

Содержание

Болезни и возбудители

- Бочарова Ю.А., Савинова Т.А., Чаплин А.В., Лямин А.В., Кондратенко О.В., Поликарпова С.В., Жилина С.В., Федорова Н.И., Коржанова М., Маянский Н.А., Чеботарь И.В.
- 220** Геномные характеристики штаммов *Achromobacter* spp., выделенных от пациентов с муковисцидозом в России
- Попова М.О., Рогачева Ю.А.
- 226** Мукормикоз: современные возможности диагностики и лечения, существующие проблемы и новые тенденции в терапии
- Овсянников Н.В., Билевич О.А.
- 239** COVID-19-ассоциированный легочный аспергиллез
- Ортенберг Э.А.
- 248** Почти два года с COVID-19: некоторые аспекты использования антибиотиков
- Хостелиди С.Н., Зайцев В.А., Пелих Е.В., Яшина Е.Ю., Родионова О.Н., Богомолова Т.С., Авдеенко Ю.Л., Клишко Н.Н.
- 255** Мукормикоз на фоне COVID-19: описание клинического случая и обзор литературы

Антимикробные препараты

- Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю., Трушин И.В., Кузьменков А.Ю., Мартинович А.А., Шек Е.А., Шайдуллина Э.Р., Авраменко А.А., Виноградова А.Г., Иванчик Н.В., Сухорукова М.В., Романов А.В., Микотина А.В., Азизов И.С., Дехнич А.В., Козлов Р.С. от имени участников многоцентрового исследования «Оценка чувствительности клинических изолятов Enterobacterales и *P. aeruginosa* к цефтазидиму-авибактаму в России с помощью диско-диффузионного метода»
- 264** Оценка чувствительности клинических изолятов Enterobacterales и *Pseudomonas aeruginosa* к цефтазидиму-авибактаму в России (по данным локальных микробиологических лабораторий)
- Козлов Р.С., Азизов И.С., Дехнич А.В., Иванчик Н.В., Кузьменков А.Ю., Мартинович А.А., Микотина А.В., Сухорукова М.В., Трушин И.В., Эйдельштейн М.В.
- 280** *In vitro* чувствительность к биопенум и другим карбапенемам клинических изолятов *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. и представителей порядка Enterobacterales, выделенных у госпитализированных пациентов в различных регионах России

Антибиотикорезистентность

- Ромашов О.М., Ни О.Г., Быков А.О., Круглов А.Н., Проценко Д.Н., Тюрин И.Н.
- 293** Оценка резистентности микроорганизмов многопрофильного стационара и модернизация схем антимикробной терапии в условиях пандемии COVID-19-инфекции
- Хрульнова С.А., Клясова Г.А., Фёдорова А.В., Фролова И.Н., Бидерман Б.В.
- 305** Генетическое разнообразие ванкомицинорезистентных *Enterococcus faecium*, выделенных из гемокультур больных опухолями системы крови

Опыт работы

- Сыраева Г.И., Мишинова С.А., Колбин А.С., Еременко Е.О.
- 314** Оценка профиля безопасности лекарственных средств, применяемых для патогенетической терапии новой коронавирусной инфекции (COVID-19): обзор литературы
- Валиева Р.И., Лисовская С.А., Исаева Г.Ш.
- 330** Оценка биопленкообразующей активности грибов *Fusarium solani*, выделенных с кожных покровов пациентов

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован
Комитетом РФ по печати
30.09.1999 г. (№019273)
Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2021.

Оценка профиля безопасности лекарственных средств, применяемых для патогенетической терапии новой коронавирусной инфекции (COVID-19): обзор литературы

Сыраева Г.И.^{1,2}, Мишинова С.А.¹, Колбин А.С.¹, Еременко Е.О.¹

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² ООО «Научно-исследовательский центр Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Россия

Контактный адрес:

Гульнара Ислямовна Сыраева

Эл. почта: syraevagulnara@gmail.com

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, лекарственные средства, фармаконадзор, фармакотерапия, нежелательная лекарственная реакция, нежелательное явление.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Цель. Систематизация и обобщение литературных данных при исследованиях безопасности лекарственных средств, применяемых для патогенетического лечения COVID-19.

Материалы и методы. В качестве первого этапа мониторинга безопасности лекарственных средств, применяемых при лечении COVID-19 в России, был проведен обзор исследований профилей безопасности лекарственных препаратов – мефлохина, гидроксихлорохина, азитромицина, лопинавира/ритонавира, фавипиравира, тоцилизумаба, олокизумаба, барицитиниба – в международных базах данных Medline, PubMed, ClinicalTrials.gov и Cochrane Library за период 2019–2021 гг.

Результаты. В обзор вошла 51 статья, соответствующая критериям отбора. Можно заключить, что профили безопасности (частота, тяжесть и серьезность нежелательных лекарственных реакций) большинства перепрофилированных для COVID-19 лекарственных средств соответствуют таковым по зарегистрированным показаниям. В то же время, согласно мировому опыту, отмечается рост числа сообщений о нежелательных лекарственных реакциях гидроксихлорохина и азитромицина, что связано с активным использованием этих препаратов для комбинированной терапии.

Выводы. Согласно литературным данным, отмечена высокая частота нежелательных явлений у гидроксихлорохина, хлорохина и азитромицина. Последующий анализ и сопоставление профилей безопасности гидроксихлорохина, хлорохина и азитромицина с данными автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора являются необходимым компонентом эффективной и безопасной фармакотерапии COVID-19.

Review

Safety profile assessment of drug products used for the pathogenetic treatment of COVID-19

Syraeva G.I.^{1,2}, Mishinova S.A.¹, Kolbin A.S.¹, Eremenko E.O.¹

¹ Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

² Research Center Eco-safety, Saint-Petersburg, Russia

Contacts:

Gulnara I. Syraeva

E-mail: syraevagulnara@gmail.com

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, drug products, pharmacovigilance, pharmacotherapy, adverse drug reaction, adverse event.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

Objective. To review and summarize literature data in studies of safety of the drug products used for the pathogenetic treatment of COVID-19.

Materials and methods. As the first stage of monitoring the drug's safety, which are used in the treatment of COVID-19 in Russia, a systematic review of studies of the drug's safety profiles was carried out: mefloquine, hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir/ritonavir, favipiravir, tocilizumab, olokizumab, baricitinib in the international databases Medline, PubMed, ClinicalTrials.gov and Cochrane Library for the period 2019–2021.

Results. The review included 51 articles that met the selection criteria. Based on the results of the review, it can be concluded that the safety profile (frequency, severity and severity) of most drugs repurposed for COVID-19 corresponds to those for the registered indications. At the same time, according to world experience, there is an increase in the number of reports of adverse drug reactions of hydroxychloroquine and azithromycin, which is provoked by the active use of these drugs for combination therapy.

Conclusions. According to the literature, a high incidence of adverse events was noted in hydroxychloroquine, chloroquine and azithromycin. Subsequent analysis and comparison of the safety profiles of hydroxychloroquine, chloroquine and azithromycin with data from the national automated information system (AIS) database of Roszdravnadzor is a necessary component of effective and safe pharmacotherapy for COVID-19.

Сыраева Г.И. и соавт.

Введение

По официальным данным, на конец осени 2021 г. в мире было зарегистрировано более 260 млн случаев заболевания новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), при этом установленный диагноз COVID-19 стал причиной более 5 млн летальных исходов во всем мире [1]. Несмотря на определенный прогресс в исследовании, диагностике и профилактике SARS-CoV-2, проблема эффективного лечения остается крайне актуальной. Частота, тяжесть и серьезность нежелательных лекарственных реакций (НЛР) лекарственных средств (ЛС) при лечении COVID-19 представляет собой крайне важный аспект с позиций клинической фармакологии, фармаконадзора и системы здравоохранения в целом. Существующие системы сбора информации (сигналы, периодические и срочные отчеты держателей регистрационных удостоверений) на пострегистрационном этапе позволяют аккумулировать и оценивать данные о НЛР [2]. Базы данных о НЛР, которые ведутся Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), регуляторными органами в США, ЕС, России (Vigibase, FAERS, Eudravigilance, автоматизированная информационная система (АИС) «ФАРМАКОНАДЗОР» соответственно) аккумулируют информацию о событиях, связанных с безопасностью лекарственных препаратов [3]. В дальнейшем собранную информацию оценивают специалисты регуляторных органов с привлечением экспертных организаций.

Цель

Систематизация и обобщение литературных данных при исследованиях безопасности ЛС, применяемых для патогенетического лечения COVID-19.

Материалы и методы

Это исследование состоит из двух этапов. Данная публикация посвящена первому этапу исследования, обзору литературных источников, находящихся в открытом доступе, относящихся к вопросам безопасности ЛС, для которых был расширен перечень показаний для COVID-19 без изменения инструкций по медицинскому применению (off-label), или лекарства были зарегистрированы по экстренной или ускоренной процедуре. В обзор литературы были включены следующие ЛС: тоцилизумаб, лопинавир/ритонавир, мефлохин, гидроксихлорохин, азитромицин, барицитиниб, олокизумаб, фавипиравир. Анализ литературы является необходимым элементом текущей мировой системы фармаконадзора (Рисунок 1).

В рамках проведенного обзора литературы проанализированы 2850 рецензируемых статей, опубликованных за период 2019–2021 гг. Разработанная стратегия отбора включала в себя поиск статей по ключевым словам и их комбинациям («covid-19» AND «safety», «Pharmacovigilance» AND «covid-19», «Adverse drug reaction» AND «covid-19», «Adverse event» AND «covid-19») с использованием следующих баз данных: Medline, PubMed, ClinicalTrials.gov и Cochrane Library. Из обзора были исключены исследования эффективности и безопасности вакцин, лабораторно-диагностических методов валидации и верификации SARS-CoV-2, профилактических мероприятий в отношении COVID-19, обзоры литературы, описания клинических случаев. В обзор вошли исследования как с расчетом, так и без расчета доверительного интервала (ДИ), отношения рисков (ОР), отношения шансов (ОШ) для событий, выбранных в качестве критериев безопасности.

