

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

МИШИНОВА СОФЬЯ АНДРЕЕВНА

**ОЦЕНКА ПРОФИЛЯ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
ДЛЯ ТЕРАПИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
Колбин Алексей Сергеевич
доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург, 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Теоретические аспекты функционирования системы фармаконадзора	13
1.2 Наблюдательные неинтервенционные исследования безопасности лекарств..	14
1.3 Методы обнаружения сигналов безопасности лекарственных средств	16
1.4 Реальная клиническая практика новой коронавирусной инфекции.....	18
1.5 Обобщённая характеристика лекарственных средств, применяемых для этиотропной и патогенетической терапии новой коронавирусной инфекции ..	20
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	29
2.1 Спонтанные сообщения системы «Фармаконадзор 2.0».....	30
2.2 Ретроспективное когортное исследование безопасности	32
2.3 Анализ потребления лекарственных средств для лечения новой коронавирусной инфекции в Российской Федерации.....	36
2.4 Корреляционный анализ	36
2.5 Анализ диспропорциональности	37
2.6 Анализ диагностической ценности триггерного аппарата	39
2.7 Описательная статистика	41
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
3.1 Общая характеристика исходных данных спонтанных сообщений	42
3.2 Сообщаемость и потребление.....	43
3.3 Описательная статистика спонтанных сообщений	48
3.3.1 Демографическая характеристика популяции	48
3.3.2 Воздействия во время беременности.....	49
3.3.3 Системно-органные классы, типы нежелательных реакций.....	53
3.3.4 Оценка «серьезности» и «предвиденности»	58
3.3.5 Анализ исходов.....	62
3.3.6 Структура спонтанных сообщений по типам отправителей	67
3.4 Результаты выявления потенциальных сигналов безопасности статистическим методом	68

3.5 Триггерный подход в выявлении нежелательных реакций лекарственных средств среди госпитализированных пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой новой коронавирусной инфекции.....	76
3.5.1 Общая характеристика исследуемой популяции госпитализированных пациентов.....	76
3.5.2 Отбор триггеров нежелательных реакций лекарственных средств.....	87
3.5.3 Установление диагностической ценности триггеров нежелательных реакций	88
3.5.4 Выявление нежелательных реакций лекарственных средств с помощью триггеров.....	91
3.5.5 Факторы риска развития нежелательных реакций	93
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	95
ВЫВОДЫ	106
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	107
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	109
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	127
Приложение А (справочное). Официальный запрос от 22 мая 2020 года выгрузки сведений по безопасности ЛС базы «Центра мониторинга эффективного, безопасного и рационального использования лекарственных средств» ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора со стороны ФГБУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова	127

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В марте 2020 года Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) была объявлена пандемия новой коронавирусной инфекции (НКИ). По данным Европейского центра по профилактике и контролю за заболеваемостью на 10 января 2024 всего в мире зарегистрировано 701 413 950 случаев НКИ [133]. В Российской Федерации, согласно цифрам ВОЗ зарегистрировано 23 798 457 случаев заболевания НКИ с летальностью 1,69% [56]. Пандемия повлекла за собой существенные изменения в системе здравоохранения на всех уровнях, во всем мире приняты беспрецедентные решения относительно применения различных лекарственных средств (ЛС) для лечения этого заболевания, в том числе с нарушением действующей инструкции по медицинскому применению [19].

Экстренные меры, связанные с обращением ЛС во время пандемии, включали: сокращение экспертизы и ускорение регистрации ЛС, получение временного разрешения на обращение незарегистрированных лекарств, использование ЛС вне зарегистрированных показаний, согласно временным методическим рекомендациям. Закономерным следствием сложившейся ситуации стал рост числа сообщений о развитии нежелательных реакций (НР) лекарственных средств в базе данных «Фармаконадзор 2.0» автоматизированной информационной системы Росздравнадзора (АИС РЗН) [8].

Согласно отчету ВОЗ, около половины случаев предотвратимого вреда, связанного с оказанием медицинской помощи, обусловлены лекарственной терапией [99]. Центральной задачей современной системы здравоохранения является выявление и минимизация таких рисков в процессе оказания медицинской помощи.

В связи с хорошо известными ограничениями клинических исследований информация, полученная в ходе пострегистрационных исследований безопасности лекарств в условиях реальной клинической практики [14, 40], играет ключевую

роль в мониторинге и оценке профиля безопасности лекарств [44, 119]. Это соответствует требованиям, изложенным в Решении Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87, которым утверждены Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза.

Исходя из этого, представляется актуальным провести исследование данных реальной клинической практики для определения профиля безопасности лекарственных средств, используемых для терапии новой коронавирусной инфекции.

Степень разработанности темы исследования

Фармакоэпидемиологические, пострегистрационные исследования безопасности ЛС для лечения НКИ, проводятся во всем мире (Cavalcanti A. B. et al., 2020; Dessie Z. G. et al., 2021; Nguyen N. T. et al., 2022). Тем не менее, число российских исследований ограничено (Батищева Г.А., 2022; Глаголев С.В., 2022; Матвеев А.В., 2022; Ших Е.В., 2024). Опубликованные работы, затрагивающие данную проблематику, имеют ряд ограничений: короткая продолжительность периода наблюдения, малый размер выборки, низкая степень детализации данных с игнорированием влияния полипрагмазии и тяжести течения заболевания.

Таким образом, до настоящего времени нет системной оценки нежелательных реакций лекарственных средств этиотропной и патогенетической терапии НКИ, не определены факторы риска их развития, что и явилось основанием для проведения настоящего диссертационного исследования.

Цель исследования

Представить системную характеристику профилей безопасности лекарственных средств для терапии новой коронавирусной инфекции в условиях реальной клинической практики.

Задачи исследования

1. Подтвердить взаимосвязь между объемом потребления и количеством спонтанных сообщений о безопасности лекарственных средств, применяемых для лечения новой коронавирусной инфекции, на основе фармакоэпидемиологического анализа.
2. Изучить данные спонтанных сообщений о безопасности лекарственных средств, применяемых для лечения новой коронавирусной инфекции.
3. Выявить потенциальные сигналы безопасности лекарственных средств терапии новой коронавирусной инфекции.
4. Установить возможность использования глобального триггерного подхода в выявлении нежелательных реакций лекарственных средств, применяемых для лечения новой коронавирусной инфекции.
5. Определить факторы риска развития нежелательных реакций среди пациентов с новой коронавирусной инфекцией на госпитальном этапе оказания медицинской помощи.

Научная новизна

В диссертации представлены подходы по объективизации данных реальной клинической практики применения ЛС для этиотропной и патогенетической терапии новой коронавирусной инфекции.

Доказана статистически значимая положительная корреляция между уровнем потребления лекарственных средств и количеством регистрируемых спонтанных сообщений, а, значит, подтверждена репрезентативность базы спонтанных сообщений «Фармаконадзор 2.0» АИС РЗН.

Впервые дана количественная и качественная оценка спонтанных сообщений российской базы фармаконадзора «Фармаконадзор 2.0» по показанию новая коронавирусная инфекция, выявлены сигналы диспропорциональности.

Глобальный триггерный подход был адаптирован и применен для выявления нежелательных реакций среди госпитализированных пациентов с новой

коронавирусной инфекцией среднетяжелого и тяжелого течения в рамках ретроспективного когортного дизайна.

Применение противовирусных лекарственных средств (фавипиравир, лопинавир+ритонавир), возраст старше 65 лет и госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии стали ключевыми независимыми факторами риска развития нежелательных реакций.

Полученные результаты способствуют процессу оптимизации систем мониторинга безопасности лекарственных средств для своевременной оценки рисков фармакотерапии в условиях реальной клинической практики.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы

Показана перспективность совмещения качественных и количественных методов для оценки рисков фармакотерапии в реальной клинической практике. Результаты исследования укрепили теоретическую основу для разработки госпитальных автоматизированных систем мониторинга безопасности ЛС, снижающих частоту ятрогенных осложнений. Исследование расширяет методологический арсенал фармаконадзора, предлагая стандартизированный подход для анализа нежелательных реакций в условиях полипрагмазии.

Полученные данные подчеркивают необходимость адаптации методов фармаконадзора к специфике стационарного лечения конкретной нозологической единицы, что открывает новые направления для исследований в области персонализированной медицины и управления лекарственными рисками.

Методология и методы исследования

Методологический фундамент исследования основывался на актуальных мировых стандартах, регулирующих проведение анализа данных в области фармаконадзора. Исследование имело дизайн ретроспективного неинтервенционного наблюдения, основанное на концепции данных реальной практики, в согласии с указаниями, приведенными в документе «Real-World Evidence: Considerations Regarding Non-Interventional Studies for Drug and Biological

Products» [101]. Для выполнения количественного анализа потребления изучаемых ЛС был применен подход, основанный на концепции установленной суточной дозы (Defined Daily Dose, DDD), которая была разработана и рекомендована ВОЗ «Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Collaborating Center for Drug Statistics Methodology: Guidelines for ATC classification and DDD assignment» [32, 42].

Предметами диссертационного исследования являлись два типа данных: сведения спонтанных сообщений (СС) национальной базы «Фармаконадзор 2.0» АИС РЗН (n=873) и данные медицинских карт завершенных случаев госпитализаций пациентов с лабораторно подтвержденной НКИ в Санкт-Петербургском государственном учреждении здравоохранения «Городская больница Святого Великомученика Георгия» (n=329).

Объект исследования: профиль безопасности лекарственных средств этиотропной и патогенетической терапии новой коронавирусной инфекции: дексаметазон, тоцилизумаб, умифеновир, азитромицин, барицитиниб, олокизумаб, тофацитиниб, гидроксихлорохин, сарилумаб, левилимаб, молнупиравир, ремдесивир, иммуноглобулин человека против COVID-19, фавипиравир, а также комбинация лопинавир+ритонавир.

Статистическая обработка полученных результатов для групп с разным исходом госпитализации проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни и критерия χ^2 Пирсона. Для сравнения шанса получения искомых результатов в двух группах дихотомических переменных использовался метод отношения шансов. Определение факторов риска нежелательных реакций проводили в группах при помощи точного критерия Фишера. Статистический анализ осуществляли с использованием программных пакетов SPSS версии 24.0 и R Statistical Software версии 4.0, где значимость была установлена при двухстороннем p-значении менее 0,05

Положения, выносимые на защиту

1. Количественный и качественный анализ объемов потребления и данных спонтанных сообщений о безопасности лекарственных средств, применяемых для лечения новой коронавирусной инфекции, позволит подтвердить существующую между ними взаимосвязь, выявить наиболее часто встречающиеся нежелательные реакции и лекарственные средства, их вызывающие.
2. Глобальный триггерный подход может служить дополнением к методу спонтанных сообщений для выявления нежелательных реакций лекарственных средств.
3. Для повышения безопасности терапии новой коронавирусной инфекции в условиях реальной клинической практики необходимо выявление факторов риска возникновения нежелательных реакций лекарственных средств.

Степень достоверности полученных результатов

Достоверность полученных результатов подтверждена актом проверки первичного материала от 18 ноября 2024 г., обусловлена значительным объемом анализируемых спонтанных сообщений и использованием актуальных общепризнанных методов для сбора первичных данных, их последующей кодировки и обработки, включая применение статистических инструментов. Примененные методы исследования отвечают поставленным целям и задачам диссертационной работы. Научные утверждения, выводы и предложения, изложенные в работе, непосредственно следуют из полученных результатов и обоснованы ими.

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого Совета лечебного факультета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, протокол № 4 от 27 мая 2022 года в окончательной редакции после корректировки темы, протокол № 4 от 26 мая 2023 года. Апробация диссертации проведена на заседании проблемной комиссии № 4 «Фармакология, психиатрия и зависимости» ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, протокол № 5/2024 от 22

ноября 2024 г.

Этические аспекты

Составленная для исследования база данных не содержала личных или иных данных, позволявших персонифицировать отдельные случаи наблюдений. Ввиду того, что исследование было не интервенционным, подписание информированного согласия не требовалось. Проведение работы одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, протокол № 05/2022 от 23 мая 2022 года в окончательной редакции после корректировки темы, протокол № 05/2023 от 22 мая 2023 года.

Апробация результатов исследования

Основные положения исследования доложены и обсуждены на Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «VII Санкт-Петербургский Септический форум – 2020» (Санкт-Петербург, 2020); Межрегиональной научно-практической конференции «Июльские росы: освежающий семинар клинических фармакологов» (Волгоград, 2021); Всероссийской конференции с международным участием «Актуальные вопросы доклинических и клинических исследований лекарственных средств, биомедицинских клеточных продуктов и клинических испытаний медицинских изделий» (Санкт-Петербург, 2021; 2022; 2023); Международной виртуальной конференции Международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR) «ISPOR Europe» (2021; 2022); XXVI ежегодной научной сессии Института фармакологии имени А. В. Вальдмана (Санкт-Петербург, 2022); 9 Межрегиональном научно-практическом симпозиуме с международным участием «Фармакоэкономика вирусных инфекций» (Санкт-Петербург, 2022); V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Безопасность фармакотерапии: Noli nocere!» (Санкт-Петербург, 2022); конгрессе «Безопасность фармакотерапии 360°: Noli nocere!» (Москва, 2023); XXII Конгрессе терапевтов и врачей общей практики Санкт-Петербурга и Северо-Западного

федерального округа РФ «ТЕРапевтическое Мастерство – 2023 (ТЕРМА-2023)» (Санкт-Петербург, 2023, 2024).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты проведённой работы интегрированы в образовательный процесс кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Минздрава России (акт внедрения от 20 января 2025 г.). Кроме того, методологические наработки данного исследования нашли применение в практической деятельности лиц, осуществляющих фармаконадзор в СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия» (акт внедрения от 20 апреля 2024 г.). Результаты мониторинга спонтанных сообщений национальной базы «Фармаконадзор 2.0» АИС РЗН 2020-2022 гг. учитывались в национальном мониторинге безопасности лекарств во время пандемии НКИ.

Личный вклад соискателя

Диссертанту принадлежит ключевая роль в определении направления исследования. Официальный запрос на получение информации из национальной базы данных был инициирован кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава РФ. Автор лично реализовал все этапы выполнения исследования. Им были разработаны дизайн исследования и методологический подход, соответствующие поставленным задачам. В рамках работы диссертант собрал и обработал статистические данные на основе сформированной базы, а также систематизировал и интерпретировал полученные результаты; сформулировал основные положения и выводы диссертации, подготовил текст диссертации, научные статьи, представил полученные результаты на конгрессах и конференциях.

Публикации

Результаты проведенного исследования нашли отражение в 10 научных публикациях, 7 из которых в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве

науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, в том числе 4 из них в изданиях индексируемых в международной базе данных Scopus, а также 3 публикации в издании, индексируемом в международных базах данных Web of Science и Scopus.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные выводы, представленные в диссертации, полностью соответствуют требованиям специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), охватывают область исследований, указанных в пункте 16 «Изучение научных подходов к совершенствованию системы фармаконадзора. Мониторинг безопасности лекарственных средств, изучение нежелательных реакций лекарственных средств, разработка методов их профилактики и коррекции» и пункте 18 «Фармакоэпидемиологические (ретроспективные и проспективные) исследования, включая изучение структуры назначения лекарственных средств при профилактике и лечении различных заболеваний».

Объем и структура диссертации

Диссертационное исследование оформлено в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011. Объем работы составляет 128 страниц машинописного текста. Работа включает в себя введение, 3 главы с изложением материалов и результатов собственных исследований, заключение, выводы и практические рекомендации, список литературы, приложение. Диссертация проиллюстрирована 16 рисунками, 20 таблицами. Список используемой литературы и источников включает 133 позиции, из них 36 отечественной и 97 зарубежной литературы.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Теоретические аспекты функционирования системы фармаконадзора

Неблагоприятные реакции лекарственных средств, их своевременное выявление и информирование медицинского сообщества – основной ресурс для уменьшения рисков причинения вреда, связанного с оказанием медицинской помощи [98]. Согласно Правилам надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза, «фармаконадзор – это система, предназначенная для разработки и внедрения мер по обеспечению контроля всех изменений в оценке соотношения «польза – риск», организуемая как держателями регистрационных удостоверений, так и уполномоченными органами» [27]. К числу последних в нашей стране относятся: Росздравнадзор, включая Центр фармаконадзора ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора, 78 территориальных органов, 59 региональных центров фармаконадзора [1].

Пострегистрационные исследования безопасности (ПРИБ) «направлены на описание или количественную оценку профиля безопасности ЛС, критическую экспертизу эффективности мер по управлению рисками», прежде всего, среди групп пациентов с различными сопутствующими заболеваниями, а также среди пациентов, не задействованных на предрегистрационном этапе [27]. Пострегистрационное исследование безопасности могут иметь как интервенционный, так и неинтервенционный дизайн.

Наблюдательные неинтервенционные исследования реальной клинической практики являются важным элементом современной системы фармаконадзора, особенно когда речь идет об обнаружении редких нежелательных явлений или необходимости сравнения эффективности и влияния схожих по действию лекарственных препаратов. Это обусловлено тем, что реальная практика предполагает оказание медицинской помощи максимально широкому кругу пациентов, что обеспечивает большой пул разнообразных данных. Такие исследования способствуют повышению внешней валидности регистрационных

рандомизированных клинических испытаний (РКИ), предоставляя дополнительные показатели, которые могут расширить понимание эффективности и безопасности изучаемых ЛС. Более того, наблюдательные исследования РКИ зачастую можно провести значительно быстрее, чем традиционные предрегистрационные РКИ, что позволяет оперативно получать данные о безопасности новых терапевтических решений [33]. Это становится критически важным в условиях стремительного распространения эпидемий с высокими показателями летальности, к которым относится пандемия НКИ.

1.2 Наблюдательные неинтервенционные исследования безопасности лекарств

К применимым в реальной клинической практике методам оценки профиля безопасности ЛС можно отнести: метод спонтанной отчетности и структурированный анализ медицинских записей с применением метода глобальных триггеров.

В Российской Федерации сбор и аккумуляция информации о нежелательных реакциях ЛС осуществляется посредством использования специально разработанной автоматизированной информационной системы Росздравнадзора (АИС РЗН) «Фармаконадзор 2.0». Использование обозначенной информационной системой закреплено законодательно [26]. Данные передаются в систему в формате спонтанных сообщений согласно требованиям Международного совета по гармонизации технических требований к фармацевтическим препаратам для использования человеком (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH E2B (R3) [62]. Все репортируемые в базу данных события оцениваются как подозреваемые нежелательные реакции [2].

Массив данных обозначенной базы постоянно обновляется. Соответственно, регулярно подвергается проверке на возможные сигналы безопасности, которые включают в себя новые потенциальные взаимосвязи или новые аспекты известных

взаимосвязей между фармакологическим воздействием и НР. Метод спонтанной отчетности является добровольным и поэтому не отражает фактическую распространенность НР в реальной клинической практике.

Глобализация медицинской информации в цифровой форме, автоматизированные статистические инструменты и постоянно расширяющиеся вычислительные мощности дали возможность узнать больше о проблемах безопасности лекарств, а также сделать это быстрее и с меньшими затратами. Одним из таких методов является ретроспективный анализ случайных выборок историй болезни с использованием метода глобальных триггеров (англ. – «Global trigger tool»), разработанный в Institute for Healthcare Improvement (IHI, USA), где триггер – ключевой элемент, помогающие идентифицировать потенциальные НР [82]. Например, назначение витамина К (менадиона натрия бисульфита) – триггер кровотечения, связанного с назначением непрямого антикоагулянта или с установкой катетера. Такой подход демонстрирует высокую надежность [118] и значительную чувствительность по сравнению с методом спонтанной отчетности, согласно данным J.M. Naessens et al., «положительную прогностическую ценность обозначенного подхода составляет 30,4% (95% ДИ, 13,3-47,6%) [38]. Д.В. Иващенко и коллеги при оценке данного метода отмечают, что «этот метод позволяет выявить некоторые определенные неблагоприятные последствия оказания медицинской помощи» [75], кроме того, он может быть адаптирован для конкретной популяции пациентов [81, 86]. Основные ограничения метода: невозможность выявить каждую НР, результат бездействия, психологический вред. Используя данный подход, невозможно точно установить пару «лекарство-результат» или отделить симптомы от НР. Глобальный триггерный подход содержит шесть «модулей», или групп триггеров: Cares (15 штук триггеров), Medication (13), Surgical (11), Intensive Care (4), Perinatal (8), Emergency Department (2). Согласно результатам исследования B. Alshehail et al., «частота развития НР у пациентов с НКИ с использованием глобальных триггеров составила от 37,8 до 74,2% в зависимости от степени тяжести заболевания» [84, 96].

1.3 Методы обнаружения сигналов безопасности лекарственных средств

Под термином «сигнал» в вопросах фармаконадзора, согласно определению, закрепленному в международном регламенте, понимается «информация, поступающая от одного или нескольких источников, которая предполагает наличие новой потенциальной причинно-следственной связи или нового аспекта ранее уже известной взаимосвязи или совокупностью таковых» [27].

Выявление сигнала в большинстве случаев требует более 1 единичного сообщения. Критерием принятия к дальнейшей проверке данных выступают: качество и полнота поступившей информации и уровень «серьезности» нежелательной реакции. Если СС – это информация, собранная без предварительных гипотез, то сигнал – это гипотеза, процесс обнаружения сигнала на основе СС – выдвижение гипотезы.

«Процесс обнаружения сигналов или выявление сигнала (signal detection), отмечает К. Bihan et al., включает статистический анализ информации баз данных по фармаконадзору» [128]. При рассмотрении вопросов обработки вводных, поступающих в информационную систему, стоит отметить, что сам факт фиксации сигнала не является подтверждением наличия прямой причинно-следственной связи между проявлениями НР и применением конкретного ЛС, а по сути является лишь гипотезой, которая обуславливает необходимость дальнейшей валидации [7, 130] и оценки этого сигнала [110].

Существует различные количественные статистические методы автоматического выявления сигнала в больших базах данных, основанные на выявлении диспропорциональности количества предполагаемой НР на интересующее ЛС по сравнению с другими ЛС в базе данных и байесовские методы – Multi-item Gamma Poisson Shrinker (MGPS) и Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN).

Анализ диспропорциональности является статистическим методом, который основывается на сравнении частоты появления конкретных НР у пациентов, принимающих исследуемое лекарство, с частотой этих же НР в общей популяции

пациентов, получающих другие ЛС. В рамках анализа диспропорциональности используются два основных показателя: коэффициент отношения шансов репортирования (Reporting Odds Ratio, ROR) и коэффициент пропорциональности репортирования (Proportional Reporting Ratio, PRR). Оба показателя применяются для обнаружения дисбаланса в частоте сообщений о НР [37]. Значение $ROR > 1$ означает, что вероятность получения сообщения о данной НР для исследуемого ЛС больше, чем для других ЛС. Чем выше значение ROR, тем сильнее сигнал о возможной взаимосвязи. Показатель PRR оценивает насколько сильно частота сообщений о НР отличается от ожидаемой частоты для всего набора ЛС, высокое значение PRR говорит о большем риске возникновения данной НР при приеме исследуемого ЛС [59]. В некоторых случаях PRR считается менее чувствительным показателем, поскольку он может недооценивать слабые сигналы. Однако он более устойчив к искажениям, связанным с различными уровнями отчетности для разных ЛС. ROR, напротив, может быть более чувствительным, но одновременно подвержен влиянию неравномерностей в количестве сообщений. Преимуществом обозначенного метода является относительная простота расчетов и удобство применения. Среди ограничений, согласно позиции M. Suling и I. Pigeot, «высокая частота ложноположительных результатов при небольшом количестве событий и большими доверительными интервалами» [121].

Байесовский метод для выявления сигналов безопасности включает использование Байесовской нейронной сети, известной как BCPNN (Bayesian Confidence Propagation Neural Network). Эта сеть применяется в Центре мониторинга в Уппсала в рамках рутинного фармаконадзора, а также в базе данных Всемирной Организации Здравоохранения, называемой Vigibase [129].

К другим современным методам поиска причинно-следственных связей между двумя событиями с относительно низкой частотой относят подход Fuzzy-based logic with causal-leverage measure [39], анализ симметрии последовательностей Sequence Symmetry Analysis (SSA) [114, 122] и Log Linear Model for Poisson Data (LLMP), позволяющий осуществлять наблюдение на последовательно формируемой выборке пациентов в условиях близких к

реальной клинической практике [43], метод древовидного сканирования Tree-based scan statistic [61], самоконтролируемая серия случаев The self-controlled case series (SCCS) [73, 127], наконец, более современные стратегии с высокой вычислительной производительностью основанные на машинном обучении (machine learning (ML)) [92].

1.4 Реальная клиническая практика новой коронавирусной инфекции

Тенденцией 2019-2021 гг. стало увеличение потребления ЛС по незарегистрированным показаниям (off-label) для лечения НКИ [24, 80]. Естественным следствием сложившейся ситуации стал рост числа сообщений о случаях развития НР при терапии определенными ЛС.

К.В. Горелов в своей работе приводит следующие данные: «по состоянию на 2022 г. база данных «Фармаконадзор 2.0» АИС Росздравнадзора насчитывала 60 000 сообщений, что в 2 раза превысило количество сообщений, зарегистрированных в ней по состоянию на 2019 г.» [8].

Учитывая значительное увеличение числа сообщений о нежелательных реакциях при лечении этой патологии, высокую актуальность приобретает вопрос обработки и систематизации полученных сообщений [35].

Согласно постановлению Правительства Российской Федерации от 3 апреля 2020 года № 441, в условиях чрезвычайных ситуаций, подобных пандемии НКИ, Министерство здравоохранения вправе санкционировать временное использование незарегистрированных лекарственных препаратов, у которых нет зарегистрированных в России аналогов с тем же активным компонентом и формой выпуска, либо тех, у которых есть аналоги, но предполагаемый объем их потребления в условиях кризиса превышает ожидаемые объемы импорта или производства внутри страны [28]. Такое разрешение предусматривает ускоренное рассмотрение предварительной информации, если лекарственный препарат показывает преимущество в плане эффективности или безопасности перед уже имеющимися вариантами. Временная регистрация, предоставляемая Федеральной службой по

надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор), может быть аннулирована после получения дополнительных сведений относительно эффективности и безопасности. Этот механизм не является уникальным для России. Аналогичные подходы применяются за рубежом: например, в США с 1992 года используется программа Emergency Use Authorization (EUA) [41, 70], а Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) предоставляет Conditional Marketing Authorization (CMA) и использует программу Adaptive Pathways, которая расширяет доступ к новым лекарствам для лечения серьезных заболеваний, таких как рак и ВИЧ, на основе ограниченной предварительной информации.

В Китае временно разрешение (Emergency Approval) выдает National Medical Products Administration (NMP). В Японии уполномоченный орган Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) выдает Special Approval System for Innovative Medical Products (Sakigake Designation) инновационным медицинским средствам (лекарствам, вакцинам, диагностическим тестам), которые могут быть введены в клиническую практику на более ранних стадиях разработки. В Австралии уполномоченный орган Therapeutic Goods Administration (TGA) принимает решение о выдаче Provisional Approval на основе предварительных данных, если продукт демонстрирует потенциальную пользу в строго определенных клинических ситуациях. Лекарственный препарат может потерять временное разрешение из-за недостаточной эффективности, безопасности или других проблем, которые могут возникнуть в ходе дальнейших исследований или использования. Например, 28 марта 2020 года аналогичное разрешение получили гидроксихлорохин и хлорохин, ставшие одними из первых лекарственных препаратов для лечения НКИ во многих странах мира, однако впоследствии это разрешение было отменено ввиду появления негативных данных о безопасности и эффективности этих средств в контексте борьбы с коронавирусом. 16 апреля 2021 года временное разрешение было выдано лекарственному препарату бамланивимаб, но как только известные и потенциальные преимущества его применения перестали превышать известные и потенциальные риски, разрешение было отозвано.

Хотя ускоренная процедура допуска не обеспечивает той степени надежности и обоснованности, которую предоставляют классические клинические испытания, она подразумевает структурированный сбор информации и отчетность о побочных эффектах. Такой подход может использоваться для лечения пациентов, которые не имеют возможности участвовать в постоянных клинических исследованиях. Гибкость требований в отношении предоставляемых данных повышает значимость фармаконадзора как элемента контроля качества и безопасности ЛП.

Были организованы специальные программы мониторинга, такие как программа V-safe в США, Российский аналог программа «Регистр вакцинированных против НКИ», созданная Министерством здравоохранения Российской Федерации для мониторинга состояния здоровья граждан, прошедших вакцинацию. Таким образом, фармаконадзор во время пандемии осуществлялся с помощью комбинации ускоренных процессов одобрения и усиленного мониторинга безопасности и эффективности. В результате, национальная лекарственная политика стала важной частью стратегии здравоохранения государственного уровня, она охватила широкий спектр механизмов и инструментов, которые учитывают как экономические, так и социальные факторы [22], способствуя улучшению здоровья населения и снижению бремени заболевания НКИ

1.5 Обобщённая характеристика лекарственных средств, применяемых для этиотропной и патогенетической терапии новой коронавирусной инфекции

Анализ и систематизация данных, представленных во временных методических рекомендациях разных версий позволил составить список ЛС этиотропной и патогенетической терапии НКИ, имеющих непосредственное влияние на выживаемость пациентов. Обзор списка представлен в таблице 1.

