

УДК 615.065:616.9:578.834.1

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-382>

Оригинальная статья | Original article



Количественное обнаружение сигналов безопасности лекарственных препаратов, применяемых при COVID-19, на основе ретроспективного анализа спонтанных сообщений национальной российской базы фармаконадзора

С.А. Мишинова[✉], А.С. Колбин, Ю.С. Полушин, Е.В. Вербицкая

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Льва Толстого, д. 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Мишинова Софья Андреевна milkkasha@mail.ru

РЕЗЮМЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ. В период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 на фоне увеличения потребления препаратов различных групп возросло количество спонтанных сообщений о нежелательных реакциях при их применении. Поэтому актуальным является проведение анализа этой информации для выявления потенциальных сигналов безопасности.

ЦЕЛЬ. Систематизация и количественная оценка данных национальной базы фармаконадзора Российской Федерации о безопасности лекарственных средств, применяемых при COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведен ретроспективный анализ данных спонтанных сообщений, поступивших в национальную базу данных по фармаконадзору Российской Федерации за период с 01.01.2020 по 31.12.2022. Выявление сигналов безопасности осуществляли с использованием анализа диспропорциональности.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В 873 спонтанных сообщениях, данные о которых размещены на сайте Росздравнадзора в указанный период, содержалась информация о 1636 нежелательных реакциях (НР), развившихся на фоне фармакотерапии COVID-19. В основном НР ассоциировались с применением фавипиравира, гидроксихлорохина и олокизумаба (493, 87 и 85 сообщений соответственно). Среди клинических проявлений НР наиболее частыми были изменения лабораторных и инструментальных показателей – 273 случая (16,7%), нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей – 203 (12,4%) и желудочно-кишечные нарушения – 191 (11,6%). Большинство событий – 674 случая (77%) – имели благоприятный исход. С помощью частотного анализа диспропорциональности со стратификацией по показанию COVID-19 нами идентифицировано 23 потенциальных сигнала о диспропорциональности для препаратов азитромицин, дексаметазон, левилимаб, лопинавир+ритонавир, молнупиравир, олокизумаб, тофацитиниб, тоцилизумаб, умифеновир, фавипиравир.

ВЫВОДЫ. Новые сигналы требуют дополнительного изучения описательной части карт-извещений о НР с целью оценки причинно-следственной связи, валидации, приоритизации и клинического осмысления. Отсутствие выявленных сигналов безопасности для препаратов гидроксихлорохин, ремдесивир, барицитиниб, сарилумаб и иммуноглобулин человека против COVID-19 не исключает наличия новых взаимосвязей, которые не удалось обнаружить частотным методом.

Ключевые слова: фармаконадзор; COVID-19; нежелательные реакции; сигнал; безопасность лекарственных средств; анализ диспропорциональности; количественные методы; лекарственные препараты

Для цитирования: Мишинова С.А., Колбин А.С., Полушин Ю.С., Вербицкая Е.В. Количественное обнаружение сигналов безопасности лекарственных препаратов, применяемых при COVID-19, на основе ретроспективного анализа спонтанных сообщений национальной российской базы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(1):45–57. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-382>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. А.С. Колбин — член редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» с 2021 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Quantitative Signal Detection for COVID-19 Medicinal Products Based on Retrospective Analysis of Spontaneous Reports from the Russian Pharmacovigilance Database

Sofya A. Mishinova✉, Alexey S. Kolbin, Yury S. Polushin, Elena V. Verbitskaya

I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
6–8 Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Sofya A. Mishinova** milkkasha@mail.ru

ABSTRACT

SCIENTIFIC RELEVANCE. The pandemic of novel coronavirus infection (COVID-19) led to a drastic rise in the use of medicinal products of various therapeutic groups and increased spontaneous reporting of adverse drug reactions (ADRs). Therefore, it is necessary to analyse the reported information to identify potential safety signals.

AIM. This study aimed at systematisation and quantitative analysis of data on the safety of COVID-19 medicinal products from the Russian pharmacovigilance database.

MATERIALS AND METHODS. This retrospective analysis included spontaneous ADR reports submitted to the Russian pharmacovigilance database from 1 January 2020 to 31 December 2022. The authors applied disproportionality analysis to generate safety signals.

RESULTS. During the stated period, the database website published 873 spontaneous reports on 1,636 ADRs associated with COVID-19 treatment. Most ADRs were associated with favipiravir (493 reports), hydroxychloroquine (87 reports), and olokizumab (85 reports). The most common ADRs included 273 (16.7%) abnormal investigation results, 203 (12.4%) hepatobiliary disorders, and 191 (11.6%) gastrointestinal disorders. The majority of adverse events, 674 (77%) cases, had favourable outcomes. Using frequency-based disproportionality analysis, the authors identified 23 potential safety signals based on disproportionately reported ADRs for azithromycin, dexamethasone, levilimab, lopinavir+ritonavir, molnupiravir, olokizumab, tofacitinib, tocilizumab, umifenovir, and favipiravir.

CONCLUSIONS. The new safety signals require additional assessment of ADR reporting forms for causal relationship analysis, validation, prioritisation, and clinical interpretation. The frequency-based method did not identify safety signals for hydroxychloroquine, remdesivir, baricitinib, sarilumab, and anti-COVID-19 human immunoglobulin, but this does not rule out the possibility of detecting new causal relationships.

Keywords: pharmacovigilance; COVID-19; adverse drug reactions; safety signal; drug safety; disproportionality analysis; quantitative methods; medicinal products

For citation: Mishinova S.A., Kolbin A.S., Polushin Yu.S., Verbitskaya E.V. Quantitative signal detection for COVID-19 medicinal products based on retrospective analysis of spontaneous reports from the Russian pharmacovigilance database. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(1):45–57. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-382>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. Alexey S. Kolbin is a member of the Editorial Board of *Safety and Risk of Pharmacotherapy* since 2021. The other authors declare having no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Введение

Согласно Правилам надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза, фармаконадзор — это система, предназначенная для разработки и внедрения мер по обеспечению контроля всех изменений в оценке соотношения «польза–риск» лекарственных препаратов (ЛП), организуемая как держателями регистрационных удостоверений, так и уполномоченными органами¹. В Российской Федерации этими органами являются Росздравнадзор, Центр фармаконадзора ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора, 78 территориальных органов Росздравнадзора, 59 региональных центров фармаконадзора и 78 региональных иммунологических комиссий.

