compared to women. The highest rate of adverse drug reactions was associated with ACE inhibitors (29.0%), and in particular Enalapril, which is probably explained by a higher rate of their prescriptions, compared to other drugs.
<b>Conclusion</b>	Most of the reported adverse drug reactions were expected. The frequent development of allergic reactions (16% out of all adverse reactions in this study) in patients with coronary artery disease were associated with ACE inhibitors, beta-blockers and antithrombotic agents.
<b>Keywords</b>	Adverse drug reactions • Coronary artery disease • ACE inhibitors • Beta-blockers (β-blockers) • Antithrombotic drugs • Calcium channel blocking agents • Nitrates • Lipid-lowering agents

*Received: 11.07.18; received in revised form: 15.08.18; accepted: 05.09.18*

### Список сокращений

β-АБ	– бета-адреноблокаторы	ИБС	– ишемическая болезнь сердца
АД	– артериальное давление	ЛС	– лекарственные средства
АИС	– автоматизированная информационная система	НР	– нежелательные реакции
АТ <sub>2</sub> -Б	– блокаторы рецепторов ангиотензина 2	AR	– adverse reactions
БМКК	– блокаторы медленных кальциевых каналов	ACE	– angiotensin converting enzyme
иАПФ	– ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	inhibitors	inhibitors

### Введение

В основе постмаркетингового контроля безопасности лекарственных средств лежит систематический анализ нежелательных реакций, возникающих при их применении. Одним из наиболее эффективных методов, используемых для контроля безопасности лекарственных средств (ЛС) в пострегистрационном периоде, является система регистрации и анализа спонтанных сообщений [1].

Основываясь на том, что система спонтанных сообщений является одним из основных общепризнанных методов сбора информации о нежелательных лекарственных реакциях, нами был осуществлен поиск и сравнительный анализ карт-извещений о нежелательных реакциях (НР) на ЛС у пациентов с ишемической болезнью сердца при применении ЛС на территории Республики Крым за период с января 2011 г. по август 2016 г.

## Материалы и методы

По данным базы «ARCADE» проведен анализ спонтанных сообщений о НР, развившихся при применении ЛС у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) на территории Республики Крым за пятилетний период – с января 2011 г. по август 2016 г.

Всего было проанализировано 332 сообщения о НР на ЛС у пациентов с ИБС. Анализ подвергались только сообщения, в которых степень достоверности взаимосвязи «НР-лекарственное средство» по шкале Наранжо была 1 балл и выше [2].

## Результаты

Из представленного массива данных было выбрано 231 сообщение, касающееся основных лекарственных средств, влияющих на сердечно-сосудистую систему. Возраст пациентов, у которых были отмечены НР, колебался от 37 до 90 лет.

В 2011 г. в Региональное отделение фармаконадзора Государственного экспертного центра МЗ Украины из медицинских учреждений было направлено 52 сообщения о НР у больных с ИБС (в том числе 1 – с информацией об угрозе жизни), в 2012 г. – 60 сообщений (в том числе о 2 жизнеугрожающих состояниях), в 2013 г. – 54 сообщения (в

том числе о 3 жизнеугрожающих реакциях), в 2014 г. – 53 сообщения (в том числе о 2 жизнеугрожающих состояниях); в 2015 г. в Автоматизированную информационную систему (АИС) Росздравнадзора поступило 5 сообщений и с января по август 2016 г. – 7 сообщений (в том числе одно о НР, представляющей угрозу жизни).

Анализ сообщений о НР выявил, что наиболее часто регистрируются реакции на лекарственные средства следующих групп: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК), нитраты, бета-адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ) и гиполипидемические средства. Единичные сообщения касались блокаторов рецепторов ангиотензина 2 (АТ2-Б), диуретиков, амиодарона и молсидомина (в том числе в комбинированной форме) (Табл. 1).

Наибольшее количество НР отмечалось при использовании иАПФ – 29,0% в общей структуре. Наиболее частым клиническим проявлением данных осложнений фармакотерапии ЛС указанной группы был сухой кашель (35 сообщений или 52% от случаев в данной фармакологической группе).

