

Аналіз повідомлень від заявників про випадки побічних реакцій, що пов'язані із застосуванням лікарських засобів при лікуванні COVID19, та надійшли до Центру протягом квітня 2020 року

Протягом квітня 2020 року до Центру, надійшла інформація про 95 випадків побічних реакцій під час застосуванні лікарських засобів (далі – ЛЗ) при лікуванні COVID19 від заявників ЛЗ, які вони представляють на ринку України. Інформація стосувалась побічних реакцій (далі – ПР), що виникли поза межами України та на території України.

Відповідно до Порядку здійснення фармаконагляду, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 2006 року № 898, (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 26 вересня 2016 року № 996), про випадки ПР, що сталися поза межами України, заявники повідомляють тільки якщо це випадки серйозних непередбачених ПР на ЛЗ, що призвели до смерті або становили загрозу для життя пацієнта та про всі підозрювані випадки передавання інфекції ЛЗ. Таким чином, до Центру від заявників надавалася інформація лише про такі випадки. Про усі інші випадки ПР після застосування ЛЗ при лікуванні COVID19, інформація буде надаватися у складі чергового регулярного звіту з безпеки ЛЗ.

ПР було зафіксовано у 21 країні світу.

Кількість повідомлень про ПР з країн Європейського союзу

Таблиця 1.

№ з/п	Країни ЄС	Кількість повідомлень
1.	Франція	36
2.	Іспанія	10
3.	Румунія	8
4.	Польща	2
5.	Італія	2
6.	Словенія	1
7.	Австрія	1
8.	Швейцарія	1
9.	Німеччина	1

Кількість повідомлень про ПР з інших країн світу

Таблиця 2.

№ з/п	Країни світу	Кількість повідомлень
1.	Філіппіни	7
2.	Японія	6
3.	США	4
4.	Еквадор	3
5.	Україна	2
6.	Уругвай	2
7.	Бразилія	1
8.	Ізраїль	2
9.	Алжир	1
10.	Китай	2
11.	Тайланд	1
12.	Малайзія	1

До звіту увійшли дані про таких пацієнтів: 26 жінок із середнім віком 70,4 років та 44 чоловіка із середнім віком 66 років. У 25 випадках стать пацієнтів не було зазначено. Віковий діапазон пацієнтів у звітах становив 18 - 95 років у жінок та 27 – 87 років у чоловіків. Загалом, побічні реакції відмічались у 38,7% у жінок і у 61,3% у чоловіків.

Наслідком побічної реакції зазначено смерть пацієнта у 73 випадках з 95. Серед летальних випадків у жінок було зафіксовано 12 випадків, у чоловіків – 33, не зазначено стать пацієнта – 28 випадки.

Найбільше повідомлень про випадки побічних реакцій було пов'язано із застосуванням лікарських засобів (далі – ЛЗ) **Тоцилізумаб** (33 випадки) та **Гідроксихлорохін** (21 випадок). Усі випадки були серйозними, тобто наслідками були смерть пацієнта або загрозовий для життя стан. Летальними були усі наслідки застосування ЛЗ **Тоцилізумаб**, після застосування **Гідроксихлорохіну** відмічалось 7 летальних наслідків. Після застосування ЛЗ **Лопінавір/Ритонавір** було зафіксовано 11 випадків ПР, з них 7 закінчились летально.

**Розподіл за системними проявами ПР, що виникли після застосування монотерапії
ЛЗ Гідроксихлорохін; Тоцилізумаб; Лопінавір/Ритонавір**

Таблиця 3

Системні прояви	Гідроксихлорохін	Тоцилізумаб	Лопінавір/Ритонавір
Розлади з боку серцевої системи	Подовження QT, атріо-вентрикулярна блокада, розшарування пучка Гіса, мерехтіння шлуночків, шлуночкова тахікардія, аритмія, перша ступень АВ блокади, зупинка серця, кардіогенний шок	Подовження QT, раптова смерть, серцево-судинна недостатність, міокардит	Подовження QT, зупинка серця
Розлади з боку судинної системи	Погіршення гемодинаміки, зниження насичення киснем, кардіо-васкулярні порушення, тромбоз глибоких вен	Підвищення АТ	
Респіраторні, торакальні та медіастинальні розлади	Пневмонія	Дихальна недостатність, пневмонія	Дихальна недостатність, правобічна пневмонія, респіраторний дистресс-синдром, емболія легеневої артерії
Розлади з боку кровотворної та лімфатичної системи	Зниження Нв крові, аутоімунна тромбоцитопенія		
Інфекції та інвазії	Септичний шок, інфекція респіраторних шляхів, бактеріальна інфекція		Септичний шок, грибова інфекція
Розлади	Алкалоз, гіперглікемія,		

