

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:
info@cmac-journal.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 несет рекламодатель

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2023.

Содержание

Болезни и возбудители

- 4 Носова А.О., Богословская Е.В., Шипулин Г.А.
Современные подходы и перспективы развития лабораторной диагностики кори
- 13 Каюмов К.А., Лямин А.В., Жестков А.В., Бажутова И.В.
Fusobacterium nucleatum: от классического пародонтопатогена до полноценного участника канцерогенеза

Антимикробные препараты

- 19 Попов Д.А., Зубарева Н.А., Паршаков А.А.
Азтреонам: клинико-фармакологическая характеристика на современном этапе
- 26 Мишинова С.А., Сыраева Г.И., Колбин А.С., Полушин Ю.С., Вербицкая Е.В.
Отчет данных российской базы по нежелательным явлениям лекарственных средств, применяемых при новой коронавирусной инфекции (COVID-19), с акцентом на фавипиравир
- 34 Скрябина А.А., Никифоров В.В., Шахмарданов М.З., Застрожин М.С., Скрябин В.Ю., Сычев Д.А.
Нежелательные реакции, возникающие на фоне терапии макролидами: анализ спонтанных сообщений по данным подсистемы «Фармаконадзор»
- 41 Стецюк О.У., Коваленко Т.Н., Андреева И.В., Белькова Ю.А.
Неизвестное об известном: комбинации цефалоспоринов III–IV поколения с сульбактамом
- 56 Мустафин Р.Н.
Перспективы применения статинов в противовирусной терапии

Антибиотикорезистентность

- 68 Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Старостенков А.А.
AMRexpert – онлайн-платформа для интерпретации, верификации и валидации результатов определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам

Опыт работы

- 77 Гордина Е.М., Божкова С.А., Лабутин Д.В., Гончарук Д.А., Ткач Е.Н.
Антистафилококковая активность и цитосовместимость лизостафина
- 84 Куркова А.А., Рачина С.А., Козлов Р.С., Портнягина У.С., Палютин Ш.Х., Решетько О.В., Журавлева М.В., Карпова О.Ю., Мягкова О.Г., Кузнецова Е.В., Каменева Т.Р.
Исследование отпуска антимикробных препаратов аптечными организациями Российской Федерации во время пандемии COVID-19
- 93 Сафонова К.А., Дехнич Н.Н., Елистратов Н.Д., Ржевцева Е.Д., Филина П.Г., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Пунин А.А.
Факторы риска летального исхода COVID-19 у госпитализированных пациентов: результаты ретроспективного исследования
- 100 Жилинский М.Ю., Мухина Н.В., Комарова И.С., Рачина С.А., Черкасова Н.А., Борисов А.Б., Федина Л.В., Насрулова С.М.
Клинический случай инфекционного эндокардита, вызванного *Klebsiella pneumoniae*, у пациента с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST
- 106 Овсянников Н.В., Билевич О.А., Бережной В.Г., Романовская Е.В., Зятьков И.Н., Минькович О.П., Ештокин Д.И.
Аспергиллома легкого после перенесенного COVID-19: клинический случай и обзор литературы

Отчет данных российской базы по нежелательным явлениям лекарственных средств, применяемых при новой коронавирусной инфекции (COVID-19), с акцентом на фавипиравир

Мишинова С.А.¹, Сыраева Г.И.^{1,2}, Колбин А.С.¹, Полушин Ю.С.¹, Вербицкая Е.В.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:
Софья Андреевна Мишинова
Эл. почта: milkkasha@mail.ru

Ключевые слова: фармаконадзор, COVID-19, фавипиравир, нежелательные реакции, сигнал безопасности.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Систематизировать и комплексно оценить данные о безопасности лекарственного средства фавипиравир с использованием национальной базы фармаконадзора Российской Федерации.

Материалы и методы. В основе отчета – данные, полученные в ходе регистрации спонтанных сообщений в национальной автоматизированной информационной системе фармаконадзора Российской Федерации за период с 01.01.2020 по 04.07.2022 г. Для выявления сигналов безопасности использовали анализ диспропорциональности, для оценки потребления фавипиравира – показатель количества потребленных DDDs. Дополнительно выполнено распределение лекарственных средств отсутствующей терапии как фактора риска развития серьезных нежелательных реакций.

Результаты. В аналитический этап было включено 412 сообщений о 585 нежелательных реакциях. Наибольшее количество сообщений относится к нарушениям со стороны печени и желчевыводящих путей – 166 (38%), желудочно-кишечным нарушениям – 93 (16%), изменениям лабораторных и инструментальных данных – 53 (9%) и нарушениям со стороны иммунной системы – 44 (7%). Общее потребление перорального фавипиравира, выраженное в количестве поддерживающих суточных доз за 2021 г. составило 46417274,87 что в 6 раз выше по сравнению с 2020 г. и в 30 раз выше потребления ремдесивира и в 6 раз выше потребления гидроксихлорохина. Идентифицирован 1 потенциальный статистический сигнал безопасности – развитие гиперкреатинемии.

Выводы. Факт развития гиперкреатинемии является потенциальным статистическим сигналом безопасности фавипиравира, который требует дальнейшей валидации.