Таблица 1 – Ключевые лекарственные средства для этиотропной (противовирусной) и патогенетической терапии пациентов с новой коронавирусной инфекцией, в соответствии с временными методическими рекомендациями Российской Федерации [20, 21]

МНН	Дата государственной регистрации в РФ	Процедура ускоренной регистрации	Торговое наименование	ПЖНВЛП	Фармакодинамика	Показания к применению
1	2	3	4	5	6	7
Фавипиравир	29.05.2020	Да	Коронавир, Арепливир, Авифавир, Фавибирин, Ковидолек, Фавипиравир, Фавибирин-400, Арепливир® Цинк, Авифавир Форте	Да	Ингибирование репликации вируса SARSCoV-2	Новая коронавирусная инфекция
Молнупиравир	03.02.2022	Да	Эсперавир®, Ковипир, Молнупиравир, Молнупиравир-Герофарм, Молнупиравир Пск, Молнупиравир Валента	Да	Ингибирование репликации вируса SARSCoV-2	Новая коронавирусная инфекция
Ремдесивир	14.10.2020	Да	Веклури, Ремдеформ, Ремдесивир, Ремдесивир Пск	Да	Ингибирование репликации вируса SARSCoV-2	Новая коронавирусная инфекция

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7
Иммуноглобулин человека против COVID-19	25.07.2022	Да	Ковид-Глобулин	Нет	Иммуноглобулины класса G к SARS-CoV-2	Новая коронавирусная инфекция
Гидроксихлорохин	12.02.2009	Нет	Гидроксихлорохин, Иммард, Плаквенил,	да	Не изучен	Красная волчанка (системная и дискоидная), фотодерматит, ревматоидный артрит; малярия, ювенильный ревматоидный артрит
Умифеновир	16.07.2009	Нет	Афлюдол®, Арпефлю, Умифеновир, Арбидол®, Арбидол® Максимум, Мисуфер, Умифеновир Реневал	да	Ингибитор слияния	Грипп А и В, ОРВИ, кишечные инфекции, ротавирусной и герпетической этиологии, профилактика послеоперационных инфекционных осложнений
Сарилумаб	19.11.2018	Нет	Кевзара®	Да	Ингибитор рецептора интерлейкина-6	Ревматоидный артрит
Тоцилизумаб	16.04.2009	Нет	Актемра®	Да	Ингибитор рецептора интерлейкина-6	Гигантоклеточный артрит, ревматоидный артрит, активный полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит и активный системный ювенильный идиопатический артрит
Левилимаб	05.06.2020	Да	Илсира®	Да	Ингибитор рецептора интерлейкина-6	Новая коронавирусная инфекция, ревматоидный артрит

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7
Олокизумаб	21.05.2020	Нет	Артлегия	Да	Антагонист интерлейкина-6	Новая коронавирусная инфекция, ревматоидный артрит
Тофацитиниб	16.03.2013	Нет	Яквинус, Тофара®, Тофацитиниб, Тофацитиниб Фармасинтез, Тофацитиниб-Химрар, Кселтицин	да	Ингибитор янус-киназы 1 и 2	Новая коронавирусная инфекция, полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит, анкилозирующий спондилоартрит, ревматоидный артрит, псориатический артрит, бляшечный псориаз, язвенный колит
Барицитиниб	20.12.2018	Нет	Барицитиниб Фармасинтез, Олумиантô,	да	Ингибитор янус-киназы 1 и 2	Новая коронавирусная инфекция, активный ревматоидный артрит, атопический дерматит, очаговая алопеция
Примечание – МНН – международное непатентованное наименование; ПЖНВЛП – перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов; РФ – Российская Федерация; ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция; SARS-CoV-2 – тяжелый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом 2(Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2).						

На основании представленных данных за последнее время для лечения НКИ были зарегистрированы следующие МНН: фавипиравир, молнупиравир, ремдесивир, иммуноглобулин человека против COVID-19, левилимаб, олокизумаб. Все кроме олокизумаба зарегистрированы с использованием процедуры ускоренной регистрации. Из них по количеству торговых наименований (ТН) лидирует фавипиравир (9 ТН), далее молнупиравир (ТН 6) и ремдесивир (ТН 4). сарилумаб, тоцилизумаб, тофацитиниб и барицитиниб получили новые зарегистрированные показания, включая лечение НКИ, что подчеркивает важность пострегистрационного этапа исследования эффективности и безопасности ЛС в текущей медицинской практике [9]. За последнее время в перечень жизненно важных и необходимых лекарственных препаратов включены фавипиравир, молнупиравир, ремдесивир, сарилумаб, тоцилизумаб, левилимаб и олокизумаб [23, 29].

Для проведения настоящего исследования в список интересующих ЛС так же были включены: азитромицин, дексаметазон, лопинавир+ритонавир.

Фавипиравир. Зарегистрирован в 2014 году (Япония) компанией Toyama Chemical. В РФ одобрен в 2020 году. Механизм действия заключается в ингибировании РНК-полимеразы вируса через встраивание нуклеотидов в цепь вирусной РНК. Применяется против ряда РНК-вирусов, включая грипп и SARS-CoV-2 [54].

Молнупиравир. Зарегистрирован в США 2021 года компанией Merck Sharp & Dohme, в РФ одобрен в 2022 году. Одобрен для лечения НКИ у взрослых пациентов с легким или умеренным течением заболевания, которые подвержены высокому риску прогрессирования болезни до тяжелой формы. Механизм действия основан на нарушении репликации вируса SARS-CoV-2 путем индукции ошибок в процессе синтеза вирусной РНК. Клинически это проявляется в сокращении времени выздоровления и снижении риска госпитализации.

Ремдесивир. Зарегистрирован в 2020 году (США) компанией Gilead Sciences. В Российской Федерации одобрен для лечения НКИ. Ремдесивир ингибирует РНК-зависимую РНК-полимеразу вируса, тормозя синтез вирусной РНК и его

репликацию, что делает его эффективным в борьбе с различными вирусами, в том числе коронавирусами.

Иммуноглобулин человека против COVID-19: Зарегистрирован в 2022 году (РФ) компанией «Микроген», которая является частью холдинга «Нацимбио» государственной корпорации «Ростех». Иммуноглобулин человека против COVID-19 представляет собой биологический ЛП, который содержит антитела, направленные против вируса. Его применение направлено на усиление иммунного ответа организма за счет введения готовых антител, специфичных к вирусу SARS-CoV-2. Этот лекарственный препарат демонстрирует эффективность как в лечении уже развившейся инфекции, так и в профилактике заражения.

Гидроксихлорохин. Зарегистрирован в 1955 году (США) для лечения и профилактики малярии, а также ревматоидного артрита, ювенильного хронического артрита, дискоидной и системной красной волчанки. Предположительная эффективность в отношении НКИ [84] обусловленная влиянием на иммунный ответ организма не подтвердилась. В настоящее время применение гидроксихлорохина для лечения НКИ не рекомендуется в большинстве стран из-за отсутствия четких доказательств эффективности и рисков возможной кардиотоксичности.

Умифеновир. Зарегистрирован в 2004 году (РФ). Одобрен для профилактики и лечения гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. Блокирует проникновение вирусов в клетку, связываясь с гемагглютинином вируса и предотвращая слияние мембран вируса и клеток хозяина. Также стимулирует продукцию интерферона альфа и гамма, повышая устойчивость организма к вирусным инфекциям [64]. Клинически это проявляется в уменьшении продолжительности и тяжести симптомов гриппа и других ОРВИ, а также в снижении риска осложнений. В 2020 году Государственный комитет Китайской Народной Республики по делам здравоохранения утвердил шестую редакцию Программы диагностики и лечения пневмонии, вызываемой коронавирусом нового типа 2019-nCoV (SARS-CoV-2), которая содержала рекомендации по назначению умифеновира.

Сарилумаб. Зарегистрирован в 2017 году (США) компанией Regeneron Pharmaceuticals, Inc, в РФ с 2018 года. Моноклональное антитело, селективно связывается с интерлейкином-6 (ИЛ-6) и блокирует его взаимодействие с рецептором. Снижение концентрации ИЛ-6 приводит к снижению уровня воспалительного ответа и другие цитокины (ИЛ-8, ГМ-КСФ, VEGF), что снижает выраженность воспаления.

Тоцилизумаб. Зарегистрирован компанией Roche 2009 году. Моноклональное антитело, связываясь с растворимыми и мембранными рецепторами блокирует участие ИЛ-6 в иммунных реакциях (активация Т-клеток, секреции Ig и синтез белков острой фазы воспаления) обеспечивая не только противоопухолевую, но и противоинфекционную защиту. Используется для лечения синдрома высвобождения цитокинов, индуцированного Т-клетками CAR. Эффективность тоцилизумаба при НКИ подтверждена в исследовании RECOVERY [125].

Левилимаб. Зарегистрирован в 2021 году (РФ) российской компанией BIOCAD. Левилимаб – моноклональное антитело, которое так же, как и тоцилизумаб селективно связывается с интерлейкином-6 (IL-6) и блокирует его взаимодействие с рецептором IL-6R α , одобрен к применению у взрослых пациентов с тяжелой формой НКИ [6].

Олокизумаб: Зарегистрирован в 2017 году (США). Оригинатором олокизумаба является компания Roche. В РФ Олокизмаб зарегистрирован в 2020 году компанией Р-Фарм. Одобрен для лечения ревматоидного артрита у взрослых пациентов с недостаточным ответом на стандартную терапию. Механизм действия олокизумаба схож с левилимабом и тоцилизумабом, но в отличие от них, олокизумаб взаимодействует не с рецептором, а непосредственно с самим цитокином IL-6. В Российской Федерации одобрен также для лечения синдрома гипервоспаления у пациентов с НКИ.

Тофацитиниб. Зарегистрирован в США в 2012 году компанией Pfizer. С 2013 года разрешен в РФ для лечения ревматоидного артрита у пациентов, не ответивших на стандартную терапию. В результате применения тофацитиниба

происходит ингибирование активации JAK1, JAK2 и JAK3, что приводит к уменьшению фосфорилирования тирозиновых остатков на цитозольных доменах рецепторов для цитокинов, таких как ИЛ-6 и ИЛ-23.

Барицитиниб был зарегистрирован в США в 2013 году для лечения хронической лимфоцитарной лейкемии. В РФ с 2018 года. Имеет схожий с механизм действия и более высокую селективность к JAK1 и JAK2, чем тофацитинибом. Суточная доза барицитиниб достигает 4 мг, для тофацитиниба 20 мг. Оба ЛС зарегистрированы для лечения НКИ.

Анализ безопасности четырех репрофилированных противовирусных ЛС продемонстрировал существенные различия в профилях безопасности изучаемых препаратов. Ремдесивир показал наиболее благоприятный профиль безопасности среди всех изученных терапий, наиболее распространенными событиями были гепатотоксичность и почечная дисфункция. Гидроксихлорохин ассоциировался с наиболее неблагоприятным профилем безопасности, особенно в кардиологическом аспекте. Лопинавир/ритонавир продемонстрировал преимущественно желудочно-кишечные нежелательные реакции в том числе гепатотоксичность и метаболические нарушения. Анализ лекарственных взаимодействий выявил потенциально клинически значимые взаимодействия у 12,4% пациентов, получавших лопинавир+ритонавир, что требовало особого внимания при назначении сопутствующей терапии. У пациентов с тяжелым течением НКИ отмечалось увеличение частоты нежелательных реакций на 15-20% по сравнению с пациентами средней степени тяжести.

Полученные данные подчеркивают важность индивидуального подхода к выбору терапии с учетом сопутствующих заболеваний и потенциальных факторов риска развития нежелательных лекарственных реакций.

Постоянный мониторинг профиля безопасности ЛС направлен не только на раннее выявление новых НР и лекарственных взаимодействий, но и контроль динамики известных НР (частота/тяжесть), идентификацию факторов риска. Пандемия НКИ усложнила эти задачи: перепрофилирование ЛС повлекло изменение режимов дозирования, длительности терапии и массовое off-label

применение ЛС. В РФ в связи с активной разработкой и ускоренным введением в широкую клиническую практику ЛС этиотропной и патогенетической терапии НКИ стала актуальной критическая системная оценка данных безопасности таких ЛС.

Таким образом, анализ отечественной и зарубежной литературы показывает недостаточную изученность вопросов, связанных с оценкой нежелательных реакций лекарственных средств этиотропной и патогенетической терапии НКИ, факторов риска их развития, а также необходимость системной характеристики профилей безопасности лекарственных средств для терапии новой коронавирусной инфекции в условиях реальной клинической практики.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее ретроспективное неинтервенционное наблюдательное исследование проводилось в период с 2020 по 2022 год в ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава РФ. Объектами изучения являлись:

1. Спонтанные сообщения (СС) о нежелательных реакциях, связанных с применением следующих лекарственных средств: дексаметазон, умифеновир, олокизумаб, сарилумаб, гидроксихлорохин, фавипиравир, тофацитиниб, молнупиравир, тоцилизумаб, комбинации лопинавир + ритонавир, азитромицин, левилимаб, барицитиниб, ремдесивир, иммуноглобулин человека против COVID-19.

Сообщения были собраны и опубликованы за трехлетний период с 1 января 2020 года по 31 декабря 2022 года в компьютерной базе данных подсистемы «Фармаконадзор 2.0» автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора «Центра мониторинга эффективного, безопасного и рационального использования лекарственных средств». Данные были предоставлены Федеральным государственным бюджетным учреждением «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» (ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП») Росздравнадзора. Информация была выгружена по официальному запросу № 1503-72 от 28 мая 2020 года, направленному от имени ФГБУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Копия первичного запроса представлена в Приложении А.

Процесс сбора данных в Автоматизированной информационной системе Росздравнадзора регламентируется Федеральным законом от 12 апреля 2010 года № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», с учетом изменений, внесенных 3 апреля 2020 года [25].

2. Показатели первичной медицинской документации пациентов Городской больницы Святого Великомученика Георгия, в том числе зафиксированные в медицинской электронной базе данных «Ариадна» в периодах с 16 апреля 2020 года по 9 апреля 2021 года. Исследование одобрено локальным этическим

комитетом при Городской больнице Святого Великомученика Георгия (выписка из протокола № 6 от 22 декабря 2020 года). Информированное согласие участников не требовалось так как ретроспективное исследование проводилось на основании обезличенных данных.

2.1 Спонтанные сообщения системы «Фармаконадзор 2.0»

В созданной базе данных спонтанных сообщений из национальной системы «Фармаконадзор 2.0» АИС РЗН (объем выборки $n=873$) были выделены следующие разделы [5, 31]:

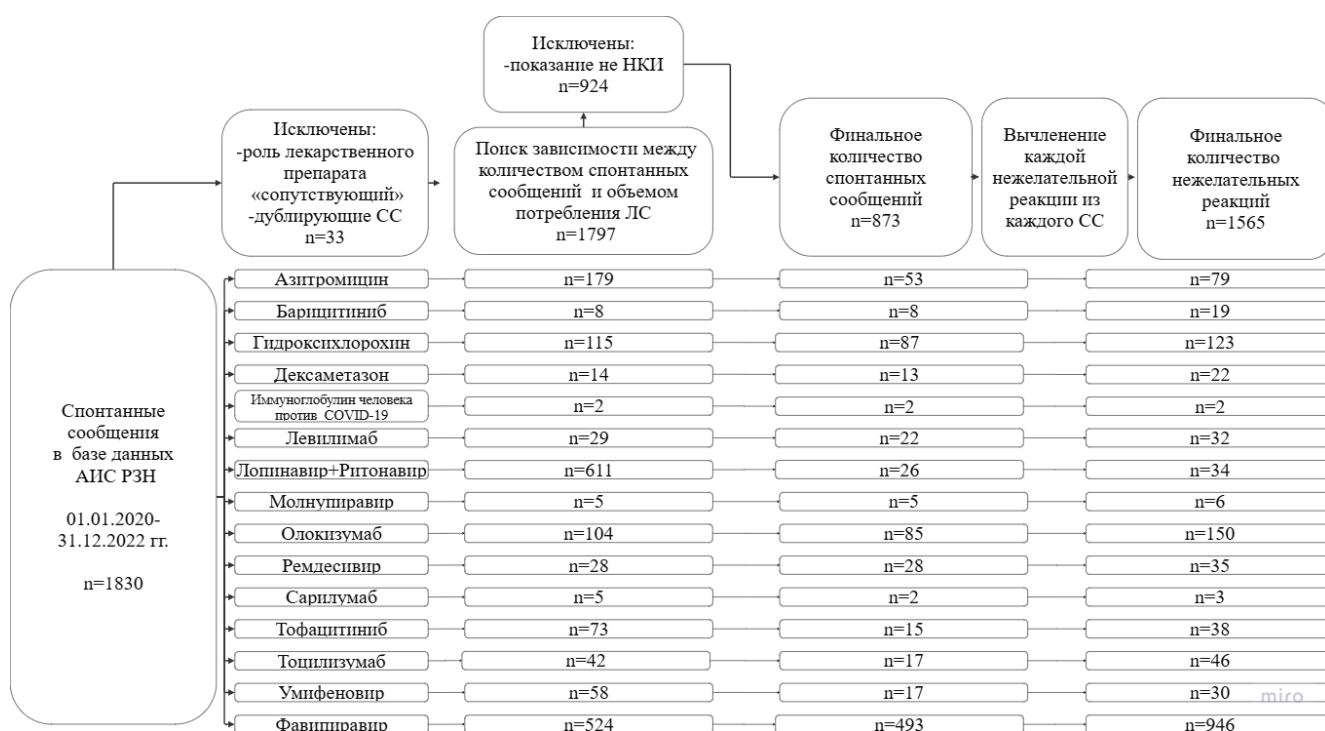
1. Административная информация: дата публикации, международный уникальный идентификационный номер случая.
2. Сведения о субъекте: инициалы, пол, возраст, наличие беременности.
3. Данные о подозреваемом лекарственном средстве: показание, международное непатентованное название.
4. Сведения о нежелательной реакции: описание, тип по классификации Роулинг-Томпсон, критерий «серьезности», «предвиденность»; исход, причинно-следственная связь.
5. Информация о направителе (репортере): тип отправителя.

Для унификации терминов, классификаций и кодирования информации о нежелательных реакциях использовался медицинский тезаурус MedDRA (Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs) версии 25.0 [93], с градацией от термина низшего уровня (Lowest Level Term, LLT) до системно-органный класс (System Organ Class, SOC). Каждый термин НР кодировался и учитывался отдельно [34].

Критерием включения лекарственных средств в исследование служило их присутствие в различных версиях временных методических рекомендаций по диагностике, профилактике и лечению НКИ. В основной анализ включались сообщения, где роль лекарственного препарата определялась репортером как «подозреваемая», а в разделе «Показания к применению подозреваемого лекарственного препарата» указывались новая коронавирусная инфекция или его

вариативные формулировки: «Ковид-19», «Коронавирусная инфекция 2019 года», «Интерстициальная пневмония, вызванная коронавирусной инфекцией COVID-19», «Воздействие коронавируса SARS-CoV-2», «COVID-19».

Из сформированной базы данных исключались дублирующие записи, а также объединялись сведения из первоначальных и последующих сообщений, которые подвергались процедуре валидации в соответствии с требованиями, установленными стандартами надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза [83]. Алгоритм работы с базой данных АИС РЗН представлен на рисунке 1.



Примечание – СС – спонтанные сообщения; НКИ – новая коронавирусная инфекция;

АИС РЗН – Автоматизированная информационная система Росздравнадзора;

ЛС – лекарственное средство.

Рисунок 1 – Блок-схема с описанием этапности работы со спонтанными сообщениями

Выявленные сигналы безопасности оценивалось на предмет «предвиденности». В качестве справочной информации использовались утвержденные на территории Российской Федерации общие характеристики лекарственных препаратов для медицинского применения. Для повышения

достоверности результатов исследования в ситуациях, когда одно СС содержало информацию о нескольких нежелательных проявлениях, либо включало в себя упоминание нескольких подозреваемых лекарственных средств, каждое из событий при анализе критериев «серьезности» и исходов учитывалось изолированно. Таким же образом была обеспечена прозрачность расчета частоты НР с учетом системно-органных классов выбранной стандартной системы кодирования.

2.2 Ретроспективное когортное исследование безопасности

В ходе одноцентрового ретроспективного исследования были изучены медицинские карты пациентов. Для участия в исследовании отбирались истории болезни пациентов старше 18 лет с подтвержденным лабораторными тестами НКИ (U07.1 по МКБ-10) среднетяжелой и тяжелой степени тяжести (согласно коду МЭС). В основной анализ включались исключительно завершенные эпизоды госпитализаций с зафиксированными результатами на момент проведения анализа, при условии, что продолжительность нахождения в стационаре составляла не менее 48 часов. Пациенты младше 18 лет, а также те, у кого исход госпитализации оставался неясным, переведенные в другие лечебные учреждения либо отказавшиеся от дальнейшего лечения, исключались из исследования безопасности. Алгоритм отбора записей законченных случаев госпитализации пациентов с новой коронавирусной инфекцией показан на рисунке 2.

Таким образом, для ретроспективного выявления проблем безопасности исследуемых ЛС после автоматического и ручного исключения по критериям возраста, длительности госпитализации и полноты данных в исследование вошли 329 законченных случаев госпитализации совершеннолетних пациентов со среднетяжёлой/тяжёлой формой лабораторно подтвержденной НКИ.

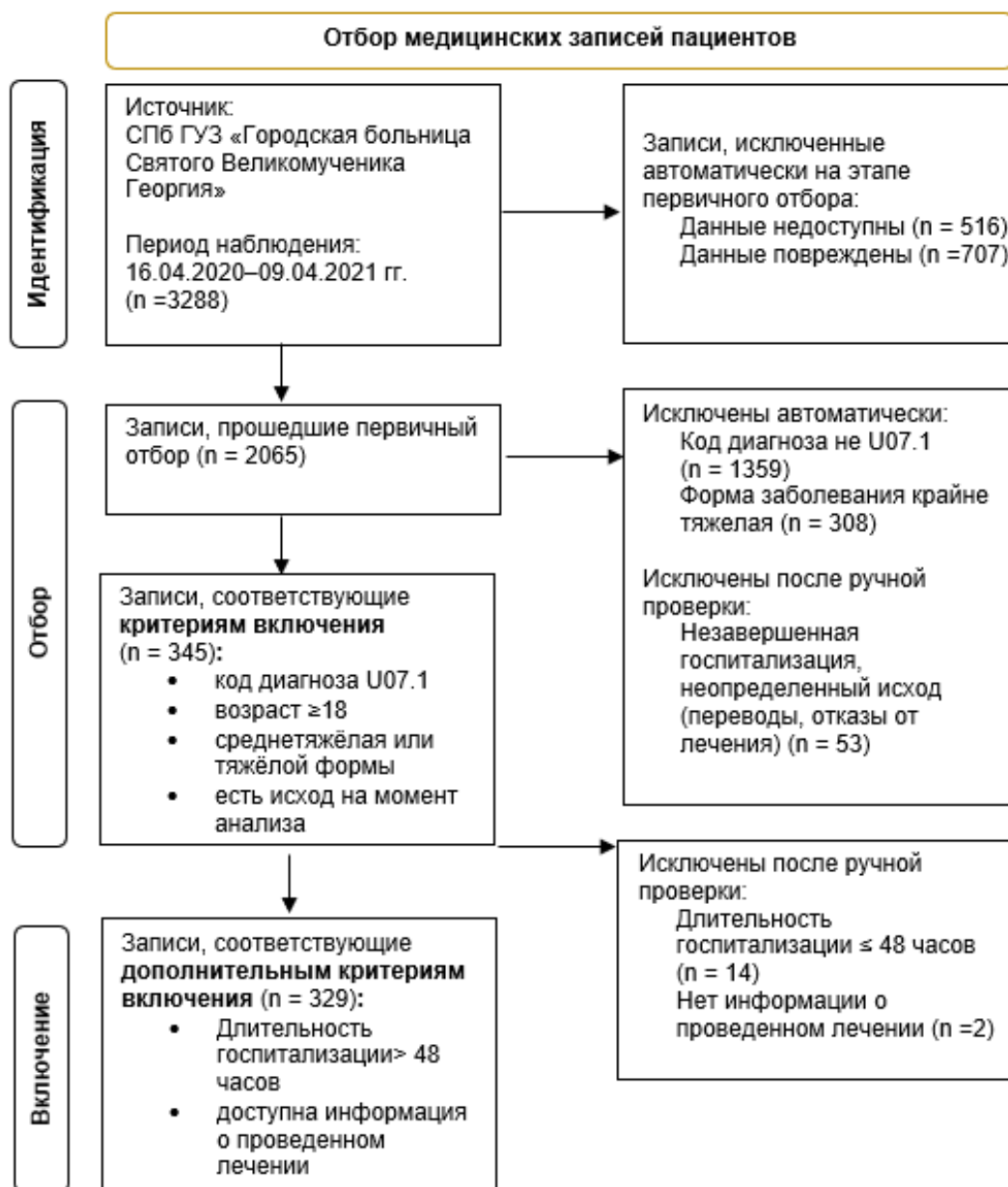


Рисунок 2 – Алгоритм отбора записей законченных случаев госпитализации пациентов с новой коронавирусной инфекцией

Обезличенная медицинская информация, полученная из первичных источников, загружалась и обрабатывалась с помощью специализированной облачной платформы для электронного сбора данных, разработанной компанией Data Management 365 (DM 365). Эта платформа, известная как mainEDC, обеспечивает высокую степень надежности хранения и обработки данных, что гарантирует целостность и защиту всей полученной информации [60]. В итоговый набор данных для всех пациентов, участвовавших в когортном исследовании,

вошли следующие основные параметры: половая принадлежность, возраст, продолжительность периода госпитализации, особенности течения заболевания: результаты проведенных рентгенологических исследований, сведения о наличии сопутствующих хронических заболеваний, исходы госпитализации, а также перечень всех применяемых в стационарных условиях медицинских вмешательств и технологий. Для извлечения необходимой информации использовались первичные медицинские документы и электронные медицинские карты, которые тщательно анализировались двумя независимыми врачами-исследователями. В случае возникновения расхождений в интерпретации данных, третий исследователь выступал в роли арбитра, обеспечивая объективность и точность собранных сведений. Весь процесс обработки данных проводился с соблюдением принципов конфиденциальности и защиты персональных данных пациентов. Для поиска НР на клиническом этапе исследования был использован метод глобальных триггеров, который был адаптирован. При обнаружении положительного триггера, проводили целенаправленный анализ, который позволил определить, произошло ли неблагоприятное событие. Из-за наблюдаемой полипрагмазии и невозможности отделить симптомы заболевания от НР использовали алгоритм оценки связи между ЛС этиотропной и патогенетической терапии в листе назначений конкретного пациента и НР. Алгоритм включал последовательные вопросы, подтверждающие временную связь, а также исключающие альтернативные причины (рисунок 3). Положительные триггеры с возможной связью рассматривались в качестве потенциальных нежелательных реакций интересующих ЛС этиотропной и патогенетической терапии НКИ. Данный подход ограничен определенным перечнем искомых триггеров, не позволяет выявить результат бездействия или психологический вред. Все лабораторные исследования осуществлялись в местной лаборатории любым утвержденным методом при наличии соответствующих условий для проведения на местном уровне.

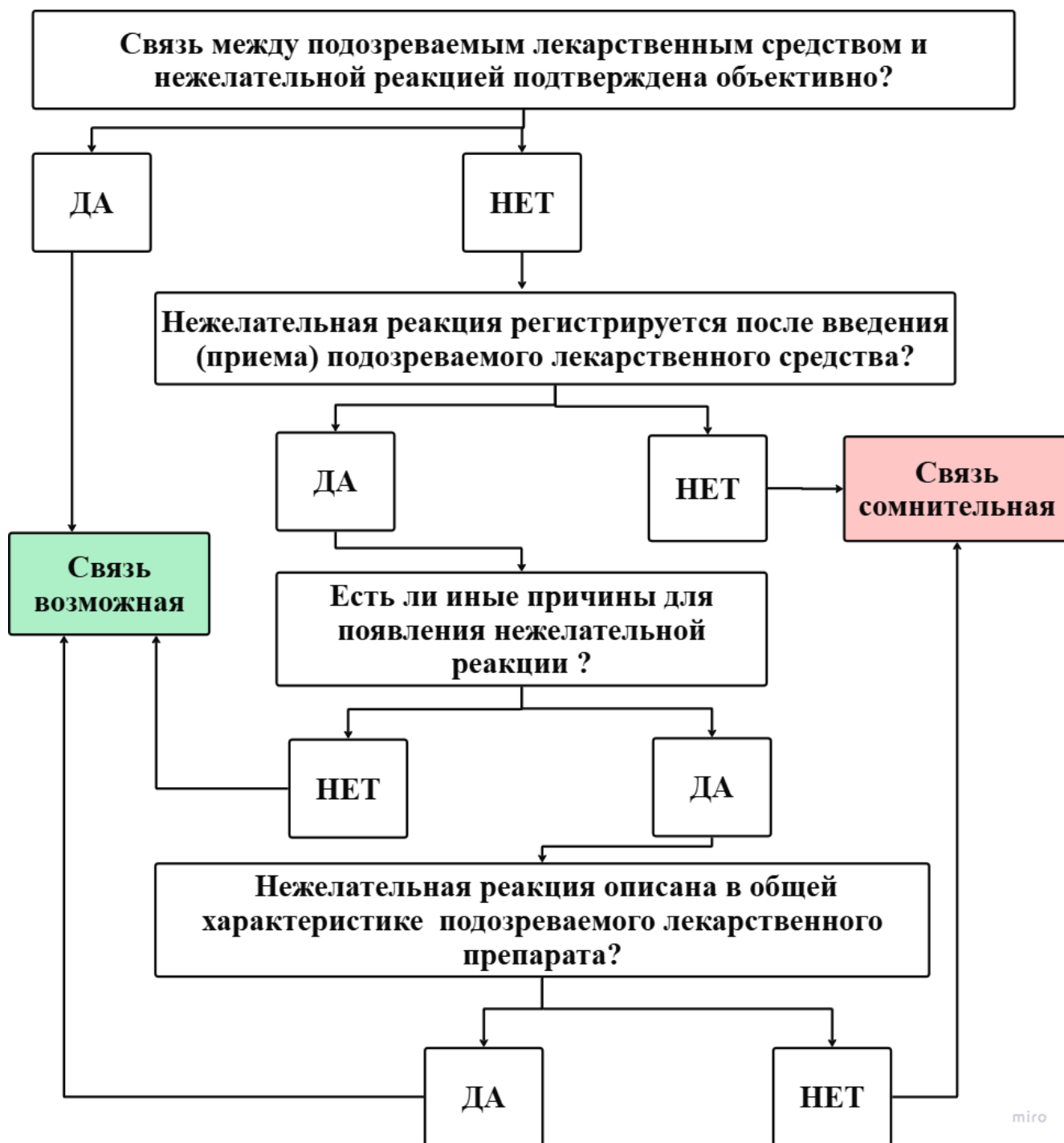


Рисунок 3 – Алгоритм определения связи между нежелательной реакцией и подозреваемым лекарственным средством

2.3 Анализ потребления лекарственных средств для лечения новой коронавирусной инфекции в Российской Федерации

Для выполнения количественного анализа потребления изучаемых ЛС был применён подход, основанный на концепции установленной суточной дозы (Defined Daily Dose, DDD), которая была разработана и рекомендована ВОЗ «Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Collaborating Center for Drug Statistics Methodology: Guidelines for ATC classification and DDD assignment» [32, 42, 132]. Этот метод позволяет стандартизировать оценку объёмов потребления различных медикаментов, учитывая средние терапевтические дозы, назначаемые взрослым пациентам для лечения определенных состояний. В качестве достоверного источника информации относительно значений DDD использовали специализированный ресурс ВОЗ [45], где представлены актуальные данные, регулярно обновляемые и проверяемые экспертами организации.

