

ISSN 2312-7821 (Print)  
ISSN 2619-1164 (Online)

# БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

## Safety and Risk of Pharmacotherapy

[www.risksafety.ru](http://www.risksafety.ru)



### ГЛАВНАЯ ТЕМА:

Препараты для профилактики и лечения COVID-19:  
эффективность и безопасность

TOM VOL. 10

№ NO. 4

2022



# Безопасность и риск фармакотерапии

## Bezопасnost' i risk farmakoterapii

Рецензируемый научно-практический журнал

Основан в 1994 г.

Выходит ежеквартально (четыре раза в год)

### Главный редактор

**Аляутдин Ренад Николаевич**, д-р мед. наук, профессор, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

### Редакционная коллегия

**Архипов В.В.**, д-р мед. наук, доцент, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

**Астахова А.В.**, канд. мед. наук, доцент, РУДН (Москва, Россия)

**Верлан Н.В.**, д-р мед. наук, профессор, ИГМАПО — филиал РМАНПО (Иркутск, Россия)

**Гавриленко Л.Н.**, канд. мед. наук, доцент, БГМУ (Минск, Республика Беларусь)

**Драпкина О.М.**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, НМИЦ ТПМ (Москва, Россия)

**Журавлева М.В.**, д-р мед. наук, профессор, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

**Зиганшин А.У.**, д-р мед. наук, профессор, Казанский ГМУ (Казань, Россия)

**Зиганшина Л.Е.**, д-р мед. наук, профессор, РМАНПО (Москва, Россия)

**Зурдинова А.А.**, д-р мед. наук, доцент, Кыргызско-Российский Славянский Университет (Бишкек, Кыргызская Республика)

**Зырянов С.К.**, д-р мед. наук, профессор, РУДН (Москва, Россия)

**Иежица И.Н.**, д-р биол. наук, профессор, Международный медицинский университет (Куала-Лумпур, Малайзия)

**Каспаров С.А.**, д-р мед. наук, профессор, Бристольский университет (Бристоль, Великобритания)

**Колбин А.С.**, д-р мед. наук, профессор, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия)

**Кононова С.В.**, д-р фарм. наук, доцент, ПИМУ (Нижний Новгород, Россия)

### Заместители главного редактора

**Трапкова Алла Аркадьевна**, канд. биол. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

**Романов Борис Константинович**, д-р мед. наук, доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

### Ответственный секретарь

**Вельц Наталья Юрьевна**, канд. биол. наук, доцент, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

**Корсун Л.В.**, канд. биол. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

**Крашенинников А.Е.**, д-р фарм. наук, доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

**Лазарева Н.Б.**, д-р мед. наук, доцент, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

**Лехахин В.К.**, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

**Максимов М.Л.**, д-р мед. наук, доцент, ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ (Казань, Россия)

**Нейман И.**, Ph.D., Пфайзер (Нью-Йорк, США)

**Постников С.С.**, д-р мед. наук, профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

**Прокофьев А.Б.**, д-р мед. наук, профессор, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

**Солонина А.В.**, д-р фарм. наук, профессор, ПГФА (Пермь, Россия)

**Спасов А.А.**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, ВолгГМУ (Волгоград, Россия)

**Сычев Д.А.**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, РМАНПО (Москва, Россия)

**Хохлов А.Л.**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, ЯГМУ (Ярославль, Россия)

**Чельцов В.В.**, д-р мед. наук, профессор, Медицинский центр управления делами Мэра и Правительства Москвы (Москва, Россия)

**Яхно Н.Н.**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

#### Учредитель и издатель

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации

#### Адрес учредителя и редакции

127051, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2

#### Редакция

Тел.: +7(499)190-18-18 (доб. 63-34, 63-45)

e-mail: [birf@expmed.ru](mailto:birf@expmed.ru)

<https://www.risksafety.ru>

#### Шеф-редактор

**Федотова О.Ф.**

[Fedotovaof@expmed.ru](mailto:Fedotovaof@expmed.ru)

тел.: +7(495)121-06-00 (доб. 63-05)

#### Ответственный редактор

**Гойкалова О.Ю.**, канд. биол. наук, доцент

#### Научный редактор

**Смирнова Ю.А.**, канд. фарм. наук

#### Редактор

**Калиничев С.А.**, канд. фарм. наук

#### Редактор перевода

**Балтина Л.А.**

#### Исполнитель

ООО «НЭИКОН ИСП»: 115114, Москва,

ул. Летниковская, д. 4, стр. 5

#### Типография

ООО «Издательство «Триада»:

170034, Тверь, пр. Чайковского, д. 9, оф. 514

#### Тираж

100 экз. Цена свободная

#### Подписано в печать

21.12.2022

#### Дата выхода в свет

28.12.2022

#### Подписной индекс

в каталоге «Пресса России» – 57940,

в каталоге агентства «Урал-Пресс» – 57940

**Ж**урнал является уникальным изданием, информирующим специалистов в сфере охраны здоровья и фармацевтической деятельности об аспектах фармакотерапии, связанных с риском возникновения нежелательных реакций. В журнале освещаются актуальные вопросы эффективности и безопасности лекарственных препаратов, совершенствования системы фармаконадзора, разработки и оптимизации методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у пациентов, публикуются результаты изучения механизмов действия и проявлений нежелательных реакций, актуальная информация об административных решениях зарубежных регуляторных органов об ограничении обращения лекарственных препаратов, о необходимости внесения изменений в инструкции по их медицинскому применению в связи с изменением профиля безопасности.

В журнале публикуются обзоры, оригинальные статьи, клинические наблюдения, область исследований которых соответствует медицинским отраслям науки и следующим научным специальностям: Фармакология, клиническая фармакология; Психиатрия и наркология, Внутренние болезни, Кардиология, Педиатрия, Инфекционные болезни, Неврология, Геронтология и гериатрия.

Журнал индексируется в российских и международных реферативных и индексных базах данных: Chemical Abstracts (CAS), Embase, «Российский индекс цитирования» (РИНЦ), его архив включен в базы крупнейших агрегаторов научных ресурсов и библиотек EBSCO, WorldCat, DOAJ, Российская государственная библиотека, Академия Google (Google Scholar), КиберЛенинка и др.

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ – 2,149.

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

Требования к оформлению статей и порядок их представления размещены на сайте [www.risksafety.ru](http://www.risksafety.ru)

Плата за публикацию статьи и рецензирование рукописи не взимается.

Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution International CC-BY 4.0.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство ПИ № ФС77-82932 от 14 марта 2022 г.

© Составление, оформление. ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 2022

# Safety and risk of pharmacotherapy

## Bezopasnost' i risk farmakoterapii

A peer-reviewed research and practice journal

Founded in 1994

Published quarterly (four issues per year)

### Editor-in-Chief

**Renad N. Alyautdin**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

### Editorial Board

**Vladimir V. Arkhipov**, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

**Alla V. Astakhova**, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

**Nadezhda V. Verlan**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Irkutsk, Russia)

**Larisa N. Gavrilenko**, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Republic of Belarus)

**Oksana M. Drapkina**, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (Moscow, Russia)

**Marina V. Zhuravleva**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

**Airat U. Ziganshin**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

**Lilia E. Ziganshina**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

**Aida A. Zurdinova**, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Kyrgyz-Russian Slavic University (Bishkek, Kyrgyzstan)

**Sergey K. Zyryanov**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

**Igor N. Iezhitsa**, Dr. Sci. (Biol.), Prof., International Medical University (Kuala Lumpur, Malaysia)

**Sergey A. Kasparov**, Dr. Sci. (Med.), Prof., University of Bristol (Bristol, United Kingdom)

**Alexey S. Kolbin**, Dr. Sci. (Med.), Prof., I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

**Svetlana V. Kononova**, Dr. Sci. (Pharm.), Assoc. Prof., Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia)

### Deputy Editors-in-Chief

**Alla A. Trapkova**, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

**Boris K. Romanov**, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

### Executive Secretary

**Nataliya Yu. Velts**, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

**Lilia V. Korsun**, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

**Anatoly E. Krasheninnikov**, Dr. Sci. (Pharm.), Assoc. Prof., N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

**Natalia B. Lazareva**, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

**Vladimir V. Lepakhin**, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow, Russia)

**Maxim L. Maximov**, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (Kazan, Russia)

**Inessa Neyman**, Ph.D., Pfizer, Inc. (New York, USA)

**Sergey S. Postnikov**, Dr. Sci. (Med.), Prof., N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

**Alexey B. Prokofiev**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

**Anna V. Soloninina**, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Perm State Pharmaceutical Academy (Perm, Russia)

**Alexander A. Spasov**, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

**Dmitry A. Sychev**, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

**Alexander L. Khokhlov**, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Yaroslavl State Medical University (Yaroslavl, Russia)

**Viktor V. Cheltsov**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Medical Centre of the Mayor's Office and the Government of Moscow (Moscow, Russia)

**Nikolay N. Yakhno**, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

### Founder and publisher

Federal State Budgetary Institution "Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products" of the Ministry of Health of the Russian Federation

### Postal address of the founder and editorial office

8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051

### Editorial office

tel.: +7(499)190-18-18 (ext. 63-34, 63-45)

e-mail: [birf@expmed.ru](mailto:birf@expmed.ru)

<https://www.risksafety.ru>

### Managing Editor

**Olga F. Fedotova**

[Fedotovaof@expmed.ru](mailto:Fedotovaof@expmed.ru)

тел.: +7(495)121-06-00 (ext. 63-05)

### Executive Editor

**Olga Yu. Goykalova**, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof.

### Science Editor

**Yulia A. Smirnova**, Science Editor, Cand. Sci. (Pharm.)

### Editor

**Sergey A. Kalinichev**, Cand. Sci. (Pharm.)

### Translation Editor

**Liubov A. Baltina**

### Contract publisher

NEICON ISP LLC:

4/5 Letnikovskaya St., Moscow 115114

### Printing company

"Triada" publishing house:

9 Tchaikovsky Ave, office 514, Tver 170034

### Print run

100 copies. Free price

### Passed for printing

21.12.2022

### Date of publication

28.12.2022

### Subscription codes

provided in the catalogues of Pressa Rossii – 57940 and Ural-Press agency – 57940

**S**afety and Risk of Pharmacotherapy is a unique journal providing information to healthcare and pharmacy professionals on pharmacotherapy issues related to risks of adverse reactions. It covers relevant aspects of medicines' efficacy and safety, improvement of the pharmacovigilance system, development and improvement of disease prevention and treatment methods; it publishes the results of studies investigating mechanisms and manifestations of adverse reactions, updates on the regulatory decisions to suspend, withdraw, or revoke marketing authorisations or to demand variation of patient information leaflets due to changes in the medicines' safety profiles.

The journal publishes original articles, reviews, clinical case studies related to one of the following specialist fields: Pharmacology, Clinical Pharmacology; Psychiatry and Narcology, Internal diseases, Cardiology, Paediatrics, Infectious diseases, Neurology, Gerontology and geriatrics.

The journal is indexed in Russian and international abstracting and indexing databases: Chemical Abstracts (CAS), Embase, Russian Science Citation Index (RSCI) with the archive included in major aggregator databases, such as EBSCO, WorldCat, DOAJ, Russian State Library, Google Academy (Google Scholar), CyberLeninka, etc.

The journal is included in the official List of peer-reviewed scientific journals which guarantee acknowledgement of the published research by the State Commission that grants Candidate of Science and Doctor of Science degrees.

The journal's two-year RSCI impact factor is 2.149.

The requirements for the layout and submission of articles are posted on the website [www.risksafety.ru](http://www.risksafety.ru)

There is no fee for publishing an article and reviewing a manuscript.

The content is licensed under Creative Commons Attribution International CC-BY 4.0.

The journal is registered as mass media by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technologies and Mass Communications. Certificate PI: No. FS77-82932 dated 14 March 2022.

## АВТОРИТЕТНОЕ МНЕНИЕ

**Владимир Чуланов: «Опыт преодоления пандемии поможет нам более эффективно реагировать на будущие угрозы»**

ГЛАВНАЯ ТЕМА: ПРЕПАРАТЫ  
ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ COVID-19:  
ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

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  
**Безопасность фармакотерапии у пациентов с COVID-19:  
обзор литературы**

Б.К. Романов  
**Безопасность вакцин против COVID-19**

А.А. Зурдинова, Ж.О. Жумагулова, А.Т. Шараева,  
Н. Султаналиева  
**Структура побочных проявлений после иммунизации  
против коронавирусной инфекции (COVID-19)  
в Кыргызской Республике**

В.И. Петров, А.Ю. Рязанова, Н.С. Привальцева,  
Д.А. Некрасов  
**Опыт применения ремдесивира для лечения новой  
коронавирусной инфекции**

## ФАРМАКОНАДЗОР

И.Л. Асещкая, В.А. Поливанов, С.К. Зырянов  
**Изучение нежелательных реакций с летальными  
исходами при применении лекарственных препаратов:  
методологические подходы**

Е.А. Ушкалова, С.К. Зырянов, О.И. Бутранова,  
К.И. Самсонова  
**Метамизол натрия: регуляторный статус  
в разных странах мира, проблемы безопасности  
и ошибки применения**

Ю.Р. Болсуновская, В.В. Архипов  
**Результаты анкетирования врачей-кардиологов  
и клинических фармакологов по вопросам оценки  
эффективности и безопасности фармакотерапии  
заболеваний сердечно-сосудистой системы**

## ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

М.В. Карлина, В.М. Косман, В.Г. Макаров, М.Н. Макарова,  
С.В. Морозов, Е.Е. Гушина, Н.В. Журавская  
**Оценка фармакокинетического взаимодействия  
препарата фенозановой кислоты с препаратами  
вальпроевой кислоты и карбамазепина на собаках**

## НОВОСТИ КОКРЕЙН (COCHRANE)

**Эффективна ли комбинация нирматрелвира  
с ритонавиром в лечении или профилактике COVID-19?**

## БЛАГОДАРНОСТИ РЕЦЕНЗЕНТАМ

## AUTHORITATIVE OPINION

**322 Vladimir Chulanov: “Our experience  
with overcoming the pandemic will help us  
effectively address future threats”**

MAIN TOPIC: EFFICACY AND SAFETY  
OF MEDICINAL PRODUCTS FOR COVID-19  
TREATMENT AND PREVENTION

**326 A.V. Kryukov, A.S. Zhiryakova, Yu.V. Shevchuk,  
A.V. Matveev, V.I. Vechorko, O.V. Averkov, S.V. Glagolev,  
I.I. Temirbulatov, K.B. Mirzaev, N.P. Denisenko,  
Sh.P. Abdullaev, D.A. Sychev  
Safety of Pharmacotherapy in COVID-19 Patients:  
A Literature Review**

**345 B.K. Romanov  
Safety of COVID-19 Vaccines**

**353 A.A. Zurdinova, Zh.O. Zhumagulova, A.T. Sharayeva,  
N. Sultanaliyeva  
Structure of Adverse Events Following Immunisation  
against Coronavirus Infection (COVID-19)  
in the Kyrgyz Republic**

**365 V.I. Petrov, A.Yu. Ryazanova, N.S. Privaltseva,  
D.A. Nekrasov  
Experience of Using Remdesivir in Patients with Novel  
Coronavirus Infection**

## PHARMACOVIGILANCE

**381 I.L. Asetskeya, V.A. Polivanov, S.K. Zyryanov  
Methodological Approaches to Studying Fatal Adverse  
Drug Reactions**

**396 E.A. Ushkalova, S.K. Zyryanov, O.I. Butranova,  
K.I. Samsonova  
Sodium Metamizole: Regulatory Status  
around the World, Safety Problems  
and Medication Errors**

**411 Yu.R. Bolsunovskaya, V.V. Arkhipov  
Results of Surveying Cardiologists and Clinical  
Pharmacologists on the Selection and the Efficacy  
and Safety Evaluation of Pharmacotherapy for  
Cardiovascular Diseases**

## PRECLINICAL STUDIES

**420 M.V. Karlina, V.M. Kosman, V.G. Makarov, M.N. Makarova,  
S.V. Morozov, E.E. Gushchina, N.V. Zhuravskaya  
Pharmacokinetic Interactions of Phenosan Acid with  
Valproic Acid and Carbamazepine in Dogs**

## COCHRANE PUBLICATIONS

**434 Is the Combination Nirmatrelvir Plus Ritonavir  
Effective for Treating or Preventing COVID-19?**

**436 THANK YOU TO ALL OUR REVIEWERS**

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-322-325>



## Владимир ЧУЛАНОВ: «Опыт преодоления пандемии поможет нам более эффективно реагировать на будущие угрозы»

Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 оказала колоссальное воздействие на все сферы деятельности человека. Мировое сообщество столкнулось с угрозами, равных которым не знало в этом столетии. Пандемия стала вызовом, ответить на который помогли результаты проведенных ранее фундаментальных исследований. Новые вакцины разрабатывались в рекордно короткие сроки, а отечественная система здравоохранения и фармпроизводители действовали предельно слаженно.

Вирус все еще не отступает, масштабная работа по борьбе с ним продолжается. Однако у медицинского и фармацевтического сообщества было достаточно времени, чтобы сделать определенные выводы и вынести важные уроки, которые могут пригодиться в борьбе как с нынешней, так и с будущими эпидемиями.

Об этих и других вопросах, связанных с COVID-19, интервью с главным внештатным специалистом Минздрава России по инфекционным болезням Владимиром Петровичем ЧУЛАНОВЫМ – доктором медицинских наук, профессором кафедры инфекционных болезней Сеченовского Университета Минздрава России,

© В.П. Чуланов, 2022

заместителем директора по научной работе и инновационному развитию Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний Минздрава России.

– Владимир Петрович, существует несколько точек зрения на происхождение возбудителя COVID-19: от зоонозного источника до конспирологических теорий. Для большинства неспециалистов в области инфекционных болезней сложно представить столь внезапное и бурное развитие эпидемии без неких злонамеренных действий. По вашему мнению, откуда и как появился этот вирус?

Это действительно непростой вопрос. На сегодня нет однозначных доказательств искусственного происхождения данного вируса, однако есть ряд фактов в пользу этой гипотезы. Во-первых, вспышка началась в китайской провинции Хубэй – в Ухани, где находится крупный вирусологический центр, в котором, судя по открытым публикациям, велись исследования с модификациями именно коронавируса. Не исключено, что утечка вируса могла

произойти если не в результате злонамеренных действий, то как следствие лабораторной ошибки, оплошности в работе одного из сотрудников центра. Во-вторых, ряд вирусологов считают, что в самой структуре, геноме вируса есть некие элементы, которые, с их точки зрения, не являются типичными и, возможно, имеют искусственное происхождение.

Есть альтернативная гипотеза, согласно которой это вполне может быть следствием естественной эволюции вирусов. Родоначальником возбудителя COVID-19 являются животные, и это не первый случай зоонозного происхождения коронавирусной инфекции. Мы знаем, что в 2002–2003 гг. произошла вспышка тяжелого острого респираторного синдрома, ТОРС, или в англоязычной аббревиатуре SARS. Возбудитель ТОРС, вирус SARS-CoV-1, так же как и возбудитель COVID-19 – SARS-CoV-2, перешел от летучих мышей, промежуточным хозяином у него были циветы (род хищных млекопитающих), и в последующем эта инфекция проникла в популяцию людей.

Случаев передачи SARS-CoV-1 среди населения с 2003 г. не было зарегистрировано. Сходная ситуация описана с распространением возбудителя так называемого ближневосточного респираторного синдрома – БВРС, или MERS. Промежуточным хозяином MERS-CoV оказались верблюды, то есть от летучих мышей вирус перешел к верблюдам и далее к людям. Но распространение вируса не ограничилось странами Ближнего Востока – в 2015 г. вирус вызвал крупную вспышку в Южной Корее. Случаи MERS до сих пор регистрируются в разных странах мира. Этот вирус не обладает высокой контагиозностью, всего в мире зарегистрировано чуть больше 2500 случаев, однако летальность при MERS очень высокая и достигает 30%.

Многие авторитетные специалисты считают, что вирус SARS-CoV-2 тоже перешел от летучих мышей, хотя промежуточный хозяин все еще не известен. Существуют разные предположения, в частности что это могут быть панголины (ящеры, отряд плацентарных) либо другие млекопитающие. Однако однозначного мнения среди ученых по вопросу происхождения SARS-CoV-2 на сегодня нет.

**– Мы постоянно слышим о появлении новых штаммов или типов возбудителя COVID-19. Что заставляет вирус так активно мутировать?**

В первую очередь частота мутаций обусловлена биологией самого вируса. РНК-

содержащим вирусам свойственна достаточно быстрая эволюция с высокой частотой мутации. Популяция заболевших огромна, и значит плацдарм для эволюции также огромен – каждый инфицированный человек в каком-то смысле представляет собой биорезервуар, в котором происходит эволюция вируса. Соответственно, шансов на появление и естественный отбор вариантов, наиболее приспособленных к окружающей среде, скажем, более контагиозных, быстрее распространяющихся, становится больше, и мы четко прослеживаем эволюцию вируса в сторону увеличения его контагиозности. Конечно, штамм омикрон во много раз более контагиозен, чем тот, с которым мы встретились в 2021 г. в начале эпидемии. Если мы посмотрим на профиль пандемии COVID-19, то увидим, что самую большую амплитуду имела волна заболеваемости в феврале–марте 2022 г., как раз тогда, когда начал распространяться штамм омикрон, имеющий самую высокую контагиозность.

**– К настоящему времени ковидной инфекцией переболели миллионы людей. На основе столь масштабной популяции можно ли сделать вывод о том, какие меры профилактики этой вирусной инфекции являются наиболее эффективными?**

Опыт борьбы с пандемией позволяет составить более глубокое представление о свойствах вируса и, соответственно, оценить меры профилактики, которые использовались в период пандемии. Мы знаем классические способы профилактики, направленные на источник инфекции, на пути передачи и на восприимчивый организм. Препятствовать распространению заболевания позволяют оперативное выявление заболевших, их изоляция и лечение. Однако на практике в случае респираторных инфекций, особенно с высокой долей бессимптомных и легких форм течения заболевания, своевременное выявление всех инфицированных требует очень больших ресурсов. Поэтому в начале эпидемии любой новой респираторной инфекции ключевая роль принадлежит мерам, направленным на разрыв путей передачи инфекции. Классические способы прерывания путей передачи – это использование средств индивидуальной защиты органов дыхания (маски, респираторы), дезинфекция воздуха и поверхностей, проветривание помещений и др. Сегодня использование масок и респираторов целесообразно в большей степени для групп

риска — людей, у которых возможно тяжелое течение инфекции. Пожилым гражданам и людям с сопутствующими заболеваниями в местах массового скопления народа, например в общественном транспорте, имеет смысл носить маску, чтобы снизить риск инфицирования. Особенно важно это сейчас, в период очередного эпидемического сезона гриппа и ОРВИ. Отчасти вирус распространяется и контактным путем, поэтому мытье или обработка рук дезинфицирующими средствами тоже имеют значение, хотя и в меньшей степени, поскольку основной путь передачи — воздушно-капельный.

У нас есть возможность защитного воздействия и на восприимчивый организм с помощью мер специфической профилактики. Специфическая профилактика — это иммунопрофилактика, которую мы подразделяем на активную — вакцинация и пассивную — использование иммуноглобулинов и вируснейтрализующих моноклональных антител. Вакцинация действительно позволяет снизить риск развития тяжелого течения COVID-19 и смерти. Это подтверждают и многочисленные независимые научные исследования, и данные реальной практики. К сожалению, одна только вакцинация не позволяет существенным образом воздействовать на эпидемический процесс COVID-19. Заболевание по-прежнему ежедневно выявляется у большого количества людей, но благодаря вакцинации болезнь в большинстве случаев протекает в легкой форме. Вируснейтрализующие моноклональные антитела в качестве пассивной иммунопрофилактики используются у пациентов с первичными и вторичными иммунодефицитами, когда мы не ожидаем формирования достаточного иммунного ответа на введение вакцины, и это также позволяет снизить риск тяжелого течения инфекции.

**– В последнее время появились новые вакцины для профилактики коронавирусной инфекции с различными механизмами индукции иммунного ответа. Существует ли объективный метод оценки эффективности вакцин?**

Оценка вакцинных препаратов проводится начиная с их доклинического исследования на культуре клеток или на лабораторных животных. Оценивается нейтрализующая активность тех антител, которые формируются после введения вакцины. Это важная оценка, которая является предпосылкой для понимания того, что следует ожидать от препарата

при клиническом применении, но она не говорит об эпидемиологической эффективности вакцины. Дальше проводятся клинические исследования с целью оценки безопасности вакцины и ее эффективности — как иммунологической (способности вакцины формировать иммунный ответ), так и эпидемиологической (способность вакцины значимо влиять на эпидемический процесс — предотвращать случаи заболевания). Эти традиционные подходы давно используются для всех вакцин, включая противокоронавирусные.

**– Владимир Петрович, насколько иммунитет вследствие перенесенной инфекции COVID-19 защищает от повторного инфицирования?**

В настоящее время принято говорить о таком понятии, как гибридный иммунитет, когда человек был и вакцинирован, и перенес инфекцию, в любой последовательности, и сегодня понятно, что именно такие люди лучше защищены от инфекции. Такой гибридный иммунитет является в большей степени протективным по сравнению с иммунитетом вследствие перенесенного заболевания или вакцинации. Нам известно, что нейтрализующая активность антител, которые формируются после введения вакцин, ниже в отношении штамма омикрон, чем в отношении ранее циркулировавших штаммов, потому что антигенная структура вируса изменилась. Тем не менее вакцина защищает от тяжелого течения болезни, то есть ее эффективность сохраняется.

Специалисты сходятся во мнении, что вакцины нужно совершенствовать, вводя антигены новых вариантов вируса. В этом направлении следуют зарубежные производители вакцин, включив в новые препараты антигены штаммов омикрон и дельта. Такая вакцина разработана и в России. Нейтрализующая активность антител против новых штаммов в этом случае будет выше.

Показателен подход к созданию вакцин против гриппа. Во всем мире постоянно ведется мониторинг циркулирующих штаммов вируса гриппа и ежегодно рекомендуются штаммы для производства вакцин на предстоящий эпидемический сезон. Производители адаптируют вакцину, выпуская к каждому сезону новый препарат с актуальным антигенным составом. Вероятно, по такому же пути следует идти и в отношении SARS-CoV-2, периодически обновляя вакцину к новому эпидемическому сезону.

### – Какой опыт приобрело наше врачебное и фармацевтическое сообщество при борьбе с пандемией COVID-19?

Нынешнее поколение врачей еще не встречалось с такими масштабными вспышками инфекционных заболеваний, поэтому опыт был приобретен колоссальный. Во-первых, опыт с точки зрения организации системы оказания медицинской помощи. Усилиями сотен российских экспертов в самых разных областях анализировались и обобщались научные данные и клинический опыт разных стран. На основе этих знаний создавался и оперативно обновлялся основной документ, по которому работали все врачи, – временные методические рекомендации Минздрава России по профилактике, диагностике и лечению COVID-19, которые по праву считаются одними из самых прогрессивных в мире. С определенного момента мы начали активно управлять маршрутизацией пациентов и коечным фондом, увеличивая или уменьшая его в соответствии с текущей эпидемической ситуацией. Научились в случае необходимости быстро разворачивать дополнительные койки и так же быстро их перепрофилировать, когда пандемия

отступала, чтобы не снижалось качество оказания помощи пациентам других профилей.

Во-вторых, значимый опыт приобрело наше научное сообщество по изучению самого возбудителя, особенностей его жизненного цикла и механизма воздействия на организм человека. Фундаментальная наука сыграла огромную роль в замедлении пандемии. Нам удалось в короткие сроки создать эффективные вакцины и разработать схемы лечения.

Наконец, это неопценимый опыт для нашей фармацевтической промышленности, которая смогла быстро наладить производство необходимого количества препаратов для этиотропной и патогенетической терапии, в максимально сжатые сроки перестраивать работу промышленности под выпуск оборудования для сдерживания коронавируса в России.

Нет сомнения в том, что опыт преодоления пандемии COVID-19 поможет нам более эффективно реагировать на будущие угрозы, научит учитывать интересы друг друга и взаимодействовать на международных площадках. Это может ответственно подойти к вопросам сохранения здоровья и безопасности нации.

*Интервью провела Наталья Вельц*

## ВСТУПИЛА В СИЛУ НОВАЯ РЕДАКЦИЯ

### ПРАВИЛ НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРАКТИКИ ФАРМАКОНАДЗОРА (GVP) ЕАЭС

На территории Евразийского экономического союза (ЕАЭС) с 6 декабря 2022 г. вступила в силу новая редакция Правил надлежащей практики фармаконадзора (GVP) ЕАЭС.

Правила разработаны в соответствии со статьей 12 Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 г. и определяют порядок осуществления фармаконадзора в государствах – членах ЕАЭС.

Целями фармаконадзора являются:

- предотвращение неблагоприятных последствий нежелательных реакций у человека, развивающихся после применения зарегистрированных лекарственных препаратов в соответствии или не в соответствии с условиями регистрационного удостоверения или в результате воздействия, связанного с профессиональной деятельностью;
- обеспечение безопасного и эффективного применения лекарственных препаратов, в частности посредством предоставления своевременной информации о безопасности лекарственных средств пациентам, специалистам системы здравоохранения и населению.

В новой редакции Правил GVP ЕАЭС детализированы процессы фармаконадзора, за которые отвечает производитель лекарственных препаратов; расширены возможности взаимодействия производителя и уполномоченных органов; увеличены возможности использования методов активного мониторинга безопасности, а также применения маркировки специальными предупредительными знаками небезопасных лекарственных препаратов.

Экспертиза документов по фармаконадзору для лекарственных препаратов, которые будут заявлены на регистрацию на территории ЕАЭС после 06.12.2022, будет проводиться по требованиям, представленным в новой редакции Правил GVP ЕАЭС.

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<sup>1,2,✉</sup>, А.С. Жирякова<sup>1</sup>, Ю.В. Шевчук<sup>1</sup>, А.В. Матвеев<sup>1</sup>, В.И. Вечорко<sup>1,2</sup>, О.В. Аверков<sup>2</sup>,  
С.В. Глаголев<sup>3</sup>, И.И. Темирбулатов<sup>1,2</sup>, К.Б. Мирзаев<sup>1</sup>, Н.П. Денисенко<sup>1</sup>, Ш.П. Абдуллаев<sup>1</sup>, Д.А. Сычев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> 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

<sup>3</sup> Министерство здравоохранения Российской Федерации, Рахмановский пер., д. 3, Москва, 127994, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Крюков Александр Валерьевич [alex.kryukov90@yandex.ru](mailto: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 реконвалесцентоv 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 клиническо-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<sup>1,2,✉</sup>, A.S. Zhiryakova<sup>1</sup>, Yu.V. Shevchuk<sup>1</sup>, A.V. Matveev<sup>1</sup>, V.I. Vechorko<sup>1,2</sup>, O.V. Averkov<sup>2</sup>, S.V. Glagolev<sup>3</sup>, I.I. Temirbulatov<sup>1,2</sup>, K.B. Mirzaev<sup>1</sup>, N.P. Denisenko<sup>1</sup>, Sh.P. Abdullaev<sup>1</sup>, D.A. Sychev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 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

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

<sup>3</sup> Ministry of Health of the Russian Federation, 3 Rakhmanovsky Ln., Moscow 127994, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Alexander V. Kryukov** [alex.kryukov90@yandex.ru](mailto: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 Федерации<sup>1</sup>. Однако малый опыт применения отдельных препаратов и использование при этом заболевании 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 ЛП<sup>2</sup>.

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].

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

<sup>2</sup> 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])

	<b>Триггеры Triggers</b>	<b>Нежелательная реакция Adverse drug reaction</b>
Лабораторные показатели <i>Laboratory findings</i>	Тромбоциты $<3,5 \times 10^9/\text{л}$ <i>Platelets <math>&lt;3.5 \times 10^9/\text{L}</math></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) <math>&gt;2 \times</math> 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 <math>&gt;6</math> mmol/L</i> Триглицериды в сыворотке крови $>1,7$ ммоль/л <i>Serum triglycerides <math>&gt;1.7</math> mmol/L</i>	Лекарственно-индуцированная гиперлипидемия <i>Drug-induced hyperlipidemia</i>
	Удлинение интервала QT на электрокардиограмме $>500$ мс <i>Electrocardiogram QT prolongation <math>&gt;500</math> 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”, “tofacitinib”, “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 Федерации<sup>3</sup>. 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.gov<sup>4</sup>, поиск информации в инструкциях по медицинскому применению ЛП<sup>5</sup>.

### 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, сыпь<sup>7</sup>. 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

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

<sup>4</sup> <https://clinicaltrials.gov/>

<sup>5</sup> <https://grls.rosminzdrav.ru/>

<sup>6</sup> [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/214787Orig1s010Lb1.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/214787Orig1s010Lb1.pdf)

<sup>7</sup> 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-19<sup>8</sup>

**Table 3.** Adverse drug reactions associated with remdesivir therapy in COVID-19 patients<sup>8</sup>

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 ITAC<sup>9</sup>, частота инфузионных реакций (лихорадка, озноб и др.), связанных

<sup>8</sup> Там же.

<sup>9</sup> <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 исследования<sup>10</sup> 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 исследования<sup>11</sup> были зарегистрированы тошнота, рвота, диспепсия, повышение активности АЛТ, АСТ, лактатдегидрогеназы, повышение количества

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

**Плазма реконвалесцентков (антиковидная плазма).** Согласно данным обсервационного исследования и систематического обзора, частота трансфузионных реакций при использовании плазмы реконвалесцентков 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).

<sup>10</sup> [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=e25d4078-9fe0-4016-8392-f0c0c0e9c004](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e25d4078-9fe0-4016-8392-f0c0c0e9c004)

<sup>11</sup> 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>
Беттеловимаб <sup>12</sup> <i>Bebtelovimab</i> <sup>12</sup>	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 <sup>13</sup> [17, 18] <i>Tixagevimab+cilgavimab</i> <sup>13</sup> [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 <sup>14</sup> [19] <i>Sotrovimab</i> <sup>14</sup> [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 <sup>15</sup> [20] <i>Regdanvimab</i> <sup>15</sup> [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,

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

<sup>13</sup> 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#!>

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

<sup>15</sup> <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 <sup>16</sup> [36] <i>Tofacitinib</i> <sup>16</sup> [36]	Повышение активности аланиновой трансаминазы (АЛТ) или аспарагиновой трансаминазы (АСТ) >2 норм / <i>Alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotrasferase (AST) &gt;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 Interactions<sup>17</sup>)» (опубликована на сайте журнала<sup>18</sup>).

**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 молнупиравира<sup>19</sup> 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 3A4<sup>20</sup>.

**Ремдесивир.** Наиболее значимым является межлекарственное взаимодействие с гидроксихлорохином, приводящее к снижению противовирусной активности ремдесивира<sup>21</sup>.

**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

<sup>16</sup> [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](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)

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

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

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

<sup>20</sup> Там же.

<sup>21</sup> [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2022/214787Orig1s010.pdf](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) &gt;2 × upper limit of normal</i>	3,7–9,1
	Повышение активности аспарагиновой трансаминазы (АСТ) >2 норм / <i>Aspartate aminotransferase (AST) &gt;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 &gt;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 <sup>22</sup> <i>Canakinumab<sup>22</sup></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 &gt;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 <sup>23</sup> <i>Olokizumab<sup>23</sup></i>	Лейкопения, нейтропения / <i>Leukopenia, neutropenia</i>	11
	Повышение активности АЛТ или АСТ >2 норм / <i>ALT or AST &gt;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 мг<sup>24</sup>.

#### 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).

<sup>22</sup> [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/BLA125319\\_858687lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/BLA125319_858687lbl.pdf)

<sup>23</sup> [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=f7055349-c8c7-4f3c-ac33-5e466991ca61](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f7055349-c8c7-4f3c-ac33-5e466991ca61)

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

**Таблица 13.** Клинически значимые межлекарственные взаимодействия барицитиниба (по данным ресурса Liverpool COVID-19 Drug Interactions<sup>25</sup>)

**Table 13.** Clinically significant drug-drug interactions of baricitinib (according to Liverpool COVID-19 Drug Interactions<sup>25</sup>)

Группа препаратов <i>Pharmacotherapeutic 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

<sup>25</sup> Там же.

**Таблица 14.** Клинически значимые межлекарственные взаимодействия ингибиторов интерлейкина-6 на примере тоцилизумаба и сарилумаба (по данным ресурса Liverpool COVID-19 Drug Interactions<sup>26</sup>)

**Table 14.** Clinically significant drug-drug interactions of interleukin-6 inhibitors, as exemplified by tocilizumab and sarilumab (according to Liverpool COVID-19 Drug Interactions<sup>26</sup>)

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.

<sup>26</sup> <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. *Meditinskiiy 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- $\alpha$ 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  $\alpha$ -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-

- tress 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, Ascierio 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, Jouvesshomme 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, Protseiko DN, Mazurov VI, Musaev 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](mailto:alex.kryukov90@yandex.ru)

**Жирякова Анна Сергеевна.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4192-654X>  
[mya1017@yandex.ru](mailto:mya1017@yandex.ru)

**Шевчук Юлия Викторовна.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2289-1900>  
[ju-viktorovna@yandex.ru](mailto:ju-viktorovna@yandex.ru)

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6636-3950>  
[avmcsmu@gmail.com](mailto:avmcsmu@gmail.com)

**Вечорко Валерий Иванович**, д-р мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3568-5065>  
[gkb15@zdrav.mos.ru](mailto:gkb15@zdrav.mos.ru)

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3010-755X>  
[oleg.averkov@gmail.com](mailto: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](mailto:press@minzdrav.gov.ru)

**Темирбулатов Ильяс Ильдарович.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1242-0833>  
[temirbulatov.ilyas@gmail.com](mailto:temirbulatov.ilyas@gmail.com)

**Мирзаев Карин Бадавиевич**, д-р мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>  
[karin05doc@yandex.ru](mailto:karin05doc@yandex.ru)

**Денисенко Наталья Павловна**, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3278-5941>  
[natalypilipenko3990@gmail.com](mailto:natalypilipenko3990@gmail.com)

**Абдуллаев Шерзод Пардабоевич**, канд. биол. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9001-1499>  
[abdullaevsp@gmail.com](mailto: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](mailto:dmitry.alex.sychev@gmail.com)

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7903-2977>  
[alex.kryukov90@yandex.ru](mailto:alex.kryukov90@yandex.ru)

**Anna S. Zhiryakova.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4192-654X>  
[mya1017@yandex.ru](mailto:mya1017@yandex.ru)

**Yuliya V. Shevchuk.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2289-1900>  
[ju-viktorovna@yandex.ru](mailto:ju-viktorovna@yandex.ru)

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6636-3950>  
[avmcsmu@gmail.com](mailto:avmcsmu@gmail.com)

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3568-5065>  
[gkb15@zdrav.mos.ru](mailto:gkb15@zdrav.mos.ru)

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3010-755X>  
[oleg.averkov@gmail.com](mailto: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](mailto:press@minzdrav.gov.ru)

**Ilyas I. Temirbulatov.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1242-0833>  
[temirbulatov.ilyas@gmail.com](mailto:temirbulatov.ilyas@gmail.com)

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>  
[karin05doc@yandex.ru](mailto:karin05doc@yandex.ru)

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3278-5941>  
[natalypilipenko3990@gmail.com](mailto:natalypilipenko3990@gmail.com)

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

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

УДК 615.065:615.371:578.834.1  
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-321>



Оригинальная статья | Original article



## Безопасность вакцин против COVID-19

Б.К. Романов<sup>✉</sup>

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Романов Борис Константинович [bkr@ya.ru](mailto:bkr@ya.ru)

### РЕЗЮМЕ

К 1 июня 2022 г. в 197 странах мира зарегистрировано 38 вакцин для профилактики COVID-19 (ковидные вакцины). Новые вакцины регистрируются непрерывно, и уже более года накапливаются данные об опыте их применения, поэтому обобщение и анализ информации о безопасности использования таких вакцин приобретает особое значение.

**Цель работы:** анализ информации в отчетах по безопасности о случаях побочных проявлений после иммунизации (ПППИ) ковидными вакцинами, поступивших в базу данных VigiBase, по состоянию на 1 июня 2022 г.

**Материалы и методы:** проведен анализ отчетов по безопасности, полученных в режиме экспертного доступа к базе данных VigiBase через интерфейс VigiLyze. Для поиска использовали фильтры с группировочным поисковым термином «Covid-19 vaccine» в сочетании с торговыми наименованиями всех 38 ковидных вакцин.

**Результаты:** представлены обобщенные сведения о количестве и составе отчетов по безопасности ковидных вакцин. Отмечен высокий уровень полноты и качества информации в них, который может быть связан с тем, что основными репортерами являются страны с развитыми системами фармаконадзора. Анализ жалоб пациентов показал, что описанные симптомы ПППИ совпадают с проявлениями побочных действий вакцин, включенными в тексты инструкций по их медицинскому применению. Проведен анализ случаев серьезных ПППИ, а также случаев, представляющих особый интерес и требующих дополнительного мониторинга после иммунизации. Установлена положительная корреляция случаев сомнолентности у пациентов с ранее перенесенным COVID-19 для отдельных вакцин.

**Выводы:** полученные данные о глобальной безопасности ковидных вакцин могут представлять практический интерес для врачей, исследователей, разработчиков и регуляторных органов.

**Ключевые слова:** вакцина; COVID-19; безопасность; фармаконадзор; побочные проявления после иммунизации; ПППИ; нежелательные явления, представляющие особый интерес; VigiBase

**Для цитирования:** Романов Б.К. Безопасность вакцин против COVID-19. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(4):345–352. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-321>

# Safety of COVID-19 Vaccines

**B.K. Romanov**<sup>✉</sup>

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,  
1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Boris K. Romanov** [bkr@ya.ru](mailto:bkr@ya.ru)

## ABSTRACT

By June 1, 2022, there were 38 prophylactic COVID-19 vaccines approved in 197 countries around the world. The ongoing approval of new vaccines and the accumulation of more than a year's worth of data on their use give particular importance to the consolidation and analysis of information on the safety of such vaccines.

**The aim of study** was to analyse the information on adverse events after immunisation (AEFIs) with coronavirus vaccines in the individual case safety reports entered into the VigiBase database by June 1, 2022.

**Materials and methods:** the author analysed safety reports retrieved from VigiBase through the VigiLyze interface in the expert access mode. The search was carried out using the generic keyword "Covid-19 vaccine" in combination with the trade names of all 38 coronavirus vaccines.

**Results:** the article presents consolidated information on the number and content of the safety reports on COVID-19 vaccines. The author noted that the reports were characterised by a high level of information completeness and quality, which could be due to the fact that the main reporters were the countries with developed pharmacovigilance systems. The analysis of patient complaints showed that the reported symptoms of AEFIs coincided with the manifestations of side effects of the vaccines included in the package leaflets. The author carried out a review of the cases of serious AEFIs and the cases of adverse events of special interest requiring additional monitoring after immunisation. It revealed a positive correlation of individual vaccines with the cases of somnolence in post-COVID-19 patients.

**Conclusions:** the data obtained on the global safety of coronavirus vaccines may be of practical interest to doctors, researchers, developers, and healthcare regulators.

**Key words:** vaccine; COVID-19; safety; pharmacovigilance; adverse event following immunisation; AEFI; adverse event of special interest; VigiBase

**For citation:** Romanov B.K. Safety of COVID-19 vaccines. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(4):345–352. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-321>

## Введение

По состоянию на 1 июня 2022 г. в 197 странах мира зарегистрировано 38 вакцин для профилактики COVID-19 (далее – ковидных вакцин)<sup>1</sup>, созданных на 4 основных технологических платформах (мРНК, инактивированные, векторные и белковые). Работу с фармаконадзорной информацией по всем ковидным вакцинам проводят с 2020 г. держатели регистрационных удостоверений и регуляторные организации всех стран, в которых разрабатывались и применялись эти вакцины. В систему глобального фармаконадзора – Международную программу мониторинга безопасности Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) – включены 152 страны. Программа ВОЗ основана на оценке

спонтанных сообщений, поступающих в базу данных VigiBase Уппсальского центра мониторинга (УЦМ)<sup>2</sup>. Эти сообщения представлены Отчетами по безопасности (ОБ) лекарственных средств (включая вакцины), переданными в УЦМ из Национальных сотрудничающих центров.

Обобщенная информация о глобальной безопасности ковидных вакцин представлена УЦМ в открытом доступе<sup>3</sup>. Официальные первичные данные, подтвержденные Национальными сотрудничающими центрами, позволяют провести обзор реальных случаев побочных проявлений после иммунизации (ПППИ) при пострегистрационном применении ковидных вакцин, опираясь на глобальную совокупность реконструированных документов, а не на «экспертные

<sup>1</sup> COVID-19 vaccine tracker. <https://covid19.trackvaccines.org>

<sup>2</sup> <https://who-umc.org>

<sup>3</sup> <https://www.vigiaccess.org>

мнения», «утечки информации о проблемах с безопасностью ковидных нановакцин» и другие источники<sup>4</sup>.

**Цель работы** – анализ информации в отчетах по безопасности о случаях побочных проявлений после иммунизации вакцинами для профилактики COVID-19, поступивших в базу данных VigiBase, по состоянию на 1 июня 2022 г.

## Материалы и методы

При составлении обзора использованы ОБ, полученные в режиме экспертного доступа к базе данных VigiBase через интерфейс VigiLyze<sup>5</sup>. Для поиска в VigiLyze ОБ ковидных вакцин, включающих описание случаев ПППИ и поствакцинальных осложнений, использовали фильтры с группировочным поисковым термином «Covid-19 vaccine» в сочетании с торговыми наименованиями всех 38 ковидных вакцин, мониторингуемых УЦМ на момент отбора данных.

При обработке ОБ о случаях ПППИ ковидными вакцинами использовали цифровые аналитические инструменты [1–7], включая анализ корреляций Пирсона для выявления связей между вакцинацией и ПППИ, а также методические подходы, представленные в Отчете о безопасности ковидных вакцин (ОБКВ) УЦМ от 1 июня 2022 г.<sup>6</sup>, содержащем предупреждения об ограничениях при работе с этими данными (документ доступен только для экспертов по фармаконадзору, зарегистрированных в УЦМ).

Для анализа полученных результатов использовали национальные<sup>7</sup> и международные<sup>8</sup> рекомендации по оценке безопасности вакцин.

## Результаты и обсуждение

1 июня 2022 г. база данных VigiBase включала 3 855 800 ОБ с описанием дедублированных случаев ПППИ ковидными вакцинами. Из их числа были исключены 19 043 ОБ с информацией о более чем одной ковидной вакцине, 14 764 ОБ с ошибочно указанным или отсутствующим названием ковидной вакцины, а также 2 292 неполных ОБ с информацией, которую нельзя было

реконструировать (сопоставить) с терминологией Медицинского словаря для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA), и 8 ОБ, ошибочно датированных в Национальных сотрудничающих центрах 2018 г. (2 ОБ) и 2019 г. (6 ОБ).

Наиболее часто (92,4%) ОБ включали наименования трех ковидных вакцин: tozinameran (Comirnaty®, Pfizer BioNTech; 52%), NRVV Ad (ChAdOx1 nCoV-19, Convidecia®, AstraZeneca; 20,6%) и elasmomeran (Moderna, Moderna Inc.; 19,8%).

Включенные в исследование 3 819 693 ОБ были высокого качества (оцениваемого по индексу полноты и точности представленных данных) и имели информацию во всех разделах, обязательных для заполнения, так как большинство из них было отправлено из стран с развитыми системами фармаконадзора и активно проведенными прививочными кампаниями. При этом 39,7% ОБ были отправлены в VigiBase потребителями (вакцинированными пациентами) или их родственниками.

Больше всего ОБ ковидных вакцин было направлено из США (1 309 817 отчетов; 34%) и Великобритании (484 965; 12,6%), Германии (321 460; 8,3%), Нидерландов (248 737; 6,5%) и Франции (168 949; 4,4%). Подавляющее большинство вакцинированных (83,6%), у которых отмечались ПППИ, были старше 18 лет: 18–44 года (39,6%), 45–64 года (29,4%), 65–74 года (8,7%) и 75 лет и старше (5,8%). Большинство вакцинированных были женского пола (66,8%).

При оценке данных учитывали, что указанная частота ПППИ в ОБ для отдельных ковидных вакцин является в том числе и отражением объемов их потребления, преимущественно в странах с развитыми системами фармаконадзора, как указывалось выше.

Наиболее частые жалобы пациентов, которые отмечались в ОБ после применения ковидных вакцин и были реконструированы по MedDRA, представлены в таблице 1.

Анализ этих жалоб показал, что описанная в ОБ симптоматика полностью совпадает

<sup>4</sup> <https://naomiwolf.substack.com/p/dear-friends-sorry-to-announce-a?s=r>

<sup>5</sup> <https://vigilyze.who-umc.org>

<sup>6</sup> [https://vigilyze.who-umc.org/protected/report\\_18\\_covid-19\\_vaccines\\_english.html](https://vigilyze.who-umc.org/protected/report_18_covid-19_vaccines_english.html) (доступ для зарегистрированных пользователей).

