

УДК 615.065:578.834.1

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-326-344>

Обзорная статья | Review



Безопасность фармакотерапии у пациентов с COVID-19: обзор литературы

А.В. Крюков^{1,2,✉}, А.С. Жирякова¹, Ю.В. Шевчук¹, А.В. Матвеев¹, В.И. Вечорко^{1,2}, О.В. Аверков²,
С.В. Глаголев³, И.И. Темирбулатов^{1,2}, К.Б. Мирзаев¹, Н.П. Денисенко¹, Ш.П. Абдуллаев¹, Д.А. Сычев¹

¹ Федеральное государственное бюджетное общеобразовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Баррикадная ул., 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Российская Федерация

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 15 имени О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы», ул. Вешняковская, д. 23, Москва, 111539, Российская Федерация

³ Министерство здравоохранения Российской Федерации, Рахмановский пер., д. 3, Москва, 127994, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Крюков Александр Валерьевич alex.kryukov90@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность проблемы безопасности фармакотерапии COVID-19 связана в первую очередь с малым опытом использования отдельных препаратов и с использованием препаратов вне показаний. Цель работы: анализ информации о предикторах и возможных нежелательных реакциях (НР) при применении этиотропной и патогенетической терапии COVID-19. По данным литературы, основными клинически значимыми факторами риска развития НР у пациентов с COVID-19 являются длительность пребывания в стационаре, комбинированное использование противовирусных препаратов, полипрагмазия и наличие лекарственной аллергии в анамнезе. Показано, что наиболее частыми НР при применении противовирусных препаратов являются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы, вируснейтрализующих антител – нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, аллергические реакции и неврологические нарушения. При использовании иммуноглобулина человека против COVID-19 и плазмы реконвалесцентов наиболее часто развиваются трансфузионные реакции (лихорадка, озноб и другие). При проведении патогенетической терапии системными глюкокортикостероидами самой характерной НР является гипергликемия. Применение ингибиторов янус-киназ и ингибиторов интерлейкинов чаще всего сопряжено с желудочно-кишечными нарушениями и гипертрансаминаземией, для ряда ингибиторов интерлейкинов также характерна нейтропения. НР при использовании антикоагулянтов со стороны системы гемостаза зависят от режима дозирования и тяжести состояния пациента. Лекарственные взаимодействия являются распространенной проблемой при терапии COVID-19, наибольшее количество значимых лекарственных взаимодействий отмечается при применении препарата нирматрелвир+ритонавир, что обусловлено его фармакокинетическими особенностями. В настоящий момент есть данные о влиянии фармакогенетических биомаркеров на безопасность и клинический исход терапии COVID-19. Таким образом, для повышения безопасности фармакотерапии COVID-19 необходим комплексный подход, при котором будут учитываться клиничко-демографические и фармакогенетические предикторы развития НР, а также риски лекарственных взаимодействий.

© А.В. Крюков, А.С. Жирякова, Ю.В. Шевчук, А.В. Матвеев, В.И. Вечорко, О.В. Аверков, С.В. Глаголев, И.И. Темирбулатов, К.Б. Мирзаев, Н.П. Денисенко, Ш.П. Абдуллаев, Д.А. Сычев, 2022

Ключевые слова: COVID-19; нежелательные реакции; фармаконадзор; межлекарственное взаимодействие; фармакогенетика; нирматрелвир+ритонавир; ингибиторы интерлейкинов; моноклональные антитела

Для цитирования: Крюков А.В., Жирякова А.С., Шевчук Ю.В., Матвеев А.В., Вечорко В.И., Аверков О.В., Глаголев С.В., Темирбулатов И.И., Мирзаев К.Б., Денисенко Н.П., Абдуллаев Ш.П., Сычев Д.А. Безопасность фармакотерапии у пациентов с COVID-19: обзор литературы. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(4):326–344. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-326-344>

Safety of Pharmacotherapy in COVID-19 Patients: A Literature Review

A.V. Kryukov^{1,2,✉}, A.S. Zhiryakova¹, Yu.V. Shevchuk¹, A.V. Matveev¹, V.I. Vechorko^{1,2}, O.V. Averkov², S.V. Glagolev³, I.I. Temirbulatov^{1,2}, K.B. Mirzaev¹, N.P. Denisenko¹, Sh.P. Abdullaev¹, D.A. Sychev¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (FSBEI FPE RMACPE MOH Russia), 2/1/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russian Federation

² O.M. Filatov City Clinical Hospital No. 15, 23 Veshnyakovskaya St., Moscow 111539, Russian Federation

³ Ministry of Health of the Russian Federation, 3 Rakhmanovsky Ln., Moscow 127994, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Alexander V. Kryukov** alex.kryukov90@yandex.ru

ABSTRACT

The safety of COVID-19 pharmacotherapy is a relevant issue, first of all, because of the current lack of experience with using particular medicinal products and with off-label prescribing. The aim of the study was to analyse information on potential adverse drug reactions (ADRs) and their predictors in etiology- and pathogenesis-oriented COVID-19 therapy. According to literature data, the main clinically significant risk factors for COVID-19 patients to develop an ADR are the duration of their hospital stay, combined use of antivirals, polypharmacy, and their history of drug allergies. The most common adverse reactions to antivirals, to virus-neutralising antibodies, and to human anti-COVID-19 immunoglobulin and convalescent plasma are, respectively, gastrointestinal and hepatobiliary disorders; gastrointestinal disorders, neurological disorders, and allergic reactions; and transfusion reactions (fever, chills, etc.). For pathogenesis-oriented therapy with systemic glucocorticosteroids, the most characteristic ADR is hyperglycaemia. Janus kinase inhibitors and interleukin inhibitors are most often associated with gastrointestinal disorders and hypertransaminasemia; neutropenia is also characteristic of a number of interleukin inhibitors. Haemostatic adverse reactions to anticoagulants depend on the patient’s dosing regimen and condition. Drug-drug interactions are a common problem in COVID-19 treatment, with the combination of nirmatrelvir and ritonavir showing the largest number of significant interactions attributed to their pharmacokinetics. Currently, there is data on the role of pharmacogenetic biomarkers in the safety and clinical outcomes of COVID-19 therapy. Thus, to improve the safety of COVID-19 therapy, an integrated approach is needed that will take into account both the clinical, demographic, and pharmacogenetic predictors of ADRs and the risk of drug-drug interactions.

Key words: COVID-19; adverse drug reactions; pharmacovigilance; drug-drug interactions; pharmacogenetics; nirmatrelvir+ritonavir; interleukin inhibitors; monoclonal antibodies

For citation: Kryukov A.V., Zhiryakova A.S., Shevchuk Yu.V., Matveev A.V., Vechorko V.I., Averkov O.V., Glagolev S.V., Temirbulatov I.I., Mirzaev K.B., Denisenko N.P., Abdullaev Sh.P., Sychev D.A. Safety of pharmacotherapy in COVID-19 patients: a literature review. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(4):326–344. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-326-344>

Введение

К настоящему времени многие лекарственные препараты (ЛП), улучшающие прогноз у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), разрешены к применению в Российской Федерации и включены во Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации¹. Однако малый опыт применения отдельных препаратов и использование при этом заболевания препаратов вне показаний, зарегистрированных в инструкции по медицинскому применению (off-label), определяют актуальность проблемы безопасности фармакотерапии.

Мероприятия по фармаконадзору в отношении регистрации не только нежелательных реакций (НР), но и неэффективности ЛП приобретают особенно важное значение как один из реальных инструментов влияния медицинского сообщества на дальнейшую судьбу применения отдельных ЛП при новой коронавирусной инфекции. Классическим инструментом сбора сведений о выявленных НР или об отсутствии терапевтического эффекта является метод спонтанных сообщений. Данный метод основан на добровольном сообщении субъектом обращения лекарственных средств о случае развития НР путем заполнения специальной формы извещения и направления ее в органы, осуществляющие деятельность по фармаконадзору [1]. Наличие доступа к актуальным данным по эффективности и безопасности фармакотерапии COVID-19 потенциально способно улучшать процесс принятия решения о назначении оптимальных терапевтических схем.

Цель работы – анализ информации о предикторах и возможных нежелательных реакциях при применении этиотропной и патогенетической терапии COVID-19.

Триггеры нежелательных реакций у пациентов с COVID-19

В рамках фармаконадзора с помощью метода спонтанных сообщений не всегда возможно получить полную картину о безопасности фармакотерапии в связи с недостаточной полнотой охвата реально возникающих НР [2]. Преодолеть указанные ограничения позволяет применение дополнительных инструментов. Таким

инструментом является метод глобальных триггеров (Global Trigger Tool, GTT), разработанный Институтом совершенствования здравоохранения США (Institute for Healthcare Improvement, IHI). Это один из наиболее экономически выгодных и эффективных методов фармаконадзора, основанный на ретроспективном анализе данных медицинских карт с целью выявления триггеров – маркеров, указывающих на возможное развитие нежелательных явлений [3]. В качестве триггеров могут выступать отклонения лабораторных данных от референсных значений, внезапные назначения или отмена ЛП, изменение дозы ЛП².

