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 01.07.2020)

Центр моніторингу Уппсала (UMC) надає 8 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.
Звіти надійшли від п’яти з шести регіонів ВООЗ, причому найбільша кількість все ще походить з Європейського регіону ВООЗ.
17 червня 2020 року ВООЗ оголосила, що лікування нових пацієнтів гідроксихлорохіном (HCQ) у рамках випробування ВООЗ «СОЛІДАРНІСТЬ» припиняється. Рішення поширюється лише на проведення випробовування ВООЗ «СОЛІДАРНІСТЬ» та не стосується використання або оцінки гідроксихлорохіну в до- або післяекспозиційній профілактиці у пацієнтів, які зазнали впливу COVID-19.
НОВИНИ у цьому звіті:
- огляд звітів щодо лікарських засобів що містять sarilumab та enoxaparin, про які надійшло більше 100 повідомлень до бази VigiBase;
- візуалізація показників щодо спектру побічних реакцій на кожний препарат, відсортований за рівнями SOC та PT, з інформацією про непропорційність надання повідомлень. Ці візуалізації представлені для кожного з розглянутих лікарських засобів.

Звіти у VigiBase

Методика пошуку, за одним винятком, для восьмого звіту така сама як і для сьомого. До звіту було включено повідомлення про побічні реакції після застосування лікарських засобів де зазначено показання до застосування для лікування короновірусної інфекції або COVID-19, за допомогою відповідних термінів, у тому числі у формі вільного тексту, та з зазначенням відповідних лабораторних тестів. Прийнято рішення про виключення із восьмого огляду іноземних звітів, які значною мірою є дублікатами. Це означає, що дані в таблицях можуть в деяких випадках зменшитися. Повідомлення були враховані у звіт, коли лікарські засоби, що входять до випробування ВООЗ «СОЛІДАРНІСТЬ» або до списку, заснованого на медичній експертизі, були зазначені як підозрювані/взаємодіючі та використовувались за показаннями – лікування короновірусної інфекції або COVID-19.

Оцінка причинно-наслідкового зв’язку в усіх випадках для всіх лікарських засобів, що використовуються для лікування COVID-19 ускладнюється через наявність фонового захворювання, обмежені дані про лікарські засоби, що застосовуються при цьому захворюванні, та відносно велику частку застосування різноманітного супутнього лікування іншими лікарськими засобами для лікування COVID-19. І тому, в більшості випадків, оцінка причинно-наслідкового зв’язку не проводилась.

Огляд особливостей пацієнтів

З часу останнього аналізу було виявлено 1346 нових звітів про випадки за допомогою обраної стратегії пошуку. Сукупно надійшло 3946 повідомлення з 6 регіонів ВООЗ, більшість з європейського регіону (53,1%). 55% звітів були класифіковані як «серйозні», але не всі стандарти звітування, що використовуються включають поняття серйозність (наприклад, INTDIS). Чоловіки складали 55,9% звітів, а жінки 38,9%.

Більшість випадків включали принаймні один із лікарських засобів або речовину, що входять до випробування ВООЗ «СОЛІДАРНІСТЬ», тобто гідроксихлорохін (в деякий регіонах замінено на хлорохін, і відтепер він вже не є частиною випробування, як описано вище), азитроміцин, ремдезивір та комбінований лопінавір/ритонавір, як підозрювані або взаємодіючі.

Під час пошуку було виявлено додаткові повідомлення, що описують застосування інших лікарські засоби, які, як відомо, застосовуються при лікуванні COVID19. Серед них тоцилізумаб, озельтамівір, еноксапарин та сарилумаб, щодо яких до бази даний надійшло більше 100 та вони були включені до більш детального описового аналізу.

Загальна демографічна ситуація: чоловіки порівняно частіше хворіють на COVID-19 в усьому світі, тому, для всіх лікарських засобів, за винятком хлорохіну та озельтамівіру, повідомлення про випадки побічних реакцій найбільше стосувались чоловіків, ніж жінок. Для усіх лікарських засобів середній вік пацієнтів був подібний, однак озельтамівір мав найнижчий середній вік.

Характеристика звітів про побічні реакції щодо лікарських засобів, включених до випробування «СОЛІДАРНІСТЬ», щодо яких отримано більше 100 повідомлень до VigiBase

Повідомлення про ПР при застосуванні гідроксихлорохіну самостійно або у поєднанні з азитроміцином за період з 17.06. по 01.07.2020

Таблиця 1

Кількість повідомлень	**Стать**	**Регіон**	**Вікові групи**	**Побічні реакції**
486	Чоловіки – 267 Жінки – 184 Стать не відома - 35	Європейський регіон – 196 Америка – 146 Західнотихоокеанський регіон – 32 Східне середземномор'я – 93 Південно-Східна Азія – 19	Середній вік – 58 років Вікова група невідома – 78.	1. Порушення серцевої системи *– пролонгація інтервалу QT;* *- прискорене серцебиття (12 повідомлень).* *2. Шлунково-кишкові розлади* *- блювота, нудота, діарея* 2. Порушення гепатобіліарної системи *– гепатит*; *- гепатотоксичність.*