Original Article

Report of the Russian database on adverse drug reactions for COVID-19-related drugs with a focus on favipiravir

Mishinova S.A.¹, Syraeva G.I.^{1,2}, Kolbin A.S.¹, Polushin Yu.S.¹, Verbickaya E.V.¹

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

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

Contacts:
Sofya A. Mishinova
E-mail: milkkasha@mail.ru

Key words: pharmacovigilance, COVID-19, favipiravir, adverse drug reactions, safety signal.

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

External funding source: no external funding received.

Objective. The purpose of this study is to systematize and comprehensively evaluate safety data on the drug favipiravir using the national pharmacovigilance database of the Russian Federation.

Materials and methods. The report is based on spontaneous reports in the national automated information system of pharmacovigilance of the Russian Federation for the reporting period from 01.01.2020 – 04.07.2022. To identify safety signals we used disproportionality analysis, to estimate consumption of favipiravir – indicator of the number of consumed DDDs, we additionally performed review of concomitant therapy as a risk factor for serious adverse reactions.

Results. A total of 412 reports of 585 adverse reactions was included in the analytic phase. The largest number of reports referred to liver and biliary tract disorders – 166 (38%), gastrointestinal disorders – 93 (16%), changes in laboratory and instrumental data – 53 (9%), and immune system disorders – 44 (7%). A total consumption of oral favipiravir expressed in the number of maintenance daily doses for 2021 was 46,417,274.87, i.e. 30 times the consumption of remdesivir and 6 times the consumption of hydroxychloroquine. One potential statistical safety signal such as hypercreatininemia was identified.

Conclusions. Development of hypercreatininemia is a potential statistical safety signal of favipiravir, which requires further validation.

Введение

Пострегистрационный этап оценки безопасности лекарственного средства (ЛС) – один из ключевых механизмов текущей системы фармаконадзора [1]. Источником информации о безопасности ЛС могут быть сообщения, полученные от всех субъектов обращения лекарств – врачей, пациентов, фармацевтических работников и держателей регистрационного удостоверения. Сообщения подаются в разных формах, например, формы CIOMS, карты извещения, срочные и периодические отчеты. Для выявления отдельных сигналов безопасности ЛС приемлем анализ национальных и международных баз данных, таких как The World Health Organization's (WHO) global database of individual case safety reports (VigiBase) и FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Наконец, наблюдательные исследования с использованием интегрированных электронных медицинских карт, анкет, систем автоматизации лабораторных сигналов, также формируют данные по безопасности в пострегистрационном периоде. Сбор информации на территории Российской Федерации осуществляется медицинскими работниками и держателями регистрационных удостоверений. В соответствии со статьей 64 «Фармаконадзор» Федерального закона № 61 от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств», субъекты обращения ЛС обязаны предоставлять данные о нежелательных лекарственных реакциях в автоматизированную информационную систему [2].

Для всесторонней оценки события, связанного с развитием нежелательных реакций (НР), в общемировой и российской практике также учитывают наличие и/или отсутствие критерия(ев) серьезности и оценивают ожидаемость (предвиденность) события. В рамках пострегистрационного фармаконадзора, согласно пункту 36 Приказа № 1071 от 15.02.2017, все субъекты обращения ЛС обязаны в установленные сроки информировать регулятора о развитии серьезных нежелательных (лекарственных) реакций (СНР); об отсутствии заявленной эффективности; о НР, возникших вследствие злоупотребления или передозировки ЛС. Все НР, являющиеся одновременно серьезными и непредвиденными, классифицируются как подозреваемые серьезные непредвиденные нежелательные (лекарственные) реакции (СННР) [3].

Не во всех случаях при предоставлении как первичного, так и повторного извещения специалисту по фармаконадзору предоставляют исчерпывающие данные о сути события, а именно: показания, послужившие причиной назначения ЛС, установленный диагноз, сопутствующая лекарственная терапия, исход развившейся НР. Согласно последним данным, около 30% сообщений не содержат необходимых сведений для проведения всестороннего анализа причинно-следственной связи между подозреваемым ЛС и НР [4].

Фавипиравир – противовирусное ЛС, разработанное в Японии для лечения гриппа. Избирательно ингибируя вирусную РНК-зависимую РНК-полимеразу, обладает широким спектром активности против РНК-содержащих вирусов, включая вирус гриппа, риновирус, респира-

торно-синцитиальный вирус. В настоящий момент фавипиравир зарегистрирован в России для пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) под следующими торговыми наименованиями: Авифавир форте, Арепливир, Фавибирин-400, Фавипиравир, Ковидолек, Коронавир. Фавипиравир был допущен к обращению согласно Постановлению Правительства Российской Федерации от 3 апреля 2020 г. № 441 [5] по ускоренной процедуре временной государственной регистрации ЛС с обязательным исполнением пострегистрационных условий в виде дальнейших клинических исследований, управления рисками, учета каждого факта применения в единой государственной информационной системе (egisz.rosminzdrav.ru). В октябре 2020 г. фавипиравир получил постоянно действующее регистрационное удостоверение после установления его эффективности в сравнении со стандартной терапией (гидроксихлорохин, хлорохин, лопинавир/ритонавир) в исследовании 3-й фазы NCT04542694 [6], в сравнении с лопинавиром/ритонавиром [7], в сравнении с Арбидолом [8] и включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. В государственном реестре разрешений на проведение клинических исследований 13 записей о рандомизированных клинических испытаниях (РКИ), из которых 9 завершены. Приостановленных или прекращенных РКИ нет [9]. Общий профиль безопасности фавипиравира рассматривается как благоприятный. Тем не менее опасения по поводу безопасности, связанные с гиперурикемией, тератогенностью и удлинением интервала QTc, еще не получили окончательной оценки. В данной публикации представлен ретроспективный анализ НР фавипиравира.