В рамках второго этапа исследования полученные данные будут сопоставлены с данными национальной базы (АИС) «ФАРМАКОНАДЗОР».

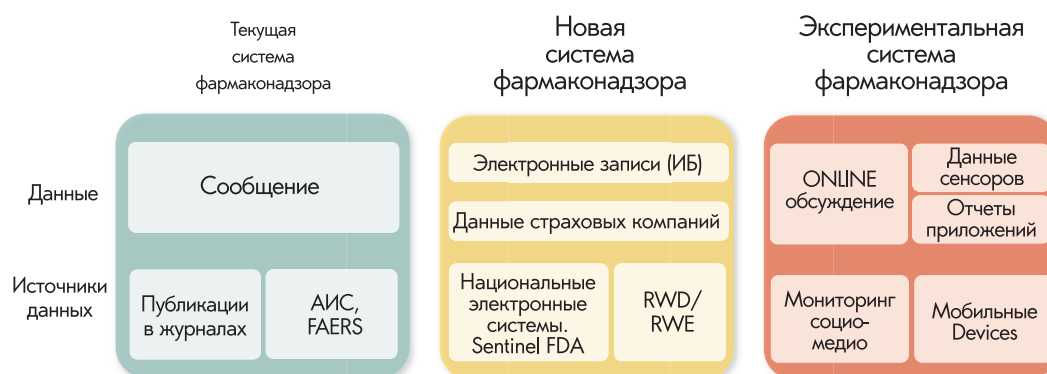


Рисунок 1. Обзор методов фармаконадзора [4]

АИС – автоматизированная информационная система Росздравнадзора; FAERS – система сообщения о нежелательных явлениях FDA; RWD – данные реальной клинической практики; RWE – система получения доказательств в условиях реальной клинической практики; ИБ – история болезни.

Результаты

В окончательный отбор для проведения обзора литературы включена 51 публикация (Рисунок 2). В этих исследованиях оценивали безопасность комбинации гидроксихлорохина и азитромицина или монотерапии этими ЛС (27 статей); безопасность комбинации лопинавир/ритонавир (13 статей); безопасность фавипиравира (4 статьи); безопасность тоцилизумаба (10 статей); безопасность олокизумаба (2 статьи); безопасность барицитиниба (3 статьи).

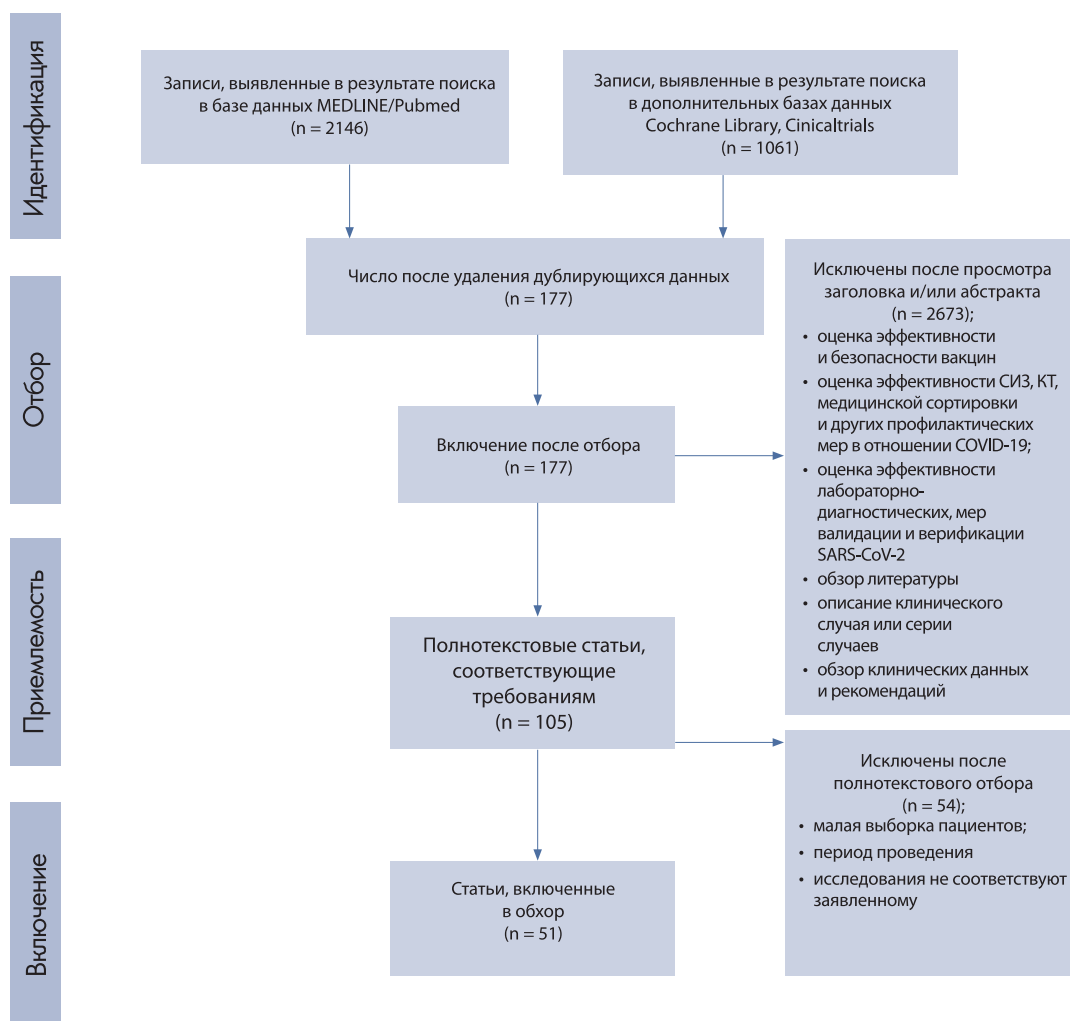
Общие характеристики включенных исследований приведены в Таблице 1.

Группа антималярийных ЛС: мефлохин и гидроксихлорохин

Для мефлохина наиболее характерными НЛР считают нарушения со стороны нервной системы, проявляющиеся головной болью, головокружением и нарушением сна, а также психическими расстройствами.

Имеются отдельные сообщения об ототоксичности [56]. К сожалению, в связи с ограниченной сферой применения мефлохина в последние годы исследований безопасности этого ЛС не проводилось. По состоянию на 2 июня 2021 г. на сайте Clinicaltrials.gov имеются данные только об одном исследовании эффективности и безопасности мефлохина для профилактики COVID-19 (NCT04847661), которое находится на стадии набора пациентов. Первые результаты данного исследования ожидаются не ранее 31 августа 2021 г. [57].

Наиболее известной НЛР при длительном приеме гидроксихлорохина является дозозависимое повреждение сетчатки [58]. Кроме того, имеются данные о нарушениях со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), печени и почек. Одним из типов НЛР при применении гидроксихлорохина, требующей особого контроля, является кардиотоксичность, которая может принимать различные формы. Поскольку для лечения COVID-19 была также рекомендована комбинация азитромицина и гидроксихлорохина как потенциально проявляющая синергизм в отношении подавления проникновения вируса SARS-CoV-2



СИЗ – средства индивидуальной защиты; КТ – компьютерная томография.

Рисунок 2. Блок-схема поиска литературы

Таблица 1. Краткая характеристика включенных исследований

№	Название	Тип исследования	Период исследования	Лекарственные средства	Расположение центров	Количество пациентов/сообщений	Источник
1	A New Drug-Drug Interaction Between Hydroxychloroquine and Metformin? A Signal Detection Study	Анализ сообщений о НПР базы данных Vigibase	с 1 января 2000 г. по 31 декабря 2019 г.	Гидроксихлорохин	130 стран	10771	[5]
2	Kidney disorders as serious adverse drug reactions of remdesivir in coronavirus disease 2019: a retrospective case–noncase study	Анализ сообщений о НПР базы данных Vigibase	с 1 января по 30 августа 2020 г.	Ремдесивир	130 стран	5532	[6]
3	Psychiatric Disorders and Hydroxychloroquine for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Vigibase Study	Анализ глобальной базы данных НПР Vigibase	с 2019 г. по 16 июня 2020 г.	Гидроксихлорохин	130 стран	1754	[7]
4	Remdesivir and Acute Renal Failure: A Potential Safety Signal From Disproportionality Analysis of the WHO Safety Database	Анализ сообщений о НПР базы данных Vigibase	с 1 февраля 2020 г. по 7 августа 2020 г.	Ремдесивир	130 стран	138	[8]
5	Serious bradycardia and remdesivir for coronavirus 2019 (COVID-19): a new safety concerns	Анализ сообщений о НПР базы данных Vigibase	до 23 сентября 2020 г.	Ремдесивир	130 стран	302	[9]
6	Безопасность применения ремдесивира и тоцилизумаба при лечении COVID-19	Анализ глобальной базы данных НПР Vigibase	с 2005 г. по 2020 г.	Тоцилизумаб	130 стран	49208	[10]
7	Tocilizumab for severe COVID-19 pneumonia: Case series of 5 Australian patients	Одноцентровое ретроспективное открытое неконтролируемое исследование серии клинических случаев	с 30 марта по 11 апреля 2020 г.	Тоцилизумаб	Австралия	5	[11]
8	Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19	Многоцентровое рандомизированное открытое трехгрупповое контролируемое исследование	с апреля 2020 г. по август 2021 г.	Гидроксихлорохин, азитромицин	Бразилия	667	[12]
9	Adverse drug reactions in patients with COVID-19 in Brazil: analysis of spontaneous notifications of the Brazilian pharmacovigilance system	Анализ сообщений о НПР базы данных Vigibase	с 1 марта по 15 августа 2020 г.	Гидроксихлорохин, азитромицин, хлорохин	Бразилия	631	[13]
10	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	Рандомизированное открытое многоцентровое исследование 3-й фазы в параллельных группах	с май по июль 2020 г.	Фавипиравир	Индия	150	[14]
11	Adverse effects of lopinavir/ritonavir in critically ill patients with COVID-19	Наблюдательное ретроспективное одноцентровое исследование	с 15 марта по 15 июня 2020 г.	Лопинавир/ритонавир	Испания	23	[15]
12	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	Анализ сообщений о НПР на основе автоматических лабораторных сигналов (ALS) в больнице	с 1 марта по 30 апреля 2020 г.	Тоцилизумаб, азитромицин, лопинавир/ритонавир, хлорохин, гидроксихлорохин	Испания	575	[16]
13	Beneficial effect of corticosteroids in preventing mortality in patients receiving tocilizumab to treat severe COVID-19 illness	Одноцентровое неинтервенционное ретроспективное неконтролируемое исследование	с 17 марта по 14 апреля 2020 г.	Тоцилизумаб, тоцилизумаб + ГК	Испания	1092	[17]
14	Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact	Сравнительное проспективное исследование	март 2020 г.	Барicitиниб	Италия	24	[18]