У 23 пациентов (34%) отмечались различные аллергические реакции (сыпь, зуд, отеки), при этом только у 3 пациентов ранее отмечалась лекарственная

**Таблица 1.** Число случаев НР на лекарственные средства  
**Table 1.** Number of adverse drug reactions

Группа ЛС/ Drug Group	Число сообщений/ Number of reports	ЛС с наиболее часто встречаемыми НР/ Drugs commonly associated with adverse reactions	Число сообщений/ Number of reports
Ингибиторы АПФ/ ACE inhibitors	67	Эналаприл/ Enalapril	15
		Капторил+гидрохлортиазид («Каптопрес»)/ Hydrochlorothiazide+Captopril («Captopres»)	10
		Лизиноприл/ Lisinopril	9
Блокаторы медленных кальциевых каналов/ Calcium channel-blocking agents	43	Амлодипин/ Amlodipine	35
Нитраты/ Nitrates	31	Изосорбида динитрат/ Isosorbide dinitrate	30
Антитромботические лекарственные средства / Antithrombotic drugs	30	Ацетилсалициловая кислота / Acetylsalicylic acid	16
$\beta$ -адреноблокаторы / Beta-blocking agents	27	Бисопролол / Bisoprolol	9
		Карведилол / Carvedilol	8
Гиполипидемические средства / Lipid-lowering agents	15	Аторвастатин / Atorvastatin	10
Блокаторы рецепторов АТ II / AT II receptor blockers	8	Валсартан / Valsartan	3
Диуретики / Diuretics	4	Торасемид / Torasemide	2
Антиаритмические средства / Antiarrhythmic drugs	3	Амиодарон / Amiodaron	3
Нитратоподобные средства / Nitrate-like drugs	3	Молсидомин / Molsidomine	3
<b>Итого / Total</b>	<b>231</b>		

**Примечания:** Примечания: НР – нежелательные реакции, ЛС – лекарственные средства, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, АТ II – ангиотензин II;

**Note:** ACE inhibitor - angiotensin-converting enzyme inhibitor, AT II - angiotensin 2.

аллергия, у остальных аллергоанамнез не был отягощен. Жизнеугрожающих состояний при назначении ЛС данной группы отмечено не было.

Второе место по числу НР заняли БМКК – 18,6% в общей структуре сообщений. Чаще всего клиническим проявлением побочных реакций являлась избыточная вазодилатация, она отмечалась в 23 сообщениях (53%), при этом в большинстве случаев наблюдались отеки конечностей (17 случаев), реже «приливы» и чувство жара (6 случаев). В 9 случаях (20%) отмечались аллергические реакции, проявляющиеся покраснением кожи, сыпью, зудом, отеками. Надо отметить, что только у одного пациента присутствовал отягощенный аллергоанамнез. Жизнеугрожающих состояний при назначении ЛС данной группы также отмечено не было.

Необходимо заметить, что в одном случае отмечена необычная реакция на амлодипин. У женщины 75 лет, страдающей ИБС, диффузным кардиосклерозом, артериальной гипертензией 3 ст., сердечной недостаточностью 2А, после приема одной таблетки амлодипина помимо ощущения «прилива крови к голове и лицу» отмечалось повышение АД (180/100 мм рт.ст.), одышка и шум в ушах.

При анализе НР на нитраты, как и ожидалось, в подавляющем числе случаев (28, что составляет 90% всех сообщений о нитратах) фигурируют головная боль и головокружение. Однако в 3 случаях отмечались аллергические реакции на препарат изосорбида динитрата разных производителей.

В группе антитромботических препаратов в 12

(40%) случаях отмечались аллергические реакции разной степени серьезности и тяжести, в том числе жизнеугрожающие. Наиболее часто НР отмечались в группе антикоагулянтов (76% от всех антитромботических средств). Детальная информация о НР ЛС данной группы представлена в Табл. 2.

Из антиагрегантов подавляющее число НР зафиксировано при приеме ацетилсалициловой кислоты. Среди побочных реакций данного препарата отмечались геморрагические нарушения (3 случая), в том числе 2 сообщения о жизнеугрожающем желудочно-кишечном кровотечении, 5 эпизодов различных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, 2 случая изменения вкусовых ощущений, аллергические реакции (5 случаев) и головные боли.

11,7% сообщений о НР за проанализированный период относятся к группе  $\beta$ -блокаторов. Среди них в большинстве случаев (63%) отмечались различные аллергические реакции. Единичные сообщения – о головных болях, головокружении, нарушениях мочеиспускания, запорах, сухом кашле и удушье (при приеме кардиоселективных препаратов – метопролола и бисопролола).