Цель исследования – систематизировать и комплексно оценить данные о безопасности ЛС фавипиравир с использованием национальной базы фармаконадзора Российской Федерации.

Материалы и методы

В основе отчета – данные, полученные в ходе регистрации спонтанных сообщений по показанию COVID-19 за период с 01.01.2020 по 04.07.2022 г. в автоматизированной информационной системе Росздравнадзора (АИС РЗН). В качестве референтной информации использовали утвержденные на территории РФ инструкции по медицинскому применению [10]. В качестве вспомогательной информации для оценки фармакобезопасности использовали литературные данные. В АИС были указаны: торговое наименование; международное непатентованное название (МНН); доза, которая вызвала НР; показание; производитель; номер серии; код по анатомо-терапевтически-химической классификации (АТХ); даты начала и окончания приема. Информация о НР: описание; исход реакции; даты начала и окончания реакции. Также в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения, минималь-

ный объем информации, который необходимо репортировать, включал в себя тяжесть НР и наличие/отсутствие критерия(ев) серьезности [11]. В ходе работы степень значимости причинно-следственной связи события с применением ЛС не устанавливалась, дополнительно учитывали данные о сопутствующей терапии. Для удобства статистической обработки данных использовали медицинский классификатор MedDRA версия 25.0 с указанием системно-органного класса возникшей НР [12] с установлением синонимичного термина и ранжированием его на «термин более низкого уровня» (Lower Level Term), «предпочтительный термин» (Preferred Term) с последующим указанием «термина высокого уровня» (High Level Term), «группового термина высокого уровня» (High Level Group Term) и системно-органного класса (System Organ Class), к которому относят данную НР. Каждый термин НР кодировали и принимали в расчет изолированно. Кроме того, каждое из событий безопасности также было проанализировано на предмет предвиденности/непредвиденности.

Из сформированной базы данных были исключены дублирующие сообщения и проведено совмещение информации, содержащейся в первичном и повторных сообщениях. Была проведена валидация спонтанных сообщений (СС) по критериям, рекомендованным Правилами надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза [13]. Для выявления сигналов безопасности использовали не байесовские частотные количественные статистические методы, основанные на идентификации диспропорции количества сообщений в базе данных о предполагаемой подозреваемой нежелательной реакции при применении исследуемого ЛС по сравнению с сообщениями о других ЛС [14]. Определяли коэффициент отношения шансов репортирования (ROR; Reporting Odds Ratio) и коэффициент пропорциональности репортирования (PRR; Proportional Reporting Ratio). Показатели ROR и PRR были рассчитаны с 95% доверительными интервалами (95% ДИ) для показателя PRR рассчитаны значения критерия χ^2 Пирсона [15–17].

Потенциальные статистические сигналы о безопасности устанавливали на основании следующих критериев [18]: 1) по показателю ROR: нижняя граница 95% ДИ > 1 , число случаев ≥ 2 ; 2) по показателю PRR: PRR ≥ 2 , $\chi^2 \geq 4$, число случаев ≥ 3 ; нижняя граница 95% ДИ ≥ 1 , число случаев ≥ 3 . Статистический анализ проводили с использованием Microsoft Excel (Microsoft Corporation, США), JMP 11.0 (SAS Institute Inc., США).

Для оценки потребления фавипиравира использовали показатель количества потребленных DDDs, дополнительно выполнено распределение ЛС сопутствующей терапии как фактора риска развития СНР.

Результаты

Было зарегистрировано 2594 СС, относящихся к вопросам безопасности ЛС, включенных во временные методические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению COVID-19, из них 1173 СС с указа-

нием показания COVID-19 или различных формулировок этого диагноза, из них 470 СС о безопасности фавипиравира [19]. После идентификации дубликатов и определения валидности в финальный анализ вошло 412 СС. За отчетный период зарегистрировано 585 НР фавипиравира, так как некоторые СС включали информацию о нескольких НР. Алгоритм работы с сообщениями представлен на Рисунке 1. Характеристика популяции, в которой зарегистрированы НР, представлена на Рисунке 2.

Как видно из данных, представленных на Рисунке 2, средний возраст составил 51 год (максимальный возраст – 98 лет, минимальный возраст – 0 лет). Распределение по полу было следующим: женщин – 234 (57%), мужчин – 178 (43%).

На Рисунке 3 представлены основные типы всех зарегистрированных за отчетный период НР по классификации MedDRA. Торговые наименования фавипиравира: Авифавир, Ареплививир, Коронавивир, Ковидолек, Фавибирин.

Как видно из данных, представленных на Рисунке 3, с помощью классификатора MedDRA НР были распределены по 24 основным системно-органным классам. Самое большое количество сообщений относится к нарушениям со стороны печени и желчевыводящих путей – 166 событий. На втором месте находятся желудочно-кишечные нарушения – 93 события, затем идут изменения лабораторных и инструментальных данных – 53 события и нарушения со стороны иммунной системы – 44 события. Распределение описанных НР для ЛС фавипиравир по исходам представлено на Рисунке 4.