Наблюдательные неинтервенционные исследования служат одним из ключевых механизмов существующей системы фармаконадзора, позволяющим провести количественную оценку угрозы безопасности ЛП. Процесс передачи в установленной форме информации о нежелательных реакциях (НР) в уполномоченные органы называется репортированием. В Российской Федерации такие сведения в форме спонтанных сообщений (СС) поступают в базу данных «Фармаконадзор 2.0» Автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора². В базу данных «Фармаконадзор 2.0» внедрен формат передачи данных по безопасности ЛП Международного совета по гармонизации (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) — ICH E2B (R3)³. Это позволяет автоматически принимать сообщения из отечественных и зарубежных программных ресурсов по фармаконадзору, поддерживать информационный обмен анонимизированными данными со Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в рамках программы международного мониторинга безопасности лекарственных средств. Все поступающие в базу данных СС рассматривают как подозреваемые НР, также учитывают

наличие или отсутствие критериев серьезности и оценивают ожидаемость (предвиденность) события⁴. НР, являющиеся одновременно серьезными и непредвиденными, классифицируются как подозреваемые серьезные непредвиденные НР (CHNP; suspected unexpected serious adverse reaction, SUSAR)⁵.

База данных регулярно проверяется на возможные сигналы безопасности, которые предполагают наличие новой потенциальной причинно-следственной связи или нового аспекта известной взаимосвязи между воздействием ЛП и НР (оценивают частоту развития НР по полу, возрасту, территории проживания пациента, продолжительности, степени тяжести или исходу) [1]. Процесс обнаружения сигналов или «выявление сигнала» (signal detection) включает статистический анализ информации баз данных по фармаконадзору [2].

Пандемия новой коронавирусной инфекции (coronavirus disease 2019, COVID-19) вызвала необходимость внесения значительных изменений в системы здравоохранения на всех уровнях для обеспечения доступа пациентов к необходимым лекарственным средствам. Были приняты беспрецедентные решения о возможности применения различных препаратов для терапии этого заболевания [3]. На этом фоне возросла общаемость о случаях развития НР при применении ЛП. Так, по состоянию на 2022 г. база данных «Фармаконадзор 2.0» АИС Росздравнадзора насчитывала 60 000 сообщений, что в 2 раза превысило количество сообщений, зарегистрированных в ней по состоянию на 2019 год⁶. В связи со столь значительным увеличением количества СС о НР при лечении данной нозологии представляется актуальным провести анализ полученной информации для выявления потенциальных сигналов.

Цель работы — систематизация и количественная оценка данных национальной базы фармаконадзора Российской Федерации о безопасности лекарственных средств, применяемых при COVID-19.

¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

² Федеральный закон Российской Федерации от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации».

³ EMA/CHMP/ICH/287/1995. ICH guideline E2B (R3) on electronic transmission of individual case safety reports (ICSRs) — data elements and message specification — implementation guide. EMA; 2013.

⁴ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

⁵ WHO STEPS surveillance manual: the WHO STEPwise approach to chronic disease risk factor surveillance. WHO; 2005. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43376/9241593830_eng.pdf

⁶ Горелов КВ. Система фармаконадзора РФ. Доклад на X всероссийской конференции с международным участием «Актуальные вопросы доклинических и клинических исследований лекарственных средств и клинических испытаний медицинских изделий», 25.04.2023, Санкт-Петербург.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ информации СС, размещенных в базе данных «Фармаконадзор 2.0» АИС Росздравнадзора⁷ за 3 года, в период с 01.01.2020 по 31.12.2022, о НР при применении ЛП со следующими международными непатентованными наименованиями (МНН): азитромицин, барицитиниб, дексаметазон, гидроксихлорохин, лопинавир+ритонавир, олокизумаб, тофацитиниб, умифеновир, сарилумаб, тоцилизумаб, левилимаб, молнупиравир, ремдесивир, иммуноглобулин человека против COVID-19, фавипиравир. Критерием отбора ЛП было включение их в различные версии временных методических рекомендаций по диагностике, профилактике и лечению COVID-19⁸. Критерием включения СС в выборку было наличие в поле «Показание к назначению» подозреваемого ЛП «COVID-19» или различных формулировок данного диагноза: «Ковид-19», «Коронавирусная инфекция 2019 года», «Интерстициальная пневмония, вызываемая коронавирусной инфекцией COVID-19», «Воздействие коронавируса SARS-CoV-2», «НКВИ». При проведении общего анализа карт-извещений о НР или отсутствии терапевтического эффекта ЛП (далее – карта-извещение) не были проанализированы такие данные, как количество сопутствующих препаратов, предпринятые меры, информация об отмене препарата, информация об аллергологическом статусе пациентов, что является ограничением исследования.

Каждое из выявленных событий безопасности было проанализировано на предмет предвиденности и непредвиденности, в качестве референтной информации использовали утвержденные на территории Российской Федерации инструкции по медицинскому применению (ИМП) ЛП⁹. Описана структура спонтанных сообщений по исходам НР. Для удобства статистической обработки данных использовали медицинский словарь терминов для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)¹⁰, версия 25.0, с указанием системно-органного класса возникшей реакции.

Для выявления сигналов безопасности использовали небайесовский частотный количественный статистический метод с определением коэффициента отношения шансов репортирования (reporting odds ratio, ROR) и коэффициента пропорциональности репортирования (proportional reporting ratio, PRR). Показатели ROR и PRR были рассчитаны с 95% доверительными интервалами (95% CI). Для показателя PRR были рассчитаны значения критерия χ^2 Пирсона¹¹ [4, 5]. Потенциальные статистические сигналы о безопасности устанавливали на основании следующих критериев: 1) по показателю ROR: нижняя граница 95% CI >1, число случаев ≥ 2 ; 2) по показателю PRR: PRR ≥ 2 , $\chi^2 \geq 4$, число случаев ≥ 3 ; нижняя граница 95% CI ≥ 1 , число случаев ≥ 3 . Пороговый уровень значимости p по всем критериям принимали равным 0,05. Статистический анализ проводили с использованием Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corporation, USA), IBM SPSS Statistics 27.0.