<sup>7</sup> Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2019. <http://67.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/25b/25bdfddb953e80e06fd35364abac0836.pdf>

Порядок проведения вакцинации взрослого населения против COVID-19. Временные методические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021. [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/057/506/original/MZ\\_vaccination\\_160721.pdf?1627106438](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/057/506/original/MZ_vaccination_160721.pdf?1627106438)

<sup>8</sup> COVID-19 vaccines: safety surveillance manual. Monitoring and responding to adverse events following immunization (AE-FIs). WHO; 2020. [https://www.who.int/docs/default-source/covid-19-vaccines-safety-surveillance-manual/covid19vaccines\\_manual\\_aefi\\_20210104.pdf](https://www.who.int/docs/default-source/covid-19-vaccines-safety-surveillance-manual/covid19vaccines_manual_aefi_20210104.pdf)

**Таблица 1.** Жалобы пациентов после применения вакцин для профилактики COVID-19, включенные в текст отчетов по безопасности, поступивших в VigiBase (по состоянию на 01.06.2022)

**Table 1.** Patients' complaints received after the use of vaccines for the prevention of COVID-19 and included into the texts of safety reports in VigiBase (as of 1 June 2022)

Жалобы <i>Complaints</i>	Отчеты по безопасности <i>Safety reports</i>	
	ед. / <i>units</i>	%
Головная боль / <i>Headache</i>	899 028	23,3
Пирексия / <i>Pyrexia</i>	723 436	18,8
Усталость / <i>Fatigue</i>	637 091	16,5
Миалгия / <i>Myalgia</i>	467 130	12,1
Озноб / <i>Chills</i>	465 652	12,1
Тошнота / <i>Nausea</i>	386 023	10,0
Артралгия / <i>Arthralgia</i>	309 647	8,0
Недомогание / <i>Malaise</i>	304 634	7,9
Головокружение / <i>Dizziness</i>	300 345	7,8
Боль в месте инъекции / <i>Injection site pain</i>	272 742	7,1
Боль в конечности / <i>Pain in the limb</i>	249 885	6,5
Боль / <i>Pain</i>	221 415	5,7
Коронавирусная инфекция COVID-19 / <i>Coronavirus infection COVID-19</i>	218 717	5,7
Одышка / <i>Dyspnoea</i>	169 912	4,4
Боль в месте вакцинации / <i>Vaccination site pain</i>	161 105	4,2
Астения / <i>Asthenia</i>	157 451	4,1
Лимфаденопатия / <i>Lymphadenopathy</i>	141 851	3,7
Неэффективность вакцинации / <i>Vaccination failure</i>	133 521	3,5
Сыпь / <i>Rash</i>	129 817	3,4
Рвота / <i>Vomiting</i>	129 135	3,3
Диарея / <i>Diarrhoea</i>	117 651	3,1
Парестезия / <i>Paresthesia</i>	113 966	3,0
Боль в грудной клетке / <i>Chest pain</i>	112 503	2,9
Зуд / <i>Itching</i>	104 924	2,7
Гриппоподобное заболевание / <i>Flu-like illness</i>	95 455	2,5
Кашель / <i>Cough</i>	85 913	2,2
Отечность в месте инъекции / <i>Injection site swelling</i>	80 722	2,1
Сердцебиение / <i>Heartbeat</i>	78 807	2,0
Гипестезия / <i>Hypoesthesia</i>	77 917	2,0
Эритема в месте инъекции / <i>Injection site erythema</i>	73 995	1,9
Гипергидроз / <i>Hyperhidrosis</i>	69 960	1,8
Крапивница / <i>Hives</i>	64 994	1,7
Синкопе / <i>Syncope</i>	60 119	1,6

Продолжение таблицы 1

Table 1 (continued)

Жалобы <i>Complaints</i>	Отчеты по безопасности <i>Safety reports</i>	
	ед. / <i>units</i>	%
Эритема / <i>Erythema</i>	59172	1,5
Тахикардия / <i>Tachycardia</i>	58838	1,5
Боль со стороны спины / <i>Back pain</i>	57405	1,5
Чувство дискомфорта в груди / <i>Chest discomfort</i>	56248	1,5
Боль в животе / <i>Abdominal pain</i>	56140	1,5
Дискомфорт в конечностях / <i>Limb discomfort</i>	55644	1,4
Обильное менструальное кровотечение / <i>Heavy menstrual bleeding</i>	52165	1,4
Периферическая отечность / <i>Peripheral oedema</i>	52072	1,4
Снижение аппетита / <i>Decreased appetite</i>	51804	1,3
Тиннитус / <i>Tinnitus</i>	49205	1,3
Боль в ротоглотке (орофарингеальная) / <i>Oropharyngeal pain</i>	49133	1,3
Повышение артериального давления / <i>Increased blood pressure</i>	48736	1,3
Тремор / <i>Tremor</i>	48142	1,2

с проявлениями побочных действий этих вакцин, включенными в тексты инструкций по их медицинскому применению. Таким образом, все включенные в ОБ ПППИ могут быть отнесены к категории предвиденных, что согласуется с ранее представленными данными [8–10].

В общей структуре ПППИ случаи серьезных поствакцинальных осложнений (СПВО) составили 23,1% (889 526 ОБ), в том числе: 1,3% ОБ включали летальные исходы; 1,7% – угрозу жизни; 7,7% – случаи госпитализации или ее продления; 3,2% – случаи утраты работоспособности или инвалидность.

Информация о распределении случаев ПППИ ковидными вакцинами представлена в таблице 2.

Особый интерес представляли случаи ПППИ ковидными вакцинами, требующие дополнительного мониторинга после иммунизации (Adverse Events of Special Interest, AESIs)<sup>9</sup>. Доля нежелательных явлений, требующих дополнительного мониторинга после иммунизации, для отдельных ковидных вакцин составляла в 2 случаях – 18% от общего количества ОБ для этих препаратов, в 1 случае – 32% от количества СПВО и еще в 1 случае – 5% от количества ПППИ с летальным исходом<sup>10</sup>.

<sup>9</sup> <https://brightoncollaboration.us/category/pubs-tools/case-definitions/>  
<https://who-umc.org/pv-products/vigilyze/>

<sup>10</sup> [https://vigilyze.who-umc.org/protected/report\\_17\\_covid-19\\_vaccines\\_english.html](https://vigilyze.who-umc.org/protected/report_17_covid-19_vaccines_english.html)

Среди средств медицинского применения, которые использовали пациенты в день иммунизации вакцинами для профилактики COVID-19 (или прием которых не прекращался до и после вакцинации), наиболее часто отмечались: парацетамол (1% ОБ), левотироксин (0,9%), вакцины для профилактики гриппа (0,7%), омепразол, аторвастатин и ацетилсалициловая кислота (по 0,5%).

Анализ корреляций Пирсона выявил высокую положительную (более 0,5) корреляцию сомнолентности у пациентов с ранее перенесенным COVID-19 при вакцинации отдельными вакцинами (векторными и мРНК).

## Выводы

1. По состоянию на 1 июня 2022 г. глобальная база данных VigiBase включала 3 855 800 ОБ ковидных вакцин.

2. Реконсиляции подлежат 99,1% ОБ (3 819 693 шт.), включающих полную и качественную информацию о случаях ПППИ ковидными вакцинами.

3. Наибольшее количество отчетов о случаях ПППИ ковидными вакцинами направлено из стран с развитыми программами иммунизации и системами фармаконадзора.

**Таблица 2.** Группы побочных проявлений после иммунизации вакцинами для профилактики COVID-19 в терминах MedDRA 25.0, включенные в текст отчетов по безопасности, поступивших в VigiBase (по состоянию на 01.06.2022)

**Table 2.** Groups of adverse events following immunisation with prophylactic COVID-19 vaccines in the safety reports in VigiBase (as of 1 June 2022), coded according to MedDRA 25.0

Группы побочных проявлений после иммунизации (в терминах MedDRA 25.0) <i>Groups of adverse events following immunisation (coded using MedDRA 25.0)</i>	Отчеты по безопасности <i>Safety reports</i>	
	шт. / <i>units</i>	%
Общие нарушения и реакции в месте введения <i>General disorders and administration site conditions</i>	2 292 710	59,5
Желудочно-кишечные нарушения <i>Gastrointestinal disorders</i>	697 766	18,1
Инфекции и инвазии <i>Infections and infestations</i>	425 373	11,0
Лабораторные исследования (отклонения результатов лабораторных исследований) <i>Investigations (laboratory test abnormalities)</i>	599 700	15,6
Нарушения метаболизма и питания <i>Metabolism and nutrition disorders</i>	79 139	2,1
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения <i>Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders</i>	406 814	10,6
Нарушения со стороны иммунной системы <i>Immune system disorders</i>	67 175	1,7
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки <i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>	482 749	12,5
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы <i>Blood and lymphatic system disorders</i>	178 114	4,6
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани <i>Musculoskeletal and connective tissue disorders</i>	1 019 263	26,4
Нарушения со стороны нервной системы <i>Nervous system disorders</i>	1 518 826	39,4
Нарушения со стороны органа зрения <i>Eye disorders</i>	136 026	3,5
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта <i>Ear and labyrinth disorders</i>	122 177	3,2
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей <i>Hepatobiliary disorders</i>	9 073	0,2
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей <i>Renal and urinary disorders</i>	34 381	0,9
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез <i>Reproductive system and breast disorders</i>	209 533	5,4
Нарушения со стороны сердца <i>Cardiac disorders</i>	246 382	6,4
Нарушения со стороны сосудов <i>Vascular disorders</i>	195 349	5,1
Патология беременности, послеродового и перинатального периода <i>Pregnancy, puerperium, and perinatal conditions</i>	11 324	0,3
Врожденные, семейные и генетические нарушения <i>Congenital, familial, and genetic disorders</i>	2 732	0,1
Новообразования доброкачественные, злокачественные и неопределенного или неизвестного характера (включая кисты и полипы) <i>Benign, malignant, and unspecified neoplasms (including cysts and polyps)</i>	8 779	0,2

Продолжение таблицы 2

Table 2 (continued)

Группы побочных проявлений после иммунизации (в терминах MedDRA 25.0) <i>Groups of adverse events following immunisation (coded using MedDRA 25.0)</i>	Отчеты по безопасности <i>Safety reports</i>	
	шт. / <i>units</i>	%
Проблемы с продуктом <i>Product issues</i>	5902	0,2
Психические расстройства <i>Psychiatric disorders</i>	174432	4,5
Социальные обстоятельства <i>Social circumstances</i>	30025	0,8
Травмы, интоксикации и осложнения медицинских процедур <i>Injury, poisoning and procedural complications</i>	235 881	6,1
Хирургические и медицинские процедуры <i>Surgical and medical procedures</i>	80 503	2,1
Эндокринные нарушения <i>Endocrine disorders</i>	8311	0,2

*Примечание.* MedDRA – Медицинский словарь терминологии для регуляторной деятельности.  
*Note.* MedDRA – Medical Dictionary for Regulatory Activities.

4. Существенная часть информации (39,7%) о проблемах с безопасностью ковидных вакцин поступает от вакцинированных потребителей или их родственников.

5. Большинство вакцинированных для профилактики COVID-19, у которых отмечались ПППИ, – старше 18 лет (83,6%) и женского пола (66,8%).

6. На 3 из 38 мониторируемых в 152 странах ковидных вакцин приходится подавляющее (92,4%) количество ОБ, но для подтверждения гипотез о связи между конкретными вакцинами и повышенным риском определенного исхода после их применения требуется дополнительная уточняющая информация.

7. Анализ жалоб после применения ковидных вакцин показал, что все они соответствуют симптоматике побочных действий, включенных

в инструкции по медицинскому применению этих вакцин.

8. Случаи СПВО составили 23,1% среди всех ОБ, в том числе 1,3% – случаи с летальным исходом, 1,7% – случаи с угрозой для жизни, 7,7% – случаи госпитализации или ее продления и 3,2% – случаи утраты работоспособности или инвалидность.

9. Доля случаев ПППИ вакцинами для профилактики COVID-19, требующих дополнительного мониторинга после иммунизации, отмечалась в 2 случаях – 18% от общего количества ОБ для отдельных ковидных вакцин, в 1 – 32% от количества СПВО и в 1 – 5% от количества СПВО с летальным исходом.

10. Установлена положительная корреляция (более 0,5) для случаев сомнолентности у пациентов с ранее перенесенным COVID-19 для отдельных ковидных вакцин.

## Литература / References

1. Затолочина КЭ, Ушкалова ЕА, Казаков АС, Зырянов СК, Поливанов ВА. Анализ нежелательных реакций у пожилых пациентов с использованием количественных методов выявления сигналов о безопасности. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(3):144–53. [Zalolochina KE, Ushkalova EA, Kazakov AS, Zyryanov SK, Polivanov VA. Analysis of adverse reactions in elderly patients based on quantitative methods of signal detection. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(3):144–53 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-3-144-153>
2. Lavertu A, Vora B, Giacomini KM, Altman R, Rensi S. A new era in pharmacovigilance: toward real-world data and digital monitoring. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(5):1197–202. <https://doi.org/10.1002/cpt.2172>
3. Lewis DJ, McCallum JF. Utilizing advanced technologies to augment pharmacovigilance systems: challenges and opportunities. *Ther Innov Regul Sci*. 2020;54(4):888–99. <https://doi.org/10.1007/s43441-019-00023-3>
4. Ghosh R, Kempf D, Pufko A, Barrios Martinez LF, Davis CM, Sethi S. Automation

- opportunities in pharmacovigilance: an industry survey. *Pharmaceut Med.* 2020;34(1):7–18. <https://doi.org/10.1007/s40290-019-00320-0>
5. Basile AO, Yahı A, Tatonetti NP. Artificial intelligence for drug toxicity and safety. *Trends Pharmacol Sci.* 2019;40(9):624–35. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2019.07.005>
  6. Harpaz R, DuMouchel W, Schuemie M, Bodenreider O, Friedman C, Horvitz E, et al. Toward multimodal signal detection of adverse drug reactions. *J Biomed Inform.* 2017;76:41–9. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2017.10.013>
  7. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
  8. Благов АВ, Букаева АА, Макаров ВВ, Бочкаева ЗВ. Эффективность и безопасность РНК-вакцин: что известно на сегодняшний день. *Медицинская иммунология.* 2021;23(5):1017–30. [Blagov AV, Bukayeva AA, Makarov VV, Bochkaeva ZV. Efficacy and safety of RNA vaccines: state of the art. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia).* 2021;23(5):1017–30 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15789/1563-0625-SAE-2320>
  9. Онищенко ГГ, Сизикова ТЕ, Лебедев ВН, Борисевич СВ. Сравнительная характеристика вакцин против COVID-19, используемых при проведении массовой иммунизации. *Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2021;21(3):158–66. [Onishchenko GG, Sizikova TE, Lebedev VN, Borisevich SV. Comparative characteristics of COVID-19 vaccines used for mass immunisation. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2021;21(3):158–66 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2021-21-3-158-166>
  10. Петров ВИ, Герасименко АС, Горбатенко ВС, Шаталова ОВ, Пономарева АВ. Эффективность и безопасность вакцин для профилактики COVID-19. *Лекарственный вестник.* 2021;15(2):3–9. [Petrov VI, Gerasimenko AS, Gorbatenko VS, Shatalova OV, Ponomareva AV. Efficacy and safety of vaccines for the prevention of COVID-19. *Lekarstvennyy vestnik = Medicinal Bulletin.* 2021;15(2):3–9 (In Russ.)]

**Благодарности.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Соответствие принципам этики.** Автор заявляет, что одобрение комитетом по этике не требовалось, поскольку проанализированные данные были основаны на ранее опубликованных обезличенных данных и в исследовании непосредственно не участвовали люди.

**Конфликт интересов.** Б.К. Романов является заместителем главного редактора журнала «Безопасность и риск фармакотерапии».

**Acknowledgements.** The study was performed without external funding.

**Ethics approval.** According to the author, the analysis was based on previously published anonymised data, and the study did not involve direct participation of human subjects. Hence, this work is exempt from the ethics approval process.

**Conflict of interest.** Boris K. Romanov is the Deputy Editor-in-Chief of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy*.

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Романов Борис Константинович**, д-р мед. наук, доцент.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5429-9528>  
[bkr@ya.ru](mailto:bkr@ya.ru)

Статья поступила 07.06.2022  
После доработки 08.08.2022  
Принята к печати 02.09.2022  
Online first 28.10.2022

**Boris K. Romanov**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5429-9528>  
[bkr@ya.ru](mailto:bkr@ya.ru)

Article was received 7 June 2022  
Revised 8 August 2022  
Accepted for publication 2 September 2022  
Online first 28 October 2022

УДК 615.065:615.371:616.9

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-353-364>

Оригинальная статья | Original article



## Структура побочных проявлений после иммунизации против коронавирусной инфекции (COVID-19) в Кыргызской Республике

А.А. Зурдинова<sup>1,✉</sup>, Ж.О. Жумагулова<sup>2</sup>, А.Т. Шараева<sup>1</sup>, Н. Султаналиева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Кыргызско-Российский Славянский университет имени первого Президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина, ул. Киевская, д. 44, Бишкек, 720021, Кыргызская Республика

<sup>2</sup> Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики, ул. 3-я линия, д. 25, Бишкек, 720002, Кыргызская Республика

✉ Контактное лицо: Зурдинова Аида Аширалиевна [aidazur@mail.ru](mailto:aidazur@mail.ru)

### РЕЗЮМЕ

Во всем мире существует значительный интерес к созданию безопасных и эффективных вакцин против COVID-19. Одним из ключевых моментов при принятии решений в ходе проведения глобальной кампании вакцинации против COVID-19 является фармаконадзор за побочными проявлениями после иммунизации (ПППИ). В Кыргызской Республике разработана национальная информационная система, предназначенная для автоматизированного учета вакцин, вакцинированных, ПППИ. Для сообщения о случаях ПППИ разработано мобильное приложение «Ден соолук».

**Цель работы:** анализ структуры ПППИ против COVID-19 в Кыргызской Республике.

**Материалы и методы:** проведен анализ спонтанных сообщений, поступивших в базу данных национальной информационной системы через мобильное приложение в период с 29.03.2021 по 25.09.2022.

**Результаты:** число вакцинированных против COVID-19 в Кыргызской Республике по состоянию на 25.09.2022 составило 2 940 082 человека. Зарегистрировано 2111 случаев ПППИ, из них 1 случай с летальным исходом (не связанным с вакцинацией), 3 серьезных и 2108 несерьезных. ПППИ чаще развивались среди населения молодого и среднего возраста (81,5% случаев), реже – среди лиц пожилого и старческого возраста (18,5%). Сообщалось о следующих ПППИ: боль в месте инъекции (21,25% случаев), слабость (20,7%), головная боль (19,8%), повышение температуры тела выше 38 °С (10,10%), разные симптомы (5,12%), озноб (4,41%), головокружение (4,32%), боль в горле (3,36%), миалгия (2,9%), тошнота (2,2%).

**Выводы:** безопасность всех вакцин против COVID-19, которые применялись в Кыргызской Республике, может быть оценена как удовлетворительная. Фармаконадзор за ПППИ вакцин – это неотъемлемая часть требований по обеспечению безопасности их применения, сбор спонтанных сообщений о ПППИ является основой адекватного функционирования системы пострегистрационного надзора. Для обеспечения прозрачности и координации мероприятий по вакцинации важен доступ к электронным информационным платформам для врачей и пациентов, что позволит быстро и безопасно сообщать о ПППИ, связанных с применением вакцин против COVID-19.

**Ключевые слова:** фармаконадзор; вакцины; побочные проявления после иммунизации; ПППИ; новая коронавирусная инфекция; COVID-19; SARS-CoV-2; спонтанные сообщения; мониторинг

**Для цитирования:** Зурдинова А.А., Жумагулова Ж.О., Шараева А.Т., Султаналиева Н. Структура побочных проявлений после иммунизации против коронавирусной инфекции (COVID-19) в Кыргызской Республике. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(4):353–364. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-353-364>

## Structure of Adverse Events Following Immunisation against Coronavirus Infection (COVID-19) in the Kyrgyz Republic

A.A. Zurdinova<sup>1</sup>✉, Zh.O. Zhumagulova<sup>2</sup>, A.T. Sharayeva<sup>1</sup>, N. Sultanalieva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kyrgyz-Russian Slavic University named after the First President of the Russian Federation B.N. Yeltsin, 44 Kievskaya St., Bishkek 720021, Kyrgyz Republic

<sup>2</sup> Department of Medicines and Medical Devices under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, 25 3rd Line St., Bishkek 720002, Kyrgyz Republic

✉ Corresponding author: **Aida A. Zurdinova** [aidazur@mail.ru](mailto:aidazur@mail.ru)

### ABSTRACT

There is considerable interest worldwide in developing safe and effective vaccines against COVID-19. Pharmacovigilance of adverse events following immunisation (AEFIs) is a key to making informed decisions regarding the global COVID-19 vaccination campaign. In the Kyrgyz Republic, there have been developed a national immunisation information system (IIS) for automated recording of vaccines, vaccinated persons, and AEFIs and a mobile application for AEFI reporting, called Den Sooluk.

**The aim of the study** was to analyse the pattern of AEFIs against COVID-19 in the Kyrgyz Republic.

**Materials and methods:** the study analysed the spontaneous safety reports submitted to the national IIS database through the Den Sooluk mobile application from 29.03.2021 to 25.09.2022.

**Results:** according to the data available by 25.09.2022, the total number of vaccinated people in the country amounted to 2,940,082. At the time, the IIS database included 2111 AEFIs: 1 fatal (and coincidental), 3 severe and 2108 minor ones. AEFIs were more frequent in the young and middle-aged population (81.5%), than in the elderly (18.5%). The following AEFIs were reported: injection site pain (21.25%), fatigue (20.7%), headache (19.8%), body temperature above 38 °C (10.10%), miscellaneous symptoms (5.12%), chills (4.41%), dizziness (4.32%), sore throat (3.36%), myalgia (2.9%), and nausea (2.2%).

**Conclusions:** all COVID-19 vaccines used in the Kyrgyz Republic can be considered adequately safe. Pharmacovigilance of AEFIs is an integral part of the requirements to ensure the safe use of vaccines, and collecting of spontaneous reports on AEFIs supports adequate functioning of the post-marketing surveillance system. It is essential to provide access to electronic information platforms to health professionals and patients in order to ensure vaccination transparency and coordination and enable quick and safe reporting of AEFIs associated with the use of COVID-19 vaccines.

**Key words:** pharmacovigilance; adverse event following immunisation; AEFI; novel coronavirus infection; COVID-19; SARS-CoV-2; spontaneous reporting; monitoring

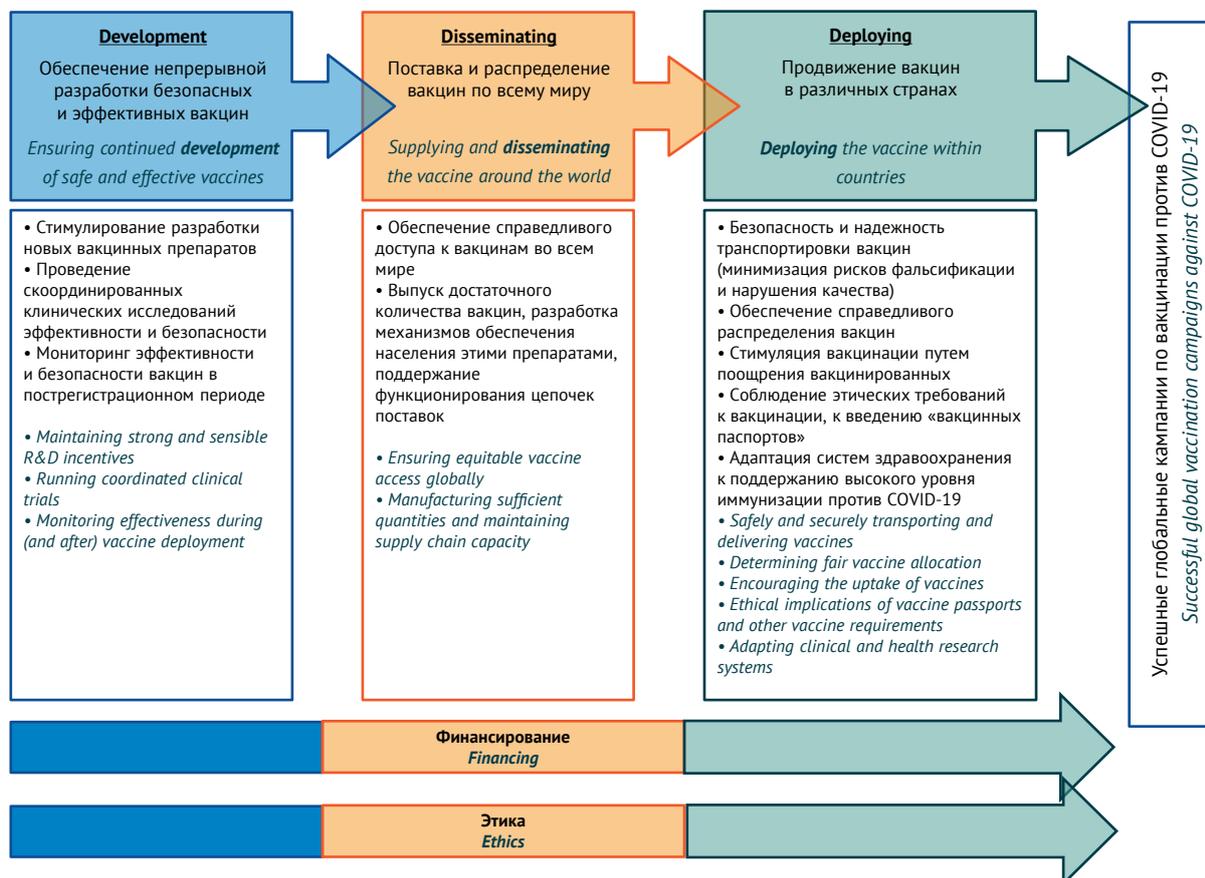
**For citation:** Zurdinova A.A., Zhumagulova Zh.O., Sharayeva A.T., Sultanalieva N. Structure of adverse events following immunisation against coronavirus infection (COVID-19) in the Kyrgyz Republic. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(4):353–364. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-353-364>

## Введение

Разработка и распространение безопасных и эффективных вакцин против новой коронавирусной инфекции COVID-19, возбудителем которой является SARS-CoV-2, вызвали огромный интерес во всем мире. К началу 2021 г. созданы и разрешены для использования в условиях чрезвычайных ситуаций вакцинные препараты BNT162b2 (Pfizer/BioNTech), mRNA-1273 (Moderna), Гам-КОВИД-Вак (Спутник V; НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи), Ad26.COVS.2 (Johnson & Johnson), ChAdOx1-S (AZD1222; AstraZeneca), BBIBP-CorV (Sinopharm), CoronaVac (Sinovac Biotech) и NVX-CoV2373 (Novavax)<sup>1</sup> [1, 2]. Но, несмотря на такой научный прорыв, путь от создания вакцины до формирования коллективного иммунитета против COVID-19 сопряжен со значительными проблемами. При проведении глобальной кампании по вакцинации против

COVID-19 необходимо учитывать сложности, связанные с особенностями клинических испытаний вакцин, получением разрешения для их применения, организацией и масштабированием производства и поставок, этическими и финансовыми проблемами, справедливым распределением вакцин в различных странах с учетом их экономического статуса, а также с особенностями функционирования национальных систем фармаконадзора [1, 3].

По мнению британских исследователей [1], проводимая во всем мире кампания по вакцинации против COVID-19 должна базироваться на принципах, которые авторы обозначили как принципы «3D»: разработка вакцин (Development), их распределение (Disseminating) и порядок продвижения (Deploying). Совокупность проблем реализации успешной кампании можно обозначить как «сквозные проблемы» (рис. 1).



**Рис. 1.** Стратегия по реализации успешной кампании вакцинации против COVID-19 (по R. Forman и соавт. [1] с изменениями)

**Fig. 1.** Strategy for implementing successful vaccination campaigns against COVID-19 (adapted from R. Forman, et al. [1])

<sup>1</sup> <https://www.who.int/ru/news/item/07-05-2021-who-lists-additional-covid-19-vaccine-for-emergency-use-and-issues-interim-policy-recommendations>

Ключевыми моментами при широком применении вакцин против COVID-19 являются безопасность их применения, длительность сохранения эффективности вакцин с учетом появления новых штаммов коронавируса, а также доступность вакцин в странах с низким и средним уровнем дохода [3–5]. Актуальными остаются также вопросы обеспечения достоверности оценки эффективности вакцин в процессе проведения клинических исследований в связи с отсутствием контрольной группы<sup>2</sup> [6]. Для решения этой проблемы возможно проведение сравнения уровней заболеваемости вакцинированных и непривитых лиц, в том числе переболевших COVID-19, а также вакцинированных другими препаратами с известным уровнем эффективности и безопасности. Однако все используемые в настоящее время вакцины от COVID-19 еще недостаточно изучены в силу короткого периода их и применения<sup>3</sup>.

Необходимо учитывать возможное наличие методологических ошибок в процессах проведения вакцинации и мониторинга нежелательных реакций в поствакцинальном периоде. Такие ошибки могут приводить к получению нерепрезентативных данных об эффективности и безопасности препаратов и снижать доверие населения к проводимой кампании [7–9]. В качестве примера можно привести клинические испытания вакцины компании AstraZeneca/Oxford в Великобритании. Было выяснено, что часть участников испытаний на первом этапе вакцинации получили неполную дозу вакцины, у многих различался временной промежуток между проведением первой и второй вакцинации. Кроме того, все участники данного клинического исследования были моложе 55 лет [10]. COVID-19 встречается во всех возрастных группах, причем в геронтологической популяции у пациентов часто наблюдается тяжелое течение, поэтому для получения репрезентативных результатов необходимо, чтобы в исследования были

включены участники различных возрастных категорий. Таким образом, корректность представленных исследователями данных об эффективности вакцинации в 90% случаев была поставлена под сомнение [10].

Побочное проявление после иммунизации (ПППИ) — любое нарушение состояния здоровья, возникающее после иммунизации, которое не обязательно предполагает наличие причинно-следственной связи с проведенной вакцинацией<sup>4</sup>. Могут проявляться в виде неблагоприятной или непредвиденной болезненной реакции, отклонения от нормы результатов лабораторных исследований, клинического симптома или болезни. Выделяют несколько основных причин возникновения ПППИ: свойства вакцинного препарата (как такового), нарушение качества вакцины в процессе ее производства и применения, ошибка при проведении иммунизации, психологические причины (тревожное состояние пациента по поводу иммунизации), случайное совпадение по времени (обострение фоновой патологии и др.)<sup>5</sup>. Данные, собранные Национальной службой здравоохранения Великобритании (National Health Service, NHS) и Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) о наиболее распространенных нежелательных проявлениях после иммунизации одной из вакцин, разрешенных для применения в Великобритании и в Европейском Союзе (Pfizer/BioNTech, Moderna, AstraZeneca и Johnson & Johnson (Janssen))<sup>6</sup>, представлены в таблице 1.

Несмотря на то что ПППИ в основном протекают в легкой форме и крайне редко — в тяжелой, необходимо проводить непрерывный мониторинг и профилактику их возникновения и принимать, если потребуется, соответствующие регламентирующие меры в отношении вакцинных препаратов<sup>7</sup>. NHS и EMA постоянно обновляют данные, что позволяет систематизировать побочные реакции при применении вакцин, и эта информация становится

<sup>2</sup> Оценка эффективности вакцины против COVID-19: временное руководство. ВОЗ; 2021. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340301/WHO-2019-nCoV-vaccine-effectiveness-measurement-2021.1-rus.pdf>

<sup>3</sup> Там же.

<sup>4</sup> Adverse Events Following Immunization (AEFI). <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance/health-professionals-info/aeifi>

<sup>5</sup> Там же.

<sup>6</sup> Most common COVID-19 vaccine side effects. [https://public.flourish.studio/visualisation/6883153/?utm\\_source=showcase&utm\\_campaign=visualisation/6883153](https://public.flourish.studio/visualisation/6883153/?utm_source=showcase&utm_campaign=visualisation/6883153)

<sup>7</sup> Adverse Events Following Immunization (AEFI). <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance/health-professionals-info/aeifi>

**Таблица 1.** Наиболее частые побочные проявления после иммунизации вакцинами против COVID-19, разрешенными к применению в Великобритании и в Европейском союзе<sup>8</sup>

**Table 1.** Most common adverse events following immunisation (AEFIs) against COVID-19 with the vaccines approved in the United Kingdom and the European Union<sup>8</sup>

ПППИ AEFI	Вакцины против COVID-19 Vaccines against COVID-19			
	Pfizer/BioNTech	Moderna	AstraZeneca	Johnson & Johnson (Janssen)*
Боль в месте инъекции <i>Injection site pain</i>	+	+	+	+
Покраснение в месте инъекции <i>Injection site redness</i>	+	+	+	+
Озноб <i>Chills</i>	+	+	+	+
Головная боль <i>Headache</i>	+	+	+	+
Тошнота <i>Nausea</i>	+	+	+	+
Слабость <i>Fatigue</i>	+	+	+	+
Лихорадка <i>Fever</i>	+	+	+	+
Мышечная боль <i>Muscle pain</i>	+	+	+	+
Суставная боль <i>Joint pain</i>	+	+	+	+
Припухлость желез/лимфоузлов <i>Swollen glands/lymph nodes</i>	-	+	-	-
Одышка <i>Shortness of breath</i>	-	+	-	-
Хрипы/кашель <i>Wheezing/coughing</i>	-	+	-	+
Кожная сыпь <i>Rash</i>	-	+	-	-
Рвота <i>Vomiting</i>	-	+	+	-
Диарея <i>Diarrhoea</i>	+	-	+	-
Общее недомогание <i>General malaise</i>	-	-	+	-
Гриппоподобное состояние <i>Flu-like illness</i>	-	-	+	-

*Примечание.* ПППИ – побочное проявление после иммунизации; «+» – ПППИ отмечено; «-» – ПППИ не отмечено.

\* Одобрено применение в Европейском союзе.

Note. AEFI – adverse event following immunisation; + AEFIs reported; – AEFIs not reported.

\* Approved for use in the European Union.

<sup>8</sup> Most common COVID-19 vaccine side effects. [https://public.flourish.studio/visualisation/6883153/?utm\\_source=showcase&utm\\_campaign=visualisation/6883153](https://public.flourish.studio/visualisation/6883153/?utm_source=showcase&utm_campaign=visualisation/6883153)

общедоступной<sup>9</sup>. Большая роль в мониторинге ПППИ в этих организациях отводится системе желтой карты (Yellow Card scheme), предоставляющей возможность людям самостоятельно сообщать о нежелательных реакциях после вакцинации в регуляторные органы<sup>10</sup>.

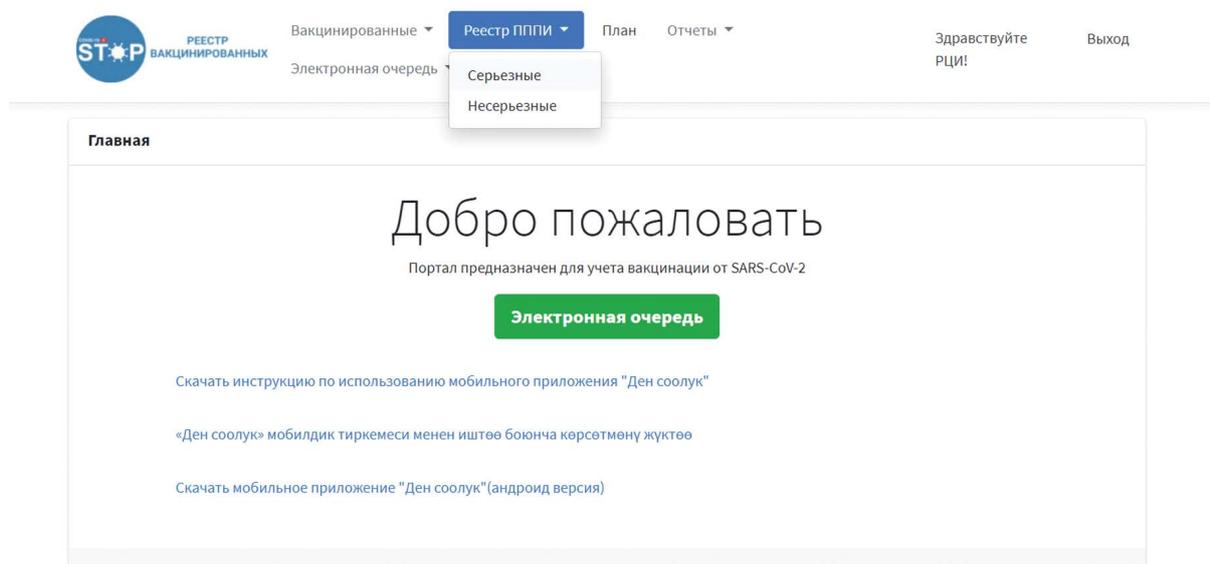
В рамках совершенствования мониторинга случаев развития ПППИ вакцинами против новой коронавирусной инфекции в сентябре 2020 г. Кыргызская Республика была включена в механизм COVAX (COVAX – международный механизм сотрудничества, призванный ускорить разработку, производство и справедливое распределение вакцин против COVID-19 в рамках Инициативы по ускорению доступа к средствам для борьбы с COVID-19) при поддержке Секретариата Глобального альянса вакцин и иммунизации (Global Alliance for Vaccines and Immunisation, GAVI) по принципу софинансирования (10% – Правительство Кыргызской Республики и 90% – GAVI). В связи с внедрением механизмов COVAX возникла необходимость изучения ПППИ ковидных вакцин, доступных

в стране. Коллегиальное обсуждение побочных проявлений, развивающихся в поствакцинальном периоде, будет способствовать безопасности кампании по вакцинации.

**Цель работы** – провести анализ структуры побочных проявлений после иммунизации против COVID-19 в Кыргызской Республике.

## Материалы и методы

В Кыргызской Республике разработана национальная информационная система, предназначенная для автоматизированного учета вакцин, вакцинированных, случаев ПППИ<sup>11</sup>. В информационной системе имеется реестр ПППИ, где регистрируются и учитываются случаи серьезных и несерьезных ПППИ (рис. 2). Информация обо всех выявленных случаях направляется в международную базу данных VigiBase, глобальную базу данных по нежелательным реакциям на лекарственные препараты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). В рамках борьбы с COVID-19 разработано мобильное приложение для пациентов и врачей «Ден соолук» (рис. 3), которое предоставляет:



**Рис. 2.** Структура информационной системы для автоматизированного учета вакцин, вакцинированных, случаев побочных проявлений после иммунизации в Кыргызской Республике

**Fig. 2.** Structure of the automated information system for recording vaccines, vaccinated persons, and adverse events following immunisation in the Kyrgyz Republic

<sup>9</sup> Safety of COVID-19 vaccines. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/safety-covid-19-vaccines>

Coronavirus vaccine – summary of Yellow Card reporting. <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting#conclusion-1>

<sup>10</sup> Coronavirus vaccine – summary of Yellow Card reporting. <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting#conclusion-1>

<sup>11</sup> Система для учета вакцинации на территории Кыргызской Республики. <https://vc.emed.gov.kg/>

- информацию населению и специалистам об иммунизации, в том числе против COVID-19;
- возможность отправки информации о возникших ПППИ врачом, самим вакцинированным лицом или его опекуном.

Разработаны и утверждены формы отчетности для регистрации ПППИ, проводятся расследования случаев серьезных ПППИ экспертной комиссией Министерства здравоохранения Кыргызской Республики.

Проведен анализ информации спонтанных сообщений о случаях ПППИ при применении вакцин против COVID-19, поступивших в базу данных национальной информационной системы через мобильное приложение «Ден соолук» в период с 29.03.2021 по 25.09.2022. С начала кампании по вакцинации против COVID-19 (29.03.2021) проводился активный мониторинг ПППИ (телефонный опрос всех вакцинированных). Однако с увеличением количества вакцинированных это стало трудновыполнимым, и в дальнейшем основывались на данных, полученных через мобильное приложение.

ПППИ были отнесены к серьезным и несерьезным в соответствии с рекомендациями ВОЗ<sup>12</sup>. К несерьезным ПППИ относили местные (боль, отек или покраснение в месте инъекции) и системные (повышение температуры до 39 °С, дискомфорт в месте инъекции, мышечная боль, головная боль, потеря аппетита) реакции, которые возникают, как правило, в течение нескольких часов после инъекции, исчезают через короткий промежуток времени и не представляют опасности для пациента. К серьезным ПППИ относили опасные для жизни реакции, которые могут привести к летальному исходу, потере трудоспособности, требуют госпитализации или ее продления (судороги, аллергические реакции, вызванные реакцией организма на определенный компонент вакцины, и др.).

Определение степени достоверности причинно-следственной связи между применением вакцины и развитием ПППИ проводили по шкале Наранжо [11]. Частоту развития ПППИ определяли согласно шкале частотности

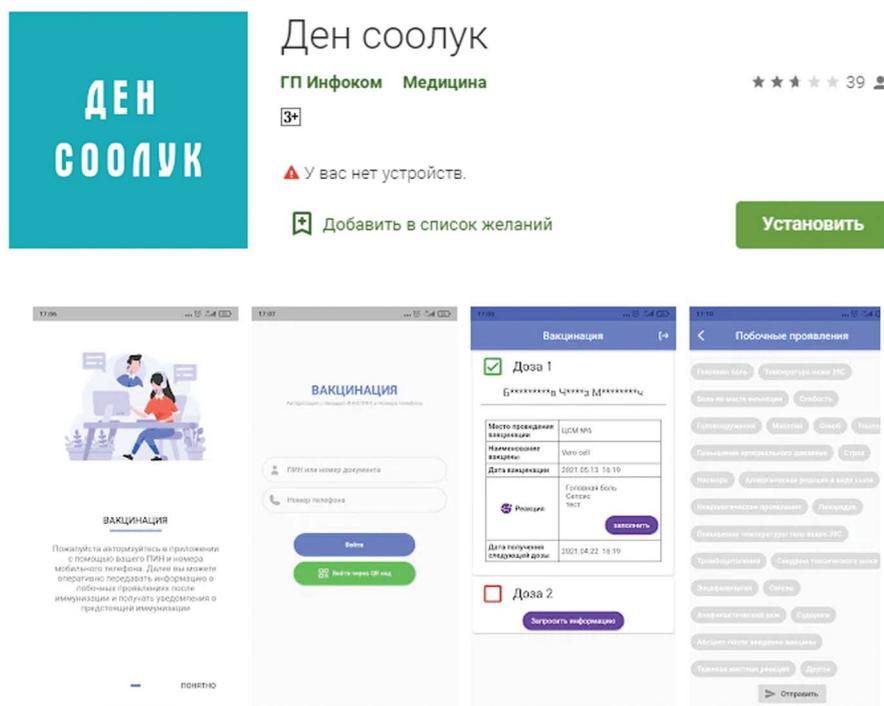


Рис. 3. Интерфейс мобильного приложения «Ден соолук»

Fig. 3. Interface of the Den Sooluk mobile application

<sup>12</sup> Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI). User manual for the revised WHO classification. WHO; 2018. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259959/9789241513654-eng.pdf>

неблагоприятных событий<sup>13</sup> в связи с использованием медикаментов и вакцин: очень часто >1/10 (10%); часто >1/100 (1%) и <1/10 (10%); нечасто >1/1000 (0,1%) и <1/100 (1%); редко >1/10000 (0,01%) и <1/1000 (0,1%); очень редко <1/10000 (0,01%) [12].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2019 (Microsoft, США).

## Результаты и обсуждение

В Кыргызской Республике по состоянию на 25.09.2022 зарегистрировано 2940082 вакцинированных против COVID-19, из них препаратом BBIBP-CorV (Sinopharm COVID-19 Vaccine; Sinopharm) были вакцинированы 2241590 человек, BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) – 308310, ChAdOx1-S (Oxford/AstraZeneca; AstraZeneca) – 160812, Гам-КОВИД-Вак (Спутник V; НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи) – 115597, mRNA-1273 (Moderna) – 62413, Спутник Лайт (НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи) – 51360. Всего зарегистрировано 2111 случаев ПППИ, из них 1 случай с летальным исходом, 3 серьезных ПППИ и 2108 несерьезных ПППИ.

По поводу случаев серьезных ПППИ, а также случая с летальным исходом в поствакцинальном периоде экспертной группой Министерства здравоохранения Кыргызской Республики проведены расследования и оценка причинно-следственной связи. Представлены следующие заключения:

1) летальный исход; случай отнесен к категории «случайно совпадающее по времени событие» (иммунизация вакциной Спутник V);

2) миокардит; случай отнесен к категории «случайно совпадающее по времени событие» (иммунизация вакциной компании Sinopharm);

3) тяжелая местная реакция; случай отнесен к категории «ожидаемая реакция», не относится к серьезным ПППИ (иммунизация вакциной компании Pfizer/BioNTech);

4) серьезная аллергическая реакция; случай отнесен к категории «реакция, вызванная действием вакцинного препарата» (иммунизация вакциной компании Pfizer/BioNTech).

Анализ частоты возникновения несерьезных ПППИ (табл. 2) показал, что при использовании вакцины Спутник V несерьезные ПППИ развивались нечасто (0,38% случаев), AstraZeneca – редко (0,074%), Sinopharm – редко (0,07%), Pfizer/BioNTech – редко (0,011%), Спутник Лайт – очень редко (0,009%), Moderna – очень редко (0,002%). Таким образом, в целом несерьезные ПППИ против COVID-19 встречались редко.

Результаты анализа частоты развития ПППИ в зависимости от возраста вакцинированных и применявшейся вакцины (рис. 4) свидетельствуют о том, что в возрастной группе ≤44 лет преобладали несерьезные ПППИ после применения вакцин Sinopharm, AstraZeneca, Pfizer/BioNTech, Спутник Лайт, у вакцинированных среднего возраста (45–59 лет) чаще развивались ПППИ при использовании вакцин Спутник V и Pfizer/BioNTech, а у лиц пожилого возраста (60–74 года) развитием ПППИ чаще сопровождалась вакцинация Спутником V и Спутником Лайт.

**Таблица 2.** Частота случаев развития несерьезных побочных проявлений после иммунизации при применении вакцин против COVID-19 в Кыргызской Республике по состоянию на 25.09.2022

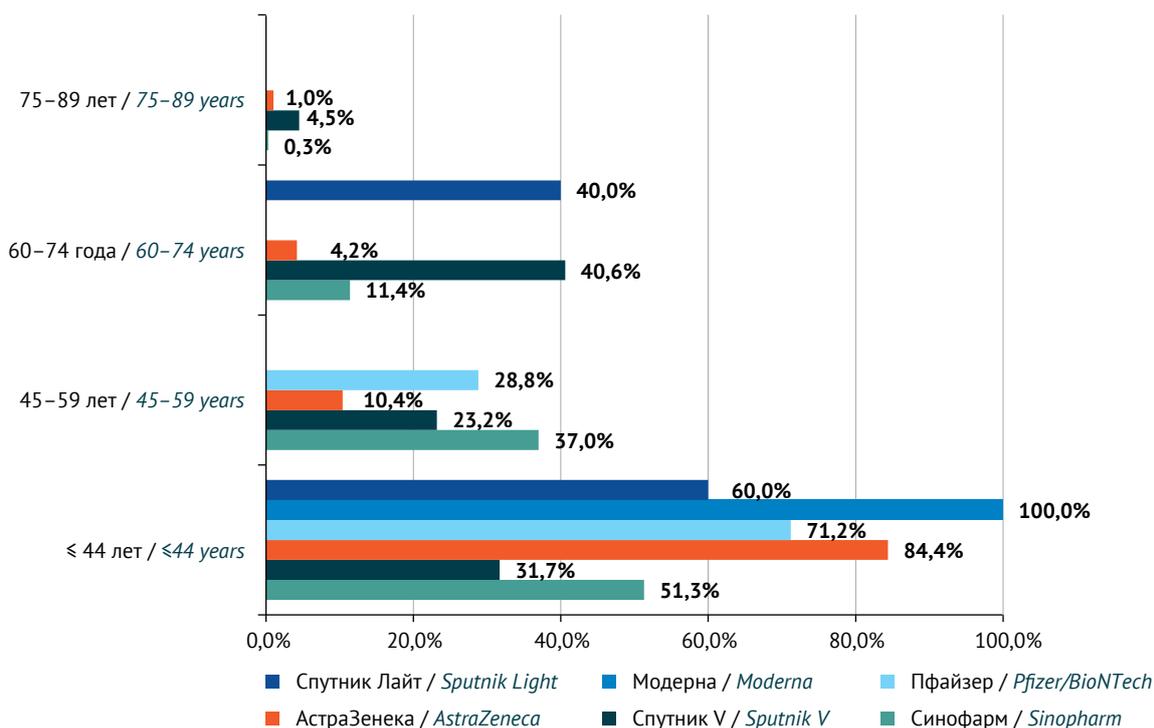
**Table 2.** Incidence of minor adverse events following immunisation with vaccines against COVID-19 in the Kyrgyz Republic as of 25.09.2022

Вакцина Vaccine	Количество вакцинированных, чел. Vaccinated population, pers.	Число случаев несерьезных ПППИ Number of minor AEFIs	
		чел. / pers.	%
Синофарм / Sinopharm	2 241 590	1571	0,07
Пфайзер / Pfizer/BioNTech	308 310	35	0,011
АстраЗенека / AstraZeneca	160 812	120	0,074
Спутник V / Sputnik V	115 597	441	0,38
Модерна / Moderna	62 413	1	0,002
Спутник Лайт / Sputnik Light	51 360	5	0,009

Примечание. ПППИ – побочное проявление после иммунизации.

