

МИШИНОВА Софья Андреевна

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

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2025

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Колбин Алексей Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор.

Официальные оппоненты:

Ших Евгения Валерьевна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Батищева Галина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «19» ноября 2025 года в 10:00 часов на заседании диссертационного совета 21.3.054.05 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (123242, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр.1).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/38), на сайте <http://www.rmanpro.ru>.

Автореферат разослан «_____» _____ 2025 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Меньшикова Лариса Ивановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 (ECDC website, 2024). В Российской Федерации (РФ), согласно цифрам ВОЗ зарегистрировано 23 798 457 случаев заболевания НКИ с летальностью 1,69% (WHO website, 2024). 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 (Акимкин В. Г, 2021).

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) по данным К.В. Горелова (Санкт-Петербург, 2023).

Согласно отчету ВОЗ, около половины случаев предотвратимого вреда, связанного с оказанием медицинской помощи, обусловлены лекарственной терапией (Hodkinson A. et al., 2020). 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, играет ключевую роль в мониторинге и оценке профиля безопасности лекарств (Lavertu A. et al., 2021). 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 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 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» (2024). 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» (2013).

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 р-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 и апробация диссертационной работы

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 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 года.

Этические аспекты

Составленная для исследования база данных не содержала личных или иных данных, позволявших персонифицировать отдельные случаи наблюдений. Ввиду того, что исследование было неинтервенционным, 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 poscere!» (Санкт-Петербург, 2022); конгрессе «Безопасность фармакотерапии 360°: Noli poscere!» (Москва, 2023 г.); 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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. В рамках пострегистрационного исследования профиля безопасности ЛС этиотропной и патогенетической терапии НКИ, применялись 2 актуальных метода: метод спонтанных сообщений и метод глобальных триггеров.

В период с 1 января 2020 года по 31 декабря 2022 года в национальную систему «Фармаконадзор 2.0» АИС РЗН поступило 1830 СС относящихся к вопросам безопасности ЛС, включенных во временные методические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению НКИ (версия 6, 2020, версия 15, 2022). После исключения дублирующих записей, объединения сведения из первоначальных и последующих записей, СС подверглись валидации (Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)). Таким образом были рассмотрены СС (n=1797) о нежелательных реакциях ЛС для терапии НКИ, поступившие в «Фармаконадзор 2.0» АИС РЗН. В

основной анализ включались извещения, в которых в разделе «Показания к применению подозреваемого лекарственного препарата» указывалась новая коронавирусная инфекция или вариативные формулировки, например, «Ковид-19», «Коронавирусная инфекция 2019 года», «Интерстициальная пневмония, вызванная коронавирусной инфекцией COVID-19», «Воздействие коронавируса SARS-CoV-2», «COVID-19» (n=873). С целью унификации НР подверглись вторичному кодированию посредством медицинского словаря для регуляторной деятельности (MedDRA, версия 25.0) с градацией от термина низшего уровня (Lowest Level Term, LLT) до системно-оргannого класса (System Organ Class, SOC). Так как часть СС включали информацию о нескольких нежелательных реакциях, число вычлeненных НР после вторичного кодирования в MedDRA – 1565. Аналитический этап включал анализ исходов, «серьезности», «предвиденности», категории причинно-следственных связи, указанной репортером по одному из следующих традиционных алгоритмов: Наранжо, Karch и ВОЗ. НР были распределены согласно системно-органным классам и типированы согласно классификатору Роулинг-Томпсон (Edwards I., et al., 2000). Для выполнения количественного анализа потребления изучаемых ЛС в РФ был применён подход, основанный на концепции установленной суточной дозы (Defined Daily Dose, DDD), которая была разработана и рекомендована ВОЗ (2013). В качестве достоверного источника значений DDD использовали специализированный ресурс ВОЗ (www.whooc.no/atc_ddd_index). Информация об объемах продаж ЛС в РФ за 2020, 2021, 2022 гг. предоставлена компанией IQVIA.

Для оценки корреляционной связи между переменными количество СС в базе «Фармаконадзор 2.0» АИС РЗН (без фильтрации по показанию к применению) и потреблением выраженным в DDDs для 10 международных непатентованных наименований лекарственных средств применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ).

Для выявления сигналов безопасности использовали количественный статистический метод диспропорциональности с определением коэффициента отношения шансов репортирования (reporting odds ratio, ROR) и коэффициента пропорциональности репортирования (proportional reporting ratio, PRR). Статистическими критериями сигнала были приняты: число случаев ≥ 3 ; по показателю ROR: нижняя граница 95% ДИ ≥ 1 , по показателю PRR: нижняя граница 95% ДИ ≥ 1 (Pacurariu A. et al., 2016).