Ряд преимуществ метода глобальных триггеров в сравнении с методом спонтанных сообщений и тотальным анализом медицинских карт был выявлен при применении в условиях многопрофильного стационара. Главным образом, это возможность автоматизации процесса, что позволяет сократить временные затраты и увеличить частоту обнаружения клинически значимых НР [4]. Метод глобальных триггеров с целью изучения НР при применении ЛП для лечения COVID-19 был использован в работах исследователей из Саудовской Аравии [5] и Китая [6]. Так, китайскими авторами [6] были выделены основные триггеры развития НР у пациентов с COVID-19 (табл. 1).

В случае обнаружения того или иного триггера информация медицинской карты пациента подвергалась более тщательной оценке, в ходе которой выявляли подозреваемые ЛП, устанавливали причинно-следственную связь между развитием НР и применением подозреваемого ЛП, время возникновения НР, а также клинический исход. Частота развития НР у пациентов с COVID-19, которую зафиксировали исследователи с помощью метода триггеров, составила от 37,8 до 74,2% [5, 6].

Выявление факторов риска НР представляет практический интерес в отношении прогнозирования их развития в реальной практике. Среди основных клинически значимых факторов риска НР у пациентов с COVID-19 можно выделить длительность пребывания в стационаре, комбинированное использование противовирусных препаратов, количество ЛП, применяемых во время стационарного лечения, и наличие лекарственной аллергии в анамнезе [6].

¹ Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 16 (18.08.2022). Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2022.

² Ивашенко Д.В. Персонализированный подход к фармакотерапии у подростков с эндогенным психотическим эпизодом: дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2021.

Таблица 1. Триггеры развития нежелательных реакций у пациентов с COVID-19 (по J. Sun и соавт. [6] с изменениями)

Table 1. Triggers for adverse drug reactions in COVID-19 patients (adapted from J. Sun et al. [6])

	Триггеры Triggers	Нежелательная реакция Adverse drug reaction
Лабораторные показатели <i>Laboratory findings</i>	Тромбоциты $<3,5 \times 10^9/\text{л}$ <i>Platelets $<3.5 \times 10^9/\text{L}$</i>	Лекарственно-индуцированное снижение тромбоцитов <i>Drug-induced thrombocytopenia</i>
	Аланиновая трансаминаза (АЛТ) и аспарагиновая трансаминаза (АСТ) в сыворотке крови >2 норм <i>Serum alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST) $>2 \times$ upper limit of normal</i>	Лекарственно-индуцированное поражение печени <i>Drug-induced liver injury</i>
	Холестерин в сыворотке крови >6 ммоль/л <i>Serum cholesterol >6 mmol/L</i> Триглицериды в сыворотке крови $>1,7$ ммоль/л <i>Serum triglycerides >1.7 mmol/L</i>	Лекарственно-индуцированная гиперлипидемия <i>Drug-induced hyperlipidemia</i>
	Удлинение интервала QT на электрокардиограмме >500 мс <i>Electrocardiogram QT prolongation >500 ms</i>	Медикаментозное удлинение интервала QT <i>Drug-induced QT prolongation</i>
Медикаментозные назначения <i>Prescription history</i>	Кальция глюконат / дексаметазон <i>Calcium gluconate / dexamethasone</i>	Лекарственно-индуцированная аллергия <i>Drug-induced allergy</i>
	Метоклопрамид / ондансетрон <i>Metoclopramide / ondansetron</i>	Лекарственно-индуцированная гастропатия <i>Drug-induced gastrointestinal reactions</i>
	Адреналин <i>Adrenalin</i>	Лекарственно-индуцированный анафилактический шок <i>Drug-induced anaphylaxis</i>
	Глутатион / изоглицирризинат магния <i>Glutathione / magnesium isoglycyrrhizinate</i>	Лекарственно-индуцированное поражение печени <i>Drug-induced liver injury</i>
Клинические симптомы <i>Clinical symptoms</i>	Зуд / сыпь / крапивница / фотосенсибилизация <i>Pruritus / rash / urticaria / photosensitisation</i>	Лекарственно-индуцированное поражение кожи и придатков <i>Drug-induced skin and appendage disorders</i>
	Беспокойство / раздражительность <i>Anxiety / irritability</i>	Лекарственно-индуцированные психические нарушения <i>Drug-induced psychiatric disorders</i>
	Головокружение / головная боль / усталость <i>Dizziness / headache / fatigue</i>	Лекарственно-индуцированное поражение центральной нервной системы <i>Drug-induced disorders of the nervous system</i>
	Потеря аппетита / тошнота / рвота / боль в животе / диарея <i>Decreased appetite / nausea / vomiting / abdominal pain / diarrhoea</i>	Лекарственно-индуцированные расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта <i>Drug-induced gastrointestinal reactions</i>
	Звон в ушах / снижение слуха <i>Tinnitus / hearing loss</i>	Лекарственно-индуцированное нарушение слуха <i>Drug-induced hearing disorders</i>
	Дискомфорт в глазах <i>Eye discomfort</i>	Лекарственно-индуцированное нарушение зрения <i>Drug-induced vision disorders</i>
	Миалгия <i>Myalgia</i>	Лекарственно-индуцированное поражение скелетно-мышечной системы <i>Drug-induced musculoskeletal disorders</i>
	Сексуальная дисфункция / нарушения менструального цикла <i>Sexual dysfunction / menstrual cycle disorders</i>	Лекарственно-индуцированное нарушение репродуктивной системы <i>Drug-induced disorders of the reproductive system</i>

Для прогнозирования риска развития НР у пожилых пациентов разработаны шкалы с балльной системой оценки ADRROP (Adverse Drug Reaction Risk in Older Persons) и GerontoNet, включающие в себя факторы риска НР. Среди наиболее значимых факторов риска развития НР: возраст старше 70 лет, мультиморбидность, нарушения функции почек и печени, полипрагмазия, прием ЛП из списка STOPP (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions) [7, 8]. Полипрагмазия часто встречается у мультиморбидных пациентов, имеющих высокий риск развития тяжелой формы COVID-19 [9]. В такой ситуации фармакотерапия новой коронавирусной инфекции повышает риск клинически значимых лекарственных взаимодействий, что необходимо учитывать для повышения безопасности пациентов.

Частота и структура нежелательных реакций при применении препаратов для лечения COVID-19

Поиск информации о случаях развития НР, межлекарственных взаимодействиях и безопасности ЛП для лечения COVID-19 проведен в научных публикациях, индексируемых в базах данных eLIBRARY.RU, PubMed®, Cochrane Library, Google Scholar по следующим терминам и их комбинациям: “favipiravir”, “remdesivir”, “molnupiravir”, “nirmatrelvir-ritonavir”, “tixagevimab-cilgavimab”, “casirivimab-imdevimab”, “bebtelovimab”, “bamlanivimab-etesevimab”, “sotrovimab”, “regdanvimab”, “COVID-19 human immunoglobulin”, “convalescent plasma”, “interferon alfa”, “dexamethasone”, “hydrocortisone”, “methylprednisolone”, “budesonide”, “baricitinib”, “tofacinib”, “tocilizumab”, “sarilumab”, “canakinumab”, “anakinra”, “levilimab”, “olokizumab”, “safety”, “adverse drug reaction”, “drug interactions”, “SARS-CoV-2 infection”, “treatment COVID-19”, “global trigger tool” (без ограничения по дате и типу публикации).

Критериями включения были наличие информации о безопасности применения препаратов при COVID-19, описания случаев развития НР и межлекарственных взаимодействий в исследованиях любого типа (включая обзоры и систематические обзоры, клинические исследования и описания клинических случаев), а также

включение этих ЛП в схему терапии, утвержденную рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации³. Общее количество найденных публикаций – 1194, из них критериям включения соответствовали 55. Полнотекстовые версии статей оценивали качественно, информацию суммировали описательно. Проведены также поиск рандомизированных клинических исследований в регистре клинических исследований ClinicalTrials.gov⁴, поиск информации в инструкциях по медицинскому применению ЛП⁵.

Этиотропная терапия

Противовирусные средства

Нирматрелвир+ритонавир. Частота развития НР, связанных с применением препарата нирматрелвир+ритонавир, составляет от 19 до 22,6% [10, 11]. Наиболее часто регистрируемыми НР были дисгевзия (5,6%) и диарея (3,1%) [11]. Типы НР и их частота представлены в таблице 2.

Молнупиравир. Распространенность НР, связанных с приемом молнупиравира, составляет 12% [10]. Были зарегистрированы диарея (2%), тошнота (1%), головокружение (1%) [12].

Ремдесивир. Согласно различным исследованиям, распространенность НР при применении ремдесивира составляет от 12% до 66% [13]. Наиболее распространенными НР при лечении ремдесивиром были тошнота, увеличение активности АЛТ и АСТ (табл. 3).

Среди менее распространенных НР, отмеченных у <2% пациентов, были реакции гиперчувствительности, генерализованный судорожный припадок, сыпь⁷. Также сообщалось о 94 случаях брадикардии среди 2603 пациентов, получавших ремдесивир [14].

Фавипиравир. Согласно данным проспективного открытого мультицентрового одномониторингового постмаркетингового исследования, проведенного в Индии, частота НР, связанных с приемом фавипиравира, составила 11,9% [15]. По результатам анализа случаев развития НР при использовании фавипиравира, информация о которых поступила в базу данных спонтанных сообщений «Фармаконадзор/Мониторинг КИ ЛС» автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора в виде

³ Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 16 (18.08.2022). Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2022.

