



**АНАЛИЗ ИЗВЕЩЕНИЙ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ
ЗА ПЕРИОД 2011–2016 ГГ.**

Матвеев А.В.^{1,2}, Крашенинников А.Е.¹, Егорова Е.А.², Коняева Е.И.²

¹Автономная некоммерческая организация «Национальный научный центр Фармаконадзора»,
127051, Россия, г. Москва, ул. Малая Сухаревская площадь, 2, корп. 2.

²Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»,
295051, Россия, г. Симферополь, бул. Ленина, 5, корп. 7

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ВИЧ остается одной из основных проблем глобального общественного здравоохранения. Основным методом лечения ВИЧ является проведение высоко активной антиретровирусной терапии (ВААРТ), которая представляет собой одновременный прием нескольких антиретровирусных препаратов. Своевременное начало ВААРТ позволяет подавить репликацию вируса в организме человека и содействует укреплению его иммунной системы и восстановлению ее способности бороться с инфекциями. При этом выбор лекарственных препаратов для повышения качества жизни и комплаентности пациентов при проведении антиретровирусной терапии должен быть основан на показателях их эффективности и безопасности. Цель. Анализ и изучение нежелательных реакций (НР), возникающих у пациентов с ВИЧ-инфекцией при применении ВААРТ, проживающих на территории Республики Крым. Материалы и методы. Объектами исследования стали 274 карты-извещения о НР, зарегистрированные в региональной базе (реестре) спонтанных сообщений ARCADE (*Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database*) за период 2011–2016 гг. Результаты. Результаты исследования показали, что наиболее часто НР наблюдались при применении препаратов группы ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ, НИОТ), что объяснимо включением данных препаратов в качестве основных лекарственных средств (ЛС) в схемы ВААРТ. Среди этих групп антиретровирусных препаратов абсолютными лидерами были препараты эфавиренз и невирапин. Среди комбинированных противовирусных препаратов, активных по отношению к ВИЧ, наиболее часто НР были связаны с применением комбинации ламивудина и зидовудина. Основными клиническими проявлениями НР при применении комбинированных препаратов для лечения ВИЧ было снижение уровня гемоглобина и развитие анемий. При этом в 85% случаев пациенты нуждались в приеме препаратов с целью коррекции возникшей нежелательной лекарственной реакции (НЛР). Нередко прием комбинированных антиретровирусных препаратов был связан с развитием серьезных НЛР. В случае монотерапии основными проявлениями НР были нарушения со стороны ЦНС (головокружения, галлюцинации, нарушения сна) и аллергические реакции различной степени тяжести (в том числе 1 случай отека Квинке на прием препарата «Эфервен» (эфавиренз) 600 мг). При этом практически в половине случаев прием антиретровирусных препаратов групп ННИОТ, НИОТ и ингибиторов протеаз вызывал развитие серьезных побочных эффектов, что подтверждает необходимость изучения и анализа НР с целью повышения безопасности фармакотерапии пациентов и улучшения качества их жизни. Заключение. Изучение нежелательных реакций лекарственных препаратов, применяющихся для лечения ВИЧ, носит важнейшее значение в повышении безопасности и комплаентности пациентов с ВИЧ к применяемой пожизненно фармакотерапии.

Ключевые слова: нежелательные реакции, антиретровирусные препараты, ингибиторы обратной транскриптазы, ВИЧ-инфекция

Для цитирования:

Матвеев А.В., Крашенинников А.Е.,
Егорова Е.А., Коняева Е.И.
**АНАЛИЗ ИЗВЕЩЕНИЙ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ
РЕАКЦИЯХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ,
ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ,
ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ В РЕСПУБЛИКЕ
КРЫМ ЗА ПЕРИОД 2011–2016 ГГ.**
Фармация и фармакология. 2018;6(6):568-583
DOI: 10.19163/2307-9266-2018-6-6-568-583
© Матвеев А.В., Крашенинников А.Е.,
Егорова Е.А., Коняева Е.И., 2018

For citation:

Matveev A.V., Krasheninnikov A.E.,
Egorova E.A., Konyaeva E.I
**ANALYSIS OF ADVERSE DRUG REACTION
REPORT FORMS ON THE MEDICINES,
USED FOR AIDS TREATMENT (REGISTERED
IN THE REPUBLIC OF CRIMEAE
IN THE PERIOD FROM 2011 TO 2016)**
Pharmacy & Pharmacology. 2018; 6(6):568-583. Russian.
DOI: 10.19163/2307-9266-2018-6-6-568-583

ANALYSIS OF ADVERSE DRUG REACTION REPORT FORMS ON THE MEDICINES, USED FOR AIDS TREATMENT (REGISTERED IN THE REPUBLIC OF CRIMEA IN THE PERIOD FROM 2011 TO 2016)

Matveev A.V.^{1,2}, Krasheninnikov A.E.¹, Egorova E.A.², Konyaeva E.I.²

¹National Pharmacovigilance Research Center

22/2, Malaya Sukharevskaya Str., Moscow, Russian Federation, 127051

²Medical Academy n. a. S.I. Georgievsky of Vernadskiy CFU

5/7, Lenin Boulevard, Simferopol, Russian Federation, 295051

E-mail: avmcsmu@gmail.com

According to the data of the World Health Organization (WHO), human immunodeficiency virus (HIV) remains a major global public health problem. The main method of treating HIV is using highly active antiretroviral therapy (HAART), which is the use of multiple medicines acting on different viral targets. The timely onset of HAART can suppress the replication of the virus in the human body and helps to strengthen its immune system and restore its ability to fight infections. At the same time, the choice of medicines to improve the quality of life and patients' compliance during antiretroviral therapy should be based on their effectiveness and safety. The aim of this research was to analyze and study the adverse reactions that occur in patients with HIV living in the territory of the Republic of Crimea, when using HAART. Materials and methods. The objects of research were 274 report cards about the adverse reactions, registered in the regional base (registry) of spontaneous messages called ARCADE (Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database) for the period from 2011 to 2016. Results. The results of the study showed that the most often adverse reactions were observed when using medicines of the group of Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTI). This is explained by the inclusion of NRTI medicines as the main medicine in the method of HAART. Efavirenz (EFV) and Nevirapine (NVP) were absolute leaders among these groups of antiretroviral medicines. Among the combined antiviral medicines active against HIV, the most frequently adverse reactions were associated with the use of a combination of Lamivudine (3TC) and Zidovudine (ZDV). The main clinical manifestations of adverse reactions in the use of combination medicines for treating HIV were a decrease in the level of hemoglobin and the development of anemia. At the same time, in 85% of cases, the patients needed medication in order to correct the resulting adverse drug reaction (ADR). The combination of antiretroviral therapy has often been associated with the development of serious ADR. In case of monotherapy, the main clinical manifestations of adverse reactions were disorders of the central nervous system (dizziness, hallucinations, sleep disorders) and allergic reactions of varying severity (including 1 case of angioedema to "Eferven" (Efavirenz (EFV)), 600 mg). Hereby, in almost half of the cases, the usage of antiretroviral medicines of the NRTI group and protease inhibitors caused the development of serious side effects. This confirms the necessity to study and analyze adverse reactions in order to increase the safety of patients' pharmacotherapy and improve their quality of life. Conclusion. The study of adverse reactions to the medicines used for treatment of HIV is of a paramount importance in improving the safety and compliance of HIV patients to lifelong pharmacotherapy.

Keywords: adverse drug reactions, antiretroviral medicines, nucleoside reverse transcriptase inhibitors, human immunodeficiency virus (HIV)

ВВЕДЕНИЕ. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) одно из первых мест в структуре смертности занимают побочные реакции, возникающие при применении лекарственных препаратов. В настоящее время частота нежелательных явлений при амбулаторном приеме достигает 10–20%, а в госпитализации для лечения осложнений, вызванных лекарственными средствами, при этом могут нуждаться от 0,5 до 5% пациентов [1–3]. Растущая sensibilизация населения к химическим соединениям и биологически активным веществам вследствие их доступности и широкого распространения на фармацевтическом рынке, увеличивает вероятность развития побочного действия препаратов [1].

Изучение и оценка безопасности лекарственных средств, разработка подходов по оптимизации выбора, назначения и рационального использования лекарственных препаратов является важнейшим вопросом, особенно для заболеваний, занимающих ведущие позиции в распространенности, тяжести и смертности населения.

Одним из таких заболеваний, глобальность которого подтверждается данными ВОЗ, является вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) [4]. В мире на начало 2017 года насчитывалось 36,7 миллиона заболевших, среди которых 2,1 миллиона детей, заразившихся ВИЧ от матери во время беременности или родов (вертикальный путь передачи) [5]. Число ВИЧ-инфицированных, зарегистрированных в РФ на конец 2015 г., составило более 1 миллиона человек при показателях смертности 212,5 тысяч человек, что подтверждает высокую социальную опасность этого заболевания [6].

В связи с этим, становится особенно актуальной не только разработка новых препаратов для лечения ВИЧ, но и рациональное применение и изучение нежелательных реакций тех препаратов, которые уже существуют на фармацевтическом рынке и входят в схемы «высокоактивной антиретровирусной терапии» (BAAPT) [7–10]. В настоящее время стандартная схема BAAPT включает в себя комбинацию двух нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) в качестве основы в сочетании с ненуклеозидным ин-

гибитором обратной транскриптазы (ННИОТ) или усиленным ингибитором протеазы (ИП) [11]. При этом выбор лекарственных препаратов для повышения качества жизни и комплаентности пациентов при проведении антиретровирусной терапии должен быть основан на показателях их эффективности и безопасности.