Результаты и обсуждение

За указанный период в базе данных было зарегистрировано 1830 СС, относящихся к вопросам безопасности ЛП, применяемых при COVID-19. В аналитический этап вошло 873 СС. Алгоритм отбора СС и выявления потенциальных сигналов безопасности ЛП представлен на *рисунке 1*. Каждое СС имело свой уникальный международный регистрационный номер; таким образом, количество СС было равно количеству пациентов. За отчетный период зарегистрировано 1636 НР, так как некоторые СС включали информацию о нескольких НР.

Характеристика популяции пациентов, для которой зарегистрированы НР, представлена на *рисунке 2*. Средний возраст пациентов 62 $\pm$ 16 лет. (максимальный – 98 лет, минимальный – 36 нед.). Количество женщин (496 чел., 56%) было больше количества мужчин (367 чел., 42%). В 8 случаях в СС отсутствовала информация о поле пациента, в 16 случаях – о возрасте.

Наибольшее число СС (*рис. 3*) содержало информацию о НР при применении ЛП с МНН фавипиравир (493 случая, 56%), гидроксихлорохин (87 случаев, 10%) и олокизумаб (85 случаев, 10%).

⁷ <http://external.roszdravnadzor.ru/?type=logon> (авторизованный доступ).

⁸ Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 15 (22.02.2022). Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2022.

Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 6 (24.04.2020). Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020.

⁹ <https://grls.rosminzdrav.ru>

¹⁰ <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/english>

¹¹ ЕМА/873138/2011 Rev 1*. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products (Rev 1, superseded version). ЕМА; 2014.

На рисунке 4 представлены тенденции сообщаемости о НР для ЛП, по безопасности которых было получено более 20 сообщений за весь изучаемый период.

Возможной причиной регистрации большого числа СС о НР при применении фавипиравира может быть разрешение Министерства здравоохранения Российской Федерации на временное

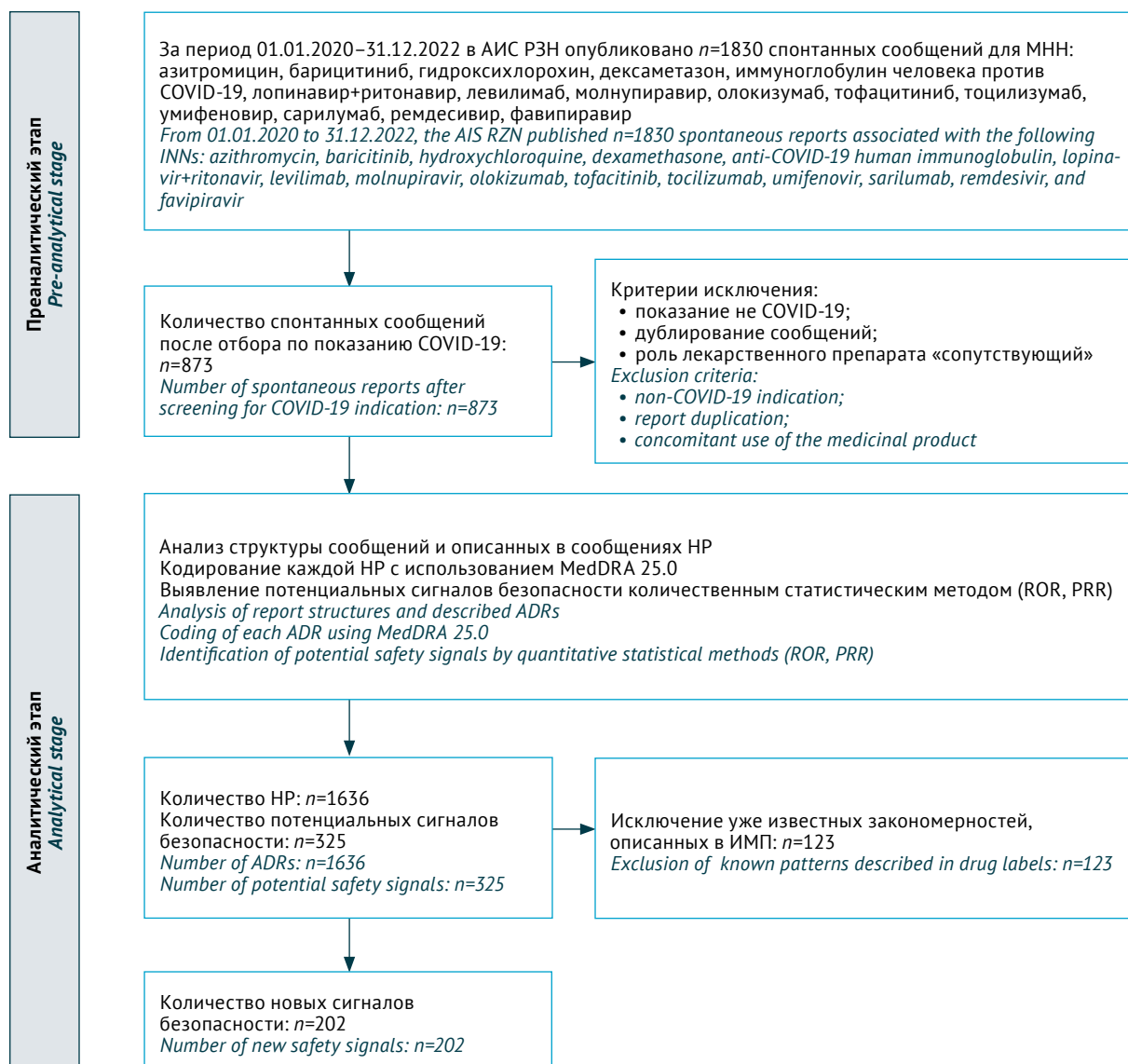


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 1. Алгоритм анализа информации спонтанных сообщений о применении лекарственных препаратов при COVID-19, поступивших в национальную российскую базу данных фармаконадзора. АИС РЗН – автоматизированная информационная система Росздравнадзора; МНН – международное непатентованное наименование; НР – нежелательная реакция; MedDRA – медицинский словарь терминов для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs); ROR – коэффициент отношения шансов репортирования (reporting odds ratio); PRR – коэффициент пропорциональности репортирования (proportional reporting ratio); ИМП – инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата

Fig. 1. Algorithm for analysis of data from spontaneous reports on the use of medicinal products in patients with COVID-19 submitted to the Russian pharmacovigilance database. AIS RZN, Automated Information System of the Federal Service for Surveillance in Healthcare (Roszdravnadzor); INN, international non-proprietary name; ADR, adverse drug reaction; MedDRA, Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs; ROR, reporting odds ratio; PRR, proportional reporting ratio



Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 2. Демографическая характеристика пациентов ($n=873$), у которых возникли нежелательные реакции при применении лекарственных препаратов для лечения COVID-19 (по данным национальной российской базы фармаконадзора)

Fig. 2. Demographic characteristics of patients ($n=873$) who experienced adverse drug reactions when using medicinal products for COVID-19 (according to the Russian national pharmacovigilance database)

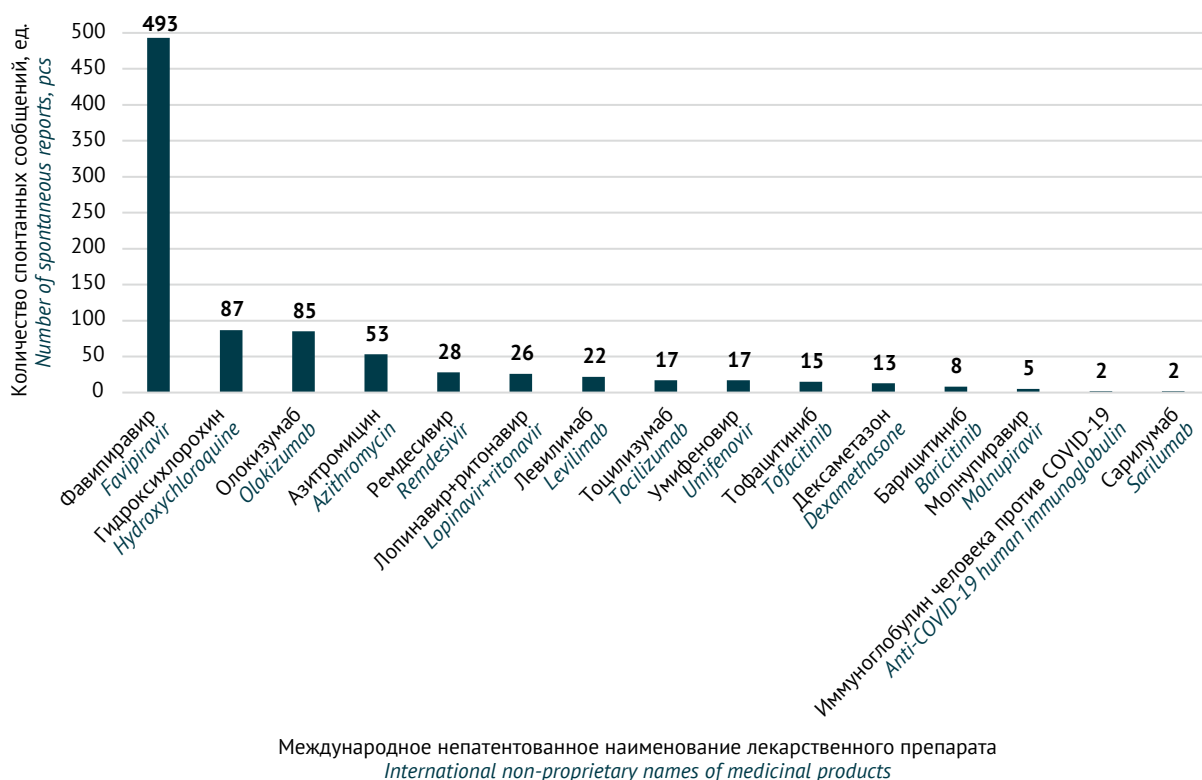


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 3. Распределение спонтанных сообщений о нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов для лечения COVID-19, поступивших в национальную российскую базу фармаконадзора ($n=873$), по назначенному препарату

Fig. 3. Distribution of spontaneous reports of adverse reactions to medicinal products for COVID-19 in the Russian national pharmacovigilance database ($n=873$) by prescribed medicinal product

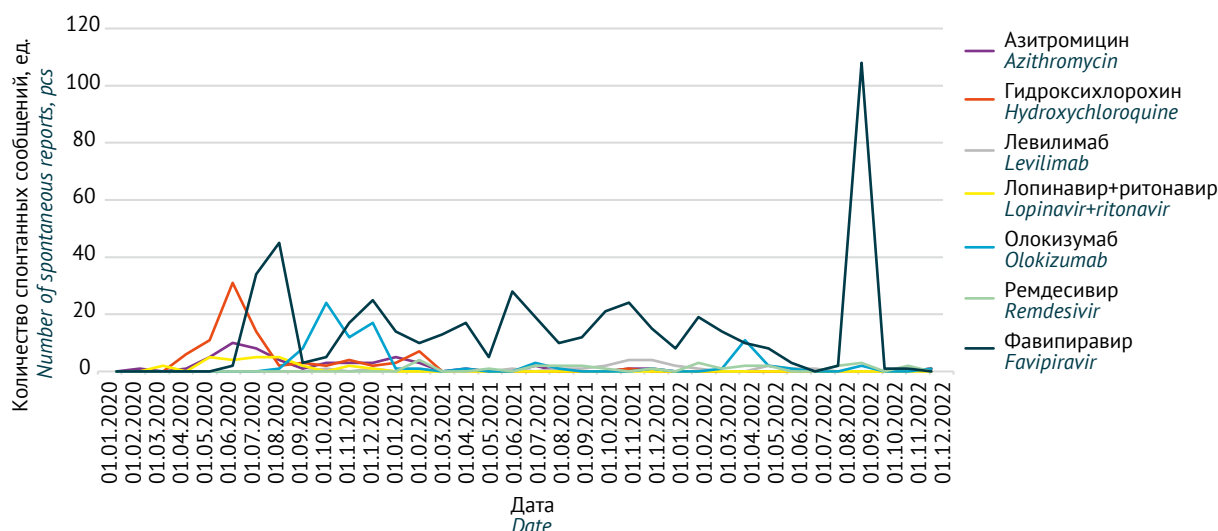


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 4. Распределение спонтанных сообщений о нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов для лечения COVID-19 ($n=873$) по дате регистрации в национальной российской базе фармаконадзора

Fig. 4. Distribution of spontaneous reports of adverse reactions to medicinal products for COVID-19 in the Russian national pharmacovigilance database ($n=873$) by report registration date

обращение препарата¹² и высокие показатели его потребления. Так, только за 2021 г. количество средних поддерживающих суточных доз (defined daily dose, DDD) фавипиравира составило 46 417 274,87, что в 30 раз выше потребления ремдесивира и в 6 раз выше потребления гидроксихлорохина [6].