⁴ <https://clinicaltrials.gov/>

⁵ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

⁶ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/214787Orig1s010Lb1.pdf

⁷ Там же.

Таблица 2. Нежелательные реакции при применении препарата нирматрелвир+ритонавир у пациентов с COVID-19 [11]

Table 2. Adverse drug reactions associated with nirmatrelvir-ritonavir therapy in COVID-19 patients [11]

Нежелательная реакция <i>Adverse drug reaction</i>	Частота, % <i>Frequency, %</i>
Дисгевзия / <i>Dysgeusia</i>	5,6
Диарея / <i>Diarrhoea</i>	3,1
Повышение уровня D-димера / <i>Increased fibrin D dimer</i>	1,9
Повышение активности аланиновой трансаминазы (АЛТ) / <i>Increased alanine aminotransferase (ALT)</i>	1,5
Головная боль / <i>Headache</i>	1,4
Снижение почечного клиренса креатинина / <i>Decreased renal creatinine clearance</i>	1,4
Тошнота / <i>Nausea</i>	1,4
Рвота / <i>Vomiting</i>	1,1

Таблица 3. Нежелательные реакции при применении ремдесивира у пациентов с COVID-19⁸

Table 3. Adverse drug reactions associated with remdesivir therapy in COVID-19 patients⁸

Нежелательная реакция <i>Adverse drug reaction</i>	Частота, % <i>Frequency, %</i>
Тошнота / <i>Nausea</i>	3–7
Повышение активности аланиновой трансаминазы (АЛТ) / <i>Increased alanine aminotransferase (ALT)</i>	2–6
Повышение активности аспарагиновой трансферазы (АСТ) / <i>Increased aspartate aminotransferase (AST)</i>	6–7
Повышение уровня билирубина в сыворотке крови / <i>Increased blood bilirubin</i>	2
Снижение клиренса креатинина / <i>Decreased creatinine clearance</i>	2–18
Повышение уровня глюкозы в сыворотке крови / <i>Hyperglycaemia</i>	3–12
Снижение уровня гемоглобина / <i>Decreased haemoglobin</i>	1–15
Снижение количества лимфоцитов / <i>Decreased lymphocyte count</i>	1–11
Увеличение протромбинового времени / <i>Increased prothrombin time</i>	1–9

спонтанных сообщений [16], наиболее частыми являлись реакции, связанные с гепатотоксическими свойствами препарата (табл. 4).

Кроме того, многочисленными оказались желудочно-кишечные нарушения, среди которых наибольшее распространение имели тошнота (4,76%), рвота и обильная рвота (2,94 и 0,42%), диарея (1,82%), боль в животе (1,82%), а также различные аллергические реакции, чаще всего – крапивница (4,34%) [16].

Другие специфические препараты для лечения вирусных инфекций
Вируснейтрализующие антитела. Согласно данным рандомизированных клинических ис-

следований [17–22], наиболее распространенными НР, связанными с применением вируснейтрализующих антител, были: реакции со стороны желудочно-кишечного тракта – тошнота (0,8–5%) и диарея (1–6%); аллергические реакции – зуд и сыпь (0,8–2%); инфузионные реакции (0,3–3%); неврологические нарушения – головная боль (1–5%), головокружение (1–3%). Также распространенными реакциями были пневмония, вызванная COVID-19, болезненность в месте инъекции, гипертриглицеридемия (табл. 5).

Иммуноглобулин человека против COVID-19. По данным рандомизированного исследования III фазы ITAC⁹, частота инфузионных реакций (лихорадка, озноб и др.), связанных

⁸ Там же.

⁹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04546581>

Таблица 4. Нежелательные реакции при применении фавипиравира у пациентов с COVID-19 [16]

Table 4. Adverse drug reactions associated with favipiravir therapy in COVID-19 patients [16]

Нежелательные реакции по данным спонтанных сообщений* <i>Adverse drug reactions from spontaneous reports*</i>	Частота, % <i>Frequency, %</i>
Повышение уровня трансаминаз / <i>Increased transaminases</i>	9,80
Повышение уровня аланиновой трансаминазы (АЛТ) / <i>Increased alanine aminotransferase (ALT)</i>	8,68
Повышение уровня аспарагиновой трансферазы (АСТ) / <i>Increased aspartate aminotransferase (AST)</i>	6,72
Лекарственно-индуцированное поражение печени / <i>Drug-induced liver injury</i>	3,92
Повышение активности печеночных ферментов / <i>Increased hepatic enzymes</i>	1,54
Гипертрансаминаземия / <i>Hypertransaminasemia</i>	0,84
Токсический гепатит / <i>Toxic hepatitis</i>	0,84
Гипербилирубинемия / <i>Hyperbilirubinemia</i>	0,42
Повышение уровня билирубина в сыворотке крови / <i>Increased blood bilirubin</i>	0,42
Гепатоцеллюлярное поражение / <i>Hepatocellular damage</i>	0,28
Повышение уровня конъюгированного билирубина / <i>Increased conjugated bilirubin</i>	0,28
Гепатит / <i>Hepatitis</i>	0,14
Гепатит фульминантный / <i>Fulminant hepatitis</i>	0,14
Гепатотоксичность / <i>Hepatotoxicity</i>	0,14
Желтуха / <i>Jaundice</i>	0,14
Нарушение со стороны печени / <i>Liver disorders</i>	0,14
Острая печеночная недостаточность / <i>Acute hepatic failure</i>	0,14
Отклонение от нормы соотношения АСТ/АЛТ / <i>Abnormal AST/ALT ratio</i>	0,14
Отклонение от нормы уровней трансаминаз / <i>Abnormal transaminases</i>	0,14
Повышение уровня уробилиногена в моче / <i>Increased urine urobilinogen</i>	0,14
Поражение печени / <i>Liver injury</i>	0,14

* Формулировки названий нежелательных реакций приведены по данным спонтанных сообщений.

* Adverse drug reactions reflect the wording used in spontaneous reports.

с использованием иммуноглобулина человека против COVID-19, была статистически значимо выше по сравнению с группой плацебо и составила 19% [25]. У здоровых добровольцев в ходе фазы I клинического исследования¹⁰ были зарегистрированы следующие НР: сыпь, зуд, головная боль, артериальная гипертензия, повышение скорости оседания эритроцитов, лимфоцитоз, снижение количества нейтрофилов, эозинофилия. У добровольцев в ходе фазы II–III клинического исследования¹¹ были зарегистрированы тошнота, рвота, диспепсия, повышение активности АЛТ, АСТ, лактатдегидрогеназы, повышение количества

тромбоцитов, артериальная гипертензия, анафилактикоидная реакция, тромбоэмболия легочной артерии.

Плазма реконвалесценто́в (антиковидная плазма). Согласно данным обсервационного исследования и систематического обзора, частота трансфузионных реакций при использовании плазмы реконвалесценто́в составляет от <1 до 13% [26, 27]. Наиболее часто регистрировали [26] трансфузионные реакции, обусловленные COVID-19 (76%), лихорадочные негемолитические (10,9%) и трансфузионно-ассоциированную перегрузку кровообращения (9,1%) (табл. 6).

¹⁰ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e25d4078-9fe0-4016-8392-f0c0c0e9c004

¹¹ Там же.

Таблица 5. Нежелательные реакции при применении вируснейтрализующих антител у пациентов с COVID-19

Table 5. Adverse drug reactions associated with neutralising antibody therapy in COVID-19 patients

Название препарата <i>Medicinal product</i>	Основные нежелательные реакции <i>Main adverse drug reactions</i>	Частота, % <i>Frequency, %</i>
Бебтеловимаб ¹² <i>Bebtelovimab</i> ¹²	Тошнота / <i>Nausea</i>	0,8
	Сыпь / <i>Rash</i>	0,8
	Инфузионные реакции / <i>Infusion reactions</i>	0,3
	Зуд / <i>Pruritus</i>	0,3
Тиксагевимаб+цилгавимаб ¹³ [17, 18] <i>Tixagevimab+cilgavimab</i> ¹³ [17, 18]	Пневмония, вызванная COVID-19 / <i>COVID-19 pneumonia</i>	2,4–6
	Болезненность в месте инъекции / <i>Injection site pain</i>	2,4–8
	Головная боль / <i>Headache</i>	5
Сотровимаб ¹⁴ [19] <i>Sotrovimab</i> ¹⁴ [19]	Сыпь / <i>Rash</i>	1–2
	Диарея / <i>Diarrhoea</i>	<1
	Тошнота / <i>Nausea</i>	<1
	Пневмония, вызванная COVID-19 / <i>COVID-19 pneumonia</i>	<1
	Головная боль / <i>Headache</i>	<1
Регданвимаб ¹⁵ [20] <i>Regdanvimab</i> ¹⁵ [20]	Гипертриглицеридемия / <i>Hypertriglyceridemia</i>	2,8
Бамланивимаб [21, 22] <i>Bamlanivimab</i> [21, 22]	Головокружение / <i>Dizziness</i>	3
	Головная боль / <i>Headache</i>	2–3
	Тошнота / <i>Nausea</i>	3–5
	Диарея / <i>Diarrhoea</i>	2–6
	Инфузионные реакции / <i>Infusion site reactions</i>	2,3
Бамланивимаб+этесевимаб [22] <i>Bamlanivimab+Etesevimab</i> [22]	Тошнота / <i>Nausea</i>	4
	Зуд / <i>Pruritus</i>	2
	Диарея / <i>Diarrhoea</i>	1
	Головокружение / <i>Dizziness</i>	1
Касиривимаб+имдевиимаб [22–24] <i>Casirivimab+imdevimab</i> [22–24]	Инфузионные реакции ≤2 степени / <i>Infusion reactions (≤2 grade)</i>	1–3

Интерферон-альфа. Частота осложнений, связанных с применением интерферона-альфа, согласно результатам рандомизированного открытого контролируемого исследования [28] и открытого проспективного когортного исследования [29] составляет от 0 до 6,67% [28, 29]. По данным [28] чаще всего (2,31%) регистрировали головную боль (табл. 7).