Как видно из данных, представленных на Рисунке 4, исход был указан в 359 (87%) случаях. Выздоровление без последствий отмечено у 141 человек (34%), улучшение состояния – у 167 (41%), исход неизвестен – 53 (13%), состояние без изменений – 34 (8%), летальный исход – 17 (4,0%). НР, косвенно соответствующих критериям подозреваемой СНР – 107, наиболее частыми были следующие СНР: «крапивница» – 15 случаев, «ангиоотек» – 8 случаев, «повышение уровня креатинина в крови» – 5 случаев. СНР, для которых в качестве исхода указано «смерть», были ассоциированы со следующими событиями: «внезапная сердечная смерть», «неэффективность лекарственного препарата», «повышение уровня креатинина в крови», «прогрессирование заболевания», «смерть», «токсический эпидермальный некролиз».

С целью оценки потребления фавипиравира в Российской Федерации из базы данных IMS Health была взята информация об объеме продаж данного ЛС за период 2020–2021 гг. Количество проданных упаковок всех торговых наименований фавипиравира было переведено в количество установленных поддерживающих суточных доз (Defined Daily Dose). Система DDD является нормирующей мерой сравнения потребления ЛС [20].

Как показано в Таблице 1, общее потребление перорального фавипиравира в граммах составило 12806088,32 и 74267639,8 за 2020 и 2021 г. соответственно. Потребление, выраженное в количестве поддерживающих суточных доз, за 2021 г. составило

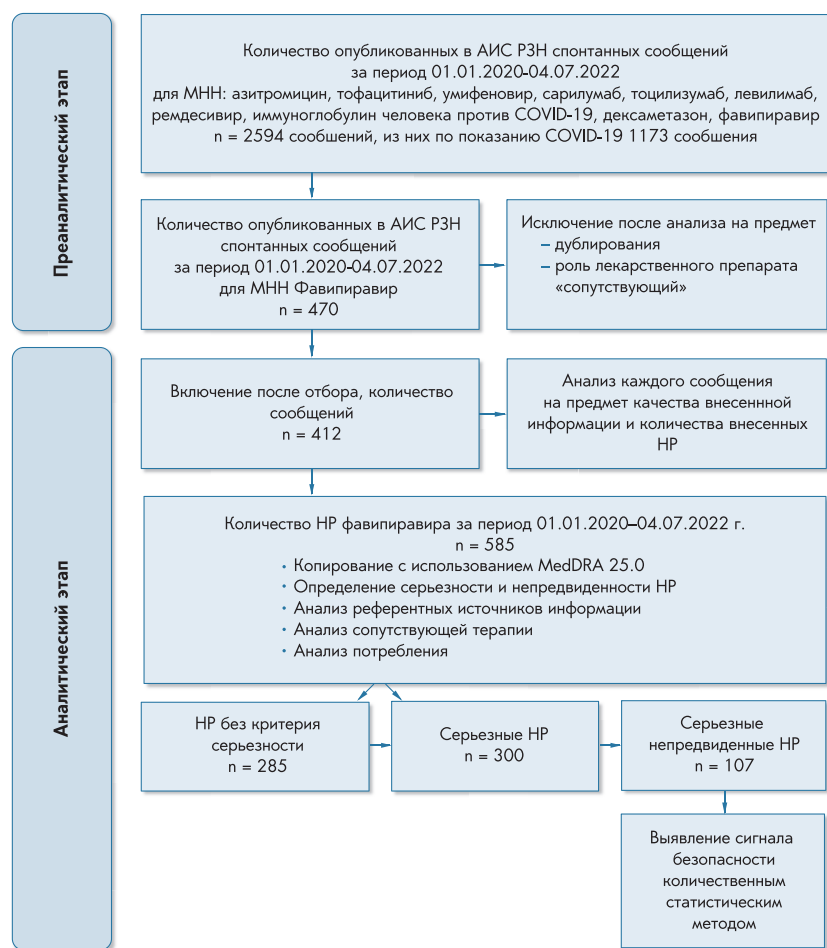


Рисунок 1. Алгоритм анализа данных выгрузки из национальной базы

МНН – международное непатентованное наименование; НР – нежелательная реакция; АИС РЗН – автоматизированная информационная система Росздравнадзора.

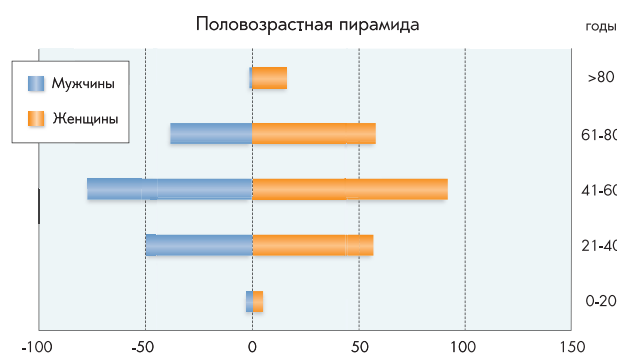


Рисунок 2. Демографическая характеристика пациентов, получавших фавипиравир в период с 01.01.2020 по 04.07.2022 г., по данным из АИС РЗН

46417274,87, что в 6 раз выше по сравнению с 2020 г. Данный показатель в 30 раз больше потребления ремдесивира и в 6 раз больше потребления гидроксихлорохина.