метаболізму, обміну речовин	діабетична метаболічна декомпенсація, ацидоз		
Загальні розлади	Лихоманка		Поліорганна недостатність
Розлади з боку імунної системи		Анафілактичний шок	
Розлади з боку нирок і сечовидільної системи			Ниркова недостатність
Розлади з боку гепатобіліарної системи			Гепатичний цитоліз
Шлунково-кишкові розлади			Блювота, діарея
Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин			Тромбоцитопенічна пурпура

Більшість повідомлень при застосуванні **Гідроксихлорохін** та **Тоцилізумаб** стосувалась порушень з боку серцево-судинної та дихальної системи. Такі важкі порушення, загалом, і призводили до летальних наслідків ПР. У випадку застосування ЛЗ **Лопінавір/Ритонавір** переважали порушення з боку дихальної системи та розладів з боку сечовидільної та гепатобіліарної систем.

Заслужують увагу випадки ПР після застосування комбінацій **Гідроксихлорохіну** + **Азитроміцин** (15 випадків) та **Тоцилізумаб** + **Азитроміцин** (4 випадки). Після застосування комбінації **Гідроксихлорохіну** + **Азитроміцин** відмічалось 10 летальних наслідків, після **Тоцилізумаб** + **Азитроміцин** – 4 летальні наслідки. Усі реакції були серйозними.

Розподіл ПР за системними проявами, що виникли після застосування комбінацій **Гідроксихлорохіну** + **Азитроміцин** та **Тоцилізумаб** + **Азитроміцин**

Таблиця 4

Системні прояви	Гідроксихлорохіну + Азитроміцин	Тоцилізумаб + Азитроміцин
Розлади з боку серцевої системи	Синусова брадикардія, шлуночкова фібриляція, тахікардія, подовження інтервалу QT, аритмія	
Розлади з боку судинної системи	Артеріальна гіпотензія	
Респіраторні, торакальні та медіастинальні розлади	Кардіо-респіраторний дистресс-синдром	Зниження сатурації
Розлади з боку нирок і сечовидільної		Підвищення креатиніну в нирках, протеїнурія, ниркова недостатність

системи		
Розлади з боку гепатобіліарної системи	Підвищення трансаміназ	
Розлади з боку нервової системи		Крововилив у мозок
Загальні розлади		Поліорганна недостатність
Розлади метаболізму, обміну речовин	Гіпокаліємія	

У випадках застосування комбінації **Гідроксихлорохіну + Азитроміцин** переважають важкі порушення з боку серцевої системи, що свідчить про посилення даного ефекту при сумісному їх застосуванні. Комбінація **Тоцилізумаб + Азитроміцин** здебільше призводить до порушень сечовидільної системи. Також доволі часто відмічались порушення з боку дихальної системи.

Значно меншою була кількість ПР при застосуванні комбінацій ЛЗ **Гідроксихлорохіну + Лопінавір/Ритонавір** – 2 випадки, де наслідками були видужання та смерть пацієнтів, **Гідроксихлорохіну + Озелтамівір** – 1 випадок, наслідками була смерть пацієнта; **Гідроксихлорохіну + Тоцилізумаб** – 1 випадок, наслідком було видужання пацієнта та **Лопінавір/Ритонавір + Хлорохіну фосфат** – 2 випадки, наслідком було видужання пацієнтів.

Розподіл за системними проявами, що виникли після застосування комбінацій Гідроксихлорохіну + Лопінавір/Ритонавір, Гідроксихлорохіну + Озелтамівір, Гідроксихлорохіну + Тоцилізумаб, Лопінавір/Ритонавір + Хлорохіну фосфат

Таблиця 5

Системні прояви	Гідроксихлорохіну + Лопінавір/Ритонавір	Гідроксихлорохіну + Озелтамівір	Гідроксихлорохіну + Тоцилізумаб	Лопінавір/Ритонавір + Хлорохіну фосфат
Розлади з боку серцевої системи	Подовження інтервалу QT	Зупинка серця	Кардіогенний шок, подовження інтервалу QT	
Розлади з боку нирок і сечовидільної системи				Ниркова недостатність

У перших трьох комбінаціях переважають порушення з боку серцевої системи, при застосуванні **Лопінавір/Ритонавір + Хлорохіну фосфат** – сечовидільної. Але у будь-якому випадку, ці порушення доволі важкі, критичні і часто призводять до летальних наслідків.

Центр і надалі буде проводити аналіз отриманої інформації від заявників з приводу застосування ЛЗ при лікуванні COVID19 та оприлюднюватиме ці дані на офіційному сайті Центру.