Продолжение таблицы 1

№	Название	Тип исследования	Период исследования	Лекарственные средства	Расположение центров	Количество пациентов/сообщений	Источник
15	Adverse drug reactions in SARS-CoV-2 hospitalised patients: a case-series with a focus on drug-drug interactions	Анализ данных о НЛР в больнице	с 1 января по 31 мая 2020 г.	Азитромицин, гидроксихлорохин, лопинавир/ритонавир	Италия	23	[19]
16	A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19	Рандомизированное контролируемое открытое исследование	с января по февраль 2020 г.	Лопинавир/ритонавир	Китай	199	[20]
17	Efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol in adult patients with mild/moderate COVID-19: an exploratory randomized controlled trial	Одноцентровое рандомизированное контролируемое исследование	с февраля по март 2020 г.	Лопинавир/ритонавир, умифеновир	Китай	125	[21]
18	Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial	Проспективное рандомизированное контролируемое открытое многоцентровое исследование	с февраля по март 2020 г.	Фавипиравир, умифеновир	Китай	240	[22]
19	Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial	Многоцентровое проспективное открытое рандомизированное исследование 2-й фазы	с февраля по март 2020 г.	Интерферон бета-1b, лопинавир/ритонавир, рибавирин	Китай	81	[23]
20	Incidence of Adverse Drug Reactions in COVID-19 Patients in China: An Active Monitoring Study by Hospital Pharmacovigilance System	Ретроспективное неинтервенционное неконтролируемое исследование	с 17 января по 29 февраля 2020 г.	Лопинавир/ритонавир, хлорохин	Китай	65	[24]
21	Adverse Effects Associated With the Use of Antimalarials During The COVID-19 Pandemic in a Tertiary Care Center in Mexico City	Одноцентровое ретроспективное неинтервенционное исследование	с 13 марта по 17 мая 2020 г.	Гидроксихлорохин, хлорохин	Мексика	626	[25]
22	A prospective, observational study to evaluate adverse drug reactions in patients with COVID-19 treated with remdesivir or hydroxychloroquine: a preliminary report	Одноцентровое проспективное наблюдательное когортное исследование	с 16 марта по 15 августа 2020 г.	Гидроксихлорохин, ремдесивир	Португалия	149	[26]
23	В каких ситуациях показана комбинированная терапия гидроксихлорохином и лопинавиром/ритонавиром, и как следует осуществлять контроль безопасности терапии?	Материалы по результатам обработки запросов от медицинских организаций	2021 г.	Лопинавир/ритонавир + гидроксихлорохин	Россия		[27]
24	Мониторинг безопасности применения фавипиравира: управление рисками развития нежелательных лекарственных реакций в клинической практике	Материалы по результатам обработки запросов от медицинских организаций	2020 г.	Фавипиравир	Россия	–	[28]
25	Опыт применения олокизумаба у больных COVID-19	Ретроспективное неинтервенционное исследование	с мая по август 2020 г.	Олокизумаб	Россия	610	[29]
26	Evaluation of the Effectiveness and Safety of Two Dosing Regimens of Olokizumab (OKZ). Compared to Placebo, in Subjects With Rheumatoid Arthritis (RA) Who Are Taking Methotrexate But Have Active Disease (CREDO 1)	Рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование 3-й фазы в параллельных группах с плацебо-контролем	с мая 2016 по октябрь 2018 г.	Олокизумаб	США	428	[30]
27	Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State	Ретроспективное многоцентровое когортное исследование	март 2020 г.	Гидроксихлорохин, азитромицин	США	1438	[31]

Продолжение таблицы 1

№	Название	Тип исследования	Период исследования	Лекарственные средства	Расположение центров	Количество пациентов/сообщений	Источник
28	Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19	Многоцентровое адаптивное рандомизированное слепое контролируемое исследование	с мая по июль 2020 г.	Барicitиниб	США	1033	[32]
29	COVACTA trial raises questions about tocilizumab's benefit in COVID-19	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование	с апреля по июль 2020 г.	Тоцилизумаб	США	450	[33]
30	Hydroxychloroquine and tocilizumab therapy in COVID-19 patients-An observational study	Многоцентровое ретроспективное неинтервенционное когортное неконтролируемое исследование	с 1 марта по 5 мая 2020 г.	Гидрохлорохин, гидроксидхлорохин + азитромицин, азитромицин, тоцилизумаб	США	2512	[34]
31	Plasma Concentrations and Safety of Lopinavir/Ritonavir in COVID-19 Patients	Одноцентровое ретроспективное неинтервенционное исследование	с 18 марта по 1 апреля 2020 г.	Лопинавир/ритонавир	США	31	[35]
32	Serious adverse events with tocilizumab: Pharmacovigilance as an aid to prioritize monitoring in COVID-19	Анализ сообщений о НЛР базы данных FAERS	с первого квартала 2004 г. по четвертый квартал 2019 г.	Тоцилизумаб	США	39572	[36]
33	Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 3-й фазы	с мая 2020 г. по декабрь 2021 г.	Тоцилизумаб	США	389	[37]
34	Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Real-World Experience	Многоцентровое ретроспективное когортное исследование	с 20 января по 14 мая 2020 г.	Гидрохлорохин, гидроксидхлорохин + азитромицин, азитромицин	США	25958	[38]
35	Tocilizumab among patients with COVID-19 in the intensive care unit: a multicentre observational study	Многоцентровое ретроспективное неинтервенционное когортное исследование	с 1 марта по 22 апреля 2020 г.	Тоцилизумаб	США	630	[39]
36	A Pharmacovigilance Study of Hydroxychloroquine Cardiac Safety Profile: Potential Implication in COVID-19 Mitigation	Анализ сообщений о НЛР базы данных FAERS	с 29 мая 1998 г. по 31 декабря 2019 г.	Гидрохлорохин	США, Канада	29782	[40]
37	A pharmacovigilance study to quantify the strength of association between the combination of antimalarial drugs and azithromycin and cardiac arrhythmias: implications for the treatment of COVID-19	Анализ сообщений о НЛР базы данных FAERS	с декабря 2019 г. по июнь 2020 г.	Гидрохлорохин, хлорохин, азитромицин, гидроксидхлорохин + азитромицин	США, Канада	551018	[41]
38	A real-world disproportionality analysis of FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) events for baricitinib	Анализ сообщений о НЛР базы данных FAERS	с первого квартала 2018 г. по первый квартал 2020 г.	Барicitиниб	США, Канада	1598	[42]
39	Cardiovascular adverse events associated with hydroxychloroquine and chloroquine: A comprehensive pharmacovigilance analysis of pre-COVID-19 reports	Анализ сообщений о НЛР базы данных FAERS	с июля 2014 г. по сентябрь 2019 г.	Гидрохлорохин, хлорохин	США, Канада	6677225	[43]