Метод глобальных триггеров (Griffin F. A. et al., 2009) был применен для выявления НР среди госпитализированных пациентов в одноцентровом ретроспективном наблюдательном исследовании. Для этого на клиническом этапе исследования были отобраны медицинские истории болезни пациентов Санкт-Петербургского государственного учреждения здравоохранения «Городская больница Святого Великомученика Георгия», зафиксированные в том числе в медицинской электронной системе «Ариадна» в период с 16 апреля 2020 года по 9 апреля 2021 года (n=329). Медицинские карты были отобраны по следующим критериям:

возраст старше 18 лет, диагноз среднетяжелая и тяжелая (согласно коду МЭС) лабораторно подтвержденная НКИ (U07.1 по МКБ-10), наличие исхода. Пациенты с неясным исходом, переведенные в другие лечебные учреждения либо отказавшиеся от дальнейшего лечения, исключались. Обезличенная медицинская информация, полученная из первичных источников, обрабатывалась с помощью специализированной платформы для электронного сбора данных, разработанной компанией Data Management 365 (DM 365). Подтверждение наличия положительного триггера НР осуществлялось путем экспертной оценки на основании иных доступных клинико-инструментальных данных, данных листов назначений (отмена, снижение суточной дозы подозреваемого ЛС), дневников наблюдений, этапных, выписных, посмертных эпикризов. Для оценки диагностической ценности триггерного аппарата в обнаружении НР среди пациентов с НКИ были рассчитаны показатели чувствительности и специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности каждого триггера (n=7).

Все параметры проанализированы с помощью 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.

Анализы осуществлялись с использованием программных пакетов SPSS версии 24.0 и R Statistical Software версии 4.0, где значимость была установлена при двухстороннем р-значении менее 0,05.

Полученные результаты исследования и их обсуждение

Взаимосвязь между объемом потребления лекарственных средств и количеством спонтанных сообщений

За период 2020, 2021, 2022 гг. лидерами по количеству реализованных упаковок на территории РФ были умифеновир (140 865 676 уп.), азитромицин (114 371 654 уп.), фавипиравир (13 483 450 уп.). Распределение по объему потребления в (DDDs) 10 рассмотренных ЛС представлено в таблице 1.

Как следует из данных таблицы 1, по количеству потребленных DDDs лидировали: азитромицин (532 838 637 DDDs), умифеновир (326 547 432 DDDs) и лопинавир+ритонавир (88 126 906 DDDs).

Таблица 1 – Объемы потребления лекарственных средств (DDDs) в РФ и количество спонтанных сообщений в «Фармаконадзор 2.0» АИС РЗН

МНН	Количество потребленных DDDs за период 2020, 2021, 2022 гг.	Количество спонтанных сообщений за период 2020, 2021, 2022 гг.	ρ
Азитромицин	532 838 637,600	179	1,00
Умифеновир	326 547 432,257	58	0,50
Лопинавир+Ритонавир	88 126 906,405	611	-0,50
Фавипиравир	76 287 787,969	524	1,00
Гидроксихлорохин	30 146 675,419	115	1,00
Барицитиниб	5 067 999,000	8	0,5
Тоцилизумаб	4 683 040,663	42	1,00
Тофацитиниб	3 542 381,720	73	-0,50
Ремдесивир	2 448 373,218	28	0,86
Сарилумаб	1 182 673,287	5	-0,50
Примечание – МНН – международное непатентованное наименование; DDDs – количество потребленных средних поддерживающих суточных доз (Defined Daily Doses); ρ – коэффициент ранговой корреляции Спирмена.			

После сопоставления данных о количестве СС (n=1643) 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, $p<0,0001$, что подтверждает вывод о том, что система спонтанной отчетности Российской Федерации отражает реальные тенденции применения ЛС.

Описательная статистика нежелательных реакций, зарегистрированных в АИС РЗН

Демографическая характеристика дана для 802 СС с уникальным международным регистрационным номером случая, из которых для 8 случаев отсутствовала информация о поле пациента, в 15 случаях – о возрасте. Средний возраст пациентов 55 ± 13 лет (максимальный – 98 лет, минимальный – 36 недель). Количество женщин (459 человек, 58%), было больше количества мужчин (335 человек, 42%). Лидерами по количеству СС были: фавипиравир (493 СС, 56%), гидроксихлорохин (87 СС, 10%) и олокизумаб (10%, 85 СС). Распределение нежелательных реакций по МНН представлено на рисунке 1.