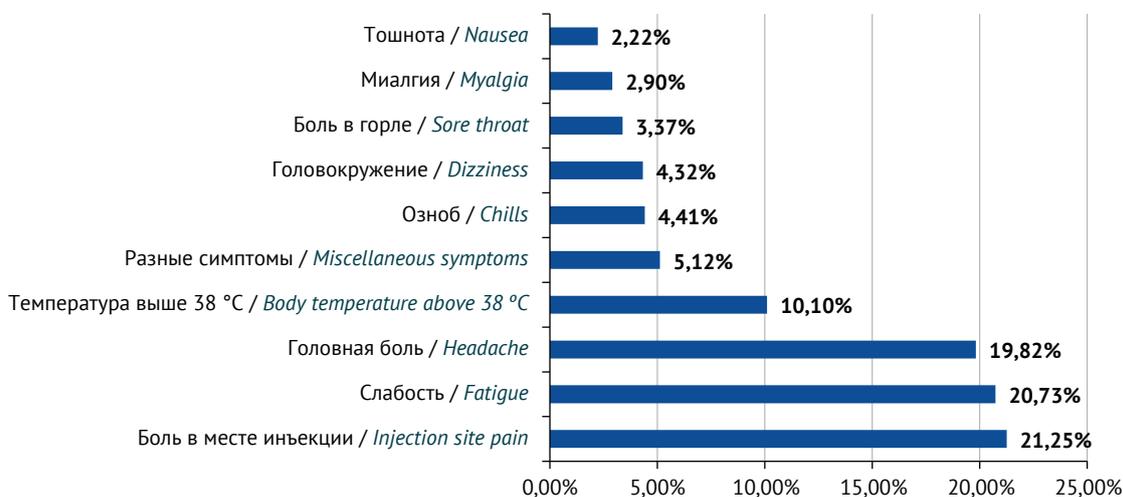
Note. AEFI – adverse event following immunisation.

<sup>13</sup> <https://www.medsafe.govt.nz/consumers/Safety-of-Medicines/Medicine-safety.asp>



**Рис. 4.** Количество случаев несерьезных побочных проявлений после иммунизации вакцинами против COVID-19 в Кыргызской Республике по состоянию на 25.09.2022 в зависимости от возраста пациентов и применявшейся вакцины (общие данные для 1-й и 2-й доз вакцины)

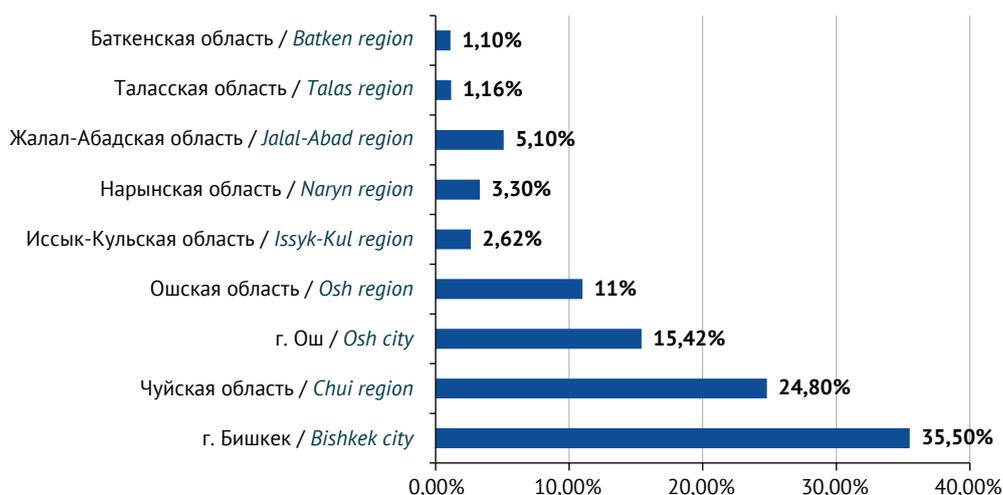
**Fig. 4.** Cases of minor adverse events following immunisation with COVID-19 vaccines in the Kyrgyz Republic as of 25.09.2022, stratified by patient age and vaccine received (cumulative data for doses 1 and 2)



**Рис. 5.** Частота развития несерьезных побочных проявлений после иммунизации вакцинами против COVID-19 в Кыргызской Республике по состоянию на 25.09.2022 (общие данные для 1-й и 2-й доз вакцины)

**Fig. 5.** Incidence of minor adverse events following immunisation with COVID-19 vaccines in the Kyrgyz Republic as of 25.09.2022 (cumulative data for doses 1 and 2)

Среди выявленных несерьезных ПППИ наиболее распространенными были (рис. 5) боль в месте инъекции, слабость, головная боль, повышение температуры выше 38 °C, разные симптомы, озноб, головокружение, боль в горле, миалгия, тошнота. Перечень выявленных



**Рис. 6.** Частота предоставления спонтанных сообщений о побочных проявлениях после иммунизации против COVID-19 из регионов Кыргызской Республики по состоянию на 25.09.2022

**Fig. 6.** Frequency of spontaneous reporting of adverse events following immunisation against COVID-19 as of 25.09.2022, stratified by region of the Kyrgyz Republic

в данном исследовании часто встречающихся несерьезных ПППИ был сходен с данными, опубликованными ЕМА (табл. 1), в соответствии с которыми после иммунизации всеми указанными вакцинами частыми ПППИ были боль и покраснение в месте инъекции, озноб, головная боль, тошнота, слабость, лихорадка, мышечная и суставная боль.

При этом после введения 1-й дозы вакцины несерьезные ПППИ при иммунизации всеми вакцинами регистрировались чаще, чем после введения 2-й дозы (73,7 и 26,3% случаев соответственно).

Данные по мониторингу ПППИ были получены из всех областей Кыргызской Республики (рис. 6). Наиболее активно спонтанные сообщения поступали из медицинских учреждений столицы (35,5% случаев), реже всего – из Баткенской области (1,1%).

Следует отметить, что в дальнейшем необходимо усовершенствовать сбор данных с учетом времени, прошедшего после вакцинации, и сведений о перенесенном ранее COVID-19.

## Заключение

Вакцины, применяемые в ходе кампании по вакцинации против COVID-19 во всем мире, являются новыми препаратами, и выявление случаев неблагоприятных побочных проявлений в поствакцинальном периоде и в более поздние сроки имеет важнейшее значение.

По результатам проведенного исследования можно отметить, что вакцины против COVID-19, разрешенные к применению в Кыргызской Республике, являются безопасными, поскольку риск развития ПППИ при их применении варьирует от очень редких (0,001%) до редких (0,36%). При этом выявленные ПППИ в подавляющем большинстве относились к несерьезным. В структуре ПППИ преобладали местные (боль в месте инъекции) и системные (головная боль, слабость) реакции, не представляющие опасности для пациента.

Прозрачность и координация пострегистрационного мониторинга и оценки данных об эффективности и безопасности вакцинных препаратов, разработка и внедрение в практику доступных для клиницистов информационных платформ, содержащих данные пострегистрационных исследований, а также электронных систем отчетности, позволяющих специалистам и другим заинтересованным лицам оперативно, не опасаясь административных взысканий, сообщать о случаях ПППИ, связанных с применением вакцин против COVID-19, будет способствовать выявлению нежелательных реакций после вакцинации и предотвращению их развития, своевременной разработке вакцин на основе актуальных штаммов вируса, а также формированию доверия у населения к проводимой кампании по вакцинации.

## Литература / References

1. Forman R, Shah S, Jeurissen P, Jit M, Mosialos E. COVID-19 vaccine challenges: what have we learned so far and what remains to be done? *Health Policy*. 2021;125(5):553–67. <http://doi.org/10.1016/j.healthpol.2021.03.013>
2. Онищенко ГГ, Сизикова ТЕ, Лебедев ВН, Борисевич СВ. Сравнительная характеристика вакцин против COVID-19, используемых при проведении массовой иммунизации. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2021;21(3):158–66. [Onishchenko GG, Sizikova TE, Lebedev VN, Borisevich SV. Comparative characteristics of COVID-19 vaccines used for mass immunisation. *BIOPreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOPreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2021;21(3):158–66 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2021-21-3-158-166>
3. Binagwaho A, Mathewos K, Davis S. Time for the ethical management of COVID-19 vaccines. *Lancet Glob Health*. 2021;9(8):e1169–71. [http://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00180-7](http://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00180-7)
4. Massinga Loembé M, Nkengasong JN. COVID-19 vaccine access in Africa: global distribution, vaccine platforms, and challenges ahead. *Immunity*. 2021;54(7):1353–62. <http://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.06.017>
5. Jakovljevic M, Liu Y, Cerda A, Simonyan M, Correia T, Mariita RM, et al. The Global South political economy of health financing and spending landscape – history and presence. *J Med Econ*. 2021;24(sup1):25–33. <http://doi.org/10.1080/13696998.2021.2007691>
6. Hodgson SH, Mansatta K, Mallett G, Harris V, Emary KRW, Pollard AJ. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges in assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(2):e26–e35. [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30773-8](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30773-8)
7. Byrne J. COVID-19 vaccine development: setback for Sanofi and GSK candidate, University of Queensland and CSL abandon trial. Dec. 11, 2020. <https://www.biopharma-reporter.com/Article/2020/12/11/COVID-19-vaccine-development-Setback-for-Sanofi-and-GSK-candidate-University-of-Queensland-and-CSL-abandon-trial>
8. Brown RB. Outcome reporting bias in COVID-19 mRNA vaccine clinical trials. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(3):199. <http://doi.org/10.3390/medicina57030199>
9. Eyal N, Lipsitch M, Smith PG. Human challenge studies to accelerate coronavirus vaccine licensure. *J Infect Dis*. 2020;221(11):1752–6. <http://doi.org/10.1093/infdis/jiaa152>
10. Robbins R, Mueller B. After admitting mistake. AstraZeneca faces difficult questions about its vaccine. *New York Times*. Nov. 25, 2020.
11. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239–45.
12. Büchter RB, Fichtelpeter D, Knelangen M, Ehrlich M, Waltering A. Words or numbers? Communicating risk of adverse effects in written consumer health information: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2014;14:76. <http://doi.org/10.1186/1472-6947-14-76>

**Вклад авторов.** А.А. Зурдинова – написание и редактирование текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; Ж.О. Жумагулова, А.Т. Шараева, Н. Султаналиева – сбор и анализ данных литературы и информации спонтанных сообщений, консультирование по мониторингу и выявлению ПППИ, участие в работе Экспертной комиссии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики по ПППИ.

**Соответствие принципам этики.** Авторы заявляют, что одобрение комитетом по этике не требовалось, поскольку проанализированные данные были основаны на ранее обезличенных данных, и в исследовании непосредственно не участвовали люди.

**Authors' contributions.** Aida A. Zurdinova—writing and editing of the text of the manuscript, approval of the final version of the manuscript for publication; Zhyldyz O. Zhumagulova, Ainura T. Sharaeva, Nurianna Sultanalieva—collection and analysis of literature data and information from spontaneous safety reports, advisory assistance in monitoring and identifying AEFIs, participation in the work of the Expert Commission on AEFIs of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic.

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

**Благодарности.** Работа выполнена без спонсорской поддержки. Авторы выражают искреннюю благодарность специалистам отдела фармаконадзора Департамента лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской республики и Республиканского центра иммунопрофилактики, предоставившим данные национальной информационной системы учета вакцинации.

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

**Acknowledgements.** The study was performed without sponsorship. The authors would like to express their sincere gratitude to the pharmacovigilance team of the Department of Medicines and Medical Devices under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic and to the experts of Republican Center for Immunization (RCI) of Ministry of Health of the Kyrgyz Republic for providing access to the data from the national immunisation information system.

**Conflict of interest.** Aida A. Zurdinova 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

**Зурдинова Аида Аширалиевна**, д-р мед. наук, доцент.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7093-981X>  
[aidazur@mail.ru](mailto:aidazur@mail.ru)

**Жумагулова Жылдыз Осмоналиевна**, канд. мед. наук, доцент.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5226-5380>  
[z.jyldyz@mail.ru](mailto:z.jyldyz@mail.ru)

**Шараева Айнура Турумбековна**, канд. мед. наук, доцент.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0955-095X>  
[sharaeva75@mail.ru](mailto:sharaeva75@mail.ru)

**Султаналиева Нурианна.**  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9966-6926>  
[nuriannakg@gmail.com](mailto:nuriannakg@gmail.com)

*Статья поступила 31.10.2022*  
*После доработки 20.11.2022*  
*Принята к печати 06.12.2022*

**Aida A. Zurdinova**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7093-981X>  
[aidazur@mail.ru](mailto:aidazur@mail.ru)

**Zhyldyz O. Zhumagulova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5226-5380>  
[z.jyldyz@mail.ru](mailto:z.jyldyz@mail.ru)

**Ainura T. Sharaeva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0955-095X>  
[sharaeva75@mail.ru](mailto:sharaeva75@mail.ru)

**Nurianna Sultanaliyeva.**  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9966-6926>  
[nuriannakg@gmail.com](mailto:nuriannakg@gmail.com)

*Article was received 31 October 2022*  
*Revised 20 November 2022*  
*Accepted for publication 6 December 2022*

УДК 615.065:615.281.8:615.036.8  
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-365-380>



Оригинальная статья | Original article



## Опыт применения ремдесивира для лечения новой коронавирусной инфекции

В.И. Петров, А.Ю. Рязанова<sup>✉</sup>, Н.С. Привальцева, Д.А. Некрасов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
пл. Павших Борцов, д. 1, Волгоград, 400131, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Рязанова Анастасия Юрьевна [nastasyakus@mail.ru](mailto:nastasyakus@mail.ru)

### РЕЗЮМЕ

Своевременная эффективная и безопасная противовирусная терапия у пациентов с COVID-19 позволяет снизить летальность и уменьшить количество осложнений и случаев инвалидизации после перенесенного заболевания. При применении ремдесивира наибольшую осторожность вызывает риск развития лекарственно-индуцированного поражения печени, в том числе у пациентов, печень которых скомпрометирована самим заболеванием – COVID-19.

**Цель работы:** изучить эффективность и безопасность применения ремдесивира у пациентов, находившихся на лечении в инфекционном стационаре Волгоградской области с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 в марте 2022 г.

**Материалы и методы:** проведено открытое нерандомизированное одномоментное исследование, основанное на анализе данных 234 медицинских карт пациентов с диагнозом «U07.1 COVID-19, вирус идентифицирован», которым при поступлении был назначен ремдесивир. Оценка эффективности терапии (критерии: потребность в оксигенотерапии, вентиляции легких, летальный исход) проводили на 7, 14 и 28 сут по 6-балльной шкале Y. Wang и соавт. Безопасность терапии оценивали на основании жалоб пациентов и динамики лабораторных показателей.

**Результаты:** среди пациентов, которым при поступлении в стационар был назначен ремдесивир, 7-дневная летальность составила 3,0%, 14-дневная – 5,6%, 28-дневная – 7,3%. Все пациенты, госпитализированные с легким течением COVID-19, за исключением пациента с инфарктом миокарда, не нуждались в проведении оксигенотерапии и/или переводе в палату интенсивной терапии и были выписаны с выздоровлением. Среди пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 14-дневная летальность составила 6,4%, 28-дневная – 8,6%. 17 пациентов (7,2%) досрочно прекратили прием препарата по разным причинам, включая развитие нежелательных реакций. Среди пациентов с легким течением COVID-19 на фоне терапии ремдесивиром в течение 5–10 сут повышение активности аланиновой трансаминазы (АЛТ) в  $2,7 \pm 0,8$  раза наблюдалось у 15,9% пациентов, у пациентов со среднетяжелым течением в  $3,8 \pm 1,8$  раза у 20,4% пациентов, с тяжелым течением в  $4,8 \pm 2,7$  раза – у 24% (12/50). У двух пациентов (0,9%) повышение активности АЛТ превышало 10 верхних границ нормы.

**Выводы:** полученные результаты позволяют рекомендовать ремдесивир пациентам как при легком, так и при среднетяжелом и тяжелом течении COVID-19, в том числе при исходной умеренно повышенной активности печеночных трансаминаз.

**Ключевые слова:** ремдесивир; новая коронавирусная инфекция; COVID-19; летальность; нежелательные реакции; лекарственно-индуцированное поражение печени

**Для цитирования:** Петров В.И., Рязанова А.Ю., Привальцева Н.С., Некрасов Д.А. Опыт применения ремдесивира для лечения новой коронавирусной инфекции. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(4):365–380. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-365-380>

© В.И. Петров, А.Ю. Рязанова, Н.С. Привальцева, Д.А. Некрасов, 2022

# Experience of Using Remdesivir in Patients with Novel Coronavirus Infection

V.I. Petrov, A.Yu. Ryazanova✉, N.S. Privaltseva, D.A. Nekrasov

Volgograd State Medical University,  
1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd 400131, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Anastasia Yu. Ryazanova** [nastasyakus@mail.ru](mailto:nastasyakus@mail.ru)

## ABSTRACT

Timely, effective, and safe antiviral therapy in COVID-19 patients reduces complications, disability and mortality rates. The greatest concern with remdesivir is the risk of drug-induced liver injury, including in patients whose liver function is compromised by COVID-19.

**The aim of the study** was to investigate the efficacy and safety of remdesivir in patients with confirmed SARS-CoV-2 infection who had been admitted to an infectious diseases hospital in the Volgograd region in March 2022.

**Materials and methods:** the authors carried out an open, non-randomised, single-arm study using medical records of 234 patients who had been diagnosed with “U07.1 COVID-19, virus identified” and prescribed remdesivir upon admission. The effectiveness of therapy was evaluated using two criteria: the need for oxygen supplementation or ventilatory support, or mortality. The authors conducted the evaluation on days 7, 14, and 28 using the six-point ordinal severity scale by Y. Wang et al. The safety of therapy was assessed on the basis of complaints and changes in laboratory findings.

**Results:** for the patients prescribed remdesivir at admission, the 7-day mortality rate was 3.0%, the 14-day mortality rate was 5.6%, and the 28-day mortality rate was 7.3%. With the exception of a patient with myocardial infarction, all the patients who had been hospitalised with mild COVID-19 and prescribed remdesivir did not require oxygen therapy and/or transfer to intensive care and were discharged following recovery. The patients with moderate to severe COVID-19 had the 14-day mortality rate of 6.4% and the 28-day mortality rate of 8.6%. 17 patients (7.2%) discontinued remdesivir prematurely for various reasons, including adverse drug reactions. Remdesivir therapy of 5–10 days was associated with an increase in ALT activity by  $2.7 \pm 0.8$  times in 15.9% of patients with mild COVID-19, by  $3.8 \pm 1.8$  times in 20.4% of patients with moderately severe COVID-19, and by  $4.8 \pm 2.7$  times in 24% (12/50) of patients with severe COVID-19. In two patients (0.9%), the increase exceeded 10-fold the upper limit of normal.

**Conclusions:** the obtained results support recommending remdesivir to patients with mild, moderate and severe COVID-19, including those with moderately elevated baseline activity of hepatic transaminases.

**Key words:** remdesivir; novel coronavirus infection; COVID-19; mortality; adverse drug reactions; drug-induced liver injury

**For citation:** Petrov V.I., Ryazanova A.Yu., Privaltseva N.S., Nekrasov D.A. Experience of using remdesivir in patients with novel coronavirus infection. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(4):365–380. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-365-380>

## Введение

Новый вариант коронавируса-2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) B.1.1.529 под названием «омикрон» был зарегистрирован Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) 20.11.2021. Он быстро распространился по всему миру и стал преобладающим вариантом, циркулирующим во многих странах в начале 2022 г. По состоянию на февраль 2022 г. в варианте «омикрон» различают четыре

отдельные сублинии: BA.1, BA.1.1, BA.2 и BA.3.1 [1, 2]. По данным Оперативного штаба по борьбе с коронавирусной инфекцией, в феврале 2022 г. в России вариант «омикрон» был обнаружен в 84 регионах, и с начала марта 2022 г. наблюдался рост числа заболеваний COVID-19, вызванных сублинией BA.2<sup>1</sup>. В отличие от первых волн распространения SARS-CoV-2 в 2020 г., в 2022 г. отечественное здравоохранение уже располагало новыми группами препаратов,

<sup>1</sup> Оперативный штаб по борьбе с коронавирусной инфекцией. <https://xn--80aesfpebagmfbcl0a.xn--p1ai/what-is-done/hq/>

предотвращающих тяжелое течение COVID-19 и уменьшающих его последствия (табл. 1), однако эффективность их в отношении варианта «омикрон» была недостаточно изучена. Противовирусный препарат ремдесивир, по данным исследований *in vitro*, сохранил активность в отношении сублинии варианта «омикрон» — BA.2 [3, 4], в то время как большинство моноклональных антител против S-белка коронавируса, такие как бамланивимаб и этесевимаб, потеряли нейтрализующую активность против сублинии BA.2 и BA.1 [2].

Ремдесивир — пролекарство, метаболизирующееся в клетках организма с образованием фармакологически активного метаболита нуклеозидтрифосфата. Ремдесивира трифосфат выступает в качестве аналога аденозинтрифосфата (АТФ) и конкурирует с природным АТФ-субстратом за включение в формирующуюся РНК-цепи с помощью РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса SARS-CoV-2, что приводит к задержанному обрыву цепи во время репликации вирусной РНК<sup>2</sup>. В России ремдесивир зарегистрирован и разрешен для медицинского применения в октябре 2020 г.<sup>3</sup> и является одним из возможных препаратов этиотропного действия для лечения COVID-19 согласно версиям 9–15 Временных методических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации<sup>4</sup>. В настоящее время ремдесивир одобрен для клинического применения при лечении новой коронавирусной инфекции у взрослых и детей старше 12 лет в США и других странах<sup>5</sup>, однако в конце 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендовала не использовать ремдесивир<sup>6</sup>.

Применение ремдесивира в Волгоградской области было ограничено в связи с высокой стоимостью курса терапии (42240 руб. на курс в течение 10 сут на 1 пациента<sup>7</sup>), внутривенным путем введения, опасениями по поводу возможного развития нежелательных реакций (НР) и недостаточной информацией об эффективности препарата при COVID-19. Объем потребления ремдесивира в инфекционных отделениях

Волгоградской области в 2021 г., по нашим данным, составил 0,2 среднесуточной дозы на 100 койко-дней [5]. Однако в 2022 г. с появлением нового штамма коронавируса и увеличением роли этиотропной терапии ремдесивир стал лидировать в структуре противовирусной терапии, в связи с чем представилась возможность изучить его эффективность и безопасность в условиях реальной клинической практики.

**Цель работы** — изучение эффективности и безопасности применения ремдесивира у пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, находившихся на лечении в инфекционном стационаре Волгоградской области в марте 2022 г.

### Материалы и методы

Проведено открытое нерандомизированное одномоментное исследование данных медицинских карт стационарного больного среди пациентов с диагнозом «U07.1 COVID-19, вирус идентифицирован», находившихся на лечении в инфекционном стационаре Волгоградской области в марте 2022 г. Критериями включения в исследование служили наличие подтвержденного диагноза заболевания со специфическими симптомами, наличие подписанного информированного согласия на обработку и использование персональных данных в научных целях, назначение ремдесивира лечащим врачом при поступлении в стационар.

Всего в марте 2022 г. в инфекционном стационаре находилось на лечении 279 пациентов с COVID-19, из них 262 пациента выписаны на амбулаторное лечение или переведены в другие стационары, 17 (6,1%) — умерли в стационаре. По данным Федерального регистра лиц, больных COVID-19<sup>8</sup>, среди пациентов, выписанных на амбулаторное лечение и переведенных в другие стационары, умерли 5 (трое — через 1, 6 и 17 сут после перевода, один пациент — дома на 10 сут после выписки, один — при повторной госпитализации через 13 сут после выписки из первого стационара). Всего выздоровело 257 пациентов (92,1%).

Ремдесивир был назначен 234 (83,9%) пациентам с подтвержденным COVID-19

<sup>2</sup> <https://grls.rosminzdrav.ru/>

<sup>3</sup> Там же.

<sup>4</sup> Информация о новой коронавирусной инфекции для медицинских работников. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2022. [https://minzdrav.gov.ru/ministry/med\\_covid19](https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19)

<sup>5</sup> Remdesivir. COVID-19 Treatment Guidelines. NIH; 2022. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/remdesivir/>

<sup>6</sup> WHO recommends against the use of remdesivir in COVID-19 patients. WHO; 2020. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-recommends-against-the-use-of-remdesivir-in-covid-19-patients>

<sup>7</sup> Государственный реестр предельных отпускных цен. <https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>

<sup>8</sup> <https://covid.egisz.rosminzdrav.ru/> (доступ для авторизованных пользователей).

**Таблица 1.** Препараты, рекомендованные для этиотропного лечения COVID-19 в Российской Федерации  
**Table 1.** Medicinal products recommended for etiology-oriented treatment of COVID-19 in the Russian Federation

Наименование препарата <i>Medicinal product</i>	Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации: версия и дата выхода <i>Interim guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation (versions and effective dates)</i>															
	1*	2*	3**	4**	5**	6**	7**	8**	9**	10**	11**	12**	13**	14**	15**	16**
	12.04. 2020	16.04. 2020	3.03. 2020	27.03. 2020	08.04. 2020	28.04. 2020	03.06. 2020	03.09. 2020	26.10. 2020	08.02. 2021	07.05. 2021	21.09. 2021	13.10. 2021	27.12. 2021	22.02. 2022	18.08. 2022
Гидрохлорохин <i>Hydroxychloroquine</i>	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
Хлорохин <i>Chloroquine</i>	+	+	-	+	+	+			-	-	-	-	-	-	-	-
Мефлохин <i>Mefloquine</i>	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Лопинавир+ритонавир <i>Lopinavir+ritonavir</i>	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Рекомбинантный интерферон бета-1b <i>Recombinant interferon beta-1b</i>	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Рекомбинантный интерферон альфа <i>Recombinant interferon alpha</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Рибавирин <i>Ribavirin</i>	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Азитромицин <i>Azithromycin</i>	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Умифеновир <i>Umifenovir</i>	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Фавипиравир <i>Favipiravir</i>	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ремдесивир <i>Remdesivir</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>Иммуноглобулин человека против COVID-19</b> <i>Human immunoglobulin against COVID-19</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
<b>Молнупиравир</b> <i>Molnupiravir</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+

Продолжение таблицы 1  
Table 1 (continued)

Наименование препарата <i>Medicinal product</i>	Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации: версия и дата выхода <i>Interim guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation (versions and effective dates)</i>															
	1*	2*	3**	4**	5**	6**	7**	8**	9**	10**	11**	12**	13**	14**	15**	16**
12.04. 2020	16.04. 2020	3.03. 2020	27.03. 2020	08.04. 2020	28.04. 2020	03.06. 2020	03.09. 2020	26.10. 2020	08.02. 2021	07.05. 2021	21.09. 2021	13.10. 2021	27.12. 2021	22.02. 2022	18.08. 2022	
Синтетическая малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота (миРНК) [двуцепочечная] <i>Synthetic small interfering ribonucleic acid (siRNA) [double-stranded]</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Касиривимаб+имдевимаб <i>Casirivimab+imdevimab</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Бамлаживимаб+этесевиимаб <i>Bamlanivimab+etesevimab</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Сотровиимаб <i>Sotrovimab</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Регданвиимаб <i>Regdanvimab</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты <i>Imidazole ethanamide pentandioic acid</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Примечание. «+» — рекомендован; «-» — отсутствует в рекомендациях.

\* Лекарственная терапия острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в амбулаторной практике в период эпидемии COVID-19. Временные методические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации.

\*\* Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Note. + recommended by the guidelines; - not mentioned in the guidelines.

\* Interim Guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation on the Methods of Outpatient Pharmacotherapy of Acute Viral Respiratory Infections during the COVID-19 Epidemic.

\*\* Interim Guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19).

при поступлении в стационар в дозе 200 мг в 1-е сут, далее – 100 мг/сут. Препарат был отменен у 17 пациентов: после первого введения – у 5 пациентов, после двух введений – у 3 пациентов, после трех введений – у 6 пациентов, после 4 введений – у 3 пациентов. В течение 10 сут ремдесивир получали 34 пациента (14,5%) из 234, 5 сут – 32 (13,7%), 6 сут – 30 (12,8%), 7 сут – 103 (44,0%), 8 сут – 11 (4,7%), 9 сут – 7 (3,0%). Таким образом, 217 пациентов получали ремдесивир в течение 5–10 сут, из них 9 умерли в стационаре и еще 2 пациента – после перевода в другие лечебные учреждения. Характеристика пациентов, которым был назначен ремдесивир, представлена в таблице 2.

Эффективность и безопасность оценивали для всех пациентов, которым был назначен ремдесивир вне зависимости от срока терапии, и отдельно для пациентов, которые получили курс терапии ремдесивиром 5–10 сут. Оценку эффективности терапии проводили на 7, 14 и 28 сут терапии по 6-балльной шкале Y. Wang и соавт. в модификации [6], где смерть – 6 баллов; проведение экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) или искусственной вентиляции легких (ИВЛ) – 5 баллов; проведение неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) или высокопоточной кислородной терапии – 4 балла; оксигенотерапия – 3 балла; стационарное лечение без оксигенотерапии – 2 балла; выписан или достиг критериев выписки (определяется как клиническое выздоровление, то есть нормализация газового состава крови, частота дыхания <24 вдохов в минуту, уровень насыщения крови кислородом SpO<sub>2</sub> >94% при дыхании комнатным воздухом и уменьшение кашля, длящиеся не менее 72 ч) – 1 балл.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2019 и пакета программ IBM SPSS Statistics 13.0.

## Результаты и обсуждение

Среди всех пациентов, которым был назначен ремдесивир при поступлении в стационар, умерли 19 (8,1%), из них в первые 14 сут от начала терапии – 13 (5,6%), в первые 28 сут – 17 (7,3%), включая двух пациентов, переведенных в другие стационары; еще два пациента умерли на 29 и 35 сут от начала терапии ремдесивиром в других стационарах после перевода и после выписки с повторной госпитализацией. Среди

пациентов, получающих ремдесивир в течение как минимум 5 сут, в первые 14 сут от начала терапии умерли 6 (2,7%), в первые 28 сут – 10 (4,6%) и один – на 35 сут (всего 11 пациентов). Госпитализированы в палату интенсивной терапии (ПИТ) 28 пациентов (12,0%), средний койко-день пребывания в ПИТ составил 7,3 ± 4,4 сут.

Среди 47 пациентов с легким течением COVID-19, получавших ремдесивир по поводу острого трахеита, острого бронхита и/или острого ларингита (признаки пневмонии отсутствовали), умер один пациент с диагнозом: «Острый инфаркт миокарда с подъемом ST. Острая сердечная недостаточность. Кардиогенный шок. Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован. Острый бронхит». Все пациенты, госпитализированные изначально с легким течением COVID-19 и получающие ремдесивир, за исключением пациента с инфарктом миокарда, не нуждались в проведении оксигенотерапии и/или переводе в ПИТ, у них не наблюдалось ухудшения самочувствия и увеличения степени тяжести заболевания. Длительность госпитализации в среднем составила 7,4 ± 2,5 сут, после выписки из стационара повторных госпитализаций в инфекционные стационары в марте, апреле 2022 г. по данным Федерального регистра лиц, больных COVID-19, не было.

Среди 187 пациентов, госпитализированных со среднетяжелым (пневмония, ≤50% поражения легких) и тяжелым течением COVID-19 (пневмония >50% поражения легких), которым был назначен ремдесивир при поступлении, всего умерли 18 (9,6%), из них в первые 14 сут от начала терапии – 12 (6,4%), в первые 28 сут – 16 (8,6%). Причина смерти по данным патолого-анатомического исследования – острый респираторный синдром взрослых в 14 случаях, отек головного мозга в 1 случае и тромбоэмболия легочной артерии в 3 случаях, включая пациента, который был выписан из стационара и впоследствии повторно госпитализирован. Среди 173 пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19, получавшим ремдесивир в течение 5–10 сут, умерли 10 (5,8%), из них в течение первых 14 сут – 5 (2,9%), 28 сут – 9 (5,2%).

Эффективность терапии по 6-балльной шкале в модификации Y. Wang и соавт. [6] определяли для всех пациентов, которым был назначен ремдесивир при поступлении (табл. 3).

В первых версиях рекомендаций<sup>9</sup>, включавших ремдесивир, данный препарат было

<sup>9</sup> Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версии 9–14. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020–2021.

**Таблица 2.** Характеристика исследуемой группы пациентов

**Table 2.** Characteristics of the study group

<b>Параметр Characteristic</b>	<b>Пациенты, которым был назначен ремдесивир Patients prescribed with remdesivir</b>	<b>Выздоровевшие пациенты, по- лучавшие ремдесивир 5–10 сут Patients recovered after 5–10 days of remdesivir therapy</b>	<b>Умершие пациенты, получав- шие ремдесивир 5–10 сут Patients deceased after 5–10 days of remdesivir therapy</b>
Количество пациентов, чел. <i>Number of patients, pers.</i>	234	206	11
Мужчины/женщины, чел. <i>Men/women, pers.</i>	80/154	71/135	3/8
Средний возраст, лет* <i>Average age, years*</i>	69,8 ± 10,4 (18–93)	69,5 ± 10,1 (18–92)	76,1 ± 11,4 (58–93)
Средний койко-день, сут* <i>Average number of bed-days, days*</i>	11,9 ± 4,1 (2–30)	12,0 ± 3,9 (5–30)	13,1 ± 6,3 (5–28)
Время от появления симпто- мов до госпитализации, сут* <i>Time from symptom onset to admission, days*</i>	7,9 ± 3,9 (1–25)	8,0 ± 1,5 (1–25)	6,9 ± 3,0 (2–13)
Течение заболевания: легкое/среднетяжелое/ тяжелое, чел. (%) <i>Mild/moderate/severe disease, pers. (%)</i>	47/144/43 (20,1/61,5/18,4)	43/134/29 (20,9/65,0/14,1)	1/3/7 (9,1/27,3/63,6)
Пациенты, находящиеся на лечении в палате интен- сивной терапии, чел. (%) <i>Patients treated in the intensive care unit, pers. (%)</i>	28 (12,0)	10 (4,9)	8 (72,7)
Длительность приема ремдесивира, сут* <i>Remdesivir dosing period, days*</i>	6,8 ± 1,3 (1–10)	7,2 ± 1,1 (5–10)	6,6 ± 0,6 (5–8)
Вакцинация против COVID-19, чел. (%) <i>Vaccination against COVID-19, pers. (%)</i>	26 (11,1)	18 (8,7)	1 (9,1)**
<b>Сопутствующая патология / Comorbidities</b>			
Гипертоническая болезнь, чел. (%) <i>Hypertension, pers. (%)</i>	177 (75,6)	153 (74,3)	10 (90,9)
Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения, чел. (%) <i>Cardiac ischaemia. Angina of effort, pers. (%)</i>	37 (15,8)	27 (13,1)	3 (27,3)
Фибрилляция предсердий, чел. (%) <i>Atrial fibrillation, pers. (%)</i>	33 (14,1)	25 (12,1)	3 (27,3)
Инфаркт миокарда в анамнезе, чел. (%) <i>History of myocardial infarction, pers. (%)</i>	14 (6,0)	10 (4,9)	2 (18,2)
Инсульт в анамнезе, чел. (%) <i>History of stroke, pers. (%)</i>	14 (6,0)	10 (4,9)	2 (18,2)
Сахарный диабет, чел. (%) <i>Diabetes mellitus, pers. (%)</i>	53 (22,7)	50 (24,3)	2 (18,2)
Онкология, чел. (%) <i>Cancer, pers. (%)</i>	12 (5,1)	12 (5,8)	0

Продолжение таблицы 2

Table 2 (continued)

Параметр <i>Characteristic</i>	Пациенты, которым был назначен ремдесивир <i>Patients prescribed with remdesivir</i>	Выздоровевшие пациенты, получавшие ремдесивир 5–10 сут <i>Patients recovered after 5–10 days of remdesivir therapy</i>	Умершие пациенты, получавшие ремдесивир 5–10 сут <i>Patients deceased after 5–10 days of remdesivir therapy</i>
<b>Патогенетическая терапия / Pathogenesis-oriented therapy</b>			
Глюкокортикостероиды, чел. (%) <i>Glucocorticosteroids, pers. (%)</i>	203 (86,8)	184 (89,3)	11 (100)
Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), чел. (%) <i>Genetically engineered biological agents (GEBA), pers. (%)</i>	64 (27,4)	51 (24,7)	6 (54,6)
Повторное введение ГИБП, чел. (%) <i>Re-administration of GEBA, pers. (%)</i>	5 (2,1)	4 (1,9)	1 (9,1)
Пульс-терапия циклофосфамидом, чел. (%) <i>Cyclophosphamide pulse therapy, pers. (%)</i>	2 (0,9)	0	2 (18,2)
Антикоагулянты, чел. (%) <i>Anticoagulants, pers. (%)</i>	233 (99,9)	206 (100)	11 (100)

\* Данные приведены в формате  $M \pm SD$  (min–max) – среднее  $\pm$  стандартное отклонение (минимальное значение – максимальное значение).

\*\* Пациент с диагнозом: «Острый инфаркт миокарда с подъемом ST. Острая сердечная недостаточность. Кардиогенный шок. Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован. Острый бронхит».

\* The data are presented as  $M \pm SD$  (min – max), mean values with standard deviations (minimum – maximum).

\*\* The patient was diagnosed with "Acute ST elevation myocardial infarction. Acute heart failure. Cardiogenic shock. Novel coronavirus infection COVID-19, identified. Acute bronchitis".

**Таблица 3.** Оценка эффективности комплексной терапии 234 пациентов, которым был назначен ремдесивир при поступлении в стационар, по 6-балльной шкале Y. Wang и соавт. [6]

**Table 3.** Evaluation of the effectiveness of complex therapy in 234 patients prescribed with remdesivir upon admission on the 6-point scale by Y. Wang et al. [6]

Показатель по шкале (баллы) <i>Score on the scale (points)</i>	Количество пациентов, чел. (%) <i>Number of patients, pers. (%)</i>			
	0–1 сутки <i>Day 0–1</i>	7-е сутки <i>Day 7</i>	14-е сутки <i>Day 14</i>	28-е сутки <i>Day 28</i>
Пациент выписан (1 балл) <i>Discharge (1 point)</i>	0	23 (9,8%)	148 (63,3%)	212 (90,6%)
Стационарное лечение без оксигенотерапии (2 балла) <i>Inpatient treatment, no oxygen therapy (2 points)</i>	56 (23,9%)	172 (73,5%)	61 (26,1%)	5 (2,1%)
Оксигенотерапия (3 балла) <i>Oxygen therapy (3 points)</i>	168 (71,8%)	22 (9,4%)	11 (4,7%)	0
Неинвазивная вентиляция легких или высокопоточная оксигенотерапия (4 балла) <i>Non-invasive ventilation or high-flow oxygen therapy (4 points)</i>	10 (4,3%)	5 (2,1%)	1 (0,4%)	0
Искусственная вентиляция легких (5 баллов) <i>Mechanical ventilation (5 points)</i>	0	5 (2,1%)	0	0
Смерть (6 баллов) <i>Death (6 points)</i>	0	7 (3,0%)	13 (5,6%)	17 (7,3%)

рекомендовано применять в комплексной терапии пациентов только со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания [7]. Начиная с 15-й версии<sup>10</sup> в Российской Федерации ремдесивир рекомендован для применения у пациентов, госпитализированных с легким течением COVID-19 в сочетании с факторами риска тяжелого течения, а в рекомендациях Американского общества инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America, IDSA)<sup>11</sup> и Национального института здравоохранения США (National Institutes of Health, NIH)<sup>12</sup> внутривенное введение ремдесивира показано также пациентам, находящимся на амбулаторном лечении. Эффективность раннего назначения ремдесивира у амбулаторных пациентов изучали R.L. Gottlieb и соавт. [8] с сентября 2020 по апрель 2021 г. в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 562 пациентов. В течение 28 сут не было зафиксировано ни одного летального исхода как среди пациентов, которым вводили ремдесивир, так и в группе получавших плацебо. Однако в этих группах наблюдались различия в нарастании тяжести заболевания: госпитализация в связи с нарастанием явлений дыхательной недостаточности потребовалась 15 пациентам (5,3%), получавшим плацебо, и только двум пациентам (0,7%), которым был назначен ремдесивир.

В проведенном нами исследовании среди пациентов с легким течением COVID-19 также не было летальных исходов, за исключением пациента с острым инфарктом миокарда. Среди пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19, получавших ремдесивир, 14-дневная летальность составила 6,4%, 28-дневная – 8,6%, что было ниже по сравнению с данными исследований, проведенных в 2020–2021 гг. (табл. 4). Это может быть связано с большей долей пациентов с тяжелым течением COVID-19, получавших ремдесивир в 2020–2021 гг., с меньшей патогенностью штаммов вируса, циркулирующих в марте 2022 г., с изменением тактики ведения пациентов и с увеличением доли вакцинированных пациентов.

Результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования эффективности ремдесивира у 158 пациентов с тяжелым течением COVID-19, выполненного в Китае [6], были

не оптимистичны. Ремдесивир не показал преимуществ по сравнению с плацебо, 28-дневная летальность в группе ремдесивира составила 25%. E. Mozaffari и соавт. [9] сравнивали исходы пациентов, госпитализированных в инфекционные отделения США с COVID-19 в августе–ноябре 2020 г. 14-дневная и 28-дневная летальность среди 28855 пациентов, получавших ремдесивир, составила 10,6 и 15,4% соответственно, а среди 16687 пациентов, которым не был назначен ремдесивир, – 15,4 и 19,1% соответственно. В общенациональном популяционном когортном исследовании, проведенном в Дании [10], 30-дневная летальность среди 1694 пациентов, получающих ремдесивир в комбинации с дексаметазоном, составила 12,6% против 19,7% среди 1053 пациентов, получающих стандартную терапию. Канадское мультицентровое рандомизированное исследование [11] сравнивало результаты терапии ремдесивиром в течение 10 сут с результатами стандартной терапии. Среди 634 пациентов, получающих ремдесивир, внутрибольничная летальность составила 18,7%, 60-дневная летальность – 24,8%, при этом среди 648 пациентов, получающих только стандартную терапию, внутрибольничная и 60-дневная летальность были выше – 22,6 и 28,2% соответственно. Более половины пациентов, принявших участие в исследовании, нуждались в проведении оксигенотерапии, а около 10% – в ИВЛ. В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании, проведенном J.H. Beigel и соавт. [12], ремдесивир был назначен 541 пациенту со среднетяжелым (15% пациентов) и тяжелым (85%) течением COVID-19, из них 479 пациентам (88,5%) ремдесивир вводили в течение 10 сут. В группе пациентов, получавших ремдесивир, летальность составила 6,7% через 14 сут и 11,4% через 28 сут, что было значимо ниже по сравнению с плацебо (11,9% в первые 14 сут и 15,2% в первые 28 сут). На основании результатов проведенных исследований [6, 10–12] ремдесивир был включен в клинические рекомендации по ведению пациентов с COVID-19.

Курс терапии ремдесивиром в большинстве проводимых исследований составлял 10 сут (1-е сут – 200 мг, затем по 100 мг/сут) на основании разработанного ранее протокола лечения лихорадки Эбола [13]. В рандомизированном

<sup>10</sup> Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 15 (22.02.2022). Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2022.

<sup>11</sup> IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. IDSA; 2022. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>

<sup>12</sup> Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health; 2022. <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>

**Таблица 4.** Летальность пациентов с COVID-19 на фоне терапии ремдесивиром

**Table 4.** Mortality rates in COVID-19 patients treated with remdesivir

Место проведения исследования <i>Location of the study</i>	Дата <i>Date</i>	Количество пациентов, чел. <i>Number of patients, pers.</i>	14-дневная летальность, % <i>14-day mortality, %</i>	28-дневная летальность, % <i>28-day mortality, %</i>	Источник литературы <i>Reference</i>
Китай <i>China</i>	Февраль 2020 – март 2020 <i>February 2020 – March 2020</i>	158	–	25	Y. Wang et al. [6]
США <i>USA</i>	Август 2020 – ноябрь 2020 <i>August 2020 – November 2020</i>	28 855	10,6	15,4	E. Mozaffari et al. [9]
США, Европа, Азия <i>USA, Europe, Asia</i>	Март 2020 <i>March 2020</i>	397	9,3	–	J.D. Goldman et al. [14]
США, Европа, Южная Америка, Азия <i>USA, Europe, South America, Asia</i>	Апрель 2020 <i>April 2020</i>	479	6,7	11,4	J.H. Beigel et al. [8]
Дания <i>Denmark</i>	Февраль 2020 – май 2021 <i>February 2020 – May 2021</i>	1 694	–	12,6*	T. Benfield et al. [9]
Канада <i>Canada</i>	Август 2020 – апрель 2021 <i>August 2020 – April 2021</i>	634	–	18,7**	K. Ali et al. [11]
Российская Федерация <i>Russian Federation</i>	Март 2022 <i>March 2022</i>	187***	6,4	8,6	Собственные данные <i>Authors' data</i>

Примечание. «–» – нет данных.

\* 30-дневная летальность.

\*\* Внутрибольничная летальность.

\*\*\* Пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19.

Note. – no data.

\* 30-day mortality.

\*\* In-hospital mortality.

\*\*\* Patients with moderate to severe COVID-19.

исследовании J.D. Goldman и соавт. [14] сравнивали эффективность 5-дневного и 10-дневного курсов терапии ремдесивиром у 397 пациентов с тяжелым течением COVID-19, не нуждающихся в ИВЛ. Среди пациентов, получавших ремдесивир в течение 5 сут, умерли 8%, в течение 10 сут – 11%. По результатам рандомизированного плацебо-контролируемого исследования C.D. Spinner и соавт. [15], проведенного в марте-апреле 2020 г. (397 пациентов) не было выявлено существенной разницы в эффективности терапии ремдесивиром в течение 5 и 10 сут у пациентов с тяжелой формой COVID-19, которым не требовалась ИВЛ.

Согласно действующей инструкции по медицинскому применению препарата, утвержденной Министерством здравоохранения Российской Федерации, продолжительность терапии ремдесивиром COVID-19 не должна превышать 10 сут, при этом оптимальная длительность не установлена. Для пациентов, находящихся на ИВЛ и/или

ЭКМО, продолжительность лечения составляет 10 сут. Для пациентов, которым не требуется ИВЛ/ЭКМО, рекомендуемая продолжительность лечения – 5 сут, а в случае если улучшения состояния пациента не наблюдается, лечение может быть продлено до 10 сут<sup>13</sup>.

В проведенном нами исследовании длительность применения ремдесивира в среднем составила  $6,8 \pm 1,3$  сут, 17 пациентов (7,2%) досрочно прекратили лечение после 1–4 введений препарата. В 3 случаях это было связано со смертью пациентов, в 2 случаях – с выпиской из стационара, в 4 случаях отмечалось повышение активности печеночных трансаминаз, в 4 случаях пациенты были переведены в ПИТ в связи с нарастанием симптомов дыхательной недостаточности, в 1 случае пациент также был переведен в ПИТ из-за тяжелой анемии и необходимости изменения тактики ведения, у 3 пациентов причину отмены препарата установить по документации не удалось. Ни в одной

<sup>13</sup> [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=f7245c50-4c3c-475f-a8d6-84645b10f529](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f7245c50-4c3c-475f-a8d6-84645b10f529)

из изучаемых медицинских карт не было информации о развитии НР у пациентов или о появлении специфических жалоб, связанных с применением препарата.

Досрочное прекращение применения ремдесивира отмечено и в других исследованиях. Так, в исследовании J.H. Beigel и соавт. [12] 9,6% пациентов прекратили прием ремдесивира из-за развития НР, а в исследовании Y. Wang и соавт. [6] – 12%, при этом в последнем исследовании НР были зарегистрированы у 66% пациентов, получавших ремдесивир. Наиболее распространенными проявлениями НР были гипоальбуминемия (13% пациентов) и повышение уровня билирубина в сыворотке крови (10%), около 5% пациентов жаловались на тошноту, 3% – на рвоту [6]. В исследовании J.D. Goldman и соавт. [14] наиболее частыми НР на фоне приема ремдесивира были тошнота (9% пациентов), усиление симптомов дыхательной недостаточности (8%), повышение активности аланиновой трансаминазы – АЛТ (7%), констипация (7%) и повышение активности аспарагиновой трансаминазы – АСТ (6%). Тошнота была

наиболее частой НР и у пациентов с COVID-19, получавших терапию ремдесивиром, в исследованиях С.D. Spinner и соавт. [15] (10% пациентов) и R.L. Gottlieb и соавт. (10,8% пациентов) [8].

Наиболее частой НР по данным отчетов по безопасности ремдесивира (21,2% всех отчетов), поступивших в базу данных VigiBase ВОЗ<sup>14</sup>, является повышение активности АЛТ. У здоровых добровольцев, которым вводили ремдесивир, повышение активности печеночных трансаминаз было выявлено в 14% случаев<sup>15</sup>. Среди лабораторных изменений на фоне приема ремдесивира по данным ВОЗ<sup>16</sup> также отмечались повышение активности АСТ (8,0% отчетов), щелочной фосфатазы (0,8%), гамма-глутамил-трансферазы (4,0%), уровней билирубина (0,8%), креатинина в сыворотке крови (4,1%), снижение уровня гемоглобина (0,3%), количества тромбоцитов (0,2%) и увеличение протромбинового времени (0,2%).