Патогенетическая терапия

Системные глюкокортикостероиды. По результатам нескольких рандомизированных исследований наиболее часто регистрируемой НР при использовании системных глюкокортикостероидов была гипергликемия (26,5–32,3%) [30–33], которая встречалась хотя бы один раз при применении всех изученных препаратов,

¹² A study of immune system proteins in participants with mild to moderate COVID-19 illness (BLAZE-4). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04634409>

¹³ AZD7442 PROVENT phase III prophylaxis trial met primary endpoint in preventing COVID-19. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/azd7442-prophylaxis-trial-met-primary-endpoint.html#!>

¹⁴ VIR-7831 for the early treatment of COVID-19 in outpatients (COMET-ICE). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04545060>

¹⁵ <https://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2021/12/ERG-RER-for-Neutralising-Monoclonal-Antibodies-for-COVID-19.pdf>

Таблица 6. Типы и частота трансфузионных реакций при использовании плазмы реконвалесцентов у пациентов с COVID-19 [26, 27]

Table 6. Types and frequency of transfusion reactions associated with convalescent plasma therapy in COVID-19 patients [26, 27]

Типы трансфузионных реакций <i>Types of transfusion reactions</i>	Частота, % <i>Frequency, %</i>
Обусловленные COVID-19 / <i>COVID-19-related</i>	76
Лихорадочные негемолитические / <i>Febrile non-haemolytic</i>	10,9
Трансфузионно-ассоциированная перегрузка кровообращения / <i>Transfusion-associated circulatory overload</i>	9,1
Аллергические / <i>Allergic</i>	1,8
Гипотензивные / <i>Hypotensive</i>	1,8

Таблица 7. Нежелательные реакции при применении интерферона-альфа у пациентов с COVID-19 [28, 29]

Table 7. Adverse drug reactions associated with interferon-alpha therapy in COVID-19 patients [28, 29]

Нежелательная реакция <i>Adverse drug reactions</i>	Частота, % <i>Frequency, %</i>
Головная боль / <i>Headache</i>	2,31
Боль в груди / <i>Chest pain</i>	0,77
Астения / <i>Asthenia</i>	0,77
Миалгия / <i>Myalgia</i>	0,77
Нарушение дыхания / <i>Respiratory distress</i>	0,77
Зуд / <i>Pruritus</i>	0,77

кроме гидрокортизона. Прием гидрокортизона, по данным клинического исследования CAPE COVID [34], не сопровождался развитием серьезных НР. Другие НР, наблюдаемые при терапии глюкокортикостероидами, встречались с меньшей частотой (табл. 8).

Ингаляционные глюкокортикостероиды (будесонид). В одном рандомизированном клиническом исследовании [35] сообщалось о нескольких случаях НР при применении ингаляционного глюкокортикостероида будесонида: боль в горле (4 чел.) и головокружение (1 чел.), а также о кандидозе полости рта (табл. 9). Серьезных клинически значимых НР, связанных с применением этого препарата, обнаружено не было.

Ингибиторы янус-киназ. В исследовании STOP-COVID [36] с наибольшей частотой наблюдались повышение печеночных ферментов (4,2%), диарея (3–5%), тошнота (4%), в ряде случаев – лимфопения (2,8%). В других источниках [37, 38] упоминаются НР со стороны сердечно-сосудистой системы, частота которых неизвестна. При применении барицитиниба [37, 38] самыми частыми НР были инфекции верхних дыхательных путей

(11–22%), в частности назофарингит (11–18%), и головная боль (11–24%) (табл. 10).

Ингибиторы интерлейкинов. По данным клинических исследований, самой распространенной НР при применении ингибиторов интерлейкинов была гепатотоксичность, проявлявшаяся повышением активности печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), частота встречаемости которых колебалась от 3,7 до 35,8% [39–46]. При назначении тоцилизумаба, сарилумаба, олокизумаба и анакинры характерной НР являлась нейтропения – 3–13% [39–45]. Также отмечены НР со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, диарея), аллергические реакции (сыпь) и др. (табл. 11).

Антикоагулянты. Согласно данным Кокрейновского систематического обзора, более высокие дозы антикоагулянтов по сравнению со схемой с низкой дозой увеличивают риск малых кровотечений у госпитализированных пациентов с COVID-19 [47]. При этом результаты метаанализа, проведенного в 2022 г. [48], показали, что применение лечебной дозы гепарина и низкомолекулярного гепарина значительно снижало частоту возникновения основных

Таблица 8. Нежелательные реакции при применении глюкокортикостероидов у пациентов с COVID-19

Table 8. Adverse drug reactions associated with glucocorticosteroid therapy in COVID-19 patients

Глюкокортикостероиды <i>Glucocorticosteroids</i>	Основные нежелательные реакции <i>Main adverse drug reactions</i>	Частота, % <i>Frequency, %</i>
Дексаметазон [30, 31] <i>Dexamethasone [30, 31]</i>	Гипергликемия / <i>Hyperglycaemia</i>	31,1
	Вторичные инфекции / <i>Secondary infections</i>	21,9
	Острое почечное повреждение или инициация заместительной почечной терапии / <i>Acute kidney injury or initiation of renal replacement therapy</i>	8,2–10,7
	Тромбоз глубоких вен / <i>Deep vein thrombosis</i>	0,8–2,1
	Желудочно-кишечное кровотечение / <i>Gastrointestinal bleeding</i>	2,2
	Психические нарушения / <i>Mental disorders</i>	Частота неизвестна / <i>Frequency unknown</i>
Метилпреднизолон [32] <i>Methylprednisolone [32]</i>	Гипергликемия / <i>Hyperglycaemia</i>	26,5
Преднизолон [33] <i>Prednisolone [32]</i>	Гипергликемия / <i>Hyperglycaemia</i>	29,2–32,3
	Гипертензия / <i>Hypertension</i>	23,1–21,5
	Слабость, утомляемость / <i>Weakness, fatigue</i>	13,8–20,0
	Диспепсия / <i>Dyspepsia</i>	4,6–10,8
Гидрокортизон [34] <i>Hydrocortisone [34]</i>	Не сообщалось о серьезных нежелательных реакциях / <i>No serious adverse drug reactions reported</i>	Частота неизвестна / <i>Frequency unknown</i>

Таблица 9. Нежелательные реакции при применении ингаляционных глюкокортикостероидов (будесонид) у пациентов с COVID-19 [35]

Table 9. Adverse drug reactions associated with inhaled glucocorticosteroid therapy (budesonide) in COVID-19 patients [35]

Нежелательные реакции <i>Adverse drug reactions</i>	Частота (чел.) <i>Frequency (pers.)</i>
Боль в горле / <i>Sore throat</i>	4
Головокружение / <i>Dizziness</i>	1
Кандидоз полости рта / <i>Oral candidiasis</i>	Частота неизвестна / <i>Frequency unknown</i>

тромботических событий у госпитализированных пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести при отсутствии различий в риске кровотечения и смертности. Использование лечебной дозы антикоагулянтных препаратов при COVID-19 у пациентов, находящихся в критическом состоянии, по замечанию авторов, увеличивает риск кровотечений без улучшения клинических исходов.

По данным открытого многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования среди пациентов, получавших терапевтическую дозу ривароксабана, а также получавших терапевтическую или профилактическую дозу эноксапарина или нефракционированного гепарина, частота крупных или клинически значимых

кровотечений составила 8% в группе терапевтических доз и 2% в группе профилактических доз, а общая частота кровотечений составила 12 и 3% соответственно [49].