Для изучения влияния сопутствующей терапии как фактора риска возникновения серьезных НР было проведено сравнение долей ЛС сопутствующей терапии различных классов по АТХ в подгруппах пациентов АИС РЗН с серьезными НР и не-серьезными НР. Распределение ЛС сопутствующей терапии по группам АТХ в СС о серьезных НР и НР без критериев серьезности при применении фавипиравира как подозреваемого ЛС представлено в Таблице 2. В расчетах учитывали количество назначений ЛС сопутствующей терапии; если один пациент имел несколько ЛС, принадлежащих к одному классу по АТХ, то каждое ЛС включали в анализ самостоятельно.

Как видно из Таблицы 2, в структуре сопутствующей терапии у пациентов с НР, имеются ЛС классов по АТХ: А, В, С, G, H, J, I, M, N, P, R. Классы по АТХ: D, S, T не зарегистрированы. Лидирующим был класс J «Противомикробные препараты для системного использования», затем следовали класс В «Препараты, влияющие на кроветворение и кровь», класс L «Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы» и класс А «Препараты, влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ». Распределение ЛС для пациентов с серьезными НР несколько отличается от общей популяции. «Препараты для лечения заболеваний нервной системы» (класс N) занимают третью позицию, уступая ЛС класса J и класса В, за ними идут «Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы» и класс А «Препараты, влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ».

Распределение ЛС для пациентов с серьезными НР несколько отличается от общей популяции. «Препараты для лечения заболеваний нервной системы» (класс N) занимают третью позицию, уступая ЛС класса J и класса В, за ними идут «Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы» и класс А «Препараты, влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ».

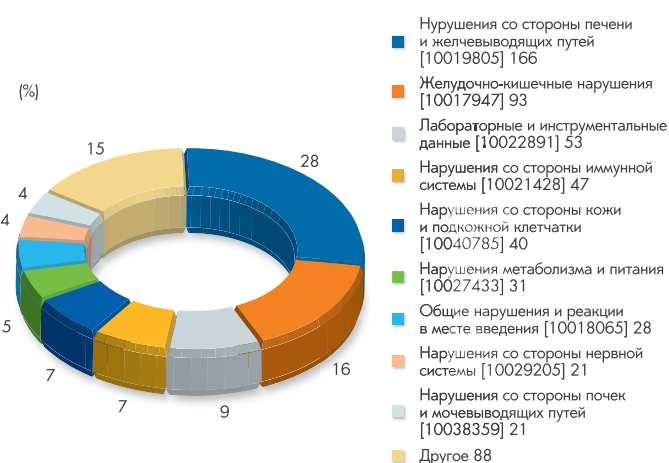


Рисунок 3. Общее количество НР в отношении ЛС фавипиравир в зависимости от системно-оргannого класса



Рисунок 4. Исходы СС безопасности при применении фавипиравира (данные АИС РЗН за период 2020–2022 гг.)

латоры» (класс L) и «Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы» (класс C). Среди ЛС сопутствующей терапии в СС без критериев серьезности так же лидируют класс J «Противомикробные препараты для системного использования» и класс L «Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы».

Данные результаты позволили выделить класс ЛС сопутствующей терапии как фактор риска развития серьезных НР – класс J «Противомикробные препараты для системного использования» ($p = 0,036$). Остальные классы ЛС сопутствующей терапии не обладали статистически значимым преимуществом в популяции пациентов, имевших серьезные НР, по сравнению с популяцией пациентов, имевших несерьезные НР.

Для идентификации потенциальных статистических сигналов безопасности в подгруппе пациентов с COVID-19 из АИС РЗН извлекли информацию обо всех парах ЛС-НР по следующим критериям: ЛС применяли по показанию COVID-19 и дата публикации сообщения 01.01.2020 – 04.07.2022 гг. В анализ вошли следующие МНН: азитромицин, барицитиниб, гидроксихлорохин, лопинавир/ритонавир, олокизумаб, тофацитиниб, умифеновир, сарилумаб, тоцилизумаб, левелимаб, ремдесивир, иммуноглобулин человека против COVID-19, дексаметазон и фавипиравир. Всего было 1173 НР. В общей сложности количество комбинаций пары фавипиравир-НР составило 150 (колонка «а»). Комбинации (пары), где число случаев развития СННР было 3 и более, представлены в Таблице 3 в порядке убывания.

Таблица 1. Расчет DDD и пациенто-лет для фавипиравира (код по АТХ: J05AX27) в Российской Федерации за период 2020–2021 гг.

Год	Рекомендованная ВОЗ DDD (г)* п/о	T (ед. времени), дней	Розничный и коммерческий рынок, уп.	Общее потребление ЛС (г, п/о)	Количество потребленных DDDs, п/о	P (пациенто-год) п/о
2020	1,6	365	1 410 510	12 806 088,32	8 003 805,201	21 928,23343
2021	1,6	365	8 278 847,065	74 267 639,8	46 417 274,87	127 170,6161

* данные сайта https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [21]; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; DDD – средняя поддерживающая суточная доза ЛС по результатам мониторинга врачебных назначений ВОЗ по всему миру; DDDs – данные потребления, выраженные в количестве дневных доз за год; п/о – перорально.