Стоит отметить наличие определенной специфической токсичности, характерной для каждого из перечисленных классов препаратов, входящих в схему ВААРТ. Так, для ННИОТ наиболее характерными нежелательными реакциями являются расстройства ЖКТ, миелосупрессия, кардиомиопатия, лактацидоз, нарушения со стороны ЦНС в виде периферических полинейропатий. Использование препаратов группы ННИОТ связано с возникновением на фоне их приема гепатотоксичности, аллергических реакций и расстройств ЦНС, а прием ингибиторов протеазы наиболее часто связан с возникновением расстройств со стороны ЖКТ, липодистрофии, гиперлипидемии и гипергликемии [7].

ЦЕЛЬ. Определение основных фармакотерапевтических групп противовирусных препаратов, применяющихся при ВИЧ-инфекции, у пациентов, проживающих на территории Республики Крым, а также установление частоты возникновения и клинических проявлений нежелательных реакций при их применении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Объектами исследования стали карты-извещения о НР, зарегистрированные в региональной базе (реестре) спонтанных сообщений ARCADe (Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database) за период 2011–2016 гг. Всего было проанализировано 274 карт-извещений о НР, зарегистрированных у пациентов, принимающих комбинированные и монопрепараты для лечения ВИЧ.

Анализ проводился с учетом кодов Анатомо-терапевтической (ATX) классификации лекарственных средств ВОЗ (ATX-коды: J05AF, J05AG, J05AE, J05AR) [12]. Для определения причастности кон-

кретного препарата к возникшим у пациента осложнениям терапии проводилось определение причинно-следственной связи «лекарственный препарат – НР» по шкале Наранжо.

Серьезность НР устанавливалась в соответствии с определением, содержащимся в пункте 51 статьи 4 Федерального закона №61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств» [13].

Методология анализа карт-извещений о НР не подразумевала проведения сравнений и определения корреляций данных между собой. Определение частоты НР проводилось в программе MS Excel 2016 пакета Microsoft Office.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Для осуществления анализа НР, возникающих при применении препаратов для лечения ВИЧ, было отобрано 274 карты-извещения о НР, зарегистрированных в региональной базе спонтанных сообщений ARCADe за период 2011–2016 гг. Стоит отметить, что в 129 случаях НР (47,1%) были связаны с применением комбинированных ЛС для лечения ВИЧ. Таким образом, количество зарегистрированных НР на антиретровирусные препараты (включая комбинации противовирусных препаратов, активных в отношении ВИЧ) составило 5,4% от общего количества карт-извещений о НР, зарегистрированных за этот период (5047 карт).

Проведение анализа НР на противовирусные препараты для лечения ВИЧ в соответствии с Анатомо-терапевтической (ATX) классификацией лекарственных средств ВОЗ показало, что среди монопрепаратов наибольшее количество НР было зарегистрировано при применении препаратов группы ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (97 случаев, 35,40%) и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (35 случаев, 12,8%). Значительно реже НР были отмечены при применении препаратов группы ингибиторов протеаз (рис. 1).



Рисунок 1 – Распределение частоты НР отдельных групп антиретровирусных препаратов

Анализ частоты обусловленности НР конкретными препаратами в каждой из групп показал, что в группе НИОТ препаратом-«лидером» по частоте разви-

тия НР был эфавиренз (J05AG03) – 81 случай (83,5%), значительно реже НР были связаны с применением невирапина (J05AG01) – 16 случаев (16,5%) (рис. 2).



Рисунок 2 – Распределение частоты случаев НР на антиретровирусные препараты группы НИОТ

Среди препаратов группы НИОТ наибольшее количество случаев НР было зарегистрировано при применении препаратов зидовудин (J05AF01) – 15

случаев (42,9%) и абакавир (J05AF06) – 11 случаев (31,4%). Частота развития НР на другие препараты данной группы представлена на рисунке 3.

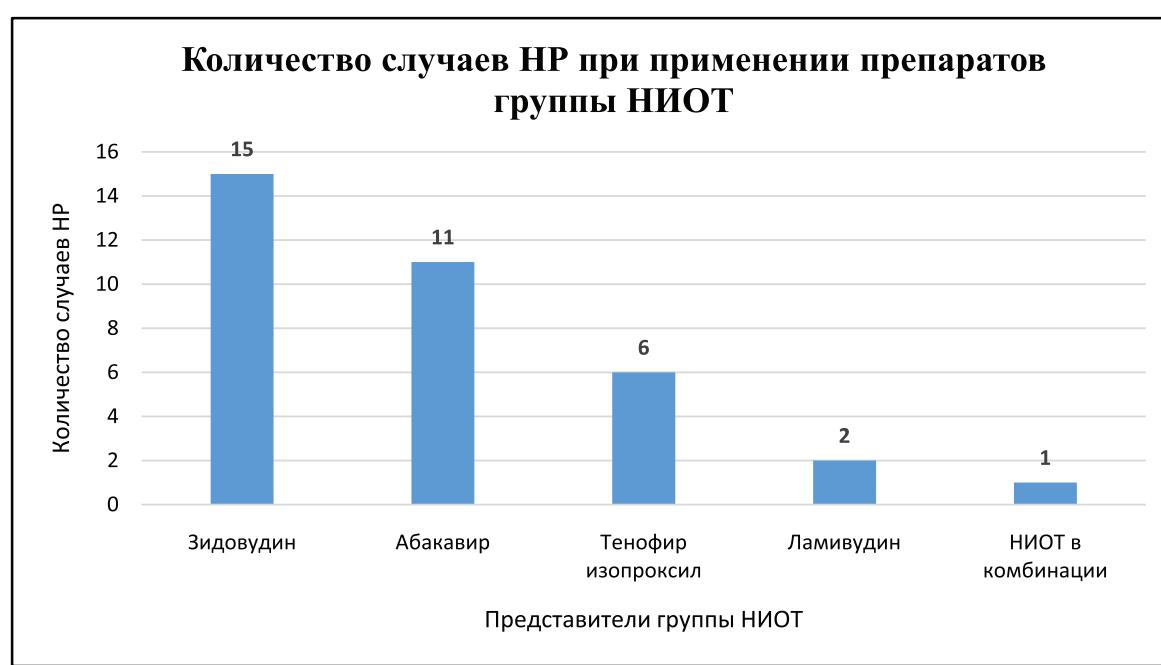


Рисунок 3 – Распределение частоты случаев НР на антиретровирусные препараты группы НИОТ

В группе комбинированных противовирусных препаратов, активных в отношении ВИЧ, НР чаще всего возникали при применении препаратов, сочетающих два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы ламивудина и зидовудина (116 случаев, 90%). Реже НЛР наблюдались при применении комбинации ингибиторов протеазы ритонавира и лопинавира (11 случаев, 8,5%). В 2 случаях развитие

НЛР было связано с применением трехкомпонентного лекарственного средства, содержащего тенофовир, эмтрицитабин и эфавиренз (рис. 4).

Изучение распределения НР в зависимости от пола пациентов показало, что наиболее часто НР возникали у лиц женского пола – 171 случай (62,4%), при этом у мужчин НР были зарегистрированы в 103 случаях, что составило 37,6%.

Распределение частоты НР комбинированных противовирусных средств, активных по отношению к ВИЧ

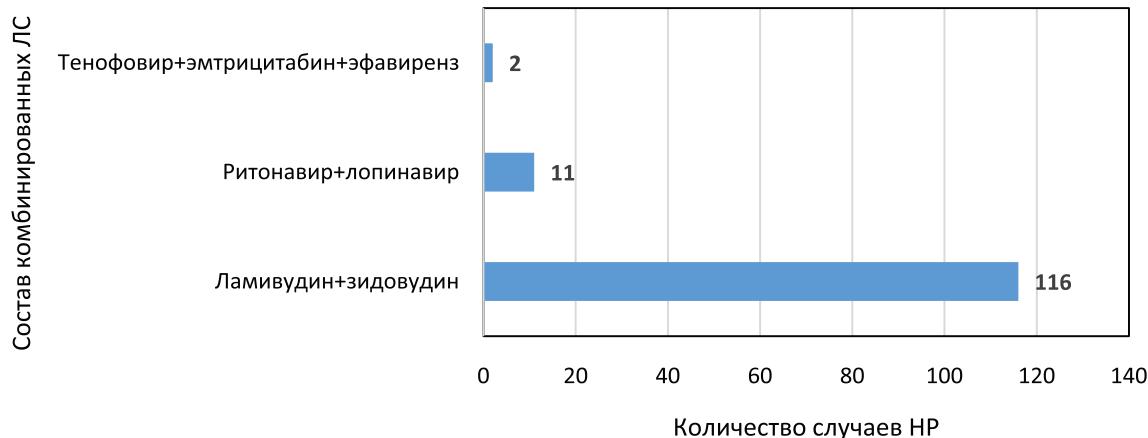


Рисунок 4 – Распределение частоты случаев НР на комбинированные противовирусные средства, активных в отношении ВИЧ

Проведение анализа возрастных периодов пациентов, у которых были зарегистрированы случаи НР при проведении антиретровирусной терапии, показало следующие результаты (рис. 5): наиболее часто осложнения фармакотерапии регистрировались у пациентов в возрасте 31–45 лет – 135 случаев НР (49,3%) и 18–30 лет – 62 случая (22,6%). Это

может быть связано с наиболее высокой частотой заражения и выявления ВИЧ у лиц молодого возраста. В возрасте 46–60 лет (лица среднего возраста) НР были зарегистрированы у 40 пациентов (14,6%). Значительно реже встречались случаи НР у детей и лиц пожилого возраста (27 и 10 случаев соответственно).