Доля НР в группе гипополипидемических средств составляет 6,5% от общего количества выбранных сообщений. Аллергические реакции встречались в 33,3% случаев, различные нарушения со стороны ЖКТ – в 40% (в том числе холестатическая желтуха и печеночно-болевой синдром, которые описываются в 4 сообщениях), единичные случаи миалгии. В одном сообщении описываются галлюцинации,

**Таблица 2.** Структура и количество НР в группе антитромботических средств  
**Table 2.** Structure and number of adverse reactions in the group of antithrombotic agents

Группа / Group	Число сообщений / Number of reports	Препараты / Drugs	Число сообщений / Number of reports	Угрожающие жизни НР / Life-threatening adverse reactions
Фибринолитики / Fibrinolytics	5	Стрептокиназа / Streptokinase	4	Анафилактический шок (1) / Anaphylactic shock (1)
		Альтеплаза / Alteplase	1	Отек Квинке (1) / Angioedema (1)
Антикоагулянты / Anticoagulants	2	Варфарин / Warfarin	1	
		Гепарин / Heparin	1	
Антиагреганты / Antiaggregants	23	Ацетилсалициловая кислота / Acetylsalicylic acid	16	Желудочно-кишечное кровотечение (2) / Gastrointestinal bleeding (2)
		Клопидогрел / Clopidogrel	4	
		Тикагрелор / Ticagrelor	1	
		Дипиридамол / Dipyridamol	1	
		Пентоксифиллин / Pentoxifylline	1	
<b>Итого/ Total</b>	<b>30</b>			

*Примечания:* НР – нежелательные реакции.

возникшие у больной на 8 день приема препарата аторвастатина. В 2 случаях фиксировалось повышение артериального давления до высоких цифр, которое возникало на фоне приема препаратов розувастатина и аторвастатина.

В различных исследованиях безопасности ЛС показано, что пожилой возраст является фактором риска развития НР [3], что подтвердило и данное исследование (Табл. 3).

Как видно из представленных данных (Табл. 4) встречаемость НР у женщин выше. Исключением из этого «правила» стала группа пациентов, получающих нитраты, в которой частота НР у мужчин была выше, чем у женщин в 3,4 раза.

### Обсуждение

НР могут возникать при применении всех ЛС, однако, по данным ряда авторов, наиболее часто они встречаются при приеме препаратов, влияющих на сердечно-сосудистую систему [4]. Так, опубликованные нами ранее исследования о нежелательных реакциях на препараты, применяемые в пожилом и старческом возрасте, подтвердили результаты данного исследования. Препаратами-«лидерами» по частоте возникновения НР среди всех групп ЛС были ингибиторы АПФ (14%), среди ко-

торых большая часть нежелательных реакций регистрировалась при применении эналаприла [5].

Большинство спонтанных сообщений о нежелательных реакциях на препараты, применяемые у больных с ИБС, были предвиденными. Однако обращают на себя внимание 3 сообщения о непредвиденных реакциях в виде подъема АД у лиц, получавших амлодипин, розувастатин и аторвастатин, а также один случай выраженного нейротропного действия (возникновение галлюцинаций) при назначении аторвастатина. Некоторые необычные НР при приеме статинов, в частности повышение АД и различные нарушения со стороны ЦНС, возникают редко, но они встречаются в ряде публикаций [6, 7].

Наиболее часто НР при применении препаратов, влияющих на сердечно-сосудистую систему, возникали у лиц пожилого и старческого возраста [3, 8]. В настоящем исследовании с увеличением возраста пациентов растет и количество сообщений о нежелательных реакциях, достигая своего максимума к 70–80 годам.

По нашим данным, встречаемость НР у женщин выше (63,6%), что согласуется с данными других исследователей [3].

В данном исследовании привлекает внимание резкое снижение числа спонтанных сообщений о НР

**Таблица 3.** Распределение случаев НР у больных в зависимости от возраста  
**Table 3.** Distribution of adverse reaction reports in patients of different age groups

Возраст, годы / Age, years	37–40	40–50	50–60	60–70	70–80	80–90
Число случаев НР / Number of adverse drug reactions	3	8	50	65	73	32
Доля от общего числа НР, % / Percentage of the total number of adverse reactions, %	1,3	3,5	21,6	28,1	31,6	13,9

*Примечания:* НР – нежелательные реакции.