Таблица 2. Доля пациентов, получающих ЛС сопутствующей терапии различных классов по АТХ, от общего количества пациентов с НР при применении фавипиравира

Группа ЛС/ Код по АТХ	АИС РЗН СС с критерием серьезности n = 222		АИС РЗН СС без критерия серьезности n = 190		Вся популяция N = 412		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
A	7	3,2%	11	5,8%	18	4,4%	0,230
B	14	6,3%	12	6,3%	26	6,3%	1,000
C	9	4,1%	5	2,6%	14	3,4%	0,587
G	1	0,5%	0	0,0%	1	0,2%	Не применимо
H	4	1,8%	4	2,1%	8	1,9%	1,000
J	40	18,0%	20	10,5%	60	14,6%	0,036
L	11	5,0%	14	7,4%	25	6,1%	0,408
M	0	0,0%	1	0,5%	1	0,2%	Не применимо
N	13	5,9%	4	2,1%	17	4,1%	0,080
P	1	0,5%	4	2,1%	5	1,2%	0,186
R	3	1,4%	6	3,2%	9	2,2%	0,313

Анализ диспропорциональности со стратификацией по показанию COVID-19 сравнивает долю выбранных специфических НР, зарегистрированных для фавипиравира, с долей таких же реакций для контрольной группы ЛС. Знаменатель в этих анализах представляет собой общее количество НР, зарегистрированных для каждой группы. Если доля НР выше у пациентов, принимавших фавипиравир («случаи»), чем у пациентов, не принимавших этот ЛС («не случаи»), это указывает на связь между конкретным ЛС и реакцией и является потенциальным сигналом безопасности [22]. Наши результаты показали, что назначение фавипиравира для лечения COVID-19 связано с более высокой частотой гиперкреатинемии (ROR = 3,70, 95% ДИ: 1,37 – 10,04; PRR = 3,62, 95% ДИ: 1,35 – 9,68, $\chi^2 = 7,56$).

В отчетном периоде не было случаев отзыва, аннулирования или приостановки действия регистрационного удостоверения, ограничений, касающихся распространения ЛС, изменения дозировок, изменения целевой группы пациентов, изменения лекарственной формы или экстренных ограничений, установленных по причинам безопасности. Запросов на проведение изменений, связанных с проблемами безопасности, или намерения выполнить изменения в утвержденной на национальном уровне инструкции в отчетный период не поступало.

Обсуждение

После исследования *in vitro*, проведенного Wang M. и соавт. (2020 г.), была продемонстрирована эффективность фавипиравира против инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [23]. Большая часть доклинических данных о безопасности и эффективности фавипиравира получена из исследований, доказавших его противовирусную активность против вирусов Эбола и гриппа.

Испанское исследование Borobia A. и соавт. (2015 г.) показало, что фавипиравир для лечения инфекции, вызванной вирусом Эбола, хорошо переносится без серьезных НР, даже при использовании в высоких дозах (50 мг/кг) [24]. Наиболее частыми НР, о которых сообщалось в клинических испытаниях, были повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке, диарея, снижение количества нейтрофилов и повышение активности печеночных трансаминаз (АСТ и АЛТ) [25]. Типичными НР фавипиравира были диарея, гиперурикемия и гепатотоксичность.

Анализ событий безопасности фавипиравира, зарегистрированных в базе данных ВОЗ VigiBase с 2015 г. [26], показал, что из 194 НР, зарегистрированных у 93 пациентов, критерию серьезности соответствовали 32,5%. Почти во всех случаях фавипиравир использовался для лечения COVID-19 перорально. Большинство НР были зарегистрированы в Азии (n = 177). Наиболее частые НР, предположительно вызванные фавипиравиром, включали повышение активности печеночных ферментов (23,7%), тошноту и рвоту (14%), тахикардию (10%) и диарею (7,5%). Тяжелые и фатальные НР чаще наблюдались у мужчин и лиц старше 64 лет. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы, нарушения со стороны сердца, нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей, а также осложнения при проведении процедур были наиболее частыми проявлениями тяжелых НР. Крапивница и ангиоотек наблюдались у 2% пациентов.

Заключение

Систематизация и комплексная оценка данных о безопасности ЛС фавипиравир с использованием национальной базы фармаконадзора Российской Федерации

Таблица 3. Комбинации фавипиравир и НР среди пациентов с COVID-19

Нежелательные реакции ЛС фавипиравир (предпочтительный термин*)	а		b	c	d	ROR	ROR (-)	ROR (+)	PRR	PRR (-)	PRR (+)	χ^2	p
	НР	Из них СННР											
Крапивница [10046735]	26	15	559	23	565	1,14	0,64	2,03	1,14	0,66	1,97	0,21	0,6483
Гиперкреатинемия [10062747]	18	5	567	5	583	3,7	1,37	10,04	3,62	1,35	9,68	7,56	0,006
Ангиоотек [10002424]	8	8	577	7	581	1,15	0,41	3,19	1,15	0,42	3,15	0,07	0,7873
Токсический гепатит [10019795]	7	4	578	5	583	1,41	0,45	4,47	1,41	0,45	4,41	0,35	0,5557
Гипертензия [10020772]	6	4	579	2	586	3,04	0,61	15,11	3,02	0,61	14,88	2,03	0,1538
Неэффективность лечения [10066901]	5	4	580	1	587	5,06	0,59	43,45	5,03	0,59	42,89	2,7	0,1003
Гипергликемия [10020635]	4	3	581	2	586	2,02	0,37	11,06	2,01	0,37	10,93	0,68	0,4094
Анафилактический шок [10002199]	4	4	581	1	587	4,04	0,45	36,27	4,02	0,45	35,86	1,82	0,1769