Изучение частоты развития НР в различных возрастных группах пациентов

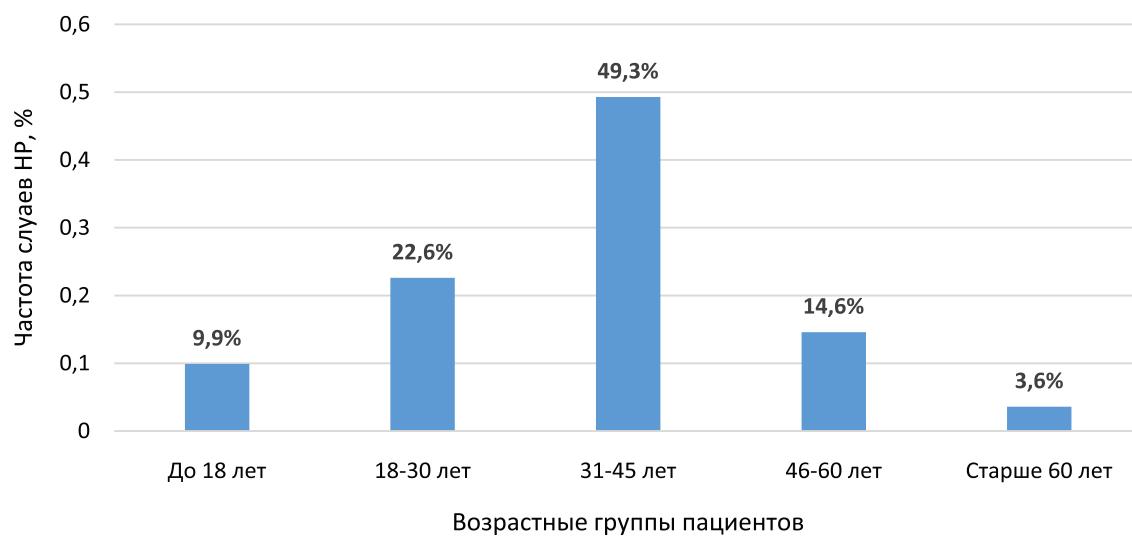


Рисунок 5 – Распределение частоты случаев НР по возрастным группам пациентов

Изучение клинических проявлений НР проводилось в группах моно- и комбинированных препаратов по отдельности, что позволило выявить некоторые особенности НР этих групп препаратов (рис. 6, рис. 7). Так, в группе монопрепаратов, применяемых для лечения ВИЧ (НИИОТ, НИОТ, ингибиторов протеазы), наиболее частыми клиническими проявлениями нежелательных реакций были реакции со стороны ЦНС и аллергические реакции различной степени тяжести (кожный зуд, крапивница, отек Квинке) (40% и 26,2%

случаев соответственно). Значительно реже имели место НР со стороны ЖКТ (12,4%) и системы крови (11% случаев). В отличие от этого, применение комбинированных противовирусных препаратов для лечения ВИЧ чаще всего было связано с возникновением у пациентов нежелательных реакций в виде угнетения кроветворения (95 случаев, 73,4%). В единичных случаях наблюдались НР со стороны ЦНС (13 случаев, 10,1%), ЖКТ (10 случаев, 7,7%) и в виде местных аллергических реакций (9 случаев, 7,0%).

Клинические проявления НР на препараты групп НИИОТ, НИОТ и ингибиторов протеазы (монопрепараты)

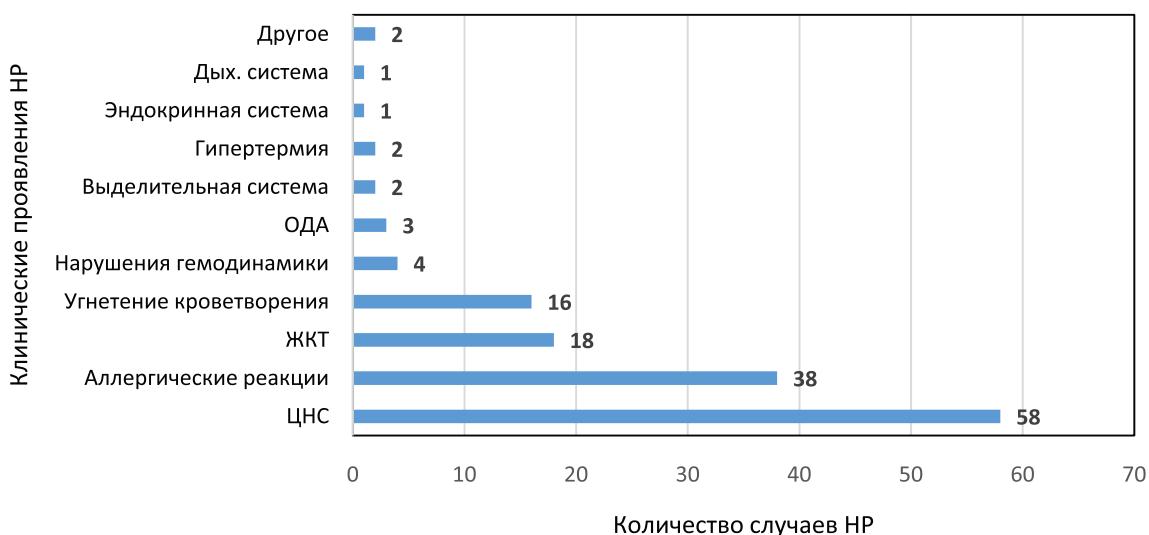


Рисунок 6 – Клинические проявления НР на антиретровирусные препараты групп НИИОТ, НИОТ, ингибиторов протеазы

Стоит отметить, что проведение медикаментозной коррекции с целью купирования клинических проявлений НР антиретровирусных препаратов в виде моно- и комбинированных ЛС потребовалось в 179 случаях (65,3%), что позволяет судить о серьезности и тяжести нежелательных реакций, возникающих при применении препаратов для лечения ВИЧ. В 95 случаях (34,7%) пациенты в коррекции нежелательной реакции не нуждались, и они купировались самостоятельно.

Дальнейший анализ карт-извещений о НР препаратов для лечения ВИЧ был посвящен изучению количеству назначаемых одновременно лекарственных

препаратов и выявлению случаев полипрагмазии при проведении фармакотерапии пациентов с ВИЧ. Так, анализ НР, возникающих при применении монопрепаратов для лечения ВИЧ показал, что 93 случаях (64,1%) имело место одновременное их назначение с препаратами других фармакологических групп. Причем одновременное назначение в этих случаях 4 и более лекарственных препаратов наблюдалось в 15 картах-извещениях, что это является важным моментом для оценки причинно-следственной связи между приемом препарата и возникающей НР и может рассматриваться как свидетельство полипрагмазии.

Клинические проявления НР, возникающие при применении комбинированных противовирусных препаратов, активных по отношению к ВИЧ



Рисунок 7 – Клинические проявления НР, возникающие при применении комбинированных противовирусных препаратов, активных по отношению к ВИЧ

Одновременное применение двух и трех лекарственных препаратов встречалось в 25 и 7 случаях НР соответственно. Назначение пациентам комбинированных противовирусных препаратов, активных по отношению к ВИЧ, наиболее часто (100 случаев, 77,5%) сопровождалось назначением в качестве сопутствующей терапии одного лекарственного препарата.

Рассмотрение исходов нежелательных лекарственных реакций у пациентов, принимающих антиретровирусные препараты групп ННИОТ, НИОТ и ингибиторов протеазы, показало, что угрожающие жизни пациентов состояния возникали в 5 случаях (3,4%), госпитализация и продление сроков госпитализации потребовалось в 34 (23,5%) и 7 случаях (4,8%) соответственно. Стоит отметить, что развитие временной нетрудоспособности наблюдалось в 11 случаях (7,6 %), в остальных 88 случаях (60,7%) НР были несерьезными и не вызывали вышеуказанных последствий.

Следующий этап анализа карт-извещений о НР противовирусных препаратов был посвящен определению причинно-следственной связи (ПСС) «лекарственный препарат – НР» в соответствии с алгоритмом Наранжо. Данный анализ показал следующие результаты: причинно-следственная связь между приемом препаратов групп ННИОТ, НИОТ, ингибиторов протеазы и возникшей НЛР в большинстве случаев была определенной (74 случая, 51%), в 67 случаях (46,2%) – вероятной и в 4 случаях (2,8%) – возможной. В группе комбинированных препаратов для лечения ВИЧ наиболее часто ПСС была вероятной (99 случая, 76,7%), в 28 случаях (21,7%) – определенной и в 2 случаях (1,6%) – возможной (рис. 8).

Результаты проведенного анализа карт-извещений о НР препаратов, применяющихся при тера-

пии ВИЧ-инфекции, подтвердили высокую частоту встречаемости таких реакций и их серьезность, что подтверждается данными других исследователей [10, 14–16]. При этом наиболее часто НР наблюдались при применении препаратов группы ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ, НИОТ), что объяснимо их включением в качестве основных ЛС в схемы ВААРТ (высокой антиретровирусной терапии). Среди этих групп антиретровирусных препаратов абсолютными лидерами были эфавиренз и невирапин. Среди комбинированных противовирусных препаратов, активных по отношению к ВИЧ, наиболее часто НР были связаны с применением комбинации ламивудина и зидовудина. Основными клиническими проявлениями НР при применении комбинированных препаратов для лечения ВИЧ было снижение уровня гемоглобина и развитие анемий. При этом в 85% случаев пациенты нуждались в приеме препаратов с целью коррекции возникшей НЛР. Нередко прием комбинированных антиретровирусных препаратов был связан с развитием серьезных НЛР. В случае монопрепаратов, основными проявлениями НР были нарушения со стороны ЦНС (головокружения, галлюцинации, нарушения сна) и аллергические реакции различной степени тяжести (в том числе 1 случай отека Квинке на прием препарата «Эфервен» (эфавиренз) 600 мг). При этом практически в половине случаев прием антиретровирусных препаратов групп ННИОТ, НИОТ и ингибиторов протеазы вызывал развитие серьезных побочных эффектов, что подтверждает необходимость изучения и анализа НР с целью повышения безопасности фармакотерапии пациентов и улучшения качества их жизни.

