

**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 17.06.2020)**

Центр моніторингу Уппсала (UMC) надає 7 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.

На даний час повідомлення надійшли від 5 з шести регіонів ВООЗ, причому найбільша кількість все ще походить з Європейського регіону ВООЗ. Отримані додаткові випадки рабдоміолізу, що є ускладненням на фоні відомої взаємодії лопінавір/ритонавір та аторвастатину, що зазначені в наявній інформації про лікарський засіб та у інструкції для медичного застосування лікарських засобів. Важливі реакції для ремдезивіру це порушення з боку нирок та шкірні реакції, які наразі не включені у доступну інформації про лікарський засіб США FDA або ЕМА.

Звіти про ПР надійшли до Національних уповноважених органів у період з 1 листопада по 7 червня 2020 року, та були надіслані до VigiBase не пізніше 7 червня. 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 928 нових повідомлень про побічні реакції. З 6 регіонів ВООЗ загалом надійшло 2824 повідомлення, а з Європейського регіону – 64,1%. У 51,9% повідомленнях прояві були класифіковані як «серйозні». За гендерною ознакою чоловіки склали 55,7%, а жінки – 38,8%. Більшість випадків включали принаймні один із ЛЗ або речовин, що входять до випробування ВООЗ «SOLIDARITI» (тобто гідроксихлорохін або хлорохін, азитроміцин, комбінований лопінавір/ритонавір та ремдезивір), 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 та озельтамівір (> 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 самостійно або у поєднанні з азитроміцином за період з 25.05. по 17.06.2020**

Таблиця 1

Кількість повідомлень	Стать	Регіон	Вікові групи	Усього повідомлень	Побічні реакції
592	Чоловіки – 304 Жінки – 248 Стать не відома – 40	Європейський регіон – 422 Америка – 97 Західнотихоокеанський регіон – 2 Східне середземномор'я – 47 Південно-Східна Азія – 22	18-44 роки – 187 45-64 роки – 166 65-74 роки – 92 75 років та старше – 88 Вікова група невідома – 53	1536	1. Порушення серцевої системи – пролонгація інтервалу QT (87 повідомлень); – прискорене серцебиття (12 повідомлень). 2.Порушення гепатобіліарної системи – гепатит (4 повідомлення); – гепатотоксичність (13 повідомлень). 3. Психічні порушення

					– тривожність, спроба самогубства та депресія.
--	--	--	--	--	--

**Повідомлення про ПР при застосуванні хлорохіну (як про підозрюваний або взаємодіючий ЛЗ) за період з 25.05. по 17.06.2020**

Таблиця 2

Кількість повідомлень	Стать	Регіон	Вікові групи	Побічні реакції
41	Чоловіки – 15 Жінки – 22 Стать не відома - 4	Західно-тихоокеанський регіон – 3 Східне середземномор'я – 24	Середній вік пацієнта – 42 роки	1. Порушення з боку серцевої системи – пролонгація інтервалу QT (4 повідомлення). 2. Шлунково-кишкові розлади – блювання (19 повідомлень), діарея (4 повідомлення), біль у верхній частині живота (8 повідомлень), нудота (7 повідомлень), зниження апетиту (4 повідомлення). 3. Порушення органів зору – нечіткість зору (7 повідомлень). 4. Неврологічні порушення – безсоння (6 повідомлень), вертиго (8 повідомлень), головний біль (5 повідомлень).

Серед серйозних повідомлень у пацієнтів з супутньою патологією спостерігалось по одному випадку – метгемоглобінемії, гострої дихальної недостатності, застійної серцевої недостатності, виникнення великого епілептичного нападу.

**Повідомлення про ПР при застосуванні азитроміцину за період з 25.05. по 17.06.2020**

Повідомлення щодо ЛЗ азитроміцин, значною мірою описані в розділах лікарських засобів хлорохін, гідроксихлорохін або лопінавір/ритонавір. Визначено 16 нових випадків за цей період (кумулятивно 25 випадків), де азитроміцин був зареєстрований як єдиний препарат від COVID-19. Надійшло 4 серйозні та 10 несерйозних повідомлень про випадки побічних реакцій, з п'яти різних країн, щодо 11 пацієток жіночого роду, 2 чоловіків та одного пацієнта невідомої статі. У повідомленнях інформація про побічні реакції на ЛЗ такі як пролонгація інтервалу QT, діарея, нудота. 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 25.05. по 17.06.2020**

Таблиця 3

Кількість повідомлень	Стать	Регіон	Вікові групи	Побічні реакції
132	Чоловіки – 55 Жінки – 45	Європейський регіон – 119 Західно-тихоокеанський регіон – 2	середній вік пацієнтів – 62 роки (у 34 повідомленнях вік не зазначено)	1. Порушення з боку гепатобіліарної системи - гепатоцелюлярне ураження – (47 повідомлень) - підвищення трансаміназ (9 повідомлень) - гепатит (2 повідомлення) - гіпербілірубінемія (6 повідомлень) - підвищення печінкових ферментів (3 повідомлення). 2. Шлунково-кишкові розлади - діарея (29 повідомлень) - нудота (14 повідомлень)