В проведенном нами исследовании у пациентов с COVID-19, которым вводили ремдесивир в течение 5–10 сут на фоне приема системных

**Таблица 5.** Динамика лабораторных показателей у пациентов с COVID-19 на фоне терапии ремдесивиром в течение 5–10 сут

**Table 5.** Changes in laboratory findings of COVID-19 patients during 5–10 days of remdesivir therapy

Показатель <i>Test</i>	Исходно <i>Baseline</i>	5–10 сутки <i>Days 5–10</i>	Уровень значимости <i>p</i> * <i>Significance level, p*</i>
Гемоглобин, г/л <i>Haemoglobin, g/L</i>	129,2 ± 20,9	127,2 ± 18,1	0,034
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л <i>Platelets, 10<sup>9</sup>/L</i>	220,0 ± 95,6	263,6 ± 134,3	0,001
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л <i>Leukocytes, 10<sup>9</sup>/L</i>	6,0 ± 3,2	9,1 ± 4,2	0,001
Креатинин, мкмоль/л <i>Creatinine, μmol/L</i>	100,1 ± 41,8	93,1 ± 31,4	0,013
Общий билирубин, мкмоль/л <i>Total bilirubin, μmol/L</i>	6,1 ± 5,1	6,5 ± 5,0	0,248
Аланиновая трансаминаза, Ед/л <i>Alanine transaminase, U/L</i>	32,3 ± 33,3	58,4 ± 69,2	0,101
Аспарагиновая трансаминаза, Ед/л <i>Aspartate transaminase, U/L</i>	39,6 ± 40,7	46,6 ± 41,6	0,001
Активированное частичное тромбопластиновое время, с <i>Activated partial thromboplastin time, s</i>	23,6 ± 15,6	34,1 ± 21,6	0,001
Международное нормализованное отношение <i>International normalised ratio</i>	1,03 ± 0,17	1,19 ± 0,48	0,001

\* Парный *t*-критерий Стьюдента.

\* Paired Student's *t*-test.

<sup>14</sup> VigiAccess. <https://www.vigiaccess.org/>

<sup>15</sup> [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=f7245c50-4c3c-475f-a8d6-84645b10f529](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f7245c50-4c3c-475f-a8d6-84645b10f529)

<sup>16</sup> VigiAccess. <https://www.vigiaccess.org/>

кортикостероидов и антикоагулянтов, наблюдалось незначительное снижение уровней гемоглобина и креатинина, повышение количества тромбоцитов и лейкоцитов, уровня билирубина, активности трансаминаз, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и международного нормализованного отношения (МНО) (табл. 5).

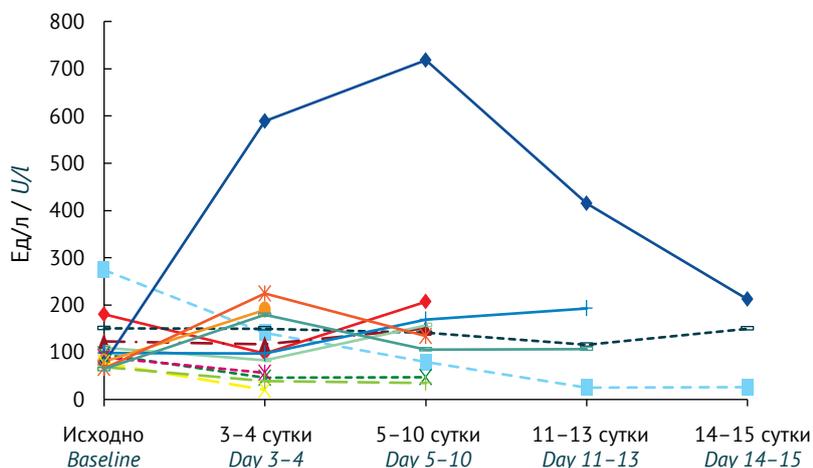
Повышение активности АЛТ выше верхней границы нормы (ВГН) [16] при поступлении было выявлено у 20,9% пациентов (49/234). Среди мужчин у 20,0% (16/80) исходно активность АЛТ была выше 1 ВГН (42 Ед/л), из них выше 2 ВГН — у 2,5% (2/80). Среди женщин исходно превышение АЛТ выше 1 ВГН (30 Ед/л) наблюдалось у 21,4% (33/154), из них выше 2 ВГН — у 7,8% (12/154) и 3 ВГН — у 3,2% (5/154). Два пациента с исходно повышенной активностью АЛТ досрочно прекратили прием препарата.

Нарушение функции печени по данным опубликованных исследований встречается у 37,2–76,3% госпитализированных пациентов с COVID-19 и является следствием как лекарственно-индуцированного повреждения печени, так и острой воспалительной реакции, тяжелой дыхательной недостаточности и возможной репликации коронавируса в печени [17–20]. В связи с тем что безопасность ремдесивира недостаточно изучена, а нарушения функции печени

наблюдаются часто как на фоне COVID-19, так и при приеме ремдесивира (в том числе в исследованиях у здоровых добровольцев), производитель оригинального препарата предполагает целесообразность отмены ремдесивира при превышении ВГН активности АЛТ в 10 и более раз и рекомендует прекратить прием препарата, если наблюдается повышение активности АЛТ в сочетании с симптомами или признаками гепатита<sup>17</sup>. В российских рекомендациях<sup>18</sup> противопоказанием к приему ремдесивира является повышение активности АЛТ выше 5 ВГН.

В проведенном нами исследовании среди пациентов с исходно повышенной активностью АЛТ выше 2 ВГН, продолжавших прием ремдесивира в течение как минимум 5 сут, дальнейшее повышение активности АЛТ наблюдалось у 8/14 (57%) пациентов, из них у одного — выше 10 ВГН (718 Ед/л на 8-е сут), в связи с чем ремдесивир был досрочно отменен этому пациенту и назначены гепатопротекторы (рис. 1) всем пациентам. У 13 из 14 пациентов этой группы повышение активности АЛТ сопровождалось повышением активности АСТ, из них выше 2 ВГН — у 9/14 пациентов, и у одного пациента отмечалось незначительное повышение общего билирубина.

Среди 35 пациентов с исходно повышенной активностью АЛТ, не превышающей 2 ВГН, досрочно прекратил прием препарата 1 пациент,



**Рис. 1.** Динамика активности аланиновой трансаминазы (АЛТ) на фоне терапии ремдесивиром у 14 пациентов с ее исходной активностью выше 2 верхних границ нормы (кривые на рисунке соответствуют данным о пациентах)

**Fig. 1.** Alanine transaminase (ALT) activity changes of remdesivir therapy in 14 patients with baseline ALT activity more than 2 times above the upper limit of normal (the curves in the picture correspond to the patient data)

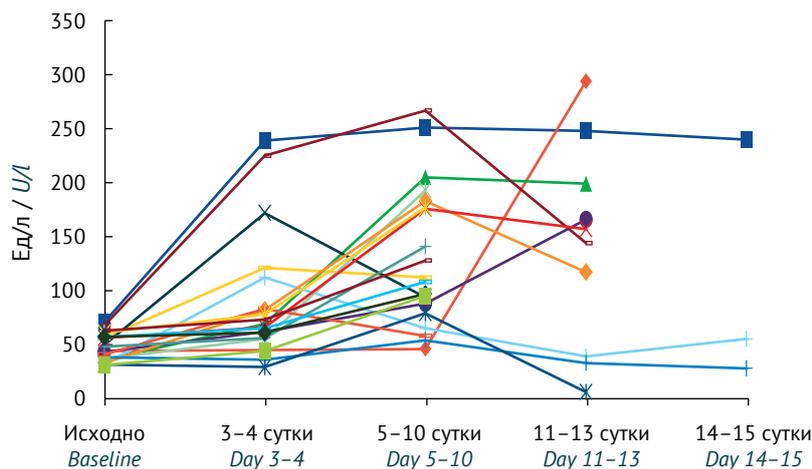
<sup>17</sup> Remdesivir (Veklury). FDA; 2020. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/214787Orig1s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/214787Orig1s000lbl.pdf)

<sup>18</sup> Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 15 (22.02.2022). Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2022.

у 58,8% (20/34) на фоне приема препарата в течение 5–10 сут наблюдалось повышение активности АЛТ выше исходного (рис. 2). Повышение активности АСТ было отмечено у 71% пациентов (24/34), из них выше 2 ВГН – у 26% (9/34) и общего билирубина – у 2,9 % (1/34).

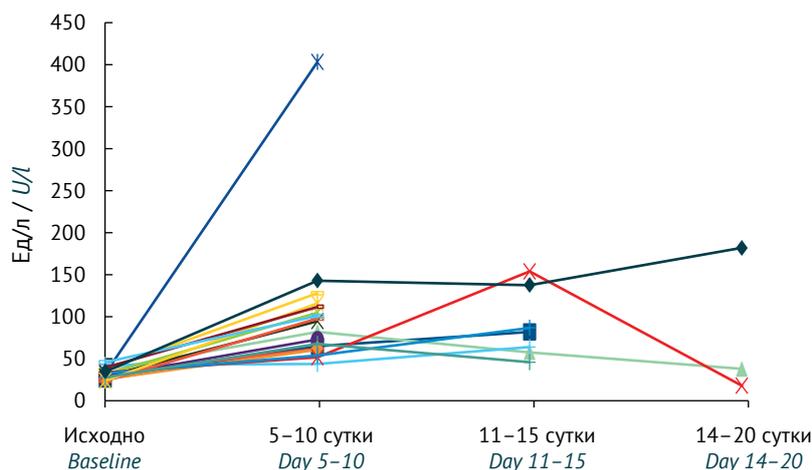
Среди 185 пациентов с исходно нормальной активностью АЛТ досрочно прекратили прием ремдесивира 15 пациентов, в том числе из-за повышения активности АЛТ на 3–4 сут (2 случая).

Еще у 2 пациентов, получавших ремдесивир в течение 5–10 сут, активность АЛТ определяли только при поступлении. У 11,3% пациентов (19/168) на фоне введения препарата в течение 5–10 сут наблюдалось повышение активности АЛТ, при этом у одного пациента выше 10 ВГН (рис. 3). Повышение активности АЛТ сопровождалось повышением активности АСТ – у 74% пациентов (14/19), из них выше 2 ВГН – у 16% (3/19), уровень общего билирубина был в норме.



**Рис. 2.** Динамика активности аланиновой трансминазы (АЛТ) на фоне терапии ремдесивиром у 20 пациентов с ее исходной активностью от 1 до 2 верхних границ нормы, у которых наблюдалось дальнейшее нарастание активности АЛТ (кривые на рисунке соответствуют данным о пациентах)

**Fig. 2.** Alanine transaminase (ALT) activity changes of remdesivir therapy in 20 patients with baseline ALT activity 1–2 times above the upper limit of normal and a further increase (the curves in the picture correspond to the patient data)



**Рис. 3.** Динамика активности аланиновой трансминазы (АЛТ) на фоне терапии ремдесивиром у 19 пациентов с ее исходно нормальной активностью, у которых наблюдалось дальнейшее нарастание активности АЛТ (кривые на рисунке соответствуют данным о пациентах)

**Fig. 3.** Alanine transaminase (ALT) activity changes of remdesivir therapy in 19 patients with normal baseline ALT activity and a further increase (the curves in the picture correspond to the patient data)

Независимо от активности АЛТ у пациентов при поступлении в стационар повышение активности по сравнению с исходной на фоне терапии ремдесивиром в течение как минимум 5 сут наблюдалось у 21,7% пациентов (47/217), при этом максимальные значения АЛТ превышали исходные в среднем в  $3,9 \pm 1,9$  раза. У 1 пациента увеличение показателя АЛТ превышало исходные значения более чем в 10 раз, у 9 – в 5–9 раз, у 16 – в 3–4 раза. Максимальные значения АЛТ у этих пациентов превышали 3 ВГН в 13,4% случаев (29/217), что соответствует критериям лекарственно-индуцированного поражения печени при отсутствии других причин для повышения АЛТ [21].

Среди пациентов с легким течением COVID-19 (острый трахеит, острый бронхит и/или острый ларингит, отсутствие признаков пневмонии), у которых отсутствовал фактор влияния гипоксемии на функцию печени, на фоне терапии ремдесивиром в течение 5–10 сут повышение активности АЛТ в среднем в  $2,7 \pm 0,8$  раза от исходного наблюдалось у 15,9% (7/44), из них у 9,1% (4/44) – выше 3 ВГН. У пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 на фоне терапии ремдесивиром в течение 5–10 сут повышение активности АЛТ в среднем в  $3,8 \pm 1,8$  раза по сравнению с исходным наблюдалось у 20,4% (28/137), из них у 11,7% (16/137) – выше 3 ВГН. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 повышение активности АЛТ в среднем в 4,8  $\pm$  2,7 раза по сравнению с исходным наблюдалось у 24% (12/50), из них у 18% (9/50) – выше 3 ВГН.

## Заключение

Опыт применения ремдесивира для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией

в Волгоградской области в марте 2022 г. показал высокую эффективность препарата у пациентов с легким течением COVID-19 для профилактики перехода заболевания в тяжелую форму. Ограничением исследования было отсутствие группы сравнения. Летальность пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 на фоне терапии ремдесивиром при сравнении с аналогичными показателями в 2020–2021 гг. была ниже. Досрочно прекратили прием препарата 7,2% пациентов по разным причинам, в том числе из-за развития НР. В проведенном исследовании основным клиническим проявлением нарушения функции печени при применении ремдесивира было повышение активности печеночных трансаминаз, однако частота нарушения функции печени была невысока, и повышение активности АЛТ только в двух случаях (0,9%) превышало 10 ВГН. Данные результаты позволяют рекомендовать ремдесивир пациентам как при легком, так и при среднетяжелом и тяжелом течении COVID-19, у которых наблюдается исходно умеренное повышение активности печеночных трансаминаз. Тем не менее следует тщательно мониторировать основные лабораторные показатели, отражающие состояние печени у всех пациентов, в терапии которых используется ремдесивир, в том числе у пациентов с легким течением COVID-19 и с исходно нормальными показателями активности печеночных трансаминаз.

Ремдесивир является одним из перспективных противовирусных препаратов, рекомендованных для лечения COVID-19, однако необходимы дальнейшие исследования его эффективности и безопасности, в том числе сравнительные.

## Литература / References

1. Uraki R, Kiso, Iida S, Imai M, Takashita E, Kuroda M, et al. Characterization and antiviral susceptibility of SARS-CoV-2 Omicron BA.2. *Nature*. 2022;607:119–27. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04856-1>
2. Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, Sakai-Tagawa Y, Fujisaki S, Ito M, et al. Efficacy of antiviral agents against the SARS-CoV-2 Omicron subvariant BA.2. *N Engl J Med*. 2022;386(15):1475–7. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2201933>
3. Pitts J, Li J, Perry JK, Du Pont V, Riola N, Rodriguez L, et al. Remdesivir and GS-441524 retain antiviral activity against Delta, Omicron, and other emergent SARS-CoV-2 variants. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(6):e0022222. <https://doi.org/10.1128/aac.00222-22>
4. Vangeel L, Chiu W, De Jonghe S, Maes P, Slechten B, Raymenants J, et al. Remdesivir, molnupiravir and nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. *Antiviral Res*. 2022;198:105252. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2022.105252>
5. Петров ВИ, Рязанова АЮ, Привальцева НС, Некрасов ДА. Полипрагмазия при лечении стационарных больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Фармация и фармакология*. 2022;10(3):267–77. [Petrov VI, Ryzanova AY, Privaltseva NS, Nekrasov DA. Polypharmacy in management of in-patients with Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Farmatsiya i farmakologiya = Pharmacy and*

- Pharmacology*. 2022;10(3):267–77 (In Russ.)] <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-3-267-277>
6. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomized, 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)
  7. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henaó-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 – Interim WHO solidarity trial results. *N Engl J Med*. 2021;384(6):497–511. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>
  8. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. Early remdesivir to prevent progression to severe Covid-19 in outpatients. *N Engl J Med*. 2022;386(4):305–15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116846>
  9. Mozaffari E, Chandak A, Zhang Z, Liang S, Thrun M, Gottlieb RL, et al. Remdesivir treatment in hospitalized patients with COVID-19: a comparative analysis of in-hospital all-cause mortality in a large multi-center observational cohort. *Clin Infect Dis*. 2021:ciab875. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab875>
  10. Benfield T, Bodilsen J, Brieghel C, Harboe ZB, Helberg M, Holm C, et al. Improved survival among hospitalized patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treated with remdesivir and dexamethasone. A nationwide population-based cohort study. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):2031–6. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab536>
  11. Ali K, Azher T, Baqi M, Binnie A, Borgia S, Carrier FM, et al. Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2022;194(7):E242–E251. <https://doi.org/10.1503/cmaj.211698>
  12. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – final report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813–26. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>
  13. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med*. 2019;381(24):2293–303. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910993>
  14. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1827–37. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015301>
  15. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(11):1048–57. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.16349>
  16. Valenti L, Pelusi S, Bianco C, Ceriotti F, Berzuini A, Iogna Prat L, et al. Definition of healthy ranges for alanine aminotransferase levels: a 2021 update. *Hepatol Commun*. 2021;5(11):1824–32. <https://doi.org/10.1002/hep4.1794>
  17. Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, et al. COVID-19: abnormal liver function tests. *J Hepatol*. 2020;73(3):566–74. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.006>
  18. Xie H, Zhao J, Lian N, Lin S, Xie Q, Zhuo H. Clinical characteristics of non-ICU hospitalized patients with coronavirus disease 2019 and liver injury: a retrospective study. *Liver Int*. 2020;40(6):1321–6. <https://doi.org/10.1111/liv.14449>
  19. Fan Z, Chen L, Li J, Cheng X, Yang J, Tian C, et al. Clinical features of COVID-19-related liver functional abnormality. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(7):1561–6. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.002>
  20. Yadav DK, Singh A, Zhang Q, Bai X, Zhang W, Yadav RK, et al. Involvement of liver in COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2021;70(4):807–9. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322072>
  21. EASL Clinical Practice Guidelines: drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019;70(6):1222–61. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014>

**Вклад авторов.** В.И. Петров – дизайн исследования, редактирование текста рукописи, формулировка выводов, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; А.Ю. Рязанова – сбор и анализ информации медицинских карт, обработка данных, анализ данных литературы, написание текста рукописи; Н.С. Привальцева, Д.А. Некрасов – сбор и анализ информации медицинских карт.

**Authors' contributions.** Vladimir I. Petrov—elaboration of the study design, editing of the text of the manuscript, formulation of conclusions, approval of the final version of the manuscript for publication; Anastasia Yu. Ryazanova—collection and analysis of medical records, processing of the data obtained, analysis of literature data, writing of the text of the manuscript; Natalia S. Privaltseva, Dmitriy A. Nekrasov—collection and analysis of medical records.

**Соответствие принципам этики.** Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами медицинских исследований с участием человека, изложенными в Хельсинкской декларации. Авторы заявляют, что одобрение комитетом по этике не требовалось, поскольку проанализированные данные были основаны на ранее опубликованных обезличенных данных и в исследовании непосредственно не участвовали люди.

**Благодарности.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Ethics approval.** The study was conducted in full compliance with the ethical principles for medical research involving human subjects described in the Declaration of Helsinki. According to the authors, the analysis was based on previously published anonymised data, and the study did not involve direct participation of human subjects. Hence, this study is exempt from ethics approval.

**Acknowledgements.** The study was performed without external funding.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

---

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Петров Владимир Иванович**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0258-4092>  
[brain@sprintnet.ru](mailto:brain@sprintnet.ru)

**Рязанова Анастасия Юрьевна**, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4778-5015>  
[nastasyakus@mail.ru](mailto:nastasyakus@mail.ru)

**Привальцева Наталья Сергеевна.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2578-6228>  
[nata5847@yandex.ru](mailto:nata5847@yandex.ru)

**Некрасов Дмитрий Александрович.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1722-011X>  
[dmitiynekrasov@mail.ru](mailto:dmitiynekrasov@mail.ru)

*Статья поступила 12.08.2022*

*После доработки 08.11.2022*

*Принята к печати 06.12.2022*

**Vladimir I. Petrov**, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0258-4092>  
[brain@sprintnet.ru](mailto:brain@sprintnet.ru)

**Anastasia Yu. Ryazanova**, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4778-5015>  
[nastasyakus@mail.ru](mailto:nastasyakus@mail.ru)

**Natalia S. Privaltseva.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2578-6228>  
[nata5847@yandex.ru](mailto:nata5847@yandex.ru)

**Dmitry A. Nekrasov.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1722-011X>  
[dmitiynekrasov@mail.ru](mailto:dmitiynekrasov@mail.ru)

*Article was received 12 August 2022*

*Revised 8 November 2022*

*Accepted for publication 6 December 2022*

УДК: 615.065

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-381-395>

Обзорная статья | Review



# Изучение нежелательных реакций с летальными исходами при применении лекарственных препаратов: методологические подходы

**И.Л. Асецкая<sup>1,✉</sup>, В.А. Поливанов<sup>2</sup>, С.К. Зырянов<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора, Славянская пл., д. 4, стр. 1, Москва, 109074, Российская Федерация

<sup>3</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», ул. Писцовая, д. 10, Москва, 127015, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: **Асецкая Ирина Львовна** [asetzkayail@gmail.com](mailto:asetzkayail@gmail.com)

## РЕЗЮМЕ

Развитие серьезных нежелательных реакций (НР) при применении лекарственных препаратов может привести к смерти пациента. Предотвращение возможности развития такого исхода и повышение безопасности фармакотерапии является актуальной проблемой современной медицины. Цель работы: выявить и провести анализ особенностей основных методологических подходов, применяемых для изучения распространенности, структуры и факторов риска фатальных НР. Выделено три основных метода исследования таких реакций: анализ свидетельств о смерти, метод спонтанных сообщений и проведение клинических исследований с акцентом на безопасность. Показано, что каждый метод имеет свои преимущества и ограничения. Так, наиболее точную информацию о распространенности фатальных НР получают на основе данных клинических исследований, значение этого показателя среди стационарных пациентов в большинстве случаев варьирует от 0,05 до 0,95% от количества всех госпитализаций. Анализ свидетельств о смерти имеет важное значение при определении групп лекарственных препаратов с высоким риском летальных исходов и проведении долгосрочных сравнений, а метод спонтанных сообщений очень эффективен для быстрого выявления фатальных НР на новые лекарственные препараты. Установлено, что не только выбор метода сбора данных, но и особенности его применения могут повлиять на результаты исследования НР. Отмечено, что данные, полученные при проведении клинических исследований в разных странах, различаются, что свидетельствует о важности изучения проблемы фатальных НР на национальном уровне и необходимости инициировать подобные исследования в Российской Федерации.

**Ключевые слова:** лекарственные препараты; фатальные нежелательные реакции; свидетельство о смерти; фармаконадзор; спонтанное сообщение; клинические исследования; метаанализ

**Для цитирования:** Асецкая И.Л., Поливанов В.А., Зырянов С.К. Изучение нежелательных реакций с летальными исходами при применении лекарственных препаратов: методологические подходы. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(4):381–395. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-381-395>

# Methodological Approaches to Studying Fatal Adverse Drug Reactions

I.L. Asetskaya<sup>1,✉</sup>, V.A. Polivanov<sup>2</sup>, S.K. Zyryanov<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Peoples' Friendship University of Russia,  
6 Miklukho-Maklay St., Moscow 117198, Russian Federation

<sup>2</sup> Pharmacovigilance Center of the Information and Methodological Center for Expert Evaluation, Recording and Analysis of Circulation of Medical Products,  
4/1 Slavyanskaya Sq., Moscow 109012, Russian Federation

<sup>3</sup> City Clinical Hospital No. 24,  
10 Pistovaya St., Moscow 127015, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Irina L. Asetskaya** [asetskayail@gmail.com](mailto:asetskayail@gmail.com)

## ABSTRACT

Serious adverse drug reactions (ADRs) to medicinal products can cause death. It is an immediate challenge for modern medicine to prevent the possibility of this outcome and to improve the safety of pharmacotherapy. The aim of this study was to identify and analyse the main methodological approaches to studying the prevalence, patterns, and risk factors of fatal ADRs. The authors identified three main methods for studying such reactions: analysis of death certificates, monitoring of spontaneous reports, and review of clinical trials with a particular focus on safety. Each of these methods has its advantages and limitations. Clinical trials provide the most accurate information on the prevalence of fatal ADRs. For inpatients, this value ranged from 0.05 to 0.95% of the total number of hospital admissions. Data from death certificates may be particularly useful for identifying the groups of medicinal products posing a high risk of death and for making longitudinal comparisons. Monitoring of spontaneous reports is very effective in rapidly identifying fatal adverse reactions to new medicinal products. According to the authors, not only the choice of a data collection method, but also its application can affect the results of an ADR study. It was noted that the data varied across clinical trials conducted in different countries. Such variations indicate the importance of studying the problem of fatal ADRs at the national level, as well as the need for initiating such studies in the Russian Federation.

**Key words:** medicinal products; fatal adverse drug reactions; death certificate; pharmacovigilance; spontaneous report; clinical studies; meta-analysis

**For citation:** Asetskaya I.L., Polivanov V.A., Zyryanov S.K. Methodological approaches to studying fatal adverse drug reactions. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(4):381–395. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-381-395>

## Введение

Прогресс в фундаментальных биологических и медицинских исследованиях в конце XX – начале XXI веков привел к появлению на фармацевтическом рынке новых лекарственных средств (ЛС), которые позволяют успешно лечить и контролировать многие заболевания. Большинство современных ЛС имеют благоприятный профиль соотношения «польза–риск». Тем не менее известно, что в ряде случаев нежелательные реакции (НР), развивающиеся при применении лекарственных препаратов (ЛП), могут причинить серьезный вред здоровью пациентов, ухудшить качество их жизни [1–4] и даже явиться причиной летального исхода. Установлено,

что НР развиваются у 5–10% амбулаторных пациентов, являются основной причиной госпитализации в 5% случаев, а среди стационарных пациентов встречаются в 10–20% случаев [5–8], увеличивая число койко-дней и стоимость лечения [9–11].

Последние 20–30 лет активно изучается проблема развития фатальных нежелательных реакций (ФНР) [5]. Знание распространенности и структуры таких НР является необходимым условием для разработки мер, направленных на оптимизацию медикаментозного лечения и предотвращение смертности, обусловленной использованием ЛП (drug-related deaths, DRD). Во многих странах мира с развитой системой

фармаконадзора к настоящему времени накоплено достаточно большое количество данных о НР с летальными исходами. В Российской Федерации специальных исследований смертности, связанной с НР, не проводилось, и данные, полученные за рубежом, ранее системно не анализировались.

**Цель работы** – выявить и провести анализ особенностей основных методологических подходов, применяемых для изучения распространенности, структуры и факторов риска фатальных нежелательных реакций.

В обзор литературы на первом этапе были включены зарубежные статьи, опубликованные на английском языке в период с 1998 по 2022 г. и имеющие открытый полнотекстовый доступ. Поиск статей инициирован в поисковой системе PubMed® (MEDLINE). В качестве ключевых слов использовали следующие термины: adverse drug reaction AND (incidence OR prevalence) AND (fatal OR lethal OR mortality); drug-related (OR associated) AND deaths. После анализа названий и аннотаций статей с учетом возможности получения полнотекстового варианта были отобраны 92 статьи. В последующем нами проведен поиск по спискам литературы релевантных статей с включением интернет-источников. В отечественных базах данных научных публикаций (eLIBRARY, КиберЛенинка) концептуальных статей, посвященных проблеме смертности, связанной с применением ЛП, найти не удалось. Всего было проанализировано 123 источника. Дата окончания поиска информации: 18.05.2022. По результатам поиска и отбора материала в обзор было включено 37 индексируемых источников литературы, 2 регуляторных документа и данные из 2 открытых источников в сети Интернет, которые в наибольшей степени соответствовали цели работы.

Анализ изучаемых источников литературы показал значительную вариабельность данных о распространенности, причинах и особенностях развития фНР. На опубликованные результаты влияет даже используемая терминология в области безопасности ЛП, например, как определяется сам термин «нежелательная реакция».

В большинстве исследований указывалось либо определение НР, данное Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ): «любая непреднамеренная и вредная для организма человека реакция, возникающая в ответ на прием ЛП в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики или для изменения физиологических функций»<sup>1</sup>, либо определение, предложенное I.R. Edwards и J.K. Aronson: «вредная или неблагоприятная реакция, связанная с использованием лекарственного средства, которая представляет риск для его дальнейшего применения и требует предотвращения или специфического лечения или изменение дозового режима или отмены этого средства» [12]. В таких исследованиях, как правило, не рассматривали случаи передозировки, отравления (случайные или преднамеренные, в частности, завершённые суициды), лекарственной зависимости, медицинские ошибки при применении ЛС. Современное определение НР, которое сейчас является актуальным в Европе и Евразийском экономическом союзе, существенно расширено и включает развитие НР при применении ЛП как в соответствии с одобренной инструкцией по медицинскому применению, так и при ее нарушении. Случаи некорректного применения включают назначение ЛП «вне инструкции» (off-label), передозировку, злоупотребление, неправильное употребление и медицинские ошибки<sup>2</sup>. Необходимо также четко различать понятия «нежелательная реакция» и «нежелательное явление/событие» (НЯ): первое в обязательном порядке предполагает наличие как минимум возможной взаимосвязи с применением подозреваемого ЛП, тогда как НЯ может и не иметь причинно-следственной связи с его применением<sup>3</sup>. Следует отметить, что в исследованиях, посвященных изучению безопасности ЛП у госпитализированных пациентов, традиционно выделяют 2 вида НР: которые потребовали госпитализации (adverse drug reactions causing hospital admission, ADRAd) и развившиеся во время нахождения пациента в стационаре (inpatient adverse drug reactions, ADRIn).

Основным фактором, от которого в значительной степени зависят результаты по изучению

<sup>1</sup> International drug monitoring: the role of the national centers, report of a WHO meeting. Technical Report Series No.498. WHO; 1972. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40968>

<sup>2</sup> Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2). [https://www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-submission-reports\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-submission-reports_en.pdf)

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

<sup>3</sup> Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

смертности от НР, является используемый метод сбора данных [13, 14] и особенности его осуществления [15]. Так, в исследованиях, проводимых на территории США, в зависимости от метода анализа число смертей вследствие развития НР может варьировать от 200 до 200 000 случаев в год [13]. В процессе работы с источниками литературы нам удалось выделить основные методы изучения смертности, связанной с развитием НР. Анализ особенностей этих методов, их преимуществ и ограничений при изучении фНР представлен в данном обзоре.

### **Методы с использованием данных официальной статистики здравоохранения о причинах смерти, свидетельств о смерти и баз спонтанных сообщений систем фармаконадзора**

В свидетельствах о смерти указывают основную (первоначальную) причину смерти (может быть только одна) и ее осложнения (непосредственная причина смерти), а также другие важные заболевания, состояния, которые способствовали летальному исходу (может быть несколько). Статистический анализ производят не только по основной, но и по множественным причинам смерти. В системе здравоохранения основную причину смерти и заболевания, состояния, которые способствовали летальному исходу, кодируют по Международной классификации болезней (МКБ). В обсуждаемых ниже работах американских авторов [13, 16] указано, что отбор по кодам МКБ (МКБ-9 и МКБ-10) возможен как по основной причине смерти, так и по «общему количеству упоминаний» (сумма непосредственной причины, основной причины и заболеваний, состояний, которые способствовали летальному исходу).

Метод спонтанных сообщений (СС) является одним из основных в работе систем фармаконадзора в большинстве стран мира. Суть метода заключается в том, что информация о выявленных НР в виде спонтанных сообщений поступает от специалистов здравоохранения, сотрудников фармацевтических компаний, потребителей ЛП в национальные и международные электронные базы данных, разработанные для сбора таких

сообщений<sup>4</sup>. Поступившую информацию в постоянном режиме анализируют и обобщают эксперты, работающие в соответствующих структурах фармаконадзора.

В опубликованных отчетах Национального центра статистики здравоохранения США (National Center for Health Statistics, NCHS) в период с 1979 по 1998 г. приведены данные о приблизительно одинаковом количестве случаев развития НР с летальным исходом – в среднем  $180 \pm 29$  в год<sup>5</sup>. В работе Р.А. Чука (2000) [13], посвященной изучению смертности пациентов в США, обусловленной развитием НР, были использованы оба рассматриваемых в данном разделе метода. При анализе свидетельств о смерти отбор случаев проводили с использованием кодов МКБ-9: развитию НР при терапевтическом применении ЛС соответствовали коды от E930 до E949. В базе данных NCHS США в 1995 г. было выявлено 206 свидетельств о смерти, где в качестве основной причины летального исхода было указано развитие НР при применении ЛП, что составило 0,009% от общего количества смертей в данном году. На основании проведенного исследователями дополнительного анализа по множественным причинам смерти (оценивали общее количество упоминаний выбранных кодов) установлено, что в целом в 4741 свидетельствах о смерти упоминались НР, которые могли способствовать развитию фатального исхода.

Вторым источником информации в исследовании Р.А. Чука была база СС о НР Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) – MedWatch. Подозреваемые ЛС с учетом пути их введения также были классифицированы с использованием кодов E930–E949 в МКБ-9. В 1995 г. в эту базу поступило 6894 СС о случаях смерти, обусловленных НР. Таким образом, в зависимости от выбранного метода количество выявленных фНР различалось более чем в 34 раза (206 vs 6894 случаев), что, по мнению автора, подтверждает наличие проблемы определения истинной смертности от неблагоприятных последствий применения ЛС. Данные по демографическим показателям умерших, представленные

<sup>4</sup> Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2). [https://www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-submission-reports\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-submission-reports_en.pdf)

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

<sup>5</sup> Deaths for 282 selected causes, by 5-year age groups, race, and sex. National Center for Health Statistics. Database GM292. United States, 1979–96. [https://www.cdc.gov/nchs/data/statab/gm292\\_3.pdf](https://www.cdc.gov/nchs/data/statab/gm292_3.pdf), [https://www.cdc.gov/nchs/data/statab/gm292\\_6.pdf](https://www.cdc.gov/nchs/data/statab/gm292_6.pdf)

в базах NCHS и MedWatch, были схожими: мужчины составляли 55,3 и 55,5% соответственно, преобладали пациенты  $\geq 60$  лет. Группы же ЛП, являющихся причиной развития фНР, различались. В свидетельствах о смерти в основные группы таких ЛП вошли: другие и неуточненные ЛС (E947), антикоагулянты (E934.2), противосудорожные средства, производные гидантоина (E936.1), пенициллины (E930.0) и глюкокортикостероиды (E932.1). В СС в качестве подозреваемых ЛП наиболее часто указывались противоопухолевые средства и иммунодепрессанты (E933.1), другие и неуточненные ЛС (E947), другие и неуточненные препараты, действующие на сердечно-сосудистую систему (E942.9), антидепрессанты (E939.0), другие антипсихотические и нейролептические препараты и большие транквилизаторы (E939.3).

В исследовании G. Shepherd и соавт. [14] изучена тенденция смертности, связанной с НР, в США в период с 01.01.1999 по 31.12.2006. Источником данных являлись свидетельства о смерти. Для идентификации случаев смерти от НР использовались коды, которые отражали развитие НР при терапевтическом применении ЛС – Y40–Y59 в МКБ-10 (стала применяться в США с 1999 г.). В течение 8-летнего периода исследования зарегистрирован 2341 случай смерти, главной причиной которых было развитие НР. Выявлена четкая тенденция увеличения количества таких смертей: от 224 случаев в 1999 г. до 344 – в 2006 г. Средний уровень смертности от НР за изучаемый период составил 0,1 на 100 тыс. чел., ежегодные показатели варьировали от 0,08 до 0,12 на 100 тыс. чел. и повышались в течение 8-летнего периода на 0,0058 каждый год. Установленными факторами риска развития фНР являлись: пожилой возраст (для пациентов  $\geq 75$  лет отношение рисков (ОР) 6,96, 95% доверительный интервал (ДИ) 6,30–7,69), мужской пол (ОР 1,19, 95% ДИ 1,10–1,30), негроидная раса (ОР 1,38, 95% ДИ 1,23–1,54), проживание в отдаленных сельских районах (ОР 2,05, 95% ДИ 1,76–2,38). Наиболее часто развитием фНР сопровождалось применение таких групп ЛП, как антикоагулянты (Y44.2), опиоидные и родственные анальгезирующие средства (Y45.0), иммунодепрессанты (Y43.4).

Другой подход к отбору данных при анализе свидетельств о смерти представлен в исследовании D.K. Wysowski, также выполненном в США [16]. Цель данной работы заключалась в выявлении рецептурных препаратов и/или групп препаратов, применение которых наиболее

часто было ассоциировано со случаями смерти. В свидетельствах о смерти 1999, 2001 и 2003 г. были выделены все коды МКБ-10, которые могли быть связаны с использованием ЛП, и отобраны те коды, в которых рецептурные ЛС были указаны в качестве основной причины  $\geq 1000$  смертей в течение одного года или способствовали ей (упоминались  $\geq 1000$  раз в течение одного года). Отдельно рассматривали коды заболеваний, в развитии которых рецептурные препараты могли выступать в качестве этиологического фактора. В 1999 г. было выявлено 16135 смертей, где применение рецептурных ЛП указывалось как основная причина смерти, в 2003 г. таких смертей было уже 25 031. Общее количество летальных исходов, в развитии которых ЛП сыграли определенную роль, было 46 523 и 72 080 соответственно. Прирост по обоим показателям составил 55%. Следует отметить, что в работе были представлены 18 кодов МКБ-10, 15 из которых были связаны с «отравлениями», определяемые авторами как передозировка, неправильное использование или ошибка применения ЛП, которые являлись случайными, намеренными или с неопределенными намерениями (9 кодов из раздела T36–T50, а также X41, X42, X44, X64, Y12, Y14). Как правило, случаи отравления были связаны с ЛП, влияющими на центральную нервную систему (рецептурные опиоидные и наркотические средства, бензодиазепины, антидепрессанты, седативные, противопаркинсонические и противоэпилептические средства). В ряде случаев в свидетельствах о смерти не были приведены конкретные ЛП/группы ЛП – коды T50,9 и X44 (другие и неуточненные лекарственные средства). Только 2 кода отражали развитие НР при применении ЛП: код Y43.3 – другие противоопухолевые препараты и код Y44.2 – антикоагулянты. Важной особенностью данной работы было включение кодов заболеваний, в этиологии которых важную роль играют ЛП. С учетом критерия включения ( $\geq 1000$  упоминаний в свидетельствах о смерти в течение года) отдельно были проанализированы 7 кодов МКБ-10: энтероколит, вызванный *Clostridium difficile* (A04.7), апластическая анемия неуточненная (D61.9), агранулоцитоз (D70), язва желудка (K25), язва двенадцатиперстной кишки (K26), пептическая язва неуточненной локализации (K27), другие уточненные поражения мышц (включая рабдомиолиз, M62.8). ЛП как основная причина развития этих заболеваний, приведших к летальному исходу, указывались в 7138 свидетельствах о смерти в 1999 г. и в 8402 – в 2003 г.;

общее количество упоминаний составило соответственно 21710 и 21842 (прирост 0,6%). Авторы отметили, что другие расстройства, такие как сердечная, печеночная и почечная недостаточность, в развитии которых ЛП имеют меньшее значение, не были включены; а такие заболевания/состояния, как анафилактический шок, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), ангионевротический отек, злокачественный нейролептический синдром, не отвечали критерию включения ( $\geq 1000$  упоминаний).

В работе Т.Д. Мооре и соавт. [17] представлены результаты изучения серьезных НР, в том числе с летальными исходами, при применении зарегистрированных ЛП, как отпускаемых по рецепту, так и безрецептурных, сообщения о которых поступили в национальную базу США MedWatch с 1998 по 2005 г. (8 лет). Исключали СС, полученные в ходе проведения клинических исследований (КИ), а также СС, в которых в качестве основного подозреваемого препарата были указаны вакцины или пищевые добавки. Эксперты сами не оценивали причинно-следственную связь (ПСС) между подозреваемым ЛП (если указывалось несколько препаратов, учитывали только первый) и развитием НР, так как считали, что, отправляя СС, сообщающий предполагает наличие такой связи. Общее количество СС о серьезных НР увеличилось с 34966 в 1998 г. до 89842 в 2005 г. (в 2,6 раз), а о НР с летальным исходом – с 5519 до 15107 (в 2,7 раз). Было отмечено, что среди 15 ЛП, которые наиболее часто являлись причиной летального исхода, 7 относились к средствам для купирования боли и 4 – к воздействующим на иммунную систему. Учитывая особенности метода СС, авторы методологически верно подошли к интерпретации результатов, выявив практически 3-кратное увеличение поступления СС о серьезных НР и фНР за изучаемый период. Они сочли, что 25% этого роста могло быть связано как с ростом населения США, так и с увеличением потребления ЛП (оценку проводили по объему выписанных рецептов), а 15% – со значительным повышением (в 15,8 раз) количества СС о НР при применении 13 новых биотехнологических препаратов, прежде всего – ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ).

Большое практическое значение как с точки зрения системы здравоохранения, так и методологических подходов представляет исследование D.Y. Wang и соавт. [18], в котором были

изучены фатальные токсические эффекты моноклональных антител (М-АТ) из группы блокаторов рецептора/лиганда программируемой смерти (PD-1/PD-L1) и блокаторов цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена-4 (CTLA-4). Данные препараты в настоящее время широко используются при лечении разных видов злокачественных новообразований как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной фармакотерапии. Фармакологический эффект при их применении наблюдается у значительной части пациентов, препараты часто вызывают стойкую ремиссию, отмечены даже случаи излечения. Однако серьезной клинической проблемой являются токсические эффекты данных М-АТ, связанные с активацией аутореактивных Т-клеток, повреждающих разные ткани и органы хозяина, что может явиться причиной летального исхода. В работе использовались два метода: ретроспективный анализ базы данных фармаконадзора ВОЗ (VigiLyze) и метаанализ КИ, проводимых в мире с использованием блокаторов PD-1/PD-L1 и блокаторов CTLA-4 у онкологических пациентов. В данном разделе мы более подробно остановимся на использовании метода СС. Из базы VigiLyze 30.01.2018 были отобраны СС, касающиеся 7 изучаемых препаратов: блокаторы CTLA-4 (ипилимумаб и тремелимумаб), блокаторы PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб) и блокаторы PD-L1 (атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб). В исследование включали только индивидуальные отчеты о случаях с летальными исходами, связанными с известными иммунологическими НР выбранных М-АТ, и исключали случаи с предполагаемой смертью пациентов от онкологических заболеваний. Всего с 2009 г. по февраль 2018 г. в базе VigiLyze выявлено 31059 сообщений о развитии токсических НР при применении изучаемых препаратов, из них в 613 случаях зарегистрированы летальные исходы. Спектр НР во многом определялся группой М-АТ. При применении блокаторов CTLA-4 зарегистрировано 193 случая фНР, большинство из них были вызваны развитием колита ( $n = 135$ , 70% от количества фНР). При применении блокаторов PD-1/PD-L1 сообщалось о 333 случаях развития НР с летальным исходом, к которому наиболее часто приводило развитие пневмонита ( $n = 115$ , 35%), гепатита ( $n = 72$ , 22%) и нейротоксические эффекты ( $n = 50$ , 15%). При использовании комбинации блокаторов PD-1/PD-L1 и CTLA-4 выявлено 87 фНР, наиболее частыми причинами смерти были колит ( $n = 32$ , 37%) и миокардит ( $n = 22$ ,

25%). На фоне применения всех вышеперечисленных препаратов самая высокая летальность отмечена при развитии миокардита – 52 случая из 131 зарегистрированных (39,7%), самая низкая – при развитии колита и эндокринных осложнений (5 и 2% соответственно). Фатальные токсические эффекты обычно возникали вскоре после начала комбинированной терапии (медиана составила 14,5 сут), при применении блокаторов PD-1/PD-L1 и ипилимумаба этот показатель равнялся 40 сут.

Коротко остановимся на результатах метаанализа, представленных D.Y. Wang и соавт. в этой же статье [18]. Всего в метаанализ было включено 112 проспективных исследований, общее количество пациентов составило 19 217. Была определена частота летальных исходов, связанных с развитием НР, для отдельных групп М-АТ и их комбинации: 0,36% для блокаторов PD-1 (33 фНР из 9136 выявленных), 0,38% для блокаторов PD-L1 (12 из 3164), 1,08% для блокаторов CTLA-4 (58 из 5368) и 1,23% при комбинации блокаторов PD-1/PD-L1 и CTLA-4 (19 из 1549). Авторы отметили, что риск смерти, связанный с осложнениями терапии выбранными М-АТ, реален, но значительно ниже летальности при обычных вмешательствах при онкологических заболеваниях, например хирургических операциях (1–10%), аллогенной трансплантации стволовых клеток (около 15%). Также смертность, связанная с лечением (от 0,36 до 1,23%), значительно ниже, чем почти 100% летальность при метастатических солидных опухолях. Вместе с тем значительное увеличение использования иммунотерапии при различных типах злокачественных новообразований требует большей осведомленности онкологов, врачей отделений интенсивной терапии и других специалистов о серьезных токсических эффектах этих групп препаратов. По структуре фНР данные метаанализа мало отличались от приведенных выше результатов анализа базы VigiLyze [18].

В таблице 1 представлены сводные данные о выявленном количестве смертей, связанных с развитием НР, из всех рассмотренных нами в этом разделе исследований.

Авторы включенных в обзор статей, в которых были использованы данные официальной статистики, считают, что анализ свидетельств о смерти дает ложно низкие показатели смертности, связанной с НР на ЛП. Достаточно часто в качестве основной причины смерти указыва-

ется терминальное физиологическое состояние или заболевание без учета возможного влияния медикаментозного лечения. Например, если на фоне применения антитромботических препаратов пациент умирает от геморрагического инсульта, то именно «инсульт» указывается как основная причина смерти, и не всегда в свидетельстве о смерти отражается возможный вклад данной группы ЛП в развитие внутричерепного кровотечения. Часто при оценке конкурирующих диагнозов выбор делается не в пользу ятрогенных причин смерти, особенно если имели место медицинские ошибки. Также использование только кодов Y40–Y59 МКБ-10 не позволяет отразить весь спектр НР (что ярко демонстрирует работа D.K. Wysowski [16]), некоторые НР могут кодироваться как отравления (T36–T50, X40–X49), как заболевания/состояния или как ошибки применения ЛП (Y60–Y69). Это особенно важно учитывать в настоящее время в связи с существенным расширением самого понятия НР. К недостаткам метода, основанного на анализе свидетельств о смерти, относят и невозможность в большинстве случаев идентифицировать конкретный ЛП, применение которого привело к летальному исходу. Коды МКБ, как правило, указывают лишь группу ЛП, кроме того, часто в свидетельствах о смерти отмечают коды, в которых ЛП обозначен как «другие» и/или «неуточненные». Тем не менее данный метод изучения смертности, связанной с осложнениями медикаментозной терапии, считается полезным при оценке проблемы в ее долгосрочной перспективе [13, 14, 16, 19], для определения ЛП и/или групп ЛП с высоким риском развития фНЛ [16].

Одним из известных недостатков метода СС является проблема «недосообщения», которая распространяется и на случаи фНР. Изучен ряд основных причин, которые мешают специалистам здравоохранения информировать регуляторные органы о выявляемых НР: боязнь наказаний, проверок и судебных процессов; отсутствие четких доказательств наличия ПСС «ЛП–НР»; уверенность, что НР для зарегистрированных ЛП уже хорошо изучены и известны; недостаток времени; недостаточность знаний в области фармаконадзора [20, 21]. Надо учитывать, что на репортирование о НР могут влиять и второстепенные факторы, такие как время нахождения ЛП на фармацевтическом рынке и длительность мониторинга его безопасности [22]. Существенно увеличивают количество

**Таблица 1.** Смертность, связанная с развитием нежелательных реакций, по данным анализа свидетельств о смерти или баз спонтанных сообщений**Table 1.** Adverse drug reaction-related deaths according to the analysis of death certificates or spontaneous report databases

Источник литературы <i>Literature source</i>	Источник данных в исследовании <i>Source of data in the study</i>	Год (период) <i>Year (period)</i>	Количество смертей, абс. <i>Number of deaths, abs.</i>	Коды МКБ <i>ICD codes</i>
National Center for Health Statistics (USA) <sup>6</sup>	Свидетельства о смерти <i>Death certificates</i>	1979–1996 (18 лет / 18 years)	180±29*	E930–E949 (МКБ-9 / ICD-9)
P.A. Chyka [13]	Свидетельства о смерти <i>Death certificates</i>	1995	206 (4741**)	E930–E949 (МКБ-9 / ICD-9)
	Спонтанные сообщения (база MedWatch) <i>Spontaneous reports (MedWatch database)</i>	1995	6894	E930–E949 (МКБ-9 / ICD-9)
G. Shepherd et al. [14]	Свидетельства о смерти <i>Death certificates</i>	1999–2006 (8 лет / 8 years) 1999 2006	224*** 344	Y40–Y59 (МКБ-10 / ICD-10)
D.K. Wysowski [16]	Свидетельства о смерти <i>Death certificates</i>	1999, 2001, 2003 1999 2001 2003	16 135 (46 523**) 18 619 (54 338**) 25 031 (72 080**)	T36–T50, X40–X49, Y69–Y69, Y40–Y59 +
		1999 2001 2003	7138 (21 710**) 7681 (21 099**) 8402 (21 842**)	A04.7, D61.9, D70, K25, K26, K27, M62.8 (МКБ-10 / ICD-10)
T.J. Moore et al. [17]	Спонтанные сообщения (база MedWatch) <i>Spontaneous reports (MedWatch database)</i>	1998–2005 гг. (8 лет / 8 years) 1998 2005	5519 15 107	Не применимо <i>Not applicable</i>

*Примечание.* МКБ-9 – Международная классификация болезней 9 пересмотра; МКБ-10 – Международная классификация болезней 10 пересмотра.