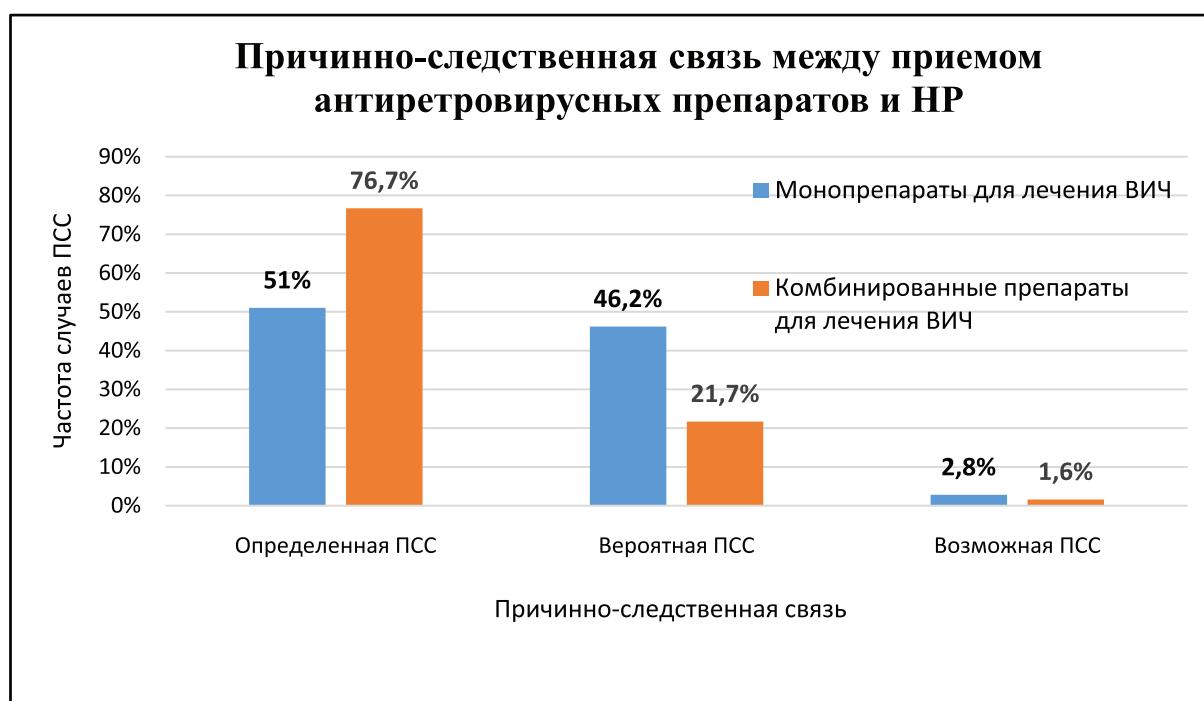


Рисунок 8 – Степени достоверности причинно-следственной связи «НР – лекарственный препарат» по шкале Наранжо

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Согласно исследований последних лет, в РФ наблюдается постоянный рост больных с ВИЧ-инфекцией, находящихся в прогрессирующей стадии заболевания и требующих проведения ВААРТ. Применение антиретровирусных препаратов в этом случае напрямую связано с возникновением нежелательных эффектов, развитием резистентности к вирусу и снижением качества жизни пациента. Частота развития НР при применении различных схем ВААРТ, согласно данным Санкт-Пе-

тербургского Центра СПИДа, составляет около 12%, причем чаще всего такие НР являются серьезными и требуют медикаментозной коррекции.

Распознавание потенциально опасных осложнений ВААРТ, изучение механизмов развития НР, а также предотвращение побочных эффектов антиретровирусных препаратов может способствовать повышению приверженности пациентов к длительному лечению ВИЧ, повышению качества их жизни и, как следствие, увеличению продолжительности их жизни.

INTRODUCTION. According to the World Health Organization (WHO) data, one of the first places in death statistics is taken by adverse reactions that occur during the use of medicines. Currently, the incidence of adverse events in outpatient admission reaches 10–20%, and from 0.5 to 5% of patients may need hospitalization for the treatment of complications caused by medicines [1–3]. The growing sensitization of the population to chemical compounds and biologically active substances due to their availability and wide distribution in the pharmaceutical market, increases the probability of drugs side effects [1].

The study and evaluation of drug safety, the development of approaches to optimize the selection, prescription and rational use of drugs is the most important issue, especially for the diseases that hold leading positions in the prevalence, severity and mortality of the population.

One of these diseases, the global nature of which has been confirmed by the WHO data, is the human immunodeficiency virus (HIV) [4]. At the beginning of 2017, there were 36.7 million cases in the world, including 2.1 million children who had become infected with HIV

from the mother during pregnancy or childbirth (vertical transmission) [5]. The number of HIV-infected people registered in the Russian Federation at the end of 2015 amounted to more than 1 million people, with mortality rates of 212.500 people, which confirms the high social danger of this disease [6].

In this regard, not only the development of new medicines for the treatment of HIV, but also the rational use and study of adverse reactions of those medicines that already exist on the pharmaceutical market and are included in the HAART, are becoming especially relevant [7–10]. Currently, the standard HAART includes a combination of two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTI) as a basis in combination with non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTI) or an enhanced protease inhibitor [11]. Hereby, the choice of medicines to improve the quality of life and patients' compliance during antiretroviral therapy should be based on their effectiveness and safety.

The presence of certain specific toxicity characteristic for each class of medicines included in the HAART should be notified. So, the most typical adverse reactions

to the NRTI group are gastrointestinal disorders: myelosuppression, cardiomyopathy, lactacidosis; disorders of the CNS in the form of peripheral polyneuropathy. The use of drugs of the NNRTI group is associated with the occurrence of hepatotoxicity, allergic reactions and CNS disorders. The use of protease inhibitors group is most often associated with the occurrence of disorders of the gastrointestinal tract, lipodystrophy, hyperlipidemia and hyperglycemia [7].

THE AIM. The aim of this research was to determine the main pharmacotherapeutic groups of antiviral drugs used for HIV infection in patients living in the Republic of Crimea, as well as to establish the incidence and clinical manifestations of adverse reactions in their use.

MATERIALS AND METHODS. The objects of research were adverse reactions report cards, registered in the regional base (registry) of spontaneous message called ARCADe (Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database) in the period from 2011 to 2016.

In total, 274 adverse reactions report cards have been analyzed in patients taking combined medicines and monotherapy for treatment of HIV.

The analysis was carried out taking into account the codes of The Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System (ATC Code: J05AF, J05AG, J05AE, J05AR) [12]. To determine the involvement of a particular medicine to the patients' complications of therapy, a cause-effect relationship "medicine – adverse drug reaction (ADR)" was determined according to the Naranjo scale.

The severity of ADRs was established in accordance with the definition in paragraph 51 of Article 4 of Federal Law No. 61-FZ "On the Circulation of Medicines" dated 12 April, 2010 [13].

The methodology for analyzing ADR report cards did not imply making comparisons and determining the data correlations among themselves. The ADR frequency determination was performed in MS Excel 2016 Microsoft Office.

RESULTS AND DISCUSSION. For the analysis of ADRs that occur when using drugs for treating HIV, 274 report cards about ADR cases were selected; they were registered in the regional database of spontaneous messages ARCADe during the period from 2011 to 2016. It is worth notifying that 129 cases of ADR (47,1%) were associated with the use of combined medicines for treating HIV. Thus, the number of registered ADRs to antiretroviral medicines (including combinations of antiviral drugs active against HIV) amounted to 5.4% of the total number of ADR report cards registered during this period (5047 cards).

The analysis of ADR for antiviral medicines for the treatment of HIV in accordance with the "The Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System" – showed that among the monopreparations, the largest number of ADRs was registered when using medicines of the NNRTI group (97 cases, 35,4%) and the NRTI group (35 cases, 12,8%). The ADRs have been registered much less frequently when using medicines of the protease inhibitor group (Fig. 1).