а – число случаев развития интересующей НР, которые произошли после применения фавипиравира; b – число случаев других НР, которые произошли после применения фавипиравира; c – число случаев интересующих НР, которые произошли после применения всех других ЛС указанных МНН; d – число случаев других НР, которые произошли после применения всех других ЛС указанных МНН; ROR (-) – нижняя граница 95% ДИ, ROR (+) – верхняя граница 95% ДИ, PRR (-) – нижняя граница 95% ДИ, PRR (+) – верхняя граница 95% ДИ.

за период с 01.01.2020 по 04.07.2022 г. показали, что данные, полученные из российской базы, не отличаются от тех, которые представлены в открытых литературных источниках. Согласно информации из АИС РЗН, наиболее частым типом НР были события, связанные с поражением печени и желчевыводящих путей – 166 (38%), желудочно-кишечные нарушения – 93 (16%), изменения лабораторных и инструментальных данных – 53 (9%) и нарушения со стороны иммунной системы – 44 (7%). Большинство событий имели благоприятный исход – 308 (75%). У 17 (4%) пациентов зарегистрированы НР с летальным исходом. Фактором риска развития серьезных НР стало сопутствующее лечение противомикробными ЛС.

Анализ диспропорциональности со стратификацией по показанию COVID-19 при применении фавипиравира за период с 01.01.2020 по 04.07.2022 г. идентифицировал один потенциальный статистический сигнал безопасности – развитие гиперкреатининемии, который требует дальнейшей валидации, то есть подтверждения наличия достаточного количества доказательств выявления новой причинно-следственной связи или нового аспекта ранее установленной взаимосвязи.

Напротив, не обнаружено какой-либо значимой связи между воздействием фавипиравира и увеличением частоты развития реакций гиперчувствительности (крапивница, ангиоотек), дыхательной недостаточности, удлинения интервала QT на ЭКГ, токсического гепатита по сравнению с другими ЛС для лечения COVID-19.

Отсутствие сигнала о диспропорциональности не исключает вероятности наличия взаимосвязи между приемом ЛС и развитием НР и напротив, идентифицированная статистическая диспропорциональность не подтверждает наличие этой связи. Ошибочные ассоциации, невозможность контроля над внешними переменными, занижение сведений является неотъемлемым и систематическим ограничением этого типа исследований по фармаконадзору. Действительно, количество сообщений может варьировать в зависимости от типа используемого ЛС, тяжести НР, времени возникновения НР, типа уведомителя, географического происхождения СС или времени с момента коммерческого запуска ЛС [27]. Влияние вмешивающихся факторов и артефактов свидетельствует о сохраняющейся высокой релевантности качественных методов оценки сигнала над количественными с клинической точки зрения [28].

Литература

1. Kostyleva M.N., Belousov Yu.B., Gracianskaja A.N., Postnikov S.S. Evaluation of safety of drug therapy in clinical practice. *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2014;7(1):27-32. Russian. (Костылева М.Н., Белоусов Ю.Б., Грацианская А.Н., Постников С.С. Оценка безопасности лекарственной терапии в клинической практике. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2014;7(1):27-32).
2. Federal Law of Russian Federation №323-FZ of 21 November 2011. "On the fundamentals of protecting the health of citizens of the Russian Federation". Available at: <https://base.garant.ru/12174909/>. Accessed December 26, 2022. Russian. (Федеральный закон Российской Федерации №323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации». Доступно по адресу: <https://base.garant.ru/12174909/>. Ссылка активна на 26.12.2022.)
3. The World Health Organization (WHO). 2021. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43376/9241593830_eng.pdf. Accessed December 26, 2022.
4. Kolbin A.S., Zyrjanov S.K., Belousov D.Ju. *Farmakonadzor. Buki Vedi. Izdatel'stvo OKI 2019*. 242 p. Russian. (Колбин А.С., Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю. Фармаконадзор. Буки Веди, Издательство ОКИ 2019. 242 с.)
5. Resolution of the government of the Russian Federation, 03.04.2020 N 441 "On the peculiarities of the circulation of medicinal products for medical use, which are intended for use in conditions of the threat of the emergence, occurrence and liquidation of an emergency and for organizing the provision of medical care to persons affected by emergencies, preventing emergencies, preventing and treating diseases that pose a danger to others, diseases and injuries resulting from exposure to adverse chemical, biological, radiation factors." Available at: <https://base.garant.ru/73850814/>. Accessed December 26, 2022. Russian. (Постановление Правительства РФ от 03.04.2020 N 441 «Об особенностях обращения лекарственных препаратов для медицинского применения, которые предназначены для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайной ситуации и для организации оказания медицинской помощи лицам, пострадавшим в результате чрезвычайных ситуаций, предупреждения чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний, представляющих опасность для окружающих, заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов.» Доступно по адресу: <https://base.garant.ru/73850814/>. Ссылка активна на 26.12.2022.)
6. ClinicalTrials.gov. Available at: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04542694?recrs=e&rslt=With&type=Intr&cond=favipiravir&draw=2&rank=4. Accessed December 26, 2022.
7. Cai Q., Yang M., Liu D., Chen J., Shu D., Xia J., et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering*. 2020;6(10):1192-1198. DOI: 10.1016/j.eng.2020.03.007
8. Chen C., Zhang Y., Huang J., Yin P., Cheng Z., Wu J., et al. Favipiravir versus arbidol for clinical recovery rate in moderate and severe adult COVID-19 patients: a prospective, multicenter, open-label, randomized controlled