\* Результат представлен в формате  $M \pm SD$  (среднее  $\pm$  стандартное отклонение).

\*\* В скобках указано общее количество упоминаний выбранных кодов МКБ (см. текст статьи).

\*\*\* Представлены результаты, полученные в первый и последний годы.

Note. ICD-9 – International Classification of Diseases, edition 9; ICD-10 – International Classification of Diseases, edition 10.

\* The result is presented as  $M \pm SD$  (mean  $\pm$  standard deviations).

\*\* The brackets include the total number of mentions of the selected ICD codes (see the article).

\*\*\* The results were obtained in the first and last year.

поступающих в базы фармаконадзора сообщений активные программы мониторинга, осуществляемые держателями регистрационных удостоверений. К недостаткам метода СС можно отнести и невозможность установить частоту НР, в том числе с летальными исходами. Однако данный метод, безусловно, полезен для быстрого выявления случаев/сигналов ФНР при применении новых ЛП, для изучения структуры таких НР, выделения групп и отдельных ЛП с повышенным риском летальных исходов при их использовании, а также для оценки тенденций в краткосрочном периоде [13, 18, 23, 24].

### Ретроспективные и проспективные исследования в лечебно-профилактических учреждениях

За рубежом начиная с середины 1970-х гг. активно проводятся КИ, в которых изучаются частота и структура серьезных НР, в том числе приводящих к летальным исходам [25, 26]. Обсуждение результатов метаанализов, в которые включены уже десятки КИ, проводимых в странах практически на всех континентах, представлено в следующем разделе данной статьи, и в этом разделе мы остановимся лишь на нескольких работах

<sup>6</sup> Deaths for 282 selected causes, by 5-year age groups, race, and sex. National Center for Health Statistics. Database GM292. United States, 1979–96. [https://www.cdc.gov/nchs/data/statab/gm292\\_3.pdf](https://www.cdc.gov/nchs/data/statab/gm292_3.pdf), [https://www.cdc.gov/nchs/data/statab/gm292\\_6.pdf](https://www.cdc.gov/nchs/data/statab/gm292_6.pdf)

с целью обсуждения общей методологии и факторов, определяющих значительную вариабельность получаемых данных.

Следует отметить, что абсолютное большинство исследований в лечебно-профилактических учреждениях проводится на базе стационаров, в связи с чем информация о фНР среди амбулаторных пациентов недостаточна и не может считаться репрезентативной [5]. Распространенность фНР среди стационарных больных в основном колеблется от 0,05 до 0,95% от количества всех госпитализаций. Встречаются исследования с нулевой смертностью от НР, в основном это касается педиатрической популяции [27, 28]. В то же время в статье М. Grenouillet-Delacge и соавт. [29] смертность, обусловленная НР, составила 5,19% от всех госпитализированных пациентов. Вероятнее всего, такой высокий показатель объясняется включением в исследование пациентов ( $n = 405$ ) в тяжелом состоянии, лечение которых проводилось в отделении интенсивной терапии. Авторы отмечают, что независимыми факторами риска, наряду с возрастом  $\geq 75$  лет, были назначение одновременно более трех препаратов (ОР 6,90, 95% ДИ 1,44–33,00) и наличие лейкоза (ОР 6,19, 95% ДИ 2,07–18,53).

В исследовании J. Ebbesen и соавт. [30] получены наиболее высокие показатели смертности, связанной с использованием ЛП, в отделении внутренних болезней: 18,2% от общего количества смертей и 0,95% от количества госпитализированных пациентов. Исследование проводили в Норвегии в течение двух лет (1993–1995 гг.). За этот период в отделение было госпитализировано 13992 человек, из них 96% – по экстренным показаниям. Всего умерли 732 пациента, и смерть, связанную с развитием фНР, установили в 133 случаях. В этой работе учитывали летальные исходы, связанные с ошибками применения ЛП, в том числе передозировкой. В 48,1% случаев применение ЛП имело прямую связь с летальным исходом, а в 51,9% – лишь косвенную (8,7 и 9,4% от общего количества смертей соответственно). Важной особенностью данного исследования был обязательный учет результатов аутопсии. Это имело решающее значение в выявлении и/или подтверждении роли НР в наступлении летального исхода у 75 из 133 пациентов. Следует отметить, что действительно не во всех исследованиях проводится корректировка данных по результатам аутопсии, и эта проблема обсуждается в литературе [13, 30].

По результатам длительного 20-летнего мониторинга НР (с 1974 по 1993 г.) в отделе-

ниях внутренних болезней трех стационаров Швейцарии частота фНР составила 0,054% от общего количества госпитализаций [31]. В данном исследовании не регистрировали случаи, связанные с лекарственной зависимостью, преднамеренным или случайным отравлением ЛП, но рассматривали случаи ошибок при применении ЛС, например передозировку. Также в программе активного мониторинга учитывали только НР, имеющие определенную или вероятную взаимосвязь с летальным исходом. Медиана возраста пациентов изучаемой когорты составила 68 лет (диапазон от 11 до 103 лет), 49% составляли пациенты женского пола. Наиболее часто в качестве подозреваемых препаратов указывались противоопухолевые препараты и антикоагулянты/тромболитики, при этом частота развития летальных НР для них составила 0,202 и 0,032% соответственно.

В исследовании L. Juntti-Patinen и P.J. Neuvonen [32], проведенном в 2000 г. в университетской клинике Хельсинки в 10 отделениях разного профиля, смертность в результате развития НР составила 0,05% от всех госпитализаций, или 5% от всех случаев смерти в клинике (75 из 1511). Следует отметить, что в данной работе в анализ были включены только случаи летальных исходов, имеющие определенную или вероятную ПСС с развитием НР (по классификации ВОЗ), исключались случаи суицидов и случайной передозировки ЛП. На втором этапе были проанализированы выданные свидетельства о смерти и установлено, что в них были учтены только 10% ранее выявленных смертей, определенно или вероятно связанных с применением ЛП. Наиболее частыми причинами летального исхода являлись развитие желудочно-кишечного или внутричерепного кровотечений ( $n = 26$ ), вызванных антикоагулянтами (преимущественно варфарином,  $n = 12$ ), нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) ( $n = 6$ ), комбинацией НПВП с глюкокортикостероидами ( $n = 8$ ), а также нейтропения ( $n = 22$ ), сопровождающаяся развитием сепсиса, при приеме цитостатиков или иммунодепрессантов (кортикостероиды, циклоспорин). В исследовании выявлено по два случая смерти пациентов в результате: а) развития острой почечной недостаточности (при приеме ибупрофена и введении контраста); б) развития печеночной недостаточности при применении НПВП; в) развития псевдомембранозного колита на фоне антибактериальной терапии. Наибольшее количество смертей, обусловленных развитием НР, приходилось

на возрастную группу 45–65 лет. Авторы отмечают, что полученные результаты нельзя экстраполировать на общую популяцию в целом, так как в университетских клиниках, как правило, сконцентрированы пациенты с тяжелыми заболеваниями, получающие ЛП с высокими рисками развития НР.

Е. Montane и соавт. [33] было проведено ретроспективное исследование смертности, связанной с применением ЛП, в больнице Universitat Germans Trias i Pujol в Испании. Проанализировано 1135 историй болезней пациентов, умерших в клинике в 2015 г., и выявлено 73 случая смерти, связанных с фНР (7% от общего количества смертей и 0,34% от числа госпитализаций). У 38 пациентов (52%) развитие НР при назначении ЛП являлось основной причиной смерти, у 35 (48%) — содействовало неблагоприятному исходу. Средний возраст пациентов в группе исследования составил 72 года (диапазон от 19 до 94 лет), с преобладанием пациентов мужского пола (72,6%). Средняя продолжительность нахождения в стационаре составила 5 сут, среднее количество одновременно назначаемых ЛП — 7. Наиболее частыми клиническими проявлениями НР, приведших к летальному исходу, являлись внутрисерепное кровоизлияние (в 32% случаев) и инфекции на фоне приема иммуносупрессоров (43,8%); соответственно подозреваемыми в развитии вышеперечисленных НР были противоопухолевые (40%), глюкокортикостероиды (18%) и антиромботические ЛП (33%). В данной работе к факторам риска летальных исходов при применении ЛП отнесены пол, возраст и количество назначенных ЛС. Важно отметить, что авторы данного исследования установили, что в 37 случаях к летальному исходу привели ошибки применения ЛП. Неблагоприятное лекарственное взаимодействие было установлено в 32 случаях, неправильный выбор ЛП и применение ЛП, не соответствующего состоянию пациента, — в 4 случаях и недостаточная длительность лечения — в 1. Так как все НР, связанные с медицинскими ошибками, считаются предотвратимыми, авторы пришли к выводу, что почти в половине случаев летальных исходов можно было избежать.

### **Метаанализы, фармакоэпидемиологические исследования**

Один из наиболее часто цитируемых метаанализов, в котором акцент делали на оценку серьезных, в том числе летальных, НР у госпи-

тализированных пациентов, выполнен в США J. Lazagou и соавт. в 1998 г. [34]. В данный метаанализ было включено 39 проспективных исследований, проведенных в стационарах США с 1965 по 1996 год (период — 32 года). Критерием включения исследования в метаанализ было использование определения НР, утвержденное ВОЗ, в связи с чем исключались случаи передозировки, преднамеренного или случайного отравления, лекарственной зависимости, ошибки при применении ЛП, неэффективность ЛП, некомплаентность пациентов. Учитывали только НР с определенной или вероятной ПСС «ЛП–фНР». На первом этапе отдельно рассматривали ADRAd и ADRIn, затем данные объединяли. По результатам метаанализа в целом частота развития НР (несерьезных + серьезных) составила 15,1% (95% ДИ 12,0–18,1%), частота развития серьезных НР — 6,7% (95 ДИ 5,2–8,2%), а летальных НР — 0,32% (95% ДИ 0,23–0,41%) от общего количества госпитализированных пациентов. Проведенный с учетом полученных результатов расчет показал, что в 1994 г. в США серьезные НР были зарегистрированы у 2216000 госпитализированных пациентов (95% ДИ 1721000–2711000), при этом в 106000 случаев (95% ДИ 76000–137000) они привели к летальному исходу, что составило 4,6% (95% ДИ 3,3–6,0%) от зарегистрированных смертей от всех причин (2286000). Эти данные позволили авторам сделать заключение, что в 1994 г. в США НР занимали 4–6-е место среди основных причин смерти, уступая (если рассматривать минимальное значение — 76000) сердечно-сосудистым заболеваниям, онкологии, инсультам, заболеваниям легких и травмам. В работе рассматривались 4 фактора, влияющих на частоту развития НР: продолжительность госпитализации, возраст, пол и особенности лекарственной терапии. В течение 32 лет не было выявлено изменения частоты развития НР, что, по мнению авторов, можно объяснить разнонаправленным влиянием двух процессов: уменьшением продолжительности госпитализаций и увеличением количества одновременно назначаемых препаратов за изучаемый период. Авторы отметили, что по результатам проведенного метаанализа им не удалось оценить вклад в частоту развития НР других известных факторов риска: наличия почечной/печеночной недостаточности, тяжести заболевания, хронического алкоголизма, типа отделения/стационара.

В 2015 г. в работе J.C. Vouby и соавт. [5] был проведен расчет возможных смертей в Европе,

обусловленных развитием фНР, на основании данных европейских эпидемиологических наблюдательных исследований (проспективных и ретроспективных), опубликованных в период с 01.01.2000 по 03.09.2014. Всего в обзор было включено 47 КИ, из них в 42 оценивалась частота ADRAd и/или ADRIn, в 5 изучались НР у амбулаторных пациентов. Частота фНР среди госпитализированных пациентов была представлена в 34 КИ, разброс значений составил от 0,05 до 0,5% от количества всех госпитализаций. Авторы объединили эти показатели с данными WHO European Hospital Morbidity Database. В 2013 г. в европейских странах проживало 504 млн чел., из них в течение года было госпитализировано 83,8 млн. Таким образом, в 2013 г. в Европе НР могли стать причиной смерти от 42 000 до 419 000 чел. Авторы отметили, что в большинстве КИ частота фНР составляла менее 0,5%, поэтому фактическое количество смертей от НР, вероятнее всего, ниже расчетной максимальной цифры.

Популяционное исследование, основной целью которого было изучение частоты фНР, проведено в Швеции [35]. Из Реестра причин смерти Национального совета здравоохранения и социального обеспечения Швеции случайным образом были отобраны свидетельства о смерти одного из семи умерших в период с 01.01.2001 по 31.12.2001 людей в трех графствах в юго-восточной части страны. Наличие у всех жителей Швеции уникальных личных идентификационных номеров позволяет связывать разные реестры и проследить по медицинским записям и рецептам не только историю заболевания, но и историю применения назначенных ЛП. Также в этом исследовании использовали данные национальной базы СС. Оценка ПСС «ЛП–фНР» проводилась в соответствии с критериями ВОЗ, рассматривались случаи с высокой степенью достоверности ПСС (определенной, вероятной и возможной). Всего в 2001 г. в Швеции умерли 11 015 человек, в исследование было отобрано 1574 свидетельства о смерти, по которым собрали и проанализировали всю необходимую медицинскую информацию, включая историю приема ЛП за последний год жизни (для 1553 умерших) и результаты аутопсии (для 83 умерших). Выявление фНР проводили в 2 этапа с участием фармацевтов и клинических фармакологов. Развитие фНР явилось причиной смерти в 49 случаях из 1574 (3,1%, 95% ДИ 2,2–4,0%). Наиболее часто к смерти приводили следующие НР: желудочно-кишечные

кровотечения ( $n = 18$ , 37%), внутричерепные кровотечения ( $n = 14$ , 29%), сердечно-сосудистые расстройства ( $n = 5$ , 10%), другие кровотечения ( $n = 4$ , 8%) и почечная дисфункция ( $n = 3$ , 6%). В качестве подозреваемых ЛП указывали антиромботические препараты ( $n = 31$ , 63%), НПВП ( $n = 9$ , 18%), антидепрессанты ( $n = 7$ , 14%) и сердечно-сосудистые средства ( $n = 4$ , 8%). Отметим, что при анализе только свидетельств о смерти было выявлено всего 8 случаев летальных исходов, обусловленных развитием НР. В национальной базе СС Швеции имелось извещение только об одной фНР, выявленной в данной работе. Ограничениями данного исследования являлись его ретроспективный дизайн и, как отмечали авторы, отсутствие в медицинских записях информации об использовании безрецептурных и растительных ЛП. К преимуществам работы можно отнести ее популяционный характер, комплексный и мультидисциплинарный подход к изучению проблемы фНР.

В метаанализе Т.К. Patel и Р.В. Patel [15], опубликованном в 2018 г., изучена смертность, обусловленная ADRAd. Был проведен поиск проспективных исследований, в которых изучались ADRAd, путем скрининга англоязычной литературы, используя PubMed®, Google Scholar, а также систематических обзоров Кокрейновской базы данных с помощью соответствующих ключевых терминов в период с января 2000 по декабрь 2016 г. По результатам поиска в метаанализ было включено 49 исследований, проведенных в разных странах мира на разных континентах. В целом из 324 203 пациентов 10 444 были госпитализированы в связи с развитием НР, которые привели к летальному исходу в 419 случаях. Частота фатальных ADRAd варьировала от 0,00% (19 КИ) до 5,19% (1 КИ) [26], среднее значение составило 0,20% (95% ДИ 0,13–0,27%) от всех госпитализированных. Этот показатель существенно варьировал в зависимости от возрастной группы пациентов и профиля отделения: у педиатрических пациентов он составлял 0,01%, у пожилых – 0,44%; также более высокая распространенность фатальных ADRAd выявлена в отделениях интенсивной терапии (1,72%), многопрофильных отделениях (0,38%), отделениях неотложной помощи (0,23%). Более высокие значения распространенности фатальных ADRAd показывали КИ, проведенные в США (0,55%) и Африке (0,34%), по сравнению с КИ, проведенными в Европе (0,20%) и Азии (0,07%). Анализ НР, приведших к летальному исходу, выявил

в целом 26 диагнозов/терминов, относящихся к 13 системно-органным классам (в терминах Медицинского словаря для регуляторной деятельности MedDRA), при этом поражения нервной системы выявлены в 1/3 случаев (37,45%). Наиболее часто к летальным исходам приводили следующие НР: внутрисерпное кровоизлияние (35,39% всех случаев НР), почечная недостаточность (10,29%), желудочно-кишечное кровотечение (9,88%). Всего 76 различных ЛП подозревались в развитии фНР. В 1/3 случаев (34,98%) в качестве причины летального исхода указаны варфарин, аспирин, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и дигоксин. Установлена различная роль ЛП в развитии фНР в разных возрастных группах. В педиатрической популяции наибольшее значение имели противомикробные препараты, в группе пожилых пациентов – варфарин, дигоксин, ингибиторы РААС и диуретики, в объединенной группе взрослых и пожилых – варфарин, аспирин, противотуберкулезные препараты и иммунодепрессанты. Авторы обращали внимание на ряд ограничений данного метаанализа: исключение ретроспективных исследований, включение только англоязычных статей, анализ смертности, вызванной развитием НР, только у пациентов, которые умерли в стационаре. Все эти моменты могли повлиять на общую оценку проблемы фНР.

Сводные данные о частоте фНР по результатам рассмотренных метаанализов приведены в таблице 2.

Таким образом, проведение клинических и фармакоэпидемиологических исследований позволяет выявить большее количество фНР, чем анализ данных официальной статистики смертности и информации баз СС. Именно расчеты, проведенные с использованием результатов КИ, позволили установить важное место НР среди основных причин смерти [5, 34]. Однако и КИ имеют свои ограничения. На результаты значительно влияют выбранная методология проведения КИ (например, какие случаи НР включаются, способ отбора случаев) и его дизайн (проспективное, ретроспективное, фармакоэпидемиологическое). По мнению D.W. Bates [36], если в качестве экспертов работают клиницисты, то они чаще связывают летальные исходы с тяжелым течением заболевания, а клинические фармакологи и фармацевты, наоборот, склонны переоценивать роль ЛП. Вариабельность при определении частоты фНР зависит от многих факторов, к основным относят возраст пациента (дети, взрослые, пожилые), профиль стационара (городская больница или университетская клиника), профиль отделения, длительность нахождения в стационаре, регион мира, количество одновременно принимаемых пациентом ЛП [37].

**Таблица 2.** Частота фатальных нежелательных реакций по данным метаанализов

**Table 2.** Prevalence of fatal adverse drug reactions according to meta-analyses

Источник (год публикации) <i>Source (year of publication)</i>	Годы (период) <i>Years (period)</i>	Регион мира <i>World region</i>	Количество включенных в метаанализ клинических исследований (дизайн) <i>Number of clinical studies included in the meta-analyses (design)</i>	Частота фатальных нежелательных реакций, % от количества госпитализаций (95% ДИ) <i>Prevalence of fatal adverse drug reactions, % of hospital admissions (95% CI)</i>	Общее количество смертей* (95% ДИ) <i>Total number of deaths* (95% CI)</i>
J. Lazarou et al. (1998) [34]	1966–1996 (32 года / 33 years)	США <i>USA</i>	39 (проспективные / <i>prospective</i> )	0,32 (0,23–0,41)	На 1994 г. / <i>For 1994</i> 106 000 (76 000–137 000)
J.C. Bouvy et al. (2015) [5]	2000–2014 (15 лет / 15 years)	Европа <i>Europe</i>	34 (ретро- и проспективные / <i>retro- and prospective</i> )	0,05–0,52	На 2013 г. / <i>For 2013</i> 42 000–419 000
T.K. Patel, P.B. Patel (2018) [15]	2000–2016 (17 лет / 17 years)	Не ограничивался <i>Not limited</i>	49 (проспективные / <i>prospective</i> )	0,20 (0,13–0,27)	Нет данных / <i>No data</i>

*Примечание.* ДИ – доверительный интервал.

\* Расчетные показатели ежегодного количества смертей, связанных с применением лекарственных препаратов.

Note. CI – confidence interval.

\* An estimation of the annual number of deaths associated with the use of medicinal products.

## Заключение

Смертность, обусловленная развитием НР при применении ЛП, остается важной проблемой мирового здравоохранения. Для изучения распространенности и структуры фНР применяются следующие основные методы: анализ свидетельств о смерти, метод СС и проведение специальных КИ с целью оценки безопасности фармакотерапии. Выбор методологического подхода может оказать существенное влияние на результаты исследования фНР. На примерах конкретных работ нами проанализированы особенности каждого метода, выявлены их преимущества и ограничения. Сравнение разных способов изучения фНР показало, что наиболее точную и полную информацию возможно получить при проведении КИ. Важно отметить, что данные, полученные при проведении КИ в разных странах, различаются, и это свидетельствует о важности изучения проблемы фНР

на национальном уровне. Отдавая приоритет КИ, мы хотели бы подчеркнуть исключительную важность метода СС для быстрого выявления случаев фНР при применении новых ЛП.

Авторам при подготовке данного обзора не удалось найти в отечественных источниках концептуальных статей, посвященных проблеме смертности, связанной с применением ЛП. Тем не менее мы считаем, что проблема фНР является актуальной и в Российской Федерации, и ею необходимо заниматься, объединяя усилия всех специалистов здравоохранения, особенно работающих в сфере фармаконадзора. Безусловно, можно экстраполировать данные, накопленные при изучении фНР в мировой практике здравоохранения, на российскую популяцию, но для разработки эффективных стратегий по предотвращению смертей при применении ЛП в Российской Федерации необходимо инициирование собственных исследований в этой области.

## Литература / References

1. Астахова АВ, Лепяхин ВК. *Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности*. М.: Эксмо; 2008. [Astakhova AV, Lepakhin VK. *Drugs. Adverse reactions and safety controls*. Moscow: Eksmo; 2008 (In Russ.)]
2. Зборовский АБ, Тюренков ИН, Белоусов ЮБ. *Неблагоприятные побочные эффекты лекарственных средств*. М.: Медицинское информационное агентство; 2008. [Zborovsky AB, Tyurenkov IN, Belousov YuB. *Adverse side effects of drugs*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2008 (In Russ.)]
3. Aronson JK. Distinguishing hazards and harms, adverse drug effects and adverse drug reactions: implications for drug development, clinical trials, pharmacovigilance, biomarkers, and monitoring. *Drug Saf*. 2013;36(3):147–53. <https://doi.org/10.1007/s40264-013-0019-9>
4. Ferner RE. Hazards, risks and reality. *Br J Clin Pharmacol*. 1992;33(2):125–8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1992.tb04013.x>
5. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf*. 2015;38(5):437–53. <https://doi.org/10.1007/s40264-015-0281-0>
6. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother*. 2008;42(7):1017–25. <https://doi.org/10.1345/aph.1L037>
7. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *BMJ*. 2000;320(7241):1036. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7241.1036>
8. Taché SV, Sönnichsen A, Ashcroft DM. Prevalence of adverse drug events in ambulatory care: a systematic review. *Ann Pharmacother*. 2011;45(7–8):977–89. <https://doi.org/10.1345/aph.1P627>
9. Batel Marques F, Penedones A, Mendes D, Alves C. A systematic review of observational studies evaluating costs of adverse drug reactions. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2016;8:413–26. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S115689>
10. Lundkvist J, Jönsson B. Pharmacoeconomics of adverse drug reactions. *Fundam Clin Pharmacol*. 2004;18(3):275–80. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2004.00239.x>
11. Sultana J, Cutroneo P, Trifiro G. Clinical and economic burden of adverse drug reactions. *J Pharmacol Pharmacother*. 2013;4(Suppl 1):S73–7. <https://doi.org/10.4103/0976-500X.120957>
12. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356(9237):1255–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02799-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02799-9)
13. Chyka PA. How many deaths occur annually from adverse drug reactions in the United States? *Am J Med*. 2000;109(2):122–30. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(00\)00460-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(00)00460-5)
14. Shepherd G, Mohorn P, Yacoub K, May DW. Adverse drug reaction deaths reported in United States vital statistics, 1999–2006. *Ann Pharmacother*. 2012;46(2):169–75. <https://doi.org/10.1345/aph.1P592>
15. Patel TK, Patel PB. Mortality among patients due to adverse drug reactions that lead to hospitalization: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(6):819–32. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2441-5>

16. Wysowski DK. Surveillance of prescription drug-related mortality using death certificate data. *Drug Saf.* 2007;30(6):533–40. <https://doi.org/10.2165/00002018-200730060-00007>
17. Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998–2005. *Arch Intern Med.* 2007;167(16):1752–9. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.16.1752>
18. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4(12):1721–8. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.3923>
19. Adler NE, Rehkopf DH. U.S. disparities in health: descriptions, causes, and mechanisms. *Annu Rev Public Health.* 2008;29:235–52. <https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.29.020907.090852>
20. Generali JA, Danish MA, Rosenbaum SE. Knowledge of and attitudes about adverse drug reaction reporting among Rhode Island pharmacists. *Ann Pharmacother.* 1995;29(4):365–9. <https://doi.org/10.1177/106002809502900404>
21. Kessler DA. Introducing MEDWatch. A new approach to reporting medication and device adverse effects and product problems. *JAMA.* 1993;269(21):2765–8. <https://doi.org/10.1001/jama.269.21.2765>
22. Goldman SA. Limitations and strengths of spontaneous reports data. *Clin Ther.* 1998;20(Suppl C):C40–4. [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(98\)80007-6](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(98)80007-6)
23. Duggirala HJ, Topping JM, Smith E, Bright RA, Baker JD, Ball R, et al. Use of data mining at the Food and Drug Administration. *J Am Med Inform Assoc.* 2016; 23(2):428–34. <https://doi.org/10.1093/jamia/ocv063>
24. Журавлева ЕО, Вельц НЮ, Кутехова ГВ, Дармо-стуква МА, Аляутдин РН. Сигнал как инструмент системы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2018;6(2):61–7. [Zhuravleva EO, Velts NYu, Kutekhova GV, Darmostukova MA, Alyautdin RN. Signal as a tool of the pharmacovigilance. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2018;6(2):61–7 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-2-61-67>
25. Caranasos GJ, May F, Steward RB, Cluff LE. Drug-associated deaths of medical inpatients. *Arch Intern Med.* 1976;136(8):872–5. <https://doi.org/10.1001/archinte.1976.03630080014006>
26. Porter J, Jick H. Drug-related deaths among medical inpatients. *JAMA.* 1997;277(9):879–81. <https://doi.org/10.1001/jama.1977.03270360041015>
27. Oehme AK, Rashed AN, Hefele B, Wong ICK, Rascher W, Neubert A. Adverse drug reactions in hospitalised children in Germany are decreasing: results of a nine year cohort-based comparison. *PLoS One.* 2012;7(9):e44349. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044349>
28. Weiss J, Krebs S, Hoffmann C, Werner U, Neubert A, Brune K, Rascher W. Survey of adverse drug reactions on a pediatric ward: a strategy for early and detailed detection. *Pediatrics.* 2002;110(2):254–7. <https://doi.org/10.1542/peds.110.2.254>
29. Grenouillet-Delacré M, Verdoux H, Moore N, Haramburu F, Miremont-Salamé G, Etienne G, et al. Life-threatening adverse drug reactions at admission to medical intensive care: a prospective study in a teaching hospital. *Intensive Care Med.* 2007;33(12):2150–7. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0787-8>
30. Ebbesen J, Buajodet I, Erikssen J, Brors O, Hillberg T, Svaar H, Sandvik L. Drug related deaths in a department of internal medicine. *Arch Int Med.* 2001;161(19):2317–23. <https://doi.org/10.1001/archinte.161.19.2317>
31. Zoppi M, Braunschweig S, Kuenzi UP, Maibach R, Hoigne R. Incidence of lethal adverse drug reactions in the comprehensive hospital drug monitoring, a 20-year survey, 1974–1993, based on the data of Berne/St. Gallen. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000;56(5):427–30. <https://doi.org/10.1007/s002280000158>
32. Juntti-Patinen L, Neuvonen PJ. Drug-related deaths in a university central hospital. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002;58(7):479–82. <https://doi.org/10.1007/s00228-002-0501-2>
33. Montané E, Arellano AL, Sanz Y, Roca J, Farré M. Drug-related deaths in hospital inpatients: a retrospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(3):542–52. <https://doi.org/10.1111/bcp.13471>
34. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. *JAMA.* 1998;279(15):1200–5. <https://doi.org/10.1001/jama.279.15.1200>
35. Wester K, Jönsson AK, Spigset O, Druid H, Hägg S. Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;65(4):573–9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.03064.x>
36. Bates DW. Adverse drug reactions in hospitalized patients – reply. *JAMA.* 1998;280(20):1741.
37. Leelakanok N, Holcombe AL, Lund BC, Gu X, Schweizer ML. Association between polypharmacy and death: a systematic review and meta-analysis. *J Am Pharm Assoc.* 2017;57(6):729–38. <https://doi.org/10.1016/j.japh.2017.06.002>

**Вклад авторов.** И.Л. Асецкая – поиск, отбор и анализ данных литературы, разработка структуры обзора, написание и редактирование текста рукописи; В.А. Поливанов – поиск, отбор и анализ данных литературы, написание текста рукописи; С.К. Зырянов – разработка концепции обзора, редактирование, утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

**Благодарности.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** С.К. Зырянов является членом редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Authors' contributions.** Irina L. Asetskaya—search, selection, and analysis of literature data, outlining of the review, writing and editing of the text of the manuscript; Vitaliy A. Polivanov—search, selection, and analysis of literature data, writing of the text of the manuscript; Sergey K. Zyryanov—elaboration of the review concept, editing and approval of the final version of the manuscript for publication.

**Acknowledgements.** The study was performed without external funding.

**Conflict of interest.** Sergey K. Zyryanov 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

**Асецкая Ирина Львовна**, канд. мед. наук, доцент.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6641-7752>  
[asetskayail@gmail.com](mailto:asetskayail@gmail.com)

**Поливанов Виталий Анатольевич.**  
SPIN-код РИНЦ: 1699-3254  
[pvit74@gmail.com](mailto:pvit74@gmail.com)

**Зырянов Сергей Кенсариневич**, д-р мед. наук, профессор.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>  
[sergey.k.zyryanov@gmail.com](mailto:sergey.k.zyryanov@gmail.com)

*Статья поступила 17.07.2022*  
*После доработки 28.09.2022*  
*Принята к печати 06.12.2022*

**Irina L. Asetskaya**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6641-7752>  
[asetskayail@gmail.com](mailto:asetskayail@gmail.com)

**Vitaliy A. Polivanov.**  
SPIN-code RSCI: 1699-3254  
[pvit74@gmail.com](mailto:pvit74@gmail.com)

**Sergey K. Zyryanov**, Dr. Sci. (Med.), Professor.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>  
[sergey.k.zyryanov@gmail.com](mailto:sergey.k.zyryanov@gmail.com)

*Article was received 17 July 2022*  
*Revised 28 September 2022*  
*Accepted for publication 6 December 2022*

УДК 615.065

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-396-410>

Обзорная статья | Review



# Метамизол натрия: регуляторный статус в разных странах мира, проблемы безопасности и ошибки применения

**Е.А. Ушкалова, С.К. Зырянов, О.И. Бутранова, К.И. Самсонова**<sup>✉</sup>

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»,  
ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: **Самсонова Кристина Ивановна** [1042210102@pfur.ru](mailto:1042210102@pfur.ru)

## РЕЗЮМЕ

Метамизол натрия (МН), анальгин, в середине 60-х годов XX века был отозван с фармацевтического рынка регуляторными органами некоторых стран в связи с развитием побочных эффектов (агранулоцитоза) при его применении. Однако в последние десятилетия наблюдается тенденция к стойкому увеличению количества его назначений. Цель работы – характеристика регуляторного статуса МН в различных странах мира, анализ его эффективности, профиля безопасности, а также доступных данных о медицинских ошибках, ассоциированных с применением МН в реальной клинической практике. По данным литературы, в немецкоязычных странах МН – самый часто используемый анальгетик в хирургической практике, в Швейцарии он занимает третье место по частоте назначения среди обезболивающих, широко применяется даже в тех странах, где был ранее отозван, например в США. Увеличение объемов потребления МН, по мнению экспертов, связано с опиоидным кризисом и высоким риском кардиотоксичности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Эффективность МН при хронических болях превосходит эффективность не только парацетамола, но и НПВП, а при послеоперационной боли и острой первичной головной боли она не ниже, чем у других широко используемых анальгетиков. МН оказывает выраженный анальгетический эффект у онкологических пациентов, в высоких дозах сопоставимый с эффективностью наркотических анальгетиков, при этом МН характеризуется значительно более благоприятным профилем безопасности. Результаты рандомизированных и наблюдательных исследований подтверждают, что кратковременное применение МН является достаточно безопасным, в том числе в отношении риска развития миелосупрессивных побочных эффектов. Курс МН длительностью менее 2 недель характеризуется более низкой частотой нежелательных явлений в сравнении с опиоидами и приблизительно равной таковой для плацебо и парацетамола, увеличение продолжительности использования МН ассоциировано с увеличением риска развития агранулоцитоза. Нежелательные реакции могут быть следствием ошибок при применении препарата. Риск летального исхода на фоне развившегося агранулоцитоза возрастает при совместном применении МН с метотрексатом, а также у пожилых пациентов. МН разрешен к применению в Российской Федерации, отпускается из аптек без рецепта и может использоваться как высокоэффективный анальгетик при широком спектре болей в соответствующих дозе, пути введения, частоте приема с учетом оценки исходных характеристик пациентов, при этом следует избегать необоснованно длительных (более 2 недель) курсов терапии.

**Ключевые слова:** метамизол натрия; эффективность; безопасность; нежелательные реакции; агранулоцитоз; ошибки применения; ошибки назначения

**Для цитирования:** Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Бутранова О.И., Самсонова К.И. Метамизол натрия: регуляторный статус в разных странах мира, проблемы безопасности и ошибки применения. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(4):396–410. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-396-410>

© Е.А. Ушкалова, С.К. Зырянов, О.И. Бутранова, К.И. Самсонова, 2022

# Sodium Metamizole: Regulatory Status around the World, Safety Problems and Medication Errors

E.A. Ushkalova, S.K. Zyryanov, O.I. Butranova, K.I. Samsonova✉

Peoples' Friendship University of Russia  
6 Miklukho-Maklay St., Moscow 117198, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Kristina I. Samsonova** [1042210102@pfur.ru](mailto:1042210102@pfur.ru)

## ABSTRACT

Sodium metamizole (SM), analgin, was recalled from the pharmaceutical market by the regulatory authorities of some countries in the mid-60s because of side effects (agranulocytosis). However, there has been a trend towards a steady increase in its prescription rates in the recent decades. The aim of the study was to characterise the regulatory status of SM in different countries of the world, to assess the effectiveness and safety, and to analyse available data on medication errors in real clinical practice. According to the reviewed publications, SM is the most frequently used analgesic in surgical practice in German-speaking countries, the third most frequently prescribed analgesic in Switzerland, and a widely used one even in the countries where it has previously been recalled, such as the USA. The increase in the use of SM, according to experts, is due to the opioid crisis and the high risk of cardiotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). In chronic pain, the efficacy of SM is superior to that not only of paracetamol, but also of NSAIDs; in postoperative pain and acute primary headache, it is not lower than that of other commonly used analgesics. SM has a pronounced analgesic effect in cancer patients; high doses are comparable to narcotic analgesics in effectiveness but have a significantly more favourable safety profile. Randomised and observational studies confirm that the short-term use of SM is quite safe, including in terms of the risk of developing myelosuppressive side effects. When administered as a course of less than 2 weeks, SM is characterised by a lower frequency of adverse events compared to opioids and an approximately equal one compared to placebo and paracetamol, while longer courses are associated with an increased risk of agranulocytosis. Adverse drug reactions may result from medication errors. The risk of lethal outcome associated with agranulocytosis increases when SM is co-administered with methotrexate or used in elderly patients. In the Russian Federation, SM is an over-the-counter medicinal product approved for a wide range of pain types; it can be used as a highly effective analgesic provided that the dose, route, and frequency of administration are appropriate, the baseline characteristics of patients are taken into account, and unreasonably long courses (more than 2 weeks) are avoided.

**Key words:** sodium metamizole; efficacy; safety; adverse drug reactions; agranulocytosis; administration errors; prescribing errors

**For citation:** Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Butranova O.I., Samsonova K.I. Sodium metamizole: regulatory status around the world, safety problems and medication errors. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(4):396–410. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-396-410>

## Введение

Метамизол натрия (дипирон), более известный в Российской Федерации под торговым наименованием анальгин, является производным аминофеназона (амидопирина). Ранее амидопирин применялся в качестве самостоятельного лекарственного препарата, но был отозван с фармацевтического рынка большинства стран, включая российский, в 50–60-х годах прошлого века из-за проблем с безопасностью, прежде всего в связи с повышенным риском развития нежелательных реакций (НР), связанных

с миелотоксическим действием препарата [1]. Метамизол натрия (МН) обладает выраженными болеутоляющими и жаропонижающими свойствами, оказывает противовоспалительное и небольшое спазмолитическое действие<sup>1</sup> и в настоящее время применяется во многих странах, в связи с чем оценка адекватного статуса безопасности применения данного препарата является актуальной задачей.

**Цель работы** – характеристика регуляторного статуса метамизола натрия в различных странах мира, анализ его эффективности, профиля

<sup>1</sup> <https://grls.rosminzdrav.ru/>

безопасности, а также доступных данных о медицинских ошибках, ассоциированных с применением метамизола натрия в реальной клинической практике.

### Регуляторный статус и объемы потребления в различных странах

МН был впервые одобрен к медицинскому применению в Германии в 1922 г., после чего препарат стал одним из наиболее распространенных анальгетиков в мире. Однако в середине 60-х гг. XX века начался процесс его отзыва с фармацевтических рынков многих стран в связи с развитием у пациентов побочных эффектов, сходных с эффектами при применении амидопирина, прежде всего агранулоцитоза. В настоящее время применение МН запрещено или строго ограничено более чем в 40 странах мира [2]. В частности, препарат отозван с рынков США, Канады, Великобритании, Франции, Индии, скандинавских стран и ряда других [3]. Первой страной, еще в 1965 г. запретившей применение МН, стала Австралия. Во многих экономически развитых странах (Германия, Бельгия, Италия, Испания, Португалия, Швейцария, Япония и др.) препарат имеет статус рецептурного. Например, в Германии начиная с 1986 г. к использованию в медицинской практике разрешены только монопрепараты МН (все фиксированные комбинации отозваны с рынка), а показания к их применению ограничены острой сильной посттравматической и послеоперационной болью, болью при коликах, онкологических заболеваниях, а также другими видами сильной боли и выраженной лихорадки в случае неэффективности другой терапии [4]. Напротив, во многих восточноевропейских странах, включая Российскую Федерацию, а также в Центральной и Южной Америке МН отпускается из аптек без рецепта врача и широко используется для самолечения. В странах, где МН продается без рецепта, он является самым часто применяемым анальгетиком у пациентов с хронической болью [5, 6].

После снижения мирового уровня потребления МН в 70–90-х годах прошлого века в последние десятилетия, наоборот, наблюдается отчетливая тенденция к его росту, охватывающая многие страны. Например, в Германии потребление МН в период с 1986 по 2012 г. увеличилось в 15 раз [4], а к 2016 г. уровень потребления достиг 204 млн установленных суточных доз (defined daily doses, DDD), что соответствовало

2,9 DDD в расчете на одного человека в год [7]. В немецкоязычных странах МН в текущий момент приобрел статус самого часто используемого анальгетика в хирургической практике [8]. По данным исследования F. Hoffman и соавт., включавшем анализ информационной базы данных оказания медицинской помощи Немецкого института медицинской документации и информации, было показано, что в 2010 г. из 68,4 млн застрахованных лиц в общей сложности 5,5 млн (8,1%) получили хотя бы один рецепт на МН [9]. Анализ назначений анальгетиков в Швейцарии за 8-летний период (2006–2013 гг.) выявил, что МН являлся третьим по частоте назначения препаратом среди всех обезболивающих (140 млн DDD) [3]. Более того, относительно широкое применение этого препарата в последние годы наблюдается даже в тех странах, где он был ранее отозван с рынка, например в США, куда его привозят из Мексики и других латиноамериканских стран [10].

В Российской Федерации в начале 2000-х гг. ежегодное потребление МН в таблетках составляло более 530 т, в инъекциях – более 50 т, что в пересчете на одного жителя составило около 7 таблеток и 0,3 ампулы [11]. Метамизол-содержащие препараты покупали около 80% россиян [12]. В настоящее время МН является действующим веществом большого числа брендированных и небрендированных моно- и комбинированных препаратов, занимающих существенную долю в объемах продаж анальгетиков в Российской Федерации<sup>2</sup>.

Использование МН, особенно длительное, увеличивается с возрастом: например более четверти населения Германии в возрасте ≥85 лет получают препарат на протяжении ≥1 года [13]. Еще чаще и более длительно препарат используют в домах престарелых Германии [8]. Рост применения МН в последнее десятилетие объясняется рядом его преимуществ перед парацетамолом, в частности более сильной анальгезирующей активностью, наличием противовоспалительных и некоторых спазмолитических свойств, а также лучшей желудочно-кишечной переносимостью. В отличие от парацетамола, МН высокоэффективен при висцеральной боли и коликах [14].

Важно отметить, что увеличение объемов потребления МН сопряжено с наличием ошибок при его применении. Поэтому в рамках реализации национальной программы безопасности пациентов Российской Федерации в области

<sup>2</sup> <https://grls.rosminzdrav.ru/>

лекарственной терапии все случаи неправильного применения МН подлежат репортированию в органы Росздравнадзора<sup>3</sup>.

По мнению экспертов, более широкому применению МН, в том числе в высоких суточных дозах, способствовало выявление в начале 2000-х гг. повышенного риска кардиотоксичности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и появление в связи с этим рекомендаций европейских и североамериканских регуляторных органов по избеганию применения препаратов этой группы у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Увеличению применения МН способствовал и разразившийся в последние годы в США опиоидный кризис, который показал, что негативные последствия лечения опиоидными анальгетиками (риск развития серьезных НР, в том числе с летальными исходами, и потенциал развития зависимости) оказались существенно выше, чем предполагалось ранее [15, 16].

### Эффективность применения

Эффективность МН при хронических болях, включая онкологические, а также при коликах превосходит эффективность не только парацетамола, но и НПВП, в связи с чем многие врачи за рубежом рассматривают его в качестве безальтернативного лекарственного средства [14, 17]. По результатам метаанализа 3 рандомизированных клинических исследований (РКИ) и 1 когортного исследования ( $n = 252$ ) МН по способности облегчать онкологическую боль значительно превосходил плацебо даже при использовании в низких дозах (1,5–2 г/сут), а в более высоких дозах не уступал препаратам морфина для перорального применения в суточной дозе 60 мг и НПВП [18]. При этом частота возникновения побочных эффектов существенно не отличалась от таковой для плацебо, НПВП и морфина.

По данным Кокрейновского систематического обзора, в котором оценивалась анальгетическая эффективность и сопутствующие нежелательные явления при использовании однократной дозы МН при умеренной и сильной острой послеоперационной боли, обобщены и систематизированы сведения о сравнительной анальгетической активности МН и других анальгетиков [19]. В данный метаанализ было включено 8 исследований с участием 809 человек, в которых сравнивалась эффективность применения

различных доз перорального МН (500 мг – 143 человека, 1000 мг – 57 человек), внутримышечного введения МН (2000 мг – 35 человек), плацебо (236 человек), а также анальгетиков других групп (ибупрофен, парацетамол, ацетилсалициловая кислота (АСК), флурбипрофен, кетопрофен; всего 338 человек). Средний возраст варьировал от 23 до 62 лет. Шесть исследований включали как мужчин, так и женщин, а два исследования – только женщин. Все исследования были небольшими по объему, но их качество было средним или хорошим. По результатам данного систематического обзора по меньшей мере у 50% пациентов наблюдалось облегчение боли в течение 4–6 ч при пероральном приеме МН в дозе 500 мг по сравнению с 30% в группе плацебо (5 исследований, 288 участников; число пациентов, которых необходимо пролечить (number needed to treat, NNT), чтобы получить дополнительный случай – 2,4, 95% доверительный интервал (ДИ) от 1,8–3,1), что является доказательством умеренного качества.

В трех исследованиях (156 участников) сравнивали эффективность МН для перорального применения в дозе 500 мг с парацетамолом в дозах 500 или 600 мг: 58/77 (75%) участников, получавших 500 мг МН, испытали облегчение боли по крайней мере на 50% в течение 4–6 ч по сравнению с 53/79 (67%) участниками, получавшими парацетамол в дозах 500 или 600 мг. В двух других исследованиях (120 участников) сравнивали эффективность МН при пероральном применении в дозе 500 мг, с аспирином в дозах 600 или 650 мг: 39/59 (66%) участников, получавших 500 мг МН, испытали облегчение боли не менее чем на 50% в течение 4–6 ч по сравнению с 30/61 (49%) участниками, получавшими 600 или 650 мг аспирина.

В единичных исследованиях сравнивали эффективность перорального применения МН в дозе 500 мг с ибупрофеном 400 мг (40 человек), флурбипрофеном 50 мг (79 человек) или кетопрофеном 25 или 50 мг (81 человек). Количество пациентов, испытавших облегчение боли по крайней мере на 50%, варьировал от 60 до 72%, но был практически одинаковым во всех группах. При применении 500 мг МН в течение последующих 4–6 ч меньше участников нуждались в дополнительной обезболивающей терапии, чем при применении плацебо (7% при применении МН против 34% при применении плацебо; четыре исследования, 248 участников) [19].

<sup>3</sup> Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

Согласно результатам другого Кокрейновского обзора было установлено, что эффективность МН при мигрени и эпизодической головной боли напряжения значительно превосходила таковую в группе плацебо; также было установлено, что эффективность МН в дозе 1000 мг была выше таковой для АСК в аналогичной дозе [20].

Опубликованы данные о сравнительной эффективности МН и опиоидных анальгетиков в высоких и низких дозах в рамках экспериментальной модели индукции боли или стресса у человека — воспроизведения холодного прессорного теста, который включает погружение конечности в холодную воду до достижения индивидуальной болевой толерантности. Результаты данного исследования показали, что применение препарата тилидин/налоксон в дозах 50/4 и 100/8 мг, а также МН в дозе 800 мг приводило к значительному снижению интенсивности боли и повышению ее переносимости в сравнении с плацебо без существенных различий между этими препаратами [21].

В педиатрии МН также имеет определенную нишу для применения, включающую, прежде всего, хирургическую практику. В исследовании M.I.S. Stangler и соавт. был представлен обзор 2 РКИ, включавших сравнительную оценку эффективности применения МН, парацетамола и плацебо в послеоперационном периоде после тонзилэктомии у детей. Было показано, что анальгетический эффект МН, измеренный с помощью валидированных шкал боли в детском возрасте, превосходит плацебо и сходен с парацетамолом [22]. Опубликованы данные о применении МН у детей после оперативных вмешательств на брюшной полости. В работе E.M.C. Parrilla и соавт. (2018) были выделены две группы детей в возрасте от 3 до 8 лет, пациенты в группе I получали комбинацию МН + парацетамол, в группе II — трамадол. Время обезболивания для группы I составило  $202 \pm 25$  мин, для группы II —  $215 \pm 17$  мин, существенных различий в эффективности отмечено не было (уровень значимости  $p = 0,233$ ). Побочные эффекты значительно чаще отмечались в группе трамадола ( $p < 0,05$ ) [23].

По данным E. Caliskan и соавт. (2013), эффективность внутривенного введения МН у детей после плановой операции на нижних отделах брюшной полости (возраст детей — от 8 до 15 лет) была сопоставима с анальгетической эффективностью внутривенного введения парацетамола, профиль безопасности был идентичен [24]. Привлекают внимание также данные

J. Peñuelas-Acuña и соавт. (2003), в работе которых продемонстрирована эффективность МН, равная эффективности кеторолака при применении в качестве превентивной анальгезии: препараты вводили внутривенно детям (возраст от 3 до 6 лет) за 15 мин до хирургического вмешательства. В обеих группах после операций у 40% детей боли отсутствовали, у 55% имели выраженность от слабой до умеренной [25]. Согласно данным опроса анестезиологов (Германия, Австрия, Швейцария, Нидерланды;  $n = 1476$ ), работающих с детьми младше 14 лет, МН является предпочтительным неопиоидным анальгетиком для интраоперационного использования [26].

Анальгетическая эффективность МН существенно возрастает при совместном применении с опиоидными анальгетиками. Возможный синергизм, по-видимому, носит характер потенцирования, то есть общий эффект превышает сумму эффектов отдельных компонентов [27], поэтому, с одной стороны, можно отметить, что МН обладает опиоидсберегающим эффектом, а с другой — может быть эффективной альтернативой опиоидам в случае их непереносимости [18].