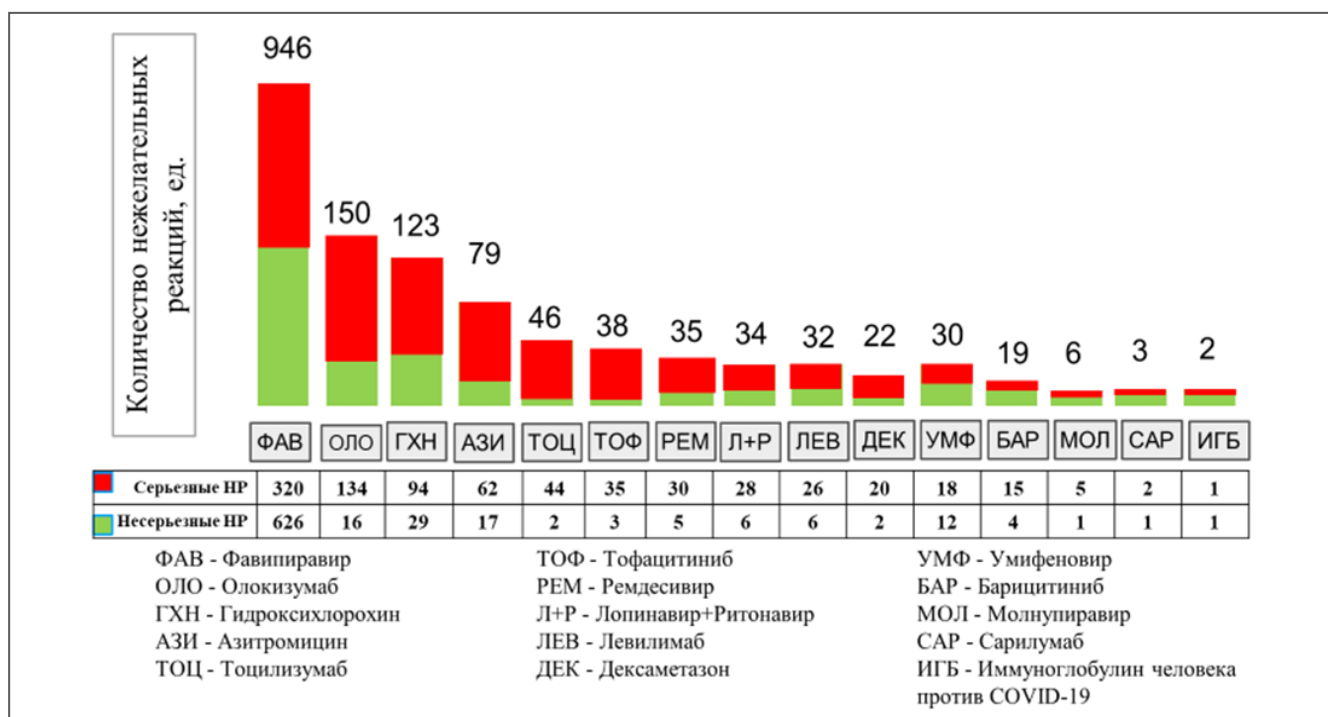


Рисунок 1 – Распределение нежелательных реакций по МНН (n=1565), абс.