Окончание таблицы 1

№	Название	Тип исследования	Период исследования	Лекарственные средства	Расположение центров	Количество пациентов/сообщений	Источник
40	Global COVID-19 pandemic and reporting behavior – An analysis of the Food and Drug Administration adverse events reporting system	Анализ сообщений о НЛР базы данных FAERS	с 7 ноября 2019 г. по 15 июля 2020 г.	Гидрохлорохин	США, Канада	620	[44]
41	Neuropsychiatric adverse events of chloroquine: a real-world pharmacovigilance study using the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database	Анализ сообщений о НЛР базы данных FAERS	с четвертого квартала 2012 г. по четвертый квартал 2019 г.	Хлорохин	США, Канада	2389474	[45]
42	Pharmacotherapy Management for COVID-19 and Cardiac Safety: A Data Mining Approach for Pharmacovigilance Evidence from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)	Анализ сообщений о НЛР базы данных FAERS	с 1 квартала 2015 г. по 1 квартал 2020 г.	Азитромицин, гидрохлорохин, хлорохин, лопинавир/ритонавир, фапипиравир, тоцилизумаб	США, Канада	418693	[46]
43	Safety signals for QT prolongation or Torsades de Pointes associated with azithromycin with or without chloroquine or hydroxychloroquine	Анализ сообщений о НЛР базы данных FAERS	с 1964 г. по 2019 г.	Азитромицин, гидрохлорохин, хлорохин, азитромицин + хлорохин	США, Канада	265652	[47]
44	Summary of adverse drug events for hydroxychloroquine, azithromycin, and chloroquine during the COVID-19 pandemic	Анализ сообщений о НЛР базы данных FAERS	с 1 января по 30 июня 2020 г.	Азитромицин, гидрохлорохин, хлорохин	США, Канада	848	[48]
45	Global Safety Database Summary of COVID-19-Related Drug Utilization-Safety Surveillance: A Sponsor's Perspective	Анализ сообщений о НЛР в глобальной базе данных по безопасности компании Pfizer	с 1 октября 2019 г. по 25 июня 2020 г.	Азитромицин, гидрохлорохин + хлорохин, лопинавир/ритонавир	США, Франция и Испания	910	[49]
46	Hydroxychloroquine plus azithromycin and early hospital admission are beneficial in COVID-19 patients: Turkish experience with real-life data.	Одноточечное ретроспективное неинтервенционное исследование с перекрестным дизайном	с 13 марта по 20 апреля 2020 г.	Азитромицин + гидрохлорохин	Турция	83	[50]
47	Assessment of QT Intervals in a Case Series of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Treated With Hydroxychloroquine Alone or in Combination With Azithromycin in an Intensive Care Unit	Ретроспективное одноточечное исследование	март 2020 г.	Гидрохлорохин, азитромицин	Франция	40	[51]
48	Spontaneous reported cardiotoxicity induced by lopinavir/ritonavir in COVID-19. An alleged past-resolved problem	Анализ сообщений о НЛР Французской сети фармаконадзора	с 1 марта по 26 апреля 2020 г.	Лопинавир/ритонавир	Франция	28	[52]
49	«Off-label» use of hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir-ritonavir and chloroquine in COVID-19: A survey of cardiac adverse drug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers	Анализ сообщений о НЛР Французской сети фармаконадзора	с 27 марта по 27 апреля 2020 г.	Гидрохлорохин, азитромицин, лопинавир/ритонавир, хлорохин	Франция	120	[53]
50	Hydroxychloroquine and azithromycin tolerance in haemodialysis patients during COVID-19 infection	Наблюдательное ретроспективное исследование	с 17 марта по 10 апреля 2020 г.	Гидрохлорохин + азитромицин	Франция	24	[54]
51	Insights on the Evidence of Cardiotoxicity of Hydroxychloroquine Prior and During COVID-19 Epidemic	Анализ сообщений о НЛР Французской сети фармаконадзора	с 25 марта 2019 г. по 25 мая 2020 г.	Гидрохлорохин	Франция	141	[55]

НЛР – нежелательная лекарственная реакция; ГКС – глюкокортикостероиды; ALS – автоматические лабораторные сигналы; FDA – Управление США по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств; FAERS – система сообщения о нежелательных явлениях FDA; Vigibase – глобальная база индивидуальных отчетов по безопасности ВОЗ.

в клетку, большинство исследований безопасности одновременно включают оценку безопасности и частоту НЛР применительно именно к данной комбинации [59].

При анализе глобальной базы данных нежелательных явлений VigiBase среди 1754 сообщений о применении гидроксихлорохина у пациентов с COVID-19 обнаружили 56 серьезных психических расстройств, включая 4 завершённых самоубийства, 3 случая умышленного самоповреждения и 12 случаев психотических расстройств с галлюцинациями. По сравнению с ремдесивиром, тоцилизумабом или лопинавиром/ритонавиром, использование гидроксихлорохина связано с повышенным риском развития психических расстройств (ОШ = 6,27; 95% ДИ 2,74–14,35) [7].

Азитромицин

Азитромицин характеризуется относительно благоприятным профилем безопасности, однако для азитромицина также характерен повышенный риск сердечно-сосудистых НЛР, и при применении комбинации азитромицина и гидроксихлорохина кардиотоксичность взаимно потенцируется [60]. Высокая частота возникновения и разнообразие сердечно-сосудистых НЛР на фоне приема гидроксихлорохина и азитромицина в рамках основных показаний к применению проиллюстрирована в наблюдательном ретроспективном исследовании Nguyen L. и соавт. [61]. Были проанализированы сообщения из базы данных фармаконадзора ВОЗ, отобраны 76822 сообщения о НЛР при терапии гидроксихлорохином: 89692 сообщения при терапии азитромицином и 607 – при терапии комбинацией этих ЛС. По результатам проведенного анализа, гидроксихлорохин вызывал НЛР в 28,4% всех случаев. Регистрировались сообщения об удлинении интервала QT и/или развитии желудочковой тахикардии (ЖТ), включая полиморфную ЖТ типа «пируэт» (torsades-de-pointes – TdP) для гидроксихлорохина. Доля нарушений ритма, приведшая к смерти в случаях TdP/ЖТ, составила 8,4%, 5,4% – в случаях удлинения интервала QT без TdP/ЖТ ($p < 0,001$ для обоих случаев). Применение гидроксихлорохина также было связано с нарушениями проводимости сердца, развитием атриовентрикулярных и пучковых блокад и сердечной недостаточностью. Соответствующий уровень летальности составил 20,7% для сердечной недостаточности, ассоциированной с гидроксихлорохином. Комбинация гидроксихлорохина и азитромицина была связана с более высокой частотой случаев удлинения интервала QT и/или TdP/ЖТ в сравнении с другими ЛС для лечения COVID-19 в режиме монотерапии (0,6% против 1,5%; ОШ = 2,48; 95% ДИ 1,28–4,79).

По данным ретроспективного многоцентрового когортного исследования Rosenberg E. и соавт., включавшего 1438 пациентов с установленным диагнозом COVID-19, также было отмечено возникновение сердечно-сосудистых НЛР на фоне приема гидроксихлорохина в комбинации с азитромицином или без него [31]. Частота отклонений от нормы на ЭКГ была значительной в группе комбинации гидроксихлорохина и

азитромицина (27,1%, $p < 0,001$) и группе монотерапии гидроксихлорохином (27,3%, $p < 0,001$). НЛР, ассоциированные с критериями серьезности (остановка сердца), также чаще отмечали на фоне терапии комбинацией гидроксихлорохина и азитромицина в сравнении с отсутствием терапии (ОШ = 2,13; 95% ДИ 1,12–4,05), но не на фоне монотерапии гидроксихлорохином (ОШ = 1,91; 95% ДИ 0,96–3,81) или монотерапии азитромицином (ОШ = 0,64; 95% ДИ 0,27–1,56).

Ретроспективную оценку интервалов QT проводили также в исследовании Bessière F. и соавт. в период с 15 по 29 марта 2020 г. в группе из 40 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 [51]. Медиана возраста исследуемой популяции составила 68 лет. По данным исследования, удлинение интервала QT ≥ 500 мс или $\Delta QT_c > 60$ мс наблюдали у 14 пациентов (36%) с длительностью заявленной фармакотерапии от 2 до 5 дней. Противовирусная терапия была прекращена до завершения лечения у 7 пациентов (17,5%) с отклонениями от нормы на ЭКГ и у 10 пациентов (25%) с острой почечной недостаточностью.

Общая частота НЛР комбинации гидроксихлорохина и азитромицина была проиллюстрирована в многоцентровом рандомизированном открытом контролируемом исследовании Cavalcanti A. и соавт., включавшем 667 госпитализированных пациентов с подозрением или подтвержденным COVID-19 [12]. При оценке результатов исследования на 7-й день терапии больше всего НЛР было зарегистрировано у пациентов, получавших комбинацию гидроксихлорохина и азитромицина (39,3%) или только гидроксихлорохин (33,7%), в сравнении с пациентами, получавшими только азитромицин (18,0%) или стандартную терапию (22,6%). При оценке серьезных НЛР, развившихся в группе комбинации гидроксихлорохина и азитромицина, были отмечены тромбоэмболия легочной артерии у 2 пациентов, клинически значимое удлинение интервала QT – у 1 пациента, инфаркт миокарда – у 1 пациента и кровоизлияние в брюшную стенку – у 1 пациента. Последние два события привели к смерти пациентов, т.е. к данным реакциям также применим такой критерий серьезности как «летальный исход» [12].

Таким образом, результаты исследований безопасности гидроксихлорохина и азитромицина показали, что в комбинации этих двух ЛС известные для них кардиотоксические эффекты способны потенцироваться и проявляться с большей частотой. Хотя эти ЛС больше не входят в перечень рекомендованных к применению для лечения COVID-19 в России, полученные данные могут иметь значимость для развития настороженности клиницистов в отношении других ЛС, обладающих кардиотоксичностью, и их комбинаций.

Лопинавир/ритонавир

Профиль безопасности лопинавира/ритонавира является хорошо изученным. Более того, на регулярной основе держателями регистрационных удостоверений составляются и обновляются планы по управлению ри-

сками. Спектр НЛР при применении комбинации лопинавир/ритонавир для лечения ВИЧ-инфекции характеризуется поражением органов ЖКТ, чаще всего проявляющимся диареей, тошнотой и рвотой. Встречаются сообщения о НЛР, ассоциированных с нарушением обмена веществ, а именно гиперлипидемии и нарушении толерантности к глюкозе [62].

В многоцентровом проспективном открытом рандомизированном исследовании Hung I. и соавт., включавшем 127 взрослых пациентов с установленным диагнозом COVID-19, о развитии НЛР сообщили 41 (48%) из 86 пациентов. Наиболее частыми НЛР были диарея (41%, $p = 0,54$), лихорадка (38%, $p = 0,73$), тошнота (34%, $p = 0,87$) и повышение уровня АЛТ (14%, $p = 0,32$). Описанные НЛР в основном исчезали в течение 3 дней после начала приема комбинации лопинавир/ритонавир [23]. О синусовой брадикардии сообщили 4 пациента (3%, $p = 0,32$). В то же время событий, соответствовавших критериям серьезности, в исследовании не зарегистрировано.