Клинически значимые межлекарственные взаимодействия лекарственных препаратов для лечения COVID-19

Этиотропная терапия

Нирматрелвир+ритонавир в связи с особенностями его фармакокинетики [50] имеет большое количество значимых межлекарственных взаимодействий, известных на данный момент. Примеры этих взаимодействий представлены в таблице 12 «Клинически значимые

Таблица 10. Нежелательные реакции при применении ингибиторов янус-киназ у пациентов с COVID-19

Table 10. Adverse drug reactions associated with Janus kinase inhibitor therapy in COVID-19 patients

Название препарата <i>Medicinal product</i>	Основные нежелательные реакции <i>Main adverse drug reactions</i>	Частота, % <i>Frequency, %</i>
Тофацитиниб ¹⁶ [36] <i>Tofacitinib</i> ¹⁶ [36]	Повышение активности аланиновой трансаминазы (АЛТ) или аспарагиновой трансаминазы (АСТ) >2 норм / <i>Alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotrasferase (AST) >2 × upper limit of normal</i>	4,2
	Лимфопения / <i>Lymphopenia</i>	2,8
	Диарея / <i>Diarrhoea</i>	3–5
	Тошнота / <i>Nausea</i>	4
	Инфаркт миокарда / <i>Acute myocardial infarction</i>	Частота неизвестна / <i>Frequency unknown</i>
	Тромбоз глубоких вен / <i>Deep vein thrombosis</i>	
	Миокардит / <i>Myocarditis</i>	
Желудочковая тахикардия / <i>Ventricular tachycardia</i>		
Барicitиниб [37, 38] <i>Baricitinib</i> [37, 38]	Инфекции верхних дыхательных путей / <i>Upper respiratory tract infections</i>	14–22
	Головная боль / <i>Headache</i>	11–24
	Назофарингит / <i>Nasopharyngitis</i>	11–18
	Венозные тромбоземболии / <i>Venous thromboembolism</i>	Частота неизвестна / <i>Frequency unknown</i>

межлекарственные взаимодействия препарата нирматрелвир+ритонавир (по данным ресурса Liverpool COVID-19 Drug Interactions¹⁷)» (опубликована на сайте журнала¹⁸).

Молнупиравир. Клинических исследований лекарственного взаимодействия молнупиравира с сопутствующими препаратами, включая другие препараты для лечения COVID-19 легкой и средней степени тяжести, не проводилось. На основании существующих ограниченных данных по использованию молнупиравира¹⁹ было показано, что он не является субстратом, ингибитором или индуктором различных ферментов системы цитохрома (СYP), Р-гликопротеина и транспортеров BCRP (Breast Cancer Resistance Protein). Результаты исследований *in vitro* показали, что молнупиравир не является ингибитором ферментов СYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4 или ингибитором транспортеров органических анионов OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, транспортеров органических катионов OCT1, OCT2, мембранных транспортеров MATE1,

MATE2K, MRP2, MDR1 и BCRP, или индуктором ферментов СYP1A2, 2B6 и 3A4²⁰.

Ремдесивир. Наиболее значимым является межлекарственное взаимодействие с гидроксихлорохином, приводящее к снижению противовирусной активности ремдесивира²¹.

Фавипиравир. Клинически значимые межлекарственные взаимодействия фавипиравира минимальны в связи с особенностями его метаболизма и клиренса. Фавипиравир является слабым ингибитором ферментов СYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 (ингибирующая концентрация (IC) >800 мкмоль/л, 126 мкг/мл) и незначительно стимулирует или не влияет на индукцию СYP1A2, 2C9, 2C19 и 3A4 в гепатоцитах человека. Фавипиравир ингибирует СYP2C8, поэтому необходимо соблюдать осторожность при его применении в комбинации с другими препаратами, которые метаболизируются с участием этого изофермента. Фавипиравир является умеренным ингибитором OAT1 и OAT3, а также ингибитором альдегид-оксидазы *in vitro*. Исследование

¹⁶ https://www.uptodate.com/contents/tofacitinib-drug-information?search=coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-clinicalfeatures-diagnosis-and-prevention&topicRef=127429&source=see_link

¹⁷ <https://www.covid19-druginteractions.org>

¹⁸ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-326-344-tabl>

¹⁹ <https://www.fda.gov/media/155054/download>

²⁰ Там же.

²¹ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/214787Orig1s010.pdf

Таблица 11. Нежелательные реакции при применении ингибиторов интерлейкинов у пациентов с COVID-19

Table 11. Adverse drug reactions associated with interleukin inhibitor therapy in COVID-19 patients

Название препарата <i>Medicinal product</i>	Основные нежелательные реакции <i>Main adverse drug reactions</i>	Частота, % <i>Frequency, %</i>
Тоцилизумаб [39, 40] <i>Tocilizumab [39, 40]</i>	Повышение активности аланиновой трансаминазы (АЛТ) >2 норм / <i>Alanine aminotransferase (ALT) >2 × upper limit of normal</i>	3,7–9,1
	Повышение активности аспарагиновой трансаминазы (АСТ) >2 норм / <i>Aspartate aminotransferase (AST) >2 × upper limit of normal</i>	5,0–10,5
	Нейтропения / <i>Neutropenia</i>	13
Сарилумаб [41, 42] <i>Sarilumab [41, 42]</i>	Повышение активности АЛТ >2 норм / <i>ALT >2 × upper limit of normal</i>	30–32
	Бактериальная / грибковая инфекции / <i>Bacterial / fungal infections</i>	8–19
	Реакции гиперчувствительности / <i>Hypersensitivity reactions</i>	1–7
	Нейтропения / <i>Neutropenia</i>	3–6
Канакинумаб ²² <i>Canakinumab²²</i>	Назофарингит / <i>Nasopharyngitis</i>	34
	Диарея / <i>Diarrhoea</i>	20
	Тошнота / <i>Nausea</i>	14
	Головная боль / <i>Headache</i>	14
Анакинра [43–45] <i>Anakinra [43–45]</i>	Повышение активности АЛТ или АСТ >2 норм / <i>ALT or AST >2 × upper limit of normal</i>	10,0–35,8
	Венозные тромбозы / <i>Venous thromboembolism</i>	19
	Гипергликемия / <i>Hyperglycaemia</i>	36,5
	Нейтропения / <i>Neutropenia</i>	3,0
	Сыпь в месте инъекции / <i>Injection site rash</i>	3,7
	Запор / <i>Constipation</i>	9,6
Левилимаб [46] <i>Levilimab [46]</i>	Повышение активности АСТ / <i>Increased AST</i>	3,9–8,7
	Повышение активности АЛТ / <i>Increased ALT</i>	2,9–12,6
	Нейтропения / <i>Neutropenia</i>	1,9
Олокизумаб ²³ <i>Olokizumab²³</i>	Лейкопения, нейтропения / <i>Leukopenia, neutropenia</i>	11
	Повышение активности АЛТ или АСТ >2 норм / <i>ALT or AST >2 × upper limit of normal</i>	15–23
	Реакции гиперчувствительности / <i>Hypersensitivity reactions</i>	7,0

у здоровых добровольцев показало, что совместный прием фавипиравира увеличивает площадь под фармакокинетической кривой (AUC) парацетамола на 14–17%, в результате чего максимально рекомендуемая суточная доза парацетамола при совместном назначении с фавипиравиром составляет 3000 мг²⁴.

Патогенетическая терапия

Барицитиниб. Межлекарственные взаимодействия барицитиниба являются в большей

мере фармакодинамическими, связаны с повышением риска гематотоксического действия и усилением иммуносупрессивного эффекта (табл. 13).

Ингибиторы интерлейкина-6 (на примере тоцилизумаба и сарилумаба). Как и в случае с барицитинибом, межлекарственные взаимодействия ингибиторов интерлейкина-6 являются фармакодинамическими, связаны с повышением риска токсического действия на кровь и усилением иммуносупрессивного эффекта (табл. 14).

²² https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/BLA125319_858687lbl.pdf

²³ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f7055349-c8c7-4f3c-ac33-5e466991ca61

²⁴ <https://www.covid19-druginteractions.org>

Таблица 13. Клинически значимые межлекарственные взаимодействия барицитиниба (по данным ресурса Liverpool COVID-19 Drug Interactions²⁵)

Table 13. Clinically significant drug-drug interactions of baricitinib (according to Liverpool COVID-19 Drug Interactions²⁵)

Группа препаратов <i>Pharmacotheapeutic group</i>	Название препарата <i>Medicinal product</i>	Результат взаимодействия <i>Interaction result</i>
Альгетики <i>Analgesics</i>	Метамизол <i>Metamizole</i>	Повышение риска гематотоксичности <i>Increased risk of haemotoxicity</i>
Антибиотики оксазолидиноны <i>Oxazolidinone antibiotics</i>	Линезолид <i>Linezolid</i>	Повышение риска гематотоксичности <i>Increased risk of haemotoxicity</i>
Антипсихотические средства <i>Antipsychotics</i>	Клозапин <i>Clozapine</i>	Потенциальная аддитивная гематотоксичность <i>Potential additive haemotoxicity</i>
Противовирусные средства <i>Antivirals</i>	Рибавирин <i>Ribavirin</i>	Потенциальная аддитивная гематотоксичность <i>Potential additive haemotoxicity</i>
Ингибиторы интерлейкина <i>Interleukin inhibitors</i>	Анакинра <i>Anakinra</i>	Усиление иммуносупрессивного эффекта и/или риска развития серьезных инфекций или гематотоксичности <i>Enhanced immunosuppressive effect and/or risk of serious infections or haemotoxicity</i>
	Сарилумаб <i>Sarilumab</i>	
	Тоцилизумаб <i>Tocilizumab</i>	
Моноклональные антитела к интерлейкину-1 бета <i>Anti-interleukin-1 beta neutralising monoclonal antibodies</i>	Канакинумаб <i>Canakinumab</i>	Усиление иммуносупрессивного эффекта и/или риска развития серьезных инфекций или гематотоксичности <i>Enhanced immunosuppressive effect and/or risk of serious infections or additive haemotoxicity</i>
Моноклональные антитела <i>Monoclonal antibodies</i>	Адалимумаб <i>Adalimumab</i>	Потенциальная аддитивная иммуносупрессия или аддитивная гематотоксичность <i>Potential additive immunosuppression or additive haemotoxicity</i>
	Базиликсимаб <i>Basiliximab</i>	
Ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа <i>Tumour necrosis factor-alpha inhibitors</i>	Инфликсимаб <i>Infliximab</i>	Усиление иммуносупрессивного эффекта и/или риска развития серьезных инфекций или гематотоксичности <i>Enhanced immunosuppressive effect and/or risk of serious infections or additive haemotoxicity</i>
	Этанерцепт <i>Etanercept</i>	Потенциальная аддитивная иммуносупрессия или аддитивная гематотоксичность <i>Potential additive immunosuppression or additive haemotoxicity</i>
Ингибиторы протеинкиназы <i>Protein kinase inhibitors</i>	Руксолитиниб <i>Ruxolitinib</i>	Усиление иммуносупрессивного эффекта и/или риска развития серьезных инфекций или гематотоксичности <i>Enhanced immunosuppressive effect and/or risk of serious infections or additive haemotoxicity</i>
Ингибиторы янус-киназы <i>Janus kinase inhibitors</i>	Тофациитиниб <i>Tofacitinib</i>	Потенциальная аддитивная иммуносупрессия или аддитивная гематотоксичность <i>Potential additive immunosuppression or additive haemotoxicity</i>
Антиэметики <i>Antiemetics</i>	Ондансетрон <i>Ondansetron</i>	Повышение концентрации ондансетрона в плазме крови <i>Increased ondansetron plasma concentration</i>