Результаты анализа распределения наиболее часто встречавшихся клинических проявлений НР в соответствии с системно-органным классом по классификации MedDRA представлены на рисунке 5.

Наиболее частыми клиническими проявлениями НР являлись влияние на лабораторные и инструментальные показатели (273 случая, 17% от общего числа выявленных НР), нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей (203 случая, 12%) и желудочно-кишечного тракта (191 случай, 12%).

Структура описанных СС по исходам представлена на рисунке 6. Указания на исход НР представлены в 798 СС (91% случаев). В большинстве СС были зарегистрированы такие исходы, как выздоровление без последствий (341 случай, 39%) и улучшение состояния – (279 случаев,

32%). Реже сообщалось о летальном исходе (125 случаев, 14%) и отсутствии изменений состояния пациента (53 случая, 6%).

Критериям СННР косвенно соответствовали 507 (31%) реакций из выявленных 1636, среди которых преобладали: дыхательная недостаточность – 33 (2%) случаев, крапивница – 24 (1%), легочная эмболия – 13 (0,8%), аллергический отек – 12 (0,7%). СННР, завершившиеся летальным исходом, были ассоциированы со следующими событиями: дыхательная недостаточность 30 (1,8%) случаев, легочная эмболия – 13 (0,8%), использование продукта по неутвержденным показаниям – 14 (0,8%), острый респираторный дистресс-синдром – 20 (1,2%), сепсис – 5 (0,3%), септический шок – 12 (0,7%), синдром полиорганной недостаточности – 15 (0,9%).

Результаты анализа источников информации о НР, возникающих при применении ЛС для лечения COVID-19, показали, что за весь анализируемый период времени наиболее часто СС поступали от медицинских работников – 342 (39%) случаев (рис. 7). Только в 2021 г. лидерами по количеству СС были держатели регистрационных удостоверений.

¹² Постановление Правительства Российской Федерации от 03.04.2020 № 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» (ред. от 30.12.2022).

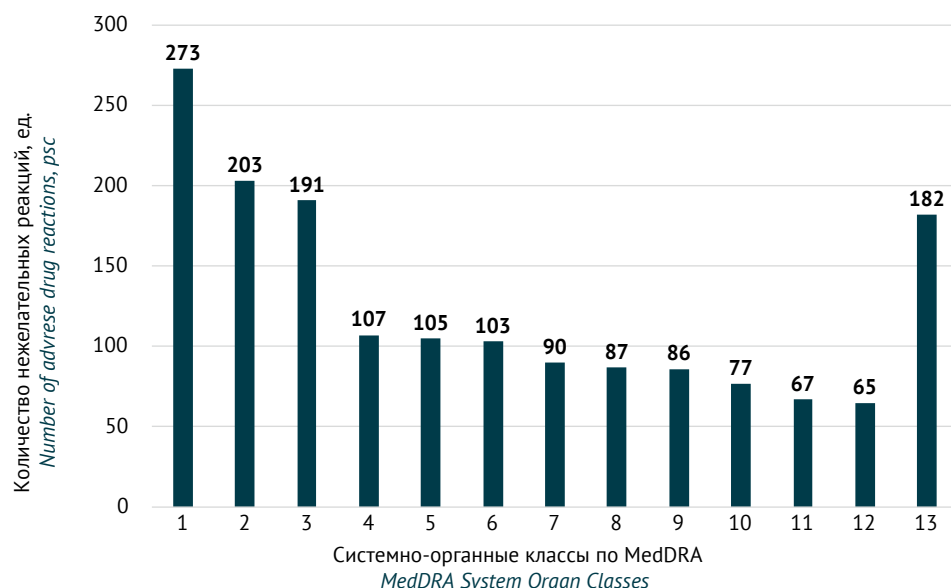


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 5. Распределение нежелательных реакций ($n=1636$) при применении лекарственных препаратов для лечения COVID-19 по основным системно-органым классам медицинского словаря терминов для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs, MedDRA) по данным национальной российской базы фармаконадзора: 1 — влияние на лабораторные и инструментальные показатели; 2 — нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей; 3 — нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта; 4 — нарушения со стороны крови и лимфатической системы; 5 — общие нарушения и реакции в месте введения; 6 — иммунные нарушения; 7 — нарушения со стороны дыхательной системы; 8 — нарушения со стороны сосудов; 9 — нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки; 10 — инфекционные и паразитарные заболевания; 11 — нарушения со стороны сердца; 12 — нарушения со стороны нервной системы; 13 — другое

Fig. 5. Distribution of adverse reactions to medicinal products for COVID-19 ($n=1,636$) by Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs (MedDRA) System Organ Class (according to the Russian national pharmacovigilance database): 1, investigations; 2, hepatobiliary disorders; 3, gastrointestinal disorders; 4, blood and lymphatic system disorders; 5, general disorders and administration site conditions; 6, immune system disorders; 7, respiratory, thoracic, and mediastinal disorders; 8, vascular disorders; 9, skin and subcutaneous tissue disorders; 10, infections and infestations; 11, cardiac disorders; 12, nervous system disorders; 13, other

Результаты выявления потенциальных сигналов безопасности статистическим методом среди пациентов с COVID-19 представлены в таблице 1.

В результате проведенного анализа выделено в совокупности 520 пар «интересуемая НР — подозреваемый ЛП». Критериям статистических сигналов безопасности соответствовали 325 пар «интересуемая НР — подозреваемый ЛП». Из них 202 пары «интересуемая НР — подозреваемый ЛП» оказались новыми (табл. 1, колонка «а»), их сущность и тяжесть не соответствовали информации о НР, содержащейся в ИМП ЛП, зарегистрированного на территории Российской Федерации. С помощью частотного анализа диспропорциональности удалось идентифицировать 23 потенциальных сигнала безопасности для МНН азитромицин, дексаметазон, левелимаб, лопинавир+ритонавир, молнупиравир,

олокизумаб, тофацитиниб, тоцилизумаб, умифеновир, фавипиравир.