В рандомизированном контролируемом открытом исследовании Сао В. и соавт., включавшем 199 госпитализированных пациентов, о развитии НЛР сообщили у 46 пациентов (48,4%) в группе лопинавира/ритонавира и у 49 (49,5%) в группе стандартной терапии. В данном исследовании к стандартной терапии относили дополнительный кислород, неинвазивную и инвазивную вентиляцию лёгких, вазопрессорную поддержку, заместительную почечную терапию и экстракорпоральную мембранную оксигенацию. НЛР со стороны ЖКТ, включая тошноту (9,5%), рвоту (6,3%) и диарею (4,2%), отмечали чаще в группе лопинавира/ритонавира. При этом события, ассоциированные с лабораторными отклонениями, статистически не различались между группами. События, соответствовавшие критериям серьезности, были зарегистрированы у 51 пациента. Из них в группе лопинавира/ритонавира зарегистрировано 19 событий, в группе стандартной терапии – 32. Отмечено, что лечение лопинавиром/ритонавиром было прекращено досрочно у 13 пациентов (13,8%) из-за развития НЛР той или иной степени тяжести [16].

Фавипиравир

Данные литературных обзоров свидетельствуют о том, что фавипиравир может быть относительно безопасным при краткосрочном применении. Однако при длительной терапии частота и тяжесть НЛР прогрессируют. Наиболее частыми НЛР при лечении фавипиравиром были нарушения со стороны ЖКТ, а также отклонения от нормы лабораторных показателей: повышение уровня мочевой кислоты, снижение количества нейтрофилов, повышение уровня печеночных трансаминаз и повышение уровня триглицеридов в крови [63].

Профиль безопасности фавипиравира для лечения COVID-19 оценивали в многоцентровом открытом рандомизированном исследовании Udawadia Z. и соавт., включавшем 150 взрослых пациентов в возрасте от 18 до 75 лет с подтвержденным диагнозом COVID-19 с лег-

кими или среднетяжелыми симптомами [14]. НЛР были выявлены у 36% пациентов в группе фавипиравира и в 8% в группе контроля. Наиболее частыми НЛР у пациентов, получавших фавипиравир, были повышение мочевой кислоты в крови (16,4%), отклонения от нормы биохимических показателей функции печени (6,8%), вирусная пневмония (2,7%). Для большинства зарегистрированных НЛР (21 из 26) была установлена причинно-следственная связь с фавипиравиром, тогда как развитие вирусной пневмонии, по всей вероятности, было связано с течением основной инфекции.

По данным еще одного многоцентрового проспективного открытого рандомизированного исследования, включавшего 240 пациентов (120 в группе фавипиравира и 120 в группе арбидола), было выявлено 37 случаев НЛР в группе фавипиравира и 28 – в группе арбидола [22]. Единственный случай НЛР, который был диагностирован на фоне приема фавипиравира, – повышение уровня мочевой кислоты в крови (2,5% в группе арбидола по сравнению с 79% в группе фавипиравира, $p = 0,0014$). Статистически значимых различий в частоте повышения уровня печеночных трансаминаз, психических симптомов или реакций со стороны ЖКТ не наблюдалось. Большинство этих НЛР исчезли к моменту выписки пациентов.

Приведенные выше исследования подтверждают благоприятный профиль безопасности фавипиравира в терапии COVID-19. Однако, учитывая ограниченность эффективности данного ЛС в отношении COVID-19, следует проявлять осторожность при использовании фавипиравира в рутинной практике, а также подвергать пациентов дополнительному медицинскому мониторингу. В доклинических исследованиях было показано, что фавипиравир способен оказывать тератогенное и эмбриотоксическое действие, вследствие чего его использование противопоказано у беременных женщин [28]. У женщин фертильного возраста необходимо обязательное проведение теста на беременность перед назначением фавипиравира и соблюдение эффективной контрацепции. Для мужчин есть риски негативного влияния на сперматогенез, о чем сообщает Японское агентство по лекарственным средствам. Кроме того, Японское агентство по лекарственным средствам предупреждает о возможности развития неспецифических моторных нарушений, падений, особенно у пожилых пациентов с нарушением функции вестибулярного аппарата [64].

В России основное заключение по профилю безопасности фавипиравира опубликовано Информационным центром по вопросам фармакотерапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 – «ФармаCOVID» на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» [65]. В своем заключении Центр отмечает необходимость дальнейшего изучения клинического применения фавипиравира, в том числе с помощью мониторинга безопасности со стороны лечащих врачей путем заполнения утвержденных форм извещений о развитии НЛР и сообщения в сроки, установленные Приказом Росздравнадзора от

15 февраля 2017 г. № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора» [66].

Моноклональные антитела к рецептору интерлейкина 6 или интерлейкину 6

Среди описанного спектра НЛР тоцилизумаба отмечали инфекционные поражения различной степени тяжести (например, кожные инфекции, респираторные инфекции, инфекции мочевых путей и в некоторых случаях оппортунистические инфекции – от туберкулеза до герпеса). Кроме того, описаны случаи дивертикулита (включая перфорацию ЖКТ) и отклонения от нормы лабораторных показателей: нейтропения, тромбоцитопения, приводящая к кровотечениям, повышение уровня печеночных ферментов и билирубина [67]. Применительно к COVID-19 безопасность тоцилизумаба исследовали в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Salama С. и соавт. с наблюдением 389 пациентов в течение 60 дней [37]. После рандомизации лечение тоцилизумабом получали 249 пациентов, 128 пациентов были распределены в группу плацебо. Все пациенты в обеих группах получали фоновую стандартную терапию, которая могла включать противовирусное лечение, ограниченное использование системных глюкокортикостероидов и поддерживающую терапию. По результатам оценки безопасности, было зарегистрировано 544 НЛР: у 50,8% из 250 пациентов в группе тоцилизумаба и у 52,8% из 127 пациентов в группе плацебо. События, соответствовавшие критериям серьезности, наблюдались у 15,2% и 19,7% пациентов соответственно. Летальный исход был зарегистрирован у 29 пациентов (11,6%) в группе тоцилизумаба и у 15 пациентов (11,8%) в группе плацебо. Отмечено незначительное преобладание инфекционных осложнений в группе пациентов, получавших тоцилизумаб.

В результате анализа глобальной базы данных НЛР VigiBase экспертами Управления экспертизы безопасности ЛС ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России получено 49208 сообщений о таких НЛР тоцилизумаба, как неэффективность (17,1%), развитие ревматоидного артрита (РА) (7,4%), артралгии (7,0%), режы – усталость (4,6%), пневмония (4,2%), головная боль (4,2%), сыпь (4,2%), отеки (4,1%) и назофарингит (4,0%). Критерии серьезности имели 56,8% НЛР [10].

Нами было рассмотрено еще одно международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 3-й фазы COVACTA, в котором 452 пациента были распределены в соотношении 2:1 в группу тоцилизумаба и в группу плацебо. В результате анализа на 28-е сутки исследования НЛР были зарегистрированы у 77,3% пациентов в группе тоцилизумаба и 81,1% в группе плацебо [33]. Серьезные нежелательные явления наблюдались у 34,9% и 38,5% пациентов соответственно. 76 событий, ассоциированных с серьезным инфекционным поражением, были зарегистрированы у 62 пациентов (21,0%) в группе тоцилизумаба и у 49 (25,9%) – в группе плацебо. НЛР, также представляющие особый интерес для

тоцилизумаба (кровотечения, нарушения со стороны печени, сердечные приступы), были равнозначно распределены между группами лечения. По заключению авторов, зарегистрированные НЛР были сбалансированы между тоцилизумабом и плацебо, а частота инфекций была ниже в группе тоцилизумаба. Таким образом, тоцилизумаб показывает сходный профиль безопасности как в отношении одобренных показаний к применению, так и в отношении пациентов с COVID-19. Однако активный медицинский мониторинг все еще необходим для дальнейшего сбора и анализа данных по безопасности, недостаточной изученности патогенеза заболевания COVID-19 и неоднозначного подхода к длительности терапии.

Олокизумаб – представитель группы ингибиторов ИЛ-6 [68]. Наиболее характерными НЛР являются отклонения от нормы лабораторных показателей: лейкопения, нейтропения и повышение уровня печеночных трансаминаз. На основании результатов двойного слепого рандомизированного исследования CREDO1, включавшего 428 пациентов со среднетяжелым и тяжелым РА, наиболее частыми НЛР в группах олокизумаба были нейтропения (6,34%) и повышение уровня печеночных трансаминаз (23,2%) [30]. Кроме того, был зафиксирован целый ряд НЛР, ассоциированных с инфекционным поражением и имеющих тот или иной критерий серьезности («угроза жизни», «госпитализация»), таких как подкожный абсцесс (1,4%), легочный туберкулез (0,7%), сепсис (0,7%) и синдром токсического шока (0,7%). Описанные НЛР развились в группе пациентов, получавших олокизумаб в дозе 64 мг каждые 2 недели.

Среди отечественных исследований безопасности олокизумаба при лечении COVID-19 нами была рассмотрена работа Антонова В. и соавт., в которой проведен ретроспективный анализ данных 610 историй болезни пациентов в возрасте $55,08 \pm 12,7$ лет в 19 клинических центрах РФ в период с 31.05.2020 г. по 31.08.2020 г. [29]. По результатам анализа, были отмечены НЛР у 15 (2,5%) пациентов в группе олокизумаба. При этом следует отметить, что у 3,5% пациентов НЛР возникли еще до начала лечения. Больные в группе олокизумаба были исходно с более тяжелым течением заболевания. Таким образом, исследователи связывают возникновение летальных исходов с тяжестью течения COVID-19, но не с проводимой терапией олокизумабом.