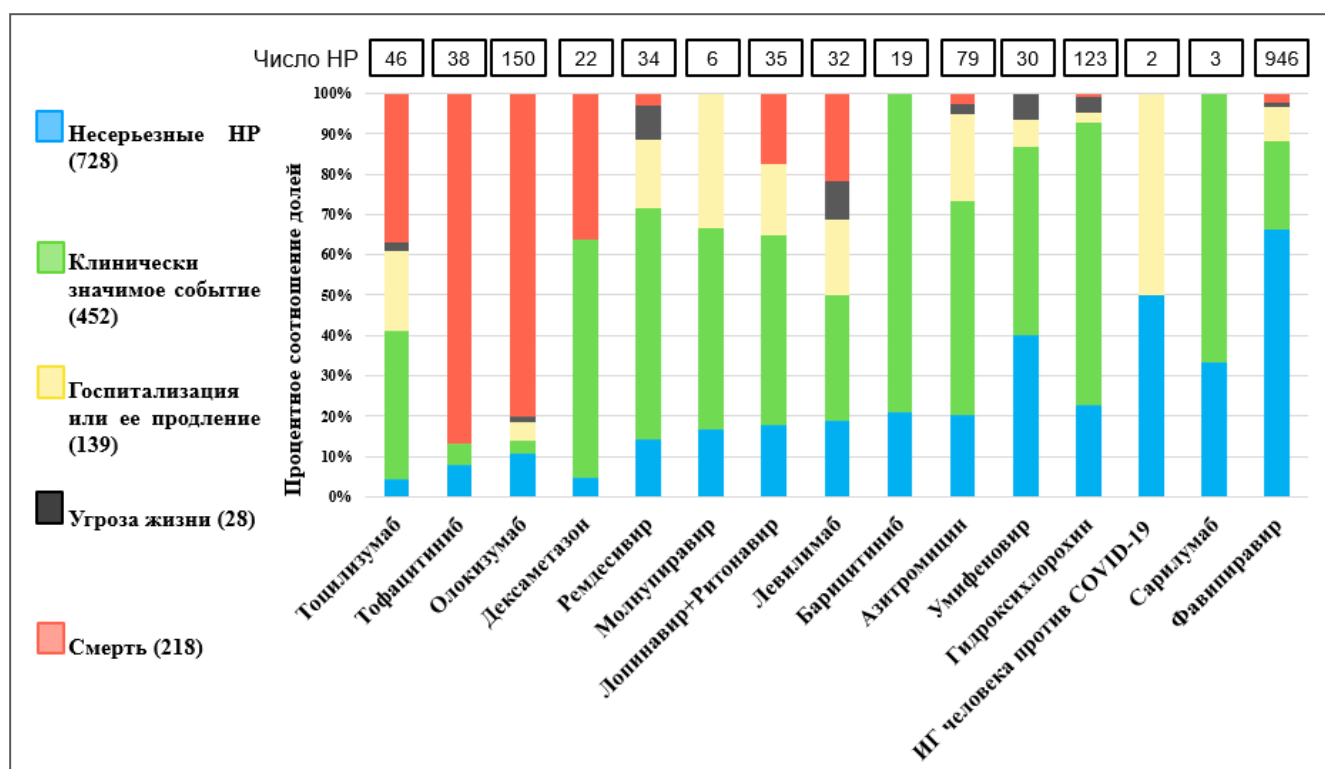
Как следует из представленных на рисунке 1 данных, по количеству описанных НР из общего числа вычлененных реакций (n=1565) лидировали данные по фавипиравису (946 НР, 60%), олокизумабу (150 НР, 10%) и гидроксихлорохину (123 НР, 8%).

На первых позициях в рейтинге системно-органных классов НР лидировали нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей (329 НР, 21%), желудочно-кишечные нарушения (182 НР, 12%), а также общие нарушения и реакции в месте введения (140 НР, 9%). Изучение описательной части нежелательных реакций с их последующей типизацией по Роулинг-Томпсон показало, что тип «А» (предсказуемые, дозозависимые НР) доминировали (1031 НР, 66%), что типично. Тип «В» (непредсказуемые, идиосинкразические реакции) составляли значимую долю (253 НР, 16%). Тип «F» (реакции, связанные с недостаточной эффективностью) – третий по частоте тип (193 НР, 12%). Тип «С» (хронические реакции) и «Неклассифицируемые реакции» занимали 6% от общего числа НР. Длительность наблюдения, составлявшая 3 года, оказалась не достаточной для мониторинга отсроченных нежелательных реакций типа «D».

Большая часть НР олокизумаба (101 НР, 67%) были классифицированы как реакции типа «F», что существенно превышало аналогичные показатели других МНН и подчёркивало необходимость изучения категорий причинно-следственной связи (ПСС) между подозреваемым лекарственным препаратом и НР. По результатам такого анализа, в целом отмечается доминирование категории «Нет данных» (876 НР; 56%), что указывает на значительный дефицит информации для проведения полноценной оценки репортером ПСС. Только в 1% (16 НР) ПСС с назначением подозреваемого ЛС категоризована репортером как "Вероятная"

и/или «Определённая». Примечательно, что большинство зарегистрированных НР типа «F» для олокизумаба (76 НР; 75%) имели «Сомнительную» ПСС, что может указывать на слабую корреляцию с фармакотерапией.