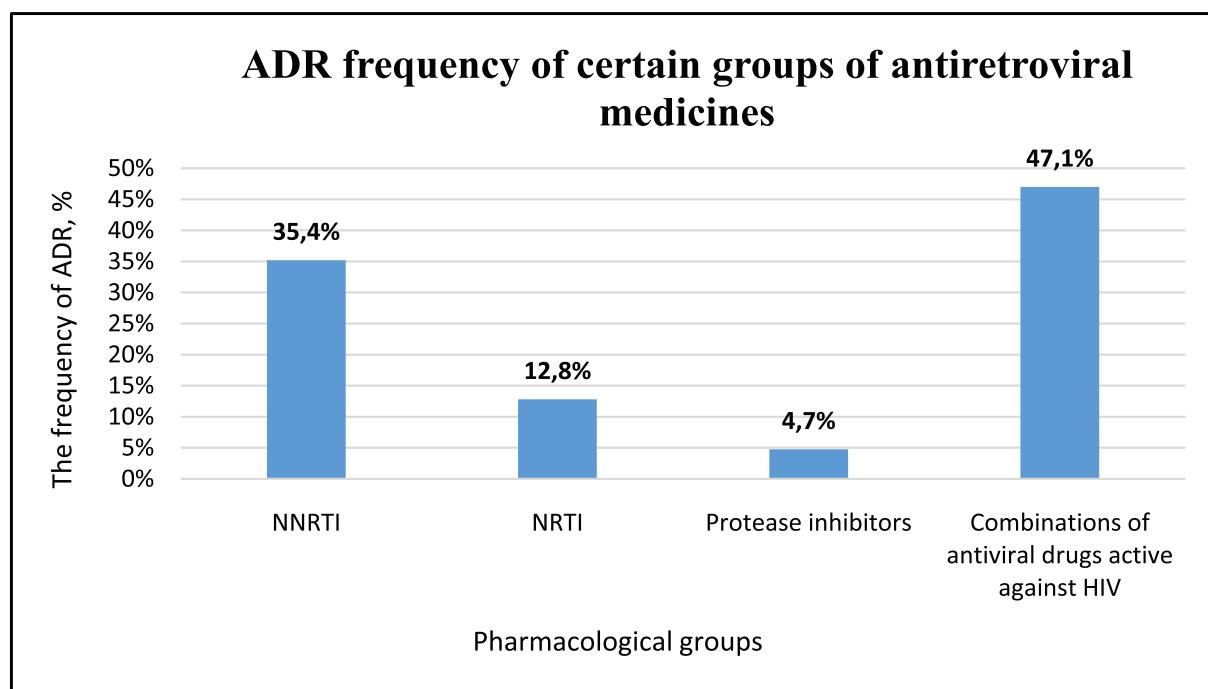


Figure 1 – ADR frequency of certain groups of antiretroviral medicines

The analysis of the ADR frequency dependence on specific drugs in each group showed that in the NNRTI group the drug "leader" in the incidence of the development of

ADR was Efavirenz (EFV) (J05AG03) – 81 cases (83,5%), much less frequently ADR was associated with the use of Nevirapine (NVP) (J05AG01) – 16 cases (16,5%) (Fig. 2).

Medicines of the NNRTI group according to the frequency of ADR occurrence

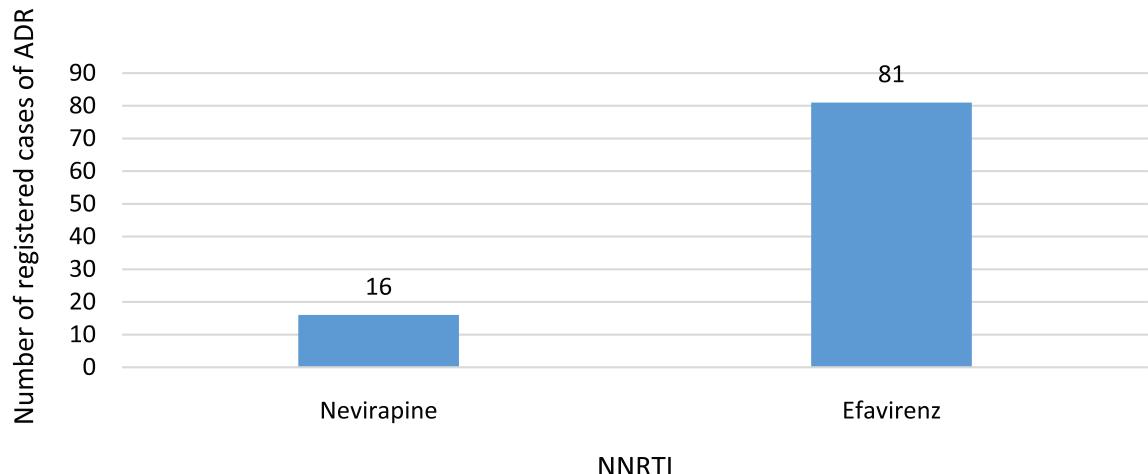


Figure 2 – Medicines of the NNRTI group according to the frequency of ADR occurrence

Among the medicines of the NRTI group, the largest number of ADR cases was registered with the use of Zidovudine (ZDV) (J05AF01) – 15 cases (42,9%) and

Abacavir (ABC) (J05AF06) – 11 cases (31,4%). The development frequency of ADR on other medicines in this group is presented in Fig. 3.

Number of ADR cases during the use of medicines of the NRTI group

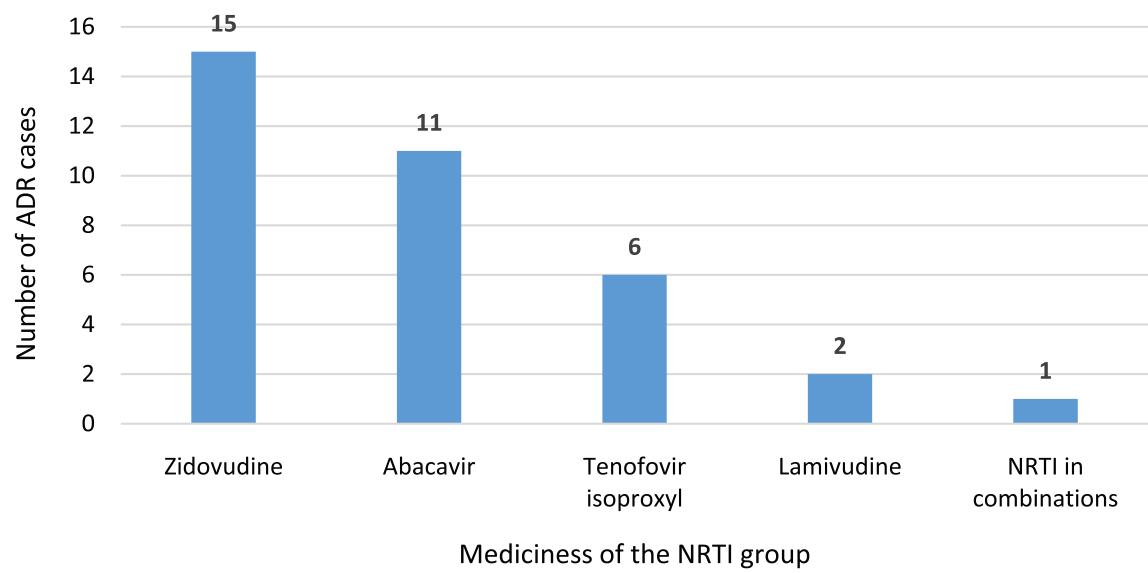


Figure 3 – Number of ADR cases during the use of medicines of the NRTI group

In the group of combined antiviral medicines active against HIV, ADRs most often occurred when using medicines that combine two nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (RTIs) – Lamivudine (3TC) and Zidovudine (ZDV) (116 cases, 90%). Less often ADRs were observed when using combinations of protease inhibitors Ritonavir and Lopinavir (ABT-378) (11 cases, 8.5%). In

2 cases the ADR development was associated with the use of a three-component medicine containing Tenofovir, Emtricitabine and Efavirenz (EFV) (Fig. 4).

The research of the ADR distribution of dependence on the patients' gender showed that ADRs were most frequent in female patients – 171 cases (62.4%), while in male patients ADRs were registered in 103 cases, which amounted to 37.6%.

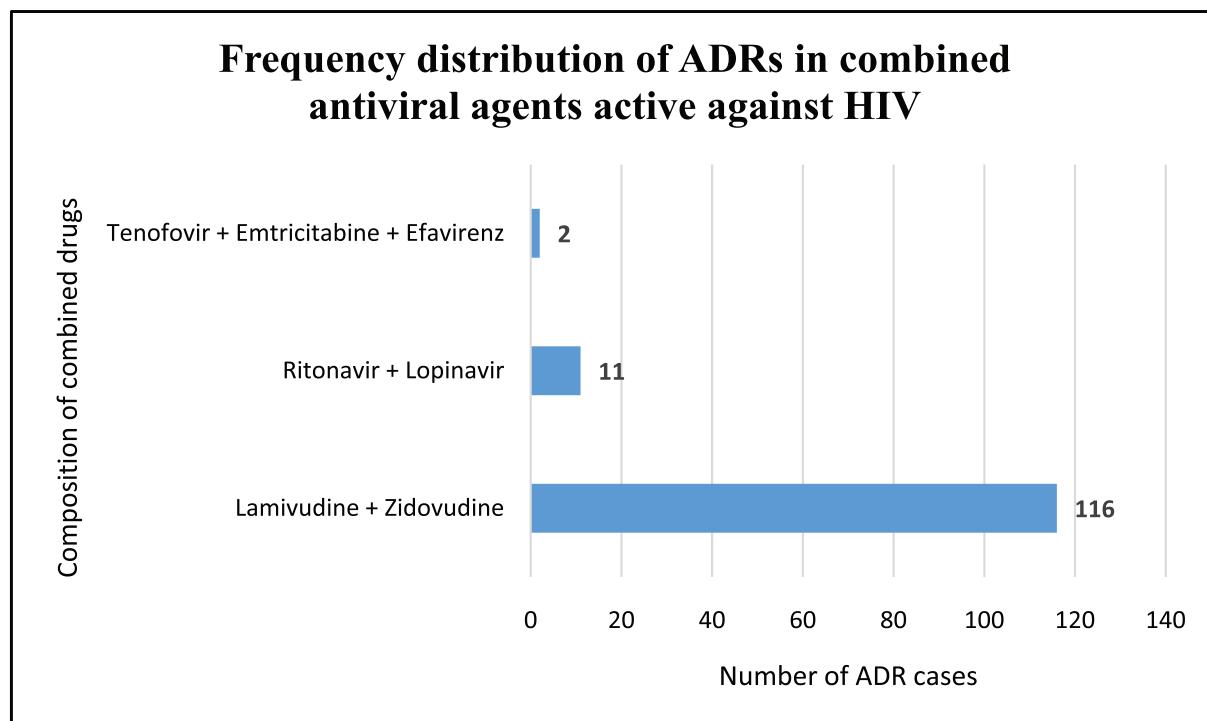


Figure 4 – Frequency distribution of ADRs in combined antiviral agents active against HIV

The analysis of the age periods of the patients in whom ADR cases were reported during antiretroviral therapy showed the following results (Fig. 5): most often complications of pharmacotherapy were recorded in the patients aged 31–45 years – 135 cases (49,3%) and 18 – in the patients aged

30 years – 62 cases (22,6%). This may be due to the highest incidence of infection and HIV detection in young people. At the age of 46–60 years (middle-aged people), ADRs were reported in 40 patients (14,6%). ADRs in children and elderly people were much less common (27 and 10 cases, respectively).

