

Аналіз спонтанних повідомлень про випадки побічних реакцій, що пов'язані із застосуванням лікарських засобів при лікуванні COVID-19, та надійшли до VigiBase проміжні результати (дата звіту 02.06.2020)

Центр моніторингу Упсала (UMC) надає 6 глобальний звіт про випадки побічних реакцій (далі – ПР) після застосування лікарських засобів (далі – ЛЗ), що застосовуються у лікуванні COVID-19. Звіт стосується ЛЗ, що входять до випробування ВООЗ «SOLIDARITI» та інших ЛЗ, що застосовуються для лікування COVID-19.

27 травня ВООЗ оголосила тимчасову паузу щодо застосування гідроксихлорохіну у випробуванні «SOLIDARITI», що прийнято на основі даних опублікованого дослідження щодо гідроксихлорохіну та хлорохіну. Під час паузи дані про безпеку будуть переглянуті Радою з моніторингу безпеки даних (Data Safety Monitoring Board).

На даний час повідомлення надійшли від 5 з шести регіонів ВООЗ, причому найбільша кількість все ще походить з Європейського регіону ВООЗ. Найчастіше повідомляється про ПР, що зазначені в наявній інформації про ЛЗ та у інструкції для медичного застосування ЛЗ. Повідомлялось про одночасне використання декількох взаємодіючих ЛЗ у цьому звітному періоді – серія повідомлень про взаємодію між лопінавір/ритонавір та прямими пероральними антикоагулянтами. Зважаючи на посилення уваги до ендотеліального аспекту вірусу COVID-19 та проведенням антикоагулянтної терапії під час лікування пацієнтів із COVID-19, подальшому може виникнути необхідність враховувати клінічні настанови або настанови з досліджень щодо одночасного застосування цих препаратів. Серйозні явища, виявлені в попередніх оглядах, включаючи DRESS-синдром закінчене самогубство та раптова смерть, залишаються під наглядом.

Звіти про ПР надійшли до Національних уповноважених органів у період з 1 листопада по 24 травня 2020 року, та були надіслані до VigiBase не пізніше 24 травня. До звіту було включено повідомлення про ПР після застосування ЛЗ, де зазначено показання до застосування – Лікування коронавірусної інфекції, у тому числі у формі вільного тексту, та з зазначенням відповідних лабораторних тестів. У повідомленнях, що були враховані у звіті, інформація про ЛЗ, що входять до випробування ВООЗ «SOLIDARITI» або що зазначені як підозрювані/взаємодіючі та використовувались за показаннями – лікування коронавірусної інфекції або COVID-19.

Від моменту попереднього аналізу виявлено 635 нових повідомлень про побічні реакції. З 5 регіонів ВООЗ загалом надійшло 2075 повідомлень, а з Європейського регіону – 61,6%. У 56,2% повідомленнях прояви були класифіковані к «серйозні». За гендерною ознакою чоловіки склали 57,5%, а жінки – 37,6%. Більшість випадків включали принаймні один із ЛЗ або речовин, що входять до випробування ВООЗ «SOLIDARITI» (тобто гідроксихлорохін або хлорохін, азитроміцин, комбінований лопінавір/ритонавір та ремдесивір), як підозрювані або взаємодіючі. Під час пошуку було виявлено меншу кількість повідомлень, що описують застосування інших лікарських засобів, які, як відомо, застосовуються при лікуванні COVID-19. Найчастіше серед таких препаратів застосовувався тоцилізумаб (> 100 повідомлень) тому він був включений в аналіз.

Характеристика повідомлень про побічні реакції щодо лікарських засобів, включених до випробування «SOLIDARITI»

Повідомлення про ПР при застосуванні гідроксихлорохіну самотійно або у поєднанні з азитроміцином за період з 11.05. по 24.05.2020

Таблиця 1

Кількість повідомлень	Стать	Регіон	Вікові групи	Усього повідомлень	Побічні реакції
319	Чоловіки – 176 Жінки – 136	Європейський регіон – 153 Америка – 69	18-44 роки – 86 45-64 роки – 101	1041	1. Порушення серцевої системи – пролонгація інтервалу QT (97 повідомлень).