834 (53%) рассмотренных НР имели критерий серьезности. В ситуациях, когда НР имела несколько критериев серьезности проводилась процедура взвешивания. Нежелательные реакции с критерием «Инвалидность» и «Врожденные аномалии» отсутствовали (Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 N 1071 (ред. от 16.07.2020) Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора). Доля нежелательных реакций с различными критериями серьезности по каждому МНН показана на рисунке 2.



Примечание – НР – нежелательная реакция; ИГ – иммуноглобулин.

Рисунок 2 – Соотношение серьезных и несерьезных НР по отдельным МНН (n=1635), %

В соответствии с данными, представленными на рисунке 2, по доле серьезных НР с различными критериями серьезности лидировали тоцилизумаб (44 НР, 96%), тофацитиниб (35 НР, 92,1%) и олокизумаб (134 НР, 89,3%). Нежелательные реакции фавипиравира в 67% случаев были несерьезными. Из 1565 реакций 502 (32%) соответствовали критериям подозреваемой непредвиденной серьезной нежелательной реакции (англ. Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR)) ICH E6(R3), 2025). Серьезные непредвиденные нежелательные реакции, завершившиеся летальным исходом, были ассоциированы со следующими событиями: дыхательная недостаточность (30 НР, 1,8%), острый респираторный дистресс-синдром (20 НР, 1,2%), синдром полиорганной недостаточности (15 НР, 0,9%), использование ЛС по

неутвержденным показаниям (14 НР, 0,8%), легочная эмболия (13 НР, 0,8%), септический шок (12 НР, 0,7%), сепсис (5 НР, 0,3%).

Результат анализа исходов для 802 СС с уникальными международными регистрационными номерами случаев следующий: 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». Структура случаев с исходом «Смерть» по МНН представлена на рисунке 3.



Рисунок 3 – Структура случаев с исходом «Смерть» по МНН, n=108, абс.

Как следует из данных, представленных на рисунке 3, по данным базы «Фармаконадзор 2.0» АИС РЗН, за период 2020-2022 гг. из 108 случаев с исходом «Смерть» 69 случаев ассоциированы с применением олокизумаба. Далее по убыванию частоты следует фавипиравир (16 из 108 случаев, 17%) и тофацитиниб (12 из 108 случаев, 13%). В 16 случаях с исходом «Смерть» в качестве подозреваемых ЛС репортером указаны несколько МНН. Структура системно-органных классов нежелательных реакций с критерием серьезности «Смерть» для олокизумаба, фавипиравира и тофацитиниба представлена на рисунке 4. Смерть пациентов была ассоциирована с реакциями различных системно-органных классов MedDRA. В числе наиболее частых – реакции со стороны дыхательной системы и инфекции, далее прогрессирование заболевания и нарушения со стороны сердца и сосудов.