На момент подготовки данной публикации на сайте Clinicaltrials.gov зарегистрировано еще 2 клинических исследования безопасности олокизумаба для лечения COVID-19. Одно из них – «Исследование эффективности и безопасности однократного введения олокизумаба и RPH-104 со стандартной терапией у пациентов с тяжелым острым респираторным синдромом, вызванным SARS-CoV-2 (COVID-19)» [69] – завершено, однако его результаты пока не опубликованы. Во втором клиническом исследовании – «Исследование эффективности и безопасности однократного введения олокизумаба по сравнению с плацебо в дополнение к стандартному лечению у пациентов с тяжелым острым респираторным

синдромом, вызванным SARS-CoV-2 (COVID-19)» –про-должается набор участников [70].

Ингибиторы янус-киназы (JAK)

Барицитиниб – селективный ингибитор янус-киназы 1 и 2 (JAK1 и JAK2), основным официальным показанием к применению которого является лечение РА. При лечении COVID-19 барицитиниб используют у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением в качестве дополнительной терапии [18].

При использовании барицитиниба у пациентов с РА отмечали хорошую переносимость терапии [71], к НЛР относят инфекции верхних дыхательных путей. Поскольку для COVID-19 также характерно поражение дыхательной системы, то возникают определенные трудности при оценке причинно-следственной связи между развитием инфекций дыхательных путей с COVID-19 и применением барицитиниба. Иммуносупрессивный эффект барицитиниба потенцирует высокую частоту возникновения оппортунистических инфекций, таких как опоясывающий герпес и инфекции мочевых путей [72].

С целью оценки безопасности барицитиниба для лечения пациентов с COVID-19 было проведено исследование Cantini F. и соавт. [18], в котором 12 пациентов в возрасте старше 18 лет получали барицитиниб в дозе 4 мг/сут, а вторая группа из 12 человек в качестве контроля получала терапию гидроксихлорохином в дозе 400 мг/сут. Терапия барицитинибом хорошо переносилась, только у 1 пациента из группы барицитиниба через 10 дней она была отменена из-за постоянного повышения уровня трансаминаз.

В другом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 1033 пациента в 67 центрах, оценивали безопасность комбинации барицитиниба и ремдесивира у госпитализированных взрослых пациентов с установленным диагнозом COVID-19 в сравнении с группой, получавшей только ремдесивир [32]. Оценка НЛР на 29-й день после начала лечения показала, что НЛР 3 или 4 степени тяжести возникли у 40,7% пациентов в группе комбинированной терапии и у 46,8% пациентов в контрольной группе. Из них наиболее часто отмечали гипергликемию, анемию, снижение количества лимфоцитов и острое поражение почек. Эти НЛР развивались с одинаковой частотой в обеих группах. Также не было выявлено различий между группами в частоте возникновения венозной тромбоэмболии.

Необходимо отметить, что при анализе случаев НЛР, соответствующих критериям серьезности, отмечалась более низкая частота возникновения серьезных НЛР в группе комбинированной терапии (16,0%). Отдельно отмечено, что частота развития новой инфекции на фоне терапии также была ниже в группе комбинированной терапии (5,9%), чем в контрольной группе (11,2%). Таким образом, частота развития НЛР была ниже в группе комбинированной терапии, чем в контрольной группе. По мнению авторов, данное свойство барицитиниба может быть связано с его способностью уменьшать вос-

палительное поражение легочной ткани и увеличивать количество лимфоцитов. Предполагается, что противовирусные свойства барицитиниба и его клиническая эффективность значительно сокращают время восстановления пациентов и тем самым снижают частоту возникновения вторичных инфекций.

По всей вероятности, отсутствие серьезных НЛР при применении барицитиниба делает этот лекарственный препарат безопасным также и при применении в группах пациентов с COVID-19 даже в комбинациях, но все еще требует дальнейшего сбора и оценки данных по его безопасности.

Обсуждение

Целью постоянного мониторинга НЛР является не только раннее выявление неизвестных медицинских эффектов и потенциальных лекарственных взаимодействий, но и контроль и анализ изменения частоты развития известных реакций и/или их тяжести, идентификация факторов риска и возможных механизмов, являющихся их причиной, распространение информации, требуемой для оптимизации назначения ЛС [73]. При перепрофилировании утвержденных медицинских показаний, как это и произошло для ряда ЛС в связи с пандемией COVID-19, были изменены режимы дозирования, кратность применения, дозы и/или длительность терапии. В свою очередь, описанные выше механизмы могут влиять на повышение частоты развития НЛР. Данные, полученные при анализе литературных источников, продемонстрировали признаки стимулирования к повышенной осведомленности научного сообщества относительно отчетности о НЛР при лечении COVID-19, что подчеркивает влияние пандемии на необходимость проведения фармаконадзора с методической точностью.

Обзор безопасности потенциальных методов лечения COVID-19 является достаточно сложной задачей из-за быстрого темпа исследований в этой области. Потребность крайне быстрой разработки и внедрения в клиническую практику новых методов терапии COVID-19 приводит к тому, что ЛС начинают зачастую применять на основании данных литературных обзоров и научных публикаций, за неимением данных реальной клинической практики (real-world data). В связи с этим значительно возрастает роль пострегистрационных исследований ЛС, которые могут отражать глобальные тенденции в отношении пострегистрационного фармаконадзора [44]. Критическая оценка данных актуальна и для России в связи с активной разработкой и быстрым введением в широкую клиническую практику ЛС, в том числе вне утвержденных показаний [74]. Полученные данные демонстрируют необходимость тщательного пострегистрационного наблюдения как со стороны медицинских работников, так и со стороны держателей регистрационных удостоверений с участием междисциплинарных групп экспертов, в том числе в области клинической фармакологии, эпидемиологии, социологии, статистики и информатики [4].

Выводы и рекомендации

На основании проведенного обзора литературы можно заключить, что отмечается некоторая тенденция к росту частоты НЛР при применении гидроксихлорохина, а также в случаях комбинированного назначения гидроксихлорохина и азитромицина. Более того, особого внимания заслуживает возросшее число событий, ассоциированных с сердечно-сосудистыми реакциями разной степени тяжести. Комбинация гидроксихлорохина и азитромицина требует дополнительного медицинского мониторинга для дальнейшего детального анализа всех случаев НЛР в группе пациентов с COVID-19.

Анализ мирового опыта по пострегистрационному наблюдению за ЛС, предназначенными для терапии COVID-19, свидетельствует о тенденциях, связанных с повышенным вниманием и большей регистрируемостью НЛР. Это может быть связано с повышением осведомленности врачей, фармацевтов и других медицинских работников о токсичности препаратов.

В рамках второго этапа исследования авторский коллектив планирует сравнить международные данные по НЛР препаратов, используемых для лечения COVID-19, с данными национальной базы (АИС Росздравнадзора).