### Нежелательные реакции

Данные о частоте развития НР (в том числе агранулоцитоза) при применении МН противоречивы, и это затрудняет принятие регуляторных решений и определение места препарата в современной клинической практике. В частности, по данным Кокрейновского систематического обзора и метаанализа L. Hearn и соавт. (2016), данные о количестве участников, у которых возникло любое нежелательное явление (НЯ) при приеме МН, были представлены непоследовательно, и анализ был невозможен. Не сообщалось о серьезных НЯ или отзыве препарата (доказательства очень низкого качества) [19].

В настоящее время активное изучение безопасности МН продолжается. В мировой практике существует опыт «двойного» запрета МН. Так, в 1974 г. по рекомендации Агентства по лекарственным средствам Швеции (Medical Products Agency, MPA) препарат был добровольно изъят с рынка производителями в связи с появлением информации о НР при его применении, в первую очередь агранулоцитоза. По результатам проведенных к тому времени исследований, частота возникновения агранулоцитоза составила в Швеции 1:3000 [28]. Однако после публикации в 1986 г. результатов

международного эпидемиологического исследования International Agranulocytosis and Aplastic Anaemia Study (IAAAS), организованного производителями препарата (компания Hoechst и Boehringer-Mannheim, Германия), в котором частота агранулоцитоза, ассоциируемого с использованием МН, составила примерно 1:1 000 000 [29], он был возвращен на фармацевтический рынок Швеции. Анализ НР при применении МН, проведенный после восстановления действия лицензии на его применение, позволил обнаружить, что частота агранулоцитоза составляет 1:1700, что значительно выше предполагаемой, и в 1999 г. препарат был повторно отозван с фармацевтического рынка страны. По результатам последующего анализа данных, полученных за все время пребывания препарата на шведском фармацевтическом рынке, частота метамизол-ассоциированного агранулоцитоза составила 1:1439, что сопоставимо с данными, полученным в 1950-е гг. в отношении амидопирина [30].

Повышенный риск развития агранулоцитоза, связанный с применением МН, наблюдался практически во всех крупных исследованиях, однако по результатам систематического обзора 22 эпидемиологических исследований [31], данные которых были опубликованы в период с 01.01.1980 по 15.12.2014, относительный риск (RR) колебался в широком диапазоне: от 1,5 (95% ДИ 0,8–2,7) до 40,2 (95% ДИ 14,7–113,3), причем его колебания были связаны с географическим регионом проведения исследования. Связи между применением МН и развитием апластической анемии, о которой сообщалось в некоторых исследованиях, в систематическом обзоре выявлено не было [31]. Данные польских исследований по мониторингу агранулоцитоза при длительном применении МН позволили предположить, что риск данной НР достаточно низкий и был значительно преувеличен в прошлом [1, 32–34]. Согласно результатам 12-месячного проспективного исследования с участием 24 гематологических центров в Польше (примерно 30 млн взрослых пациентов), частота развития агранулоцитоза составила 0,16 случая на 1 млн пациенто-лет, частота апластической анемии – 0,08 случая на 1 млн пациенто-лет [35]. Минимальное число случаев метамизол-индуцированного агранулоцитоза наблюдалось и в исследовании «случай–контроль», проведенном в Латинской Америке, где он является самым широко применяемым анальгетиком [35]. В проспективном Берлинском наблюдательном

исследовании «случай–контроль» частота агранулоцитоза составила 0,96 (95% ДИ 0,95–0,97) случая на 1 млн в год, или один случай на 2 млн DDD [36]. Частота агранулоцитоза при применении МН в Швейцарии, по данным спонтанных сообщений, поступивших в базу данных VigiBase Уппсальского центра мониторинга Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), составила 0,46–1,63 случая на 1 млн пациенто-лет [18, 37].

По данным регуляторных органов Германии, количество спонтанных сообщений об агранулоцитозе на фоне применения МН активно росло в период с 1990 до 2012 г. Увеличение применения препарата примерно с 20 млн DDD в 1990 г. до >140 млн DDD в 2012 г. сопровождалось повышением количества спонтанных сообщений об агранулоцитозе примерно с 10 до >50 соответственно [4]. Такой рост можно объяснить не только увеличением потребления препарата, но и повышенной бдительностью медицинских работников в отношении агранулоцитоза, а также различиями в паттернах его использования с точки зрения дозы, продолжительности и применения сопутствующих препаратов [38], в частности, в Германии применяемая суточная доза препарата за период с 1990 по 2012 г. увеличилась в среднем в 3 раза [4].

Безопасность МН является актуальным вопросом и для педиатрической практики. В период с июня 2015 по май 2020 г. в рамках системы стимулированной спонтанной отчетности немецкой университетской клиники было зарегистрировано 7 сообщений о случаях НР применения МН у детей, четыре из которых были связаны с агранулоцитозом. В трех из четырех случаев была установлена возможная или более высокая степень причинно-следственной связи [39]. Анкетирование врачей-анестезиологов, имеющих практику ведения пациентов младше 14 лет, показало, что около 50% респондентов использовало МН внутривенно в дозе 15 мг/кг массы тела или ниже, 26% – в дозе от 16 мг/кг до более чем 20 мг/кг. 20,2% ограничивали продолжительность применения МН у детей, варьируя от однократного введения (4,7%), введения в течение 1 сут (27,5%) или 1–2 недель (29,2%). 65,6% врачей сообщили об отсутствии побочных эффектов, связанных с МН. Аллергические реакции/анафилаксия и снижение артериального давления, требующие вмешательства, были отмечены 3–4% респондентов. Об отсутствии изменений в составе клеток крови за последние 2 года от момента назначения МН сообщили 73,1% респондентов, изменения в клеточном

составе были отмечены лишь 1,3% анестезиологов, при этом об агранулоцитозе сообщили 0,14% врачей [26].

В России целенаправленных исследований по изучению безопасности МН не проводилось. При анализе спонтанных сообщений, поступивших в базу данных фармаконадзора Российской Федерации в период с 24.11.2008 по 10.11.2009, были обнаружены 50 сообщений о развитии НР на фоне применения МН, в том числе о 42 случаях серьезных НР, которые в 16 случаях стали причиной госпитализации или ее продления, а в 2 случаях привели к летальному исходу [40]. Однако скудность этих данных, в том числе отражающая недостаточное развитие фармаконадзора в Российской Федерации на момент исследования, не позволяет оценить риск развития агранулоцитоза при применении МН.

Кратковременное применение МН представляется достаточно безопасным, в том числе в отношении миелосупрессивных НР, что подтверждается результатами рандомизированных и наблюдательных исследований. Так, в метаанализе 79 РКИ, включавших почти 4000 участников, МН при использовании у госпитализированных пациентов в течение <2 недель, по крайней мере, не уступал по безопасности альтернативным обезболивающим препаратам [41]. Частота НР при применении МН оказалась достоверно ниже, чем у пациентов в группе, получавшей опиоиды (отношение шансов (OR) 0,79; 95% ДИ: 0,79–0,96), и не отличалась от таковой в группах пациентов, принимавших плацебо, парацетамол или НПВП. Среди НР было зарегистрировано лишь несколько серьезных, частота которых также не отличалась от таковой при использовании других анальгетиков. О случаях агранулоцитоза и летальных исходах не сообщалось.

Возрастание риска агранулоцитоза при увеличении продолжительности использования МН было продемонстрировано в исследовании «случай–контроль», основанном на анализе информации большой базы данных дискразий крови (Испания) [38]. Риск развития агранулоцитоза в этом исследовании исчезал более чем через 10 сут после приема последней дозы препарата. Анализ сообщений базы данных фармаконадзора Европейского союза (EudraVigilance) за 1985–2017 гг. (1448 сообщений из 31 страны) показал, что у двух третей пациентов с агранулоцитозом он развился в течение 6 недель постоянного или прерывистого применения МН, в 30,5% – в течение 7 сут, включая 18 случаев его возникновения сразу после первого или второго

введения [4]. Время до момента развития агранулоцитоза было намного короче у пациентов, которые уже получали МН ранее (медиана: 6 сут против 15 сут).

Механизм развития агранулоцитоза на фоне применения (или ассоциированного) МН до конца не установлен, но предполагают, что он связан с иммуноопосредованным образованием антител к гранулоцитам [42] и с образованием токсичного метаболита – 4-аминоантипирина [43]. Не исключается и прямое токсическое действие препарата на клетки-предшественники гранулоцитов [44].

Настороженность в отношении развития агранулоцитоза является обязательной при назначении МН. Врачи должны информировать пациентов о его признаках и симптомах (лихорадка, озноб, апатия, миалгия, слабость, фарингит, гингивит, синусит, стоматит, бронхит, сепсис) и при подозрении на его развитие сообщать органам фармаконадзора.

Разница в частоте агранулоцитоза в разных странах может объясняться различиями в распространенности генетического полиморфизма среди этнических групп населения [36]. Например, показано, что метамизол-индуцированный агранулоцитоз зависит от полиморфизма гена лейкоцитарного антигена человека (human leukocyte antigen, HLA) и некоторых хромосомных aberrаций: он значительно чаще по сравнению с контролем встречается у лиц с антигеном HLA24 (RR 13,60;  $p = 0,05$ ) и значительно реже – у носителей аллеля DQA1\*0501 (11 против 57% соответственно,  $p = 0,05$ ) [45]. Предполагают, что генетический полиморфизм может предрасполагать к более частому развитию агранулоцитоза у скандинавов, британцев и ирландцев [46].

Аутоиммунные заболевания, аллергия на лекарственные средства в анамнезе и сопутствующее лечение немиелотоксическими и неиммуносупрессивными препаратами, по-видимому, не являются факторами риска индуцированной МН нейтропении [47].

МН может вызывать реакции гиперчувствительности, типично включающие разнообразные кожные проявления, среди которых отмечаются серьезные и угрожающие жизни [48, 49]. Большинство пациентов, у которых развивались НР с кожными проявлениями, имели семейный анамнез аллергических заболеваний и генетическую предрасположенность [50]. Частота анафилактического шока с лиц с гиперчувствительностью к МН достигает 18–30%.

МН чаще, чем НПВП, вызывает такие серьезные НР со стороны кожи, как генерализованную крапивницу, отек Квинке, токсический эпидермальный некролиз и DRESS-синдром [43, 51]. МН также может провоцировать развитие бронхоспазма, особенно у пациентов с бронхиальной астмой [52].

По данным метаанализа, проведенного в 2015 г., другие НР, возникающие на фоне приема МН, развиваются относительно редко [41]. В плацебо-контролируемых исследованиях [41] сообщалось о 82 НЯ у 619 пациентов, получавших МН, по сравнению с 73 НЯ у 520 пациентов контрольной группы (OR 0,96, 95% ДИ 0,73–1,25). В группе МН было зарегистрировано два серьезных НЯ: один случай лейкопении при септицемии вследствие аспирации и один случай послеоперационного кровотечения после простатэктомии. В группе плацебо было зарегистрировано одно серьезное НЯ – случай лейкопении на фоне недостаточности анастомоза (OR 1,93, 95% ДИ 0,18–20,6). Различий в органоспецифичной безопасности и частоте выбывания из исследований вследствие НЯ между группами не обнаружено. У пациентов, получавших МН, была обнаружена значительно более высокая частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, преимущественно артериальной гипотензии при внутривенном введении, но меньшая вероятность развития неврологических НЯ (головная боль, головокружение), чем у пациентов, получавших парацетамол [41]. По сравнению с опиоидами применение МН реже ассоциировалось с неврологическими и неспецифическими НЯ – головокружением, усталостью, седативным эффектом и угнетением центральной нервной системы [41].

Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при применении МН в ранних исследованиях (1987–1988 гг.) регистрировались реже, чем при применении парацетамола и НПВП, что объясняет более низкую избыточную смертность при краткосрочном приеме этого препарата по сравнению с НПВП [53]. В целенаправленном анализе избыточной смертности при краткосрочном (одна неделя) применении анальгетиков, проведенном S. Andrade и соавт., она составила 25 случаев на 100 млн человек при применении МН по сравнению с 592 случаями при применении диклофенака, 185 случаями при применении аспирина и 20 случаями при применении парацетамола. Повышенная смертность, связанная с диклофенаком

<sup>4</sup> <https://grls.rosminzdrav.ru/>

и аспирином, была преимущественно обусловлена серьезными осложнениями со стороны верхних отделов ЖКТ [54].

В более позднем метаанализе (2016) 22 наблюдательных исследований тех же авторов статистически значимое повышение риска кровотечения из верхних отделов ЖКТ при применении МН (OR в диапазоне от 1,4 до 2,7) было продемонстрировано в 4 из 5 исследований «случай–контроль», в которых оценивали риск этого осложнения [31]. В связи с недостаточностью данных оценить другие исходы (влияние на печень, развитие анафилаксии) в этом метаанализе не удалось. Основными недостатками включенных в метаанализ исследований было отсутствие практически во всех из них анализа НР в зависимости от применяемой дозы, пути введения или продолжительности терапии препаратом.

МН может вызывать острое почечное повреждение (ОПП), однако при применении препарата в терапевтических дозах оно наблюдается очень редко и протекает легче, чем при применении НПВП [55]. Клиническая картина обычно возникает через неделю после начала приема препарата и проявляется острой неолитической почечной недостаточностью и протеинурией ниже 1 г/24 ч. Почечная функция обычно восстанавливается спонтанно в течение 7–10 сут после отмены препарата [55]. Риск развития ОПП значительно повышается у пациентов пожилого возраста, особенно старше 75 лет, в критическом состоянии [56]. У пациентов, госпитализированных в отделение интенсивной терапии, риск развития ОПП увеличивался дозозависимым образом в 1,6 раза при увеличении суточной дозы на каждый дополнительный грамм. Предиктором ОПП у этих пациентов может быть применение препарата в дозе 2,5 г/сут [57].

Для пациентов, страдающих хронической болезнью почек, характерно снижение скорости выведения некоторых метаболитов МН, в связи с чем применение МН у данной категории пациентов должно сопровождаться тщательным мониторингом возможных НР, а также избеганием высоких доз препарата. Необходимо уменьшать дозу МН при снижении скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин<sup>4</sup>.

Случаи повреждения печени при применении МН наблюдались как в экспериментальных исследованиях, так и при применении препарата в широкой медицинской практике [3]. В двух немецких когортных исследованиях, результаты

которых были опубликованы в 2020–2021 гг., доля лекарственно-индуцированных поражений печени (ЛПП) при применении МН составляла 13–15% среди всех случаев ЛПП, что авторы объяснили ростом потребления данного препарата [58, 59]. Высокий риск гепатотоксичности МН был отмечен в результате анализа информации за 2009–2018 гг., содержащейся в базе данных Intercontinental Medical Statistics (IMS)<sup>®</sup> Disease Analyzer (сведения по Германии), проведенном с целью сравнения риска развития ЛПП в течение 270 сут после начала лечения МН или парацетамолом [60]. По результатам исследования применение МН было ассоциировано с более высоким риском ЛПП по сравнению с парацетамолом (скорректированное отношение рисков 1,69, 95% ДИ 1,46–1,97).

Согласно актуальной информации об опыте клинического применения МН в отечественных инструкциях по медицинскому применению лекарственных препаратов, содержащих в качестве действующего вещества МН, 31 мая 2022 г. были обновлены разделы «Побочное действие» и «Особые указания» на предмет ЛПП<sup>5</sup>.

МН может оказывать неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему. Известно, что он может вызывать снижение артериального давления, преимущественно при внутривенном введении. Артериальная гипотензия и нестабильность гемодинамики (например, инфаркт миокарда, множественная травма, начинающийся шок) являются противопоказанием для внутривенного введения препарата. Применять МН внутрь у таких пациентов, а также у пациентов с заболеваниями, при которых снижение артериального давления может представлять повышенную опасность, например при тяжелой ишемической болезни сердца или выраженном стенозе артерий головного мозга, следует с осторожностью<sup>6</sup>.

### Межлекарственные взаимодействия

Клинически значимые последствия лекарственных взаимодействий МН с другими препаратами развиваются относительно редко [41]. Тем не менее существует ряд лекарственных препаратов, одновременный прием которых вместе с МН представляет определенную опасность. В многочисленных исследованиях показано, что у пациентов с ишемической болезнью сердца и инсультом МН может значительно уменьшать

антиагрегантный эффект АСК и ухудшать исход заболевания [17, 61–64]. Так, недавно опубликованные результаты наблюдательного исследования, основанного на анализе информации общенациональной базы данных медицинского страхования в Германии, продемонстрировали, что у пациентов с ишемической болезнью сердца, получавших МН в сочетании с низкими дозами АСК ( $n = 5946$ ), при наблюдении в течение 36 мес. кумулятивная частота смерти, инфаркта миокарда или инсульта, а также смертности от всех причин и ишемических событий выше по сравнению с пациентами, получавшими только АСК ( $n = 26\,200$ ) [17]. Избыточная смертность при одновременном приеме МН и АСК была отмечена у 24,4% пациентов по сравнению с 15,6% в группе, принимавшей только АСК (OR 1,66, 95% ДИ, 1,56–1,76,  $p < 0,0001$ ), инфаркт миокарда – у 5,9 и 5,2% соответственно (OR 1,18, 95% ДИ, 1,05–1,32,  $p = 0,0066$ ), инсульт или транзиторная ишемическая атака – у 8,5 и 7,3% соответственно (OR 1,22, 95% ДИ, 1,11–1,35,  $p < 0,0001$ ). Число пациентов, которых необходимо пролечить (NNT), чтобы получить дополнительный случай инфаркта миокарда, составило 140, инсульта / транзиторной ишемической атаки – 82.

В исследовании с участием пожилых пациентов (средний возраст –  $75,5 \pm 9,8$  года) высокая реактивность тромбоцитов (BPT) наблюдалась у 42,5% пациентов, получавших одновременно МН и АСК. Частота BPT зависела от суточной дозы АСК (20% в дозе  $<1$  г/сут против 50% в дозе  $>3$  г/сут,  $p > 0,0001$ ) и пути введения (87,5% при внутривенном введении против 37,5% при приеме внутрь,  $p < 0,0001$ ). Прием АСК строго за 30 мин до анальгетика приводил к восстановлению антиагрегантного эффекта АСК у всех пациентов. Согласно заключению авторов, МН следует с осторожностью применять у пациентов, получающих АСК. В случае если применение МН представляется безальтернативным, его необходимо использовать в минимальной эффективной дозе, соблюдая строгий порядок приема препаратов [58].

В работе С. Pfreffer и соавт. (2020) была оценена реактивность тромбоцитов у госпитализированных пациентов (нерандомизированное проспективное клиническое исследование в параллельных группах), принимавших АСК по крайней мере за 30 мин до приема МН (группа рекомендуемого дозирования,  $n = 15$ ), принимавших метамизол до или одновременно

<sup>5</sup> <https://grls.rosminzdrav.ru/Forum/Files/244063/Pismo11.pdf>

<sup>6</sup> <https://grls.rosminzdrav.ru/>

с АСК (группа нерекомендуемого дозирования,  $n = 16$ ), а также у пациентов с неизвестным или смешанным приемом (группа смешанного дозирования,  $n = 5$ ) [65]. Результаты продемонстрировали, что совместное применение МН и АСК значительно влияло на ингибирование тромбоцитов, вызывая колебания их реактивности в течение суток, и могло вызывать ВРТ у пациентов, принимавших АСК до МН или одновременно с ним [67]. Более того, частота появления ВРТ оказалась выше в группе с рекомендуемым дозированием по сравнению с группой с нерекомендуемым дозированием (19,6% против 46,9%,  $p = 0,011$ ). Еще в одном проспективном когортном исследовании было продемонстрировано, что МН при совместном применении может изменять эффекты АСК, что ухудшает клинические исходы [63]. В целом результаты проведенных исследований свидетельствуют, что МН следует с осторожностью применять у пациентов, получающих АСК для вторичной профилактики тромбозов.

Большой риск для пациентов представляет совместный прием МН вместе с миелосупрессивными препаратами, в частности, с метотрексатом. По данным исследований повышенный риск летального исхода (OR 5,18, 95% ДИ 3,06–8,78) наблюдался при совместном применении МН с метотрексатом, особенно у пациентов старшей возрастной группы. Аналогичные данные были получены при анализе 1417 спонтанных сообщений, поступивших в базу данных ВОЗ Vigibase, и 77 сообщений из Швейцарской базы по фармаконадзору: наряду с применением МН совместно с метотрексатом к факторам риска летального исхода были отнесены пожилой возраст, женский пол и панцитопения [37]. В этом исследовании около 52% всех случаев агранулоцитоза и 3% случаев, зарегистрированных в Швейцарии, были ассоциированы с наличием латентного периода до развития гематологических НР, составлявшего менее 7 сут.

У пациентов пожилого возраста рекомендуется избегать одновременного применения МН не только с метотрексатом, но и с другими препаратами, такими как [67]: антипсихотик клозапин, некоторые антииреодные препараты (карбимазол и метимазол), антимикробные лекарственные средства (бета-лактамы, ко-тримоксазол), антиконвульсанты (карбамазепин), НПВП (индометацин и фенилбутазон).

<sup>7</sup> <https://grls.rosminzdrav.ru/>

<sup>8</sup> Metamizole. <https://go.drugbank.com/drugs/DB04817>

В инструкции по применению МН указано, что его токсичность повышается при совместном применении с трициклическими антидепрессантами (рекомендованы ВОЗ в качестве адъювантных препаратов для лечения хронической боли), которые могут нарушать его метаболизм<sup>7</sup>.

МН способен индуцировать изоферменты цитохрома P450 CYP2B6 и CYP3A4 и может вступать в лекарственные взаимодействия с субстратами, ингибиторами или индукторами этих изоферментов [44]. Как индуктор CYP2B6 МН может взаимодействовать с бупропионом, циклофосфамидом, эфавиренцом, кетаминном, меперидином, пропופолом, селегилином и S-мефенитоином, как индуктор CYP3A4 – с АСК, антикоагулянтами, антигипертензивными лекарственными средствами, хлорпромазином, циметидином, циклоспорином, левофлоксацином, метотрексатом, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и производными сульфанилмочевины, однако клиническое значение большинства этих взаимодействий, по-видимому, небольшое. В клинической практике применение МН ассоциировалось с незначительным снижением концентрации циклоспорина в крови в начальный период лечения [44]. Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют, что наиболее опасно одновременное применение метамизола с метотрексатом<sup>8</sup>.

### Медицинские ошибки при применении метамизола натрия

МН является одним из самых часто назначаемых анальгетиков, назначение и применение которого у взрослых пациентов сопряжено с достаточно большим количеством ошибок [68]. Результаты анализа рецептурных ошибок (161 назначение препарата в условиях стационара, Испания, 2018 г.) показали, что доля правильно оформленных рецептов на МН составляла 24,8% [68]. Медицинские ошибки, связанные с назначением препарата, отмечались в 11% случаев (95% ДИ 6,25–18,63), из них в 90,9% случаев у пациента не наблюдалось развития НР, в 9,1% – требовался мониторинг состояния. Ошибочные назначения МН включали следующее: отсутствие назначения – 4%, ошибочная частота применения – 2%, превышение дозы – 2%, ошибочный путь введения – 1%, ошибки при подготовке препарата для инъекционного введения препарата – 1%, отсутствие показаний – 1% [68].

Следует отметить результаты описательного наблюдательного проспективного исследования по сравнению частоты ошибочных назначений МН в системе электронных рецептов и традиционных рецептов, выписываемых врачами вручную взрослым пациентам с травмами в условиях стационара: в первом случае доля ошибок составила 4,5%, во втором – 26,87% [69]. Риск ошибочных назначений препаратов МН максимален в особо уязвимых категориях пациентов, в частности, у пациентов пожилого и старческого возраста. Согласно результатам одноцентрового интервенционного исследования, проведенного на базе университетской клиники в Швейцарии, МН исходно был отмечен как потенциально не рекомендованное лекарственное назначение (ПНЛН) в 2,5% случаев у пациентов старше 65 лет; после внедрения технологий по сокращению ПНЛН среди врачей частота подобных назначений сократилась до 1,1% [70].

Анализ применения МН в педиатрической популяции также свидетельствует о достаточно высоком уровне ошибок. По данным перекрестного клинического исследования (Бразилия, сентябрь 2004 г. – февраль 2005 г.), последовательно включавшего детей в возрасте от 3 до 36 мес., поступавших на лечение в отделение неотложной помощи (группа ацетаминофена – 83 пациента, группа МН – 117 пациентов), был установлен значительно более высокий уровень некорректного дозирования МН (89,7%) в сравнении с ацетаминофеном (54,2%). Во всех случаях ошибочное дозирование было связано с применением препарата родителями пациентов. Дозу МН ниже

терапевтической получили 15,2% пациентов, выше терапевтической – 84,8% [71].

По данным других исследований, самой частой ошибкой при применении МН являлось дублирование терапии [69].

## Заключение

В настоящее время МН широко применяется во многих странах, даже в тех, где был ранее отозван с фармацевтического рынка, например в США. В немецкоязычных странах МН – самый часто используемый анальгетик в хирургической практике, в Швейцарии занимает третье место по частоте назначения среди всех обезболивающих. Опиоидный кризис и высокий риск кардиотоксичности НПВП, по мнению экспертов, послужили увеличению объемов потребления МН.

Кратковременное применение МН с целью купирования головной боли, послеоперационной боли, колик, боли, связанной с заболеваниями мягких тканей, является эффективным и характеризуется достаточно высоким профилем безопасности. Среднесрочные и долгосрочные курсы МН сопровождаются возрастанием риска развития НР, среди которых наиболее значимым в прогностическом плане являются агранулоцитоз, ОПП и ЛПП. Тщательная оценка показаний к назначению МН, по возможности, исключение лекарственных взаимодействий, мониторинг состояния пациентов, получающих препарат, и их полное информирование о возможных клинических проявлениях НР, а также своевременное репортирование о случаях развития НР в Росздравнадзор лежат в основе безопасности средне- и долгосрочной фармакотерапии.

## Литература / References

1. Jasienska A, Maślanka T, Jaroszewski JJ. Pharmacological characteristics of metamizole. *Pol J Vet Sci*. 2014; 17(1):207–14. <https://doi.org/10.2478/pjvs-2014-0030>
2. Ушкалова Е, Астахова А. Проблемы безопасности анальгина. *Фарматека*. 2003;(1):53–7. [Ushkalova E, Astakhova A. Problems of analgin safety. *Farmateka = Farmateka*. 2003;(1):53–7 (In Russ.)]
3. Lutz M. Metamizole (dipyrone) and the liver: a review of the literature. *J Clin Pharmacol*. 2019;59(11):1433–42. <https://doi.org/10.1002/jcph.1512>
4. Stammschulte T, Ludwig WD, Mühlbauer B, Bronder E, Gundert-Remy U. Metamizole (dipyrone)-associated agranulocytosis. An analysis of German spontaneous reports 1990–2012. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(9):1129–38. <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1895-y>
5. Pastore GP, Goulart DR, Pastore PR, Prati AJ, de Moraes M. Self-medication among myofascial pain patients: a preliminary study. *Open Dent J*. 2018;12:347–53. <https://doi.org/10.2174/1874210601812010347>
6. da Silva Dal Pizzol T, Turmina Fontanella A, Cardoso Ferreira MB, Bertoldi AD, Boff Borges R, Serate Mengue S. Analgesic use among the Brazilian population: results from the National Survey on Access, Use and Promotion of Rational Use of Medicines (PNAUM). *PLoS One*. 2019;14(3):e0214329. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214329>
7. Hoffmann F, Bantel C, Jobski K. Agranulocytosis attributed to metamizole: an analysis of spontaneous reports in EudraVigilance 1985–2017. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2020;126(2):116–25. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13310>

8. Reist L, Erlenwein J, Meissner W, Stammschulte T, Stüber F, Stamer UM. Dipyron is the preferred nonopioid analgesic for the treatment of acute and chronic pain. A survey of clinical practice in German-speaking countries. *Eur J Pain*. 2018;22(6):1103–12. <https://doi.org/10.1002/ejp.1194>
9. Hoffmann F, Bantel C, von Rosen FT, Jobski K. Regional differences in prescribing patterns of metamizole in Germany based on data from 70 million persons. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(11):3892. <https://doi.org/10.3390/ijerph17113892>
10. Garcia S, Canoniero M, Lopes G, Soriano AO. Metamizole use among Hispanics in Miami: report of a survey conducted in a primary care setting. *South Med J*. 2006;99(9):924–6. <https://doi.org/10.1097/01.smj.0000233020.68212.8f>
11. Табеева Г. Непростые простые анальгетики, или о чем надо помнить при выборе анальгетика. *РМЖ*. 2013;21(10):470–5. [Tabeeva G. Not-so-simple simple analgesics, or what to keep in mind when choosing an analgesic. *RMZh = RMJ*. 2013;21(10):470–5 (In Russ.)]
12. Шухов В, Харпер Д. Метамизол и метамизол-содержащие препараты. *Клиническая фармакология и терапия*. 2000;9(1):92–6. [Shukhov V, Harper J. Metamizole and metamizole-containing drugs. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy*. 2000;9(1):92–6 (In Russ.)]
13. Hoffmann F, Meinecke P, Freitag MH, Glaeske G, Schulze J, Schmiemann G. Who gets dipyron (metamizole) in Germany? Prescribing by age, sex and region. *J Clin Pharm Ther*. 2015;40(3):285–8. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12261>
14. Stromer W, Pabinger I, Ay C, Crevenna R, Donnerer J, Feistritz C, et al. Pain management in hemophilia: expert recommendations. *Wien Klin Wochenschr*. 2021;133(19–20):1042–56. <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01798-4>
15. Vadivelu N, Kai AM, Kodumudi V, Sramcik J, Kaye AD. The opioid crisis: a comprehensive overview. *Curr Pain Headache Rep*. 2018;22(3):16. <https://doi.org/10.1007/s11916-018-0670-z>
16. Manchikanti L, Kaye AM, Knezevic NN, McAnally H, Slavin K, Trescot AM, et al. Responsible, safe, and effective prescription of opioids for chronic non-cancer pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines. *Pain Physician*. 2017;20(2S):S3–S92. PMID: 28226332.
17. Polzin A, Dannenberg L, Helten C, Pöhl M, Metzzen D, Mourikis P, et al. Excess mortality in aspirin and dipyron (metamizole) co-medicated in patients with cardiovascular disease: a nationwide study. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(22):e022299. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.022299>
18. Gaertner J, Stamer UM, Remi C, Voltz R, Bausewein C, Sabatowski R, et al. Metamizole/dipyron for the relief of cancer pain: a systematic review and evidence-based recommendations for clinical practice. *Palliat Med*. 2017;31(1):26–34. <https://doi.org/10.1177/0269216316655746>
19. Hearn L, Derry S, Moore RA. Single dose dipyron (metamizole) for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4(4):CD011421. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011421.pub2>
20. Ramacciotti AS, Soares BG, Atallah AN. Dipyron for acute primary headaches. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD004842. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004842.pub2>
21. Kleine-Borgmann J, Wilhelmi J, Kratel J, Baumann F, Schmidt K, Zunhammer M, Bingel U. Tilidine and dipyron (metamizole) in cold pressor pain: a pooled analysis of efficacy, tolerability, and safety in healthy volunteers. *Clin Transl Sci*. 2021;14(5):1997–2007. <https://doi.org/10.1111/cts.13058>
22. Stangler MIS, Lubianca JPN, Lubianca JN, Lubianca Neto JF. Dipyron as pre-emptive measure in postoperative analgesia after tonsillectomy in children: a systematic review. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2021;87(2):227–36. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.12.005>
23. Castilla Parrilla EM, Gironés Camarasa B, García Dueñas C, Licerias Licerias E, Mattar Sattuf K, Castilla Peinado G. Estudio comparativo de dos técnicas analgésicas en el postoperatorio de cirugía pediátrica [Comparative study of the effect of two analgesic techniques in postoperative pain control in pediatric surgery]. *Cir Pediatr*. 2018;31(4):187–91. Spanish. PMID: 30371031
24. Caliskan E, Sener M, Kocum A, Ozyilkan NB, Ezer SS, Aribogan A. The efficacy of intravenous paracetamol versus dipyron for postoperative analgesia after day-case lower abdominal surgery in children with spinal anesthesia: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. *BMC Anesthesiol*. 2013;13(1):34. <https://doi.org/10.1186/1471-2253-13-34>
25. Peñuelas-Acuña J, Oriol-López JA, Hernández-Bernal CE, Castelazo Arredondo JA. Ketorolaco vs metamizol analgesia preventiva en niños [Ketorolac vs metamizol preemptive analgesia in children]. *Cir Cir*. 2003;71(1):50–4. Spanish. PMID: 19753721
26. Witschi L, Reist L, Stammschulte T, Erlenwein J, Becke K, Stamer U. Perioperative anwendung von metamizol und anderen nichtopioidanalgetika bei kindern: ergebnisse einer umfrage [Perioperative use of metamizole and other nonopioid analgesics in children: results of a survey]. *Anaesthesist*. 2019;68(3):152–60. German. <https://doi.org/10.1007/s00101-018-0532-4>
27. Polzin A, Hohlfeld T, Kelm M, Zeus T. Impairment of aspirin antiplatelet effects by non-opioid analgesic medication. *World J Cardiol*. 2015;7(7):383–91. <https://doi.org/10.4330/wjcv.v7.i7.383>
28. Böttiger LE, Westerholm B. Drug-induced blood dyscrasias in Sweden. *Br Med J*. 1973;3(5875):339–43. <https://doi.org/10.1136/bmj.3.5875.339>
29. Kramer MS, Lane DA, Hutchinson TA. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study (IAAAS). *J Clin Epidemiol*. 1988;41(6):613–6. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(88\)90069-8](https://doi.org/10.1016/0895-4356(88)90069-8)

30. Hedenmalm K, Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyron (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol.* 2002;58(4):265–74. <https://doi.org/10.1007/s00228-002-0465-2>
31. Andrade S, Bartels DB, Lange R, Sandford L, Gurwitz J. Safety of metamizole: a systematic review of the literature. *J Clin Pharm Ther.* 2016;41(5):459–77. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12422>
32. Maj S, Lis Y. The incidence of metamizole sodium-induced agranulocytosis in Poland. *J Int Med Res.* 2002;30(5):488–95. <https://doi.org/10.1177/147323000203000504>
33. Maj S, Centkowski P. A prospective study of the incidence of agranulocytosis and aplastic anemia associated with the oral use of metamizole sodium in Poland. *Med Sci Monit.* 2004;10(9):PI93–5. PMID: 15328493
34. Basak GW, Drozd-Sokołowska J, Wiktor-Jedrzejczak W. Update on the incidence of metamizole sodium-induced blood dyscrasias in Poland. *J Int Med Res.* 2010;38(4):1374–80. <https://doi.org/10.1177/147323001003800419>
35. Hamerschlag N, Maluf E, Biasi Cavalcanti A, Avezum Júnior A, Eluf-Neto J, Passeto Falcão R, et al. Incidence and risk factors for agranulocytosis in Latin American countries – the Latin Study: a multicenter study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64(9):921–9. <https://doi.org/10.1007/s00228-008-0513-7>
36. Huber M, Andersohn F, Sarganas G, Bronder E, Klimpel A, Thomae M, et al. Metamizole-induced agranulocytosis revisited: results from the prospective Berlin Case-Control Surveillance Study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(2):219–27. <https://doi.org/10.1007/s00228-014-1777-8>
37. Blaser LS, Tramonti A, Egger P, Haschke M, Krähenbühl S, Rätz Bravo AE. Hematological safety of metamizole: retrospective analysis of WHO and Swiss spontaneous safety reports. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(2):209–17. <https://doi.org/10.1007/s00228-014-1781-z>
38. Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E, Laporte JR. Population-based drug-induced agranulocytosis. *Arch Intern Med.* 2005;165(8):869–74. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.8.869>
39. Zahn J, Eberl S, Rödle W, Rascher W, Neubert A, Toni I. Metamizole use in children: analysis of drug utilisation and adverse drug reactions at a German university hospital between 2015 and 2020. *Paediatr Drugs.* 2022;24(1):45–56. <https://doi.org/10.1007/s40272-021-00481-z>
40. Астахова АВ, Торопова ИА, Дармостукова МА. Анализ сообщений о НПР на метамизол натрия (анальгин, дипирон), поступивших в Центр. *Безопасность лекарств и фармаконадзор.* 2011;(1):26–9. [Astakhova AV, Toropova IA, Darmostukova MA. Analysis of reports on ADRs to sodium metamizole (analgin, dipyron) received by the Center. *Bezopasnost' lekarstv i farmakonadzor = Drug Safety and Pharmacovigilance.* 2011;(1):26–9 (In Russ.)]
41. Kötter T, da Costa BR, Fässler M, Blozik E, Linde K, Jüni P, et al. Metamizole-associated adverse events: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(4):e0122918. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122918>
42. Остроумова О, Кочетков А, Павлеева Е, Кравченко Е. Лекарственно-индуцированные нейтропения и агранулоцитоз. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2020;8(3):109–22. [Ostroumova O, Kochetkov A, Pavleeva E, Kravchenko E. Drug-induced neutropenia and agranulocytosis. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2020;8(3):109–22 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-109-122>
43. Cazacu I, Mogosan C, Loghin F. Safety issues of current analgesics: an update. *Clujul Med.* 2015;88(2):128–36. <https://doi.org/10.15386/cjmed-413>
44. Tesfa D, Keisu M, Palmblad J. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis: possible mechanisms and management. *Am J Hematol.* 2009;84(7):428–34. <https://doi.org/10.1002/ajh.21433>
45. Vlahov V, Bacracheva N, Tontcheva D, Naumova E, Mavrudieva M, Ilieva P, Michailova A. Genetic factors and risk of agranulocytosis from metamizol. *Pharmacogenetics.* 1996;6(1):67–72. <https://doi.org/10.1097/00008571-199602000-00005>
46. Shah RR. Metamizole (dipyron)-induced agranulocytosis: does the risk vary according to ethnicity? *J Clin Pharm Ther.* 2019;44(1):129–33. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12768>
47. Rudin D, Spöndlin J, Cismaru AL, Liakoni E, Bonadies N, Amstutz U, et al. Metamizole-associated neutropenia: comparison of patients with neutropenia and metamizole-tolerant patients. *Eur J Intern Med.* 2019;68:36–43. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.07.029>
48. Voigtländer V. Adverse dermatological reactions to pyrazolones. *Agents Actions Suppl.* 1986;19:303–11. PMID: 3489359
49. Levy M. Hypersensitivity to pyrazolones. *Thorax.* 2000;55 Suppl 2:S72–4. [https://doi.org/10.1136/thorax.55.suppl\\_2.s72](https://doi.org/10.1136/thorax.55.suppl_2.s72)
50. Kowalski ML, Woszczek G, Bienkiewicz B, Mis M. Association of pyrazolone drug hypersensitivity with HLA-DQ and DR antigens. *Clin Exp Allergy.* 1998;28(9):1153–8. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1998.00346.x>
51. Rodríguez-Martín S, Martín-Merino E, Lerma V, Rodríguez-Miguel A, González O, González-Herrada C, et al. Active surveillance of severe cutaneous adverse reactions: a case-population approach using a registry and a health care database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27(9):1042–50. <https://doi.org/10.1002/pds.4622>
52. Bellegrandi S, Rosso R, Mattiacci G, Zaffiro A, Di Sora F, Menzella F, et al. Combined immediate- and delayed-type hypersensitivity to metamizole. *Allergy.* 1999;54(1):88–90. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.1999.00953.x>

53. Laporte JR, Carné X, Vidal X, Moreno V, Juan J. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Catalan Countries Study on Upper Gastrointestinal Bleeding. *Lancet*. 1991;337(8733):85–9. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)90744-a](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)90744-a)
54. Andrade SE, Martinez C, Walker AM. Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(12):1357–65. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(98\)00076-6](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(98)00076-6)
55. Hassan K, Khazim K, Hassan F, Hassan S. Acute kidney injury associated with metamizole sodium ingestion. *Ren Fail*. 2011;33(5):544–7. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2011.569107>
56. Kane-Gill SL, Sileanu FE, Murugan R, Trietley GS, Handler SM, Kellum JA. Risk factors for acute kidney injury in older adults with critical illness: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(6):860–9. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.10.018>
57. Stueber T, Buessecker L, Leffler A, Gillmann HJ. The use of dipyrone in the ICU is associated with acute kidney injury: a retrospective cohort analysis. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34(10):673–80. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000627>
58. Sebode M, Reike-Kunze M, Weidemann S, Zenouzi R, Hartl J, Peiseler M, et al. Metamizole: an underrated agent causing severe idiosyncratic drug-induced liver injury. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(7):1406–15. <https://doi.org/10.1111/bcp.14254>
59. Weber S, Benesic A, Neumann J, Gerbes AL. Liver injury associated with metamizole exposure: features of an underestimated adverse event. *Drug Saf*. 2021;44(6):669–80. <https://doi.org/10.1007/s40264-021-01049-z>
60. Hedenmalm K, Pacurariu A, Slattery J, Kurz X, Candore G, Flynn R. Is there an increased risk of hepatotoxicity with metamizole? A comparative cohort study in incident users. *Drug Saf*. 2021;44(9):973–85. <https://doi.org/10.1007/s40264-021-01087-7>
61. Polzin A, Zeus T, Schrör K, Kelm M, Hohlfeld T. Dipyrone (metamizole) can nullify the antiplatelet effect of aspirin in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(18):1725–6. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.039>
62. Saxena A, Balaramnavar VM, Hohlfeld T, Saxena AK. Drug/drug interaction of common NSAIDs with antiplatelet effect of aspirin in human platelets. *Eur J Pharmacol*. 2013;721(1–3):215–24. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.09.032>
63. Dannenberg L, Erschoff V, Bönner F, Gliem M, Jander S, Levkau B, et al. Dipyrone comedication in aspirin treated stroke patients impairs outcome. *Vascul Pharmacol*. 2016;87:66–9. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2016.06.003>
64. Achilles A, Mohring A, Dannenberg L, Piayda K, Levkau B, Hohlfeld T, et al. Analgesic medication with dipyrone in patients with coronary artery disease: relation to MACCE. *Int J Cardiol*. 2017;236:76–81. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.02.122>
65. Dannenberg L, Petzold T, Achilles A, Naguib D, Zako S, Helten C, et al. Dose reduction, oral application, and order of intake to preserve aspirin antiplatelet effects in dipyrone co-medicated chronic artery disease patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(1):13–20. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2560-z>
66. Pfrepper C, Dietze C, Remane Y, Bertsche T, Schiek S, Kaiser T, et al. Intake of aspirin prior to metamizole does not completely prevent high on treatment platelet reactivity. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;76(4):483–90. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02791-1>
67. Curtis BR. Non-chemotherapy drug-induced neutropenia: key points to manage the challenges. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):187–93. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.187>
68. Jiménez Muñoz AB, Martínez Mondéjar B, Muiño Miguez A, Romero Ayuso D, Saiz Ladera GM, Criado Álvarez JJ. Errores de prescripción, transcripción y administración según grupo farmacológico en el ámbito hospitalario [Errors of prescription, transcription and administration according to pharmacological group at hospital]. *Rev Esp Salud Publica*. 2019;93:e201901004. Spanish. PMID: 30698165
69. Vélez-Díaz-Pallarés M, Delgado Silveira E, Pérez Menéndez-Conde C, Bermejo Vicedo T. Análisis de errores de la prescripción manual comparados con la prescripción electrónica asistida en pacientes traumatológicos [Analysis of errors in manual versus electronic prescriptions in trauma patients]. *Farm Hosp*. 2011;35(3):135–9. Spanish. <https://doi.org/10.1016/j.farma.2010.05.004>
70. Urfer M, Elzi L, Dell-Kuster S, Bassetti S. Intervention to improve appropriate prescribing and reduce polypharmacy in elderly patients admitted to an internal medicine unit. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166359. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166359>
71. Alves JG, Cardoso Neto FJ, Almeida CD, Almeida ND. Dipyrone and acetaminophen: correct dosing by parents? *Sao Paulo Med J*. 2007;125(1):57–9. <https://doi.org/10.1590/s1516-31802007000100011>

**Вклад авторов.** Е.А. Ушкалова – сбор, анализ и систематизация данных литературы, интерпретация результатов, написание текста рукописи; С.К. Зырянов – критический пересмотр текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; О.И. Бутранова – работа с данными литературы, написание текста рукописи; К.И. Самсонова – написание разделов «Эффективность применения», «Медицинские ошибки при применении», редактирование текста рукописи.

**Благодарности.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** С.К. Зырянов является членом редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Authors' contributions.** Elena A. Ushkalova—collection, analysis and systematisation of literature data, interpretation of the results, writing of the text of the manuscript; Sergey K. Zyryanov—critical revision of the text of the manuscript, approval of the final version of the manuscript for publication; Olga I. Butranova—work with literature data, writing of the text of the manuscript; Kristina I. Samsonova—writing of the sections “Effectiveness of metamizole sodium” and “Medication errors associated with metamizole sodium use in real clinical practice”, editing of the manuscript.

**Acknowledgements.** The study was performed without external funding.

**Conflict of interest.** Sergey K. Zyryanov 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

**Ушкалова Елена Андреевна**, д-р мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4165-1726>  
[ushkalova-ea@rudn.ru](mailto:ushkalova-ea@rudn.ru)

**Зырянов Сергей Кенсариневич**, д-р мед. наук, профессор.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>  
[zyryanov-sk@rudn.ru](mailto:zyryanov-sk@rudn.ru)

**Бутранова Ольга Игоревна**, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7729-2169>  
[butranova-oi@rudn.ru](mailto:butranova-oi@rudn.ru)

**Самсонова Кристина Ивановна.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0174-2765>  
[1042210102@pfur.ru](mailto:1042210102@pfur.ru)

**Elena A. Ushkalova**, Dr. Sci. (Med.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4165-1726>  
[ushkalova-ea@rudn.ru](mailto:ushkalova-ea@rudn.ru)

**Sergey K. Zyryanov**, Dr. Sci. (Med.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>  
[zyryanov-sk@rudn.ru](mailto:zyryanov-sk@rudn.ru)

**Olga I. Butranova**, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7729-2169>  
[butranova-oi@rudn.ru](mailto:butranova-oi@rudn.ru)

**Kristina I. Samsonova.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0174-2765>  
[1042210102@pfur.ru](mailto:1042210102@pfur.ru)

*Статья поступила 14.04.2022*

*После доработки 03.11.2022*

*Принята к печати 06.12.2022*

*Article was received 14 April 2022*

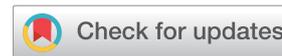
*Revised 3 November 2022*

*Accepted for publication 6 December 2022*

УДК 615.065:615.22

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-411-419>

Оригинальная статья | Original article



# Результаты анкетирования врачей-кардиологов и клинических фармакологов по вопросам оценки эффективности и безопасности фармакотерапии заболеваний сердечно-сосудистой системы

**Ю.Р. Болсуновская<sup>✉</sup>, В.В. Архипов**

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: **Болсуновская Юлия Романовна** [bolsunovskaya@expmed.ru](mailto:bolsunovskaya@expmed.ru)

## РЕЗЮМЕ

Анализ компетентности специалистов по выявлению нежелательных реакций (НР) при применении лекарственных средств является частью государственной политики в сфере лекарственной безопасности и имеет особое значение для группы жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, к которым относятся кардиологические препараты.

**Цель работы:** оценка навыков врачей, курирующих пациентов кардиологического профиля, по репортированию о нежелательных реакциях на примере антиаритмических препаратов.

**Материалы и методы:** в период с октября 2019 по июнь 2021 г. проведено выборочное анкетирование 223 врачей, работающих в медицинских учреждениях Москвы и Московской области (36 специалистов – очно, 187 – заочно с применением возможностей современных информационных технологий), которые участвовали в лечении пациентов кардиологического профиля. В анкету были включены вопросы о критериях выбора препаратов, оценке их эффективности и безопасности в реальной клинической практике, а также о компетенции и активности врачей в качестве респондентов при выявлении НР.

**Результаты:** среди опрошенных преобладал контингент с высоким профессиональным уровнем (60,99% имели стаж работы более 10 лет). Большинство (90,13%) врачей отмечали в своей практике случаи развития НР, в том числе обусловленные ненадлежащим качеством кардиологических препаратов, причем 1,79% указали, что сталкиваются с такими проблемами регулярно. Только 52,91% опрошенных были осведомлены о действующих нормативных документах по фармаконадзору и 61,88% использовали в работе информацию отечественных и зарубежных баз данных по НР. В 2021 г. 80,72% опрошенных не подавали сведения о выявленных НР. Основными причинами низкой активности репортирования, по мнению респондентов, являлись высокая нагрузка, а также отсутствие доказательств наличия причинно-следственной связи между применением препарата и развитием НР.

**Выводы:** результаты проведенного исследования свидетельствуют о необходимости усиления работы с практикующими специалистами по вопросам лекарственной безопасности и выявлению случаев развития НР, в частности проведения образовательных мероприятий по фармаконадзору, а также о целесообразности разработки и внедрения риск-ориентированных автоматизированных информационных систем для анализа и систематизации сигналов о НР, простых и удобных для пользователя.