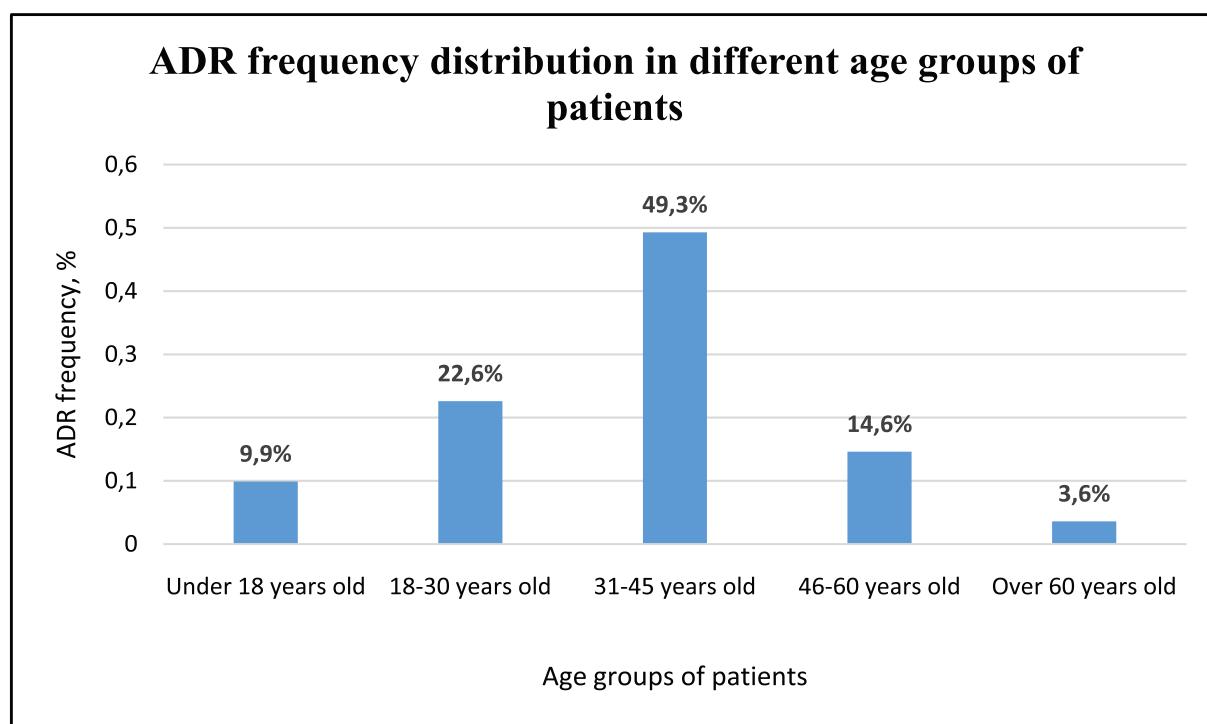


Figure 5 – ADR frequency distribution in different age groups of patients

The research of the clinical ADR manifestations was conducted in the groups of monotherapy and combined medicines separately, which made it possible to

identify some features of the ADRs of these groups of medicines (Fig. 6, Fig. 7). In the group of monotherapy when the most often medicines to treat HIV were

NNRTI, NRTI and protease inhibitors, the most frequent clinical manifestations of adverse reactions were CNS reactions and allergic reactions of varying severity (pruritus, urticaria, angioedema) (40% and 26.2% of cases, respectively). Much less often there were gastrointestinal adverse events (12.4%) and blood system adverse events (11% of cases). In contrast, the use of

combined antiviral drugs for treating HIV was most often associated with the occurrence of adverse reactions in patients in the form of hematopoietic suppression (95 cases, 73.4%). In isolated cases, ADRs were observed in the CNS (13 cases, 10.1%), gastrointestinal tract (10 cases, 7.7%) and in the form of local allergic reactions (9 cases, 7.0%).

Clinical manifestations of ADRs to the drugs of the NNRTI groups, NRTIs and protease inhibitors (monotherapy)

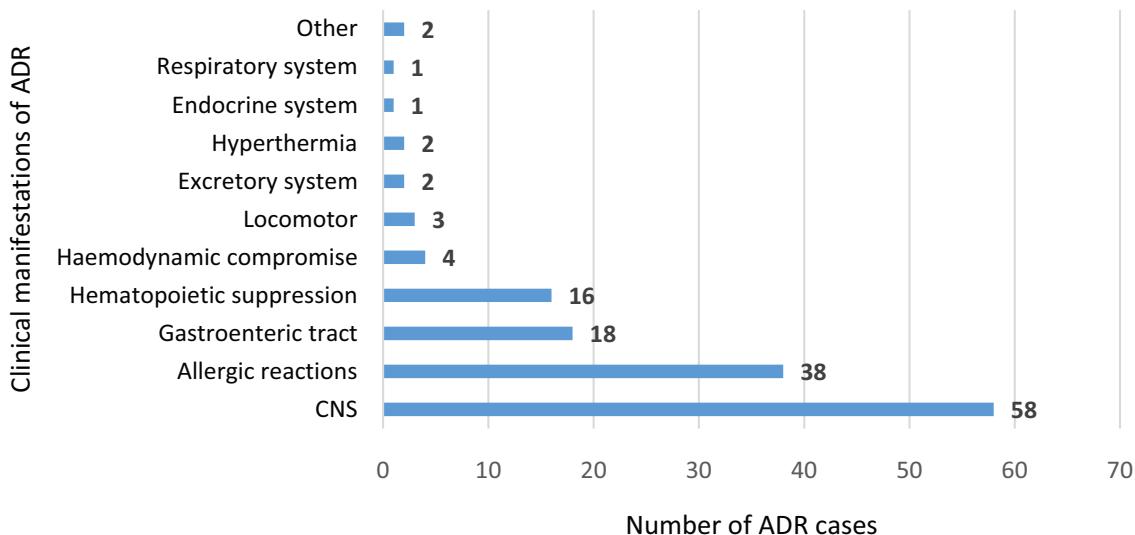


Figure 6 – Clinical manifestations of ADRs to the drugs of the NNRTI groups, NRTIs and protease inhibitors (monotherapy)

Drug correction aimed at stopping ADR clinical manifestations to antiretroviral drugs in the form of mono- and combination drugs was required in 179 cases (65.3%), which makes it possible to judge the severity of adverse reactions that occur when using drugs for the treatment of HIV. In 95 cases (34.7%), the patients did not need to correct the adverse reactions, and they stopped by themselves. Further analysis of the report cards of ADRs to the treatment of HIV was devoted to the study of a number of medicines prescribed simultaneously and the

detection of polypragmasy cases during pharmacotherapy of patients with HIV. The analysis of ADRs occurring when monotherapy was used to treat HIV showed that 93 cases (64.1%) were the results of coadministration of drugs from other pharmacological groups. Moreover, the simultaneous prescription of 4 or more drugs in these cases was observed in 15 report cards, i.e. this is an important point for assessing the cause-effect relationship between taking a drug and an emerging ADR and can be considered as evidence of polypragmasy.

Clinical manifestations of ADRs arising from the use of combined antiviral drugs active against HIV

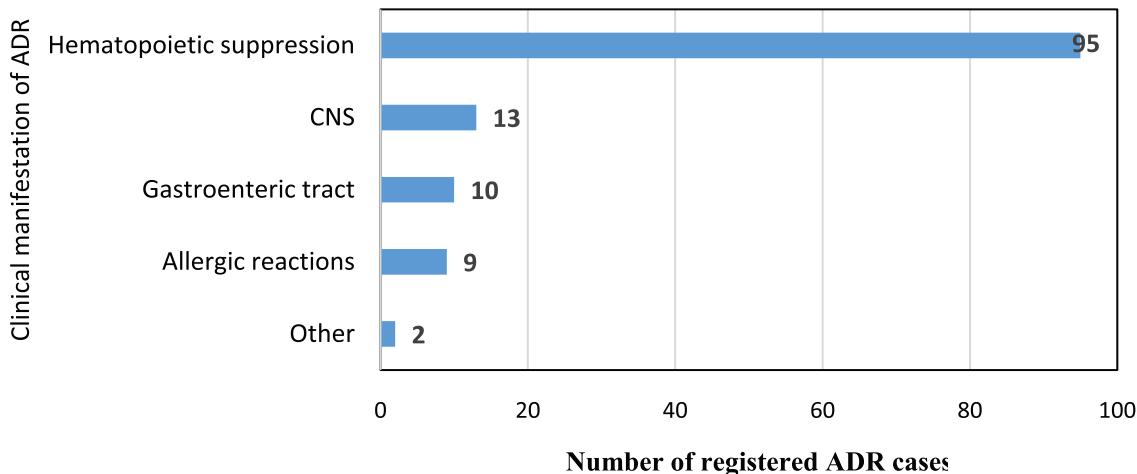


Figure 7 – Clinical manifestations of ADRs arising from the use of combined antiviral drugs active against HIV

The simultaneous use of two and three drugs was found in 25 and 7 cases of ADR, respectively. The prescription of combined antiviral drugs active against HIV to patients was most often (100 cases, 77.5%) and accompanied by the administration of a single drug as a concomitant therapy.