	Стать не відома - 7	Західнотихоокеанський регіон – 12 Східне середземномор'я – 74 Південно-Східна Азія – 11	65-74 роки – 55 75 років та старше – 60 Вікова група невідома - 13		- прискорене серцебиття (7 повідомлень) 2. Порушення гепатобіліарної системи – гепатит (16 повідомлень) 3. Психічні порушення – виникнення кошмарів, галюцинації, самогубство, спроба самогубства та депресія
--	---------------------	---	--	--	---

Повідомлення про ПР при застосуванні хлорохіну (як про підозрюваний або взаємодіючий ЛЗ) за період з 11.05. по 24.05.2020

Таблиця 2

Кількість повідомлень	Стать	Регіон	Вікові групи	Побічні реакції
109	Чоловіки – 52 Жінки – 51 Стать не відома - 6	Західно-тихоокеанський регіон – 18 Східне середземномор'я – 68	Середній вік пацієнта – 42 роки	1. Порушення з боку серцевої системи – пролонгація інтервалу QT (38 повідомлень), біль у грудях (2 повідомлення), аритмія (2 повідомлення), шлуночкова тахікардія, суправентрикулярна екстрасистолія, гостре порушення серцевої діяльності 2. Шлунково-кишкові розлади – блювання (25 повідомлень), діарея (18 повідомлень), біль у верхній частині живота (13 повідомлень), нудота (13 повідомлень) 3. Порушення органів зору – розмитість зору (8 повідомлень) 4. Неврологічні порушення – безсоння (9), вертиго (12), головний біль (6 повідомлень) 5. Психічні розлади – тривожність (3 повідомлення)

Повідомлення про ПР при застосуванні азитроміцину за період з 11.05. по 24.05.2020

Повідомлення щодо ЛЗ азитроміцин, значною мірою описані в розділах лікарських засобів хлорохін, гідроксихлорохін або лопінавір/ритонавір. Визначено 3 нові випадки за цей період (кумулятивно 9 випадків), де азитроміцин був зареєстрований як єдиний препарат від COVID-19. Надійшло два серйозні та один несерйозний повідомлення про випадки побічних реакцій, з двох різних країн, про три пацієнтки - дві у віці 18-44 років та одна пацієнтка віком 90 років. У повідомленнях інформація про побічні реакції на ЛЗ такі як помутніння зору, біль у верхній частині живота, діарея та подовження інтервалу QT. Всі побічні реакції описані у інформації про лікарський засіб та інструкції для медичного застосування азитроміцину.

Повідомлення про ПР при застосуванні лопінавір/ритонавір (як про підозрюваний або взаємодіючий лікарський засіб) за період з 11.05. по 24.05.2020

Таблиця 3

Кількість	Стать	Регіон	Вікові групи	Побічні реакції
-----------	-------	--------	--------------	-----------------

повідомлень				
95	Чоловіки – 61 Жінки – 30 Стать не відома - 4	Європейський регіон – 84 Західно-тихоокеанський регіон – 4	середній вік пацієнтів – 66 років (у 2 повідомленнях вік не зазначено)	<p>1. Порушення з боку гепатобіліарної системи –</p> <ul style="list-style-type: none"> - гепатоцелюлярне ураження – (13 повідомлень) - підвищення трансаміназ (9 повідомлень) - печінкова недостатність (2 повідомлення) - гепатит (2 повідомлення) - гіпербілірубінемія (1 повідомлення) - підвищення печінкових ферментів (3 повідомлення) - змішане ураження печінки (2 повідомлення) - холестаза (2 повідомлення) - аномальна робота печінки (1 повідомлення) - холестатичний гепатит (1 повідомлення) - гепатоксичність (1 повідомлення) <p>2. Шлунково-кишкові розлади – діарея (21 повідомлення) - нудота (8 повідомлень)</p> <p>3. Взаємодія з лікарськими засобами (15 повідомлень)</p> <p>Протягом періоду огляду було зареєстровано 29 повідомлень про використання не за показаннями, що зазначено як побічна реакція.</p> <p>Нещодавно зареєстровані побічні реакції, що представляють інтерес, включають: цинхонізм, аномальний рівень лікарського засобу, рівень лікарського засобу вище терапевтичного, завершене самогубство</p>