Обращает на себя внимание сравнительно высокая частота таких НР, как дыхательная недостаточность ($ROR=11,64$; 95% CI: 5,75–23,56) и острый респираторный дистресс-синдром ($ROR=100,29$; 95% CI: 23,02–436,87), ассоциированные с применением олокизумаба; артериальная гипертензия ($ROR=9,76$; 95% CI: 2,33–41,00), нейтропения ($ROR=5,79$; 95% CI: 1,34–25,02), лейкопения ($ROR=5,79$; 95% CI: 1,34–25,02) и лимфопения ($ROR=12,25$; 95% CI: 1,64–91,71) при приеме фавипиравира (табл. 1). Другие выявленные НР хотя и имели статистически значимый $ROR>1$, но были представлены единичными случаями, что не позволяет сделать однозначные выводы о безопасности ЛП и требует дальнейшего наблюдения.

В то же время при использовании таких количественных показателей необходимо учитывать

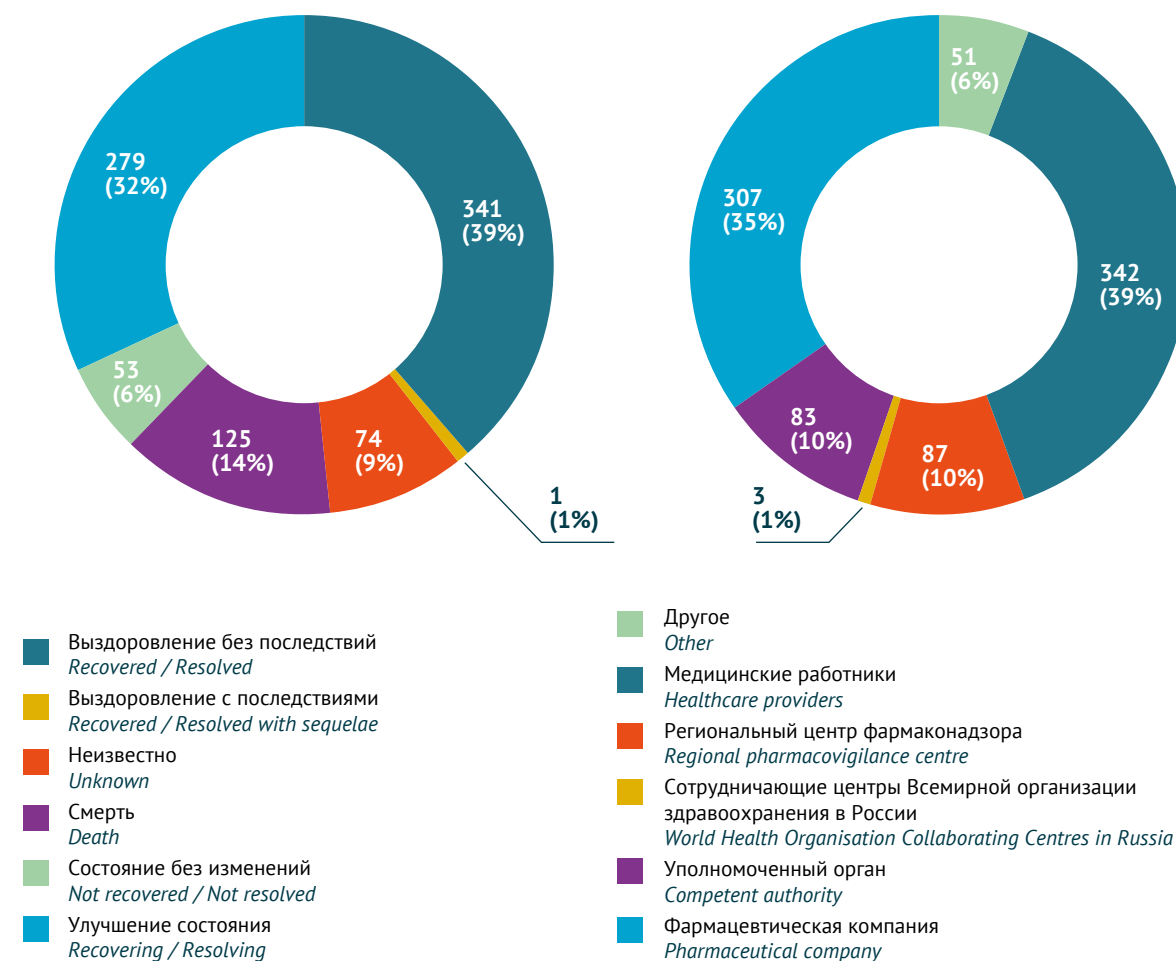


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 6. Структура и количество спонтанных сообщений по исходу нежелательной реакции при применении лекарственных препаратов для лечения COVID-19 (по данным национальной российской базы фармаконадзора, $n=873$)

Fig. 6. Structure and number of spontaneous reports of adverse reactions to medicinal products for COVID-19 in the Russian national pharmacovigilance database ($n=873$) by outcome

природу анализируемых данных. СС – это информация, собранная без предварительных гипотез и подходящая для создания гипотез, а не для их проверки. Так как сигнал – это гипотеза, процесс обнаружения сигнала на основе СС – выдвижение гипотезы. Поэтому даже если дальнейшая оценка покажет, что сигнал ложный, это не означает, что его передача была ошибкой [7]. Важно отметить, что сигнал не указывает на прямую причинно-следственную связь между

Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 7. Структура и количество спонтанных сообщений о нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов для лечения COVID-19 по типам отправителей (по данным национальной российской базы фармаконадзора, $n=873$)

Fig. 7. Structure and number of spontaneous reports of adverse reactions to medicinal products for COVID-19 in the Russian national pharmacovigilance database ($n=873$) by reporter type

НР и ЛП, а по сути является лишь гипотезой, которая оправдывает необходимость дальнейшей валидации и оценки этого сигнала (signal assessment)¹³. Регуляторные органы уполномочены провести дополнительное расследование и принять решение о необходимости каких-либо действий, например изменения информации для пациентов, оповещении или предупреждении общественности или изъятия ЛП с фармацевтического рынка [8].