Роль фармакогенетических биомаркеров в безопасности лекарственной терапии COVID-19

Параллельно с изучением безопасности применения ЛП для лечения новой коронавирусной инфекции происходит определение ведущих факторов риска развития НР в данной популяции

пациентов. Помимо клинико-демографических предикторов НР, активно идет процесс изучения генетических маркеров измененного ответа на лекарственную терапию при COVID-19. Роль фармакогенетического тестирования в период эпидемии COVID-19 приобретает еще большее значение ввиду внедрения в клиническую

²⁵ Там же.

Таблица 14. Клинически значимые межлекарственные взаимодействия ингибиторов интерлейкина-6 на примере тоцилизумаба и сарилумаба (по данным ресурса Liverpool COVID-19 Drug Interactions²⁶)

Table 14. Clinically significant drug-drug interactions of interleukin-6 inhibitors, as exemplified by tocilizumab and sarilumab (according to Liverpool COVID-19 Drug Interactions²⁶)

Группа препаратов <i>Pharmacotheapeutic group</i>	Название препарата <i>Medicinal product</i>	Результат взаимодействия <i>Interaction result</i>
Анальгетики <i>Analgesics</i>	Метамизол <i>Metamizole</i>	Повышение риска гематотоксичности <i>Increased risk of haemotoxicity</i>
Антибиотики оксазолидиноны <i>Oxazolidinone antibiotics</i>	Линезолид <i>Linezolid</i>	Повышение риска гематотоксичности <i>Increased risk of haemotoxicity</i>
Антипсихотические средства <i>Antipsychotic agents</i>	Клозапин <i>Clozapine</i>	Потенциальная аддитивная гематотоксичность <i>Potential additive haemotoxicity</i>
Противовирусные средства <i>Antiviral agents</i>	Рибавирин <i>Ribavirin</i>	Потенциальная аддитивная гематотоксичность <i>Potential additive haemotoxicity</i>
Ингибиторы интерлейкина <i>Interleukin inhibitors</i>	Анакинра <i>Anakinra</i>	Усиление иммуносупрессивного эффекта и/или риска развития серьезных инфекций или гематотоксичности <i>Enhanced immunosuppressive effect and/or risk of serious infections or additive haemotoxicity</i>
	Тоцилизумаб (для сарилумаба) <i>Tocilizumab (for sarilumab)</i>	
	Сарилумаб (для тоцилизумаба) <i>Sarilumab (for tocilizumab)</i>	
Моноклональные антитела к интерлейкину-1 бета <i>Anti-interleukin-1 beta neutralising monoclonal antibodies</i>	Канакинумаб <i>Canakinumab</i>	Усиление иммуносупрессивного эффекта и/или риска развития серьезных инфекций или гематотоксичности <i>Enhanced immunosuppressive effect and/or risk of serious infections or additive haemotoxicity</i>
Моноклональные антитела <i>Monoclonal antibodies</i>	Адалимумаб <i>Adalimumab</i>	Потенциальная аддитивная иммуносупрессия или аддитивная гематотоксичность <i>Potential additive immunosuppressive effect or additive haemotoxicity</i>
	Базиликсимаб <i>Basiliximab</i>	
Ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа <i>Tumour necrosis factor-alpha inhibitors</i>	Инфликсимаб <i>Infliximab</i>	Усиление иммуносупрессивного эффекта и/или риска развития серьезных инфекций или гематотоксичности <i>Enhanced immunosuppressive effect and/or risk of serious infections or additive haemotoxicity</i>
	Этанерцепт <i>Etanercept</i>	Потенциальная аддитивная иммуносупрессия или аддитивная гематотоксичность <i>Potential additive immunosuppression or additive haemotoxicity</i>
Ингибиторы протеинкиназы <i>Protein kinase inhibitors</i>	Руксолитиниб <i>Ruxolitinib</i>	Усиление иммуносупрессивного эффекта и/или риска развития серьезных инфекций или гематотоксичности <i>Enhanced immunosuppressive effect and/or risk of serious infections or additive haemotoxicity</i>
Ингибиторы янус-киназы <i>Janus kinase inhibitors</i>	Тофацитиниб <i>Tofacitinib</i>	Потенциальная аддитивная иммуносупрессия или аддитивная гематотоксичность <i>Potential additive immunosuppression or additive haemotoxicity</i>

практику множества новых ЛП без доказанной эффективности, а также применяемых вне показаний. К настоящему времени сообщается о наличии вариантов генов *CYP2C8*, *CYP2D6*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *ABCB1*, *ABCC2* и *CES1* [57, 58], которые могут потенциально влиять на клинический результат терапии COVID-19. Исследования подтверждают

связь аллельных вариантов *CYP2D6*, *CYP3A4*, *ABCB1* и *ABCC2* с ответом на препараты, применяемые против COVID-19 [57, 58]. Реальная клиническая значимость фармакогенетических биомаркеров для этиотропной и патогенетической терапии у пациентов с COVID-19 на современном этапе является предметом изучения.

²⁶ <https://www.covid19-druginteractions.org>

Заключение

По мере накопления информации о результатах клинических исследований ЛП, применяемых в качестве этиотропной и патогенетической терапии COVID-19, происходило совершенствование текущих национальных методических рекомендаций как в Российской Федерации, так и во всем мире. В представленной работе выполнена попытка максимально полного описательного обзора имеющихся современных данных о безопасности ЛП, входящих в актуальные на момент написания Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Использование метода триггеров наряду с методом спонтанных сообщений для выявления НР у пациентов с COVID-19 может помочь практикующим врачам выявлять в текущем режиме предотвратимые НР в условиях реальной клинической практики. Кроме того, следует подчеркнуть важность внедрения активной системы фармаконад-

зора в условиях стационара ввиду имеющихся недостатков системы спонтанных сообщений.

Таким образом, для повышения безопасности применения ЛП при новой коронавирусной инфекции необходим комплексный подход, при котором будут учитываться фармакоэпидемиологические данные о частоте и структуре НР, риски лекарственных взаимодействий, клинико-демографические и фармакогенетические предикторы развития НР. Своевременное накопление знаний о безопасности применяемых методов лечения способствует оперативному пересмотру подходов к фармакотерапии и выбору в пользу более безопасных альтернатив.

Необходимы дальнейшие исследования реальной клинической практики с применением современных инструментов клинической фармакологии, результаты которых способны расширить имеющиеся знания о безопасности фармакотерапии у пациентов с COVID-19 и определить возможности для внедрения новых подходов в практику современного здравоохранения.