В качестве индикатора объёма потребления рассмотренных ЛС использован DDDs, рассчитываемый по формуле:

$$\text{Количество потребленных DDDs} = \frac{\text{Общее потребление ЛС (г)}}{\text{DDD(г)}}, \quad (1)$$

Для международных непатентованных наименований дексаметазон, левилимаб, олокизумаб, иммуноглобулин человека против COVID-19 и молнупиравир расчет количества потребленных установленных суточных доз (DDDс) не проводился ввиду отсутствия рекомендованных ВОЗ установленных суточных доз (DDD).

2.4 Корреляционный анализ

Для оценки корреляционной связи между переменными количество СС в АИС РЗН (без фильтрации по показанию к применению) и потреблением выраженным в DDDs для МНН: азитромицин, умифеновир, лопинавир+ритонавир,

фавипиравир, гидроксихлорохин, барицитиниб, тоцилизумаб, тофацитиниб, ремдесивир, сарилумаб применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ) [120], позволяющий определить наличие и силу монотонной (не обязательно линейной) зависимости между величинами. В отличие от коэффициента Пирсона, критерий Спирмена не требует предположения о нормальности распределения и линейности связи, что делает его особенно ценным при работе с порядковыми данными или данными, имеющими нелинейные зависимости. В настоящем исследовании расчет коэффициента Спирмена производился по следующей формуле:

$$\rho = \frac{\sum_{i=1}^n R(x_i)R(y_i) - n\left(\frac{n+1}{2}\right)^2}{\sqrt{\sum_{i=1}^n R(x_i)^2 - n\left(\frac{n+1}{2}\right)^2} \sqrt{\sum_{i=1}^n R(y_i)^2 - n\left(\frac{n+1}{2}\right)^2}}, \quad (2)$$

где $R(x)$ и $R(y)$ представляют ранги пары переменных (x и y), каждая из которых содержит n наблюдений.

Значения коэффициента Спирмена варьируются от -1 до $+1$. $\rho=0$ свидетельствует об отсутствии монотонной связи, $\rho = +1$ указывает на полную прямую монотонную зависимость, а $\rho=-1$ – на полную обратную монотонную зависимость. Абсолютная величина коэффициента отражает силу связи: $0-0,3$ – слабая, $0,3-0,7$ – умеренная, $0,7-1,0$ – сильная зависимость.

Для общего коэффициента корреляции Спирмена были рассчитаны 95% доверительный интервал и достигнутый уровень статистической значимости.

2.5 Анализ диспропорциональности

Для выявления сигналов безопасности использовали небайесовский частотный количественный статистический метод, рекомендованный Европейским медицинским агентством, с определением коэффициента отношения шансов репортирования (reporting odds ratio, ROR) и коэффициента пропорциональности репортирования (proportional reporting ratio, PRR).

В основе метода лежит таблица сопряженности «2×2» [10] (таблица 2).

Таблица 2 – Общий формат таблицы сопряженности для вычисления коэффициента отношения шансов репортирования и коэффициента пропорциональности репортирования

Параметр	Интересуемая НР	Все другие НР	Всего
Интересуемое ЛС	a	b	a+b
Все другие ЛС	c	d	c+d
Всего	a+c	b+d	a+b+c+d
Примечание – ЛС – лекарственное средство; НР – нежелательная реакция.			

Далее расчет показателей проводится по формулам [49]:

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

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

$$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}, \quad (5)$$

$$95\% \text{ CI} = e^{\ln(PRR) \pm 1,96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}, \quad (6)$$

где «а» – число случаев развития интересуемой НР, которые произошли после применения интересующего ЛС;

«b» – число случаев других НР, которые произошли после применения интересующего ЛС;

«с» – число случаев интересуемых НР, которые произошли после применения всех других рассмотренных ЛС;

«d» – число случаев других НР, которые произошли после применения всех других рассмотренных ЛС.

Если отношение $[a/(a+b)]$ больше, чем отношение $[c/(c+d)]$, то интересующая НР «диспропорциональна» для интересующего ЛС. Статистические критерии сигнала: число случаев ≥ 3 ; по показателю ROR: нижняя граница 95% ДИ ≥ 1 , по показателю PRR: нижняя граница 95% ДИ ≥ 1 , [10, 74].

Выявленные сигналы безопасности оценивались на предмет соответствия официальной информации о безопасности [112]. В качестве справочной информации использовались утвержденные на территории Российской Федерации общие характеристики лекарственных препаратов для медицинского применения.

2.6 Анализ диагностической ценности триггерного аппарата

Диагностическая ценность триггера нежелательных реакций – это оценка способности заранее заданных триггеров, например, лабораторных отклонений или специфических симптомов, достоверно выявлять определенные лекарственно-индуцированные состояния, в сравнении с эталонным методом верификации – экспертным заключением или подтверждённым клиническим диагнозом. Точность такого теста с бинарной шкалой может быть представлена через чувствительность (Se), специфичность (Sp) [111, 113]. Важно отметить, что Se и Sp, будучи индикаторами внутренней валидности теста и не зависящими от распространённости заболевания, не позволяют оценить диагностическую значимость результата для конкретного пациента. Для этой цели требуются определение положительной и отрицательной прогностической ценности (PPV и NPV) [95]. В рамках ретроспективного обсервационного наблюдательного протокола (n=329) подтверждение наличия истинно положительного триггера НР осуществлялось путем экспертной оценки на основании клинико-инструментальных данных, данных листов назначений (отмена, снижение суточной дозы подозреваемого ЛС), дневников наблюдений, этапных, выписных, посмертных эпикризов). Таким образом для оценки диагностической ценности триггерного подхода в обнаружении НР среди пациентов с НКИ были рассчитаны показатели чувствительности и специфичности с 95% доверительными

интервалами, положительной и отрицательной прогностической ценности каждого триггера ($n=7$).

Чувствительность (Se) – это способность триггера правильно идентифицировать пациентов с истинной нежелательной реакцией, рассчитывается по формуле:

$$\text{Чувствительность} = \frac{\text{Истинно положительные (TP)}}{\text{Истинно положительные (TP)} + \text{Ложно отрицательные (FN)}}, \quad (7)$$

где истинно положительные результаты – количество пациентов, у которых НР подтверждена экспертным путем и триггер сработал;

ложноотрицательные результаты – количество пациентов, у которых НР подтверждена экспертным путем, но триггер не сработал (пропустил случай).

Специфичность (Sp) – это способность триггера правильно исключать пациентов без нежелательной реакции, рассчитывается по формуле:

$$\text{Специфичность} = \frac{\text{Истинно отрицательные (TN)}}{\text{Истинно отрицательные (TN)} + \text{Ложноположительные (FP)}}, \quad (8)$$

где истинно отрицательные результаты – количество пациентов, у которых нет НР, подтвержденной экспертом, и триггер не сработал (правильно исключил НР); ложноположительные результаты – количество пациентов, у которых нет НР, но триггер ошибочно сработал.

Положительная прогностическая ценность (PPV) – вероятность, что пациент с положительным триггером действительно имеет нежелательную реакцию, рассчитывается по формуле:

$$PPV = \frac{\text{Истинно положительные (TP)}}{\text{Истинно положительные (TP)} + \text{Ложноположительные (FP)}}, \quad (9)$$

Отрицательная прогностическая ценность (NPV) – вероятность, что пациент

с отрицательным триггером действительно не имеет нежелательной реакции, рассчитывается по формуле:

$$NPV = \frac{\text{Истинно отрицательные (TN)}}{\text{Истинно отрицательные (TN) + Ложноотрицательные (FN)}}, \quad (10)$$

2.7 Описательная статистика

Для структурирования информации о больных, включенных в исследование, была создана реляционная база данных в компьютерной системе разработки баз данных Microsoft Office Excel, 2019. Расчеты были реализованы с применением специализированного программного обеспечения, а именно: SPSS версии 24.0.

Полученные в результате систематизации данные были проанализированы с применением методов описательной статистики. Качественные переменные указаны в абсолютных (n) и относительных (%) величинах. Непрерывные переменные представлены в виде медианы и квартилей. Сравнение групп с разным исходом госпитализации проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни и критерия χ^2 Пирсона. Для сравнения шанса получения искомых результатов в двух группах дихотомических переменных использовался метод отношения шансов. Определение факторов риска нежелательных реакций проводили в группах при помощи точного критерия Фишера. Двустороннее значение $p < 0,05$ считалось значимым.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Общая характеристика исходных данных спонтанных сообщений

Алгоритм работы с базой данных АИС РЗН представлен на рисунке 2. За период 01.01.2020 по 31.12.2022 гг. в базе АИС Росздравнадзора зарегистрировано 1830 СС, относящихся к вопросам безопасности ЛП, включенных во временные методические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению НКИ.

Важным этапом работы с сообщениями была проверка на дублирование и корректность записи данных. В финальный анализ вошло 873 СС. Поскольку в системе были СС, включающие информацию о нескольких НР, соответственно число анализируемых НР (1565), было больше, чем СС.

Распределение спонтанных сообщений о нежелательных реакциях при применении ЛС для лечения НКИ, поступивших в национальную российскую базу фармаконадзора (n=873) представлено в рисунке 4.

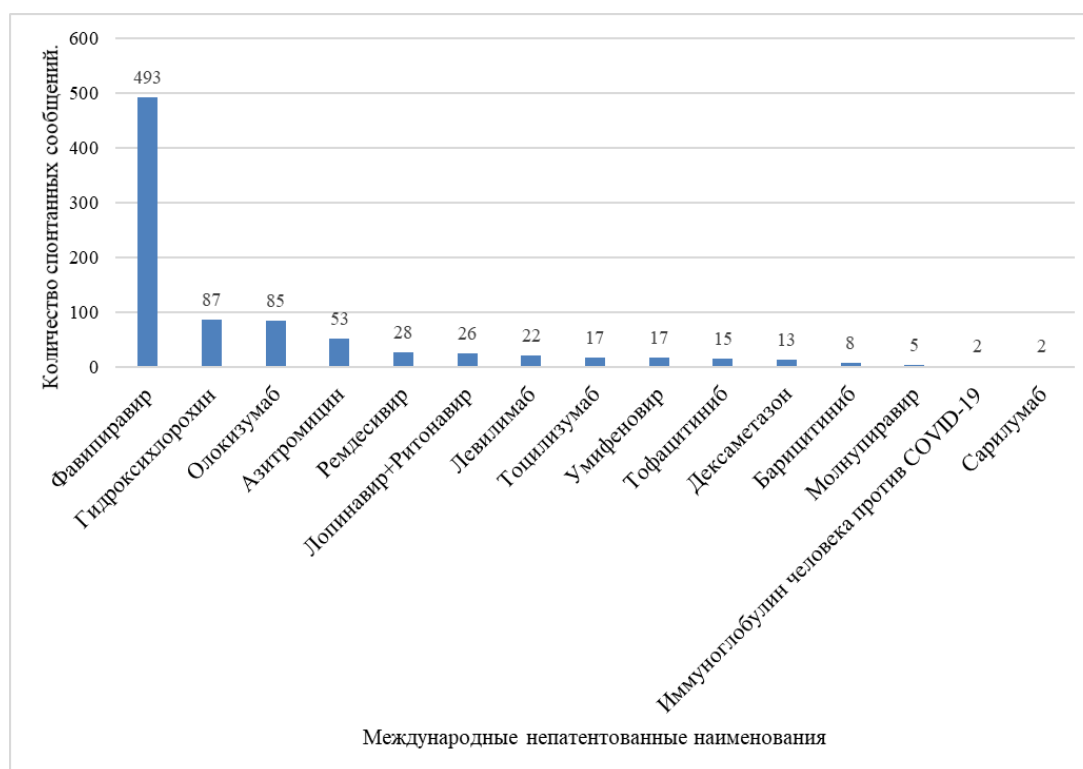


Рисунок 4 – Ранжирование изучаемых МНН по количеству спонтанных сообщений за период 01.01.2020 – 31.12.2022 гг. (n=873), абс.

Как видно на рисунке 4, лидерами по количеству СС были: фавипиравир (56% от общего числа обращений, что в количественном выражении составляет 493 СС), гидроксихлорохин (10% от всего числа сообщений, 87 СС) и олокизумаб (10%, 85 СС).

3.2 Сообщаемость и потребление

На рисунке 5 представлена динамика поступления СС о НР для лидирующих ЛС.

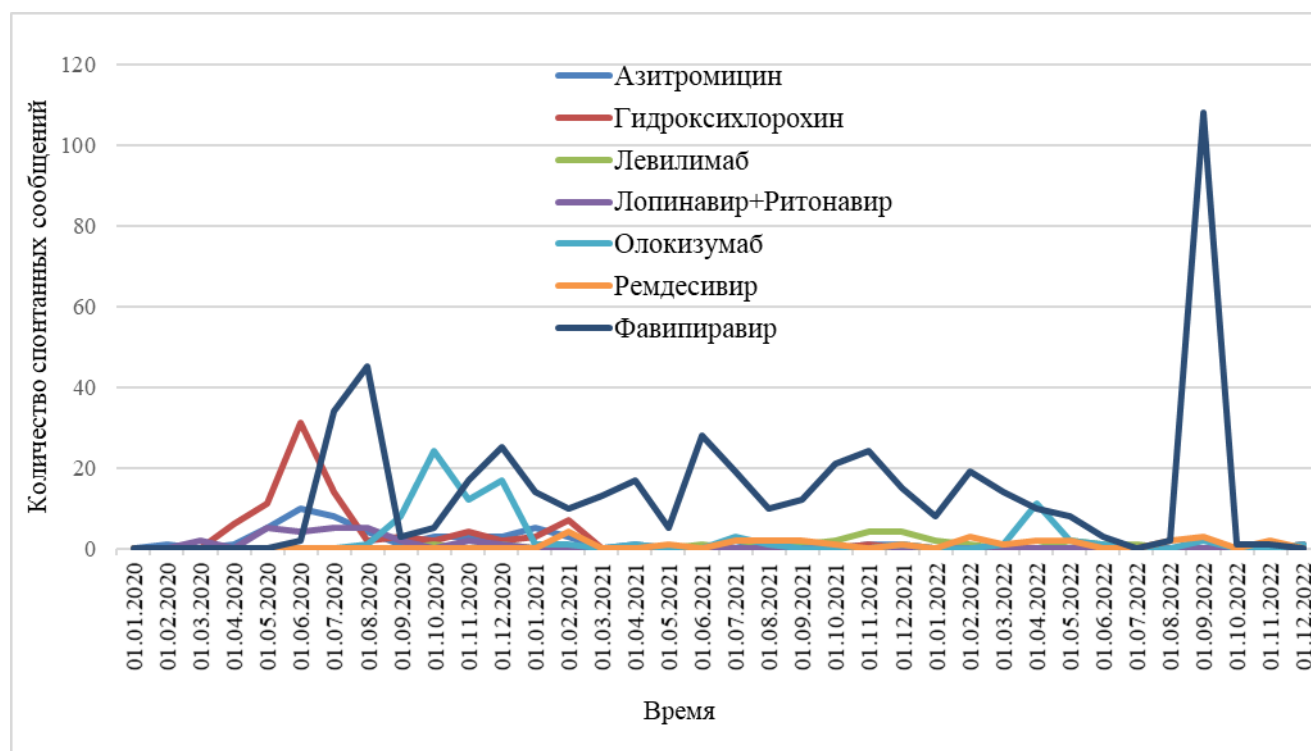


Рисунок 5 – Распределение СС о нежелательных реакциях при применении лекарственных средств для лечения НКИ в период с 01.01.2020 по 01.12.2022 гг. (n=873), абс.

Распределение по объему потребления ЛС в (DDDs) и иные характеристики 10 рассматриваемых ЛС за период 2020-2022гг. указаны в таблице 3.

Таблица 3 – Расчет потребления (DDDs) рассматриваемых лекарственных средств в РФ за период 2020-2022 гг.

МНН	КОД АТХ	Год	DDD п/о, (г)*	DDD п/е, (г)*	Розничный и коммерческий рынок, уп.**	Общее потребление п/о, (г)	Общее потребление п/е, (г)	Количество потребленных DDDs п/о	Количество потребленных DDDs п/е
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Азитромицин	J01FA11	2020	0,3	0,50	46 430 338	63 790 118	846 228	212 633 728	1 692 456
		2021	0,3	0,50	39 990 625	56 172 511	422 778	187 241 706	845 556
		2022	0,3	0,50	27 950 690	39 045 688	136 446	130 152 295	2 72 893
Барицитиниб	L04AF02	2020	0,003	не применимо	24 878	2 772	не применимо	924 000	не применимо
		2021	0,003	не применимо	105 770	9 845	не применимо	3 281 666	не применимо
		2022	0,003	не применимо	27 623	2 587	не применимо	862 333	не применимо
Гидроксихлорохин	P01BA02	2020	0,516	не применимо	1 106 380	8 227 111	не применимо	15 944 015	не применимо
		2021	0,516	не применимо	465 905	3 801 149	не применимо	7 366 569	не применимо
		2022	0,516	не применимо	375 176	3 527 422	не применимо	6 836 091	не применимо
Лопинавир+ Ритонави	J05AR10	2020	0,8	не применимо	1 391 833	19 967 045	не применимо	24 958 806	не применимо
		2021	0,8	не применимо	1 433 539	24 837 907	не применимо	31 047 384	не применимо
		2022	0,8	не применимо	1 482 436	25 696 572	не применимо	32 120 715	не применимо
Ремдесивир	J05AB16	2020	не применимо	0,10	7 790	не применимо	779	не применимо	7 790
		2021	не применимо	0,10	1 523 357	не применимо	152 335	не применимо	1 523 357
		2022	не применимо	0,10	917 226	не применимо	91 722	не применимо	917 226

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Сарилумаб	L04AC14	2020	не применимо	0,0143	9 335	не применимо	3 701	не применимо	258 819
		2021	не применимо	0,0143	22 661	не применимо	8 799	не применимо	615 378
		2022	не применимо	0,0143	11 374	не применимо	4 411	не применимо	308 475
Тофацитиниб	L04AA2 9	2020	0,01	не применимо	21 723	6 117	не применимо	611 782	не применимо
		2021	0,01	не применимо	61 714	18 181	не применимо	1 818 113	не применимо
		2022	0,01	не применимо	38 936	11 124	не применимо	1 112 485	не применимо
Тоцилизумаб	L04AC07	2020	не применимо	0,02	164 496	не применимо	38 308	не применимо	1 915 403
		2021	не применимо	0,02	158 422	не применимо	33 915	не применимо	1 695 779
		2022	не применимо	0,02	63 217	не применимо	21 437	не применимо	1 071 856
Умифеновир	J05AX13	2020	0,8	не применимо	32 932 163	56 047 162	не применимо	70 058 952	не применимо
		2021	0,8	не применимо	54 571 065	101 981 811	не применимо	127 477 264	не применимо
		2022	0,8	не применимо	53 362 448	103 208 971	не применимо	129 011 214	не применимо
Фавипиравир	J05AX27	2020	1,6	не применимо	1 410 509	12 806 088	не применимо	8 003 805	не применимо
		2021	1,6	не применимо	8 278 847	74 267 639	не применимо	46 417 274	не применимо
		2022	1,6	не применимо	37 94 093	34 986 732	не применимо	21 866 707	не применимо

Примечание – * – данные сайта https://www.whocc.no/atc_ddd_index [45]; ** – данные сайта <https://www.iqvia.com> [91]; г – грамм, единицы измерения; п/о – для перорального приема; п/е – для парентерального введения; ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения; ЛС – лекарственное средство; АТХ – анатомо-терапевтическо-химическая классификация; МНН – международное непатентованное наименование; DDDs – Defined Daily Dose, установленная средняя поддерживающая доза, выраженная в количестве дневных доз за год.

Как видно из данных, представленных в таблице 3, лидерами по количеству реализованных упаковок были умифеновир (140 865 676 уп.), азитромицин (114 371 654 уп.), фавипиравир (13 483 450 уп.). По количеству потребленных DDDs лидировали: азитромицин (532 838 637 DDDs), умифеновир (326 547 432 DDDs), лопинавир+ритонавир (88 126 906 DDDs). В рамках следующего этапа работы были сопоставлены данные о количестве СС в национальной базе «фармаконадзор» с уровнем общего количества DDDs десяти рассматриваемых ЛС этиотропной и патогенетической терапии НКИ. Динамика потребления лекарственных средств (в DDDs) и количество спонтанных сообщений в АИС РЗН представлена в таблице 4. Дексаметазон, левилимаб, олокизумаб, иммуноглобулин человека против COVID-19 и молнупиравир исключены из анализа потребления.

Как показано в таблице 4, для большинства МНН наблюдалась статистически значимая положительная связь между количеством спонтанных сообщений и уровнем потребления (общий коэффициент корреляции Спирмена =0,679; 95% ДИ: 0,412-0,838, $p<0,001$), то есть с увеличением потребления увеличивалось и количество спонтанных сообщений, что подтверждает вывод о том, что система спонтанной отчетности Российской Федерации отражает реальные тенденции применения ЛС.

Таблица 4 – Динамика потребления лекарственных средств (в DDDs) и количество спонтанных сообщений в АИС РЗН по МНН за 2020–2022 гг.

МНН	Количество потребленных DDDs				Количество спонтанных сообщений в АИС РЗН (все показания)				ρ
	2020 г.	2021 г.	2022 г.	всего	2020 г.	2021 г.	2022 г.	всего спонтанных сообщений за период 2020-2022 гг.	
Азитромицин	214 326 185,400	188 087 263,200	130 425 189,000	532 838 637,600	95	43	41	179	1,00
Умифеновир	70 058 952,956	127 477 264,551	129 011 214,750	326 547 432,257	13	25	20	58	0,50
Лопинавир+ Ритонавир	24 958 806,420	31 047 384,473	32 120 715,513	88 126 906,405	301	115	195	611	-0,50
Фавипиравир	8 003 805,201	46 417 274,874	21 866 707,894	76 287 787,969	140	205	179	524	1,00
Гидроксихлорохин	15 944 015,151	7 366 569,186	6 836 091,081	30 146 675,419	88	25	2	115	1,00
Барицитиниб	924 000,000	3 281 666	862 333,000	5 067 999,000	1	5	2	8	0,5
Тоцилизумаб	1 915 403,752	1 695 779,986	1 071 856,925	4 683 040,663	22	20	0	42	1,00
Тофацитиниб	611 782,556	1 818 113,584	1 112 485,580	3 542 381,720	52	13	8	73	-0,50
Ремдесивир	7 790,000	1 523 357,111	917 226,107	2 448 373,218	0	14	14	28	0,86
Сарилумаб	258 819,273	615 378,769	308 475,245	1 182 673,287	3	2	0	5	-0,50
Примечания – МНН – Международное непатентованное наименование, DDDs – Defined Daily Dose, количество установленных средних поддерживающих доз, потребленных за год; АИС РЗН – Автоматизированная система Росздравнадзора; ρ – коэффициент корреляции Спирмена.									

3.3 Описательная статистика спонтанных сообщений

3.3.1 Демографическая характеристика популяции

Средний возраст пациентов 55 ± 13 лет (максимальный – 98 лет, минимальный – 36 недель). Количество женщин (459 человек, 58%), было больше количества мужчин (335 человек, 42%). Отметим, что рассматривался объем данных о 802 случаях с уникальным идентификационным номером, из которых для 8 случаев отсутствовала информация о поле пациента, в 15 случаях – о возрасте. Таким образом, анализ распределения осуществлен для 779 случаев. Распределение спонтанных сообщений по полу и возрасту визуализировано с помощью возрастно-половой пирамиды на рисунке 6.

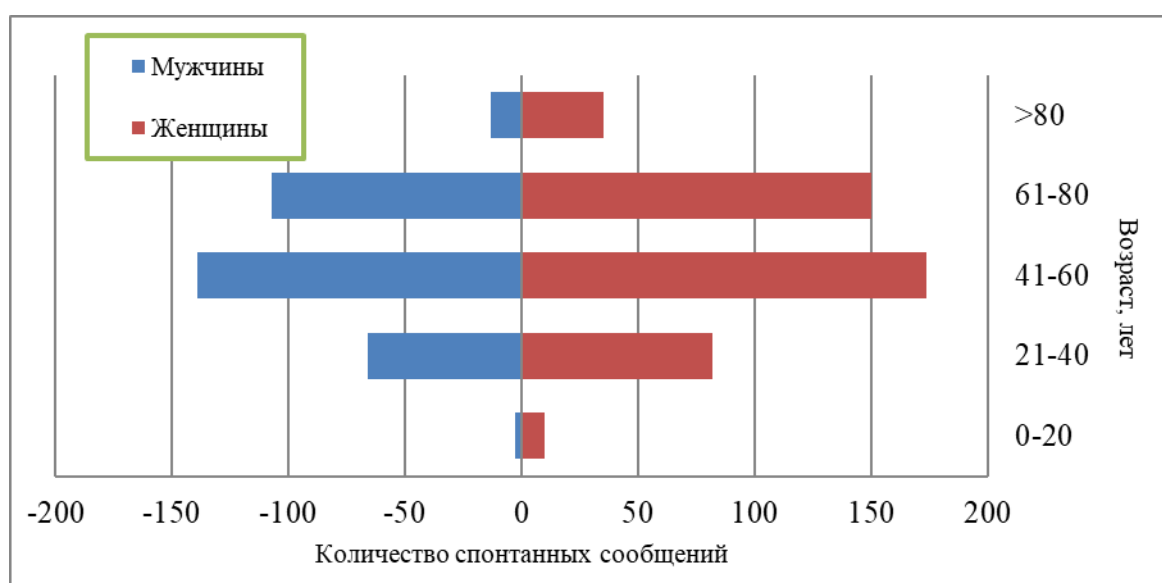


Рисунок 6 – Распределение спонтанных сообщений по полу и возрасту, абс.

Как показано на рисунке 6, женщины преобладали в количестве спонтанных сообщений во всех возрастных группах. Наиболее активная отчетность наблюдалась в группе 41-60 лет. Пациенты старше 60 лет представлены меньше, чем ожидалось, несмотря на высокую лекарственную нагрузку в этой возрастной группе. Дети, пациенты до 20 лет имели минимальное количество сообщений, что может отражать ограниченное применение рассматриваемых ЛС в этом возрасте.

3.3.2 Воздействия во время беременности

В базу АИС РЗН поступило 8 сообщений о применении рассматриваемых ЛС беременными пациентками, из них 4 – для фавипиравир, 4 – для ремдесивир (таблица 5).

Из предоставленных в таблице 5 данных, случай угрозы жизни был отмечен только при приеме ремдесивира и связан с развившейся гипотензией у женщины в третьем триместре беременности. Реакции на ремдесивир зарегистрированы во II и III триместрах (19-38 недель), для фавипиравира указаны ранние сроки (4-12 недель), что особенно важно из-за риска тератогенного воздействия. Период времени между началом приема и началом НР от 1 до 4 дней.