¹³ What is a signal? <https://who-umc.org/signal-work/what-is-a-signal/>

Таблица 1. Результаты выявления потенциальных сигналов безопасности количественным методом у пациентов с COVID-19 (на основе анализа данных национальной российской базы фармаконадзора)

Table 1. Results of potential signal detection in COVID-19 patients by the quantitative method (based on the analysis of the Russian pharmacovigilance database)

Международное непатентованное наименование лекарственного препарата <i>International non-proprietary names of medicinal products</i>	Нежелательная реакция <i>Adverse drug reactions</i>		<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>	<i>d</i>	χ^2	<i>p</i>	ROR	ROR (-)	ROR (+)	PRR	PRR (-)	PRR (+)
Азитромицин <i>Azithromycin</i>	Крапивница <i>Urticaria</i>		9	47	70	1509	15,930	<0,0001	4,13	1,95	8,76	3,77	1,92	7,42
Дексаметазон <i>Dexamethasone</i>	Дыхательная недостаточность <i>Respiratory failure</i>		8	25	16	1586	120,781	<0,0001	31,72	12,44	80,89	21,48	10,81	42,68
Левелимаб <i>Levilimab</i>	Острый респираторный дистресс-синдром <i>Acute respiratory distress syndrome</i>		2	18	32	1583	6,238	0,0130	5,50	1,22	24,69	5,23	1,26	21,66
Лопинавир+ритонавир <i>Lopinavir+ritonavir</i>	Применение препарата по неутвержденным показаниям, не предусмотренное инструкцией <i>Off-label use in unapproved indication</i>		2	17	32	1584	6,736	0,0090	5,82	1,29	26,27	5,54	1,33	23,04
Молнупиравир <i>Molnupiravir</i>	Брадикардия <i>Bradycardia</i>		1	11	5	1618	20,983	<0,0001	29,42	3,17	272,88	24,68	3,75	162,34
	Отек легких <i>Pulmonary oedema</i>		1	12	5	1617	19,232	<0,0001	26,95	2,92	248,35	22,63	3,47	147,67
Олокизумаб <i>Olokizumab</i>	Дыхательная недостаточность <i>Respiratory failure</i>		17	16	134	1468	71,822	<0,0001	11,64	5,75	23,56	10,44	5,39	20,24
	Острый респираторный дистресс-синдром <i>Acute respiratory distress syndrome</i>		18	2	133	1482	157,558	<0,0001	100,29	23,02	436,87	88,45	20,72	377,54
	Синдром полиорганной недостаточности <i>Multiple organ dysfunction syndrome</i>		9	5	142	1479	51,051	<0,0001	18,75	6,20	56,70	17,69	6,01	52,11
	Легочная эмболия <i>Pulmonary embolism</i>		8	5	143	1479	42,765	<0,0001	16,55	5,34	51,25	15,72	5,21	47,46
Тофацитиниб <i>Tofacitinib</i>	Отек легких <i>Pulmonary oedema</i>		11	2	140	1482	88,827	<0,0001	58,22	12,78	265,29	54,05	12,09	241,60
	Легочная эмболия <i>Pulmonary embolism</i>		4	9	34	1588	46,706	<0,0001	20,76	6,09	70,72	18,68	6,02	58,00
	Применение препарата по неутвержденным показаниям, не предусмотренным инструкцией <i>Off-label use in unapproved indication</i>		12	7	26	1590	313,376	<0,0001	104,84	38,20	287,69	72,05	30,04	172,81

Продолжение таблицы 1
Table 1 (continued)

Международное непатентованное наименование лекарственного препарата <i>International non-proprietary names of medicinal products</i>	Нежелательная реакция <i>Adverse drug reactions</i>	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>	<i>d</i>	χ^2	<i>p</i>	ROR	ROR (-)	ROR (+)	PRR	PRR (-)	PRR (+)
Тоцилизумаб <i>Tocilizumab</i>	Дыхательная недостаточность <i>Respiratory failure</i>	6	27	42	1560	27,473	<0,0001	8,25	3,24	21,05	7,35	3,18	16,96
	Применение препарата по неутвержденным показаниям, не предусмотренным инструкцией <i>Off-label use in unapproved indication</i>	4	15	44	1572	22,142	<0,0001	9,53	3,04	29,88	8,82	3,04	25,57
	Синдром полиорганной недостаточности <i>Multiple organ dysfunction syndrome</i>	4	10	44	1577	32,566	<0,0001	14,34	4,33	47,48	13,23	4,30	40,67
	Лекарственное поражение печени <i>Drug-induced liver injury</i>	4	35	26	1570	15,732	<0,0001	6,90	2,29	20,83	6,11	2,32	16,12
Умифеновир <i>Umifenovir</i>	Крапивница <i>Urticaria</i>	3	53	27	1552	3,994	0,0460	3,25	0,96	11,06	3,03	1,00	9,15
	Аллергический ангиоотек <i>Allergic angioedema</i>	3	16	27	1589	20,783	<0,0001	11,03	3,04	40,10	10,03	3,09	32,61
	Нейтропения <i>Neutropenia</i>	18	2	983	632	7,063	0,0080	5,79	1,34	25,02	5,70	1,33	24,48
Фавипиравир <i>Favipiravir</i>	Лейкопения <i>Leucopenia</i>	18	2	983	632	7,063	0,0080	5,79	1,34	25,02	5,70	1,33	24,48
	Лимфопения <i>Lymphopenia</i>	19	1	982	633	9,730	0,0020	12,25	1,64	91,71	12,03	1,61	89,67
	Артериальная гипертензия <i>Arterial hypertension</i>	30	2	971	632	14,545	<0,0001	9,76	2,33	41,00	9,50	2,28	39,62

Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Примечание. *a* – число пар «интересуемая нежелательная реакция – подозреваемый лекарственный препарат»; *b* – число пар «другие нежелательные реакции – подозреваемый лекарственный препарат»; *c* – число пар «интересуемая нежелательная реакция – другие лекарственные препараты»; *d* – число пар «другие нежелательные реакции – другие лекарственные препараты»; χ^2 – значение критерия χ^2 Пирсона; *p* – уровень значимости; ROR – коэффициент отношения шансов репортирования (odds ratio of reporting); PRR – коэффициент пропорциональности репортирования (proportionality ratio of reporting); ROR (-) – нижняя граница 95% доверительного интервала (CI); ROR (+) – верхняя граница 95% CI; PRR (-) – нижняя граница 95% CI; PRR (+) – верхняя граница 95% CI.