Литература

1. Coronavirus resource center. Johns Hopkins University and Medicine, 2021. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/>. Accessed December 01, 2021.
2. Khoseva E.N., Morozova T.E. Problems of development of a pharmacovigilance in Russia at the present stage (Review). *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2013;3:40-45. Russian. (Хосева Е.Н., Морозова Т.Е. Проблемные аспекты развития системы фармаконадзора в Российской Федерации на современном этапе (обзор). Качественная клиническая практика. 2013;3:40-45.)
3. Syraeva G.I., Kolbin A.S., Matveev A.V., Panezhina V.S. Comparative review of methodologies for estimating the cost of adverse drug reactions in the Russian Federation and Brazil. *Farmacija i farmakologija*. 2020;8(5):336-344. Russian. (Сыраева Г.И., Колбин А.С., Матвеев А.В., Панежина В.С. Сравнительный обзор методологий оценки стоимости нежелательных лекарственных реакций в Российской Федерации и Бразилии. Фармация и фармакология. 2020;8(5):336-344.)
4. Adam Lavertu A., Vora B., Giacomini K., Altman R., Rensi S. A new era in pharmacovigilance: toward real-world data and digital monitoring. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(5):1197-1202. DOI: 10.1002/cpt.2172
5. Montastruc J.L., Toutain P.L. A new drug-drug interaction between hydroxychloroquine and metformin? A signal detection study. *Drug Saf*. 2020;43(7):657-660. DOI: 10.1007/s40264-020-00955-y
6. Chouchana L., Preta L.H., Tisseyre M., Terrier B., Tre-luyer J.M., Montastruc F. Kidney disorders as serious adverse drug reactions of remdesivir in coronavirus disease 2019: a retrospective case-noncase study. *Kidney Int*. 2021;99(5):1235-1236. DOI: 10.1016/j.kint.2021.02.015
7. Garcia P., Revet A., Yrondi A., Rousseau V., Degboe Y., Montastruc F. Psychiatric disorders and hydroxychloroquine for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A VigiBase Study. *Drug Saf*. 2020;43(12):1315-1322. DOI: 10.1007/s40264-020-01013-3
8. Gérard A.O., Laurain A., Fresse A., Parassol N., Muzzone M., Rocher F., et al. Remdesivir and acute renal failure: a potential safety signal from disproportionality analysis of the WHO safety database. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(4):1021-1024. DOI: 10.1002/cpt.2145
9. Touafchia A., Bagheri H., Carrié D., Durrieu G., Sommet A., Chouchana L., Montastruc F. Serious bradycardia and remdesivir for coronavirus 2019 (COVID-19): a new safety concerns. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(5):791.e5-8. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.02.013
10. Safety of remdesivir and tocilizumab in COVID-19 Treatment. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii*. 2020;8(3):160-162. Russian (Безопасность применения ремдесивира и тоцилизумаба при лечении COVID-19. Безопасность и риск фармакотерапии. 2020;8(3):160-162.) DOI: 10.30895/2312-7821-2020-8-3-160-162
11. West T.A., Malik S., Nalpantidis A., Tran T., Cannon C., Bhonagiri D., et al. Tocilizumab for severe COVID-19 pneumonia: case series of 5 Australian patients. *Int J Rheum Dis*. 2020;23(8):1030-1039. DOI: 10.1111/1756-185X.13913
12. Cavalcanti A.B., Zampieri F.G., Rosa R.G., Azevedo L.C.P., Veiga V.C., and Coalition Covid-19 Brazil I Investigators. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 19;383(21):2041-2052. DOI: 10.1056/NEJMoa2019014
13. Melo J.R.R., Duarte E.C., Moraes M.V., Fleck K., Silva A.S.D.N.E., Arrais P.S.D. Adverse drug reactions in patients with COVID-19 in Brazil: analysis of spontaneous notifications of the Brazilian pharmacovigilance system. *Cad Saude Publica*. 2021;37(1):e00245820. DOI: 10.1590/0102-311X00245820.
14. Udwadia Z.F., Singh P., Barkate H., Patil S., Rangwala S., Pendse A., et al. 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. *Int J Infect Dis.* 2021;103:62-71. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.11.142
15. Vecchio G., Zapico V., Catanzariti A., Carboni Bisso I., Las Heras M. Efectos adversos de lopinavir/ritonavir en enfermedad grave por coronavirus (COVID-19) [Adverse effects of lopinavir/ritonavir in critically ill patients with COVID-19]. *Medicina (B Aires).* 2020;80(5):439-441. Spanish. PMID: 33048786
 16. Ramírez E., Urroz M., Rodríguez A., González-Muñoz M., Martín-Vega A., Villán Y., et al. Incidence of suspected serious adverse drug reactions in Coronavirus Disease-19 patients detected by a pharmacovigilance program by laboratory signals in a tertiary hospital in Spain: cautionary data. *Front Pharmacol.* 2020;3;11:602841. DOI: 10.3389/fphar.2020.602841
 17. Rubio-Rivas M., Ronda M., Padullés A., Mitjavila F., Riera-Mestre A., García-Forero C., et al. Beneficial effect of corticosteroids in preventing mortality in patients receiving tocilizumab to treat severe COVID-19 illness. *Int J Infect Dis.* 2020;101:290-297. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.09.1486
 18. Cantini F., Niccoli L., Matarrese D., Nicastrì E., Stobbione P., Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: a pilot study on safety and clinical impact. *J Infect.* 2020;81(2):318-356. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.017
 19. Crescioli G., Brilli V., Lanzi C., Burgalassi A., Ieri A., Bonaiuti R., et al. Adverse drug reactions in SARS-CoV-2 hospitalized patients: a case-series with a focus on drug-drug interactions. *Intern Emerg Med.* 2021;16(3):697-710. DOI: 10.1007/s11739-020-02586-8
 20. Cao B., Wang Y., Wen D., Liu W., Wang J., Fan G., et al. Trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 7;382(19):1787-1799. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
 21. Li Y., Xie Z., Lin W., Cai W., Wen C., Guan Y., et al. Efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol in adult patients with mild/moderate COVID-19: an exploratory randomized controlled trial. *Med (NY).* 2020;18(1):105-113.e4. DOI: 10.1016/j.medj.2020.04.001
 22. Chang C., Yi Z., Jianying H., Ping Y., Zhenshun C., Jianyuan W., et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *medRxiv* 2020;03.17.20037432. DOI: 10.1101/2020.03.17.20037432
 23. Hung I.F., Lung K.C., Tso E.Y., Liu R., Chung T.W., Chu M.Y., et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* 2020;395(10238):1695-1704. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31042-4
 24. Sun J., Deng X., Chen X., Huang J., Huang S., Li Y., et al. Incidence of adverse drug reactions in COVID-19 patients in China: an active monitoring study by hospital pharmacovigilance system. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(4):791-797. DOI: 10.1002/cpt.1866
 25. Lozano-Cruz O.A., Jiménez J.V., Olivas-Martínez A., Ortiz-Brizuela E., Cárdenas-Fragoso J.L., Azamar-Llamas D., et al. Adverse effects associated with the use of antimalarials during the COVID-19 pandemic in a tertiary care center in Mexico city. *Front Pharmacol.* 2021;3;12:668-678. DOI: 10.3389/fphar.2021.668678
 26. Falcão F., Viegas E., Carmo I., Soares J., Falcão M., Solano M., et al. A prospective, observational study to evaluate adverse drug reactions in patients with COVID-19 treated with remdesivir or hydroxychloroquine: a preliminary report. *Eur J Hosp Pharm.* 2021;28(5):248-253. DOI: 10.1136/ejpharm-2020-002613
 27. Kiselev Yu.Yu., Tsvetov V.M., Mirzaev K.B., Sychev D.A. What are the indications for combined use of hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir, and how should treatment safety monitoring be performed? *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2020;(4S):47-49. Russian. (Киселёв Ю.Ю., Цветов В.М., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. В каких ситуациях показана комбинированная терапия гидроксихлорохином и лопинавиром/ритонавиром, и как следует осуществлять контроль безопасности терапии? *Качественная клиническая практика.* 2020;(4S):47-49.) DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-47-49
 28. Kiselev Yu.Yu., Matveev A.V., Mirzaev K.B., Sychev D.A. Monitoring of safety using favipiravir: risk management of adverse drug reactions in clinical practice. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2020;(4S):115-119. Russian. (Киселёв Ю.Ю., Матвеев А.В., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. Мониторинг безопасности применения фавипиравира: управление рисками развития нежелательных лекарственных реакций в клинической практике. *Качественная клиническая практика.* 2020;(4S):115-119.) DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-115-119
 29. Antonov V.N., Ignatova G.L., Pribytkova O.V., Slepsova S.S., Strebkova E.A., Khudyakova E.A., et al. Experience of olokizumab use in COVID-19 patients. *Terapevticheskij arhiv.* 2020;92(12):148-154. Russian. (Антонов В.Н., Игнатова Г.Л., Прибыtkова О.В., Слепцова Н.Н., Стребкова Е.А., Худякова Е.А. и соавт. Опыт применения олокизумаба у больных COVID-19. *Терапевтический архив.* 2020;92(12):148-154.) DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200522
 30. Nasonov E., Fatenejad S., Korneva E., Krechikova D., Maslyansky A., Plaksina T., et al. 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. *Proceedings of 2019 ACR/ARP Annual Meeting. Arthritis Rheumatol.* 2019;71(Suppl. 10).
 31. Rosenberg E.S., Dufort E.M., Udo T., Wilberschied L.A., Kumar J., Tesoriero J., et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. *JAMA.* 2020;323(24):2493-2502. DOI: 10.1001/jama.2020.8630
 32. Kalil A.C., Patterson T.F., Mehta A.K., Tomashek K.M., Wolfe C.R., Ghazaryan V., et al. ACTT-2 Study Group Members. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;4;384(9):795-807. DOI: 10.1056/NEJMoa2031994