- clinical trial. *Front Pharmacol.* 2021;12:683296. DOI: 10.3389/fphar.2021.683296
9. State register of pharmaceutical products for medical purposes. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Accessed December 26, 2022. Russian. (Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по адресу: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Ссылка активна на 26.12.2022.)
 10. Instructions for the medical use of the drug Avifavir. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cea6f2a4-8001-4b02-a418-e992fd3138c1. December 26, 2022. Russian. (Инструкция по медицинскому применению препарата Авифавир. Доступно по адресу: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cea6f2a4-8001-4b02-a418-e992fd3138c1. Ссылка активна на 26.12.2022.)
 11. Gholami K., Shalviri G. Factors associated with preventability, predictability, and severity of adverse drug reactions. *Ann Pharmacother.* 1999;33(2):236-240. DOI: 10.1345/aph.17440
 12. Medical dictionary for regulatory activities (MedDRA). Available at: <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/russian>. Accessed December 26, 2022.
 13. European Medicines Agency: guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products 2014. Available at: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/09/WC500172402.pdf. Accessed December 26, 2022.
 14. Bate A., Lindquist M., Edwards I.R., Olsson S., Orre R., Lansner A., et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998;54(4):315-321. DOI: 10.1007/s002280050466
 15. Evans S.J., Waller P.C., Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2001;10(6):483-486. DOI: 10.1002/pds.677
 16. Bate A., Lindquist M., Edwards I.R., Olsson S., Orre R., Lansner A., et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998;54(4):315-321. DOI: 10.1007/s002280050466
 17. Duggirala H.J., Tønning J.M., Smith E., Bright R.A., Baker J.D., Ball R., et al. Use of data mining at the Food and Drug Administration. *J Am Med Inform Assoc.* 2016;23(2):428-434. DOI: 10.1093/jamia/ocv063
 18. EudraVigilance expert working group (EV-EWG). Screening for adverse reactions in EudraVigilance. EMA/849944/2016. EMA; 2016. Available at: www.ema.europa.eu/en/documents/other/screening-adverse-reactions-eudravigilance_en.pdf. Accessed December 26, 2022.
 19. Automated information system of Roszdravnadzor. Available at: <http://external.roszdravnadzor.ru/?type=logon>. Accessed December 26, 2022. Russian. (АИС Росздравнадзора. Доступно по адресу: <http://external.roszdravnadzor.ru/?type=logon>. Ссылка активна на 26.12.2022 г.)
 20. Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 2023. Available at: www.whooc.no/filearchive/2023_guidelines_web.pdf. Accessed December 26, 2022.
 21. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2023. Available at: www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=J05AX27/. Accessed December 26, 2022.
 22. Zhuravleva E.O., Velts N.Yu., Kutekhova G.V., Darmostukova M.A., Alyautdin R.N. Signal as a tool of the pharmacovigilance. Safety and risk of pharmacotherapy. 2018;6(2):61-67. Russian. (Журавлева Е.О., Вельц Н.Ю., Кутехова Г.В., Дармостукова М.А., Аляутдин Р.Н. Сигнал как инструмент системы фармаконадзора. Безопасность и риск фармакотерапии. 2018;6(2):61-67.) DOI: 10.30895/2312-7821-2018-6-2-61-67
 23. Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X., Liu J., Xu M., et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Res.* 2020;30(3):269-271. DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0
 24. Borobia A.M., Mora-Rillo M., Ramírez Olivencia G., Lago M., Arsuaga M., De la Calle F., et al. High dose favipiravir: first experience in a patient with Ebola. *Clin Ther.* 2015;37(8):e15. DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.05.054
 25. 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
 26. Kaur R.J., Charan J., Dutta S., Sharma P., Bhardwaj P., Sharma Pr., et al. Favipiravir use in COVID-19: analysis of suspected adverse drug events reported in the WHO database. *Infect Drug Resist.* 2020;13:4427-4438. DOI: 10.2147/IDR.S287934
 27. Bezin J., Bosco-Levy P., Pariente A. False-positive results in pharmacoepidemiology and pharmacovigilance. *Therapie.* 2017;72(4):415-420. DOI: 10.1016/j.therap.2016.09.020
 28. Zalolochina K.E., Ushkalova E.A., Kazakov A.S., Zyryanov S.K., Polivanov V.A. Analysis of adverse reactions in elderly patients based on quantitative methods of signal detection. Safety and risk of pharmacotherapy. 2021;9(3):144-153. Russian. (Затолочина К.Э., Ушкалова Е.А., Казаков А.С., Зырянов С.К., Поливанов В.А. Анализ нежелательных реакций у пожилых пациентов с использованием количественных методов выявления сигналов о безопасности. Безопасность и риск фармакотерапии. 2021;9(3):144-153.) DOI: 10.30895/2312-7821-2021-9-3-144-153