Литература / References

1. Зырянов СК, Затолочина КЭ, Казаков АС. Актуальные вопросы обеспечения безопасности пациентов: роль фармаконадзора. *Общественное здоровье*. 2022;2(3):25–34. [Zyryanov SK, Zatolochina KE, Kazakov AS. Current patient safety issues: the role of pharmacovigilance. *Obshchestvennoe zdorovie = Public Health*. 2022;2(3):25–34 (In Russ.)] <https://doi.org/10.21045/2782-1676-2021-2-3-25-34>
2. Костылева МН, Белоусов ЮБ, Грацианская АН, Постников СС. Оценка безопасности лекарственной терапии в клинической практике. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2014;7(1):27–32. [Kostyleva MN, Belousov YuB, Gratsianskaya AN, Postnikov SS. Evaluation of safety of drug therapy in clinical practice. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya = FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2014;7(1):27–32 (In Russ.)]
3. Иващенко ДВ, Буромская НИ, Савченко ЛМ, Шевченко ЮС, Сычев ДА. Значение метода глобальных триггеров для выявления неблагоприятных событий, связанных с оказанием медицинской помощи в педиатрии. *Медицинский совет*. 2018;(17):56–66. [Ivashchenko DV, Buromskaya NI, Savchenko LM, Shevchenko YS, Sychev DA. Global trigger tool value for revealing of unwanted events related to medical care in pediatrics. *Meditinskii sovet = Medical Council*. 2018;(17):56–66 (In Russ.)] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-56-65>
4. Назаренко ГИ, Клейменова ЕБ, Отделенов ВА, Пающик СА, Яшина ЛП, Сычев ДА. Использо-
- вание триггеров нежелательных событий для выявления побочных реакций при применении лекарственных средств в стационаре. *Клиническая фармакология и терапия*. 2015;24(4):55–62. [Nazarenko GI, Kleymenova EB, Otdelenov VA, Payushnik SA, Yashina LP, Sychev DA. The use of adverse event triggers to identify adverse drug reactions in a multidisciplinary hospital. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy*. 2015;24(4):55–62 (In Russ.)]
5. Alshehail B, AlJamea Z, Chacko R, Alotaibi F, Ismail N, Alshayban D. Incidence and risk factors of adverse drug reactions in patients with coronavirus disease 2019: a pharmacovigilance experience utilizing an ADR trigger tool. *Saudi Pharm J*. 2022;30(4):407–13. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2022.01.021>
6. 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):791–7. <https://doi.org/10.1002/cpt.1866>
7. O'Mahony D, O'Connor MN, Eustace J, Byrne S, Petrovic M, Gallagher P. The adverse drug reaction risk in older persons (ADRRP) prediction scale: derivation and prospective validation of an ADR risk assessment tool in older multi-morbid patients. *Eur Geriatr Med*. 2018;9(2):191–9. <https://doi.org/10.1007/s41999-018-0030-x>
8. Lavan A, Eustace J, Dahly D, Flanagan E, Gallagher P, Cullinane S, et al. Incident adverse drug reactions in geriatric inpatients: a multicentred observational study. *Ther Adv Drug Saf*. 2018;9(1):13–23. <https://doi.org/10.1177/2042098617736191>

9. Iloanusi S, Mgbere O, Essien EJ. Polypharmacy among COVID-19 patients: a systematic review. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2021;61(5):e14–e25. <https://doi.org/10.1016/j.japh.2021.05.006>
10. Wen W, Chen C, Tang J, Wang C, Zhou M, Cheng Y, et al. Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19: a meta-analysis. *Ann Med*. 2022;54(1):516–23. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2034936>
11. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2022;386(15):1397–408. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2118542>
12. Saravolatz LD, Depcinski S, Sharma M. Molnupiravir and nirmatrelvir-ritonavir: oral COVID antiviral drugs. *Clin Infect Dis*. 2022:ciac180. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac180>
13. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395(10236):1569–78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)
14. 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. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.02.013>
15. Reddy PK, Patil S, Khobragade A, Balki A, Raj A, Kalikar M, et al. Evaluation of the safety and efficacy of favipiravir in adult Indian patients with mild-to-moderate COVID-19 in a real-world setting. *Int J Gen Med*. 2022;15:4551–63. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S349241>
16. Матвеев АВ, Мирзаев КБ, Сычев ДА, Глаголев СВ, Крюков АВ, Темирбулатов ИИ и др. Безопасность этиотропной фармакотерапии COVID-19 по данным спонтанных сообщений. *Вестник Росздравнадзора*. 2022;(6) (в печати). [Matveev AV, Mirzaev KB, Sychev DA, Glagolev SV, Kryukov AV, Temirbulatov II. Safety of etiotropic pharmacotherapy for COVID-19 according to spontaneous reports. *Vestnik Roszdravnadzora = Bulletin of Roszdravnadzor*. 2022;(6) In press (In Russ.)]
17. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, Launay O, Avila M, Templeton A, et al. Intramuscular AZD7442 (tixagevimab-cilgavimab) for prevention of Covid-19. *N Engl J Med*. 2022;386(23):2188–200. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116620>
18. Montgomery H, Hobbs FDR, Padilla F, Arbetter D, Templeton A, Seegobin S, et al. Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab-cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2022;10(10):985–96. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00180-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00180-1)
19. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Falci DR, et al. Early treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. *N Engl J Med*. 2021;385(21):1941–50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107934>
20. Lee S, Lee SO, Lee JE, Kim KH, Lee SH, Hwang S, et al. Regdanvimab in patients with mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection: a propensity score-matched retrospective cohort study. *Int Immunopharmacol*. 2022;106:108570. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108570>
21. Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(3):229–37. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2029849>
22. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J, et al. Effect of bamlanivimab as monotherapy or in combination with etesevimab on viral load in patients with mild to moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325(7):632–44. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0202>
23. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGEN-COV antibody combination and outcomes in outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;385(23):e81. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108163>
24. Portal-Celhay C, Forleo-Neto E, Eagan W, Musser BJ, Davis JD, Turner KC, et al. Phase 2 dose-ranging study of the virologic efficacy and safety of the combination COVID-19 antibodies casirivimab and imdevimab in the outpatient setting. medRxiv 2021.11.09.21265912. <https://doi.org/10.1101/2021.11.09.21265912>
25. ITAC (INSIGHT 013) Study Group. Hyperimmune immunoglobulin for hospitalised patients with COVID-19 (ITAC): a double-blind, placebo-controlled, phase 3, randomised trial. *Lancet*. 2022;399(10324):530–40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00101-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00101-5)
26. Nguyen FT, van den Akker T, Lally K, Lam H, Lenskaya V, Liu STH, et al. Transfusion reactions associated with COVID-19 convalescent plasma therapy for SARS-CoV-2. *Transfusion*. 2021;61(1):78–93. <https://doi.org/10.1111/trf.16177>
27. Gupta T, Kannan S, Kalra B, Thakkar P. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials testing the safety and efficacy of convalescent plasma in the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence-base for practise and implications for research. *Transfus Med*. 2021;31(6):409–20. <https://doi.org/10.1111/tme.12803>
28. Bhushan BLS, Wanve S, Koradia P, Bhomia V, Soni P, Chakraborty S, et al. Efficacy and safety of pegylated interferon- α 2b in moderate COVID-19: a phase 3, randomized, comparator-controlled, open-label study. *Int J Infect Dis*. 2021;111:281–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.08.044>
29. Xu N, Pan J, Sun L, Zhou C, Huang S, Chen M, et al. Interferon α -2b spray shortened viral shedding time of SARS-CoV-2 Omicron variant: an open prospective cohort study. *Front Immunol*. 2022;13:967716. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.967716>
30. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory dis-

- stress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(13):1307–16. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17021>
31. COVID STEROID 2 Trial Group, Munch MW, Myatra SN, Vijayaraghavan BKT, Saseedharan S, Benfield T, et al. Effect of 12 mg vs 6 mg of dexamethasone on the number of days alive without life support in adults with COVID-19 and severe hypoxemia: the COVID STEROID 2 randomized trial. *JAMA*. 2021;326(18):1807–17. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.18295>
 32. Les I, Loureiro-Amigo J, Capdevila F, Oriol I, Elejalde I, Aranda-Lobo J, et al. Methylprednisolone pulses in hospitalized COVID-19 Patients without respiratory failure: a randomized controlled trial. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:807981. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.807981>
 33. Dhooria S, Chaudhary S, Sehgal IS, Agarwal R, Arora S, Garg M, et al. High-dose versus low-dose prednisolone in symptomatic patients with post-COVID-19 diffuse parenchymal lung abnormalities: an open-label, randomised trial (the COLDSTER trial). *Eur Respir J*. 2022;59(2):2102930. <https://doi.org/10.1183/13993003.02930-2021>
 34. Dequin PF, Heming N, Meziani F, Plantefève G, Voiriot G, Badié J, et al. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(13):1298–306. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.16761>
 35. Ramakrishnan S, Nicolau DV Jr, Langford B, Mahdi M, Jeffers H, Mwasuku C, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(7):763–72. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00160-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00160-0)
 36. Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, Maia LN, Saraiva JF, Antunes MO, et al. Tofacitinib in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;385(5):406–15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101643>
 36. Jorgensen SCJ, Tse CLY, Burry L, Dresser LD. Baricitinib: a review of pharmacology, safety, and emerging clinical experience in COVID-19. *Pharmacotherapy*. 2020;40(8):843–56. <https://doi.org/10.1002/phar.2438>
 38. Biddle K, White J, Sofat N. What is the full potential of baricitinib in treating patients with COVID-19? *Expert Rev Clin Immunol*. 2022;18(6):545–9. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2022.2072298>
 39. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(24):2333–44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028836>
 40. Perrone F, Piccirillo MC, Ascierto PA, Salvarani C, Parrella R, Marata AM, et al. Tocilizumab for patients with COVID-19 pneumonia. The single-arm TO-COVID-19 prospective trial. *Transl Med*. 2020;18(1):405. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02573-9>
 41. Lescuré FX, Honda H, Fowler RA, Lazar JS, Shi G, Wung P, et al. Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(5):522–32. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00099-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00099-0)
 42. Hermine O, Mariette X, Porcher R, Resche-Rigon M, Tharaux PL, Ravaud P; CORIMUNO-19 Collaborative Group. Effect of interleukin-6 receptor antagonists in critically ill adult patients with COVID-19 pneumonia: two randomised controlled trials of the CORIMUNO-19 Collaborative Group. *Eur Respir J*. 2022;60:2102523. <https://doi.org/10.1183/13993003.02523-2021>
 43. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(6):e325–e331. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30127-2](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30127-2)
 44. Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H, Metalidis S, Adamis G, Tsiakos K, et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med*. 2021;27(10):1752–60. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01499-z>
 45. Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouveshomme S, Dauriat G, Lazareth I, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(7):e393–e400. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30164-8](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30164-8)
 46. Lomakin NV, Bakirov BA, Protsenko DN, Mazurov VI, Musayev GH, Moiseeva OM, et al. The efficacy and safety of levilimab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ventilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study. *Inflamm Res*. 2021;70(10–12):1233–46. <https://doi.org/10.1007/s00011-021-01507-5>
 47. Flumignan RL, Civile VT, Tinôco JDS, Pascoal PI, Areias LL, Matar CF, et al. Anticoagulants for people hospitalised with COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;3(3):CD013739. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013739.pub2>
 48. Pilia E, Belletti A, Fresilli S, Finco G, Landoni G. Efficacy and safety of heparin full-dose anticoagulation in hospitalized non-critically ill COVID-19 patients: a meta-analysis of multicenter randomized controlled trials. *J Thromb Thrombolysis*. 2022;54(1):1–11. <https://doi.org/10.1007/s11239-022-02681-x>
 49. Lopes RD, de Barros E Silva PGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10291):2253–63. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01203-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01203-4)
 50. Marzolini C, Kuritzkes DR, Marra F, Boyle A, Gibbons S, Flexner C, et al. Recommendations for the management of drug-drug interactions between the COVID-19 antiviral nirmatrelvir/ritonavir (paxlovid) and comedications. *Clin Pharmacol Ther*. 2022;10.1002/cpt.2646. <https://doi.org/10.1002/cpt.2646>