Таблица 5 – Воздействие во время беременности

Уникальный идентификационный номер случая	МНН	Тип отправителя	Нежелательная реакция	Гестационный период (недели)	Исход	Критерий «серьезности»	Возраст	Наличие беременности	Дата начала приёма	Дата начала реакции
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
RU- RZN- 1449377	Ремдесивир	Медицинский работник	Повышение артериального давления, дрожь	19	Выздоровление без последствий	Госпитализация или ее продление	40	Да	23.04.22	23.04.22
RU- RZN- 1186859	Фавипиравир	Фармацевти- ческая компания	Воздействие на организм матери во время беременности	4	Состояние без изменений	Не применимо	27	Да	07.07.21	Нет данных
RU- RZN- 1446983	Ремдесивир	Медицинский работник	Гипотензия	38	Улучшение состояния	Угроза жизни	34	Да	16.05.22	20.05.22
RU- RZN- 1176650	Фавипиравир	Фармацевти- ческая компания	Воздействие во время беременности	6	Нет данных	Не применимо	33	Да	25.05.21	Нет данных

Продолжение таблицы 5

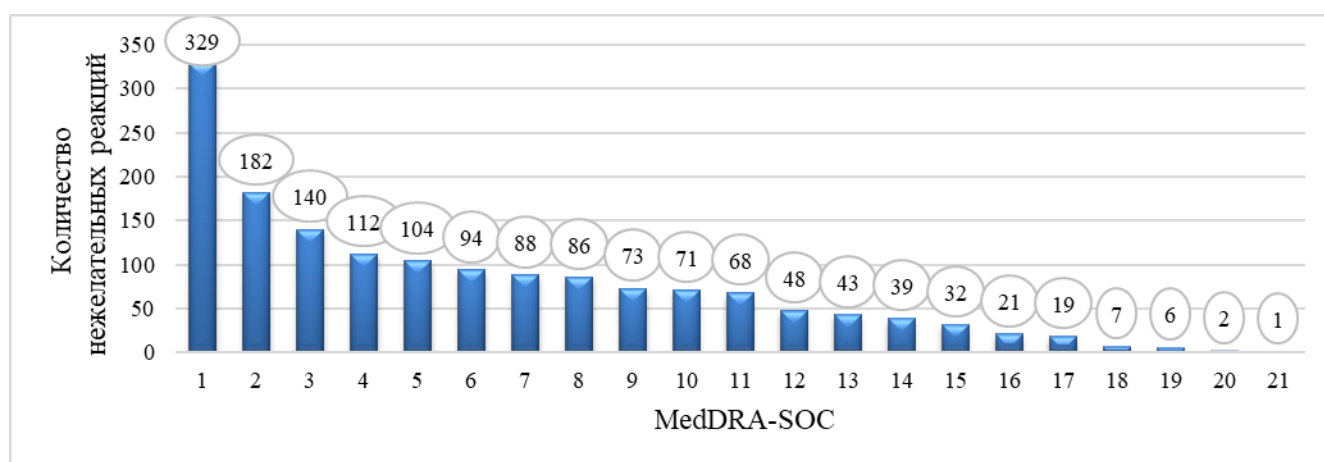
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
RU- RZN- 1207617	Ремдесивир	Медицинский работник	Тошнота; Боль в животе на фоне проведения инфузии ЛП	23	Улучшение состояния	Клинически значимое событие	31	Да	11.08.21	12.08.21
RU- RZN- 1194438	Ремдесивир	Медицинский работник	Боль в верхних отделах живота; Повышение уровня амилазы (446,5 ЕД/л- 147,8 ЕД/л- 133,1 ЕД/л); Панкреатит острый Уз-признаки диффузных изменений паренхимы поджелудочной железы (эхографическая картина острого панкреатита)	37	Улучшение состояния	Клинически значимое событие	34	Да	02.08.21	04.08.21

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
RU- RZN- 1156242	Фавипиравир	Фармацевти- ческая компания	Беременность	Не применимо	Нет данных	Не применимо	Нет данн ых	нет	Нет данных	Нет данных
RU- RZN- 1468190	Фавипиравир	Фармацевти- ческая компания	Воздействие на плод во время беременности	До 12 недель	Выздоровление без последствий	Не применимо	40	Да	13.09.21	13.09.21
Примечание – МНН – международное непатентованное наименование.										

3.3.3 Системно-органные классы, типы нежелательных реакций

Следующим этапом исследования стал анализ описательной части каждого извещения с вторичным кодированием описанных репортером НР в медицинском тезаурусе MedDRA (Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs) версии 25.0. Анализ частоты распределения полученных НР в соответствии с системно-органными классами по классификации медицинского словаря терминов для регуляторной деятельности MedDRA представлен на рисунке 7.



Примечание – MedDRA – Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs (Медицинский словарь по вопросам регулирования лекарственных средств); SOC – System organ class (Системно-органный класс): 1 – Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей [10019805]; Лабораторные и инструментальные данные [10022891]; 2 – Желудочно-кишечные нарушения [10017947]; 3 – Общие нарушения и реакции в месте введения [10018065]; 4 – Нарушения со стороны иммунной системы [10021428]; 5 – Нарушения со стороны крови и лимфатической системы [10005329]; 6 – Нарушения со стороны сосудов [10047065]; 7 – Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки [10040785]; 8 – Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения [10038738]; 9 – Лабораторные и инструментальные данные [10022891]; 10 – Нарушения со стороны сердца [10007541]; 11 – Нарушения со стороны нервной системы [10029205]; 12 – Инфекции и инвазии [10021881]; 13 – Нарушения метаболизма и питания [10027433]; 14 – Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей [10038359]; 15 – Травмы, интоксикации и осложнения процедур [10022117]; 16 – Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани [10028395]; 17 – Психические расстройства [10037175]; 18 – Беременность, послеродовый период и перинатальные состояния [10036585]; 19 – Нарушения со стороны органа зрения [10015919]; 20 – Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез [10038604]; 21 – Социальные обстоятельства [10041244].

Рисунок 7 – Распределение нежелательных реакций (n=1565) лекарственных средств для лечения НКИ по 21 системно-органным классам, абс.

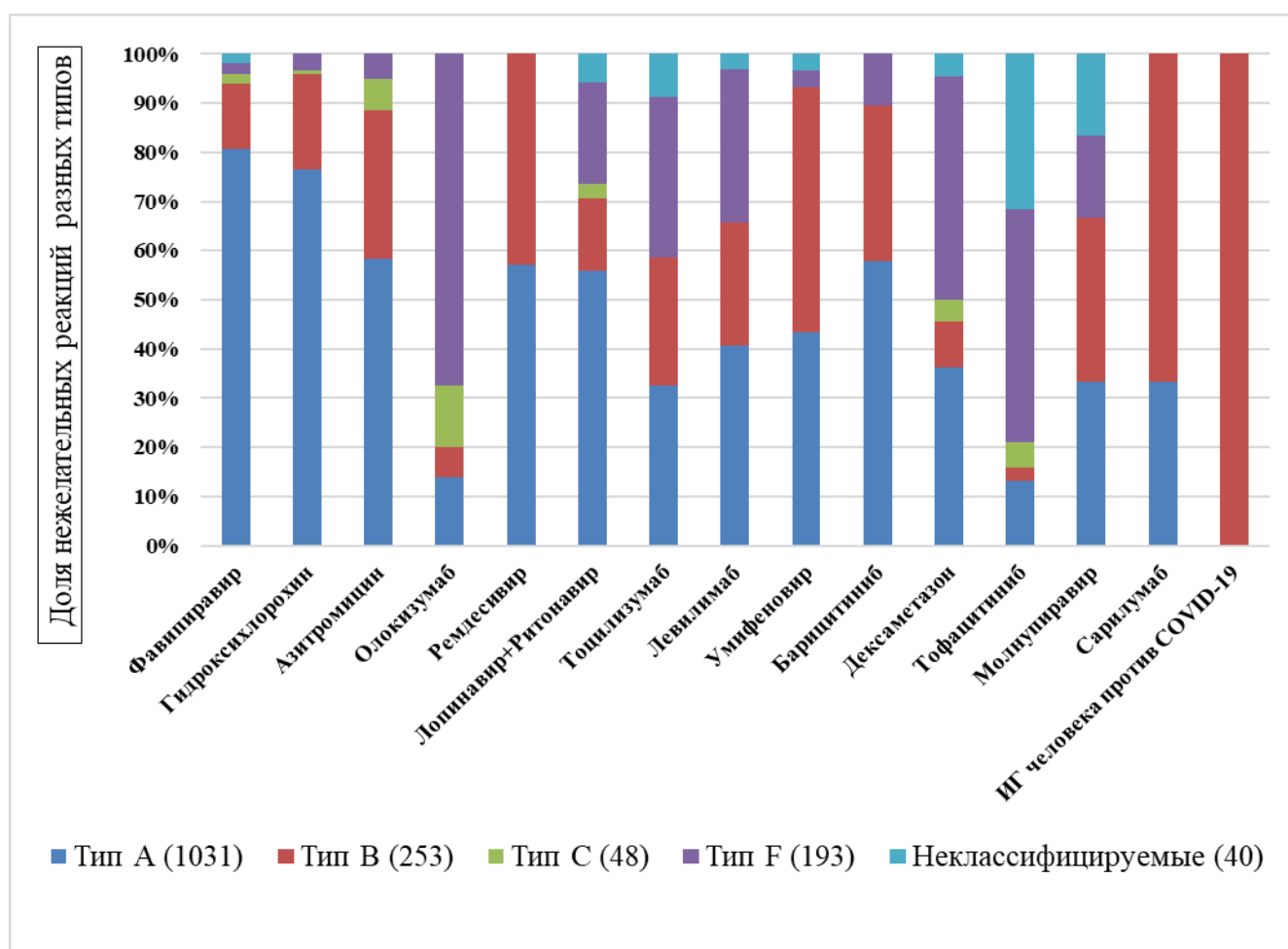
Как следует из диаграммы, представленной на рисунке 7, где НР ранжированы по убыванию доли в общем числе НР, лидируют нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей (329 случаев, 21% от общего числа выявленных НР), желудочно-кишечные нарушения (182 случая, 12%), а также общие нарушения и реакции в месте введения (140 случаев, 9%).

Следующим шагом стало детальное изучение описательной части нежелательных реакций с их последующей классификацией по системе Роулинг-Томпсон. Результаты распределения НР по типам (А, В, С, D, F) отображены в таблице 6.

Таблица 6 – Распределение нежелательных реакций (n=1565) лекарственных средств по типам согласно классификации Роулинг-Томпсон [63]

МНН	Тип «А»	Тип «В»	Тип «С»	тип «D»	Тип «F»	Не классифицируемые	Всего
Фавипиравир	763	126	19	0	20	18	946
Гидроксихлорохин	94	24	1	0	4	0	123
Азитромицин	46	24	5	0	4	0	79
Олокизумаб	21	9	19	0	101	0	150
Ремдесивир	20	15	0	0	0	0	35
Лопинавир+Ритонавир	19	5	1	0	7	2	34
Тоцилизумаб	15	12	0	0	15	4	46
Левилимаб	13	8	0	0	10	1	32
Умифеновир	13	15	0	0	1	1	30
Барицитиниб	11	6	0	0	2	0	19
Дексаметазон	8	2	1	0	10	1	22
Тофацитиниб	5	1	2	0	18	12	38
Молнупиравир	2	2	0	0	1	1	6
Сарилумаб	1	2	0	0	0	0	3
Иммуноглобулин человека против COVID-19	0	2	0	0	0	0	2

Согласно таблице 6, Тип «А» (предсказуемые, дозозависимые реакции) доминировали (1031, 66%), что типично. Тип «В» (непредсказуемые, идиосинкразические реакции) составили значимую долю (253, 16%), что требует внимания к индивидуальной переносимости. Тип «F» (реакции, связанные с недостаточной эффективностью) – третий по частоте (193, 12%). Тип «С» (хронические реакции) и «Неклассифицируемые» занимали 6% от общего числа НР. Длительность наблюдения, составлявшая 3 года оказалась недостаточной для мониторинга отсроченных нежелательных реакций типа «D». Для удобства визуализации данных показана нормированная гистограмма с накоплением по каждому МНН (рисунок 8).



Примечание – ИГ– иммуноглобулин.

Рисунок 8 – Соотношение долей нежелательных реакций разных типов среди исследуемых МНН, %

Термины высокого уровня для реакций типа «С»: бактериальные инфекции; клостридиальные инфекции; сепсис, бактериемия, виремия и фунгемия; герпетические вирусные инфекции; инфекции мочевыводящих путей; системные бактериальные инфекции; вирусные инфекции верхних дыхательных путей; инфекции, обусловленные грибами рода *Candida*; инфекции верхних дыхательных путей.

Термины высокого уровня для реакций типа «F»: дыхательная недостаточность, симптомы прогрессирования заболевания; эмболия и тромбоз сосудов легких; терапевтические и не терапевтические ответы; состояния, связанные с аномальным газообменом; энцефалопатии; нарушения со стороны сердца; отеки легких; нарушения при увеличении внутричерепного давления.

Термины высокого уровня для «Неклассифицируемых» реакций: применение вне утвержденной инструкции; ошибки в приеме лекарственных препаратов, ошибки и проблемы при введении продукта; аспекты, связанные с семьей и партнером (незапланированные беременности).

Как следует из данных, представленных на рисунке 8, распределение НР по классификации Роулинг-Томпсон показало существенные межлекарственные различия. Примечательно, что для олокизумаба 66,9% всех НР (101 из 150) классифицированы как тип «F», что существенно превышает аналогичные показатели других ЛС и подчёркивают необходимость установления причинно-следственной связи.

С этой целью в рамках оценки индивидуальных случаев безопасности осуществлен анализ раздела извещения «Описание случая и дополнительная информация» с установленной причинно-следственной связью между применением подозреваемого ЛС и развитием нежелательной реакции по одному из следующих традиционных алгоритмов: Наранжо, Karch и ВОЗ [30]. Результаты верификации причинно-следственной связи на основании исходной информации, предоставленной инициатором извещения, представлены на рисунке 9.

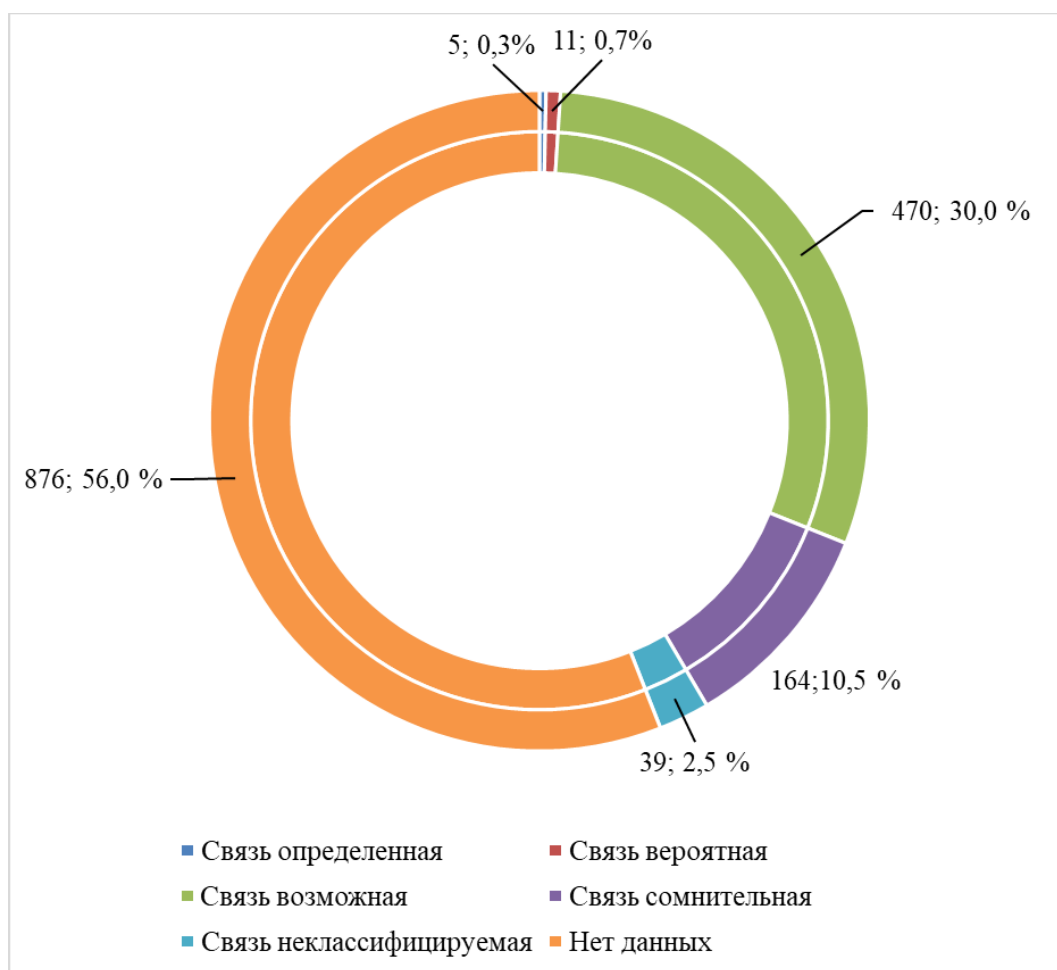


Рисунок 9 – Распределение нежелательных реакций (n=1565) лекарственных средств для лечения НКИ по степени причинно-следственной связи с применением подозреваемого лекарственного средства, %

На представленном рисунке 9 отмечается доминирование категории «Нет данных» (n=876; 56% от общего числа НР), что указывает на значительный дефицит информации для проведения полноценной оценки. Только в 1% зарегистрированных случаев (16 НР) причинно-следственная связь с назначением подозреваемого ЛС категоризирована репортером как «Вероятная» и «Определённая». Примечательно, что большинство зарегистрированных НР типа «F» для олокизумаба (76 НР; 75%) имели сомнительную причинно-следственную связь по мнению репортера, что может указывать либо на слабую корреляцию с фармакотерапией, либо на влияние confounding-факторов. Полученные данные подчёркивают необходимость: оптимизации системы сбора первичных данных, стандартизации процедуры заполнения извещений о НР.

3.3.4 Оценка «серьезности» и «предвиденности»

Оценка «серьезности» и «предвиденности» нежелательных реакций позволяет комплексно анализировать профиль безопасности лекарственных средств, определяя баланс между их пользой и потенциальными рисками для пациентов. Непредвиденная нежелательная реакция (unexpected adverse reaction) – нежелательная реакция, характер, степень тяжести или исход которой не соответствует информации, содержащейся в действующей общей характеристике лекарственного препарата. Серьезные нежелательные (лекарственные) реакции (СНР, англоязычный термин Serious Adverse Reaction – SAR) и серьёзные непредвиденные нежелательные (лекарственные) реакции (СННР, англоязычный термин Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction – SUSAR) [90].

В таблице 7 приведена встречаемость СННР дифференцированно для каждого МНН.

Таблица 7 – Встречаемость НР с критериями «серьезности» по мнению отправителя и «предвиденности» по мнению исследователей

МНН	Все НР, n=1565		Серьезные НР, n=834		СННР, n=502	
	абс.	отн. (%)	абс.	отн. (%)	абс.	отн. (%)
Фавипиравир	946	60,45	320	38,37	200	39,84
Олокизумаб	150	9,58	134	16,07	111	22,11
Гидроксихлорохин	123	7,86	94	11,27	22	4,38
Азитромицин	79	5,05	62	7,43	9	1,79
Тоцилизумаб	46	2,94	44	5,28	38	7,57
Тофацитиниб	38	2,43	35	4,20	24	4,78
Ремдесивир	35	2,24	30	3,60	17	3,39
Лопинавир+Ритонавир	34	2,17	28	3,36	11	2,19
Левилимаб	32	2,04	26	3,12	21	4,18
Дексаметазон	30	1,92	20	2,40	18	3,59
Умифеновир	22	1,41	18	2,16	17	3,39

Продолжение таблицы 7

МНН	Все НР, n=1565		Серьезные НР, n=834		СННР, n=502	
	абс.	отн. (%)	абс.	отн. (%)	абс.	отн. (%)
Барицитиниб	19	1,21	15	1,80	9	1,79
Молнупиравир	6	0,38	5	0,60	3	0,60
Сарилумаб	3	0,19	2	0,24	2	0,40
Иммуноглобулин человека против COVID-19	2	0,13	1	0,12	0	0,00
Примечание – МНН – международное непатентованное наименование; НР – нежелательные реакции; СННР – серьезные непредвиденные нежелательные реакции.						

Как показано в таблице 7, по количеству описанных НР из общего числа вычлененных реакций лидировали фавипиравир 946 (60%), олокизумаб 150 (10%) и гидроксихлорохин 123 (8%). Серьезные непредвиденные нежелательные реакции, завершившиеся летальным исходом, были ассоциированы со следующими событиями: дыхательная недостаточность 30 (1,8%), острый респираторный дистресс-синдром 20 (1,2%), синдром полиорганной недостаточности 15 (0,9%), использование ЛС по неутвержденным показаниям 14 (0,8%), легочная эмболия 13 (0,8%), септический шок 12 (0,7%), сепсис 5 (0,3%).

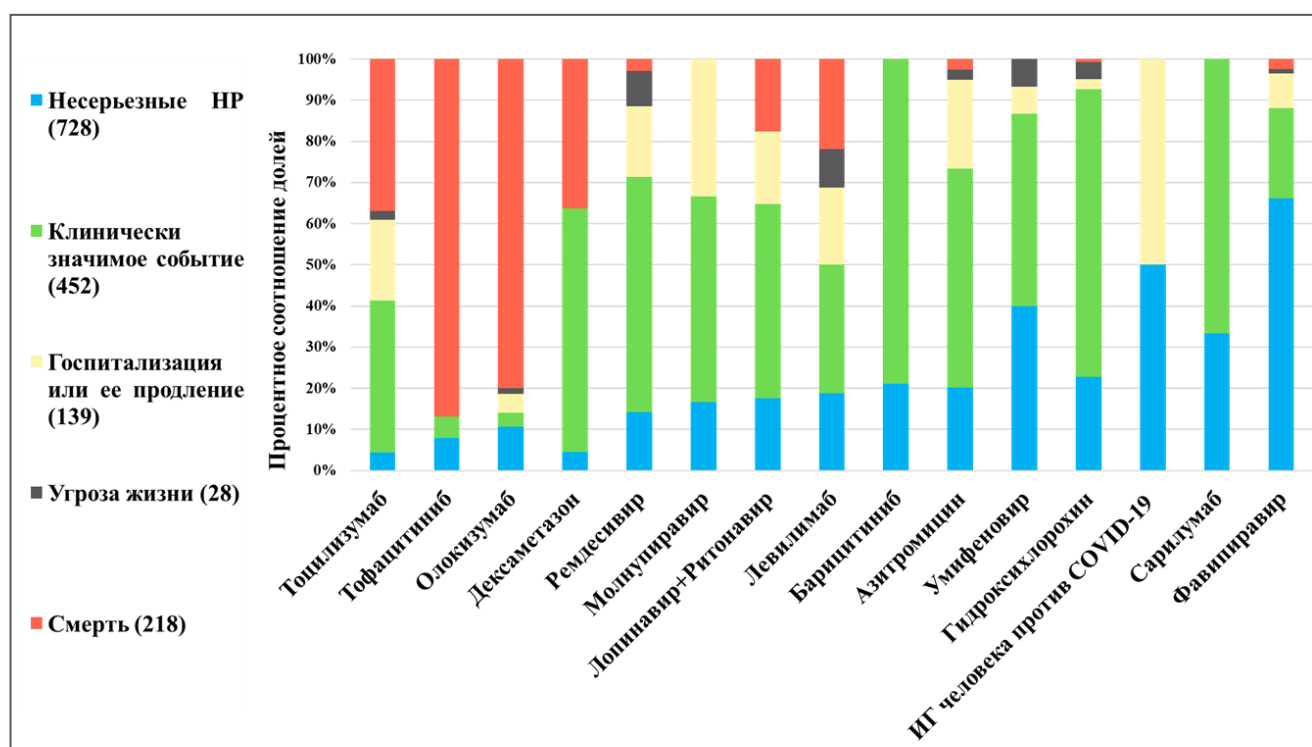
Критерий «серьезности» имели 834 НР из 1565 рассмотренных. В ситуациях, когда НР имела несколько критериев «серьезности» проводилась процедура взвешивания и критерии учитывались в следующем порядке значимости: «Смерть», «Госпитализация или ее продление», «Угроза жизни», «Клинически значимое событие». Нежелательные реакции с критерием «Инвалидность» и «Врожденные аномалии» отсутствовали. Распределение НР с различными критериями дифференцированно для каждого МНН отражено в таблице 8 и на рисунке 10.

Таблица 8 – Структура нежелательных реакций с различными критериями «серьезности»

МНН	Серьезные НР, n=834		Критерии							
			клинически значимое событие, n=449		госпитализация или ее продление, n=139		угроза жизни, n=28		смерть, n=218	
	абс.	отн. (%)	абс.	отн. (%)	абс.	отн. (%)	абс.	отн. (%)	абс.	отн. (%)
Фавипиравир	320	38,37	207	46,10	80	57,55	10	35,71	23	10,55
Олокизумаб	134	16,07	5	1,11	7	5,04	2	7,14	120	55,05
Гидроксихлорохин	94	11,27	85	18,93	3	2,16	5	17,86	1	0,46
Азитромицин	62	7,43	41	9,13	17	12,23	2	7,14	2	0,92
Тоцилизумаб	44	5,28	17	3,79	9	6,47	1	3,57	17	7,80
Тофацитиниб	35	4,20	2	0,45	0	0,00	0	0,00	33	15,14
Ремдесивир	30	3,60	20	4,45	6	4,32	3	10,71	1	0,46
Лопинавир +Ритонавир	28	3,36	16	3,56	6	4,32	0	0,00	6	2,75
Левилимаб	26	3,12	10	2,23	6	4,32	3	10,71	7	3,21
Дексаметазон	20	2,40	12	2,67	0	0,00	0	0,00	8	3,67
Умифеновир	18	2,16	14	3,12	2	1,44	2	7,14	0	0,00
Барицитиниб	15	1,80	15	3,34	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Молнупиравир	5	0,60	3	0,67	2	1,44	0	0,00	0	0,00
Сарилумаб	2	0,24	2	0,45	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Иммуноглобулин человека против COVID- 19	1	0,12	0	0,00	1	0,72	0	0,00	0	0,00
Примечание – МНН – международное непатентованное наименование; НР – нежелательные реакции.										

Данные таблицы 8 показывают, что по доле НР с критерием «Госпитализация или ее продление» лидировали: фавипиравир (80 НР, 57%), азитромицин (17 НР, 12%) и тоцилизумаб (9 НР, 6%). Более половины всех зарегистрированных НР с

критерием «Смерть» связаны с применением олокизумаба (120 НР, 55%), тофацитиниб занимает второе место с существенной долей в 15%, фавипиравир (23 НР, 11%). Процентное соотношение серьезных и несерьезных нежелательных реакций с различными критериями «серьезности» для каждого МНН представлены на рисунке 10.



Примечание – НР – нежелательная реакция; ИГ – иммуноглобулин.

Рисунок 10 – Соотношение серьезных и несерьезных нежелательных реакций для каждого МНН, %

В соответствии с рисунком 10, по доле серьезных НР лидировал тоцилизумаб (44 из 46 НР), тофацитиниб (35 из 38 НР) и олокизумаб (134 из 150 НР). Несмотря на значительное общее количество НР, большинство (626 из 946) НР фавипиравира были несерьезными. По доле НР с критерием «Смерть» лидировали тофацитиниб (33 из 38 НР), олокизумаб (120 из 150 НР) и тоцилизумаб (17 из 46 НР).

3.3.5 Анализ исходов

Оценка исходов охватила 802 пациента (случая) с уникальными идентификационными номерами. На рисунке 11 приведено абсолютное и относительное количество случаев с различными исходами.

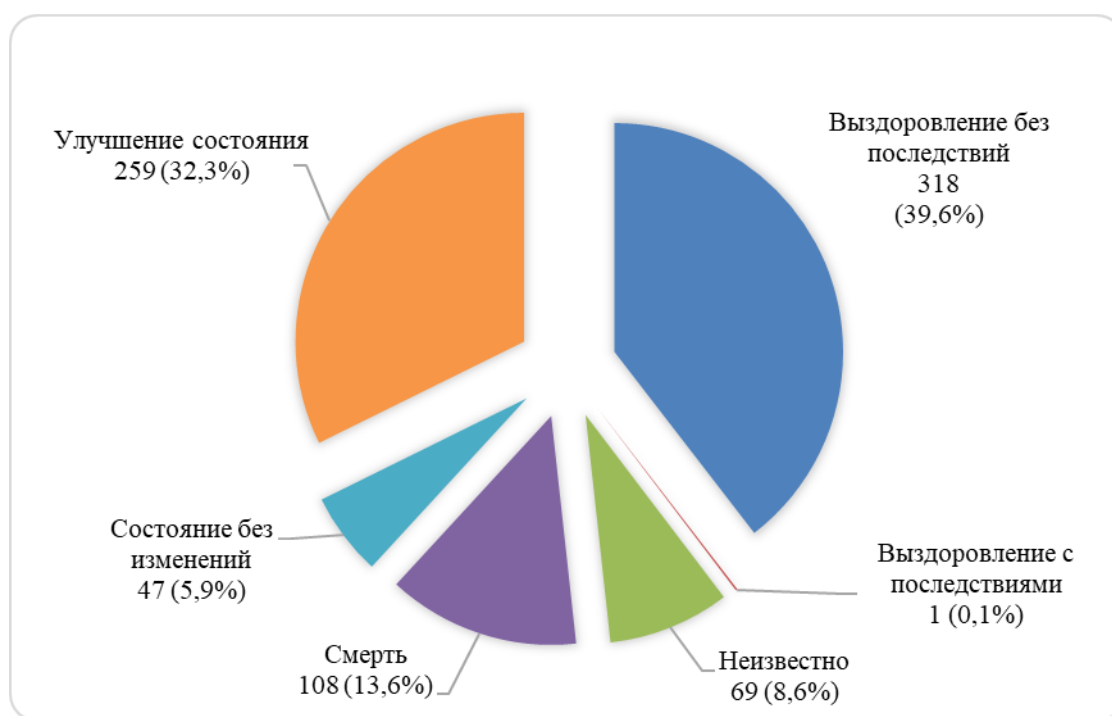


Рисунок 11 – Абсолютное и относительное количество случаев с различными исходами (n=802), абс./%

Как следует из данных, представленных на рисунке 11, в структуре исходов лидировал исход «Выздоровление без последствий» (318 случаев, 39,6%), на втором месте «Улучшение состояния» (259 случаев, 32,3%). Для 108 (14 %) случаев отмечен исход «Смерть». Самый редкий исход – «Выздоровление с последствиями».

Отдельно рассмотрим случаи с исходом «Смерть». На рисунке 12 представлена диаграмма, отражающая какие ЛС в этих случаях указаны репортером в качестве «подозреваемых».

Таким образом, значительная часть случаев с исходом «смерть» ассоциирована с применением олокизумаба (69 из 108 случаев), далее, по

убыванию частоты следует фавипиравир (16 из 108 случаев) и тофацитиниб (12 из 108 случаев). В 16 случаях с исходом «Смерть» в качестве подозреваемых ЛС репортером указаны несколько МНН.

Структура нежелательных реакций с критерием «Смерть» для олокизумаба, фавипиравира и тофацитиниба представлена на рисунке 13.



Рисунок 12 – Структура случаев с исходом «Смерть» n=108, абс.