The examination of the outcomes of undesirable drug reactions in patients taking antiretroviral drugs of the NNRTI, NRTI groups and protease inhibitors showed that life-threatening disorders occurred in 5 cases (3.4%), hospitalization and extension of hospitalization terms were required in 34 (23.5%) and 7 cases (4.8%), respectively. It is worth notifying that the development of temporary disability was observed in 11 cases (7.6%), in the remaining 88 cases (60.7%) ADRs were not serious and did not cause the above-listed consequences.

The next stage of the analysis of the ADR report cards of antiviral drugs was devoted to the definition of a cause-effect relationship "medicine – ADR" in accordance with Naranjo scale. The results of the analysis were the following: the cause-effect relations between taking drugs of the NNRTI, NRTI groups, and protease inhibitors and the resulting ADRs were in most cases definite (74 cases, 51%). In 67 cases (46.2%) it was probable and in 4 cases (2.8%) it was possible. In the group of combined drugs for treating HIV, the cause-effect relationship was probable (99 cases, 76.7%), in 28 cases (21.7%) it was definite and in 2 cases (1.6%) it was possible (Fig. 8).

The results of the analysis of the ADR report cards of drugs used in the treatment of HIV infection, confirmed

the high frequency of such reactions and their severity, which is confirmed by the data from other researchers [10, 14–16]. Hereby, the most frequent cases of ADRs were observed when using drugs of the NNRTI and NRTI groups, which are explained by the inclusion of these drugs as the main ones in the HAART. The absolute leaders among these groups of antiretroviral drugs were Efavirenz (EFV) and Nevirapine (NVP). Among the combination of antiviral drugs active against HIV, most frequently ADRs were associated with the use of combinations with Lamivudine (3TC) and Zidovudine (ZDV). The main clinical manifestations of ADRs in the use of combination drugs for treating HIV were a decrease in the level of hemoglobin and the development of anemia. At the same time, in 85% of cases, the patients needed medication in order to correct the resulting ADRs. Antiretroviral therapy by combined antiviral drugs active against HIV has been often associated with the development of severe ADRs. In case of monotherapy, the main clinical manifestations of adverse reactions were disorders of the central nervous system (dizziness, hallucinations, sleep disorders) and allergic reactions of varying severity (including 1 case of angioedema to "Eferven" (Efavirenz (EFV), 600 mg). Moreover, in almost half of the cases, the usage of antiretroviral medicines of the NNRTI, NRTI groups and protease inhibitors caused the development of severe side effects. This confirms the necessity to study and analyze adverse reactions in order to increase the safety of patients' pharmacotherapy and improve their quality of life.

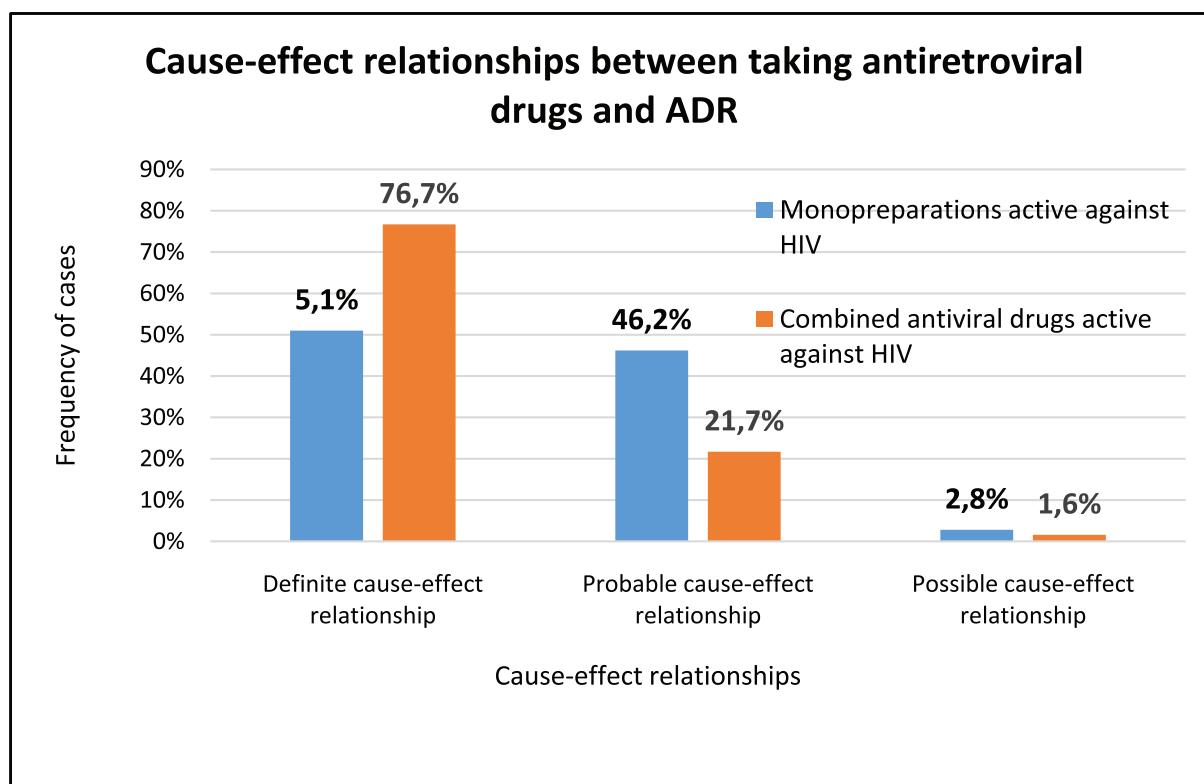


Figure 8 – The degree of reliability of the cause-effect relationship “ADR-medicine” on the Naranjo scale

CONCLUSION. According to recent studies in the Russian Federation, there has been a steady increase in patients with HIV infection who are in a progressive stage of the disease and require HAART. The use of antiretroviral drugs in this case is directly related to the occurrence of undesirable effects, the development of resistance to the virus and a decrease in the patient's quality of life. The development frequency of ADR in the application of various HAART regimens, according

to the St. Petersburg AIDS Center, is about 12%, and most often such ADRs are serious and require medical correction.

Recognizing potentially dangerous complications of HAART, studying the mechanisms for developing ADRs, as well as preventing the side effects of antiretroviral drugs, can increase patients' adherence to long-term treatment of HIV, improve their quality of life and, consequently, increase their life expectancy.

Библиографический список

- Неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств: пособ. для врач. / Под ред. А.Т. Бурбелло. – 2-е изд: перераб. и доп. – СПб.: Стикс, 2009. – 34 с.
- Матвеев А.В., Крашенинников А.Е., Егорова Е.А. Роль «off-label» назначений как фактора возникновения нежелательных побочных реакций на лекарственные средства в педиатрической практике // Вопросы практической педиатрии. – 2018. – Т. 13, №4. – С. 18–24. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-4-18-24
- Цветов В.М. Мониторинг неблагоприятных побочных реакций лекарственных препаратов в амбулаторно-поликлиническом учреждении на современном этапе: автореф. дис. ... канд. мед. н. – Челябинск, 2007. – 26 с.
- ВИЧ/СПИД. Информационный бюллетень. Ноябрь 2016 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/ru>.
- Шалдина М.В., Пирогова И.А. Антиретровирусная терапия как основной метод лечения ВИЧ-инфекции. Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. – 2017. – Т. 2, №4(19). – С. 71–74.
- Справка ВИЧ-инфекции в РФ на 31 декабря 2015 года. Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. Режим доступа: <http://childhiv.ru/wp-content/uploads/2015/04/sprav.pdf>.
- Бобкова М.Р. Ингибиторы протеазы ВИЧ-1: особенности клеточного метаболизма и лекарственная устойчивость (обзор) // Терапевтический Архив. – 2008. – Т. 80, №10. – С. 77–80.
- Cohen M.S., Chen Y.Q., McCauley M., Gamble T., Hosseinpour M.C., Kumarasamy N., Hakim J.G., Kumwenda J., Grinsztejn B., Pilotto J.H.S., Godbole S.V., Mehendale S. et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy // N Engl J Med. – 2011. – V. 365, №6. – P. 493–505. DOI: 10.1056/NEJMoa1105243.
- TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel C., Moh R., Gabillard D., Badje A., Le Carrou J., Ouassa T., Ouattara E., Anzian A., Ntakpé JB., Minga A., Kouame G.M., Bouhoussou F., Emieme A., Kouamé A., Inwoley A., Toni T.D., Ahiboh H., Kabran M., Rabe C., Sidibé B., Nzunetu G., Konan R., Gnokoro J., Gouessee P., Messou E., Dohoun L., Kamagate S., Yao A., Amon S., Kouame A.B., Koua A., Kouamé E., Ndri Y., Ba-Gomis O.,