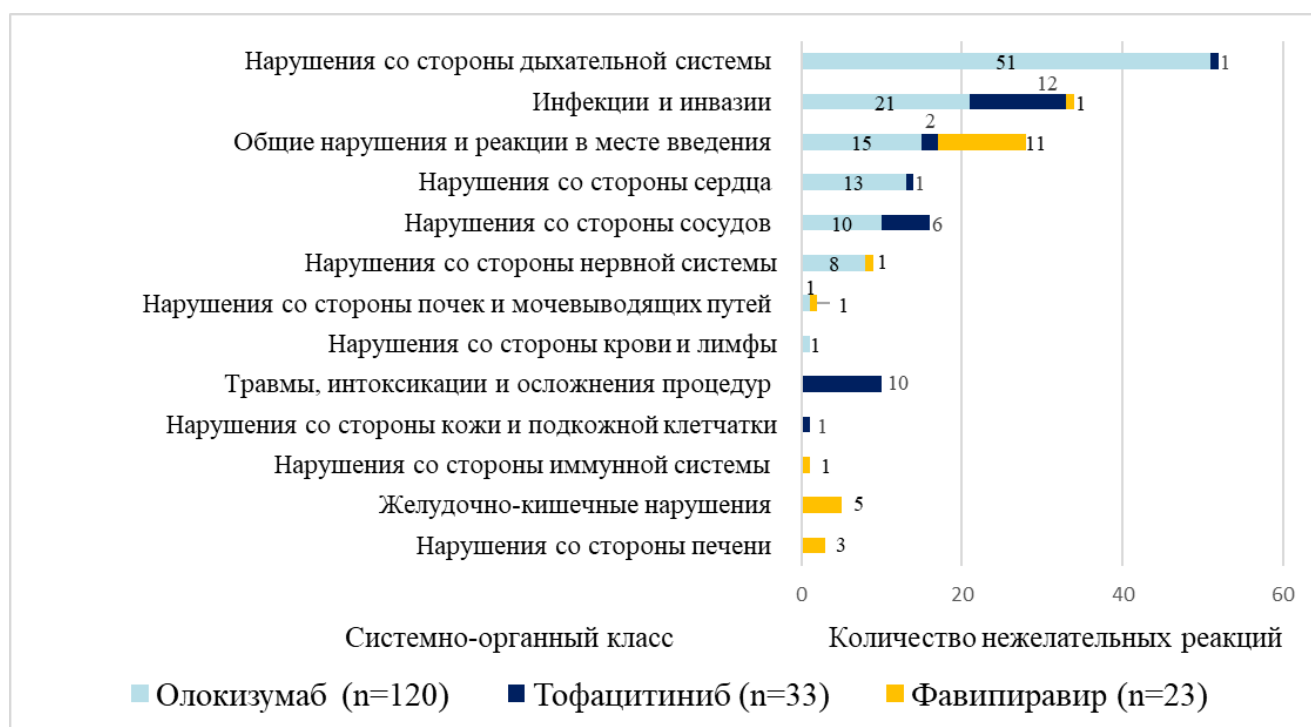


Рисунок 4 – Структура системно-органных классов нежелательных реакций с критерием серьезности «Смерть» для олокизумаба, фавипиравира и тофацитиниба, абс.

Результаты выявления потенциальных сигналов безопасности статистическим методом

В ходе мониторинга профилей безопасности лекарственных средств проведен скрининг данных СС с целью обнаружения потенциальных сигналов безопасности. Результаты выявления таких сигналов среди пациентов с НКИ представлены на рисунке 5, где визуализируются 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 (39%) по сути являлись ложно положительными, 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.

Сигналы, характер которых не соответствовал информации о НР, уже представленной в общей характеристике лекарственных препаратов (ОХЛП), зарегистрированных на территории РФ: для гидроксихлорохина – гипертермия (наблюдалась в 12 раз чаще, чем при применении остальных интересующих ЛС, 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).

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, виремия и фунгемия																Лабораторные и инструментальные данные
ЭКГ-исследования																Нарушения метаболизма и питания
Нарушения обмена пуринов																Нарушения со стороны дыхательной системы
Дыхательная недостаточность																
Отеки легких																Нарушения со стороны иммунной системы
Уртикарные сыпи																
Ангиотеки																Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки
Зуд																
Тромбоцитопении																Нарушения со стороны крови
Лимфопения																
Нейтропении																Нарушения со стороны нервной системы
Неврологические проявления																
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 для нормативно-правовой деятельности);

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

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

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

Рисунок 5 – Структура сигналов диспропорциональности

Примечательно, что в популяции пациентов с НКИ клинического этапа настоящего исследования 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)

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

Одно из преимуществ триггерного подхода – его адаптивность. В представленном ретроспективном исследовании безопасности лекарственных средств терапии НКИ адаптированный триггерный подход включал 7 ключевых параметров (триггеров), 2 из которых предложены в рамках глобального триггерного подхода (Griffin F. A., et al., 2009). Остальные 5 триггеров были отобраны по следующим критериям: доступность для диагностики в данном клиническом центре, не являлись безусловными признаками прогрессирования заболевания, не были чувствительны к воздействию иной сопутствующей терапии, не были редкими. Итоги установления диагностической ценности отобранных триггеров нежелательных реакций ($n=7$) представлены в таблице 2.

Согласно данным, представленным в таблице 2, для триггера лекарственно-индуцированной иммуносупрессии «повышение уровня прокальцитонина $>2,0$ нг/мл» зарегистрировано 66 истинно положительных и 24 ложноположительных результатов, что обеспечивает чувствительность 87% и специфичность 91%, с положительной прогностической ценностью триггера 73%. Гиперкреатинемия как триггер лекарственно-индуцированного повреждения почек ассоциировалась с 91 истинно положительными и 33 ложноположительным результатом, что обеспечивает чувствительность 80% и специфичность 85%, с положительной прогностической ценностью триггера 73%.