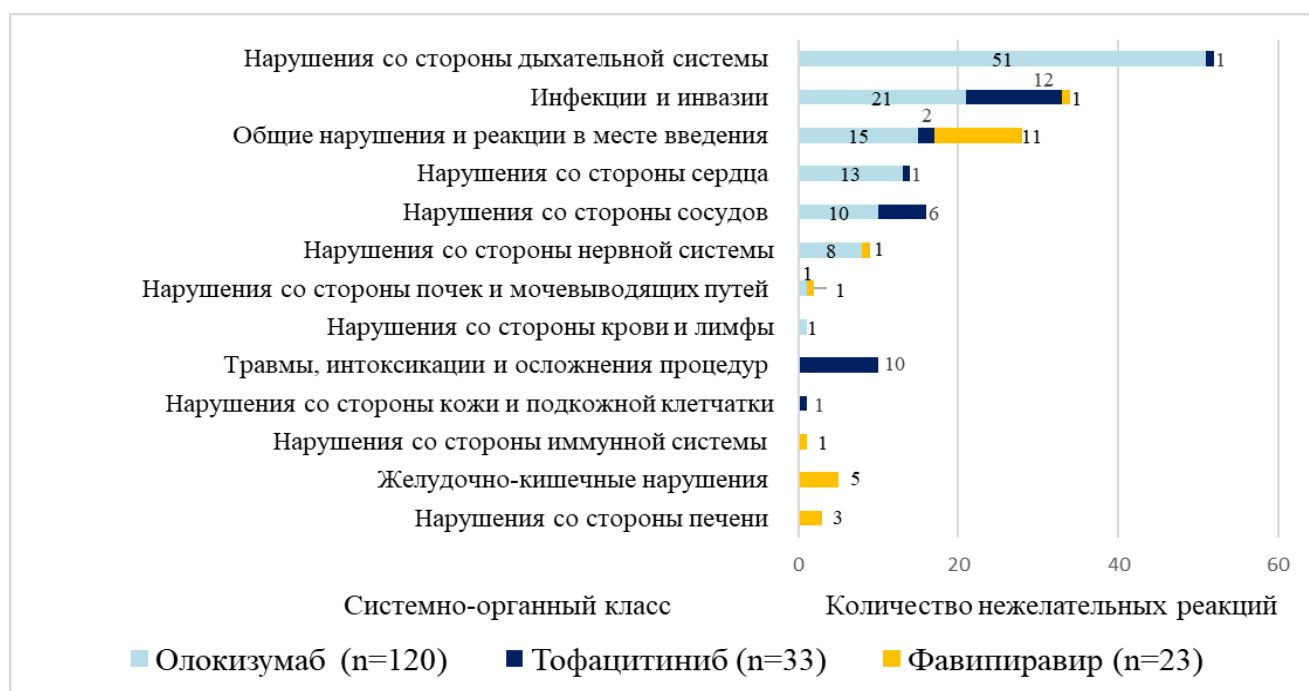


Рисунок 13 – Структура нежелательных реакций с критерием «Смерть» для олокизумаба, фавипиравира и тофацитиниба, абс.

Анализ спонтанных сообщений с исходом «Смерть», показал, что смерть пациентов ассоциирована с нарушениями различных систем организма. В числе наиболее часто встречающихся – реакции со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения. Обобщенные данные о распределении НР с критерием «Смерть» по системно-органным классам представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Распределение НР всех рассмотренных МНН с исходом «Смерть» по MedDRA-SOC

MedDRA-SOC	Количество НР, n=218	MedDRA-LLT
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения [10038738]	66	Дыхательная недостаточность [10038695]
		Острая респираторная недостаточность [10001053]
		Отек легких [10025112]
		Острый респираторный дистресс-синдром [10001052]
		Одышка [10006332]
		Остановка дыхания [10038669]
Инфекции и инвазии [10021881]	21	Бактериальная инфекция дыхательных путей [10060693]
		Пневмония [10035664]
		Инфекция [10021789]
		Септический шок [10040070]
		Пневмония, вызванная коронавирусной инфекцией COVID-19 [10084380]
		Сепсис [10040047]
		Коронавирусная инфекция COVID-19 [10084268]
		Бактериальная инфекция дыхательных путей [10060693]
		Клостридиальный колит [10058305]
Общие нарушения и реакции в месте введения [10018065]	53	Прогрессирование заболевания [10061818]
		Смерть [10011906]
		Внезапная сердечная смерть [10049418]

Продолжение таблицы 9

MedDRA-SOC	Количество НР, n=218	MedDRA-LLT
		Ухудшение общего физического состояния [10049438]
		Синдром полиорганной недостаточности [10077361]
		Неэффективность лекарственного препарата [10013709]
		Лекарственное взаимодействие [10013710]
		Неэффективность лечения [10066901]
		Внезапная смерть, причина неизвестна [10042437]
Нарушения со стороны сосудов [10047065]	17	Легочная эмболия [10037377]
		Тромбоз вен конечности [10061408]
		Тромбоз множественный [10043627]
		Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода [10030210]
		Подапоневротическая гематома [10069514]
		Нестабильность гемодинамики [10052076]
		Эмболический инсульт [10014498]
Нарушения со стороны сердца [10007541]	17	Острый инфаркт миокарда [10000891]
		Прекращение сердечной деятельности [10007515]
		Сердечно-сосудистая недостаточность [10065929]
		Фибрилляция предсердий [10003658]
Травмы, интоксикации и осложнения процедур [10022117]	14	Применение по неутвержденным показаниям, не предусмотренное инструкцией [10084345]
		Неправильный путь введения продукта [10081202]
Нарушения со стороны нервной системы [10029205]	11	Отек головного мозга [10048962]
		Ишемический инсульт [10061256]
		Ишемический инфаркт головного мозга [10060840]
Желудочно-кишечные нарушения [10017947]	7	Геморрагический асцит [10059766]
		Панкреатит [10033645]
		Диарея [10012735]
		Рвота [10047706]
		Тошнота [10028813]

Продолжение таблицы 9

MedDRA-SOC	Количество НР, n=218	MedDRA-LLT
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы [10005329]	2	Тромбоцитопения [10043554]
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей [10019805]	4	Гипертрансаминаземия [10068237]
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей [10038359]	3	Острое повреждение почек [10069339]
		Гиперкреатининемия [10062755]
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки [10040785]	1	Декубитальная язва [10011985]
Нарушения со стороны иммунной системы [10021428]	1	Токсический эпидермальный некролиз [10044223]
Хирургические и медицинские процедуры [10042613]	1	Эвакуация гематомы [10060733]
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (вкл. кисты и полипы) [10029104]	0	Не применимо
Нарушения метаболизма и питания [10027433]	0	Не применимо
Беременность, послеродовый период и перинатальные состояния [10036585]	0	Не применимо
Лабораторные и инструментальные данные [10022891]	0	Не применимо

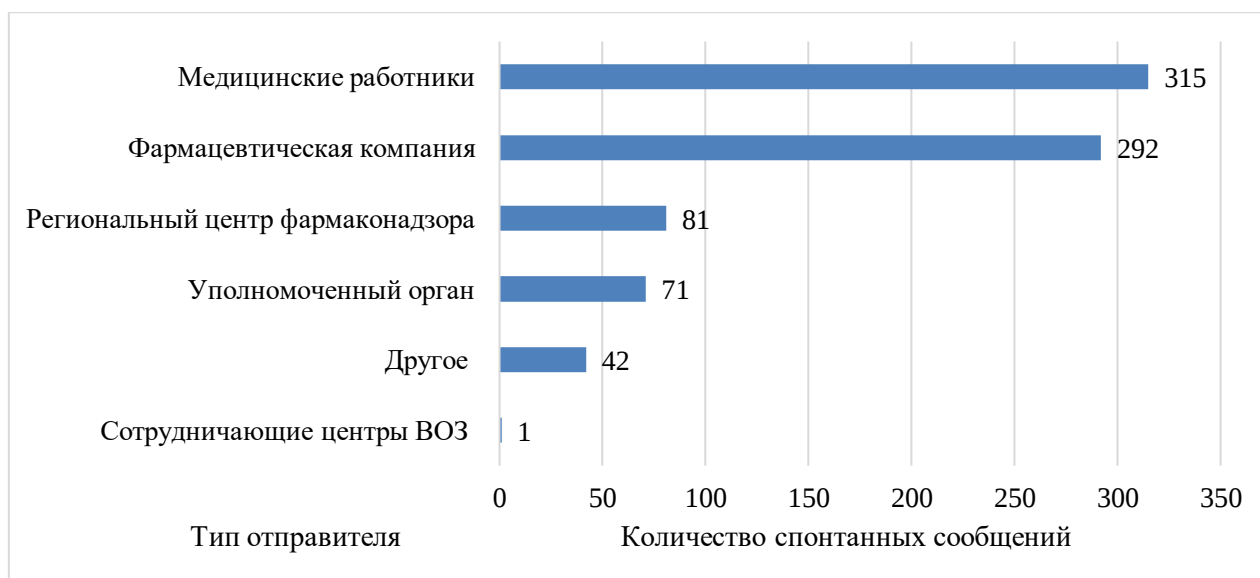
Продолжение таблицы 9

MedDRA-SOC	Количество НР, n=218	MedDRA-LLT
Нарушения со стороны органа зрения [10015919]	0	Не применимо
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез [10038604]	0	Не применимо
Социальные обстоятельства [10041244]	0	Не применимо
Примечание – НР – нежелательная реакция; MedDRA – Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs (Медицинский словарь по вопросам регулирования лекарственных средств); SOC – System organ class (Системно-органный класс); LLT – Lowest level term (Термина низшего уровня).		

Согласно представленным данным, в числе НР с критерием «Смерть» лидируют – сепсис, септический шок, далее полиорганная недостаточность и нарушения со стороны сосудов.

3.3.6 Структура спонтанных сообщений по типам отправителей

Анализ общего объема зафиксированных за рассматриваемый промежуток времени СС, содержащих информацию о НР на применение ЛС при лечении пациентов с НКИ, показал, что наиболее часто о НР сообщали непосредственно медицинские работники 315 (39%) случаев. Однако, стоит отметить, что 2021 году лидерство по числу СС было за держателями регистрационных удостоверений. Структура общего объема поступивших СС о НР по критерию «источник сообщения» представлена на рисунке 14.



Примечание – ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

Рисунок 14 – Структура и количество спонтанных сообщений о нежелательных реакциях при применении лекарственных средств для лечения НКИ по критерию «отправитель», n=802, абс.

3.4 Результаты выявления потенциальных сигналов безопасности статистическим методом

В ходе мониторинга безопасности лекарственных средств проведен скрининг данных СС с целью обнаружения потенциальных сигналов безопасности. Результаты выявления потенциальных сигналов безопасности статистическим методом среди пациентов с НКИ представлены в таблице 10.

Согласно представленным в таблице 10 данным, критериям статистических сигналов безопасности соответствовали 38 пар «интересуемая нежелательная реакция – подозреваемое лекарственное средство». Структура полученных сигналов диспропорциональности представлена на рисунке 15.

Таблица 10 – Потенциальные сигналы безопасности среди пациентов с НКИ по данным национальной российской базы фармаконадзора (n=1565)

МНН	Термин низкого уровня по MedDRA	Термин высокого уровня по MedDRA	Всего НР	a	b	c	d	ROR	ROR (-)	ROR (+)	PRR	PRR (-)	PRR (+)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Азитромицин	Крапивница	Уртикарные сыпи	57	9	70	48	1438	3,85	1,81	8,16	3,52	1,85	6,70
Азитромицин	Диарея	Диарея (за искл. инфекционной)	59	17	62	42	1444	9,42	5,08	17,49	7,61	4,76	12,17
Азитромицин	Зуд, кожный	Зуд	27	4	75	23	1463	3,39	1,14	10,05	3,27	1,28	8,30
Азитромицин	Клостридиальный колит	Клостридиальные инфекции	4	3	76	1	1485	58,61	6,02	570,19	56,43	30,75	103,52
Азитромицин	Удлинение интервала QT на ЭКГ	ЭКГ-исследования	34	8	71	26	1460	6,32	2,76	14,47	5,78	3,03	11,05
Гидроксихлорохин	Тромбоцитопения	Тромбоцитопении	8	4	119	4	1438	12,08	2,98	48,92	11,72	5,74	23,94
Гидроксихлорохин	Гипертермия	Изменения температуры тела	12	3	120	9	1433	3,98	1,06	14,89	3,90	1,44	10,56
Гидроксихлорохин	Диарея	Диарея (за искл. инфекционной)	59	15	108	44	1398	4,41	2,37	8,18	3,99	2,49	6,41
Гидроксихлорохин	Удлинение интервала QT на ЭКГ	ЭКГ-исследования	34	19	104	15	1427	17,38	8,58	35,19	14,85	10,44	21,10
Дексаметазон	Дыхательная недостаточность	Дыхательная недостаточность (искл. неонатальную)	34	8	14	26	1517	33,34	12,87	86,31	21,58	9,70	48,00

Продолжение таблицы 10

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Левилимаб	Прогрессирование заболевания	Общие признаки и симптомы	52	5	27	47	1486	5,85	2,15	15,87	5,09	2,04	12,70
Лопинавир+ Ритонавир	Диарея	Диарея (за искл. инфекционной)	59	7	27	52	1479	7,37	3,07	17,70	6,06	2,75	13,35
Лопинавир+ Ритонавир	Прогрессирование заболевания	Общие признаки и симптомы	52	4	30	48	1483	4,11	1,39	12,15	3,75	1,37	10,26
Олокизумаб	Синдром полиорганной недостаточности	Общие признаки и симптомы	14	9	140	5	1411	18,14	5,99	54,88	17,10	11,22	26,06
Олокизумаб	Бактериальная инфекция дыхательных путей	Бактериальные инфекции	16	5	144	11	1405	4,43	1,52	12,94	4,32	2,05	9,08
Олокизумаб	Дыхательная недостаточность	Дыхательная недостаточность (искл. неонатальную)	34	19	130	15	1401	13,65	6,77	27,50	12,03	8,56	16,92
Олокизумаб	Легочная эмболия	Эмболия и тромбоз сосудов легких	13	8	141	5	1411	16,01	5,16	49,60	15,20	9,62	24,03
Олокизумаб	Острый респираторный дистресс-синдром	Отеки легких	20	18	131	2	1414	97,14	22,29	423,27	85,53	68,67	106,52
Олокизумаб	Отек легких	Отеки легких	13	11	138	2	1414	56,35	12,36	256,83	52,26	39,45	69,24
Олокизумаб	Прогрессирование заболевания	Общие признаки и симптомы	52	13	136	39	1377	3,37	1,75	6,47	3,16	1,92	5,20
Олокизумаб	Септический шок	Сепсис, бактериемия, виремия и фунгемия	12	9	140	3	1413	30,27	8,10	113,13	28,51	19,83	40,98

Продолжение таблицы 10

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Олокизумаб	Сердечно-сосудистая недостаточность	Нарушения со стороны сердца	15	13	136	2	1414	67,58	15,09	302,60	61,77	47,85	79,73
Тофацитиниб	Легочная эмболия	Эмболия и тромбоз сосудов легких	13	4	34	9	1518	19,84	5,82	67,60	17,86	7,40	43,08
Тофацитиниб	Применение препарата по неутвержденным показаниям, не предусмотренное инструкцией	Применение вне утвержденной инструкции	24	12	26	12	1515	58,26	23,94	141,77	40,18	23,12	69,82
Тофацитиниб	Прогрессирование заболевания	Общие признаки и симптомы	52	13	25	39	1488	19,84	9,44	41,65	13,39	7,27	24,66
Тоцилизумаб	Синдром полиорганной недостаточности	Общие признаки и симптомы	14	4	41	10	1510	14,73	4,43	48,92	13,51	5,59	32,62
Тоцилизумаб	Дыхательная недостаточность	Дыхательная недостаточность (искл. неонатальную)	34	5	40	29	1491	6,42	2,36	17,46	5,82	2,45	13,83
Тоцилизумаб	Применение препарата по неутвержденным показаниям, не предусмотренное инструкцией	Применение вне утвержденной инструкции	24	4	41	20	1500	7,31	2,39	22,36	6,75	2,62	17,36

Продолжение таблицы 10

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Тоцилизумаб	Прогрессирование заболевания	Общие признаки и симптомы	52	4	41	48	1472	2,99	1,03	8,68	2,81	1,04	7,56
Умифеновир	Аллергический ангиоотек	Ангиоотеки	31	4	26	27	1508	8,59	2,80	26,31	7,58	2,81	20,41
Фавипиравир	Артериальная гипертензия	Сосудистые гипертензивные нарушения	56	52	893	4	616	8,96	3,22	24,92	8,52	7,84	9,27
Фавипиравир	Брадикардия	Нарушения ритма сердца и частоты сердечных сокращений	24	20	925	4	616	3,33	1,13	9,78	3,28	2,73	3,94
Фавипиравир	Гипертранс-аминаземия	Отклонения со стороны печеночных ферментов и нарушения функций печени	275	217	728	58	562	2,88	2,11	3,93	2,45	2,27	2,65
Фавипиравир	Гиперурикемия	Нарушения обмена пуринов	26	25	920	1	619	16,82	2,27	124,46	16,40	15,03	17,89
Фавипиравир	Головокружение	Неврологические проявления и симптомы	28	24	921	4	616	4,01	1,38	11,62	3,93	3,36	4,60
Фавипиравир	Лейкопения	Лейкопении	20	18	927	2	618	6,00	1,38	25,95	5,90	5,07	6,87
Фавипиравир	Лимфопения	Лейкопении	21	19	926	2	618	6,34	1,47	27,31	6,23	5,39	7,20

Продолжение таблицы 10

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Фавипиравир	Нейтропения	Нейтропении	20	18	927	2	618	6,00	1,38	25,95	5,90	5,07	6,87
Примечание – MedDRA – Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs (Медицинский словарь по вопросам регулирования лекарственных средств); а – число пар «интересуемая нежелательная реакция – подозреваемое лекарственное средство»; b – число пар « другие нежелательные реакции – подозреваемое лекарственное средство»; с – число пар «интересуемая нежелательная реакция – другие лекарственные средства»; d – число пар «другие нежелательные реакции –другие лекарственные средства; ROR – коэффициент отношения шансов репортирования (odds ratio of reporting); PRR – коэффициент пропорциональности репортирования (proportionality ratio of reporting); ROR (–) – нижняя граница 95% доверительного интервала (CI); ROR (+) – верхняя граница 95% CI; PRR (–) – нижняя граница 95% CI; PRR (+) – верхняя граница 95% CI.													

Термин высокого уровня MedDRA	ФАВ	ОЛО	ГХН	АЗИ	ТОЦ	ТОФ	РЕМ	Л+Р	ЛЕВ	ДЕК	УМФ	БАР	МОЛ	САР	ИГБ	Системно-органный класс MedDRA
Диарея																Желудочно-кишечные нарушения
Клостридиальные инфекции																Инфекции и инвазии
Бактериальные инфекции																
Сепсис, бактериемия, вирусемия и фунгемия																
ЭКГ-исследования																Лабораторные и инструментальные данные
Нарушения обмена пуринов																Нарушения метаболизма и питания
Дыхательная недостаточность																Нарушения со стороны дыхательной системы
Отеки легких																
Уртикарные сыпи																Нарушения со стороны иммунной системы
Ангиоотеки																
Зуд																Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки
Тромбоцитопении																Нарушения со стороны крови
Лимфопения																
Нейтропения																
Неврологические проявления																Нарушения со стороны нервной системы
Отклонения со стороны печеночных ферментов																Нарушения со стороны печени
Нарушения со стороны сердца																Нарушения со стороны сердца
Нарушения ритма сердца и частоты сердечных сокращений																
Эмболия и тромбоз сосудов легких																Нарушения со стороны сосудов
Сосудистые гипертензивные нарушения																
Изменения температуры тела																Общие нарушения и реакции в месте введения
Общие признаки и симптомы																
Применение вне утвержденной инструкции																Травмы, интоксикации и осложнения процедур

Примечание – MedDRA – Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs (Медицинский словарь по вопросам регулирования лекарственных средств);

ФАВ – фавипиравир; ОЛО – олокизумаб; ГХН – гидроксихлорохин; АЗИ – азитромицин; ТОЦ – тоцилизумаб; ТОФ – тофацитиниб;

РЕМ – ремдесивир; Л+Р – лопинавир+ритонавир; ЛЕВ – левелимаб; ДЕК – дексаметазон; УМФ – умифеновир; БАР – барицитиниб;

МОЛ – молнупиравир; САР – сарилумаб; ИГБ – иммуноглобулин человека против COVID-19

Рисунок 15 – Структура сигналов диспропорциональности

На рисунке 15 визуализируются серые, зеленые и красные ячейки. Серые ячейки – отсутствие сигнала, зеленые ячейки – сигнал, красные ячейки – сигнала, но НР отнесена к типу «F» (неэффективность лечения). Итак, 15 сигналов о диспропорциональности из 38 можно назвать ложноположительными, так как они представлены нежелательными реакциями типа «F» (неэффективность): дыхательная недостаточность, прогрессирование заболевания, синдром полиорганной недостаточности, легочная эмболия, острый респираторный дистресс-синдром. Еще 2 сигнала о «применении препарата по неутвержденным показаниям» так же были исключены, так как представляли собой обстоятельства применения ЛС.

В итоговый анализ вошли следующие сигналы: для азитромицина – крапивница, диарея, кожный зуд, клостридиальный колит, удлинение интервала QT на электрокардиограмме; для гидроксихлорохина – тромбоцитопения, диарея, гипертермия и удлинение интервала QT на электрокардиограмме; для лопинавира+ритонавира – диарея, для олокизумаба – бактериальная инфекция дыхательных путей, септический шок; для умифеновира – аллергический ангиоотек; для фавипиравира – артериальная гипертензия, брадикардия, гипертрансаминаземия, гиперурикемия, головокружение, лейкопения, лимфопения, нейтропения.

Сигналы, характер которых не соответствовал информации о НР, уже представленной в ОХЛП зарегистрированных на территории Российской Федерации: для гидроксихлорохина – гипертермия (наблюдалась в 12 раз чаще, чем при применении остальных рассматриваемых ЛС, ROR=12,08; 95% ДИ: 1,06-14,89); для фавипиравира – артериальная гипертензия (ROR=8,96; 95% ДИ: 3,22-24,92), брадикардия (ROR=3,33; 95% ДИ: 1,13-9,78), головокружение (ROR=4,01; 95% ДИ: 1,38-11,62), лимфопения (ROR=6,34; 95% ДИ: 1,47-27,31).

В популяции пациентов с НКИ клинического этапа исследования (n=329) и получающих фавипиравир (n=91) зафиксирован один случай развития артериальной гипертензии после применения фавипиравира (p=1,000; ОШ: 1,31, 95% ДИ: 0,12-14,48); 5 случаев развития синусовой брадикардии после применения фавипиравира (p=0,370; ОШ: 0,60, 95% ДИ: 0,22-1,64); 26 случаев развития лимфопении после применения фавипиравира (p<0,0001; ОШ: 0,06, 95% ДИ: 0,03-

0,10); 1 случай развития головокружения после применения фавипиравира ($p=1,00$; ОШ: 1,34 95% ДИ: 0,12-14,85).

3.5 Триггерный подход в выявлении нежелательных реакций лекарственных средств среди госпитализированных пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой новой коронавирусной инфекции

3.5.1 Общая характеристика исследуемой популяции госпитализированных пациентов

Исходно, анализируемая популяция пациентов клинического этапа исследования ($n=345$) включала 158 (46%) мужчин и 187 (54%) женщин. Медиана возраста которых составила 73 [61;82] года максимальный возраст – 98 лет и минимальный – 21 год. Итоговая летальность составила 55% (191 из 345), летальность среди женщин составила 55%, среди мужчин 45% (таблица 11).

Таблица 11 – Общая характеристика пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой подтвержденной новой коронавирусной инфекции, $n=345$

Показатели	Исход госпитализации		p
	выписка	смерть	
	n=154	n=191	
Характеристика пациентов:			
Мужчины, n (%)	72 (46,8%)	86 (45%)	0,83*
Женщины, n (%)	82 (53,2%)	105 (55%)	
Возраст, Md [Q ₁ ; Q ₃]	64 [52;76]	80 [69;84]	<0,001 [#]
Возраст более 65 лет, n (%)	71 (46,1%)	157 (82,70%)	<0,001*
Возраст младше 65 лет, n (%)	83 (53,9%)	34 (17,8%)	<0,001*
Количество койко-дней, Md [Q ₁ ; Q ₃]	16 [12;22]	9 [6;14]	<0,001 [#]
Пребывание в ОРИТ, n (%)	57 (37%)	148 (77,5%)	<0,001*
Примечание – Md – медиана; Q ₁ ; Q ₃ – квартили (25 % и 75 %); p – сравнение групп с разным исходом госпитализации; * – критерия χ^2 Пирсона; # – U-критерия Манна–Уитни.			

Как следует из данных, представленных в таблице 11, пациенты старше 65 лет преобладали в популяции с неблагоприятным исходом 158 (82,7 %) (ОШ: 5,648; 95% ДИ: 3,41-9,33; $p<0,001$). Группе пациентов с неблагоприятным исходом соответствовали большие медианные значения возраста, 80 [69;84] против 64 [52;76]. Пребывание пациента в ОРИТ так же было ассоциировано с неблагоприятным исходом госпитализации (ОШ: 8,14; 95% ДИ: 4,74-14,07; $p<0,001$). Взаимосвязь между полом и исходом госпитализации не подтвердилась ($p=0,83$).

Группы пациентов с разным исходом в значительной степени различались между собой по общей клинической характеристике. Само наличие сопутствующих заболеваний не было связано с наступлением летального исхода, так среди умерших 98% пациентов имели хронические заболевания в анамнезе, среди выживших – 88%. Только 23 пациента из 345 не имели клинически значимых заболеваний в анамнезе. В таблице 12 выделены наиболее часто встречающиеся в исследуемой популяции хронические заболевания и нозологические формы, классифицированные по органоспецифическим рубрикам Международной классификации болезней.

Таблица 12 – Характеристика популяции по сопутствующим заболеваниям, $n=345$

Показатели	Исход госпитализации			р
	выписка	смерть	вся популяция	
	n=154, абс. (%)	n=191, абс. (%)	n=345, абс. (%)	
1	2	3	4	5
Есть хронические заболевания в анамнезе	136 (88,31)	187 (97,91)	323 (93,62)	$>0,05$
I Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	7 (4,55)	14(7,33)	21 (6,09)	$>0,05$
Туберкулез в анамнезе	0,00	2(1,05)	2 (0,58)	$>0,05$
ВИЧ-инфекция	2 (1,3)	1 (0,52)	3 (0,87)	$>0,05$

Продолжение таблицы 12

1	2	3	4	5
Вирусный гепатит	3 (1,95)	6 (3,14)	9 (2,61)	>0,05
II Новообразования	13 (8,44)	34 (17,8)	47 (13,62)	=0,012
III Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм в том числе анемия	20 (12,99)	21 (10,99)	41 (11,88)	>0,05
IV Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	46 (29,87)	84 (43,98)	130 (37,68)	=0,008
Сахарный диабет 1 типа	1 (0,65)	4 (2,09)	5 (1,45)	>0,05
Сахарный диабет 2 типа	26 (16,88)	61 (31,94)	87 (25,22)	=0,002
Ожирение 1 стадии	2 (1,3)	5 (2,62)	7 (2,03)	>0,05
Ожирение 2 стадии	10 (6,49)	17 (8,9)	27 (7,83)	>0,05
Ожирение 3 стадии	8 (5,19)	12 (6,28)	20 (5,8)	>0,05
Заболевание щитовидной железы	11 (7,14)	4 (2,09)	15 (4,35)	=0,032
V Психические расстройства и расстройства поведения	7 (4,55)	15 (7,85)	22 (6,38)	>0,05
VI Болезни нервной системы	28 (18,18)	91 (47,64)	119 (34,49)	<0,0001
IX Болезни системы кровообращения	115 (74,68)	186 (97,38)	301 (87,25)	>0,05
Артериальная гипертензия 1 стадии	2 (1,3)	0,00	2 (0,58)	>0,05
Артериальная гипертензия 2 стадии	49 (31,82)	28 (14,66)	77 (22,32)	<0,0001
Артериальная гипертензия 3 стадии	58 (31,82)	150 (14,66)	208 (22,32)	<0,0001
Хроническая сердечная недостаточность I ФК по NYHA	3 (1,95)	0,00	3 (0,87)	=0,053
Хроническая сердечная недостаточность II ФК по NYHA	43 (27,92)	16 (8,38)	59 (17,1)	<0,0001
Хроническая сердечная недостаточность III ФК по NYHA	7 (4,55)	24 (12,57)	31 (8,99)	=0,010
Хроническая сердечная недостаточность IV ФК по NYHA	2 (1,3)	2 (1,05)	4 (1,16)	>0,05
Нет данных о ФК по NYHA	45 (29,22)	13 (6,81)	58 (16,81)	>0,05
Нет хронической сердечной недостаточности в анамнезе	95 (61,69)	139 (72,77)	234 (67,83)	=0,028

Продолжение таблицы 12

1	2	3	4	5
Ишемическая болезнь сердца	75 (48,7)	176 (92,15)	251 (72,75)	<0,0001
Инфаркт миокарда в анамнезе	14 (9,09)	61 (31,94)	75 (21,74)	<0,0001
Нарушение ритма сердца	20 (12,99)	19 (9,95)	39 (11,3)	>0,05
Инсульт в анамнезе	7 (4,55)	34 (17,8)	41 (11,88)	<0,0001
Тромбоз, тромбоэмболия в том числе ТЭЛА	4 (2,6)	12 (6,28)	16 (4,64)	>0,05
X Болезни органов дыхания	19 (12,34)	58 (30,37)	77 (22,32)	<0,0001
ХОБЛ	8 (5,19)	36 (18,85)	44 (12,75)	<0,0001
БА	11 (7,14)	8 (4,19)	19 (5,51)	>0,05
XI Болезни органов пищеварения	52 (33,77)	83 (43,46)	135 (39,13)	>0,05
XIII Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани в том числе травмы	18 (11,69)	15 (7,85)	33 (9,57)	>0,05
XIV Болезни мочеполовой системы	28 (18,18)	97 (50,79)	125 (36,23)	<0,0001
XVII Врожденные аномалии [пороки развития], деформации и хромосомные нарушения	3 (1,95)	1 (0,52)	4 (1,16)	>0,05
Аутоиммунные заболевания	4 (2,6)	6 (3,14)	10 (2,9)	>0,05
Состояние после операции	19 (12,34)	22 (11,52)	41 (11,88)	>0,05
Примечание – ФК – функциональный класс; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца (New York Heart Association); ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; р – сравнение групп с разным исходом госпитализации, критерия χ^2 Пирсона.				