**Ключевые слова:** фармаконадзор; заболевания сердечно-сосудистой системы; антиаритмические средства; эффективность фармакотерапии; безопасность фармакотерапии; нежелательные реакции

**Для цитирования:** Болсуновская Ю.Р., Архипов В.В. Результаты анкетирования врачей-кардиологов и клинических фармакологов по вопросам оценки эффективности и безопасности фармакотерапии заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(4):411–419. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-411-419>

## Results of Surveying Cardiologists and Clinical Pharmacologists on the Selection and the Efficacy and Safety Evaluation of Pharmacotherapy for Cardiovascular Diseases

Yu.R. Bolsunovskaya✉, V.V. Arkhipov

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,  
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Yulia R. Bolsunovskaya** [Bolsunovskaya@expmed.ru](mailto:Bolsunovskaya@expmed.ru)

### ABSTRACT

The state policy for the safety of medicinal products involves analysis of specialists' competence in identifying adverse drug reactions (ADRs) during the use of medicinal products. It is of particular importance for the group of essential medicines, including those used in cardiology.

**The aim of the study** was to assess ADR-reporting skills of doctors managing cardiology patients, with anti-arrhythmics as a case study.

**Materials and methods:** from October 2019 to June 2021, the authors surveyed a sample of 223 practitioners that treated cardiology patients in Moscow and the Moscow region (36 of the respondents took the survey in person, and 187 participated on-line). The questionnaire inquired about selection criteria for the medicinal products, their assessment in terms of efficacy and safety in real-life clinical practice, and the competence and active involvement of the doctors in reporting identified ADRs.

**Results:** most of the survey participants were high-level professionals (60.99% had 10 and more years of experience). Most of the doctors (90.13%) admitted having encountered ADRs in their practice, placing substandard quality of cardiovascular medicinal products among the causes. Moreover, 1.79% of the respondents faced such quality problems on a regular basis. Only 52.91% were familiar with the current documents regulating pharmacovigilance. A total of 61.88% applied information from Russian and foreign ADR databases in their practice. In 2021, 80.72% of the surveyed did not report data on the identified ADRs. According to the respondents, the main reasons for low reporting activity were high workload and lack of evidence for causality between a product and an ADR.

**Conclusion:** the study demonstrated the need to intensify the work with practitioners on the safety of medicinal products and ADR identification, particularly, to train them in pharmacovigilance. According to the study results, it is feasible to develop and implement simple and user-friendly risk-oriented information systems for analysis and systematisation of ADR case reports.

**Key words:** pharmacovigilance; cardiovascular diseases; anti-arrhythmics; efficacy of pharmacotherapy; safety of pharmacotherapy; adverse drug reactions

**For citation:** Bolsunovskaya Yu.R., Arkhipov V.V. Results of surveying cardiologists and clinical pharmacologists on the selection and the efficacy and safety evaluation of pharmacotherapy for cardiovascular diseases. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(4):411–419. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-411-419>

## Введение

Нежелательные реакции (НР) при применении лекарственных препаратов входят в число 10 ведущих причин смерти во многих странах, а затраты на лечение их последствий зачастую превышают стоимость лекарственной терапии<sup>1</sup>. Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» устанавливает приоритет государственного регулирования безопасности, качества и эффективности лекарственных средств при их обращении. В России в период 2019–2020 гг. было зарегистрировано более 55 тысяч лекарственных препаратов, и ежегодно разработчики и производители регистрируют препараты новых поколений. До введения в широкую клиническую практику препараты проходят этапы доклинических и клинических исследований. В процессе изучения оценивается потенциал действия лекарственных средств, выявляются риски, в том числе НР при их применении [1]. Однако при проведении клинических исследований имеются ограничения по длительности испытаний, численности и репрезентативности выборки, в исследование, как правило, не включают пациентов с сопутствующими патологиями, пожилых людей (что особенно актуально для кардиологических препаратов). К тому же достаточно редкие НР невозможно выявить в ходе клинических исследований, поэтому необходим пострегистрационный мониторинг [2].

Контроль за безопасностью лекарственных препаратов также необходим ввиду возможных нарушений в процессе производства, хранения, транспортировки, а также в связи с возможной неэквивалентностью воспроизведенных препаратов, наличием фальсификатов и других рисков [3]. Таким образом, мониторинг профиля безопасности препарата – это непрерывный процесс.

Безопасный режим обращения лекарственных препаратов в Российской Федерации обеспечивается функционированием системы фармаконадзора. Одним из источников информации о НР являются спонтанные сообщения, полученные от субъектов обращения лекарственных средств, в том числе от специалистов здравоохранения. В основе метода спонтанных

сообщений лежит добровольное или законодательно установленное информирование регуляторных органов о выявляемых случаях НР или неэффективности препаратов. Спонтанные сообщения используются для выявления сигналов по безопасности и являются важным инструментом работы локальных систем фармаконадзора во многих странах мира, в том числе в системе фармаконадзора Евразийского экономического союза (ЕАЭС)<sup>2</sup>.

Сравнительная оценка данных мониторинга безопасности лекарственных средств, проводимого ВОЗ, международными организациями и различными странами, показала, что в России средний уровень репортирования о НР ниже уровня, рекомендованного ВОЗ, и ниже уровня стран с наиболее эффективной системой фармаконадзора, таких как США или Швейцария, но выше, чем в Республике Казахстан [4, 5]. Однако даже в странах с хорошо налаженной системой фармаконадзора (США, Австралия, Великобритания, Канада) в регуляторные органы поступают сообщения лишь об 1–10% выявляемых случаев серьезных НР. При этом доклинические и предрегистрационные клинические исследования позволяют выявить около 50% НР, характерных для конкретного лекарственного препарата [6]. По оценкам ВОЗ, во всем мире регистрируется не более 10% серьезных НР (любая неблагоприятная реакция, приводящая к смерти, состоянию, представляющему угрозу для жизни, состоянию, требующему срочной госпитализации или ее продления, потере трудоспособности) и только 2–4% несерьезных НР (побочная реакция определяется как любая из побочных реакций, которая не отвечает критериям «серьезной побочной реакции») [7].

Вопросы эффективности и безопасности касаются всех лекарственных средств без исключения, в том числе препаратов для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, являющихся в настоящее время одной из наиболее значимых причин смертности в Российской Федерации<sup>3</sup>. При этом существенная доля летальных исходов в общей структуре смертности при патологии сердца и сосудов обусловлена аритмогенными факторами. Нарушения ритма и проводимости сердца нередко определяют прогноз для всей последующей жизни

<sup>1</sup> Safety of medicines – adverse drug reactions. [https://www.who.int/docs/default-source/medicines/safety-of-medicines--adverse-drug-reactions-jun18.pdf?sfvrsn=4fc4f40\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/medicines/safety-of-medicines--adverse-drug-reactions-jun18.pdf?sfvrsn=4fc4f40_2)

<sup>2</sup> Решение совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

<sup>3</sup> Здравоохранение в России 2019. Статистический сборник. М.: Росстат; 2019.

и трудовой активности человека, и препараты для коррекции этих состояний пациенты вынуждены принимать длительно или пожизненно [8]. Кроме того, значительную долю лекарственных средств в кардиологической практике составляют препараты для парентерального введения, используемые для оказания неотложной помощи, поэтому вопросы оценки эффективности и безопасности применения различных антиаритмических лекарственных средств в клинической практике являются особенно важными.

**Цель работы** — оценка навыков врачей, курирующих пациентов кардиологического профиля, по репортированию о нежелательных реакциях на примере антиаритмических препаратов.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1) изучить мнение врачей об эффективности и безопасности препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний;

2) выяснить представления врачей о частоте, структуре и причинах снижения эффективности или возникновения НР при проведении фармакотерапии и заболеваний сердечно-сосудистой системы;

3) оценить активность врачей по репортированию о НР при применении антиаритмических лекарственных препаратов.

## Материалы и методы

Для проведения фармакоэпидемиологического исследования выбран метод анкетирования. Анкетирование осуществляли поэтапно в период с октября 2019 по июнь 2021 г. с применением различных форм опроса респондентов. Данный метод был использован нами из-за достаточно высокой оперативности получения информации, возможности использования преимуществ современных информационных технологий для осуществления сбора данных и анализа результатов<sup>4</sup>.

На предварительном этапе было проведено индивидуальное анкетирование врачей-кардиологов. Выдачу и сбор анкет осуществляли непосредственно при личном контакте с респондентами — врачами-кардиологами, практикующими в лечебно-профилактических учреждениях Москвы и Московской области: ГБУЗ «ГКБ № 40 ДЗМ» (6 анкет), Клинический центр ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (5 анкет), ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» (4 анкеты), клиники МЕДСИ (5 анкет); ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского ДЗМ»

(3 анкеты); ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ» (3 анкеты), клиники сети «Будь здоров» (3 анкеты), ООО «Центр терапевтической офтальмологии» (2 анкеты), ГБУЗ МО «Жуковская ГКБ» (2 анкеты), ГБУЗ «ГП № 9 ДЗМ» (1 анкета), ГБУЗ «ГП № 12 ДЗМ» (1 анкета), ГБУЗ «ГП № 32 ДЗМ» (1 анкета). Всего было очно проанкетировано 36 практикующих врачей-кардиологов. В процессе очного анкетирования были уточнены формулировки вопросов, проведен первичный анализ результатов.

Далее анкетирование проводили заочно, анонимно, с использованием возможностей сервисных служб анкетирования ООО «ЯНДЕКС», приложений Viber и WhatsApp. Рассылку анкет специалистам, аккредитованным по специальностям «Кардиология» и «Клиническая фармакология», осуществляли веерно по адресам электронной почты через приложения Viber и WhatsApp с использованием открытой информации о респондентах, полученной от организаторов профильных конференций и вебинаров, организованных Министерством здравоохранения и Департаментами здравоохранения Москвы и Санкт-Петербурга, а также из социальных сетей. Всего респондентам было отправлено 765 анкет, ответы получены только от 187 (24%) респондентов. Таким образом, для анализа данных использованы результаты анкетирования 223 респондентов (36 очно и 187 заочно).

Разработанная анкета состояла из 15 вопросов, позволяющих получить информацию о предпочтениях врачей при назначении фармакотерапии пациентам с сердечно-сосудистой патологией, критериях, которыми они руководствовались при выборе препаратов, об оценке эффективности и безопасности применения препаратов в реальной клинической практике, а также оценить компетенцию и активность врачей в качестве респондентов при выявлении НР. При составлении вариантов ответов на вопросы мы уделили особое внимание тому, чтобы они были понятными для респондентов и позволяли дать однозначный ответ. Далее был проведен качественный сравнительный анализ полученных результатов анкетирования. Данные приведены в процентном соотношении и представлены графически.

## Результаты и обсуждение

Первые два вопроса анкеты позволяли уточнить специализацию и стаж врачебной деятельности респондентов. Большинство

<sup>4</sup> Громыко ГЛ, ред. Теория статистики: Учебник. М.: ИНФРА-М; 2005.

респондентов (95,52%) имело специализацию врач-кардиолог (рис. 1), стаж работы по специальности большинства опрошенных (60,99%) – свыше 10 лет (рис. 2), что свидетельствовало об их клиническом опыте, непосредственном участии в назначении лекарственных препаратов при нарушениях ритма и проводимости сердца и возможности оценить эффективность и безопасность их применения в реальной клинической практике.

Ответы респондентов на вопрос: «Отдаете ли вы предпочтение оригинальным или воспроизведенным препаратам в кардиологической практике?» свидетельствовали о том, что большинство врачей (54,3%) предпочитало применять оригинальные препараты (рис. 3).

Большинство (90,13%) специалистов сталкивались лишь с отдельными случаями нарушения качества кардиологических препаратов, тогда как 1,79% врачей отметили, что такие проблемы возникают регулярно (рис. 4).

Далее мы просили специалистов уточнить, неэффективность каких кардиологических препаратов они отмечали (вопрос предполагал несколько вариантов ответа). 27,8% специалистов выбрали одновременно ответы «воспроизведенные препараты» и «отечественные препараты». При этом вариант ответа «оригинальные препараты» не выбрал ни один респондент.

Следующий блок вопросов был посвящен фармаконадзору. Выявлено, что только 52,91% опрошенных осведомлены о действующих нормативных документах по фармаконадзору, содержащихся в актуальных редакциях Федерального закона Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении

лекарственных средств», Приказа Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора», стандартных операционных процедурах (СОП), приказах главного врача лечебного учреждения. О поверхностных знаниях в области фармаконадзора сообщили 43,95% специалистов, а 3,14% респондентов указали, что не знакомы с законодательством в этой области (рис. 5).

Больше половины (61,88%) врачей не знали о существовании баз данных спонтанных сообщений («Фармаконадзор/Мониторинг КИ ЛС» Автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора, глобальной базы данных по НР Всемирной организации здравоохранения VigiBase) и не использовали их в своей работе, а пользовались информацией из справочников, инструкций по медицинскому применению препаратов и других источников. Знали и использовали в своей работе информацию указанных баз данных только четверть опрошенных (25,56%). При этом большинство опрошенных (80,72%) за прошедший год ни одного раза не подавали сведения в Росздравнадзор о выявленных НР при применении кардиологических препаратов.

При ответе на вопрос, что именно затрудняет подачу сообщений, респонденты выбрали следующие ответы (их могло быть несколько): высокая нагрузка (89,24%), отсутствие доказательств наличия причинно-следственной связи между препаратом и реакцией (77,58%), сложная форма извещения о НР (17,49%), отсутствие заинтересованности в подаче сообщений, в том числе со стороны администрации учреждения



Рис. 1. Специализация респондентов

Fig. 1. Specialties of the respondents

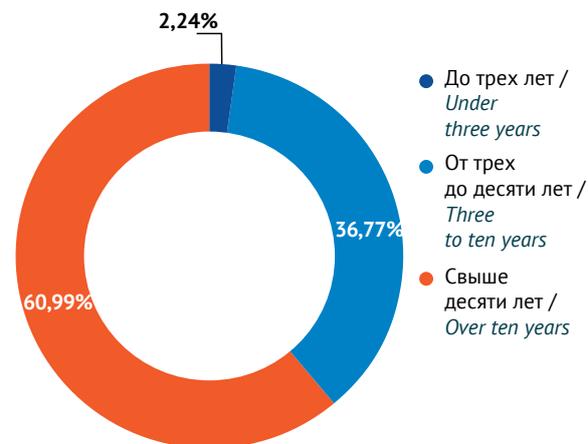


Рис. 2. Стаж работы по специальности

Fig. 2. Experience in the specialty



Рис. 3. Распределение предпочтений врачей при выборе кардиологических препаратов

Fig. 3. Doctors' preferences in choosing cardiovascular medicinal products



Рис. 4. Результаты опроса врачей по проблеме качества кардиологических препаратов

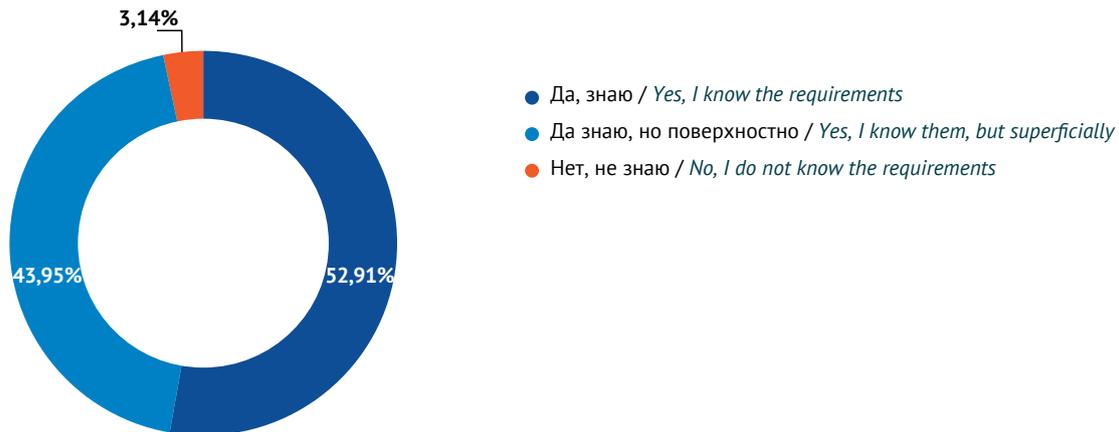
Fig. 4. Results of surveying doctors on quality problems of cardiovascular medicinal products

(9,42%), отсутствие информации об алгоритме подобных действий (6,28%) (рис. 6).

Отметим, что основные причины низкого уровня репортирования о НР, указанные респондентами, частично совпадают с причинами, выделенными ранее ВОЗ: большая загруженность медицинских работников и отсутствие у них времени для составления отчетов, недостаток информации и отсутствие понимания актуальности данной проблемы среди специалистов практического здравоохранения, недостаток программ обучения по вопросам фармаконадзора, проблемы с выявлением НР, наличие бюрократических процедур и юридической ответственности за информацию о НР, отсутствие обратной связи на локальном уровне, которая является важным мотивационным фактором для врача [7]. В связи с этим перспективным направлением развития системы мониторинга безопасности

лекарственных препаратов является техническое усовершенствование способов выявления и репортирования сведений. Применение цифровых средств для поиска и обработки информации, в том числе для получения и обработки информации из источников сети Интернет для получения информации – веб-сайтов, социальных медиа (социальных сетей, мессенджеров, блогов, маркетплейсов и др.) способствует увеличению количества лиц, участвующих в репортировании данных, и увеличению объема получаемой информации. Обработка больших массивов информации при этом осуществляется путем использования цифровых средств [9, 10].

Следующий блок вопросов относился к использованию препаратов для лечения аритмии. Врачи указали, что наиболее часто они назначают (была предусмотрена возможность выбора нескольких препаратов) амиодарон (79,3%),



**Рис. 5.** Результаты опроса врачей о действующих требованиях по фармаконадзору

**Fig. 5.** Results of surveying doctors on the current pharmacovigilance requirements



**Рис. 6.** Причины затруднений врачей при подаче сообщений о нежелательной реакции

**Fig. 6.** Reasons for doctors' difficulties in reporting adverse drug reactions

пропафенон (69,5%), соталол (53,5%), метопролол (49,4%), атенолол (43,2%), реже – лапаконитина гидробромид (8,3%). При этом было отмечено, что чаще назначались воспроизведенные препараты, имеющиеся в данном лечебно-профилактическом учреждении или в льготном региональном списке.

Также мы просили специалистов выбрать наиболее часто встречающиеся в их практике варианты побочного действия при применении антиаритмических препаратов (вопрос предполагал несколько вариантов ответа). Наиболее часто были отмечены нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (35,87%), пищеварительной системы и печени (29,15%), оценены нарушения со стороны и других органов и систем. Полученные нами данные коррелируют

с данными, указанными в актуальных инструкциях по медицинскому применению препаратов.

Таким образом, вопросы обеспечения эффективности и безопасности лекарственных средств при оказании медицинской помощи населению являются приоритетным направлением в области государственного регулирования и развития системы здравоохранения в России и ЕАЭС. При этом оперативное и регулярное выявление и анализ НР позволят в динамике следить за качеством находящихся в обороте лекарственных препаратов и выбирать наиболее рациональные и безопасные схемы фармакотерапии, организовать систему раннего выявления и предотвращения НР, что, в свою очередь, позволит повысить качество оказания медицинской помощи.

## Заключение

Анализ результатов проведенного анкетирования показал, что врачи в своей работе сталкиваются со случаями развития НР, при этом 54% респондентов для снижения риска фармакотерапии предпочитают назначать оригинальные препараты, так как считают, что вероятность НР при применении воспроизведенных препаратов выше. В то же время все выявленные врачами клинические проявления нарушений со стороны органов и систем при проведении фармакотерапии соответствовали таковым в официальных инструкциях по медицинскому применению этих препаратов.

Отмечена низкая активность врачей по репортированию в Росздравнадзор о выявленных НР — не только по причине высокой загруженности, но и в связи с их недостаточной компетентностью в вопросах осуществления фармаконадзора. Это указывает на необходимость организации обучающих курсов лекций по проблематике фармаконадзора (в том чис-

ле непосредственно на базе лечебно-профилактических учреждений), внесения вопросов по лекарственной безопасности в перечень обязательных при прохождении аккредитации врачами различных специальностей, повышение доступности существующих баз спонтанных сообщений «Фармаконадзор/Мониторинг КИ ЛС» АИС Росздравнадзора и VigiBase. Существенную помощь в решении обозначенных проблем может оказать разработка и внедрение риск-ориентированных автоматизированных информационных систем, позволяющих осуществлять персонализированный подбор фармакотерапии, оперативно получать, анализировать и систематизировать сигналы о НР. Это упростило бы работу специалиста и позволило повысить качество оказываемой терапии, в том числе в условиях ограниченных ресурсов.

Комплексный подход к решению выявленных проблем фармаконадзора на современном этапе является важным аспектом развития отечественной фармацевтической отрасли.

## Литература / References

1. Бабенко АЮ, Драг ПВ, Каронова ТЛ, Макаренко ИЕ. Подходы доказательной медицины при разработке и регистрации фармакологических препаратов для лечения сахарного диабета. *РМЖ*. 2018;26(1):48–54. [Babenko AYU, Dry RV, Karonova TL, Makarenko IE. Evidence-based approaches for development and marketing authorization of diabetes drugs. *RMZh = RMI*. 2018;26(1):48–54 (In Russ.)]
2. Смусева ОН, Горбатенко ВС, Соловкина ЮВ, Шаталова ОВ. Эффективность мониторинга безопасности лекарственных средств в регионе. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2012;8(4):910–4. [Smuseva ON, Gorbatenko VS, Solovkina YuV, Shatalova OV. Effective monitoring of drug safety in the region. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2012;8(4):910–4 (In Russ.)]
3. Конради АО, Полуничева ЕВ. Недостаточная приверженность к лечению артериальной гипертензии: причины и пути коррекции. *Артериальная гипертензия*. 2004;10(3):137–43. [Konradi AO, Polunicheva EV. Inadequate compliance in the treatment of arterial hypertension: causes and ways of correction. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2004;10(3):137–43 (In Russ.)]
4. Зырянов СК, Ивжиц МА, Иванов ДА. Мониторинг безопасности применения лекарственных средств в многопрофильном стационаре. *Хирург*. 2018;(5–6):73–9. [Zyryanov SK, Ivzhits MA, Ivanov DA. The monitoring of drug use safety in the multispeciality hospital. *Khirurg = Surgeon*. 2018;(5–6):73–9 (In Russ.)]
5. Крашенинников АЕ, Романов БК, Сафиуллин РС. Проблема недостаточной вовлеченности населения в систему фармаконадзора. *Пермский медицинский журнал*. 2018;35(4):50–5. [Krasheninikov AE, Romanov BK, Safiullin RS. Problem of insufficient involvement of the population into pharmacovigilance system. *Permskiy meditsinskiy zhurnal = Perm Medical Journal*. 2018;35(4):50–5 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/pmj35450-55>
6. Мурашко МА, Пархоменко ДВ, Асещкая ИЛ, Косенко ВВ, Поливанов ВА, Глаголев СВ. Роль и практика фармаконадзора в российском здравоохранении. *Вестник Росздравнадзора*. 2014;(3):54–61. [Murashko MA, Parhomenko DV, Asetskaia IL, Kosenko VV, Polivanov VA, Glagolev SV. The role and practice of pharmacovigilance in Russian healthcare. *Vestnik Roszdravnadzora = Bulletin of Roszdravnadzor*. 2014;(3):54–61 (In Russ.)]
7. Хосева ЕН, Морозова ТЕ, Андрущишина ТБ. Осведомленность врачей широкой клинической практики о безопасности лекарственной терапии. В кн.: Сборник материалов XV Международной научно-практической конференции «*Military and political sciences in the context of social progress*». Одесса: InPress; 2012. С. 123–5. [Khoseva EN, Morozova TE, Andrushchishina TB. Awareness of general practitioners about the safety of drug therapy. In: Collection of materials of the XV International Sci-

- entific and Practical Conference «*Military and political sciences in the context of social progress*». Odessa: InPress; 2012. P. 123–5 (In Russ.)]
8. Сейдарыпқызы А, Жетписбаева АК, Базарбекова АН, Мухаметжанова А, Патуллаева Ж, Досалиева А и др. Качество жизни пациентов с фибрилляцией предсердий. *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2017;(3):78–82. [Seidarypkyzy A, Zhetpisbayeva AK, Bazarbekova AN, Mukhamedzhanova A, Patullayeva Zh, Doskaliyeva A, et al. Quality of life of patients with fibrillation of precocities. *Vestnik Kazakhskogo natsionalnogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of Kazakh National Medical University*. 2017;(3):78–82 (In Russ.)]
  9. Олефир ЮВ, Верлан НВ, Романов БК, Двойникова НА, Кочкина ЕО. *Проблемы мониторинга безопасности фармакотерапии*. М.: Фолиум; 2017. [Olefir YuV, Verlan NV, Romanov BK, Dvoynikova NA, Kochkina EO. *Problems of monitoring the safety of pharmacotherapy*. Moscow: Folium; 2017 (In Russ.)]
  10. Матвеев АВ, Крашенинников АЕ, Егорова ЕА. Непрерывный мониторинг электронных ресурсов в работе уполномоченного лица по фармаконадзору. *Ремедиум*. 2018;(7–8):60–4. [Matveev AV, Krashenninnikov AE, Egorova EA. On-line monitoring of electronic resources in the activities of the qualified person responsible for pharmacovigilance. *Remedium = Remedium*. 2018;(7–8):60–4 (In Russ.)]

**Вклад авторов.** Ю.Р. Болсуновская – концепция и дизайн исследования, поиск, сбор и анализ данных литературы, проведение анкетирования, интерпретация результатов; написание и редактирование текста рукописи; В.В. Архипов – сбор и анализ данных литературы, анализ и критический пересмотр содержания и результатов работы, решение вопросов, связанных с целостностью всех частей статьи.

**Благодарности.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

**Конфликт интересов.** В.В. Архипов является членом редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии», Ю.Р. Болсуновская заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Authors' contributions.** Yulia R. Bolsunovskaya—elaboration of the study concept and design, search, collection and analysis of literature data, interpretation of results; Vladimir V. Arkhipov—search, collection and analysis of literature data, analysis and critical revision of the content and results, solution of issues related to the integrity of all parts of the article.

**Acknowledgements.** The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00001-22-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

**Conflict of interest.** Vladimir V. Arkhipov is a member of the Editorial Board of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy*; Yulia R. Bolsunovskaya declares no conflict of interest requiring disclosure in this article.

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Болсуновская Юлия Романовна.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8721-0005>  
[bolsunovskaya@expmed.ru](mailto:bolsunovskaya@expmed.ru)

**Архипов Владимир Владимирович**, д-р мед. наук, доцент.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1441-3418>  
[arkhipov@expmed.ru](mailto:arkhipov@expmed.ru)

Статья поступила 24.02.2022  
 После доработки 05.10.2022  
 Принята к печати 06.12.2022

**Yulia R. Bolsunovskaya.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8721-0005>  
[bolsunovskaya@expmed.ru](mailto:bolsunovskaya@expmed.ru)

**Vladimir V. Arkhipov**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1441-3418>  
[arkhipov@expmed.ru](mailto:arkhipov@expmed.ru)

Article was received 24 February 2022  
 Revised 5 October 2022  
 Accepted for publication 6 December 2022

УДК 615.033:615.074

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-420-433>

Оригинальная статья | Original article



## Оценка фармакокинетического взаимодействия препарата фенозановой кислоты с препаратами вальпроевой кислоты и карбамазепина на собаках

М.В. Карлина<sup>1,✉</sup>, В.М. Косман<sup>1</sup>, В.Г. Макаров<sup>1</sup>, М.Н. Макарова<sup>1</sup>, С.В. Морозов<sup>2</sup>,  
Е.Е. Гущина<sup>2</sup>, Н.В. Журавская<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ», ул. Заводская, д. 3, к. 245, Всеволожский район, г.п. Кузьмоловский, Ленинградская обл., 188663, Российская Федерация

<sup>2</sup> Общество с ограниченной ответственностью «ПИК-ФАРМА», Оружейный пер., д. 25, стр. 1, Москва, 125047, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Карлина Марина Валерьевна [karlina.mv@doclinika.ru](mailto:karlina.mv@doclinika.ru), [info@doclinika.ru](mailto:info@doclinika.ru)

### РЕЗЮМЕ

Фенозановая кислота предупреждает развитие судорожных припадков, снижает частоту эпилептических приступов, улучшает интеллектуально-мнестические и когнитивные функции у пациентов с эпилепсией, что делает перспективным включение препаратов на ее основе в комплексную противосудорожную терапию. Изучение фармакокинетического взаимодействия препаратов, которые могут применяться в клинической практике совместно с препаратами фенозановой кислоты, будет способствовать выбору рациональных комбинаций и обеспечению безопасности терапии.

**Цель работы:** изучение фармакокинетического взаимодействия препарата фенозановой кислоты Дибуфелон® с препаратами, планируемыми для совместного применения в клинической практике, — препарат с международным непатентованным наименованием (МНН) вальпроевая кислота и препарат с МНН карбамазепин — на половозрелых собаках при однократном введении в одной дозе.

**Материалы и методы:** объекты исследования — препарат с МНН фенозановая кислота (Дибуфелон®, ООО «ПИК-ФАРМА», Россия), капсулы, 200 мг; препарат с МНН вальпроевая кислота, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг; препарат с МНН карбамазепин, таблетки 200 мг. Препараты вводили однократно перорально собакам породы бигль (2 группы по 9 самцов в каждой) по отдельности и в сочетаниях фенозановая кислота + вальпроевая кислота, фенозановая кислота + карбамазепин. Дозы препаратов выбирали на основании пересчета высшей терапевтической дозы для человека с учетом межвидовых коэффициентов: фенозановая кислота — 24 мг/кг, вальпроевая кислота и карбамазепин — 60 мг/кг. Отбор образцов крови собак для анализа производили до введения и через 0,5, 0,75, 1, 2, 4, 6, 8, 10 и 24 ч после введения препаратов. Определение концентрации действующих веществ в плазме крови выполняли методом ВЭЖХ-УФ. Фармакокинетическое взаимодействие оценивали по изменению основных параметров фармакокинетики ( $C_{\max}$ ,  $T_{\max}$ ,  $AUC_{0-24}$ ,  $MRT$ ,  $T_{1/2}$ ).

**Результаты:** установлено быстрое всасывание фенозановой кислоты в желудочно-кишечном тракте и длительное нахождение ее в системном кровотоке как при однократном введении индивидуально ( $T_{\max}$  2–4 ч,  $T_{1/2}$  13–28 ч), так и при совместном применении с препаратом вальпроевой кислоты ( $T_{\max}$  2 ч,  $T_{1/2}$  22 ч). При совместном применении с препаратом карбамазепина отмечено более быстрое выведение фенозановой кислоты ( $T_{1/2}$  7,4 ч) из системного кровотока.

**Выводы:** совместное применение фенозановой кислоты и вальпроевой кислоты не оказало значимого влияния на их фармакокинетические параметры. При совместном применении фенозановой кислоты и карбамазепина установлено статистически значимое снижение значения  $T_{\max}$  фенозановой кислоты и снижение значения  $MRT$  карбамазепина. Выявленные различия, свидетельствующие о возможном взаимном влиянии фенозановой кислоты и карбамазепина на фармакокинетические параметры, требуют дальнейшего изучения в клинической практике.

© М.В. Карлина, В.М. Косман, В.Г. Макаров, М.Н. Макарова, С.В. Морозов, Е.Е. Гущина, Н.В. Журавская, 2022

**Ключевые слова:** фармакокинетическое взаимодействие; фенозановая кислота; вальпроевая кислота; карбамазепин; ВЭЖХ-УФ; плазма крови; собаки; доклинические исследования

**Для цитирования:** Карлина М.В., Косман В.М., Макаров В.Г., Макарова М.Н., Морозов С.В., Гущина Е.Е., Журавская Н.В. Оценка фармакокинетического взаимодействия препарата фенозановой кислоты с препаратами вальпроевой кислоты и карбамазепина на собаках. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(4):420–433. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-420-433>

## Pharmacokinetic Interactions of Phenosanic Acid with Valproic Acid and Carbamazepine in Dogs

M.V. Karlina<sup>1,✉</sup>, V.M. Kosman<sup>1</sup>, V.G. Makarov<sup>1</sup>, M.N. Makarova<sup>1</sup>, S.V. Morozov<sup>2</sup>, E.E. Gushchina<sup>2</sup>, N.V. Zhuravskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Research-and-manufacturing company “HOME OF PHARMACY”,  
3/245 Zavodskaya St., Kuzmolovsky urban-type settlement, Vsevolozhsky district,  
Leningrad region 188663, Russian Federation

<sup>2</sup> PIQ-PHARMA LLC,  
25/1 Oruzheyniy Lane, Moscow 125047, Russian Federation

✉ Corresponding author: Marina V. Karlina [karlina.mv@doclinika.ru](mailto:karlina.mv@doclinika.ru), [info@doclinika.ru](mailto:info@doclinika.ru)

### ABSTRACT

Phenosanic acid prevents convulsions, reduces the frequency of epileptic seizures, and improves cognitive, intellectual and mnemonic functions in patients with epilepsy. Therefore, phenosanic acid-based medicinal products are promising candidates for inclusion in combination antiepileptic therapy. In order to combine medicinal products rationally and ensure that the therapy is safe, it is useful to study the pharmacokinetic interaction of medicinal products planned for clinical co-administration.

**The aim of the study** was to examine single-dose pharmacokinetic interactions between Dibufelon® 200 mg capsules (PIQ-PHARMA LLC, Russia) and two medicinal products planned for clinical co-application with it, namely, valproic acid and carbamazepine, in sexually mature dogs.

**Materials and methods:** the study included medicinal products of phenosanic acid (Dibufelon® 200 mg capsules by PIQ-PHARMA LLC, Russia), valproic acid (300 mg prolonged-release film-coated tablets), and carbamazepine (200 mg tablets). The medicinal products were administered to beagle dogs (2 groups of 9 males each) as a single oral dose separately and in the following combinations: phenosanic acid with valproic acid and phenosanic acid with carbamazepine. Dose selection involved adjusting maximum human therapeutic doses using interspecies conversion factors. Phenosanic acid was administered at a dose of 24 mg/kg; valproic acid and carbamazepine were administered at a dose of 60 mg/kg. Blood sampling took place at baseline and in 0.5, 0.75, 1, 2, 4, 6, 8, 10, and 24 h after dosing. Plasma concentrations of active substances were determined by HPLC-UV. Pharmacokinetic interactions were evaluated by changes in the main pharmacokinetic parameters ( $C_{\max}$ ,  $T_{\max}$ ,  $AUC_{0-24}$ , MRT,  $T_{1/2}$ ).

**Results:** the study demonstrated rapid gastrointestinal absorption and prolonged systemic circulation of phenosanic acid administered separately ( $T_{\max}$  2–4 h,  $T_{1/2}$  13–28 h) and combined with valproic acid ( $T_{\max}$  2 h,  $T_{1/2}$  22 h). When administered with carbamazepine, phenosanic acid was eliminated from the systemic blood flow faster ( $T_{1/2}$  7.4 hours).

**Conclusions:** co-administration of phenosanic acid and valproic acid medicinal products had no significant effect on their respective pharmacokinetics. Whereas, the combination of phenosanic acid and carbamazepine demonstrated a significant decrease in the  $T_{\max}$  values of phenosanic acid and the MRT values of carbamazepine. The pharmacokinetic changes suggestive of a possible interaction between phenosanic acid and carbamazepine need further clinical investigation.

**Key words:** pharmacokinetic drug interaction; phenosanic acid; valproic acid; carbamazepine; HPLC-UV; blood plasma; dogs; preclinical studies

**For citation:** Karlina M.V., Kosman V.M., Makarov V.G., Makarova M.N., Morozov S.V., Gushchina E.E., Zhuravskaya N.V. Pharmacokinetic interactions of phenosanic acid with valproic acid and carbamazepine in dogs. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(4):420–433. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-420-433>

## Введение

Препарат Дибуфелон® (международное непатентованное наименование (МНН) фенозановая кислота) стабилизирует нейрональные мембраны путем торможения процессов перекисного окисления и изменения состава липидов клеточных мембран головного мозга, оказывает нейропротекторное действие. Действующее вещество препарата, корректируя показатели микровязкости липидного компонента клеточной мембраны, регулирует активность аденилатциклазы и протеинкиназы С, нормализует процессы возбуждения в центральной нервной системе, оказывает нейротропное действие. Фенозановая кислота устраняет эпилептиформную активность, предупреждает развитие судорожных припадков, тонического разгибания, улучшает интеллектуально-мнестические и когнитивные функции у пациентов с эпилепсией, способствует уменьшению неврологического дефицита и улучшению повседневной двигательной активности [1]. Принимая во внимание положительное влияние фенозановой кислоты на снижение частоты эпилептических приступов, а также на коморбидные нарушения в эмоциональной и когнитивной сферах, перспективным является включение препарата Дибуфелон® в базовую противоэпилептическую терапию [2].

Монотерапия противоэпилептическими препаратами (ПЭП) эффективна примерно у 60–70% пациентов при вновь диагностированной эпилепсии, остальным пациентам неизбежно назначают политерапию ПЭП, которая часто приводит к межлекарственному взаимодействию [3]. Для новых ПЭП оценка возможного взаимодействия особенно важна, так как при введении в клиническую практику их чаще всего назначают в составе политерапии [3]. В клинической практике препарат Дибуфелон® планируется применять в составе комбинированной терапии судорожных состояний совместно с препаратами вальпроевой кислоты и карбамазепина<sup>1</sup>. Препараты вальпроевой кислоты и карбамазепина вошли в практику лечения эпилепсии в 60-е годы XX века, и их широко используют

до сих пор как препараты выбора при этом заболевании [4, 5].

Вальпроевая кислота – ПЭП широкого спектра действия, один из наиболее часто назначаемых для терапии генерализованных и фокальных эпилепсий [6], механизм действия которого связан с повышением содержания гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в центральной нервной системе и активацией ГАМК-ергической передачи. Препараты вальпроевой кислоты обладают благоприятными фармакокинетическим профилем и профилем взаимодействия с другими ПЭП [5]. Вальпроевая кислота хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), характеризуется высокой степенью связывания с альбумином (87–95%), ее биотрансформация проходит по трем путям: глюкуронирование, бета-окисление в митохондриях и опосредованное цитохромом P450 окисление (в метаболизме участвуют CYP2C9, CYP2A6 и, в меньшей степени, CYP2B6) [7–9].

Карбамазепин – ПЭП, оказывающий нейротропное и психотропное действие, блокирует натриевые каналы мембран гиперактивных нервных клеток, стабилизирует мембраны, снижает синаптическую передачу возбуждающих импульсов, усиливает тормозные (ГАМК-ергические) процессы и взаимодействие с центральными аденозиновыми рецепторами, подавляет серийные разряды нейронов [10]. Карбамазепин медленно всасывается в кровь после приема внутрь, около 70–80% карбамазепина связывается с белками плазмы. Препарат метаболизируется преимущественно в печени ферментами цитохрома P450 (CYP3A4, CYP3A5, CYP2C8, CYP2C19), а также микросомальной эпоксидгидролазой EPHX1 и уридиндифосфат-глюкокорозилтрансферазой UGT2B7 [10, 11].

Таким образом, вальпроевая кислота и карбамазепин имеют интенсивный метаболизм и высокую степень связывания с белками плазмы крови, что потенциально может способствовать возникновению фармакокинетических взаимодействий с фенозановой кислотой. Поэтому целесообразным является проведение

<sup>1</sup> [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=2827f216-7ac0-4619-88d8-307518b692f7&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2827f216-7ac0-4619-88d8-307518b692f7&t=)

доклинических исследований возможных фармакокинетических взаимодействий<sup>2</sup> препарата Дибуфелон® с препаратами вальпроевой кислоты и карбамазепина, поскольку изменение фармакокинетических параметров при совместном применении может повлиять на их терапевтическую эффективность.

**Цель работы** – изучение фармакокинетического взаимодействия препарата Дибуфелон® с препаратами, планируемыми для совместного применения в клинической практике – препарат с МНН вальпроевая кислота и препарат с МНН карбамазепин – на половозрелых собаках при однократном введении в одной дозе.

Фармакокинетическое взаимодействие карбамазепина и вальпроевой кислоты описано в литературе [12, 13] и не являлось предметом изучения в данном исследовании.

## Материалы и методы

Объектами исследования являлись препарат Дибуфелон®, капсулы, 200 мг (ООО «ПИК-ФАРМА», Россия), препарат с МНН вальпроевая кислота, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг, и препарат с МНН карбамазепин, таблетки 200 мг.

В эксперименте было использовано 18 самцов собак породы бигль (английская гончая) (питомник АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»), возраст животных составил не менее 6 мес. В связи с большим разбросом массы тела животных к началу исследования (7,60–14,76 кг) распределение по группам было выполнено с учетом веса животных так, чтобы минимизировать вариабельность этого параметра внутри каждой группы. При этом индивидуальное значение массы не отклонялось от среднего значения по группе более чем на 20% (группа 1: 12,07 ± 1,49 кг, относительное стандартное отклонение (RSD) 12,4%, группа 2: 9,56 ± 1,33 кг, RSD 13,9%). Дизайн исследования (табл. 1) предполагал перекрестное использование животных, приближенное к практике клинических исследований, и позволил минимизировать количество животных, задействованных в эксперименте. Исследование выполнено в три периода, между которыми были предусмотрены два периода отмывки длительностью по 7 сут каждый.

<sup>2</sup> Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

<sup>3</sup> [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=2827f216-7ac0-4619-88d8-307518b692f7&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2827f216-7ac0-4619-88d8-307518b692f7&t=)

<sup>4</sup> Estimating the maximum safe starting dose for initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers. Guidance for industry. FDA; 2005.

<sup>5</sup> [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=4b66ec36-7f9a-4644-bceb-6308ef653df2&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4b66ec36-7f9a-4644-bceb-6308ef653df2&t=)

<sup>6</sup> [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=3b2ce712-ee06-4bc8-bb38-86d17a5457b0&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3b2ce712-ee06-4bc8-bb38-86d17a5457b0&t=)

Препарат Дибуфелон® вводили собакам перорально натошак однократно в виде суспензии в инертном носителе (1% раствор крахмала) в дозе 24 мг/кг. Доза была выбрана на основании пересчета высшей терапевтической дозы (ВТД) для человека (800 мг<sup>3</sup>) с учетом межвидовых коэффициентов<sup>4</sup>.

Препараты для совместного применения вводили собакам перорально натошак однократно в дозе 60 мг/кг без разрушения целостности таблеток в дозе 2 табл./животное (препарат с МНН вальпроевая кислота) и 3 табл./животное (препарат с МНН карбамазепин). Дозы препаратов для совместного применения были выбраны исходя из ВТД вальпроевой кислоты для человека (2000 мг/сут<sup>5</sup>) и ВТД карбамазепина для человека (2000 мг/сут<sup>6</sup>) с учетом межвидовых коэффициентов.

Для отбора крови каждой собаке устанавливали внутривенный катетер 22G (KD Medical GmbH Hospital Products, Германия) в латеральную подкожную вену (*v. saphena lateralis*), посредством которого забирали образцы крови в объеме 2,0 мл на точку экспозиции. Отбор образцов крови собак производили до введения (0) и через 0,5, 0,75, 1, 2, 4, 6, 8, 10 и 24 ч после введения препаратов (в качестве антикоагулянта использовали гепарин), образцы центрифугировали для получения плазмы крови (15 мин, 3000 об/мин), полученную плазму замораживали и хранили при температуре –20 °С. Перед началом количественного определения образцы размораживали.

Подготовка проб крови перед анализом включала депротеинизацию ацетонитрилом в объемном соотношении 1:3 с последующей заменой растворителя.

Хроматографический анализ выполняли на хроматографе высокого давления LC-20 Prominence (Shimadzu, Япония) с диодно-матричным детектором, колонкой Luna C18(2) 4,6×150 мм, размер частиц сорбента 5 мкм (Phenomenex, США) и предколонкой (3 мм), заполненной тем же сорбентом (Phenomenex, США), в изократическом режиме элюирования смесью 0,03% раствора трифторуксусной кислоты и ацетонитрила в соотношении 60:40 (для фенозановой кислоты), 45:55 (для вальпроевой

**Таблица 1.** Характеристика исследуемых групп животных

**Table 1.** Overview of the experimental animal groups

Номер группы (количество животных в группе) <i>Group number (animals per group)</i>	Период <i>Period</i>	Номер животного в группе <i>Number of the animal in the group</i>	Название препарата <i>Name of the medicinal product</i>
1 (9 самцов / 9 males)	I	1-3	Дибуфелон® <i>Dibufelon®</i>
		4-6	Вальпроевая кислота <i>Valproic acid</i>
		7-9	Дибуфелон® + вальпроевая кислота <i>Dibufelon® + valproic acid</i>
	II	1-3	Дибуфелон® + вальпроевая кислота <i>Dibufelon® + valproic acid</i>
		4-6	Дибуфелон® <i>Dibufelon®</i>
		7-9	Вальпроевая кислота <i>Valproic acid</i>
	III	1-3	Вальпроевая кислота <i>Valproic acid</i>
		4-6	Дибуфелон® + вальпроевая кислота <i>Dibufelon® + valproic acid</i>
		7-9	Дибуфелон® <i>Dibufelon®</i>
2 (9 самцов / 9 males)	I	1-3	Дибуфелон® <i>Dibufelon®</i>
		4-6	Карбамазепин <i>Carbamazepine</i>
		7-9	Дибуфелон® + карбамазепин <i>Dibufelon® + carbamazepine</i>
	II	1-3	Дибуфелон® + карбамазепин <i>Dibufelon® + carbamazepine</i>
		4-6	Дибуфелон® <i>Dibufelon®</i>
		7-9	Карбамазепин <i>Carbamazepine</i>
	III	1-3	Карбамазепин <i>Carbamazepine</i>
		4-6	Дибуфелон® + карбамазепин <i>Dibufelon® + carbamazepine</i>
		7-9	Дибуфелон® <i>Dibufelon®</i>

кислоты) и 35:65 (для карбамазепина), скорость подачи элюента 1 мл/мин, дозируемый объем проб 20 мкл, длина волны детектирования 275, 210 и 285 нм соответственно.

Регистрация и обработка хроматограмм выполнена с помощью программного обеспечения LabSolutions LcSolution Version 1.25 (Shimadzu, Япония). Хроматографирование всех проб проводили в двукратной повторности.

Параметры фармакокинетики рассчитывали внемоделным методом статистических моментов [14] с использованием приложения PKSolver для Microsoft Office Excel 2007; рассчитывали средние арифметические значения ( $\bar{X}$ ), соответствующие им стандартные отклонения ( $SD$ ), стандартные ошибки среднего значения ( $S\bar{X}$ ). При расчетах фармакокинетические данные, полученные для препарата Дибуфелон® в разных

группах, не объединяли для сохранения равных объемов выборок и более корректного сравнения результатов (по данным для одних и тех же животных), полученных после введения препаратов по отдельности и в комбинации. Значения рассчитанных фармакокинетических параметров проверены на соответствие закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для статистической оценки различий между фармакокинетическими параметрами были применены параметрические (двухвыборочный  $t$ -тест для средних) и непараметрические (тесты Колмогорова–Смирнова и Манна–Уитни) методы в зависимости от типа распределения данных. Различия определены при уровне значимости  $p \leq 0,05$ . Статистический анализ выполнен с помощью лицензированного программного обеспечения (GraphPad Prism 9, GraphPad Software, США).

## Результаты и обсуждение

Для анализа фенозановой кислоты в плазме крови собак была адаптирована ранее разработанная методика анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектированием (ВЭЖХ-УФ) в плазме крови крыс [15]. В ходе адаптации методики к анализу плазмы крови собак было установлено мешающее влияние компонентов данного вида биоматериала детектированию целевого анализа при длине волны 210 нм (использованной ранее [15]), которое было устранено изменением длины волны детектирования на 275 нм, соответствующей максимуму поглощения в специфической области диодно-матричного спектра анализа.

Для анализа концентраций вальпроевой кислоты и карбамазепина в плазме крови собак были разработаны методики с использованием метода ВЭЖХ-УФ (метод применим для количественного определения данных анализов в различных объектах, в том числе в биологических пробах [16–19]).

Были подобраны оптимальные условия хроматографического анализа и процедуры подготовки проб, предусматривающей их депротенинизацию ацетонитрилом. Методики были валидированы в соответствии с современными требованиями<sup>7</sup> (табл. 2).

С помощью разработанных и валидированных методик были определены концентрации действующих веществ исследуемых препаратов в пробах плазмы крови собак. Усредненные фармакокинетические кривые фенозановой кислоты и вальпроевой кислоты в плазме крови собак после однократного перорального введения препарата Дибуфелон® отдельно и совместно с вальпроевой кислотой приведены на рисунках 1 и 2.

Фенозановая и вальпроевая кислоты были обнаружены в пробах, отобранных уже в первой временной точке (30 мин) после введения препаратов. Далее их концентрация в плазме крови повышалась, достигая максимума в интервале 2–4 и 0,75–4 ч соответственно. К 24 ч после введения концентрация фенозановой кислоты в плазме крови составила около 13–17% от максимального уровня, концентрация вальпроевой кислоты – около 28–35%.