**Таблица 4.** Распределение случаев НР у больных в зависимости от пола  
**Table 4.** Distribution of adverse reaction reports in patients by sex

Группы ЛС / Drug groups	Число случаев НР / Number of adverse reaction reports		Доля от общего числа НР, % / Percent of the total number of adverse reaction reports, %	
	Мужчины / Men	Женщины / Women	Мужчины / Men	Женщины / Women
иАПФ / ACE inhibitor	20	47	8,7	20,3
БМКК / CCB	10	33	4,3	14,3
Нитраты / Nitrates	24	7	10,4	3
Антитромботические ЛС / Antithrombotic drugs	12	18	5,2	7,8
β-АБ / β-blockers	7	20	3,0	8,7
Гиполипидемические ЛС / Lipid-lowering agents	5	10	2,2	4,3
Блокаторы ангиотензиновых рецепторов / Angiotensin receptor blockers	1	7	0,4	3
Другие ЛС / Other drugs	5	5	2,2	2,2
<b>Итого / Total</b>	<b>84</b>	<b>147</b>	<b>36,4</b>	<b>63,6</b>

*Примечания:* НР – нежелательные реакции, ЛС – лекарственные средства, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов, β-АБ – бета-адреноблокаторы.  
*Note:* ACE inhibitor – angiotensin-converting enzyme inhibitor; CCB – Calcium channel blockers.

в 2015–2016 гг., что, видимо, объясняется изменением геополитической ситуации и, как следствие, реорганизацией службы фармаконадзора в медицинских организациях и перераспределением потока сообщений с регионального на федеральный уровень, а также изменением соответствующего законодательства.

Мониторинг безопасности ЛС является уникальным инструментом, позволяющим накопить и проанализировать информацию, которая формируется на основании качественной оценки сообщений о НР, что способствует углублению и расширению знаний о препаратах.

### Заключение

Результаты проведенного анализа спонтанных сообщений о нежелательных реакциях (НР) у пациентов с ишемической болезнью сердца при применении лекарственных средств на территории Республики Крым за пятилетний период – с января 2011 г. по август 2016 г. – позволили сделать следующие заключения.

С увеличением возраста пациентов растет и количество сообщений о нежелательных реакциях, достигая своего максимума (31,6% от общего числа НР) к 70–80 годам. Встречаемость НР у женщин выше (63,6%), что согласуется с данными других исследователей. Исключением из этого «правила»

стала группа пациентов, получающих нитраты, в которой частота НР у мужчин была выше, чем у женщин в 3,4 раза. Наибольшее количество НР было связано с использованием ингибиторов АПФ (29,0%), в частности, эналаприла, что, возможно, связано с большим числом назначений препаратов этой группы по сравнению с другими ЛС. Большинство зафиксированных побочных реакций на препараты были предвиденными. Следует отметить факт частого развития аллергических реакций (16% от всех НР в данном массиве) у пациентов с ИБС при приеме препаратов группы ингибиторов АПФ, β-адреноблокаторов и антитромботических средств. Поскольку в большинстве случаев анамнез пациентов был не отягощен, такие реакции трудно или невозможно предотвратить.

### Конфликт интересов

А.В. Матвеев заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Е. Крашенинников заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.М. Киселева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Егорова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Г. Дормидор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

### Информация об авторах

*Матвеев Александр Васильевич*, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины №1 Медицинской академии им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Республика Крым, г. Симферополь; исполнительный директор Автономной некоммерческой организации «Национальный научный центр фармаконадзора», Москва, Российская Федерация;

*Крашенинников Анатолий Евгеньевич*, кандидат физических наук, генеральный директор Автономной некоммерческой организации «Национальный научный центр фармаконадзора», Москва, Российская Федерация;

*Киселева Нина Михайловна*, доктор биологических наук, профессор кафедры фармакологии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация;

*Егорова Елена Александровна*, кандидат фармакологических наук, ассистент кафедры внутренней медицины №1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация;

*Дормидор Артур Геннадьевич*, кандидат медицинских наук, директор Центра патологии органов кровообращения, Москва, Российская Федерация.

### Author Information Form

*Matveev Alexander V.*, PhD, Associate Professor at the Department of Internal Medicine No.1, S. I. Georgievsky Medical Academy, Crimean Federal University n. a. V. I. Vernadsky, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation; Executive Director of the ANO “National Pharmacovigilance Research Center”, Moscow, Russian Federation;

*Krasheninikov Anatoly E.*, PhD, General Director of the ANO “National Pharmacovigilance Research Center”, Moscow, Russian Federation;

*Kiseleva Nina M.*, PhD, Professor at the Department of Pharmacology, Pediatric Division, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation;

*Egorova Elena A.*, PhD, lecturer assistant at the Department of Internal Medicine No.1, S. I. Georgievsky Medical Academy, Crimean Federal University n. a. V. I. Vernadsky, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation;

*Dormidor Artur G.*, PhD, Director of the Centre of the Blood Circulation Pathology, Moscow, Russian Federation.