Как показано в таблице 12, среди пациентов с неблагоприятным исходом зафиксирована достоверно более высокая распространенность: онкологической патологии (17,8% против 8,44%, $p=0,012$), эндокринных нарушений, с выраженной ассоциацией для сахарного диабета 2 типа (31,94% против 16,88%; $p=0,002$). Пациенты с летальным исходом достоверно чаще имели неврологические расстройства преимущественно дисциркуляторную энцефалопатию (47,64% против 18,18%, $p<0,001$), болезни системы кровообращения (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца) а также болезни органов дыхания,

включая хроническую обструктивную болезнь легких (18,85% против 5,19%; $p < 0,001$), тогда как ожирение, психические расстройства и БА в анамнезе не показали значимых различий ($p > 0,05$).

Характеристика степени поражения легких среди пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой, подтвержденной новой коронавирусной инфекцией при поступлении в стационар представлена в таблице 13.

Таблица 13 – Характеристика степени поражения легких у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, $n=345$

Показатели	Исход госпитализации			p
	выписка	смерть	вся популяция	
	n=154, абс. (%)	n=191, абс. (%)	n=345, абс. (%)	
КТ органов грудной клетки выполнялось	143 (92,86)	147 (76,96)	290 (84,05)	$>0,05$
КТ-0 при поступлении в стационар	3 (1,95)	8 (4,19)	11 (3,19)	$>0,05$
КТ-1 при поступлении в стационар	15 (9,74)	27 (14,14)	42 (12,17)	$>0,05$
КТ-2 при поступлении в стационар	65 (42,21)	49 (25,65)	114 (33,04)	$>0,05$
КТ-3 при поступлении в стационар	41 (26,62)	40 (20,94)	81 (23,48)	$>0,05$
КТ-4 при поступлении в стационар	19 (12,34)	23 (12,04)	42 (12,17)	$>0,05$
Примечание – КТ– компьютерная томография; p – сравнение групп с разным исходом госпитализации, критерия χ^2 Пирсона.				

В таблице 13 обращают на себя внимание различия в степени поражения легких при компьютерной томографии (КТ), выполненной при поступлении больных в стационар: из 290 пациентов которым выполнялось КТ, у 11 (3,19%) характерные проявления отсутствовали, у 42 (12,17%) пациентов наблюдался минимальный объем поражения $<25\%$ объема легких, у 114 (33,04%) поражение заняло 25-50% объема легких, у 81 (23,48%) пациента 50-75% объема легких, доля лиц с тотальным или субтотальным поражением $>75\%$ легочной ткани (КТ-4) составила 42 (12,17%). Взаимосвязь между степенью поражения легких и исходом госпитализации не подтвердилась ($p > 0,05$).

В данной работе не проводилась оценка содержания и эффективности интенсивной терапии, включая отдельные методы. Однако, можно отметить, что у пациентов, умерших, было меньшее медианное количество койко-дней (9 [6;14] против 16 [12;22] койко-дней у выздоровевших пациентов), и большинство пациентов с неблагоприятным исходом умерли в первые 10 дней госпитализации.

В рамках респираторной терапии проводился пошаговый подход, включающий низкопоточную O₂-терапию через лицевую маску (до 15 л/мин) или назальные канюли, высокопоточную оксигенотерапию (поток 30-60 л/мин), неинвазивную вентиляцию легких (CPAP, PSV, BiPAP) и механическую инвазивную вентиляцию.

В таблице 14 приведены сроки начала респираторной терапии от начала заболевания (появления первых симптомов заболевания).

Согласно представленным в таблице 14 данным, сроки поступления в стационар и начала низкопоточной оксигенотерапии от начала заболевания статистически отличались в группах выживших и умерших пациентов.

Таблица 14 – Сроки начала респираторной терапии

Параметры Md [Q1; Q3]	Исход госпитализации		p
	выписка	смерть	
	n=154	n=191	
Сроки поступления в стационар от начала заболевания, дни	7 [4;10]	4 [2;7]	<0,0001
Сроки поступления в ОРИТ от начала заболевания, дни	9 [4;13]	7,5 [4,5;13]	>0,05
Сроки начала низкопоточной оксигенотерапии от начала заболевания, дни	8 [5;12]	6 [3;9]	<0,0001
Сроки начала высокопоточной оксигенотерапии от начала заболевания, дни	11 [9;14]	10 [5;14]	>0,05
Сроки начала неинвазивной ИВЛ от начала заболевания, дни	11,5 [9,5;13]	11 [7;16]	>0,05

Продолжение таблицы 14

Параметры Md [Q1;Q3]	Исход госпитализации		p
	выписка	смерть	
	n=154	n=191	
Сроки начала ИВЛ от начала заболевания, дни	10 [4,5;15,5]	10 [7;16]	>0,05
Примечание – ИВЛ – искусственной вентиляции лёгких; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; Md – медиана; Q1; Q3 – квартили (25 % и 75 %); p – сравнение групп с разным исходом госпитализации, U-критерия Манна–Уитни.			

Отдельным этапом анализа данных при подготовке данного исследования стали лабораторные показатели больных, госпитализированных в связи подтвержденной новой коронавирусной инфекции. Некоторые полученные данные по уровню С-реактивного белка, D-димера, ферритина и фибриногена представлены в таблице 15.

Из анализа данных в таблице 15 следует, что среди выживших пациентов доля тех, у кого уровень D-димера ≤ 1 нг/мл, значительно выше, чем у умерших – 33 (21,4%) против 16 (8,4%), соответственно [52].

Таблица 15 – Лабораторные данные пациентов при поступлении

Показатели	Исход госпитализации			p
	выписка	смерть	вся популяция	
	n=154, абс. (%)	n=191, абс. (%)	n=345, абс. (%)	
С-реактивный белок (мг/л)				
>10	120 (77,9)	139 (72,8)	259 (75,1)	>0,05
≤10	15 (9,7)	8 (4,2)	23 (6,7)	
Нет данных	19 (12,3)	44 (23)	63 (18,3)	
D-димер (нг/мл)				
>1	33 (21,4)	34 (17,8)	67 (19,4)	>0,05
≤1	33 (21,4)	16 (8,4)	49 (14,2)	=0,001
Нет данных	58 (37,7)	90 (47,1)	148 (42,9)	>0,05

Продолжение таблицы 15

Показатели	Исход госпитализации			p
	выписка	смерть	вся популяция	
	n=154, абс. (%)	n=191, абс. (%)	n=345, абс. (%)	
Ферритин (мкг/мл)				
>700	53 (34,4)	67 (35,1)	120 (34,8)	>0,05
≤700	42 (27,3)	38 (19,9)	80 (23,2)	
Нет данных	59 (38,3)	86 (45,0)	145 (42,0)	
Фибриноген (г/л)				
>4	6 (3,9)	2 (1,0)	8 (2,3)	>0,05
≤4	10 (6,5)	12 (6,3)	22 (6,4)	
Нет данных	138 (89,9)	177 (92,7)	315 (91,3)	
Примечание – p – сравнение групп с разным исходом госпитализации, критерия χ^2 Пирсона.				

В ходе исследования было показано, что пол, степень поражения легочной ткани по данным КТ, время начала респираторной поддержки не оказывали влияния на исход заболевания. Однако возраст ≥ 65 лет, госпитализация в ОРИТ и наличие ≥ 3 хронических заболеваний в анамнезе (включая онкологические, эндокринные, неврологические, сердечно-сосудистые и респираторные патологии) являлись предикторами неблагоприятного исхода у пациентов со среднетяжелым тяжелым течением НКИ. На основании этих факторов пациенты были стратифицированы на группы высокого (n=275) и низкого риска (n=54).

Доля пациентов, получавших ЛС до госпитализации в том числе с целью лечения коронавирусной инфекции составляла 54,8% от общего количества пациентов. Такие лекарственные средства были систематизированы в соответствии с принципами Анатомо-Терапевтической-Химической (АТХ) классификации с использованием первого уровня детализации, что соответствует международным стандартам проведения фармакоэпидемиологических исследований. Распределение лекарственных средств предшествующей терапии по группам АТХ представлено в таблице 16.

Таблица 16 – Распределение классов сопутствующей лекарственной терапии по АТХ

Показатели	Исход госпитализации			Р	ОШ	95% ДИ
	выписка	смерть	вся популяция			
	п=154, абс, (%)	п=191, абс, (%)	п=345, абс, (%)			
Да, до настоящей госпитализации пациент использовал ЛС, в том числе с целью лечения новой коронавирусной инфекции	111 (72,1)	75 (39,3)	189 (54,8)	<0,001	0,25	0,17-0,38
Нет, до настоящей госпитализации пациент не использовал ЛС, в том числе с целью лечения новой коронавирусной инфекции	12 (7,8)	23 (12,0)	35 (10,1)	<0,001	2,83	1,37-5,85
Неизвестно, использовал ли пациент ЛС, в том числе с целью лечения новой коронавирусной инфекции	31 (20,1)	94 (49,2)	119 (34,5)	<0,001	3,84	2,46-6,05
А	30 (19,5)	26 (13,6)	56 (16,2)	>0,05	0,62	0,36-1,07
В	38 (24,7)	30 (15,7)	68 (19,7)	0,042	0,57	0,35-0,93
С	58 (37,7)	46 (24,1)	104 (30,1)	0,007	0,53	0,33-0,85
Д	2 (1,3)	1 (0,5)	3 (0,9)	>0,05	0,38	0,04-4,20
Г	3 (1,9)	1 (0,5)	4 (1,2)	>0,05	0,26	0,03-2,30
Н	14 (9,1)	7 (3,7)	21 (6,1)	0,042	0,38	0,17-0,87
Ж	73 (47,4)	25 (13,1)	98 (28,4)	<0,001	0,17	0,10-0,28
Азитромицин	16 (10,4)	12 (6,3)	28 (8,1)	>0,05	0,58	0,27-1,25
Амоксициллин + [Клавулановая кислота]	16 (10,4)	2 (1,0)	18 (5,2)	<0,001	0,09	0,02-0,40
Кларитромицин	4 (2,6)	3 (1,6)	7 (2,0)	>0,05	0,61	0,14-2,70
Левифлоксацин	10 (6,5)	2 (1,0)	12 (3,5)	0,007	0,14	0,03-0,66

Продолжение таблицы 16

Показатели	Исход госпитализации			Р	ОШ	95% ДИ
	выписка	смерть	вся популяция			
	n=154, абс, (%)	n=191, абс, (%)	n=345, абс, (%)			
Умифеновир	15 (9,7)	1 (0,5)	16 (4,6)	<0,001	0.05	0,01-0,38
L	17 (11)	4 (2,1)	21 (6,1)	<0,001	0.17	0,06-0,52
M	11 (7,1)	6 (3,1)	17 (4,9)	>0,05	0.42	0,15-1,18
N	37 (24)	21 (11)	58 (16,8)	<0,001	0.39	0,23-0,66
P	0	0	0	НП		
Q	0	0	0	НП		
R	0	0	0	НП		
S	0	0	0	НП		
V	0	0	0	НП		
Примечания – ЛС – лекарственное средство; АТХ – Анатомо-терапевтически-химическая система классификации; р – сравнение групп с разным исходом госпитализации, критерия χ^2 Пирсона; НП – не применимо.						

Представленные данные свидетельствуют о том, что в структуре предшествующей лекарственной терапии зарегистрированы ЛС классов АТХ: А, В, С, D, G, H, J, L, M и N. При этом классы P, Q, R, S и V не были выявлены. Среди выписанных пациентов достоверно чаще отмечалось использование лекарственных средств до госпитализации (72,1% против 39,3% в группе с летальным исходом, $p<0,001$). Отдельно следует отметить, что в 49,2% случаев в группе с летальным исходом информация о предшествующей терапии отсутствовала (против 20,1% среди выписанных, $p<0,001$), что может быть обусловлено невозможностью сбора анамнеза в связи с тяжестью состояния при поступлении, позднее обращение за помощью.

Наибольшие различия между группами наблюдались для следующих классов лекарственных средств: Противомикробные лекарственные препараты (класс J) – 47,4% среди выписанных против 13,1% ($p<0,001$), в том числе: амоксициллин +

[клавулановая кислота] (10,4% против 1,0%, $p<0,001$), левофлоксацин (6,5% против 1,0%, $p=0,007$), умифеновир (9,7% против 0,5%, $p<0,001$). Лекарственные препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы (класс С) – 37,7% против 24,1% ($p=0,007$), включая: ЛС, влияющие на РААС (25,3% против 15,7%, $p=0,029$). Антикоагулянты и антиагреганты (класс В) – 24,7% против 15,7% ($p=0,042$), гормональные ЛС (класс Н) – 9,1% vs 3,7% ($p=0,042$), противоопухолевые и иммуномодулирующие ЛС (класс L) – 11,0% vs 2,1% ($p<0,001$), нейротропные ЛС (класс N) – 24,0% vs 11,0% ($p<0,001$).

Аккумулятивные данные по смертельным исходам среди пациентов низкого и высокого риска неблагоприятного исхода представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Смертность в группах риска

МНН	Общая смертность (%)			Смертность в группе низкого риска (%)			Смертность в группе высокого риска*		
	без лечения	с лечением	р	без лечения	с лечением	р	без лечения	с лечением	р
Гидроксихлорохин	56,4	50	0,300	45,1	43	0,796	86,2	88,9	1,000
Левелимаб	54,8	50	0,541	45,6	36,1	0,365	87,1	85,7	1,000
Лопинавир+Ритонавир	51,9	63,5	0,122	41,2	57,1	0,054	87,1	85,7	1,000
Тофацитиниб	56,1	32,1	0,017	46,3	22,7	0,042	88,6	66,7	0,176
Фавипиравир	50,4	63,7	0,035	43,1	48,3	0,548	83,7	90,9	0,499
Примечание – комбинация ≥ 3 хронических заболеваний: новообразования, болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушениями обмена веществ, болезни нервной системы, болезни системы кровообращения, болезни органов дыхания; возрасте ≥ 65 лет, госпитализация в ОРИТ; р – сравнение групп с разным исходом госпитализации, точный критерий Фишера.									

Статистический анализ, представленный в таблице 17, выявил значимые различия в эффективности исследуемых фармакологических агентов. Терапия тофацитинибом ассоциировалась со статистически значимым снижением

показателя смертности в общей популяции пациентов с 56,1% до 32,1% ($p=0,017$), а в когорте низкого риска – с 46,3% до 22,7% ($p=0,042$). Напротив, применение фавипиравира коррелировало с достоверным увеличением смертности в общей группе с 50,4% до 63,7% ($p=0,035$).

Полученные результаты свидетельствуют о гетерогенном влиянии различных фармакологических агентов на выживаемость госпитализированных пациентов, что подчеркивает важность индивидуального подхода к выбору терапии с учетом профиля эффективности и безопасности лекарственных средств.

3.5.2 Отбор триггеров нежелательных реакций лекарственных средств

Одним из преимуществ триггерного подхода является его адаптивность. применение адаптированного триггерного подхода базировалось на результатах предыдущего этапа исследования, изучении и обобщении литературных источников [4, 13]. Для выявления потенциальных нежелательных реакций лекарственных средств патогенетической и этиотропной терапии НКИ использовались уже известные триггеры на основе глобального триггерного подхода (2009 г.), а также были предложены новые триггеры. Алгоритм отбора триггеров нежелательных реакций лекарственных средств представлен на рисунке 16.

Для исследования безопасности ЛС из исходной выборки историй болезни ($n=345$) были исключены случаи госпитализации длительностью ≤ 48 часов ($n=14$) и истории болезни, в которых не содержалось информации о проведенном лечении ($n=2$). Метод триггеров был использован для обнаружения и анализа НР для всех включенных пациентов в рамках ретроспективного дизайна ($n=329$).

Как показано на рисунке 16 в аналитическом этапе исследования безопасности участвовали 7 триггеров нежелательных реакций, из них 2 («креатинин ≥ 177 мкмоль/л» и «назначение противорвотных ЛС домперидон/метоклопрамид») были предложены в рамках глобального триггерного подхода в 2009 году (англ. – «Global trigger tool»).



Рисунок 16 – Отбор триггеров в рамках глобального триггерного подхода

3.5.3 Установление диагностической ценности триггеров нежелательных реакций

С целью вторичной проверки диагностической ценности отобранных триггеров нежелательных реакций для каждого триггера были установлены следующие параметры: чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность, отрицательная прогностическая ценность (таблица 18).

Таблица 18 – Определение чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности триггеров нежелательных реакций среди пациентов (n=329) с новой коронавирусной инфекцией

Триггер	a	b	c	d	Чувствительность, %	95% ДИ	Специфичность, %	95% ДИ	ППЦ, %	ОПЦ, %
Прокальцитонин >2,0 нг/мл	66	24	10	229	86,84	77,45- 92,69	90,51	86,27-93,54	73,33	95,81
Гиперкреатинемия ≥177 мкмоль/л	91	33	23	182	79,82	71,54-86,16	84,65	79,23-88,86	73,38	88,78
Гиперамилаземия ≥330 Ед/л	16	13	9	291	64,00	44,52-79,75	95,72	92,82-97,48	55,17	97,00
Назначение адеметионина	14	5	13	297	51,85	33,99-69,26	98,34	96,18-99,29	73,68	95,80
Назначение галоперидола	26	6	21	276	55,32	41,25-68,59	97,87	95,44-99,02	81,25	92,92
Назначение домперидона, метоклопрамида	21	8	14	286	60,00	43,57-74,45	97,28	94,71-98,61	72,41	95,33
Удлинение интервала QT на электрокардиограмме ≥500 мс	18	2	4	305	81,82	61,48-92,69	99,35	97,66-99,82	90,00	98,70
Примечание – а – истинно положительные триггеры; b – ложно положительные триггеры; c – ложно отрицательные триггеры; d – истинно отрицательные триггеры; 95% ДИ – доверительный интервал; ППЦ – положительная прогностическая ценность; ОПЦ – отрицательная прогностическая ценность.										

Согласно таблице 18, для триггера повышения уровня прокальцитонина зарегистрировано 66 истинно положительных и 24 ложноположительных результата, что обеспечивает чувствительность 87% и специфичность 91%, с положительной прогностической ценностью триггера 73%. Гиперкреатинемия ассоциировалась с 91 истинно положительными и 33 ложноположительным результатом, что обеспечивает чувствительность 80% и специфичность 85%, с положительной прогностической ценностью триггера 73%. Гиперамилаземия показала 16 истинно положительных и 13 ложноположительных результатов, что обеспечивает чувствительность 64% и специфичность 96%, с положительной прогностической ценностью триггера 55%.

Для триггера «назначение адеметионина» зарегистрировано 14 истинно положительных и 5 ложноположительных результата, что обеспечивает чувствительность 52% и специфичность 98%, с положительной прогностической ценностью триггера 74%. Триггер «назначение галоперидола» показал 26 истинно положительных и 6 ложноположительных результатов, что обеспечивает чувствительность 55% и специфичность 98% и положительную прогностическую ценность триггера 81%. Назначение противорвотных ЛС (домперидон и/или метоклопрамид) было связано с 21 истинно положительными и 8 ложноположительными результатами, что обеспечивает чувствительность 60% и специфичность 97% с положительной прогностической ценностью триггера 72%. Интервал QT ≥ 500 мс ассоциировался с 18 истинно положительными и 2 ложноположительными результатами, что дает чувствительность 82% и специфичность 99%, с положительной прогностической ценностью триггера 90%.

Таким образом общая положительная прогностическая ценность метода глобальных триггеров в обнаружении нежелательных реакций лекарственных средств составила 73%.

3.5.4 Выявление нежелательных реакций лекарственных средств с помощью триггеров

Далее истинно положительные триггеры рассматривались в качестве потенциальных нежелательных реакций интересуемых ЛС. Пациенты клинического этапа исследования получали различные ЛС этиотропной и патогенетической терапии в том числе в комбинациях: гидроксихлорохин был назначен 118 пациентам, фавипиравир – 91, лопинавир+ритонавир 63 назначения, левилимаб – 50, тофацитиниб был назначен 28 пациентам. Тоцилизумаб, барицитиниб и олокизумаб получали всего 11 пациентов с НКИ. Таким образом, тоцилизумаб, барицитиниб и олокизумаб исключены из дальнейшего анализа в связи с малым количеством пациентов.

Используя алгоритм оценки связи между ЛС этиотропной и патогенетической терапии в листе назначений конкретного пациента (гидроксихлорохин, фавипиравир, лопинавир+ритонавир, левилимаб, тофацитиниб) и положительными триггерами НР были выявлены определенные статистически значимые ассоциации (таблица 19).

Таблица 19 – Результаты выявления НР в группе высокого риска неблагоприятного исхода госпитализации (≥ 3 сопутствующих заболеваний, возраст ≥ 65 лет, пребывание в ОРИТ) (n=275)

МНН	Количество НР	НР	p	О Ш	95% ДИ
Гидроксихлорохин	20	Прокальцитонин $>2,0$ нг/мл	0,46	0,77	0,40-1,44
	22	Гиперкреатинемия ≥ 177 мкмоль/л	0,02	0,49	0,26-0,88
	5	Гиперамилаземия ≥ 330 Ед/л	0,80	0,83	0,22-2,67
	4	Назначение адеметионина	1,00	0,91	0,20-3,52
	8	Назначение галоперидола	1,00	0,91	0,32-2,36
	4	Назначение домперидона, метоклопрамида	0,31	0,50	0,12-1,67
	4	Удлинение интервала QT на электрокардиограмме ≥ 500 мс	0,43	0,59	0,14-2,04

Продолжение таблицы 19

МНН	Количество НР	НР	р	О Ш	95% ДИ
Фавипиравир	15	Прокальцитонин >2,0 нг/мл	0,17	0,63	0,30-1,23
	22	Гиперкреатинемия ≥ 177 мкмоль/л	0,21	0,67	0,36-1,23
	9	Гиперамилаземия ≥ 330 Ед/л	0,03	3,21	1,02-10,51
	2	Назначение адеметионина	0,52	0,45	0,05-2,18
	4	Назначение галоперидола	0,17	0,44	0,11-1,36
	6	Назначение домперидона, метоклопрамида	0,79	1,17	0,35-3,51
	4	Удлинение интервала QT на электрокардиограмме ≥ 500 мс	0,78	0,76	0,17-2,61
Лопинавир+ Ритонавир	17	Прокальцитонин >2,0 нг/мл	0,30	1,46	0,71-2,90
	7	Гиперкреатинемия ≥ 177 мкмоль/л	<0,0 001	0,23	0,08-0,53
	3	Гиперамилаземия ≥ 330 Ед/л	1,00	0,86	0,15-3,27
	1	Назначение адеметионина	0,47	0,33	0,01-2,36
	6	Назначение галоперидола	0,61	1,28	0,39-3,57
	4	Назначение домперидона, метоклопрамида	1,00	1,07	0,25-3,61
	4	Удлинение интервала QT на электрокардиограмме ≥ 500 мс	0,75	1,27	0,29-4,39
Левилимаб	12	Прокальцитонин >2,0 нг/мл	0,31	1,53	0,66-3,39
	14	Гиперкреатинемия ≥ 177 мкмоль/л	0,71	1,20	0,54-2,56
	1	Гиперамилаземия ≥ 330 Ед/л	0,71	0,39	0,01-2,67
	1	Назначение адеметионина	1,00	0,54	0,01-3,91
	3	Назначение галоперидола	1,00	0,85	0,16-3,08
	1	Назначение домперидона, метоклопрамида	0,48	0,34	0,01-2,30
	1	Удлинение интервала QT на электрокардиограмме ≥ 500 мс	0,71	0,39	0,01-2,67
Тофацитиниб	6	Прокальцитонин >2,0 нг/мл	0,60	1,32	0,40-3,81
	4	Гиперкреатинемия ≥ 177 мкмоль/л	0,23	0,47	0,11-1,50
	0	Гиперамилаземия ≥ 330 Ед/л	0,62	0,00	0,00-3,20

Продолжение таблицы 19

МНН	Количество НР	НР	р	О Ш	95% ДИ
Тофацитиниб	0	Назначение адеметионина	0,61	0,00	0,00-4,49
	2	Назначение галоперидола	0,70	1,11	0,12-5,12
	0	Назначение домперидона, метоклопрамида	0,38	0,00	0,00-2,78
	1	Удлинение интервала QT на электрокардиограмме ≥ 500 мс	1,00	0,80	0,02-5,73
Примечание – ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-ый доверительный интервал; р – сравнение пациентов с триггером и без триггера, точный критерий Фишера.					

Из таблицы 19 следует, что среди пациентов получающих фавипиравир частота возникновения гиперамилаземии достоверно выше, чем для пациентов не получающих фавипиравир (ОШ:3,21, 95% ДИ: 1,02-10,51, $p=0,03$).

3.5.5 Факторы риска развития нежелательных реакций

Исследование выявило, что пациенты с истинно положительными триггерами НР достоверно чаще получали этиотропное и патогенетическое лечение (87,9% против 76,8%, $p=0,009$). С целью обнаружения независимых факторов риска развития НР сравнили 2 группы пациентов: пациенты без положительных триггером НР ($n=164$), пациенты с ≥ 1 положительным триггером НР ($n=165$), результаты представлены в таблице 20.

Как следует из таблицы 20, среди госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией среднетяжелого и тяжелого течения независимыми факторами риска нежелательных реакций были: применение противовирусных лекарственных средств, возраст ≥ 65 лет, пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии. Напротив, женский пол, длительность госпитализации, число сопутствующих заболеваний, применение моноклональных антител и JAK-ингибиторов не показало значимого влияния на частоту развития НР.

Таблица 20 – Независимые факторы риска развития нежелательных реакций среди пациентов с НКИ

Фактор	ОШ	95% ДИ	p
Возраст ≥ 65 лет	2,73	1,69-4,40	<0,0001*
Женский пол	0,95	0,61-1,46	=0,778*
Сопутствующие заболевания $\geq 3^{\#}$	1,40	0,84-2,34	=0,239**
Более 10 дней госпитализации	0,73	0,46-1,15	=0,199**
Пребывание в ОРИТ	3,68	2,30-5,91	<0,0001**
Назначение МАБ [левилимаб, олокизумаб, тоцилизумаб]	1,01	0,61-1,90	=0,885**
Назначение противовирусных ЛС [фавипиравир, лопинавир+ритонавир]	1,78	1,15-2,76	=0,011**
Назначение JAK-ингибиторов [барицитиниб, тофацитиниб]	0,51	0,24-1,10	=0,093**
Примечания – ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; МАБ- моноклональное антитело (англ. Monoclonal Antibody); ЛС – лекарственное средство; JAK-ингибитор – класс лекарственных средств, которые блокируют активность янус-киназ (англ. Janus kinase); ОШ – отношение шансов, 95% ДИ – 95%-ый доверительный интервал; p – сравнение пациентов с триггером (≥ 1) и без триггера; * – χ^2 -критерий Пирсона; ** точный критерий Фишера; # – новообразования, болезни эндокринной системы, болезни нервной системы, болезни системы кровообращения, болезни органов дыхания.			

Эти данные подчеркивают необходимость тщательного мониторинга состояния указанных категорий пациентов, включая регулярный контроль уровня амилазы крови, показателей азотистого обмена с возможной коррекцией дозы ЛС при выявлении отклонений. Полученные результаты имеют важное клиническое значение, так как позволяют выделить группы риска развития НР и разработать персонализированный подход к ведению таких пациентов, что в конечном итоге может способствовать повышению безопасности проводимого лечения. Особую актуальность эти меры приобретают у пациентов с тяжелым течением НКИ, у которых часто наблюдаются полиорганные нарушения, потенциально усиливающие риск НР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно официальной информации общими для рассмотренных МНН являются следующие частые ($>1\%$ и $<10\%$) и очень частые ($>10\%$) нежелательные реакции: тошнота, рвота, диарея, боль в животе; нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения; инфекции различных органов и систем (инфекции верхних дыхательных путей); различные реакции кожи, такие как сыпь, зуд, эритема; повышение активности ферментов печени, гиперхолестеринемия; головная боль. Особенные НР рассмотренных МНН включают: повышение ЛПНП и тромбоцитоз для барицитиниба; нечеткость зрения из-за нарушения аккомодации для гидроксихлорохина; гастроэзофагеальный рефлюкс, спазмы мышц и анемию для лопинавира+ритонавира; повышение КФК для олокизумаба; инфекции верхних дыхательных и мочевыводящих путей и герпес ротовой полости для сарилумаба; Herpes zoster и гиперлипидемию для тофацитиниба; а также флегмону, дивертикулит и конъюнктивит для тоцилизумаба. Умифеновир имеет хорошую переносимость и редкие НР

Согласно данным, представленным в исследовании P. Garcia et al., из 1 754 отчетов о нежелательных реакциях гидроксихлорохина, поступивших в глобальную базу Vigibase, 56 сообщений касались психических нарушений, в числе которых: завершённые случаи самоубийств, умышленного самоповреждения и психотические расстройства с галлюцинациями. Важно отметить, что использование гидроксихлорохина ассоциировалось с повышенным риском развития психических расстройств по сравнению с другими ЛС, такими как ремдесивир, тоцилизумаб или лопинавир/ритонавир (ОШ 6,27; 95% ДИ 2,74-14,35). Не менее тревожным фактом является то, что до 2020 года самоубийства были основной причиной смертей среди пациентов, испытывавших нежелательные последствия от приема гидроксихлорохина, превышая случаи кардиомиопатий и дыхательной недостаточности [100]. M Fusetti et al. сообщает о трех случаях высокочастотной сенсоневральной потери слуха после профилактики малярии мефлохином [94]. По результатам настоящего исследования использование

гидроксихлорохина не было связано с повышенным риском психических расстройств, по данным АИС РЗН зрительные галлюцинации, диссомнию и чувство тревоги испытывали всего 3 пациента. Среди сигналов диспропорциональности – удлинение интервала QT на электрокардиограмме, тромбоцитопения, диарея, среди «новых» сигналов безопасности гидроксихлорохина: гипертермия (ROR 12,08; 95% ДИ: 1,06-14,89). На клиническом этапе данного исследования с помощью триггера «назначение галоперидола» удалось выявить 26 случаев психомоторного возбуждения, в 8 случаях связь с применением гидроксихлорохина расценена как «возможная».