Гиперамилаземия как триггер лекарственно-индуцированного повреждения поджелудочной железы 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» как маркера лекарственно-индуцированного повреждения печени зарегистрировано 14 истинно положительных и 5 ложноположительных результата, что обеспечивает чувствительность 52% и специфичность 98%, с положительной прогностической ценностью триггера 74%. Триггер лекарственно-индуцированного психомоторного возбуждения «назначение галоперидола»

показал 26 истинно положительных и 6 ложноположительных результатов, что обеспечивает чувствительность 55% и специфичность 98% и положительную прогностическую ценность триггера 81%.

Таблица 2 – Определение чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности триггеров нежелательных реакций среди пациентов (n=329) с новой коронавирусной инфекцией

Триггер	a	b	c	d	Se, %	95% ДИ Se	Sp, %	95% ДИ Sp	PPV, %	NPV, %
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 – a – истинно положительные триггеры; b – ложноположительные триггеры; c – ложноотрицательные триггеры; d – истинно отрицательные триггеры; 95% ДИ – доверительный интервал; Se – чувствительность; Sp – специфичность; PPV– положительная прогностическая ценность; NPV – отрицательная прогностическая ценность.										

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%. Триггера лекарственно-индуцированного нарушения сердечного ритма и проводимости «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%.

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 безопасности в связи с малым количеством пациентов. 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 НР. Триггеры с возможной связью рассматривались в качестве потенциальных нежелательных реакций интересующих ЛС (гидроксихлорохин, фавипиравир, лопинавир+ритонавир, левилимаб, тофацитиниб). Таким образом, среди пациентов получающих фавипиравир частота возникновения гиперамилаземии оказалась достоверно выше, чем среди пациентов не получающих фавипиравир (ОШ:3,21, 95% ДИ: 1,02 – 10,51, $p=0,03$).

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 группу пациентов без положительных триггером НР ($n=164$) и группу пациентов с ≥ 1 положительным триггером НР ($n=165$), результаты представлены в таблице 3.

Как следует из данных, представленных в таблице 3, среди госпитализированных пациентов независимыми факторами риска нежелательных реакций были: применение противовирусных лекарственных средств (фавипиравир, лопинавир+ритонавир), 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.

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.

Таблица 3 – 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**

Примечание – ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; МАБ – моноклональное антитело (англ. Monoclonal Antibody); ЛС – лекарственное средство; JAK – ингибитор – класс лекарственных средств, которые блокируют активность янус-киназы (англ. Janus kinase); ОШ – отношение шансов, 95% ДИ – 95%-ый доверительный интервал; р – 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.

В заключении обобщены результаты исследования, которые легли в основу выводов и практических рекомендаций. В настоящем исследовании представлена системная характеристика профилей безопасности лекарственных средств для терапии новой коронавирусной инфекции на основе данных реальной клинической практики, количественная и качественная оценка спонтанных сообщений российской базы фармаконадзора «Фармаконадзор 2.0» по показанию новая коронавирусная инфекция, выявлены сигналы диспропорциональности.

На клиническом этапе исследования установлена возможность использования глобального триггерного подхода для ретроспективного выявления факторов риска и нежелательных реакций лекарственных средств этиотропной и патогенетической терапии новой коронавирусной инфекции, что имеет значение для клинической фармакологии.

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.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные в результате исследования данные демонстрируют перспективы дальнейшей разработки методологии пострегистрационных исследований безопасности лекарственных средств. Персонализированный подход к диагностике и прогнозу нежелательных реакций лекарственных средств в рамках реальной клинической практики является актуальным направлением в клинической фармакологии. Представляет интерес продолжение изучения возможностей применения метода глобальных триггеров как предикторов нежелательных реакций различных лекарственных средств.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работы, опубликованные в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ

1. **Мишинова, С. А.** Нежелательные явления лекарственных средств среди госпитализированных пациентов с COVID-19. Опыт использования инструмента Global Trigger Tool / **С. А. Мишинова**, А. С. Колбин, Е. В. Вербицкая, Н. П. Алексеева, Ю. М. Гомон // Качественная клиническая практика. – 2024. – № 1. – С. 30-44. <https://DOI: 10.37489/2588-0519-2024-1-30-44>
2. **Мишинова, С. А.** Влияние факторов риска в условиях реальной клинической практики на исходы COVID-19 / **С. А. Мишинова**, Ю. М. Гомон, А. С. Колбин, Е. В. Вербицкая, Т. И. Галимов // Качественная клиническая практика. – 2023. – № 1. – С. 34-46. [https:// DOI: 10.37489/2588-0519-2023-1-34-46](https://DOI: 10.37489/2588-0519-2023-1-34-46)
3. **Мишинова, С. А.** Регистрация сообщений о нежелательных лекарственных реакциях при лечении COVID-19 в Российской Федерации и США / Г. И. Сыраева, А. С. Колбин, Т. А. Сергеева, **С. А. Мишинова** // Клиническая фармакология и терапия. – 2022. – Т. 31, № 1. – С. 91-96. [https:// DOI: 10.32756/0869-5490-2022-1-91-96](https://DOI: 10.32756/0869-5490-2022-1-91-96)