**Вклад авторов в статью**

*МАВ* – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*КАЕ* – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*КНМ* – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*ЕЕА* – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*ДАГ* – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

**Author Contribution Statement**

*MAV* – contribution of the concept and design of the study, data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*KAЕ* – contribution of the concept and design of the study, data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*KNM* – contribution of the concept and design of the study, data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*EEA* – contribution of the concept and design of the study, data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*DAG* – contribution of the concept and design of the study, data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Матвеев А.В., Крашенинников А.Е., Егорова Е.А. Сравнительный анализ карт-извещений о нежелательных лекарственных реакциях. Вестник Росздравнадзора. 2018; 3:59-67.
2. Астахова А. В. К проблеме безопасности лекарственных средств. Режим доступа: <http://zdrav.ru/library/publications/detail.php?ID=17556> (дата обращения 10.08.2012).
3. Олефир Ю.В., Верлан Н.В., Романов Б.К., Двойникова Н.А., Кочкина Е.О. Проблемы мониторинга безопасности фармакотерапии. М.: Издательский дом «Фолиум», 2017.
4. Ушкалова Е.А., Ушкалова А.В. Фармакоэкономические последствия осложнений лекарственной терапии. Клинические исследования лекарственных средств в России. 2003;3-4:34-41.
5. Коняева Е.И., Матвеев А.В., Радзивил П.Н., Захарова

- А.Н., Коваль Е.А. Анализ побочных реакций лекарственных средств у пациентов пожилого возраста в АР Крым. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2011;2:29-33.
6. Остроумова О.Д., Щукина Г.Н. Розувастатин в профилактике инфаркта и инсульта. РМЖ. 2012;4:156-161.
7. Svendsen K., Halvorsen K.H., Vorren S., Samdal H., Garcia B. Adverse drug reaction reporting: how can drug consumption information add to analyses using spontaneous reports? Eur J Clin Pharmacol. 2018 Apr; 74(4):497-504. DOI: 10.1007/s00228-017-2396-y.
8. Гуревич М.А. Особенности лечения хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста. Российский кардиологический журнал. 2008; 4:93-100.

**REFERENCES**

1. Matveev A.V., Krashennnikov A.E., Egorova E.A. Sravnitel'nyy analiz kart-izveshchenij o nezhelatel'nyh lekarstvennyh reakciyah. Vestnik Roszdravnadzora. 2018;3:59-67 (In Russian).
2. Astahova A. V. K probleme bezopasnosti lekarstvennyh sredstv. Available from: <http://zdrav.ru/library/publications/detail.php?ID=17556> (accessed 10.08.2012) (In Russian).
3. Olefir Y.U.V., Verlan N.V., Romanov B.K., Dvojnukova N.A., Kochkina E.O. Problemy monitoringa bezopasnosti farmakoterapii. Moscow; 2017 (In Russian).
4. Ushkalova E.A., Ushkalova A.V. Farmakoehkonomicheskie posledstviya oslozhnenij lekarstvennoj terapii. Klinicheskie issledovaniya lekarstvennyh sredstv v Rossii. 2003;3-4:34-41 (In Russian).
5. Konyaeva E.I., Matveev A.V., Radzivil P.N., Zaharova A.N., Koval' E.A. Analiz pobochnyh reakcij lekarstvennyh

- sredstv u pacientov pozhilogo vozrasta v AR Krym. Krymskij zhurnal ehksperimental'noj i klinicheskoy mediciny. 2011;2: 29-33 (In Russian).
6. Ostroumova O.D., SHCHukina G.N. Rozuvastatin v profilaktike infarkta i insul'ta. RMZH. 2012;4:156-161. (In Russian)
7. Svendsen K., Halvorsen K.H., Vorren S., Samdal H., Garcia B. Adverse drug reaction reporting: how can drug consumption information add to analyses using spontaneous reports? Eur J Clin Pharmacol. 2018 Apr; 74(4):497-504. DOI: 10.1007/s00228-017-2396-y.
8. Gurevich M.A. Osobennosti lecheniya hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti u bol'nyh pozhilogo i starcheskogo vozrasta. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2008;4:93-100 (In Russian).

**Для цитирования:** А.В. Матвеев, А.Е. Крашенинников, Н.М. Киселева, Е.А. Егорова, А.Г. Дормидор. Анализ спонтанных сообщений о нежелательных реакциях у лиц, страдающих ишемической болезнью сердца, в республике Крым. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7 (4): 26-32. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4-26-32

**To cite:** O.V. Matveev, A.E. Krashennnikov, N.M. Kiseleva, E.A. Egorova, A.G. Dormidor. Analysis of spontaneous reports of adverse reactions in patients with coronary artery disease in the republic of Crimea. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2018; 7 (4): 26-32. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4-26-32