				<p>3. Покращення стану захворювання (несподівана терапевтична відповідь (31 повідомлення). Усі повідомлення про випадки походять з дослідження Carra R, De Rossi N, Mattioli F, et.al., в якому 85 пацієнтів було прийнято в дослідження з фіксованим стандартом ведення лікування (гідроксихлорохін, лопінавір/ ритонавір) або зі стандартним лікуванням плюс тоцилізумаб. Результат дослідження вказує на позитивний вплив на лікування COVID-19 тоцилізумабом, якщо застосовувати його на початку пневмонії з вираженим респіраторним синдромом з метою підвищення виживання та сприятливого клінічного перебігу. Побічні реакції, що представляють інтерес, включають: ажитація, сплутаність свідомості, пригнічений рівень свідомості. У поточному періоді було отримано три додаткові випадки рабдоміолізу.</p>
--	--	--	--	---

**Повідомлення про ПР при застосуванні ремдезвір за період з 25.05. по 17.06.2020**

Таблиця 4

Кількість повідомлень	Стать	Регіон	Побічні реакції
25 (в 17 повідомляють про ремдезвір як про єдиний підозрюваний ЛЗ)	Чоловіки – 10 Жінки – 8 Стать невідома - 7	Європейський регіон –25	<p>Порушеннями з боку гепатобіліарної системи: порушення функції печінки, гіпербілірубінемія, гостра печінкова недостатність, гепатит, підвищення рівня трансаміназ, підвищення рівня печінкових ферментів.</p> <p>Протягом оглядового періоду найчастіше повідомлялось про: гостру ниркову недостатність, дихальну недостатність, анемію, діарею та синдром поліорганної недостатності.</p> <p>Продовжують надходити повідомлення про порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини: висип, висип макуло-папульозний, алергічний дерматит та еритематозний висип.</p>

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

Окрім лікарських засобів, що використовуються у випробовуванні ВООЗ «Солідарність», надходить велика кількість повідомлень про використання інших лікарських засобів для лікування COVID-19. У міру накопичення даних про побічні реакції для таких речовин буде описано лікування та опис повідомлених побічних реакцій. Більш детальний огляд лікарського засобу міститься у цьому звіті після того, як їх кількість складе 100 повідомлень для кожного. В цей звітний період тоцилізумаб і озельтамівір перевищили цей поріг та розглядаються окремо.

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 25.05. по 17.06.2020**

Таблиця 5

<b>Кількість повідомлень</b>	<b>Стать</b>	<b>Регіон</b>	<b>Вікові групи</b>	<b>Побічні реакції</b>
96	Чоловіки – 45 Жінки – 19 Стать невідома - 32	Європейський регіон – 86 Америка – 7 Західно-тихоокеанський регіон – 3	Середній вік пацієнтів – 64 роки (у 31 повідомленні відсутня інформація про вік)	Нові явища та явища, що не занесені до інформації про лікарський засіб: було повідомлено про виникнення <i>еозинофілії</i> у двох випадках. В обох випадках були зазначені інші співпідозрювані лікарські засоби. Протягом оглядового періоду продовжують надходити повідомлення про <i>коагулопатії та тромбоцитарні розлади</i> . 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 - <i>лейкопенія</i> - <i>тромбоцитопенія</i> - <i>нейтропенія</i> - <i>анемія</i> - <i>бі-цитопенія</i> - <i>гемолітична анемія</i> - <i>лімфопенія</i> - <i>цитопенія</i> 2. Порушення з боку гепатобіліарної системи - <i>гепатит</i> - <i>холестаз</i> - <i>ураження печінки індуковане ЛЗ</i> - <i>гепатотоксичність</i> - <i>гіпербілірубінемія</i> - <i>гострий гепатит</i> - <i>гепатоцелюлярне ураження</i> - <i>підвищені біохімічні показники функції печінки</i> - <i>підвищення рівня трансаміназ та печінкових ферментів</i> 3. Порушення з боку серцево-судинної системи - <i>фібриляція передсердь (1 повідомлення).</i>

Протягом оглядового періоду зафіксовано випадки зараження *candida endophthalmitis*, цитомегаловірусною інфекцією, *candida endocarditis*, сепсис спричинений стафілококом та ін., зафіксовано 4 нових випадки виникнення септичного шоку, три з яких були летальними.

В оглядовому періоді зафіксовано **4 повідомлення про перфорацію кишечника**, один випадок ішемічного коліту та один випадок мелени. В інструкції для медичного застосування тоцилізумабу не повідомлено про коліти, перфорації та крововилив, як ускладнення дивертикуліту. Надалі є попередження щодо лікування пацієнтів, щодо ризику виникнення перфорації.

**Повідомлення про ПР при застосуванні озельтамівівр (як про підозрюваний або взаємодіючий лікарський засіб) за період з 25.05. по 17.06.2020**

Таблиця 5

<b>Кількість повідомлень</b>	<b>Стать</b>	<b>Регіон</b>	<b>Вікові групи</b>	<b>Побічні реакції</b>
93 (Сукупно – 129)	Чоловіки – 66 Жінки – 63	Європейський регіон – 112 Америка – 7 Західно-тихоокеанський регіон – 1	Середній вік пацієнтів – 43 роки	1. Найчастіше повідомляється про Шлунково-кишкові розлади - нудота (18 повідомлень) - блювота (11 повідомлень) - діарея (11 повідомлень) 2. Порушення з боку гепатобіліарної системи - гепатотоксичність 3. Психічні та неврологічні порушення – галюцинації. 4. Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини - висип (11 повідомлень) - алергічний дерматит - гіпергідроз - лущення шкіри - кропив'янка - макулопапульозний висип

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. Перевірка на дублікати не проводилась. Будь-які сигнали, виявлені в майбутньому, передаватимуться окремо.