- Daligou M., Ackoundzé S., Hawerlander D., Ani A., Dembélé F., Koné F., Guéhi C., Kanga C., Koule S., Séri J., Oyebi M., Mbakop N., Makaila O., Babatunde C., Babatounde N., Bleoué G., Tchoutedjem M., Kouadio A.C., Sena G., Yededji S.Y., Assi R., Bakayoko A., Mahassadi A., Attia A., Oussou A., Mobio M., Bamba D., Koman M., Horo A., Deschamps N., Chenal H., Sassan-Morokro M., Konate S., Aka K., Aoussi E., Journot V., Nchot C., Karcher S., Chaix M.L., Rouzioux C., Sow P.S., Perronne C., Girard P.M., Menan H., Bissagnene E., Kadio A., Ettiegne-Traore V., Moh-Semidé C., Kouame A., Massumbuko J.M., Chêne G., Dosso M., Domoua S.K., N'Dri-Yoman T., Salamon R., Eholié S.P., Anglaret X. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa // N Engl J Med. – 2015. – V. 373, №9. – P. 808–822. DOI: 10.1056/NEJMoa1507198.
10. Гудилина Н.А., Ростова Н.Б. Нежелательные побочные реакции лекарственных препаратов как критерий безопасности терапии // Медицинский альманах. – 2017, №3. – С. 186–192. DOI: <http://dx.doi.org/10.21145/2499-9954-2017-3-186-192>.
11. Юрин О.Г., Ефремова О.С. Европейские и Американские рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции. Медицинский совет. – 2017, №4. – С. 67–72. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-4-67-72.
12. Справочник лекарственных препаратов Видаль. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.vidal.ru/>.
13. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 №61-ФЗ. Российская Федерация. – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/.
14. Степанова Е.В., Захарова Н.Г., Торопов С.Э., Минин П.В. Побочные эффекты и оптимизация высокоактивной антиретровирусной терапии по материалам Санкт-Петербургского центра СПИД // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2010. – Т. 2, №3, – С. 101–108.
15. Громыко Н.Л., Теслова О.А., Барановская Е.И. Антиретровирусные препараты в профилактике вертикальной передачи ВИЧ // Рецепт. – 2008. – Т. 3, №59. – С. 132–137.
16. Montessori V., Press N., Harris M., Akagi L., Montaner J.S.G. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection // CMAJ. – 2004. – V. 170, №2. – P. 229–238.

References

1. Burbello AT. Neblagopriyatnyye pobochnyye reaktsii lekarstvennykh sredstv: posobiye dlya vrachey [Adverse reactions of drugs: a manual for doctors]. 2009. 34 p. Russian.
2. Matveyev AV., Krasheninnikov AE., Egorova EA. Rol «off-label» naznacheniy kak faktora vozniknoveniya nezhelatelnnykh pobochnyykh reaktsiy na lekarstvennyye sredstva v pediatriceskoy praktike. [The role of “off-label” prescriptions as a factor in the occurrence of unwanted adverse reactions to drugs in pediatric practice.]. Clinical Practice in Pediatrics, 2018;13(4):18–24. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-4-18-24.
3. Tsvetov VM. Monitoring neblagopriyatnykh pobochnyykh reaktsiy lekarstvennykh preparatov v ambulatorno-poliklinicheskem uchrezhdenii na sovremennom etape. [Monitoring of adverse drug reactions in an outpatient clinic at the present stage]. Theses. Chelyabinsk; 2007: 26. Russian
4. VICh/SPID. Informatsionnyy byulleten [HIV / AIDS. News bulletin]. November 2016. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/ru>. Russian.
5. Shaldina MV. Pirogova IA. Antiretovirusnaya terapiya kak osnovnoy metod lecheniya VICh-infektsii [Antiretroviral therapy as the main treatment for HIV infection]. Bulletin of the Council of Young Scientists and Specialists of the Chelyabinsk Region. 2017;4(19):71–74. Russian.
6. Spravka VICh-infektsii v RF na 31 dekabrya 2015 goda. Federalnyy nauchno-metodicheskiy tsentr po profilaktike i borbe sos SPIDom FBUN Tsentralnogo NII epidemiologii Rospotrebnadzora [Certificate of HIV infection in the Russian Federation on December 31, 2015. Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS of the Central Research Institute for Epidemiology of Rospotrebnadzor]. Available at: <http://childhiv.ru/wp-content/uploads/2015/04/sprav.pdf>. Russian.
7. Bobkova MR. Ingibitory proteazy VICh-1: osobennosti kletechnogo metabolizma i lekarstvennaya ustoychivost. [HIV-1 protease inhibitors: cell metabolism and drug resistance (review)]. Therapeutic archive. 2008;80(10): 77–80. Russian.
8. Cohen MS., Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, Hakim JG, Kumwenda J, Grinsztejn B, Pilotto JHS, Godbole SV, Mehendale S et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. N Engl J Med. 2011;365(6):493–505. DOI: 10.1056/NEJMoa1105243.
9. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel C., Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J et al. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. N Engl J Med. 2015;373(9):808–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1507198.
10. Gudilina NA, Rostova NB. Nezhelatelnnyye pobochnyye reaktsii lekarstvennykh preparatov kak kriteriy bezopasnosti terapii. [Unfavourable adverse reactions of medicines as the criterion of therapy safety]. Medicinskij al'manah. 2017;3:186–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.21145/2499-9954-2017-3-186-192>. Russian.
11. Yurin OG., Efremova OS. Evropeyskiye i Amerikanskiye rekomendatsii po lecheniyu VICh-infektsii [The European and American guidelines for treatment of HIV infection]. Meditsinskiy Sovet. 2017;4:67–72. Russian.
12. Spravochnik lekarstvennykh preparatov Vidal. [Vidal's Handbook of medicines]. Available at: <https://www.vidal.ru/>. Russian.
13. Federalnyy zakon «Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv» 12.04.2010 y. [Federal Law No61 of April 12, 2010 on the Circulation of Medicines]. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/. Russian.
14. Stepanova EV, Zakhарова NG, Торопов SE, Minin PV. Pobochnyye effekty i optimizatsiya vysokoaktivnoy an-

- tiretovirusnoy terapii po materialam Sankt-Peterburgskogo tsentra SPID. VICh-infektsiya i immunosupressiya [Side effects and optimization of highly active antiretroviral therapy according to the materials of the St. Petersburg AIDS Center]. HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. 2010;2(3):101–8. Russian.
15. Gromyko NL, Teslova OA, Baranovskaya EI. Antiretovirusnye preparaty v profilaktike vertikalnoj peredachi VICh [Antiretroviral drugs in preventing vertical HIV transmission]. Recipe. 2008;3(59):132–7. Russian.
 16. Montessori V, Press N, Harris M, Akagi L, Montaner JSG. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. CMAJ. 2004;170(2):229–38.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Авторы

Матвеев Александр Васильевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины №1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»; исполнительный директор АНО «Национальный научный центр фармацевтика и парфюмерии». Область научных интересов: система фармаконадзора, мониторинг безопасности лекарственных средств, анализ, оценка риска применения лекарственных средств, медицинских изделий и парфюмерной продукции. E-mail: avmcsmu@gmail.com.

Крашенинников Анатолий Евгеньевич – кандидат фармацевтических наук, Генеральный директор АНО «Национальный научный центр фармацевтика и парфюмерии». Область научных интересов: система фармаконадзора, мониторинг безопасности лекарственных средств, анализ, оценка риска применения лекарственных средств, медицинских изделий и парфюмерной продукции. E-mail: anatoly.krasheninnikov@drugsafety.ru.

Егорова Елена Александровна – кандидат фармацевтических наук, ассистент кафедры внутренней медицины №1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». Область научных интересов: система фармаконадзора, мониторинг безопасности лекарственных средств, анализ, оценка риска применения лекарственных средств. E-mail: elena212007@rambler.ru.

Коняева Елена Ивановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины №1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». Область научных интересов: система фармаконадзора, мониторинг безопасности лекарственных средств, анализ, оценка риска применения лекарственных средств. E-mail: konyaeva.simferopol@gmail.com.

Authors

Matveyev Alexander Vasilyevich – PhD (Medicine), docent of the Department of Internal Medicine No1 with the course of Clinical Pharmacology of Medical Academy n.a. S.I. Georgievsky of Vernadskiy CFU, Simferopol; Executive Director of National Pharmacovigilance Research Center. Research interests: pharmacovigilance system, monitoring of drug safety, analysis, risk assessment of drugs, medical products and perfumes. E-mail: avmcsmu@gmail.com.

Krasheninnikov Anatoly Evgenievich – PhD (Pharmacy), CEO of National Pharmacovigilance Research Center. Research interests: pharmacovigilance system, monitoring of drug safety, analysis, risk assessment of drugs, medical products and perfumes. ORCID: 0000-0002-7791-6071. E-mail: anatoly.krasheninnikov@drugsafety.ru

Egorova Elena Alekseevna – PhD (Pharmacy), assistant of the Department of Internal Medicine No 1 with the course of Clinical Pharmacology of Medical Academy n.a. S.I. Georgievsky of Vernadskiy CFU, Simferopol. Research interests: pharmacovigilance system, monitoring of drug safety, analysis, risk assessment of drugs, medical products and perfumes. E-mail: elena212007@rambler.ru.

Konyayeva Elena Ivanovna – PhD (Medicine), docent of the Department of Internal Medicine No1 with the course of Clinical Pharmacology of Medical Academy n.a. S.I. Georgievsky of Vernadskiy CFU, Simferopol. Research interests: pharmacovigilance system, monitoring of drug safety, analysis, risk assessment of drugs, medical products and perfumes. E-mail: konyaeva.simferopol@gmail.com.

Поступила в редакцию: 15.11.2018

Принята к печати: 18.12.2018

Received: 15.11.2018

Accepted for publication: 18.12.2018