Работы, опубликованные в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ и индексируемых в международной базе данных Scopus

4. **Мишинова, С. А.** Количественное обнаружение сигналов безопасности лекарственных препаратов, применяемых при COVID-19, на основе ретроспективного анализа спонтанных сообщений национальной российской базы фармаконадзора / **С. А. Мишинова**, А. С. Колбин, Ю. С. Полушин, Е. В. Вербицкая // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2024. – Т. 12, № 1. – С. 45-57. [https:// DOI: 10.30895/2312-7821-2023-382](https://DOI: 10.30895/2312-7821-2023-382)
5. **Мишинова, С. А.** Отчет данных российской базы по нежелательным явлениям лекарственных средств, применяемых при новой коронавирусной инфекции (COVID-19), с акцентом на фавипиравир / **С. А. Мишинова**, Г. И. Сыраева, А. С. Колбин, Ю. С. Полушин, Е. В. Вербицкая // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2023. – Т. 25, № 1. – С. 26-33. [https:// DOI: 10.36488/смас.2023.1.26-33](https://DOI: 10.36488/смас.2023.1.26-33)
6. **Мишинова, С. А.** Систематический обзор данных реальной клинической практики при COVID-19: неинтервенционные исследования / **С. А. Мишинова**, Ю. М. Гомон, А. С. Колбин, В. В. Стрижелецкий, И. Г. Иванов // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2022. – Т. 15, № 1. – С. 145-161. [https:// DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.099](https://DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.099)
7. **Мишинова, С. А.** Оценка профиля безопасности лекарственных средств, применяемых для патогенетической терапии новой коронавирусной инфекции (COVID-19): обзор литературы / Г. И. Сыраева, **С. А. Мишинова**, А. С. Колбин, Е. О. Еременко // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2021. – Т. 23, № 3. – С. 314–329. [https:// DOI: 10.36488/смас.2021.3.314-329](https://DOI: 10.36488/смас.2021.3.314-329)

Работы, опубликованные в издании, индексируемом в международных базах данных Web of Science и Scopus

8. **Mishinova, S. A.** A systematic review of real-world clinical practice data in COVID-19: non-interventional studies / **S. Mishinova**, J. Gomon, A. Kolbin, V. V. Strizheletsky, I. Ivanov // Value in Health. – 2022. – Vol. 25, № 1, Suppl. 270. – POSC 413. [https:// DOI: 10.1016/j.jval.2021.11.1314](https://DOI: 10.1016/j.jval.2021.11.1314)
9. **Mishinova, S. A.** A real-world pharmacovigilance study using national Russian database of adverse events of COVID-19-related drugs: focus on hydroxychloroquine / A. Kolbin, **S. A. Mishinova**, G. I. Syraeva, Y. S. Polushin // Value in Health. – 2022. – Vol. 25, № 7, Suppl. 593. – RWD 91. [https:// DOI: 10.1016/j.jval.2022.04.1615](https://DOI: 10.1016/j.jval.2022.04.1615)
10. **Mishinova, S. A.** Analysis of the national database of the Russian Federation on the safety of medicines for etiopathogenetic treatment COVID-19 in clinical practice (real-world data; RWD) /

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АИС РЗН	– Автоматизированная информационная система Росздравнадзора
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ЛС	– Лекарственное средство
МНН	– Международное непатентованное наименование
НКИ	– Новая коронавирусная инфекция
НР	– Нежелательная реакция
ОРИТ	– Отделение реанимации и интенсивной терапии
ОХЛП	– Общая характеристика лекарственного препарата
ПСС	– Причинно-следственная связь
СС	– Спонтанные сообщения
95% ДИ	– Доверительный интервал
РФ	– Российская Федерация
DDD	– Установленная суточная доза
MedDRA	– Медицинский словарь для нормативно-правовой деятельности
PRR	– Коэффициент пропорциональности репортирования
ROR	– Коэффициент отношения шансов репортирования