51. Agarwal S, Agarwal SK. Lopinavir-ritonavir in SARS-CoV-2 infection and drug-drug interactions with cardioactive medications. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021;35(3):427–40. <https://doi.org/10.1007/s10557-020-07070-1>
52. Shini Rubina SK, Anuba PA, Swetha B, Kalala KP, Aishwarya PM, Sabarathinam S. Drug interaction risk between cardioprotective drugs and drugs used in treatment of COVID-19: an evidence-based review from six databases. *Diabetes Metab Syndr.* 2022;16(3):102451. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102451>
53. Niu W, Li S, Jin S, Lin X, Zhang M, Cai W, et al. Investigating the interaction between nifedipine- and ritonavir-containing antiviral regimens: a physiologically based pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(7):2790–806. <https://doi.org/10.1111/bcp.14684>
54. Marzolini C, Kuritzkes DR, Marra F, Boyle A, Gibbons S, Flexner C, et al. Prescribing nirmatrelvir-ritonavir: how to recognize and manage drug-drug interactions. *Ann Intern Med.* 2022;175(5):744–6. <https://doi.org/10.7326/M22-0281>
55. Stader F, Kinvig H, Battegay M, Khoo S, Owen A, Siccardi M, Marzolini C. Analysis of clinical drug-drug interaction data to predict magnitudes of uncharacterized interactions between antiretroviral drugs and comedications. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(7):e00717–18. <https://doi.org/10.1128/AAC.00717-18>
56. Wanounou M, Caraco Y, Levy RH, Bialer M, Perucca E. Clinically relevant interactions between ritonavir-boosted nirmatrelvir and concomitant antiseizure medications: implications for the management of COVID-19 in patients with epilepsy. *Clin Pharmacokinet.* 2022;61(9):1219–36. <https://doi.org/10.1007/s40262-022-01152-z>
57. Takahashi T, Luzum JA, Nicol MR, Jacobson PA. Pharmacogenomics of COVID-19 therapies. *NPJ genomic medicine.* 2020;5(1):1–7. <https://doi.org/10.1038/s41525-020-00143-y>
58. Fricke-Galindo I, Falfán-Valencia R. Pharmacogenetics approach for the improvement of COVID-19 treatment. *Viruses.* 2021;13(3):413. <https://doi.org/10.3390/v13030413>

Вклад авторов. А.В. Крюков – идея и разработка концепции исследования, систематизация данных литературы, написание и редактирование текста рукописи, формулировка выводов, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; А.С. Жирякова, Ю.В. Шевчук – сбор, анализ и систематизация данных литературы, написание текста рукописи, формулировка выводов; А.В. Матвеев – анализ и интерпретация данных литературы, редактирование текста рукописи; В.И. Вечорко – критический пересмотр рукописи, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; О.В. Аверков – участие в разработке концепции исследования, редактирование отдельных разделов рукописи; С.В. Глаголев – утверждение окончательной версии рукописи для публикации; И.И. Темирбулатов – обобщение результатов, доработка рукописи; К.Б. Мирзаев – критический пересмотр содержания и результатов работы, редактирование текста рукописи; Н.П. Денисенко – доработка и редактирование текста рукописи; Ш.П. Абдуллаев – анализ данных литературы, доработка рукописи; Д.А. Сычев – разработка концепции исследования, утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

Благодарности. Данная работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации. Тематика государственного задания «Разработка системы поддержки принятия врачебных решений для прогнозирования нежелательных лекарственных реакций у пациентов с COVID-19 на основе фармакогенетического тестирования» (ЕГИСУ НИОКТР № 122021800321-2).

Authors' contributions. Alexander V. Kryukov—elaboration of the study idea and concept, systematisation of literature data, writing and editing of the text of the manuscript, formulation of conclusions, approval of the final version of the manuscript for publication; Anna S. Zhiryakova, Yuliya V. Shevchuk—collection, analysis and systematisation of literature data, writing of the text of the manuscript, formulation of conclusions; Alexander V. Matveev—analysis and interpretation of literature data, editing of the text of the manuscript; Valeriy I. Vechorko—critical revision of the manuscript, approval of the final version of the manuscript for publication; Oleg V. Averkov—participation in the elaboration of the study concept, editing of several sections of the manuscript; Sergey V. Glagolev—approval of the final version of the manuscript for publication; Ilyas I. Temirbulatov—consolidation of the results, finalisation of the manuscript; Karin B. Mirzaev—critical revision of the content and the results, editing of the text of the manuscript; Natalya P. Denisenko—finalisation and editing of the text of the manuscript; Sherzod P. Abdullaev—analysis of literature data, finalisation of the manuscript; Dmitry A. Sychev—elaboration of the study concept, approval of the final version of the manuscript for publication.

Acknowledgements. This study was funded by the Ministry of Health of the Russian Federation and carried out under the state assignment “Development of a clinical decision support system for predicting adverse drug reactions in COVID-19 patients on the basis of pharmacogenetic testing” (R&D public accounting No. 122021800321-2).

Конфликт интересов. Д.А. Сычев является членом редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Dmitry A. Sychev is a member of the Editorial Board of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Крюков Александр Валерьевич, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7903-2977>
alex.kryukov90@yandex.ru

Жирякова Анна Сергеевна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4192-654X>
mya1017@yandex.ru

Шевчук Юлия Викторовна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2289-1900>
ju-viktorovna@yandex.ru

Матвеев Александр Васильевич, канд. мед. наук, доцент.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6636-3950>
avmcsmu@gmail.com

Вечорко Валерий Иванович, д-р мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3568-5065>
gkb15@zdrav.mos.ru

Аверков Олег Валерьевич, д-р мед. наук, профессор.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3010-755X>
oleg.averkov@gmail.com

Глаголев Сергей Владимирович, канд. мед. наук.

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57193931109>
press@minzdrav.gov.ru

Темирбулатов Ильяс Ильдарович.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1242-0833>
temirbulatov.ilyas@gmail.com

Мирзаев Карин Бадавиевич, д-р мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>
karin05doc@yandex.ru

Денисенко Наталья Павловна, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3278-5941>
natalypilipenko3990@gmail.com

Абдуллаев Шерзод Пардабоевич, канд. биол. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9001-1499>
abdullaevsp@gmail.com

Сычев Дмитрий Алексеевич, академик РАН, д-р мед. наук, профессор.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>
dmitry.alex.sychev@gmail.com

Alexander V. Kryukov, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7903-2977>
alex.kryukov90@yandex.ru

Anna S. Zhiryakova.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4192-654X>
mya1017@yandex.ru

Yuliya V. Shevchuk.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2289-1900>
ju-viktorovna@yandex.ru

Alexander V. Matveev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6636-3950>
avmcsmu@gmail.com

Valery I. Vechorko, Dr. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3568-5065>
gkb15@zdrav.mos.ru

Oleg V. Averkov, Dr. Sci. (Med.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3010-755X>
oleg.averkov@gmail.com

Sergey V. Glagolev, Cand. Sci. (Med.).

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57193931109>
press@minzdrav.gov.ru

Ilyas I. Temirbulatov.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1242-0833>
temirbulatov.ilyas@gmail.com

Karin B. Mirzaev, Dr. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>
karin05doc@yandex.ru

Natalya P. Denisenko, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3278-5941>
natalypilipenko3990@gmail.com

Sherzod P. Abdullaev, Cand. Sci. (Biol.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9001-1499>
abdullaevsp@gmail.com

Dmitry A. Sychev, Academician of the RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>
dmitry.alex.sychev@gmail.com

Статья поступила 20.10.2022

После доработки 11.11.2022

Принята к печати 06.12.2022

Article was received 20 October 2022

Revised 11 November 2022

Accepted for publication 6 December 2022