Повідомлення про ПР при застосуванні ремдезівір за період з 11.05. по 24.05.2020

Таблиця 4

Кількість повідомлень	Стать	Регіон	Побічні реакції
18 (в 11 повідомлях про ремдезівір як про єдиний підозрюваний ЛЗ)	Чоловіки – 7 Жінки – 8 Стать невідома - 3	Європейський регіон – 18	<p>Реакціями, що найчастіше зареєструвались на ремдезівір були реакції пов'язані з порушеннями з боку гепатобіліарної системи, збільшуються: підвищення рівня гамма-глутамілтрансфераз, аспартатамінотрансфераз, трансаміназ, ураження печінки, підвищення рівня аланінамінотрансфераз, панкреатит і гепатит.</p> <p>Інші зареєстровані побічні реакції пов'язані з шлунково-кишковими розладами (діарея та знебарвлення фекалій,</p>

			панкреатит), порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини (висип, макулопапульозний висип, підшкірний абсцес), тромбофлебіт у місці введення, повідомлення про вплив матері під час вагітності, аномальний кліренс креатиніну легеневі крововиливи та дихальна недостатність (дві останні - летальні реакції)
--	--	--	--

Повідомлення про ПР що надані до VigiBase та стосуються ЛЗ, що не входять до випробовування «SOLIDARITY», але використовувались для лікування COVID19

Окрім ЛЗ, що використовуються у випробовуванні ВООЗ «SOLIDARITY», надходить велика кількість повідомлень про використання інших ЛЗ для лікування COVID-19. У міру накопичення даних про ПР для таких препаратів буде надано опис повідомлених ПР. Більш детальний огляд ЛЗ виконується після того, як кількість повідомлень складало 100 для кожного. Тоцилізумаб залишається єдиним таким препаратом і розглядається нижче.

Тоцилізумаб - моноклональне антитіло до рецептору інтерлейкіну-6. Затверджені показання мають неінфекційний характер і серед них, і найбільш актуальним для його застосування при COVID-19, є синдром вивільнення цитокінів. ЛЗ застосовують для лікування COVID-19 для полегшення запального цитокінового шторму, що є частиною сильної запальної реакції на вірусну інфекцію.

Повідомлення про ПР при застосуванні тоцилізумаб (як про підозрюваний або взаємодіючий лікарський засіб) за період з 11.05. по 24.05.2020

Таблиця 5

Кількість повідомлень	Стать	Регіон	Вікові групи	Побічні реакції
53	Чоловіки – 39 Жінки – 12 Стать невідома – 2	Європейський регіон – 47 Америка – 3 Західно-тихоокеанський регіон – 1 Східно-середземноморський – 2	Середній вік пацієнтів – 62 роки (у 3 повідомленнях відсутня інформація про вік)	3 часу останнього 5 огляду відзначається зростання більше ніж на 50% кількості повідомлень про коагулопатії та тромбоцитарні розлади. Зібрана оцінка випадків вказує що складний дисбаланс системи згортання крові, може бути викликаний прийомом ЛЗ, а також може бути клінічною картиною, захворювання COVID-19. 1. Порушення системи крові та кровотворення - гіпофібриногенемія (6 повідомлень) - тромбоцитопенія - коагулопатія - носова кровотеча - гіпокоагуляційний стан - фібрин D-димер - порушення рівня інтерлейкіну - тромбози та емболи - нейтропенія - анемія - бі-цитопенія - постгеморагічна анемія - цитопенія - гемолітична анемія - лімфопенія 2. Порушення з боку гепатобіліарної системи –

				<ul style="list-style-type: none"> - гепатит (15 повідомлень) - холестаз - ураження печінки індузоване ЛЗ - гіпербілірубінемія - гострий гепатит - гепатоцелюлярне ураження - підвищені біохімічні показники функції печінки - підвищення рівня трансаміназ та печінкових ферментів <p>4. Порушення з боку серцево-судинної системи - (9 повідомлень) інфаркт міокарда, фібриляція передсердь, тріпотіння передсердь, блокада пучка Гіса, шлуночкова екстрасистолія, шлуночкова тахікардія, серцева та серцево-легенева зупинка, легенева серце (з легневими емболіями)</p> <p>5. Порушення імунної системи - анафілактичний шок</p> <p>6. Інфекції та інвазії - септичний шок</p> <p>7. Шлунково-кишкові розлади – кишкова перфорація, шлунково-кишкові крововиливи</p>
--	--	--	--	--

Дані у звітах не є повними, і жоден зі звітів у цьому аналізі не містить опису. Зважаючи на обмежену кількість даних, наявних на цій стадії пандемії, та невизначеність щодо інших невідомих факторів (таких як основне захворювання), цей звіт є не більш ніж попереднім оглядом випадків та зареєстрованих ПР.