Азитромицин считается относительно безопасным, однако в сочетании с гидроксихлорохином проявляет высокую частоту сердечно-сосудистых НР [15], таких как удлинение интервала QT [85] и развитие желудочковой тахикардии, включая случаи тахикардии типа «пируэт» (ОШ =2,48; 95% ДИ 1,28-4,79) [50]. Кроме того, ненадлежащее использование антибиотиков приводит к повышению устойчивости к противомикробным лекарственным средствами [46, 47]. По результатам настоящего исследования в базе АИС РЗН описано 34 случая удлинение интервала QT на электрокардиограмме, из которых 8 ассоциированы с применением азитромицина. Таким образом среди сигналов диспропорциональности для азитромицина: крапивница, диарея, кожный зуд, клостридиальный колит и удлинение интервала QT на электрокардиограмме. Среди 18 госпитализированных пациентов с синдромом удлинение интервала QT ≥ 500 мс на электрокардиограмме только 5 получали комбинацию гидроксихлорохина с азитромицином.

В доклинических исследованиях фавипиравира было подтверждено тератогенное и эмбриотоксичное действие [17]. Мужчины подвергаются возможным рискам, угрожающим сперматогенезу, подчеркивает уведомление Японского агентства по лекарственным средствам. Помимо этого, существует возможность возникновения неспецифических двигательных нарушений и падений, особенно у людей с нарушениями вестибулярного аппарата, что усиливает требование к регулярному мониторингу и активному вмешательству для

предотвращения этих негативных последствий [77]. Кроме того, существуют некоторые опасения, связанные с развитием гиперурикемии [78] и удлинение интервала QT [97]. В рандомизированном, многоцентровом клиническом исследовании с участием пациентов с легкой и средней степени тяжести НКИ, нежелательные явления наблюдались у 6 из 75, получавших стандартное симптоматическое лечение и у 26 пациентов из 73, получающих фавипиравир: повышенный уровень мочевой кислоты в крови (16,4%), аномальные показатели печеночных проб (6,8%) и вирусная пневмония (2,7%) [68].

По результатам настоящего исследования в базу АИС РЗН поступило 4 СС о воздействии применения фавипиравира во время беременности, а также 4 СС об иных обстоятельствах (беременность; беременность партнерши; незапланированная беременность, завершившаяся самопроизвольным абортом; эректильная дисфункция). СС о развитии патологии плода не получено. Что касается нарушений со стороны нервной системы и психических расстройств – описаны 8 случаев головокружения, 2 случая сомнолентности, 2 состояния спутанности сознания, 1 случай синкопэ, галлюцинации, дезориентации, нервозности и тревоги. Среди выявленных сигналов безопасности фавипиравира – артериальная гипертензия, брадикардия, гипертрансаминаземия, гиперурикемия, головокружение, лейкопения, лимфопения, нейтропения. Назначение фавипиравира на клиническом этапе исследования было связано с развитием гиперамилаземии (ОШ: 3,21, 95% ДИ: 1,02-10,51, $p=0,03$).

В Глобальной базе данных ВОЗ Vigibase содержится 4 944 спонтанных сообщений касаемых применения ремдесивира при НКИ. В списке наиболее (диспропорционально) частых НР: нарушение функций печени, повреждение почек, смерть и брадикардия, гипотония, ошибки введения продукта и респираторные заболевания [102]. В результате анализа СС АИС РЗН: описано 36 НР из них 15 реакции типа «В». Среди реакций типа «А» преобладают нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей (10 случаев гипертрансаминаземии). Сигналов диспропорциональности не выявлено.

В базе данных Vigibase содержится 49 208 отчетов о нежелательных реакциях, связанных с применением тоцилизумаба. Среди наиболее распространенных можно выделить неэффективность применения (17,1%), развитие ревматоидного артрита (7,4%) и боли в суставах (7,0%). Редкими, но все же замеченными являются усталость (4,6%), пневмония (4,2%), головная боль (4,3%) и сыпь (4,1%). Эти данные подчеркивают значимость постоянного мониторинга побочных эффектов и необходимость развития более эффективных стратегий управления рисками при применении тоцилизумаба [3]. Согласно выводам плацебо контролируемого исследования с участием 452 пациентов, тоцилизумаб показал схожий уровень безопасности при использовании для одобренных показаний и у пациентов с НКИ [79]. В исследовании C. Salama et al. НР были зарегистрированы у 50,8% из 250 пациентов в группе тоцилизумаба и у 52,8% из 127 пациентов в группе плацебо, а серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 15,2% и 19,7% соответственно [126]. По результатам настоящего исследования в базе АИС РЗН для МНН тоцилизумаб описано 46 НР, из них 44(96%) серьезные: НР типа «А» – 15, типа «В» – 12, типа «F» – 15. Среди выявленных сигналов диспропорциональности для МНН тоцилизумаб реакции типа «F» («синдром полиорганной недостаточности», «дыхательная недостаточность», «прогрессирование заболевания») и «применение препарата по неутвержденным показаниям, не предусмотренное инструкцией». На клиническом этапе исследования тоцилизумаб получали только 7 пациентов из 329, с целью выявления инфекционных НР как следствия лекарственно-индуцированной иммуносупрессии использовали триггер «повышение уровня прокальцитонина >2,0 нг/мл», таким образом удалось выявить 66 случаев внутрибольничной инфекции, из них только 2 случая имели возможную связь с применением тоцилизумаба.

Безопасность олокизумаба была установлена в рандомизированных контролируемых исследованиях у пациентов с ревматоидным артритом [36]. Согласно результатам двойного слепого РКИ, с участием 428 пациентов с тяжелым ревматоидным артритом, основными НР в группе олокизумаба были нейтропения

(6,34%) и повышение уровня печеночных трансаминаз (23,2%) [12, 106]. Среди прочих серьезных НР: подкожный абсцесс (1,4%), легочный туберкулез (0,7%), сепсис (0,6%) и синдром токсического шока (0,75%). В ретроспективном анализе 610 историй болезни пациентов с НКИ из 19 российских клиник В. Антонова и соавт. [18] отмечают наличие НР у 15 (2,5%) пациентов из группы олокизумаба, у 3,5% из них наблюдаемые НР возникли до начала терапии. В группе олокизумаба отмечено более тяжелое течение НКИ, чем в других группах, что в конечном счете влияло на вероятность летального исхода и частоту НР.

Согласно результатам настоящего исследования в популяции российских пациентов с НКИ, получающих олокизумаб в базе АИС РЗН преобладали НР: дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, отек легких, прекращение сердечной деятельности, синдром полиорганной недостаточности и септический шок. Для большинства этих осложнений репортером отмечен исход «смерть» и сомнительная причинно-следственная связь с применением данного ЛС. Среди выявленных сигналов безопасности: бактериальная инфекция дыхательных путей, септический шок. Данные о безопасности применения олокизумаба среди госпитализированных пациентов клинического этапа исследования ограничены выборкой пациентов, получавших олокизумаб (n=1).

Согласно данным, предоставленным в системе отчетности о побочных эффектах Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)) данные 612 отчетов о НР согласуются с принятым профилем безопасности молнупиравира. Среди частых НР диарея (57; 4,51%), кожная сыпь (36; 2,85%), тошнота (29; 2,30%) и пневмония НКИ как синоним терапевтической неудачи (22; 1,74%) [109]. В другом Японском исследовании реальной клинической практики с участием 3 214 вакцинированных пациентов с НКИ, включая пожилых и людей с сопутствующими заболеваниями, молнупиравир показал хороший профиль безопасности. Из 205 НР критерий «серьезности» имели 7 НР: ухудшение течения НКИ, обострение сердечной недостаточности, острая дыхательная

недостаточность, гипоксия, нарушение функции печени и кожная сыпь [104]. Согласно результатам настоящего исследования в базу АИС РЗН за рассмотренный период поступило 6 СС о НР молнупиравира (развитие ангиоотека (2), отека легких, брадикардии, почечной колики и незапланированной беременности) Сигналов диспропорциональности не выявлено, на клиническом этапе исследования молнупиравир не применялся.

Клинический и аналитический этапы исследования фармакокинетики лекарственного препарата «КОВИД-глобулин» (специфический иммуноглобулин человека против COVID-19), разработанного для лечения пациентов со среднетяжелым течением НКИ, не показали ни одной серьезной НР [11]. В базе АИС РЗН опубликовано всего два СС о развитии лихорадки и потрясающего озноба через 20 минут после окончания инфузии ЛП «КОВИД-глобулин», озноб был купирован введением парацетамола, дексаметазона и хлоропирамина внутривенно. На клиническом этапе исследования иммуноглобулин человека против COVID-19 не применялся.

Среди пациентов с ревматоидным артритом барицитиниб демонстрирует хорошую переносимость [105, 108]. Из-за иммуносупрессивного эффекта барицитиниба существует высокая вероятность развития оппортунистических инфекций, таких как опоясывающий герпес, инфекции верхних дыхательных путей и инфекции мочевого пузыря. Сложности возникают в оценке причинно-следственной связи, так как для НКИ также характерно поражение дыхательной системы. Среди пациентов с НКИ комбинированное лечение барицитинибом и ремдесивиром было связано с меньшим количеством серьезных НР, чем монотерапия ремдесивиром, наиболее распространенные тяжелые НР: гипергликемия, анемия, снижение количества лимфоцитов и острое повреждение почек [48]. По результатам настоящего исследования в базе АИС РЗН лидировали желудочно-кишечные нарушения (тошнота, рвота) с благоприятным исходом, об иммуносупрессивном эффекте, инфекциях или инвазиях не сообщалось, новых сигналов безопасности в контексте НКИ обнаружено не было. Данные о безопасности применения барицитиниба среди госпитализированных пациентов

клинического этапа исследования ограничены выборкой, получавших барицитиниб ($n=3$).

Для тофацитиниба 33 НР из 38 описанных в АИС РЗН имели критерий «Смерть» (прогрессирование заболевания, бактериальная инфекция дыхательных путей, венозный тромбоз, острый инфаркт миокарда, декубитальная язва, дыхательная недостаточность, легочная эмболия, применение препарата по неутвержденным показаниям, не предусмотренное инструкцией). Среди госпитализированных пациентов клинического этапа исследования тофацитиниб получали 28 человек, с помощью триггеров выявлено 13 потенциальных НР: 6 случая повышения прокальцитонина, 4 случая гиперкреатинемии, 2 случая психомоторного возбуждения, 1 случай удлинение интервала QT после применения тофацитиниба. Сигналов безопасности в контексте НКИ для тофацитиниба и барицитиниба получено не было.

J. Sun et al. (2020) с помощью госпитальной системы фармаконадзора (англ. China Hospital Pharmacovigilance System, CHPS) провели ретроспективный анализ 217 пациентов с НКИ, госпитализированных в Первую больницу города Чанша в Китае с 17 января по 29 февраля 2020 г. Согласно полученным результатам, «распространенность НЛР при применении противовирусных ЛС (умифеновир, лопинавир/ритонавир) составила 37,8%, преобладали желудочно-кишечные расстройства и нарушения со стороны печени (23% и 13,8% соответственно). Развитие НЛР было ассоциировано с применением лопинавира/ритонавира и умифеновира в 63,8% и 18,1% случаев соответственно. У 96,8% больных НЛР возникали в течение 14 дней после госпитализации» [88]. Наиболее частыми НР лопинавир+ритонавира среди пациентов с ВИЧ являются диарея, тошнота и рвота, метаболические нарушения, включая гиперлипидемию и нарушение толерантности к глюкозе [51]. Хорошая переносимость умифеновира подтверждается в метанализе В. Amani et al. (2021) [66]. По данным настоящего исследования в базе АИС РЗН среди описанных НР умифеновира лидируют нарушения со стороны иммунной системы, кожи и подкожной клетчатки (крапивница, ангиоотек, зуд, эритема) с благоприятным исходом. Для

лопинавира+ритонавира выявлен сигнал диспропорциональности – диарея. Среди госпитализированных пациентов клинического этапа исследования лопинавир+ритонавир получали 63 человека, с помощью триггеров выявлено 32 потенциальные НР: 5 случаев повышения прокальцитонина, 8 случаев гиперкреатинемии, 3 случая гиперамилаземии, 1 случай нарушения функции печени, 7 случаев психомоторного возбуждения, 14 случая тошноты, 4 случая удлинение интервала QT после применения лопинавира+ритонавира.

В исследовании третьей фазы безопасность применения сарилумаба в дозировках 200 мг и 400 мг у пациентов в критическом состоянии оказалась сопоставима, с группой плацебо, наблюдаемые нежелательные явления в значительной мере совпадали с характерными проявлениями прогрессирования НКИ [69]. В настоящем исследовании в базу АИС РЗН поступило всего 2 сообщения о развитии НР (озноб, гипертермия, повышение уровня аланинаминотрансферазы).

Среди пациентов с тяжелой формой НКИ частота НР левелимаба была сопоставима с группой плацебо. Диапазон НР соответствовал известному профилю безопасности блокаторов ИЛ-6. В течение 60 дней РКИ III фазы НР наблюдались у 27,2% (28/103) и 23,8% (24/101) пациентов в группах левелимаба и плацебо соответственно ($p=0,5750$). Отклонения лабораторных показателей были наиболее распространенными НЯ, которые наблюдались у 61,2% и 55,5% пациентов в группах левелимаба и плацебо соответственно. Серьезные нежелательные реакции (степень ≥ 3) наблюдались у 9,7% (10/103) и 6,9% (7/101) пациентов в группах левелимаба и плацебо соответственно ($p=0,4279$). Не было зафиксировано ни одного случая нейтропении, гиперчувствительности или реакций в месте инъекции [124]. В базе данных АИС РЗН лидерами стали нарушения со стороны дыхательной системы (гипоксемия, одышка, острый респираторный дистресс-синдром), нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей (токсический гепатит, повышение уровня трансаминаз, медикаментозное поражение печени). Среди выявленных сигналов безопасности: «прогрессирование заболевания». Среди госпитализированных пациентов клинического этапа исследования левелимаб

получали 50 человека, с помощью триггеров выявлено 24 потенциальные НР: 3 случая повышения прокальцитонина, 14 случаев гиперкреатинемии, 1 случай гиперамилаземии, 1 случай нарушения функции печени, 3 случая психомоторного возбуждения, 1 случая тошноты, 1 случай удлинения интервала QT после применения левилимаба.

Хотя опубликованные данные RECOVERY не показали серьезных проблем безопасности применения системных глюкокортикостероидов, а именно дексаметазона, в качестве патогенетической терапии НКИ, есть опасения о значительной частоте (от 14,1% до 19,4%) развития COVID-19-ассоциированного легочного аспергиллеза у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких, с анамнезом хронического респираторного заболевания [55]. НР среди негоспитализированных пациентов с легкой и средней степенью тяжести НКИ включали бессонницу и клинически незначимое нарушение функции печени [103]. Анализ базы спонтанных сообщений РЗН выявил диспропорционально высокую сообщаемость о развитии дыхательной недостаточности со смертельным исходом. так же обращают на себя внимание сообщения о развитии: лейкоцитоза, бактериальной инфекции дыхательных путей и психомоторной гиперактивности.

Обзор безопасности потенциальных методов лечения НКИ является достаточно сложной задачей из-за быстрого темпа исследований в этой области, потребности быстрой разработки и внедрения в клиническую практику новых методов терапии на основании данных литературных обзоров и научных публикаций.

В этом контексте анализ спонтанных сообщений о предполагаемых НР является ценным инструментом для выявления ранее неизвестных рисков безопасности. Систематизированная и комплексная оценка данных о безопасности ЛП, применяемых при НКИ, с использованием национальной российской базы фармаконадзора показала, что наибольшее число СС относилось к применению ЛС фавипиравир, гидроксихлорохин и олокизумаб, лидировали нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей. Большинство событий имели благоприятный исход, для 14% пациентов зарегистрирован исход «Смерть». После проведения

частотного анализа диспропорции были выявлены и потенциальные сигналы безопасности для большинства рассмотренных ЛС. Необходимо отметить, что отсутствие выявленных сигналов безопасности для ЛС молнупиравира, ремдесивира, барицитиниба, сарилумаба и иммуноглобулина человека против COVID-19 не исключает возможности обнаружения новых взаимосвязей, которые могли быть упущены из-за низкой частоты случаев с развитием нежелательных реакций.

Полученные в ретроспективном когортном исследовании с применением триггерного подхода данные согласуются с предыдущими отчетами о влиянии факторов риска на исходы НКИ, включая возраст, анамнез пациента [58, 76]. Ведь кроме коморбидности, пожилые пациенты, как правило, позже обращаются за медицинской помощью, имеют более высокие показатели тяжести при первоначальном обращении как на амбулаторном, так и на госпитальном этапе оказания медицинской помощи [57]. В рамках проведенного исследования продемонстрировано отсутствие влияния пола [115, 116], степени поражения легочной ткани по данным КТ, времени начала респираторной поддержки на исход заболевания. К подтвержденным клинически значимым факторам, увеличивающим риск НР у пациентов с НКИ, отнесены: применение противовирусных лекарственных средств (фавипиравир, лопинавир+ритонавир), возраст ≥ 65 лет, пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии. Выявление факторов риска НР представляет практический интерес в отношении прогнозирования их развития в реальной клинической практике [67, 115].

Важно помнить о возможной ненадежности данных РКП. «Кроме неопределенности в отношении внутренней достоверности, наиболее серьезной проблемой для нерандомизированных данных РКП является вероятность систематической ошибки, величина которой зависит от дизайна исследования и качества собранной информации (формат данных, наличие пропущенных данных, структурирование и возможность редактирования без документального следа)» [16]. Основными ограничениями данного исследования были: наблюдательный характер, ретроспективный сбор электронных данных, размер выборки в рамках

одного центра [65], ограниченность административных и кадровых ресурсов. Следует также отметить возможность влияния других терапевтических средств и технологий, действие которых не оценивалось в рамках проведенных исследований. На сроки нахождения пациента в стационаре влияла возможность выписки без наличия отрицательного результата ПЦР-теста. Кроме того, на начальном этапе пандемии все больные получали почти одинаковые схемы лечения (например, гидроксихлорохин), со временем переход на новые стратегии в различных странах происходил неравномерно.

Наконец, в условиях пандемии особенно ценно было попытаться извлечь негативный и позитивный опыт применения ЛС по незарегистрированным показаниям. Агрегирование и анализ информации медицинских карт позволил сформировать регистр пациентов с НКИ, триггерный подход позволил выявить и оценить факторы риска неблагоприятных последствия такой терапии.

Результаты исследования нашли практическое применение в трех ключевых областях: образование, практическое здравоохранение и национальный фармаконадзор. Основные результаты и методологические особенности объективизации данных по безопасности лекарственных средств в реальной клинической практики госпитального этапа оказания медицинской помощи на примере этиотропной и патогенетической терапии новой коронавирусной инфекции включены в учебные модули кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова (Минздрав России) и программы обучения клинических ординаторов, практикующих врачей в области клинической фармакологии, проводящих мониторинг безопасности лекарственных средств в СПб ГБУЗ «Городская больница Св. Георгия». Результаты анализа мониторинга данные спонтанных сообщений АИС РЗН «Фармаконадзор 2.0» (2020-2022 гг.) учитывались в системе государственного мониторинга безопасности ЛС в период пандемии новой коронавирусной инфекции.

ВЫВОДЫ

1. По результатам проведенного фармакоэпидемиологического исследования выявлена взаимосвязь между количеством спонтанных сообщений и объемом потребления. Лидерами по уровню потребления, выраженному в количестве установленных суточных доз, стали азитромицин (532 838 637 DDDs), умифеновир (326 547 432 DDDs) и лопинавир+ритонавир (88 126 906 DDDs).

2. Изучение спонтанных сообщений показало, что среди нежелательных реакций с критерием серьезности «Смерть» (n=221) преобладал системно-органный класс «Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения» (n=68; 30,76%).

3. С помощью метода диспропорциональности выявлены следующие сигналы безопасности: для гидроксихлорохина – гипертермия (ROR=12,08; 95% ДИ: 1,06-14,89); для фавипиравира – артериальная гипертензия (ROR=8,968; 95% ДИ: 3,22-24,92), брадикардия (ROR=3,33; 95% ДИ: 1,13-9,78), головокружение (ROR=4,01; 95% ДИ: 1,38-11,62), лимфопения (ROR=6,34; 95% ДИ: 1,47-27,31).

4. Общая положительная прогностическая ценность глобального триггерного подхода для ретроспективного выявления нежелательных реакций лекарственных средств этиотропной и патогенетической терапии новой коронавирусной инфекции составила 73%.

5. Наибольший риск нежелательных реакций связан с возрастом ≥ 65 лет (ОШ 2,73; 95% ДИ: 1,69-4,40) пребыванием в ОРИТ (ОШ 3,68; 95% ДИ: 2,30-5,91) и приемом противовирусных ЛС (фавипиравир, лопинавир+ритонавир) (ОШ 1,78; 95% ДИ: 1,15-2,76). Женский пол, длительность госпитализации, число сопутствующих заболеваний, применение биопрепаратов и JAK-ингибиторов не влияли на частоту развития нежелательных реакций.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Специалистам фармаконадзора рекомендована верификация нежелательных реакций по классификации Роулинг-Томпсон с целью исключения реакций типа «F» (неэффективность), поскольку их включение может генерировать ложноположительные сигналы о диспропорциональности.

2. Врачам, осуществляющим лечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией, необходимо учитывать следующие факторы риска нежелательных реакций в целом: возраст пациента старше 65 лет, пребывание пациента в ОРИТ, применение противовирусных лекарственных средств.

3. Врачам-клиническим фармакологам рекомендовано использовать глобальный триггерный подход на госпитальном этапе оказания медицинской помощи для выявления нежелательных реакций, дополняя метод спонтанных сообщений.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АИС РЗН	– Автоматизированная система Росздравнадзора
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ЖНВЛП	– Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов
КФК	– Креатинфосфокиназа
ЛПНП	– Липопротеины низкой плотности
ЛС	– Лекарственное средство
МНН	– Международное непатентованное наименование
НР	– Нежелательная реакция
ОРИТ	– Отделение реанимации и интенсивной терапии
ОХЛП	– Общая характеристика лекарственного препарата
ОШ	– Отношение шансов
РААС	– Ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКИ	– Рандомизированные клинические исследования
РКП	– Реальная клиническая практика
95% ДИ	– доверительный интервал
СС	– Спонтанные сообщения
СННР	– Серьёзная непредвиденная нежелательная реакция
DDD	– Defined Daily Dose
FAERS	– FDA Adverse Event Reporting System
FDA	– Food and Drug Administration
MedDRA	– Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs
ТН	– Торговое наименование

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актуальные вопросы безопасности лекарственных средств, возможности совершенствования системы фармаконадзора / М. В. Журавлева, Б. К. Романов, Г. И. Городецкая [и др.] // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2019. – Т. 7, № 3. – С. 109-119. – Текст : непосредственный.
2. Анализ спонтанных сообщений о нежелательных лекарственных реакциях у детей разного возраста / О. А. Жданова, Г. А. Батищева, Н. Н. Петрова [и др.] // Фарматека. – 2024. – Т. 31, № 3. – С. 89-95. – Текст : непосредственный.
3. Безопасность применения ремдесивира и тоцилизумаба при лечении COVID-19 / А. А. Таубэ, А. С. Казаков, М. А. Дармостукова [и др.] // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2020. – Т. 8, № 3. – С. 160-162. – Текст : непосредственный.
4. Безопасность фармакотерапии у пациентов с COVID-19: обзор литературы / А. В. Крюков, А. С. Жирякова, Ю. В. Шевчук [и др.] // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2022. – Т. 10, № 4. – С. 326-344. – Текст : непосредственный.
5. Внешний информационный ресурс автоматизированной информационной системы «Росздравнадзор» : сайт. – URL: <http://external.roszdravnadzor.ru/?type=logon> (дата обращения: 03.10.2024). – Текст : электронный.
6. Возможности левилимаба в профилактике тяжелого течения коронавирусной инфекции у больных COVID-19 в условиях амбулаторно-поликлинического звена / Т. Н. Ниженко, Е. В. Ших, В. Н. Дроздова [и др.] // Медицинский альманах. – 2024. – Т. 2, № 79. – С. 124-132. – Текст : непосредственный.
7. Глаголев, С. В. Надлежащая практика фармаконадзора Российской Федерации и Евразийского экономического союза, гармонизация с международными подходами и практиками / С. В. Глаголев // Современные вызовы и возможности : Международная научно-практическая конференция «Фармаконадзор», 10 октября 2018 г. – Москва, 2018. – Текст : непосредственный.

8. Горелов, К. В. Система фармаконадзора Российской Федерации : доклад / К. В. Горелов // Актуальные вопросы доклинических и клинических исследований лекарственных средств и клинических испытаний медицинских изделий : Материалы X Всероссийской конференции с международным участием, 24-25 апреля 2023 г. – Санкт-Петербург, 2023. – Текст : непосредственный.
9. Государственный реестр лекарственных средств : сайт. – URL: <https://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 03.10.2024). – Текст : электронный.
10. Идентификация сигнала о безопасности лекарственных средств: статистические методы выявления / К. Э. Затолочина, И. И. Снегирева, Е. О. Журавлева [и др.] // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2017. – Т. 5, № 2. – С. 76-82. – Текст : непосредственный.
11. Изучение фармакокинетики препарата «КОВИД-глобулин» (специфический иммуноглобулин человека против COVID-19) (АО «Нацимбио», Россия) в рамках фазы I клинического исследования / Т. И. Смолянова, Н. С. Багаева, М. А. Колганова [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2022. – Т. 11, № 2. – С. 180-186. – Текст : непосредственный.
12. Ингибция интерлейкина 6 – новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний / Е. Л. Насонов, Е. Н. Александрова, А. С. Авдеева, Е. Ю. Панасюк // Научно-практическая ревматология. – 2013. – Т. 51, № 4. – С. 416-427. – Текст : непосредственный.
13. Использование триггеров нежелательных событий для выявления побочных реакций при применении лекарственных средств в стационаре / Г. И. Назаренко, Е. Б. Клейменова, В. А. Отделенов [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2015. – Т. 24, № 4. – С. 55-62. – Текст : непосредственный.
14. Исследования реальной клинической практики / А. С. Колбин, Д. Ю. Белоусов, С. К. Зырянов [и др.]; под общ. ред. А. С. Колбина. – Москва : ОКИ : Буки Веди, 2020. – 208 с. – Текст : непосредственный.

15. Леонова, М. В. Кардиотоксичность хлорохина и гидроксихлорохина при лечении инфекции COVID-19 / М. В. Леонова // Consilium Medicum. – 2020. – Т. 22, № 10. – С. 15-21. – Текст : непосредственный.
16. Марцевич, С. Ю. Еще раз об иерархии доказательств в медицине, или можно ли с помощью наблюдательных исследований решить вопрос о выборе наиболее эффективного и безопасного препарата / С. Ю. Марцевич, Ю. В. Лукина, Н. П. Кутишенко // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 2. – С. 270-274. – Текст : непосредственный.
17. Мониторинг безопасности применения фавипиравира: управление рисками развития нежелательных лекарственных реакций в клинической практике / Ю. Ю. Киселёв, А. В. Матвеев, К. Б. Мирзаев, Д. А. Сычёв // Качественная клиническая практика. – 2020. – № 4S. – С. 115-119. – Текст : непосредственный.
18. Опыт применения олокизумаба у больных COVID-19 / В. Н. Антонов, Г. Л. Игнатова, О. В. Прибыткова [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 12. – С. 148-154. – Текст : непосредственный.
19. Пандемия COVID-19: новый виток нарастания антибиотикорезистентности / В. Г. Акимкин, А. В. Тутельян, Н. И. Шулакова, Е. М. Воронин // Инфекционные болезни. – 2021. – Т. 19, № 3. – С. 133-138. – Текст : непосредственный.
20. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) : Временные методические рекомендации. Версия 6 (28.04.2020) / М-во здравоохранения Рос. Федерации. – Москва, 2020. – 165 с. – URL: https://www.chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf (дата обращения: 03.10.2024). – Текст : электронный.
21. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) : Временные методические рекомендации. Версия 15 (22.02.2022) / М-во здравоохранения Рос. Федерации. – Москва, 2022. – 245 с. – URL:

- <https://www.chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgglefindmkaj/> https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf (дата обращения: 03.10.2024). – Текст : электронный.
22. Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в Российской Федерации (Краснодар, 28-29 февраля 2012 г.) : Тезисы VI конгресса с международным участием / ред. статья // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2012. – Т. 5, № 1. – С. 36–88. – Текст : непосредственный.
23. Реестр ОХЛП и ЛВ ЕАЭС: сайт. – URL: https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC (дата обращения: 03.10.2024). – Текст : электронный.
24. Романов, Б. К. Безопасность гидроксихлорохина, фавипиравира и комбинации лопинавира с ритонавиром при терапии «первой волны» новой коронавирусной инфекции COVID-19 / Б. К. Романов // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 148–151. – Текст : непосредственный.
25. Российская Федерация. Законы. Об обращении лекарственных средств : федеральный закон № 61-ФЗ от 12.04.2010 г. (ред. от 03.04.2020 г.) : [принят Гос. Думой 24 марта 2010 г. : одобрен Советом Федерации 31 марта 2010 г.] // КонсультантПлюс : справочная правовая система : [сайт]. – Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/11642d912f165a9693122484756d31750b46559f/ (дата обращения: 03.10.2024). – Текст : электронный.
26. Российская Федерация. Законы. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации : федеральный закон № 323-ФЗ от 21.11.2011 г. : [принят Гос. Думой 01 ноября 2011 г. : одобрен Советом Федерации 09 ноября 2011 г.]. // КонсультантПлюс : справочная правовая система : [сайт]. – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895 (дата обращения: 03.05.2023). – Текст : электронный.