Фармакокинетические профили фенозановой и вальпроевой кислот в крови охарактеризованы такими параметрами, как максимальная концентрация ( $C_{max}$ ), площадь под кривой «концентрация–время» ( $AUC$ ), среднее время удерживания ( $MRT$ ), период полувыведения ( $T_{1/2}$ ), время достижения максимальной концентрации ( $T_{max}$ )<sup>8</sup> (табл. 3).

Полученные данные свидетельствуют о том, что фенозановая кислота достаточно быстро всасывается из ЖКТ собак. Средние значения  $C_{max}$  препарата в плазме крови составили около 13–14 мкг/мл,  $T_{max}$  – около 2–3 ч. Высокие значения  $T_{1/2}$  (22–28 ч) и  $MRT$  (28–40 ч) указывают на длительное нахождение исследуемого вещества в системном кровотоке животных. Статистически значимые различия между значениями основных фармакокинетических параметров при введении препарата Дибуфелон® отдельно и совместно с вальпроевой кислотой не выявлены ( $p > 0,05$ ).

При проведенном нами ранее изучении фармакокинетики фенозановой кислоты на крысах также было установлено ее длительное нахождение в неизменном виде в системном кровотоке (при внутривенном введении фенозановая кислота определялась в плазме крови на протяжении 24 ч,  $T_{1/2}$  составил около 19 ч,

<sup>7</sup> ICH Q2A Text on validation of analytical procedures, ICPMA. ICH harmonised tripartite guideline. Geneva; 1994.

ICH Q2B Validation of analytical procedure: methodology. ICH harmonised tripartite guideline. In: Proceedings of the International Conference on Harmonisation, ICPMA. Geneva; 1996.

Bioanalytical method validation. Guidance for industry. FDA; 2018.

Guideline on bioanalytical method validation. EMEA/CHMP/EWP192217/2009. EMA; 2011.

<sup>8</sup> Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012.

**Таблица 2.** Основные валидационные параметры методик определения фенозановой, вальпроевой кислот и карбамазепина в плазме крови собак

**Table 2.** Main validation parameters for assays of plasma phenosanic acid, valproic acid, and carbamazepine in dogs

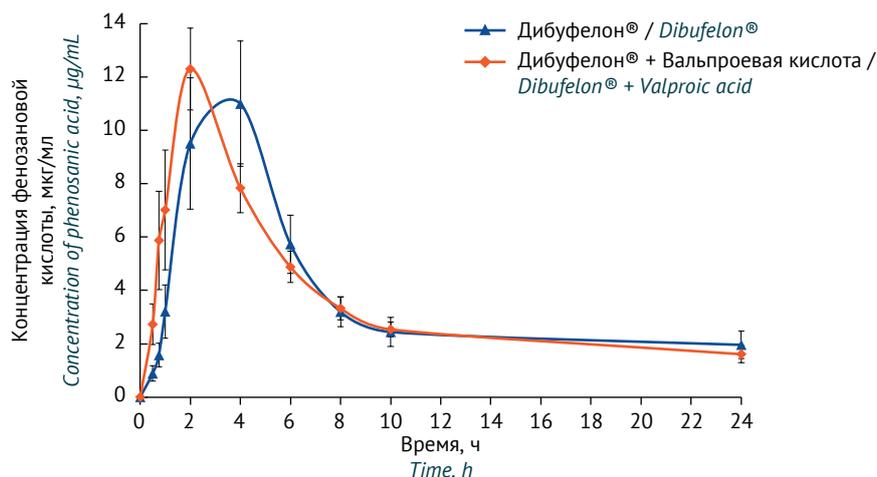
Валидационный параметр (критерий приемлемости) <i>Validation parameter (acceptance criterion)</i>	Полученные значения <i>Results</i>		
	Фенозановая кислота <i>Phenosanic acid</i>	Вальпроевая кислота <i>Valproic acid</i>	Карбамазепин <i>Carbamazepine</i>
Калибровочный диапазон, мкг/мл <i>Calibration range, mg/mL</i>	0,15–100	5–200	0,15–50
Коэффициент корреляции линейной регрессии, $r (>0,9)$ <i>Linear regression correlation coefficient, <math>r (&gt;0,9)</math></i>	0,9989–0,9998	0,9970–0,9987	0,9983–0,9994
Точность, % (в одном цикле // между циклами) <i>Accuracy, % (intra-cycle // inter-cycle)</i>			
• ВПКО (<15)	1,50–7,84 // 3,71	2,36–9,75 // 4,89	5,20–7,52 // 6,23
• ULOQ (<15)			
• Средний КК (<15)	1,60–2,47 // 2,03	1,22–14,10 // 6,25	4,66–10,73 // 7,00
• MQC (<15)			
• Низкий КК (<15)	10,48–14,24 // 12,78	4,15–14,86 // 9,55	3,87–13,85 // 8,31
• LQC (<15)			
• НПКО (<20)	9,67–14,06 // 11,64	9,18–17,95 // 13,86	11,55–19,19 // 14,77
• LLOQ (<20)			
Прецизионность, % (в одном цикле // между циклами) <i>Precision, % (intra-cycle // inter-cycle)</i>			
• ВПКО (<15)	1,30–2,41 // 3,94	2,55–6,55 // 5,38	1,36–2,07 // 1,90
• ULOQ (<15)			
• Средний КК (<15)	1,50–2,84 // 2,37	1,85–4,48 // 7,28	1,63–7,49 // 6,11
• MQC (<15)			
• Низкий КК (<15)	4,97–11,07 // 14,72	4,45–5,80 // 8,95	2,71–8,41 // 8,17
• LQC (<15)			
• НПКО (<20)	9,54–12,68 // 14,52	5,46–11,89 // 14,11	8,62–17,97 // 18,54
• LLOQ (<20)			
Стабильность при заморозке/разморозке (3 цикла)* <i>Freeze-thaw stability (3 cycles)*</i>			
• ВПКО	96,79	102,95	92,59
• ULOQ			
• Средний КК	101,72	109,84	93,95
• MQC			
• Низкий КК	88,0	94,13	114,78
• LQC			
• НПКО	96,04	113,96	114,57
• LLOQ			
Краткосрочная стабильность (3 цикла)* <i>Short-term stability (3 cycles)*</i>			
• ВПКО	94,02	93,53	88,22
• ULOQ			
• Средний КК	98,28	103,30	91,46
• MQC			
• Низкий КК	114,46	97,22	112,41
• LQC			
• НПКО	110,19	114,80	86,06
• LLOQ			
Долгосрочная стабильность (3 цикла)* <i>Long-term stability (3 cycles)*</i>			
• ВПКО	91,23	103,68	95,27
• ULOQ			
• Средний КК	95,44	110,23	99,38
• MQC			
• Низкий КК	85,10	85,40	90,68
• LQC			
• НПКО	85,31	97,95	89,37
• LLOQ			

Примечание. ВПКО – верхний предел количественного определения, КК – контроль качества, НПКО – нижний предел количественного определения.

\* Разница по полученным результатам не превышает 15%.

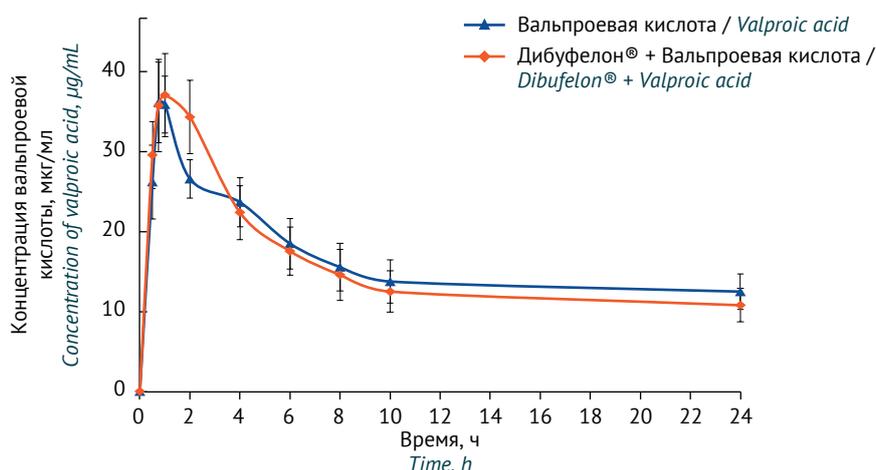
Note. ULOQ—upper limit of quantification; MQC—middle quality control; LQC—low quality control; LLOQ—lower limit of quantification.

\* The difference in the obtained results does not exceed 15%.



**Рис. 1.** Кривая «концентрация–время» фенозановой кислоты в плазме крови собак после однократного перорального введения препарата Дибуфелон® отдельно и совместно с вальпроевой кислотой (количество животных  $n = 9$ , среднее арифметическое и стандартная ошибка среднего  $\bar{X} \pm S\bar{X}$ )

**Fig. 1.** Concentration–time curve of plasma phenosanic acid in dogs after single oral administration of Dibuфелон® alone and with valproic acid ( $n = 9$ ,  $\bar{X} \pm S\bar{X}$ )



**Рис. 2.** Кривая «концентрация–время» вальпроевой кислоты в плазме крови собак после однократного перорального введения препарата вальпроевой кислоты отдельно и совместно с препаратом Дибуфелон® (количество животных  $n = 9$ , среднее арифметическое и стандартная ошибка среднего  $\bar{X} \pm S\bar{X}$ )

**Fig. 2.** Concentration–time curve of plasma valproic acid in dogs after single oral administration of valproic acid alone and with Dibuфелон® ( $n = 9$ ,  $\bar{X} \pm S\bar{X}$ )

MRT – около 29 ч), что может быть обусловлено особенностями связывания фенозановой кислоты с белками плазмы крови и сравнительно высокой микросомальной стабильностью, выявленными при проведении соответствующих тестов *in vitro* [15].

Вальпроевая кислота также достаточно быстро всасывается из ЖКТ. Средние значения  $C_{\max}$  в плазме крови собак составили около 39 мкг/мл,  $T_{\max}$  – около 1–1,5 ч, что оказалось значительно выше, чем в исследовании на здо-

ровых добровольцах, где при приеме 1 табл. (500 мг) препарата с МНН вальпроевая кислота  $T_{\max}$  было около  $5,67 \pm 1,30$  ч [20]. Это может быть связано с особенностями поведения матрицы готовой лекарственной формы в ЖКТ разных биологических видов. Средние значения  $T_{1/2}$  в исследовании на собаках составили около 24–27 ч, MRT – около 36–40 ч, что в целом сопоставимо со значениями, полученными в исследовании на добровольцах ( $18,68 \pm 1,15$ ,  $17,8 \pm 3,6$  ч соответственно [20]), и указывает

**Таблица 3.** Показатели фармакокинетики фенозановой кислоты и вальпроевой кислоты ( $\bar{X} \pm SD$ ) в плазме крови собак после однократного перорального введения препарата Дибуфелон® отдельно и совместно с вальпроевой кислотой

**Table 3.** Pharmacokinetics of phenosanic acid and valproic acid ( $\bar{X} \pm SD$ ) in the plasma of dogs after single oral administration of Dibufelon® alone and with valproic acid

Фармакокинетический параметр <i>Pharmacokinetic parameter</i>	Фенозановая кислота <i>Phenosanic acid</i>		Вальпроевая кислота <i>Valproic acid</i>	
	Дибуфелон® <i>Dibufelon®</i>	Дибуфелон® + вальпроевая кислота <i>Dibufelon® + valproic acid</i>	Вальпроевая кислота <i>Valproic acid</i>	Вальпроевая кислота + Дибуфелон® <i>Valproic acid + Dibufelon®</i>
$C_{max}$ , мкг/мл $C_{max}$ , $\mu\text{g/mL}$	13,81 $\pm$ 7,84	12,66 $\pm$ 4,43	39,84 $\pm$ 13,97	39,39 $\pm$ 14,52
$T_{max}$ , ч $T_{max}$ , h	2,89 $\pm$ 1,05	2,00 $\pm$ 0,87	1,36 $\pm$ 1,06	1,11 $\pm$ 0,52
$AUC_{0-24}$ , ч $\times$ мкг/мл $AUC_{0-24}$ , h $\times$ $\mu\text{g/mL}$	90,11 $\pm$ 37,91	88,95 $\pm$ 26,60	392,59 $\pm$ 182,02	377,73 $\pm$ 194,28
MRT, ч MRT, h	40,57 $\pm$ 62,92	27,87 $\pm$ 26,24	35,92 $\pm$ 22,46	40,23 $\pm$ 46,88
$T_{1/2}$ , ч $T_{1/2}$ , h	28,30 $\pm$ 40,76	22,02 $\pm$ 19,29	24,15 $\pm$ 16,16	27,81 $\pm$ 34,26

*Примечание.*  $\bar{X} \pm SD$  – среднее арифметическое и соответствующее стандартное отклонение;  $C_{max}$  – максимальная концентрация;  $T_{max}$  – время достижения максимальной концентрации;  $AUC_{0-24}$  – площадь под кривой «концентрация–время» в интервале дозирования 0–24 ч; MRT – среднее время удерживания;  $T_{1/2}$  – период полувыведения.  
*Note.*  $\bar{X} \pm SD$  – arithmetic mean and standard deviation;  $C_{max}$  – maximum plasma concentration;  $T_{max}$  – time to maximum concentration;  $AUC_{0-24}$  – area under the concentration–time curve from 0 to 24 h; MRT – mean residence time;  $T_{1/2}$  – half-life period.

на длительное нахождение исследуемого вещества в системном кровотоке.

Статистически значимые различия между значениями основных фармакокинетических параметров вальпроевой кислоты при введении препарата с МНН вальпроевая кислота отдельно и совместно с препаратом Дибуфелон® не выявлены ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, показано, что совместное применение препаратов фенозановой и вальпроевой кислот не оказало значимого влияния на их фармакокинетические параметры.

Усредненные фармакокинетические кривые фенозановой кислоты и карбамазепина в плазме крови собак после однократного перорального введения препарата Дибуфелон® отдельно и совместно с карбамазепином, приведены на рисунках 3 и 4.

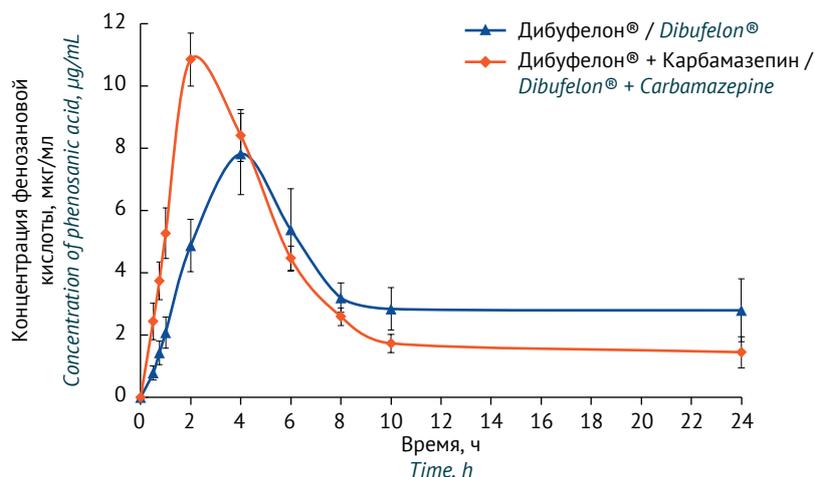
Фенозановая кислота была обнаружена в пробах, отобранных уже в первой временной точке (30 мин) после введения тестируемого препарата. Далее ее концентрация в плазме крови повышалась, достигая максимума в интервале 2–6 ч. К 24 ч после введения концентрация фенозановой кислоты составила около 13–36% от максимального уровня.

Карбамазепин был обнаружен в пробах также через 30 мин после введения тестируемого

препарата. Далее его концентрация в плазме крови повышалась, достигая максимума в интервале 1–2 ч, а затем быстро снижалась. Через 8 ч после введения карбамазепина отдельно его концентрация в плазме крови составила около 2,5% от максимальной концентрации, при совместном применении с фенозановой кислотой на этой же временной точке анализ не был обнаружен. Через 10 и 24 ч эксперимента карбамазепин не был обнаружен ни в одной пробе.

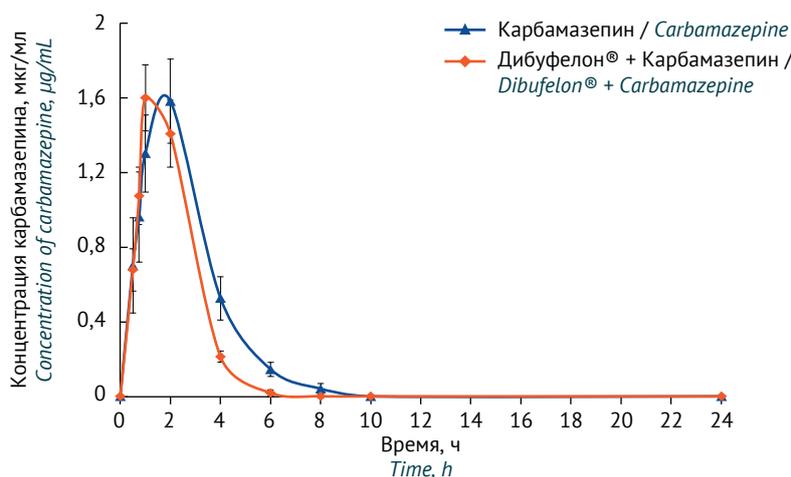
Основные фармакокинетические параметры фенозановой кислоты и карбамазепина приведены в таблице 4.

Фенозановая кислота достаточно быстро всасывается из ЖКТ и определяется в плазме крови на протяжении 24 ч. Среднее значение  $C_{max}$  в плазме крови составило около 9–11 мкг/мл,  $T_{max}$  – около 6 ч при введении фенозановой кислоты отдельно и около 2 ч при совместном применении с карбамазепином. Среднее значение  $T_{1/2}$  составило около 7,5–13, MRT – около 16–20 ч, что указывает на длительное нахождение исследуемого вещества в системном кровотоке животных. Статистически значимые различия между значениями основных фармакокинетических параметров ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-24}$ , MRT,  $T_{1/2}$ ) при введении тестируемого



**Рис. 3.** Кривая «концентрация–время» фенозановой кислоты в плазме крови собак после однократного перорального введения препарата Дибуфелон® отдельно и совместно с карбамазепином (количество животных  $n = 9$ , среднее арифметическое и стандартная ошибка среднего  $\bar{X} \pm S\bar{x}$ )

**Fig. 3.** Concentration–time curve of plasma phenosanic acid in dogs after single oral administration of Dibuфелон® alone and with carbamazepine ( $n = 9$ ,  $\bar{X} \pm S\bar{x}$ )



**Рис. 4.** Кривая «концентрация–время» карбамазепина в плазме крови собак после однократного перорального введения препарата карбамазепин отдельно и совместно с препаратом Дибуфелон® (количество животных  $n = 9$ , среднее арифметическое и стандартная ошибка среднего  $\bar{X} \pm S\bar{x}$ )

**Fig. 4.** Concentration–time curve of plasma carbamazepine in dogs after single oral administration of carbamazepine alone and with Dibuфелон® ( $n = 9$ ,  $\bar{X} \pm S\bar{x}$ )

препарата отдельно и совместно с карбамазепином не выявлены ( $p > 0,05$ ). Статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) выявлены для параметра  $T_{max}$  – при совместном применении препарата Дибуфелон® с карбамазепином среднее значение снизилось в 2,8 раза. Однако необходимо отметить, что такой результат отчасти обусловлен данными, полученными для одного животного, у которого  $C_{max}$  фенозановой кислоты при приеме препарата Дибуфелон® отдельно была достигнута через 24 ч после введения.

При исключении из исследования данных этого животного среднее значение параметра  $T_{max}$  при введении фенозановой кислоты отдельно составило  $4,0 \pm 1,1$  ч. Кроме того, значение  $T_{max}$  в первой группе животных, получавших Дибуфелон®, составило  $2,89 \pm 1,05$  ч (табл. 3). Изложенные факты свидетельствует о том, что необходимо дальнейшее изучение в клинической практике такого проявления фармакокинетического взаимодействия фенозановой кислоты и карбамазепина, как снижение  $T_{max}$

**Таблица 4.** Показатели фармакокинетики фенозановой кислоты и карбамазепина ( $\bar{X} \pm SD$ ) в плазме крови собак после однократного перорального введения препарата Дибуфелон® отдельно и совместно с карбамазепином

**Table 4.** Pharmacokinetics of phenosanic acid and carbamazepine ( $\bar{X} \pm SD$ ) in the plasma of dogs after single oral administration of Dibufelon® alone and with carbamazepine

Фармакокинетический параметр <i>Pharmacokinetic parameter</i>	Фенозановая кислота <i>Phenosanic acid</i>		Карбамазепин <i>Carbamazepine</i>	
	Дибуфелон® <i>Dibufelon®</i>	Дибуфелон® + карбамазепин <i>Dibufelon® + carbamazepine</i>	Карбамазепин <i>Carbamazepine</i>	Карбамазепин + Дибуфелон® <i>Carbamazepine + Dibufelon®</i>
$C_{max}$ , мкг/мл $C_{max}$ , mg/mL	9,07 ± 4,26	10,89 ± 2,54	1,79 ± 0,57	1,65 ± 0,47
$T_{max}$ , ч $T_{max}$ , h	6,22 ± 6,74	2,22 ± 0,67	1,39 ± 0,60	1,11 ± 0,33
$AUC_{0-24}$ , ч×мкг/мл $AUC_{0-24}$ , h×mg/mL	84,38 ± 37,89	76,06 ± 16,43	4,41 ± 2,02	3,90 ± 1,21
MRT, ч <i>MRT, h</i>	20,42 ± 18,37	16,19 ± 15,30	2,64 ± 0,66	2,01 ± 0,36
$T_{1/2}$ , ч $T_{1/2}$ , h	13,43 ± 11,72	7,42 ± 8,92	1,37 ± 0,51	0,99 ± 0,22

*Примечание.*  $\bar{X} \pm SD$  – среднее арифметическое и соответствующее стандартное отклонение;  $C_{max}$  – максимальная концентрация;  $T_{max}$  – время достижения максимальной концентрации;  $AUC_{0-24}$  – площадь под кривой «концентрация–время» в интервале дозирования 0–24 ч; MRT – среднее время удерживания;  $T_{1/2}$  – период полувыведения.  
*Note.*  $\bar{X} \pm SD$  – arithmetic mean and standard deviation;  $C_{max}$  – maximum plasma concentration;  $T_{max}$  – time to maximum concentration;  $AUC_{0-24}$  – area under the concentration–time curve from 0 to 24 h; MRT – mean residence time;  $T_{1/2}$  – half-life period.

фенозановой кислоты при совместном приеме препаратов, а также причин вероятных индивидуальных особенностей фармакокинетики, которые могут вызвать такие изменения.

Карбамазепин после перорального введения собакам быстро всасывается из ЖКТ и определяется в плазме крови на протяжении 4–8 ч. Средние значения  $C_{max}$  карбамазепина в плазме крови составили около 1,6–1,8 мкг/мл,  $T_{max}$  – около 1,1–1,4 ч. Средние значения  $T_{1/2}$  составили около 1–1,4 ч, MRT – около 2–2,5 ч, что указывает на сравнительно быстрое удаление исследуемого вещества из системного кровотока животных. Полученные нами данные схожи с данными литературы: в исследовании на собаках также было установлено быстрое достижение  $C_{max}$  карбамазепина в плазме крови. Кроме того, было отмечено достаточно быстрое выведение неизменного вещества из системного кровотока собак: среднее значение  $T_{max}$  при пероральном введении препарата собакам в дозе 1 табл. (200 мг) составило 1,38 ± 0,56 ч, через 8 ч эксперимента карбамазепин в плазме крови не определялся [21]. В другом исследовании при введении собакам карбамазепина в таблетках в дозе 40 мг/кг среднее значение  $T_{max}$  составило 2,1 ч (1,0–4,5 ч),  $T_{1/2}$  – 1,6 ч (1,3–1,9 ч) [22].

Необходимо отметить, что фармакокинетические параметры карбамазепина, описанные

для людей [23, 24], значительно отличаются от данных, полученных на собаках: у людей карбамазепин медленно всасывается,  $T_{max}$  варьирует от 1,5 до 24 ч,  $T_{1/2}$  составляет 34–36 ч. Такие межвидовые различия, на наш взгляд, создают предпосылки для внимательного отношения и проверки возможного фармакокинетического взаимодействия фенозановой кислоты и карбамазепина в клинической практике.

Статистически значимые различия между значениями основных фармакокинетических параметров ( $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $AUC_{0-24}$ ,  $T_{1/2}$ ) при введении тестируемого препарата отдельно и совместно с препаратом фенозановой кислоты не выявлены ( $p > 0,05$ ). Статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) выявлены только для параметра MRT (при совместном применении среднее значение снизилось примерно в 1,3 раза), что требует дальнейшего изучения в клинической практике.

## Заключение

Совместное применение препаратов фенозановой кислоты и вальпроевой кислоты не оказало значимого влияния на их фармакокинетические параметры, что позволяет предположить отсутствие фармакокинетического взаимодействия при комбинированной терапии этими препаратами.

При совместном применении препаратов фенозановой кислоты и карбамазепина установлено статистически значимое снижение значения  $T_{max}$  фенозановой кислоты и снижение значения MRT карбамазепина. Выявленные различия свидетельствуют о возможном

взаимном влиянии фенозановой кислоты и карбамазепина на временные фармакокинетические параметры. Необходимо дальнейшее изучение возможного фармакокинетического взаимодействия этих препаратов в клинической практике.

## Литература / References

1. Пизова НВ, Пизов АВ. Некоторые факторы риска развития когнитивных нарушений у лиц с эпилепсией и новые возможности терапии. *Медицинский совет*. 2021;(10):86–93. [Pizova NV, Pizov AV. Certain risk factors for the development of cognitive impairment in persons with epilepsy and new therapeutic options. *Meditinskiiy sovet = Medical Council*. 2021;(10):86–93 (In Russ.)] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-86-93>
2. Бурд СГ, Лебедева АВ, Пантина НВ, Рублева ЮВ, Пизова НВ, Васильев СВ и др. Клинические результаты и перспективы применения фенозановой кислоты у взрослых пациентов с фокальной эпилепсией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(10):52–9. [Burd SG, Lebedeva AV, Pantina NV, Rubleva YV, Pizova NV, Vasil'ev SV et al. Clinical results and prospects for the use of phenosanic acid in patients with focal epilepsy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(10):52–9 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110152>
3. Белоусов ЮБ. Межлекарственные взаимодействия у новых противоэпилептических препаратов: фокус на перампанел и зонисамид. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2014;(1):57–62. [Belousov YuB. Drug–drug interactions in the new antiepileptic drugs: focus to perampanel and zonisamide. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2014;(1):57–62 (In Russ.)]
4. Давыдов ОС. Противоэпилептические препараты за рамками эпилепсии (применение антиконвульсантов в лечении болевых синдромов). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(4–2):58–65. [Davydov OS. Antiepileptic drugs: over than epilepsy (anticonvulsants drugs use in different pain syndromes). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2013;113(4–2):58–65 (In Russ.)]
5. Власов ПН. Применение вальпроата и карбамазепина в терапии эпилепсии (в помощь практикующему врачу). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(4):129–38. [Vlasov PV. Use of valproate and carbamazepine in the therapy of epilepsy (guidelines for the practitioner). *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):129–38 (In Russ.)] <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-4-129-138>
6. Methaneethorn J. A systematic review of population pharmacokinetics of valproic acid. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(5):816–34. <https://doi.org/10.1111/bcp.13510>
7. Santoso J, Wardah RI. The potential mechanisms of effect of valproic acid on lipid profiles: an updated review. *J Epileptol*. 2018;26(1–2):49–54. <https://doi.org/10.21307/jepil-2018-005>
8. Silva MF, Aires CC, Luis PB, Ruiter JP, Ijlst L, Duran M, et al. Valproic acid metabolism and its effects on mitochondrial fatty acid oxidation: a review. *J Inherit Metab Dis*. 2008;31(2):205–16. <https://doi.org/10.1007/s10545-008-0841-x>
9. Ghodke-Puranik Y, Thorn CF, Lamba JK, Leeder JS, Song W, Birnbaum AK, et al. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*. 2013;23(4):236–41. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e32835ea0b2>
10. Нечаев МО, Сычев ДА, Застрожин МС, Гришина ЕА, Сорокин АС, Романов АС и др. Фармакогенетические аспекты применения карбамазепина (обзор литературы). *Наркология*. 2019;18(4):68–82. [Nechaev MO, Sychev DA, Zastrozhin MS, Grishina EA, Sorokin AS, Romanov AS et al. Pharmacogenetic aspects of efficacy and safety profile of carbamazepine (review). *Narkologiya = Narcology*. 2019;18(4):68–82 (In Russ.)]
11. Thorn CF, Leckband SG, Kelsoe J, Leeder JS, Müller DJ, Klein TE et al. PharmGKB summary: carbamazepine pathway. *Pharmacogenet Genomics*. 2011;21(12):906–10. <https://doi.org/10.1097/fpc.0b013e328348c6f2>
12. Якунина АВ, Калинин ВА, Вельдяксова ЕД, Блиничкина ДВ. Особенности межлекарственного взаимодействия карбамазепина и вальпроевой кислоты в клинической практике. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2019;21(1):103–7. [Yakunina AV, Kalinin VA, Veldyaksova ED, Blinichkina DV. Relationship features of carbamazepine and acid valproic in clinical trials. *Zdorovie i obrazovanie v XXI veke = Health and Education Millennium*. 2019;21(1):103–7 (In Russ.)] <https://doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2019-21-1-103-107>
13. Ibrahim H, Rahman A. Pharmacokinetic parameters of valproic acid and carbamazepine from routinely collected data: influence of patient characteristics. *Malays J Pharm Sci*. 2008;6(1):33–42.
14. Zhang Y, Huo M, Zhou J, Xie S. PKSolver: an add-in program for pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis in Microsoft Excel. *Comput*

- Methods Programs Biomed.* 2010;99(3):306–14. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2010.01.007>
15. Косман ВМ, Карлина МВ, Тютин КВ, Макаров ВГ, Макарова МН, Морозов СВ и др. Доклиническое изучение фармакокинетических процессов АДМЕ фенозановой кислоты в *in vitro* и *in vivo* системах. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2022;20(3):297–308. [Kosman VM, Karlina NV, Tyutina KV, Makarov VG, Makarova MN, Morozov SV, et al. Preclinical study of pharmacokinetic ADME processes of phenosanic acid *in vitro* and *in vivo*. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii = Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2022;20(3):297–308 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/RCF203297-308>
  16. Dural E, Çelebi S, Bolayır A, Çiğdem B. Development and validation of a new HPLC method for valproic acid determination in human plasma and its application to a therapeutic drug monitoring study. *Maced Pharm Bull.* 2020;66(1):3–14. <https://doi.org/10.33320/maced.pharm.bull.2020.66.01.001>
  17. Малыгин АС, Попов НС, Демидова МА, Кудряшова МН. Определение вальпроевой кислоты и ее метаболитов в плазме крови методом ВЭЖХ-масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС/МС). *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2018;10(2):35–42. [Malygin AS, Popov NS, Demidova MA, Kudryashova MN. Chromatography-tandem MASS spectrometry (HPLC-MS/MS) for the detection of valproic acid and its metabolites in blood plasma. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* 2018;10(2):35–42 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17749/2077-8335.2018.10.2.035-042>
  18. Kishore P, Rajani Kumar V, Satyanarayana V, Krishna DR. HPLC determination of valproic acid in human serum. *Pharmazie.* 2003;58(6):378–80. PMID: 12856997
  19. Сариев АК, Абаимов ДА, Танкевич МВ, Будац Я, Курилов О, Алтынбеков СА и др. Исследования биоэквивалентности Нипезама ретард таблетки, 400 мг (АО «Химфарм», Республика Казахстан) и Финлепсина R 400 ретард таблетки, 400 мг («Плива Краков, Фармацевтическая компания С.А.», Польша). *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2015;(1):27–34. [Sariev AK, Abaimov DA, Tankevich MV, Budach Y, Kurilov O, Altynbekov SA, et al. Bioequivalence studies Nipezham retard tablets, 400 mg (JSC "Himfarm", Kazakhstan) and Finlepsin® 400 retard tablets 400 mg ("Pliva Krakow, SA Pharmaceutical company", Poland). *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* 2015;(1):27–34 (In Russ.)]
  20. Соколов АВ, Белоусов ЮБ, Тищенко ИФ. Сравнительная фармакокинетика препаратов вальпроевой кислоты с контролируемым высвобождением. *Ремедиум.* 2006;(10):26–31. [Sokolov AV, Belousov YuB, Tischenkova IF. Comparative pharmacokinetics of controlled-release preparations of valproic acid. *Remedium.* 2006;(10):26–31 (In Russ.)]
  21. Betlach CJ, Gonzalez MA, McKiernan BC, Neff-Davis C, Bodor N. Oral pharmacokinetics of carbamazepine in dogs from commercial tablets and a cyclodextrin complex. *J Pharm Sci.* 1993;82(10):1058–60. PMID: 8254493
  22. Frey HH, Löscher W. Pharmacokinetics of anti-epileptic drugs in the dog: a review. *J Vet Pharmacol Ther.* 1985;8(3):219–33. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1985.tb00951.x>
  23. Methaneethorn J, Lohitnavy M, Leelakanok N. A systematic review of population pharmacokinetics of carbamazepine. *Sys Rev Pharm.* 2020;11(10):653–73.
  24. García MA, Cristofolletti R, Abrahamsson B, Groot DW, Parr A, Polli JE, et al. Biowaiver monograph for immediate-release solid oral dosage forms: carbamazepine. *J Pharm Sci.* 2021;110(5):1935–47. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2021.02.019>

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку рукописи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). М.В. Карлина – планирование и руководство исследованием, обсуждение результатов, написание текста рукописи; В.М. Косман – выполнение экспериментальной работы, анализ методом ВЭЖХ-УФ, расчет фармакокинетических параметров, анализ и обсуждение результатов, критическое обсуждение текста и графического материала; В.Г. Макаров – критический анализ результатов и финального текста рукописи; М.Н. Макарова – критический пересмотр текста рукописи и графического материала; С.М. Морозов – утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; Е.Е. Гущина – анализ данных литературы, критический анализ дизайна исследования; Н.В. Журавская – анализ данных литературы и нормативных документов.

**Authors' contributions.** All the authors confirm that they meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship (all the authors made significant contributions to the conception, research, and drafting of the manuscript; they read and approved the final version before publication). Marina V. Karlina—planning and management of the study, discussion of the results, writing of the text of the manuscript; Vera M. Kosman—performance of the experiments and HPLC-UV analysis, calculation of pharmacokinetic parameters, analysis and discussion of the results, critical discussion of the text and graphic material; Valery G. Makarov—critical analysis of the results and the final text of the manuscript; Marina N. Makarova—critical revision of the text and graphic material; Sergey V. Morozov—approval of the final version of the manuscript for publication; Eugenia E. Gushchina—analysis of literature data, critical analysis of the study design; Natalya V. Zhuravskaya—analysis of literature data and regulatory documents.

**Соответствие принципам этики.** Все исследования были выполнены в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств») и рекомендациями Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. Исследования были одобрены на заседании биоэтической комиссии (БЭК) АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», протокол заседания БЭК № 1.10/21 от 10.03.2021.

**Благодарности.** Работа выполнена при финансовой поддержке ООО «ПИК-ФАРМА».

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Ethics approval.** All the experiments were performed according to the principles of good laboratory practice (Eurasian Economic Commission Council decision No. 81 of 03.11.2016 on approval of the Rules of good laboratory practice of the Eurasian Economic Union) and the recommendations of Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22.09.2010 on the protection of animals used for scientific purposes. The studies were approved by the Bioethics Committee of the research-and-manufacturing company "HOME OF PHARMACY" (Approval No. 1.10/21 of 10.03.2021).

**Acknowledgements.** The study was carried out with the financial support of PIQ-PHARMA LLC.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Карлина Марина Валерьевна**, канд. биол. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6292-8934>  
[karlina.mv@doclinika.ru](mailto:karlina.mv@doclinika.ru)

**Косман Вера Михайловна**, канд. фарм. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9690-1935>  
[kosman.vm@doclinika.ru](mailto:kosman.vm@doclinika.ru)

**Макаров Валерий Геннадиевич**, д-р мед. наук, профессор.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2447-7888>  
[makarov.vg@doclinika.ru](mailto:makarov.vg@doclinika.ru)

**Макарова Марина Николаевна**, д-р мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>  
[makarova.mn@doclinika.ru](mailto:makarova.mn@doclinika.ru)

**Морозов Сергей Викторович**, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8514-792X>  
[morozov\\_s@pikfarma.ru](mailto:morozov_s@pikfarma.ru)

**Гущина Евгения Евгеньевна**.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5138-5519>  
[guschina\\_e@pikfarma.ru](mailto:guschina_e@pikfarma.ru)

**Журавская Наталия Викторовна**.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2667-4869>  
[zhuravskaya@pikfarma.ru](mailto:zhuravskaya@pikfarma.ru)

**Marina V. Karlina**, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6292-8934>  
[karlina.mv@doclinika.ru](mailto:karlina.mv@doclinika.ru)

**Vera M. Kosman**, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9690-1935>  
[kosman.vm@doclinika.ru](mailto:kosman.vm@doclinika.ru)

**Valery G. Makarov**, Dr. Sci. (Med.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2447-7888>  
[makarov.vg@doclinika.ru](mailto:makarov.vg@doclinika.ru)

**Marina N. Makarova**, Dr. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>  
[makarova.mn@doclinika.ru](mailto:makarova.mn@doclinika.ru)

**Sergey V. Morozov**, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8514-792X>  
[morozov\\_s@pikfarma.ru](mailto:morozov_s@pikfarma.ru)

**Eugenia E. Gushchina**.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5138-5519>  
[guschina\\_e@pikfarma.ru](mailto:guschina_e@pikfarma.ru)

**Natalya V. Zhuravskaya**.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2667-4869>  
[zhuravskaya@pikfarma.ru](mailto:zhuravskaya@pikfarma.ru)

*Статья поступила 26.05.2022*

*После доработки 05.09.2022*

*Принята к печати 06.12.2022*

*Article was received 26 May 2022*

*Revised 5 September 2022*

*Accepted for publication 6 December 2022*

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-434-435>



# Эффективна ли комбинация нирматрелвира с ритонавиром в лечении или профилактике COVID-19?

## РЕЗЮМЕ

Эта статья представляет собой переведенное резюме на простом языке Кокрейновского обзора, ранее опубликованного в Кокрейновской базе данных систематических обзоров. Оригинальная публикация: Reis S, Metzendorf M-I, Kuehn R, Popp M, Gagyor I, Kranke P, et al. Nirmatrelvir combined with ritonavir for preventing and treating COVID-19. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2022, Issue 9. Art. No.: CD015395. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015395.pub2>

**Ключевые слова:** COVID-19; лечение; профилактика; нирматрелвир; ритонавир; эффективность; безопасность; Кокрейновский обзор

## Is the Combination Nirmatrelvir Plus Ritonavir Effective for Treating or Preventing COVID-19?

### ABSTRACT

This article is the Russian translation of the Plain Language Summary (PLS) of the Cochrane Review previously published in the Cochrane Database of Systematic Reviews. Original publication: Reis S, Metzendorf M-I, Kuehn R, Popp M, Gagyor I, Kranke P, et al. Nirmatrelvir combined with ritonavir for preventing and treating COVID-19. Cochrane Database of Systematic Reviews 2022, Issue 9. Art. No.: CD015395. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015395.pub2>

**Key words:** COVID-19; treatment; prevention; nirmatrelvir; ritonavir; efficacy; safety; Cochrane review

### Ключевые положения

Нирматрелвир/ритонавир (Пакловид®) оценивается для лечения коронавирусной болезни 2019 (COVID-19).

Нирматрелвир/ритонавир, вероятно, может привести к меньшему числу смертей и улучшить состояние пациента, если судить по необходимости госпитализации или смерти в течение 28 дней.

Имеются данные только в отношении невакцинированных людей с повышенным риском прогрессирования заболевания, получающих лечение в течение пяти дней после появления симптомов.

Мы нашли восемь текущих (продолжающихся) исследований. Мы будем обновлять наш поиск каждый месяц.

### Что такое нирматрелвир/ритонавир (Пакловид®)?

Нирматрелвир в сочетании с ритонавиром (Пакловид®) — это новое лекарство, разработанное для лечения инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, у бессимптомных людей или людей с легкими симптомами COVID-19, чтобы избежать тяжелой формы заболевания. Ритонавир повышает эффективность нирматрелвира, однако он может взаимодействовать со многими другими лекарствами, что может усилить побочные эффекты.

### Что мы хотели выяснить?

Мы хотели узнать, сокращает ли нирматрелвир/ритонавир число смертей, заболеваний и продолжительность инфекции у людей с COVID-19 или полезен ли он для профилактики заболевания. Мы включали исследования, сравнивающие это лекарство с плацебо (фиктивным лечением), отсутствием лечения, обычным лечением или любыми другими методами лечения COVID-19. Мы рассмотрели вопрос равенства и справедливости, желая узнать, есть ли определенные группы людей, у которых нирматрелвир/ритонавир работает лучше или, наоборот, менее эффективно. Мы изучали пожилых людей, социально неблагополучных людей с сопутствующими заболеваниями, людей из стран с низким и ниже среднего уровнем дохода, а также людей из разных этнических и расовых групп.

Мы оценили эффекты нирматрелвира/ритонавира у людей с COVID-19 по следующим исходам:

- число умирающих людей;
- уменьшились ли, или усугубились ли симптомы COVID-19 у людей;
- качество жизни;
- нежелательные эффекты лекарства;
- элиминация вируса.

В отношении профилактики мы изучили влияние на предотвращение инфекции SARS-CoV-2 (заражения) и COVID-19.

## Что мы сделали?

Мы провели поиск на предмет рандомизированных контролируемых испытаний, в которых изучали нирматрелвир/ритонавир для профилактики или лечения COVID-19 у людей. Люди, получавшие лечение нирматрелвиром/ритонавиром, должны были иметь подтвержденный лабораторными тестами COVID-19 и получать лечение в больнице или амбулаторно. Люди, получающие нирматрелвир/ритонавир для профилактики инфекции, должны были иметь высокий риск контакта с заболеванием или иметь контакт высокого риска с пациентом с подтвержденным COVID-19.

Мы сравнили и обобщили результаты этих исследований, а также оценили нашу уверенность в доказательствах, основываясь на общих критериях надежности доказательств.

Для всех эффектов мы изучили различия в отношении возрастных групп, уровня коморбидности, страны в соответствии с классификацией стран Всемирного банка по уровню дохода и этнической принадлежности.

## Что мы обнаружили?

Мы нашли одно исследование с участием 2246 человек, в котором изучали нирматрелвир/ритонавир в сравнении с плацебо для лечения COVID-19 у амбулаторных пациентов. Включенные участники не были вакцинированы, у них не было ранее подтвержденной инфекции SARS-CoV-2, начало симптомов было не более чем за пять дней до начала лечения, у них был высокий риск прогрессирования заболевания до тяжелой формы из-за сопутствующих заболеваний или факторов риска, таких как продолжение курения.

Мы также обнаружили восемь текущих исследований, которые еще не завершены.

## Основные результаты

### Лечение амбулаторных пациентов с COVID-19

В конкретной популяции невакцинированных пациентов высокого риска нирматрелвир/ритонавир, вероятно, может способствовать:

- меньшему числу смертей;
- улучшению состояния пациентов, оцениваемому по необходимости госпитализации или смерти в течение 28 дней;

- сократить число серьезных нежелательных событий.

В конкретной популяции невакцинированных пациентов высокого риска нирматрелвир/ритонавир, вероятно:

- мало влияет на любые нежелательные события;
- усиливает любые нежелательные события, связанные с лечением (в основном нарушение вкуса и диарея);
- вероятно, уменьшает прекращение приема исследуемого препарата из-за нежелательных событий.

## Аспекты справедливости

Большинство участников исследования были моложе 65 лет, принадлежали к белой расе и были из стран с доходом выше среднего или с высоким уровнем дохода. Разницы в эффективности между молодыми и пожилыми участниками не было. Положительный эффект наблюдался во всех этнических группах, наиболее ярко выраженный у людей белой расы, но число участников других этнических групп было малым. Не было сообщений о подгруппах с разными уровнями коморбидности и классификации стран Всемирного банка по уровню дохода.

По другим исходам подгруппы не были представлены.

## Каковы ограничения этих доказательств?

Наша уверенность в доказательствах колеблется от низкой до средней, поскольку мы смогли включить только одно исследование, а некоторые события, такие как смерти или серьезные нежелательные события, были редкими. В этом исследовании не сообщили об интересовавших нас исходах, например о качестве жизни, разрешении симптомов. В исследовании участвовали лица из весьма специфической популяции: невакцинированные люди с высоким риском прогрессирования до тяжелой формы COVID-19.

## Насколько актуальны эти доказательства?

Доказательства актуальны на 11 июня 2022 г. В соответствии с подходом живого обзора мы будем обновлять наш поиск ежемесячно. Мы размещаем результаты поиска и новые релевантные исследования в открытом доступе.

*Перевод:* Зиганшин Айрат Усманович

*Редактирование:* Зиганшина Лилия Евгеньевна

*Координация проекта по переводу на русский язык:* Кокрейн Россия – Cochrane Russia на базе Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО) По вопросам, связанным с этим переводом, пожалуйста, обращайтесь по адресу: [cochraneurussia@gmail.com](mailto:cochraneurussia@gmail.com)  
Ссылка на полную версию: [https://www.cochrane.org/ru/CD015395/INFECTN\\_effektivna-li-kombinaciya-nirmatrelvira-s-ritonavirovom-v-lechenii-ili-profilaktike-covid-19](https://www.cochrane.org/ru/CD015395/INFECTN_effektivna-li-kombinaciya-nirmatrelvira-s-ritonavirovom-v-lechenii-ili-profilaktike-covid-19)

Опубликовано с разрешения правообладателя John Wiley & Sons, Ltd

## Благодарности рецензентам

## Thank You to All Our Reviewers

Выражаем искреннюю признательность рецензентам, которые оказали неоценимую помощь при подготовке выпусков журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». В 2022 г. объективную оценку и рекомендации авторам поступивших в редакцию рукописей дали:

Абдурахманов Д.Т. (Москва)	Максимов М.Л. (Казань)
Агацарская Я.В. (Ленинградская обл.)	Матвеев А.В. (Москва)
Авакян Г.Г. (Москва)	Мельникова И.Ю. (Санкт-Петербург)
Афанасьева Т.Г. (Воронеж)	Мионова О.Ю. (Москва)
Барышева О.Ю. (Петрозаводск)	Морозова Т.Е. (Москва)
Белков С.А. (Москва)	Никитин И.Г. (Москва)
Божкова С.А. (Санкт-Петербург)	Новикова В.А. (Москва)
Бычков Е.Р. (Санкт-Петербург)	Петров В.И. (Волгоград)
Вавилова Т.В. (Санкт-Петербург)	Петрова Н.Г. (Санкт-Петербург)
Вельц Н.Ю. (Москва)	Пономарева М.Н. (Тюмень)
Верлан Н.В. (Иркутск)	Поселюгина О.Б. (Тверь)
Воробьева Н.А. (Архангельск)	Постников С.С. (Москва)
Галустян А.Н. (Санкт-Петербург)	Райхельсон К.Э. (Санкт-Петербург)
Гильдеева Г.Н. (Москва)	Решетько О.В. (Саратов)
Горячев Д.В. (Москва)	Романов Б.К. (Москва)
Джупарова И.А. (Новосибирск)	Руженцова Т.А. (Москва)
Егорова Е.А. (Симферополь)	Саверская Е.Н. (Москва)
Журавлева М.В. (Москва)	Сафроненко А.В. (Ростов-на-Дону)
Жучкова С.М. (Чебоксары)	Сеткина С.Б. (Москва)
Затолочина К.Э. (Москва)	Сивак К.В. (Санкт-Петербург)
Золовкина А.Г. (Барнаул)	Синопальников А.И. (Москва)
Зурдинова А.А. (Бишкек, Кыргызская Республика)	Смирнова Л.А. (Волгоград)
Зырянов С.К. (Москва)	Смусева О.Н. (Липецк)
Ивкин Д.Ю. (Санкт-Петербург)	Сокова Е.А. (Москва)
Изможерова Н.В. (Екатеринбург)	Солонина А.В. (Пермь)
Казаков Р.Е. (Москва)	Терешкина Н.В. (Москва)
Ковальская Г.Н. (Иркутск)	Толкачев Б.Е. (Волгоград)
Колбин А.С. (Санкт-Петербург)	Уварова Е.В. (Москва)
Кошечкин К.А. (Москва)	Устюгов Я.Ю. (Москва)
Кричевская Г.И. (Москва)	Фоминых С.Г. (Омск)
Крылов И.А. (Архангельск)	Хорошина Л.П. (Санкт-Петербург)
Крышень К.Л. (Ленинградская обл.)	Хохлов А.Л. (Ярославль)
Куглер Т.Е. (Донецк)	Худошин А.Г. (Москва)
Лазарева Н.Б. (Москва)	Чельцов В.В. (Москва)
Лепик К.В. (Санкт-Петербург)	Чурин А.А. (Томск)
Литвин А.А. (Москва)	Шнайдер Н.А. (Красноярск)
	Шубникова Е.В. (Москва)



## БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

ISSN 2312-7821



9 772312 782004