Note. *a*, number of pairs "adverse drug reaction of interest – suspected medicinal product"; *b*, number of pairs "other adverse drug reactions – suspected medicinal product"; *c*, number of pairs "adverse drug reaction of interest – other medicinal products"; *d*, number of pairs "other adverse drug reactions – other medicinal products"; χ^2 , Pearson's test value; *p*, significance level; ROR, reporting odds ratio; PRR, proportional reporting ratio; ROR (-), lower limit of the 95% confidence interval (CI); ROR (+), upper limit of the 95% CI.

Заключение

Анализ спонтанных сообщений о предполагаемых НР является ценным инструментом для выявления ранее неизвестных рисков безопасности. Использование количественного метода с предварительно установленным порогом для определения комбинаций «интересуемая НР – подозреваемый ЛП» позволяет повысить эффективность процессов обнаружения и определения приоритетности потенциальных сигналов.

Систематизированная и комплексная оценка данных о безопасности ЛП, применяемых при COVID-19, с использованием национальной российской базы фармаконадзора показала, что наибольшее число СС относилось к применению препаратов с МНН фавипиравир, гидроксихлорохин и олокизумаб. Наиболее частым типом НР было влияние на лабораторные и инструментальные данные (16,7%), нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей (12,4%) и желудочно-кишечные

нарушения (11,6%). Большинство событий (77% случаев) имели благоприятный исход, для 14% пациентов зарегистрированы НР с летальным исходом.

С помощью частотного анализа диспропорциональности со стратификацией по показанию COVID-19 удалось идентифицировать 23 потенциальных сигнала безопасности для МНН азитромицин, дексаметазон, левилимаб, лопинавир+ритонавир, молнупиравир, олокизумаб, тофацитиниб, тоцилизумаб, умифеновир, фавипиравир. Новые сигналы требуют дополнительного изучения описательной части карт-извещений о НР с целью оценки причинно-следственной связи, валидации, приоритизации и клинического осмысления. Отсутствие выявленных сигналов безопасности для МНН гидроксихлорохин, ремдесивир, барицитиниб, сарилумаб и препарата иммуноглобулин человека против COVID-19 не исключает наличия новых взаимосвязей, обнаружение которых частотным методом невозможно в связи с малым числом выявленных случаев развития НР.

Литература / References

1. Журавлева МВ, Романов БК, Городецкая ГИ, Муслимова ОВ, Крысанова ВС, Демченкова ЕЮ. Актуальные вопросы безопасности лекарственных средств, возможности совершенствования системы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(3):109–19. Zhuravleva MV, Romanov BK, Gorodetskaya GI, Muslimova OV, Krysanova VS, Demchenkova EYu. Topical issues of drug safety, possibilities of improving of pharmacovigilance. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(3):109–19 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-3-109-119>
2. Bihan K, Lebrun-Vignes B, Funck-Brentano C, Salem JE. Uses of pharmacovigilance databases: an overview. *Therapies*. 2020;75(6):591–8. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.02.022>
3. Акимкин ВГ, Тутельян АВ, Шулакова НИ, Воронин ЕМ. Пандемия COVID-19: новый виток нарастания антибиотикорезистентности. *Инфекционные болезни*. 2021;19(3):133–8. Akimkin VG, Tutelyan AV, Shulakova NI, Voronin EM. COVID-19 pandemic: a new round of antibiotic resistance. *Infectious Diseases*. 2021;19(3):133–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2021-3-133-138>
4. Bate A, Lindquist M, Edwards IR, 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):315–21. <https://doi.org/10.1007/s002280050466>
5. Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2001;10(6):483–6. <https://doi.org/10.1002/pds.677>
6. Мишинова СА, Сыраева ГИ, Колбин АС, Полушин ЮС, Вербицкая ЕВ. Отчет данных российской базы по нежелательным явлениям лекарственных средств, применяемых при новой коронавирусной инфекции (COVID-19), с акцентом на фавипиравир. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2023;25(1):26–33. Mishinova SA, Syraeva GI, Kolbin AS, Polushin YuS, Verbitskaya EV. Report of the Russian database on adverse drug reactions for COVID-19-related drugs with a focus on favipiravir. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2023;25(1):26–33 (In Russ.). <https://doi.org/10.36488/cmac.2023.1.26-33>
7. Bate A, Evans SJW. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(6):427–36. <https://doi.org/10.1002/pds.1742>
8. Rawlins MD. Spontaneous reporting of adverse drug reactions. II: Uses. *Br J Clin Pharmacol*. 1988;26(1):7–11. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1988.tb03357.x>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: С.А. Мишинова — концепция исследования, написание текста рукописи; А.С. Колбин — концепция исследования, редактирование текста рукописи; Ю.С. Полушин — анализ данных литературы, редактирование текста рукописи; Е.В. Вербицкая — статистический анализ данных.

Соответствие принципам этики. Авторы заявляют, что одобрение комитетом по этике не требовалось, поскольку были проанализированы обезличенные данные спонтанных сообщений, и в исследовании непосредственно не участвовали люди.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Sofya A. Mishinova* conceptualised the study and drafted the manuscript. *Alexey S. Kolbin* conceptualised the study and edited the manuscript. *Yury S. Polushin* analysed literature data and edited the manuscript. *Elena V. Verbitskaya* conducted statistical data analysis.

Ethics approval. According to the authors, the analysis was based on previously published anonymised data (spontaneous reports), and the study did not involve direct participation of human subjects. Hence, this study is exempt from ethics approval.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Мишинова Софья Андреевна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9692-2370>
milkkasha@mail.ru

Колбин Алексей Сергеевич, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>
alex.kolbin1971@gmail.com

Полушин Юрий Сергеевич, академик РАН, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6313-5856>
polushin1@gmail.com

Вербицкая Елена Владимировна, канд. биол. наук, доцент

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3770-993X>
elena.verbitskaya@gmail.com

Поступила 13.06.2023

После доработки 07.11.2023

Принята к публикации 17.11.2023

Online First 31.01.2024

Sofya A. Mishinova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9692-2370>
milkkasha@mail.ru

Alexey S. Kolbin, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>
alex.kolbin1971@gmail.com

Yury S. Polushin, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6313-5856>
polushin1@gmail.com

Elena V. Verbitskaya, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3770-993X>
elena.verbitskaya@gmail.com

Received 13 June 2023

Revised 7 November 2023

Accepted 17 November 2023

Online first 31 January 2024