27. Российская Федерация. Кодекс. Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза : с изменениями на 19 мая 2022 года : Решение совета Евразийской экономической комиссии № 87 от 03.11.2016 г. // Кодекс : электронный фонд правовых и нормативно-технических документов : [сайт]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/456026106> (дата обращения: 03.05.2023). – Текст : электронный.
28. Российская Федерация. Правительство РФ. Об особенностях обращения лекарственных препаратов для медицинского применения, которые предназначены для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайной ситуации и для организации оказания медицинской помощи лицам, пострадавшим в результате чрезвычайных ситуаций, предупреждения чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний, представляющих опасность для окружающих, заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов : Постановление Правительства Российской Федерации № 441 от 03.04.2020 г.: с изм. и доп. на 07 ноября 2023 г. // ГАРАНТ.РУ : информационно-правовой портал : [сайт]. – URL: <https://base.garant.ru/73850814/> (дата обращения: 29.09.2024). – Текст : электронный.
29. Российская Федерация. Правительство РФ. Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи N 2406-р от 12.10.2019 г. // ГАРАНТ.РУ : информационно-правовой портал : [сайт]. – URL: <https://base.garant.ru/72861778/> (дата обращения: 12.07.2024). – Текст : электронный.
30. Российская Федерация. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения. О Методических рекомендациях по осуществлению государственной функции по мониторингу безопасности лекарственных

- препаратов: письмо Росздравнадзора № 04И-11/12 от 16.01.2012 утв. Росздравнадзором 12.01.2012 г. // ГАРАНТ.РУ : информационно-правовой портал : [сайт]. – URL: <https://base.garant.ru/4188243/> (дата обращения: 29.09.2024). – Текст : электронный.
31. Российская Федерация. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения . Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора: приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения № 1071 от 15.02.2017 г. // ГАРАНТ.РУ : информационно-правовой портал : [сайт]. – URL: www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71534896/ (дата обращения: 12.07.2021). – Текст : электронный.
 32. Системная характеристика профиля безопасности лекарственных средств моноклональных антител, применяемых в ревматологической практике / А. В. Филиппова, А. С. Колбин, Е. В. Вербицкая [и др.] // Качественная клиническая практика. – 2019. – № 2. – С. 75-84. – Текст : непосредственный.
 33. Солодовников, А. Г. Данные рутинной практики (real-world data): от планирования к анализу / А. Г. Солодовников, Е. Ю. Сорокина, Т. А. Гольдина // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2020. – № 3. – С. 9-16. – Текст : непосредственный.
 34. Сыраева, Г. И. Нежелательные лекарственные реакции нестероидных противовоспалительных средств: данные национальной базы за 10 лет / Г. И. Сыраева, А. С. Колбин // Качественная клиническая практика. – 2021. – № 4. – С. 16-26. – Текст : непосредственный.
 35. «ФармаCOVID» – информационный центр по вопросам фармакотерапии пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / Д. А. Сычев, К. Б. Мирзаев, Д. В. Иващенко [и др.] // Фарматека. – 2020. – Т. 27, № 5. – С. 10-14. – Текст : непосредственный.
 36. Эффективность и безопасность олокизумаба, ингибирующего интерлейкин-6, в лечении COVID-19 у госпитализированных пациентов / П. И. Новиков, М. Ю. Бровко, Л. А. Акулкина [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2022. – Т. 31, № 2. – С. 51-56. – Текст : непосредственный.

37. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation / A. Bate, M. Lindquist, I. R. Edwards [et al.] // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 1998. – Vol. 54, № 4. – P. 315-321. – Текст : непосредственный.
38. A comparison of hospital adverse events identified by three widely used detection methods / J. M. Naessens, C. R. Campbell, J. M. Huddleston [et al.] // *International Journal for Quality in Health Care*. – 2009. – Vol. 21, № 4. – P. 301-307. – Текст : непосредственный.
39. A method for mining infrequent causal associations and its application in finding adverse drug reaction signal pairs / Y. Ji, H. Ying, J. Tran [et al.] // *IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering*. – 2013. – Vol. 25, № 4. – P. 721-733. – Текст : непосредственный.
40. A new era in pharmacovigilance: toward real-world data and digital monitoring / A. Lavertu, B. Vora, K. M. Giacomini [et al.] // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2021. – Vol. 109, № 5. – P. 1197-1202. – Текст : непосредственный.
41. ACMT position statement: off-label prescribing during COVID-19 pandemic / A. I. Stolbach, M. Mazer-Amirshahi, R. Marino [et al.] // *Journal of Medical Toxicology*. – 2020. – Vol. 16, № 3. – P. 342-345. – Текст : непосредственный.
42. Application of ATC/DDD methodology to evaluate of antibiotic use in a general hospital in Turkey / H. Sözen, I. Gönen, A. Sözen [et al.] // *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. – 2013. – Vol. 12, № 1. – P. 1-6. – Текст : непосредственный.
43. Assessing performance of sequential analysis methods for active drug safety surveillance using observational data / X. Zhou, W. Bao, M. Gaffney [et al.] // *Journal of Biopharmaceutical Statistics*. – 2018. – Vol. 28, № 4. – P. 668-681. – Текст : непосредственный.
44. Association of off-label drug use and adverse drug events in an adult population / T. Eguale, D. L. Buckeridge, A. Verma [et al.] // *JAMA Internal Medicine*. – 2016. – Vol. 176, № 1. – P. 55-63. – Текст : непосредственный.

45. ATC/DDD Index 2024 // NIPH : Norwegian Institute of Public Health : website. – URL: www.whoocc.no/atc_ddd_index (accessed 10 October 2024). – Текст : электронный.
46. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial / PRINCIPLE Trial Collaborative Group // *Lancet*. – 2021. – Vol. 397, № 10279. – P. 1063-1074. – Текст : непосредственный.
47. Azithromycin versus standard care in patients with mild-to-moderate COVID-19 (ATOMIC2): an open-label, randomised trial / T. S. C. Hinks, L. Cureton, R. Knight [et al.] // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2021. – Vol. 9, № 10. – P. 1130-1140. – Текст : непосредственный.
48. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19 / A. C. Kalil, T. F. Patterson, A. K. Mehta [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 384, № 9. – P. 795-807. – Текст : непосредственный.
49. Bate, A. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting / A. Bate, S. J. W. Evans // *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. – 2009. – Vol. 18, № 6. – P. 427-436. – Текст : непосредственный.
50. Cardiovascular toxicities associated with hydroxychloroquine and azithromycin: an analysis of the World Health Organization pharmacovigilance database / L. S. Nguyen, C. Dolladille, M. D. Drici [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 142, № 3. – P. 303-305. – Текст : непосредственный.
51. Chandwani, A. Lopinavir/ritonavir in the treatment of HIV-1 infection: a review / A. Chandwani, J. Shuter // *Therapeutics and Clinical Risk Management*. – 2008. – Vol. 4, № 5. – P. 1023-1033. – Текст : непосредственный.
52. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10229. – P. 1054-1062. – Текст : непосредственный.

53. Comparison of algorithms that detect drug side effects using electronic healthcare databases / J. M. Reps, J. M. Garibaldi, U. Aickelin [et al.] // *Soft Computing*. – 2013. – Vol. 17, № 12. – P. 2381-2397. – Текст : непосредственный.
54. Coomes, E. A. Favipiravir, an antiviral for COVID-19? / E. A. Coomes, H. Haghbayan // *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2020. – Vol. 75, № 7. – P. 2013-2014. – Текст : непосредственный.
55. COVID-19 advanced care / E. Fouka, I. Kalomenidis, N. Gianniou [et al.] // *Journal of Personalized Medicine*. – 2021. – Vol. 11, № 11. – Article 1082. – Текст : непосредственный.
56. COVID-19 dashboard // World Health Organization (WHO) : website. – URL: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c> (accessed 10 October 2024). – Текст : электронный.
57. COVID-19 patients with increasing age experience differential time to initial medical care and severity of symptoms / J. Mancilla-Galindo, A. Kammar-García, A. Martínez-Esteban [et al.] // *Epidemiology and Infection*. – 2021. – Vol. 149. – Article e230. – Текст : непосредственный.
58. Dessie, Z. G. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients / Z. G. Dessie, T. Zewotir // *BMC Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 21, № 1. – Article 855. – Текст : непосредственный.
59. Disproportionality methods for pharmacovigilance in longitudinal observational databases / I. Zorych, D. Madigan, P. Ryan, A. Bate // *Statistical Methods in Medical Research*. – 2013. – Vol. 22, № 1. – P. 39-56. – Текст : непосредственный.
60. DM365 : website. – URL: <https://dm365.ru/> (accessed 11 December 2023).
61. Drug safety data mining with a tree-based scan statistic / M. Kulldorff, I. Dashevsky, T. R. Avery [et al.] // *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. – 2013. – Vol. 22, № 5. – P. 517-523. – Текст : непосредственный.
62. E2B(R3) Individual Case Safety Report (ICSR) Specification and Related Files // ICH: harmonization for better health : website. – URL: <https://ich.org/page/e2br3->

- individual-case-safety-report-icsr-specification-and-related-files (accessed 10 October 2023). – Текст : электронный.
63. Edwards, I. R. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management / I. R. Edwards, J. K. Aronson // *The lancet*. – 2000. – Vol. 356, №. 9237. – P. 1255-1259. – Текст : непосредственный.
 64. Effectiveness of arbidol for COVID-19 prevention in health professionals / C. Yang, C. Ke, D. Yue [et al.] // *Frontiers in Public Health*. – 2020. – Vol. 8, Article 249. – Текст : непосредственный.
 65. Effects of hydroxychloroquine and favipiravir on clinical course in outpatients with COVID-19 / Ş. K. Ömeroğlu, F. Temel, D. Altun, B. Öztop // *Turkish Journal of Medical Sciences*. – 2021. – Vol. 51, № 6. – P. 2827-2834. – Текст : непосредственный.
 66. Efficacy and safety of arbidol (umifenovir) in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis / B. Amani, B. Amani, S. Zareei, M. Zareei // *Immunity, Inflammation and Disease*. – 2021. – Vol. 9, № 4. – P. 1197-1208. – Текст : непосредственный.
 67. Efficacy and safety of direct-acting oral anticoagulants compared to vitamin K antagonists in COVID-19 outpatients with cardiometabolic diseases / J. M. Rivera-Caravaca, S. L. Harrison, B. J. R. Buckley [et al.] // *Cardiovascular Diabetology*. – 2021. – Vol. 20, № 1. – Article 176. – Текст : непосредственный.
 68. Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: A randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial / Z. F. Udwadia, P. Singh, H. Barkate [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 103. – P. 62-71. – Текст : непосредственный.
 69. Efficacy and safety of sarilumab in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a randomized clinical trial / S. Sivapalasingam, D. J. Lederer, R. Bhore [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2022. – Vol. 75, № 1. – P. e380-e388. – Текст : непосредственный.

70. Emergency Use Authorization // FDA: U.S. Food and Drug Administration : website. – 2020. – 5 October. – URL: <https://clck.ru/RLZp9> (accessed 26 December 2023). – Текст : электронный.
71. Empirical assessment of case-based methods for drug safety alert identification in the French National Healthcare System database (SNDS): Methodology of the ALCAPONE project / N. H. Thurin, R. Lassalle, M. Schuemie [et al.] // Pharmacoepidemiology and Drug Safety. – 2020. – Vol. 29, № 9. – P. 993-1000. – Текст : непосредственный.
72. Empirical performance of a new user cohort method: lessons for developing a risk identification and analysis system / P. B. Ryan, M. J. Schuemie, S. Gruber [et al.] // Drug Safety. – 2013. – Vol. 36, Suppl. 1. – S59-S72. – Текст : непосредственный.
73. Empirical performance of the self-controlled case series design: lessons for developing a risk identification and analysis system / M. A. Suchard, I. Zorych, S. E. Simpson [et al.] // Drug Safety. – 2013. – Vol. 36, Suppl. 1. – P. S83-S93. – Текст : непосредственный.
74. Evans, S. J. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports / S. J. Evans, P. C. Waller, S. Davis // Pharmacoepidemiology and Drug Safety. – 2001. – Vol. 10, № 6. – P. 483-486. – Текст : непосредственный.
75. Exploring risk factors for adverse reactions in children with an acute psychotic episode using the global trigger tool: does age matter? / D. V. Ivashchenko, N. I. Buromskaya, P. V. Shimanov [et al.] // Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology. – 2024. – Vol. 34, № 7. – P. 319-326. – Текст : непосредственный.
76. Factors associated with mortality in patients with COVID-19 admitted to intensive care: a systematic review and meta-analysis / E. H. Taylor, E. J. Marson, M. Elhadi [et al.] // Anaesthesia. – 2021. – Vol. 76, № 9. – P. 1224-1232. – Текст : непосредственный.

77. Favipiravir: a new medication for the Ebola virus disease pandemic / T. Nagata, A. K. Lefor, M. Hasegawa, M. Ishii // Disaster Medicine and Public Health Preparedness. – 2015. – Vol. 9, № 1. – P. 79-81. – Текст : непосредственный.
78. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial / C. Chen, Y. Zhang, J. Huang [et al.] // medRxiv. – 2020. – Posted April 15. – Текст : непосредственный.
79. Furlow, B. COVACTA trial raises questions about tocilizumab's benefit in COVID-19 / B. Furlow // The Lancet. Rheumatology. – 2020. – Vol. 2, № 10. – Article e592. – Текст : непосредственный.
80. Global Coronavirus COVID-19 Clinical Trial Tracker // Cytel : website. – URL: <https://www.covid-trials.org> (accessed 10 October 2024). – Текст : электронный .
81. Global trigger tool in child psychiatry: Treatment safety evaluation in adolescents with an acute psychotic episode / D. Ivashchenko, N. Buromskaya, L. Savchenko [et al.] // The International Journal of Risk and Safety in Medicine. – 2020. – Vol. 31, № 1. – P. 25-35. – Текст : непосредственный.
82. Griffin, F. A. IHI global trigger tool for measuring adverse events / F. A. Griffin, R. K. Resar ; Institute for Healthcare Improvement. – 6th ed. – Cambridge (MA) : Institute for Healthcare Improvement, 2009. – 46 p. – (Innovation Series). – Текст : непосредственный.
83. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2) // European Medicines Agency : website. – URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-and-submission-reports-suspected-adverse-reactions-medicinal-products-rev-2_en.pdf (accessed 26 December 2022). – Текст : электронный.
84. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial / P. Gautret, J. C. Lagier, P. Parola [et al.] // International Journal of Antimicrobial Agents. – 2020. – Vol. 56, № 1. – Article 105949. – Текст : непосредственный.

85. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in mild-to-moderate Covid-19 / A. B. Cavalcanti, F. G. Zampieri, R. G. Rosa [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 383, № 21. – P. 2041-2052. – Текст : непосредственный.
86. Incidence and characteristics of adverse events in paediatric inpatient care: a systematic review and meta-analysis / P. Dillner, L. C. Eggenschwiler, A. W. Rutjes [et al.] // BMJ Quality and Safety. – 2023. – Vol. 32, № 3. – P. 133-149. – Текст : непосредственный.
87. Incidence and risk factors of adverse drug reactions in patients with coronavirus disease 2019: A pharmacovigilance experience utilizing an ADR trigger tool / B. Alshehail, Z. Al Jamea, R. Chacko [et al.] // Saudi Pharmaceutical Journal. – 2022. – Vol. 30, № 4. – P. 407-413. – Текст : непосредственный.
88. Incidence of adverse drug reactions in COVID-19 patients in China: an active monitoring study by Hospital Pharmacovigilance System / J. Sun, X. Deng, X. Chen [et al.] // Clinical Pharmacology & Therapeutics. – 2020. – Vol. 108, № 4. – P. 791-797. – Текст : непосредственный.
89. Incidence of suspected serious adverse drug reactions in Corona Virus Disease-19 patients detected by a pharmacovigilance program by laboratory signals in a tertiary hospital in Spain: cautionary data / E. Ramírez, M. Urroz, A. Rodríguez [et al.] // Frontiers in Pharmacology. – 2020. – Vol. 11, Article 602841. – Текст : непосредственный.
90. International Council for Harmonisation. ICH E6(R3): Guideline for Good Clinical Practice, 2025. – 86 p. website. – URL: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6%28R3%29_Step4_FinalGuideline_2025_0106.pdf. (accessed 10 October 2025). – Текст : электронный.
91. IQVIA National Prescription Audit: website. – URL: <https://www.iqvia.com/ru-ru/locations/russia> (accessed 10 October 2024). – Текст : электронный.
92. Karlsson, I. Dimensionality reduction with random indexing: an application on adverse drug event detection using electronic health records / I. Karlsson, J. Zhao // IEEE 27th International Symposium on Computer-Based Medical, 27-29 May 2014. – New York, 2014. – P. 304-307. – Текст : непосредственный.

93. MedDRA: Medical dictionary for regulatory activities : website. – URL: <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/english> (accessed 10 October 2023). – Текст : электронный.
94. Mefloquine and ototoxicity: a report of 3 cases / M. Fusetti, A. Eibenstein, V. Corridore [et al.] // *La Clinica Terapeutica*. – 1999. – Vol. 150, № 5. – P. 379-382. – Текст : непосредственный.
95. Mercaldo, N. D. Confidence intervals for predictive values with an emphasis to case-control studies / N. D. Mercaldo, K. F. Lau, X. H. Zhou // *Statistics in medicine*. – 2007. – Vol. 26, № 10. – P. 2170-2183. – Текст : непосредственный.
96. Pathophysiological basis and rationale for early outpatient treatment of SARS-CoV-2 (COVID-19) infection / P. A. McCullough, R. J. Kelly, G. Ruocco [et al.] // *The American Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 134, № 1. – P. 16-22. – Текст : непосредственный.
97. Pilkington, V. A review of the safety of favipiravir – a potential treatment in the COVID-19 pandemic? / V. Pilkington, T. Pepperrell, A. Hill // *Journal of Virus Eradication*. – 2020. – Vol. 6, № 2. – P. 45-51. – Текст : непосредственный.
98. Prevalence, severity, and nature of preventable patient harm across medical care settings: systematic review and meta-analysis / M. Panagioti, K. Khan, R. N. Keers [et al.] // *BMJ*. – 2019. – Vol. 366. – Article l4185. – Текст : непосредственный.
99. Preventable medication harm across health care settings: a systematic review and meta-analysis / A. Hodgkinson, N. Tyler, D. M. Ashcroft, [et al.] // *BMC medicine*. – 2020. Vol. 18, № 1. – P. 313. – Текст : непосредственный.
100. Psychiatric disorders and hydroxychloroquine for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a VigiBase study / P. Garcia, A. Revet, A. Yroni [et al.] // *Drug Safety*. – 2020. – Vol. 43, № 12. – P. 1315-1322. – Текст : непосредственный.
101. Real-world evidence: considerations regarding non-interventional studies for drug and biological products : guidance document // FDA: U.S. Food and Drug Administration : website. – 2024. – March. – URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/real-world-evidence->

- considerations-regarding-non-interventional-studies-drug-and-biological-products (accessed 10 October 2024). – Текст : электронный.
102. Remdesivir in the COVID-19 pandemic: an analysis of spontaneous reports in Vigibase during 2020 / E. Rocca, O. Gauffin, R. Savage [et al.] // *Drug Safety*. – 2021. – Vol. 44, № 9. – P. 987-998. – Текст : непосредственный.
 103. Response to glucocorticoid therapy in patients with mild to moderate coronavirus disease 2019 at a Japanese care facility / A. Kikuchi, R. Arita, R. Ono [et al.] // *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. – 2022. – Vol. 257, № 2. – P. 97-106. – Текст : непосредственный.
 104. Safety and effectiveness of molnupiravir in Japanese patients with COVID-19: final report of post-marketing surveillance in Japan / S. Shinozaki, A. Watanabe, M. Kimata [et al.] // *Infectious Diseases and Therapy*. – 2024. – Vol. 13, № 1. – P. 189-205. – Текст : непосредственный.
 105. Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate / E. C. Keystone, P. C. Taylor, E. Drescher [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2015. – Vol. 74, № 2. – P. 333-340. – Текст : непосредственный.
 106. Safety and efficacy of olokizumab in a phase III trial of patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate – CREDO1 Study / E. Nasonov, S. Fatenejad, E. Korneva [et al.] // *Arthritis and Rheumatology*. – 2019. – Vol. 71, Suppl. 10. – Article L12. – Текст : непосредственный.
 107. Safety perspectives on presently considered drugs for the treatment of COVID-19 / S. L. Penman, R. T. Kiy, R. L. Jensen [et al.] // *British Journal of Pharmacology*. – 2020. – Vol. 177, № 19. – P. 4353-4374. – Текст : непосредственный.
 108. Safety profile of baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis with over 2 years median time in treatment / J. S. Smolen, M. C. Genovese, T. Takeuchi [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. – 2019. – Vol. 46, № 1. – P. 7-18. – Текст : непосредственный.

109. Santi Laurini, G. Safety profile of molnupiravir in the treatment of COVID-19: a descriptive study based on FAERS data / G. Santi Laurini, N. Montanaro, D. Motola // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 12, № 1. – Article 34. – Текст : непосредственный.
110. Schneeweiss, S. A basic study design for expedited safety signal evaluation based on electronic healthcare data / S. Schneeweiss // *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. – 2010. – Vol. 19, № 8. – P. 858-868. – Текст : непосредственный.
111. Schoonjans, F. Diagnostic test evaluation calculator / F. Schoonjans // MedCalc Software Ltd. website. – URL: https://www.medcalc.org/calc/diagnostic_test.php – (accessed 26 December 2023). – Текст : электронный.
112. SCOPE Work Package 5 signal management best practice guide / A. Pacurariu, A. van Haren, A. L. Berggren [et al.] // *Strengthening Collaboration for Operating Pharmacovigilance in Europe (SCOPE) Joint Action*. – 2016. – Текст : непосредственный.
113. Selection and interpretation of diagnostic tests and procedures / P. F. Griner, R. J. Mayewski, F. I. Mushlin [et al.] // *Ann. Int. Med.* – 1981 – Vol. 94, № 4. – P. 555-600. – Текст : непосредственный.
114. Sequence symmetry analysis in pharmacovigilance and pharmacoepidemiologic studies / E. C. Lai, N. Pratt, C. Y. Hsieh [et al.] // *European Journal of Epidemiology*. – 2017. – Vol. 32, № 7. – P. 567-582. – Текст : непосредственный.
115. Severity of respiratory failure and computed chest tomography in acute COVID-19 correlates with pulmonary function and respiratory symptoms after infection with SARS-CoV-2: An observational longitudinal study over 12 months / F. Steinbeis, C. Thibeault, F. Doellinger [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2022. – Vol. 191, Article 106709. – Текст : непосредственный.
116. Sex and age differences in COVID-19 mortality in Europe / L. J. Ahrenfeldt, M. Otavova, K. Christensen, R. Lindahl-Jacobsen // *Wiener Klinische Wochenschrift*. – 2021. – Vol. 133, № 7-8. – P. 393-398. – Текст : непосредственный.

117. Sex-based differences in severity and mortality in COVID-19 / M. Alwani, A. Yassin, R. M. Al-Zoubi [et al.] // *Reviews in Medical Virology*. – 2021. – Vol. 31, № 6. – Article e2223. – Текст : непосредственный.
118. Sharek, P. J. The emergence of the trigger tool as the premier measurement strategy for patient safety / P. J. Sharek // *AHRQ WebM and M*. – 2012. – Vol. 2012, № 5. – Article 120. – Текст : непосредственный.
119. Singal, A. G. A primer on effectiveness and efficacy trials / A. G. Singal, P. D. Higgins, A. K. Waljee // *Clinical and Translational Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 5, № 1. – Article e45. – Текст : непосредственный.
120. Spearman, C. The Proof and Measurement of Association between Two Things / C. Spearman // *The American Journal of Psychology*. – 1987. – Vol. 100, № 3/4. – P. 441-471. – Текст : непосредственный.
121. Suling, M. Signal detection and monitoring based on longitudinal healthcare data / M. Suling, I. Pigeot // *Pharmaceutics*. – 2012. – Vol. 4, № 4. – P. 607-640. – Текст : непосредственный.
122. Takeuchi, Y. A comparison of estimators from self-controlled case series, case-crossover design, and sequence symmetry analysis for pharmacoepidemiological studies / Y. Takeuchi, T. Shinozaki, Y. Matsuyama // *BMC Medical Research Methodology*. – 2018. – Vol. 18, № 1. – Article 4. – Текст : непосредственный.
123. Temporal pattern discovery in longitudinal electronic patient records / G. N. Norén, J. Hopstadius, A. Bate [et al.] // *Data Mining and Knowledge Discovery*. – 2010. – Vol. 20, № 3. – P. 361-387. – Текст : непосредственный.
124. The efficacy and safety of levilimab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ventilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study / N. V. Lomakin, B. A. Bakirov, D. N. Protsenko [et al.] // *Inflammation Research*. – 2021. – Vol. 70, № 10-12. – P. 1233-1246. – Текст : непосредственный.
125. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial / RECOVERY Collaborative

- Group Abani // *Lancet*. – 2021. – Vol. 397, № 10285. – P. 1637-1645. – Текст : непосредственный.
126. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid19 pneumonia / C. Salama, J. Han, L. Yau [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 384, № 1. – P. 20-30. – Текст : непосредственный.
127. Use of the self-controlled case series method in drug safety assessment / A. Grosso, I. Douglas, R. MacAllister [et al.] // *Expert Opinion on Drug Safety*. – 2011. – Vol. 10, № 3. – P. 337-340. – Текст : непосредственный.
128. Uses of pharmacovigilance databases: An overview / K. Bihan, B. Lebrun-Vignes, C. Funck-Brentano, J. E. Salem // *Therapie*. – 2020. – Vol. 75, № 6. – P. 591-598. – Текст : непосредственный.
129. Using electronic health care records for drug safety signal detection: a comparative evaluation of statistical methods / M. J. Schuemie, P. M. Coloma, H. Straatman [et al.] // *Medical Care*. – 2012. – Vol. 50, № 10. – P. 890-897. – Текст : непосредственный.
130. What is a signal? // Uppsala Monitoring Centre : website. – URL: <https://who-umc.org/signal-work/what-is-a-signal/> (accessed 10 October 2024). – Текст : электронный.
131. WHO STEPS surveillance manual: the WHO STEPwise approach to chronic disease risk factor surveillance / World Health Organization. – Geneva : WHO, 2005. – 490 p. – URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43376/9241593830_eng.pdf (accessed 10 October 2023). – Текст : электронный.
132. World Health Organization et al. Collaborating centre for drug statistics methodology // Guidelines for ATC classification and DDD assignment. – 2013. – Vol. 3. – Текст : электронный.
133. Worldometers: European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC : website. – URL: <https://www.worldometers.info>– (accessed 26 December 2023). – Текст : электронный.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

(справочное)

Официальный запрос от 22 мая 2020 года выгрузки сведений по безопасности ЛС базы «Центра мониторинга эффективного, безопасного и рационального использования лекарственных средств» ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора со стороны ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Копия, фрагмент



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮД-
ЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова
Минздрава России)

ул. Льва Толстого, дом 6-8, Санкт-Петербург,
197022
тел.: (812) 338-78-95, факс: (812) 338-66-02;
e-mail: info@lspbmgmu.ru, сайт: www.lspbmgmu.ru

22 МАЙ 2020 № 1503 - 42

на № _____

Запрос на выгрузку базы АИС РНЗ:
асс.Мишинова С.А.

Руководителю Федеральной
службы по надзору
в сфере здравоохранения
А.В.Самойловой
109074, Москва, Славянская площадь,
д.4, стр.1

Уважаемая Алла Владимировна!

В рамках деятельности кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ПСПбГМУ им.акад. И.П.Павлова проводится диссертационная научная работа по нежелательным явлениям лекарств.

В связи с проведением указанной научной работы просим Вас выполнить выгрузку сведений по безопасности лекарственных препаратов для этиотропной и патогенетической терапии пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, имеющихся в распоряжении Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения.

Данные сведения необходимы для проведения научного анализа, который будет включен в указанную работу. Сохранение конфиденциальности представленной информации, а так же использование ее исключительно в научных целях гарантируем.

Просим выгрузить максимально подробные сведения (по возможности с разделом «Описание»), полученные с помощью метода спонтанных сообщений по нежелательным явлениям лекарственных средств, зарегистрированные и хранящиеся в Автоматизированной информационной системе Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения (АИС Росздравнадзор) вне зависимости от статуса регистрации на дату настоящего запроса.

Перечень наименований лекарственных средств, информация по безопасности которых необходима приведен в Приложении 1 к настоящему письму.

Заведующий кафедрой клинической фармакологии
и доказательной медицины,
д.м.н., профессор

Chun

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО ПСПбГМУ
им И.П. Павлова Минздрава России,
академик РАН, д.м.н., профессор

Полушин Ю.С.



Приложение 1

№	МНН	Торговое наименование
1	Лопинавир+Ритонавир	Все
2	Гидроксихлорин	Все
3	Хлорохин	Все
4	Мефлохин	Все
5	Тоцилизумаб	Все