33. Furlow B. COVACTA trial raises questions about tocilizumab's benefit in COVID-19. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(10):e592. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30313-1
34. Ip A., Berry D.A., Hansen E., Goy A.H., Pecora A.L., Sinclair B.A., et al. Hydroxychloroquine and tocilizumab therapy in COVID-19 patients – an observational study. *PLoS One.* 2020;13(15):e0237693. DOI: 10.1371/journal.pone.0237693
35. Chouchana L., Boujaafar S., Gana I., Preta L.H., Regard L., Legendre P., et al. Plasma concentrations and safety of lopinavir/ritonavir in COVID-19 Patients. *Ther Drug Monit.* 2021;1:43(1):131-135. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000838
36. Gatti M., Fusaroli M., Caraceni P., Poluzzi E., De Ponti F., Raschi E. Serious adverse events with tocilizumab: pharmacovigilance as an aid to prioritize monitoring in COVID-19. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(3):1533-1540. DOI: 10.1111/bcp.14459
37. Salama C., Han J., Yau L., Reiss W.G., Kramer B., Neidhart J.D., et al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid19 pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;7:384(1):20-30. DOI: 10.1056/NEJMoa2030340
38. Annie F.H., Sirbu C., Frazier K.R., Broce M., Lucas B.D. Jr. Hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19: real-world experience assessing mortality. *Pharmacotherapy.* 2020;40(11):1072-1081. DOI: 10.1002/phar.2467
39. Biran N., Ip A., Ahn J., Go R.C., Wang S., Mathura S., et al. Tocilizumab among patients with COVID-19 in the intensive care unit: a multicentre observational study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(10):e603-e612. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30277-0
40. Singh A.P., Tousif S., Umbarkar P., Lal H. A pharmacovigilance study of hydroxychloroquine cardiac safety profile: potential implication in COVID-19 mitigation. *J Clin Med.* 2020;15:9(6):1867. DOI: 10.3390/jcm9061867
41. Diaby V., Almutairi R.D., Chen Z., Moussa R.K., Berthe A. A pharmacovigilance study to quantify the strength of association between the combination of antimalarial drugs and azithromycin and cardiac arrhythmias: implications for the treatment of COVID-19. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2021;21(1):159-168. DOI: 10.1080/14737167.2021.1851600
42. Peng L., Xiao K., Ottaviani S., Stebbing J., Wang Y.J. A real-world disproportionality analysis of FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) events for baricitinib. *Expert Opin Drug Saf.* 2020;19(11):1505-1511. DOI: 10.1080/14740338.2020.1799975
43. Goldman A., Bomze D., Dankner R., Hod H., Meirson T., Boursi B., et al. Cardiovascular adverse events associated with hydroxychloroquine and chloroquine: a comprehensive pharmacovigilance analysis of pre-COVID-19 reports. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(3):1432-1442. DOI: 10.1111/bcp.14546
44. Dörks M., Jobski K., Hoffmann F., Douros A. Global COVID-19 pandemic and reporting behavior – an analysis of the Food and Drug Administration adverse events reporting system. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2021;30(6):707-715. DOI: 10.1002/pds.5217
45. Sato K., Mano T., Iwata A., Toda T. Neuropsychiatric adverse events of chloroquine: a real-world pharmacovigilance study using the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database. *Biosci Trends.* 2020;14(2):139-143. DOI: 10.5582/bst.2020.03082
46. Yuan J., Li M., Yu Y., Lee T.Y., Lv G., Han B., et al. Pharmacotherapy management for COVID-19 and cardiac safety: a data mining approach for pharmacovigilance evidence from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *Drugs Real World Outcomes.* 2021;8(2):131-140. DOI: 10.1007/s40801-021-00229-8
47. Sarayani A., Cicali B., Henriksen C.H., Brown J.D. Safety signals for QT prolongation or Torsades de Pointes associated with azithromycin with or without chloroquine or hydroxychloroquine. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(2):483-486. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.04.016
48. Dauner D.G., Dauner K.N. Summary of adverse drug events for hydroxychloroquine, azithromycin, and chloroquine during the COVID-19 pandemic. *J Am Pharm Assoc (2003).* 2021;61(3):293-298. DOI: 10.1016/j.japh.2021.01.007
49. Beyzarov E., Chen Y., Julg R., Naim K., Shah J., Gregory W.W., et al. Global safety database summary of COVID-19-related drug utilization-safety surveillance: a sponsor's perspective. *Drug Saf.* 2021;44(1):95-105. DOI: 10.1007/s40264-020-01035-x
50. Tanriverdi E., Çörtük M., Yildirim B.Z., Uğur Chousein E.G., Turan D., Çınarka H., et al. Hydroxychloroquine plus azithromycin and early hospital admission are beneficial in COVID-19 patients: Turkish experience with real-life data. *Türk J Med Sci.* 2021;51(1):10-15. DOI: 10.3906/sag-2005-82
51. Bessière F., Rocchia H., Delinière A., Charrière R., Chevalier P., Argaud L., Cour M. Assessment of QT Intervals in a case series of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection treated with hydroxychloroquine alone or in combination with azithromycin in an intensive care unit. *JAMA Cardiol.* 2020;5(9):1067-1069. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1787
52. Fresse A., Viard D., Romani S., Gérard A., Lepelley M., Rocher F., et al. French Network of Pharmacovigilance Centers. Spontaneous reported cardiotoxicity induced by lopinavir/ritonavir in COVID-19. An alleged past-resolved problem. *Int J Cardiol.* 2021;324:255-260. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.10.028
53. Gérard A., Romani S., Fresse A., Viard D., Parassol N., Granvillemin A., et al. French Network of Pharmacovigilance Centers. «Off-label» use of hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir-ritonavir and chloroquine in COVID-19: a survey of cardiac adverse drug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers. *Therapie.* 2020;75(4):371-379. DOI: 10.1016/j.therap.2020.05.002
54. Giaime P., Guenoun M., Pedinielli N., Narbonne H.,

- Bergounioux J.P., Solas C., et al. Hydroxychloroquine and azithromycin tolerance in haemodialysis patients during COVID-19 infection. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(8):1346-1353. DOI: 10.1093/ndt/gfaa191
55. Romani S., Gérard A., Fresse A., Viard D., Van-Obberghen É., Micallef J., et al. French Pharmacovigilance Network. Insights on the evidence of cardiotoxicity of hydroxychloroquine prior and during COVID-19 epidemic. *Clin Transl Sci*. 2021;14(1):163-169. DOI: 10.1111/cts.12883
 56. Fusetti M., Eibenstein A., Corridore V., Hueck S., Chiti-Batelli S. Meflochina ed ototossicità: descrizione di tre casi [Mefloquine and ototoxicity: a report of 3 cases]. *Clin Ter*. 1999;150(5):379-382.
 57. U.S. National Library of Medicine. Efficacy of mefloquine as prophylaxis against COVID-19: a placebo-control, randomized clinical trial, 2021. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04847661?term=Mefloquine&draw=2&rank=1#wrapper>. Accessed July 12, 2021.
 58. Instructions for the medical use of the drug Plaquenil, 2019. Available at: www.sanofi.ru/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Europe/Sanofi-RU/Home/healthcare-solutions/immunology/Plaquenil-hydroxychloroquine-approved-SPC-L-2019-10-14.pdf?la=ru. Accessed July 12, 2021. Russian. (Инструкция по медицинскому применению препарата Плаквенил, 2019. Доступно по адресу: www.sanofi.ru/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Europe/Sanofi-RU/Home/healthcare-solutions/immunology/Plaquenil-hydroxychloroquine-approved-SPC-L-2019-10-14.pdf?la=ru. Ссылка активна на 12 июля 2021 г.)
 59. Gautret P., Lagier J.C., Parola P., Hoang V.T., Meddeb L., Mailhe M., et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(1):105949. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
 60. Leonova M.V. Cardiotoxicity of chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 infection. *Consilium Medicum*. 2020;22(10):15-21. Russian. (Леонова М.В. Кардиотоксичность хлорохина и гидроксихлорохина при лечении инфекции COVID-19. *Consilium Medicum*. 2020;22(10):15-21.) DOI: 10.2644/2/20751753.2020.10.200270
 61. Nguyen L.S., Dolladille C., Drici M.D., Fenioux C., Alexandre J., Mira J.P., et al. Cardiovascular toxicities associated with hydroxychloroquine and azithromycin: an analysis of the World Health Organization Pharmacovigilance Database. *Circulation*. 2020;142(3):303-305. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048238
 62. Chandwani A., Shuter J. Lopinavir/ritonavir in the treatment of HIV-1 infection: a review. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4(5):1023-1033. DOI: 10.2147/TCRM.S3285
 63. Pilkington V., Pepperrell T., Hill A. A review of the safety of favipiravir – a potential treatment in the COVID-19 pandemic? *J Virus Erad*. 2020;6(2):45-51. DOI: 10.1016/S2055-6640(20)30016-9
 64. Nagata T., Lefor A., Hasegawa M., Ishii M. Favipiravir: a new medication for the Ebola virus disease pandemic. *Disaster Med Public Health Prep*. 2015;9(1):79-81. DOI: 10.1017/dmp.2014.151
 65. Sychev D.A. Information Center on Pharmacotherapy in Patients with New Coronavirus Infection COVID-19 «PharmaCOVID», Russia, 2020. Available at: http://onr-russia.ru.u5993.moko.vps-private.net/sites/default/files/final-favipiravir_update_ver6.pdf. Accessed July 12, 2021. Russian. (Сычев Д.А. Информационный центр по вопросам фармакотерапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 «ФармаCOVID», РФ, 2020. Доступно по адресу: http://onr-russia.ru.u5993.moko.vps-private.net/sites/default/files/final-favipiravir_update_ver6.pdf. Ссылка активна на 12 июля 2021 г.)
 66. Order of the Federal Service for Surveillance in Healthcare February 15, 2017 № 1071 «On approval of the Procedure for the implementation of pharmacovigilance», 2017. Available at: www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71534896/. Accessed July 12, 2021. Russian. (Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 15 февраля 2017 г. № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора», 2017. Доступно по адресу: www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71534896/. Ссылка активна на 12 июля 2021 г.)
 67. Penman S.L., Kiy R.T., Jensen R.L., Beoku-Betts C., Alfirevic A., Back D., et al. Safety perspectives on presently considered drugs for the treatment of COVID-19. *Br J Pharmacol*. 2020;177(19):4353-4374. DOI: 10.1111/bph.15204
 68. Nasonov E.L., Aleksandrova E.N., Avdeeva A.S., Panasyuk E.Yu. Interleukin 6 inhibition: new possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. 2013;51(4):416-427. Russian. (Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Авдеева А.С., Панасюк Е.Ю. Ингибция интерлейкина 6 – новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(4):416-427.) DOI: 10.14412/1996-7012-2013-04
 69. U.S. National Library of Medicine. Study of the efficacy and safety of a single administration of olokizumab and RPH-104 with standard therapy in patients with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection (COVID-19), 2020. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04380519>. Accessed July 12, 2021.
 70. U.S. National Library of Medicine. Dapagliflozin effects on cardiovascular events in patients with an acute heart attack (DAPA-MI), 2020. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04564742>. Accessed July 12, 2021.
 71. Keystone E.C., Taylor P.C., Drescher E., Schlichting D.E., Beattie S.D., Berclaz P.Y., et al. Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(2):333-340. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206478
 72. Josef S.S., Mark C.G., Tsutomu T., David L.H., William L.M.,

- Terence R., et al. Safety profile of baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis with over 2 years median time in treatment. *J Rheumatol.* 2019; 46 (1):7-18. DOI: 10.3899/jrheum.171361
73. Glagolev S.V. Good pharmacovigilance practice of the Russian Federation and the Eurasian Economic Union, harmonization with international approaches and practices. Proceedings of the International scientific and practical conference «Pharmacovigilance. Modern challenges and opportunities». Russia, 2012. Russian. (Глаголев С.В. Надлежащая практика фармаконадзора Российской Федерации и Евразийского экономического союза, гармонизация с международными подходами и практиками, РФ, 2012 г. Международная научно-практическая конференция «ФАРМАКОНАДЗОР. Современные вызовы и возможности.»)
74. Mishinova S.A., Zhuravkov A.A., Zhuravko V.K. Use of unlicensed drugs and off-label drug use: focus on COVID-19. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2020;(4S):120-129. Russian. (Мишинова С.А., Журавков А.А., Журавко В.К. Назначение официально не разрешённых к применению лекарственных средств и использование лекарственных средств с нарушением инструкции по применению: фокус на COVID-19. Качественная клиническая практика. 2020;(4S):120-129.) DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-120-129