За цей період збільшилась кількість летальних випадків до восьми, що сукупно складає 10 випадків. Повідомлення надійшли з трьох різних країн, де описано пацієнтів (одна жінка, три чоловіки та у чотирьох випадках стать не зазначена), що приймали гідроксихлорохін з азитроміцином у шести випадках, цефтріаксон у трьох випадках, тоцилізумаб та лопінавір/ритонавір у двох випадках. Не було надано чіткої причини смерті, лише у кількох повідомленнях зазначено термін відсутність терапевтичного ефекту лікарських засобів. Було зафіксовано істотне збільшення (> 100%) кількості випадків виникнення гострої ниркової недостатності, підвищення рівня трансаміназ. Обидва терміни стосувались або самого гідроксихлорохіну, або супутніх лікарських засобів лопінавір/ритонавір та азитроміцин.

Повідомлення про ПР при застосуванні хлорохіну (як про підозрюваний або взаємодіючий ЛЗ) за період з 17.06. по 01.07.2020

Таблиця 2

Кількість повідомлень	**Стать**	**Регіон**	**Вікові групи**	**Побічні реакції**
40	Чоловіки – 17 Жінки – 23	Західно-тихоокеанський регіон – 1 Східне середземномор'я – 24 Європейський регіон – 6 Америкак - 9	Середній вік пацієнта – 42 роки	1. Порушення з боку серцевої системи *– пролонгація інтервалу QT (5 повідомлень), пароксизм (2 повідомлення), тахікардія (2 повідомлення).* 2. Шлунково-кишкові розлади *– блювання (13 повідомлень), діарея (7 повідомлень), біль у верхній частині живота (11 повідомлень), нудота (7 повідомлень), біль у животі (2 повідомлення).* 3. Порушення органів зору –

				нечіткість *зору (7 повідомлень).* 4. Неврологічні та психічні порушення – *безсоння (5 повідомлень), вертиго (4 повідомлення), головний біль (4 повідомлення), запаморочення (2 повідомлення),збудження (2 повідомлення).* 5. Загальні розлади – *нездужання (3 повідомлення).*

Було два повідомлення про виникнення сліпоти. В одному було зазначено передозування хлорохіну, доза становила більше ніж 1 г на день, разом із гіпестезією, підвищенням енергії, ортостатичною гіпотензією та невизначеним серцево-судинним розладом. На момент подання повідомлення пацієнт одужав. Другий звіт про сліпоту описує пацієнта, який приймає хлорохін в дозі 500 мг два рази на день протягом чотирьох днів. Час виникнення побічної реакції становив три дні. На момент подання повідомлення пацієнт одужав.

Було два серйозних повідомлення з летальними наслідками. Одне описує пацієнта з ревматоїдним артритом, який лікувався метотрексатом та кортикостероїдами із тяжким ступенем COVID-19. Під час лікування хлорохіном та азитроміцином у пацієнта спостерігалися підвищення рівня печінкових ферментів та явища, що не піддаються оцінці. Другий звіт про смерть описує пацієнта, який лікувався хлорохіном, азитроміцином, лопінавір/ритонавір, у пацієнта виник синдром подовження інтервалу QT.

Повідомлення про ПР при застосуванні азитроміцину за період з 17.06. по 01.07.2020

Повідомлення щодо лікарського засобу азитроміцин, значною мірою описані в розділах лікарських засобів хлорохін, гідроксихлорохін або лопінавір/ритонавір.

У 16 нових випадках (64 сукупно) азитроміцин був зареєстрований як єдиний препарат для лікування COVID. Повідомлення надійшли з п'яти різних країн, де 60% становили чоловіки та 40% жінки у віці від 18 до 44 років (40% випадків), 45-64 років (20% випадків) та 65-74 років (10% випадків). 30% поданих повідомлень зазначені як серйозні. Порушення з боку шлунково-кишкового тракту: біль у животі, діарея та нудота прояви побічних реакцій, щодо яких найчастіше повідомлялось за період, а також пролонгація інтервалу QT. Усі явища зазначені в наявній інформації про лікарський засіб та у інструкції для медичного застосування азитроміцину.

Повідомлення про ПР при застосуванні лопінавір/ритонавір (як про підозрюваний або взаємодіючий лікарський засіб) за період з 17.06. по 01.07.2020

Таблиця 3

Кількість повідомлень	**Стать**	**Регіон**	**Вікові групи**	**Побічні реакції**
120	Чоловіки – 71 Жінки – 46	Європейський регіон – 77 Західно-тихоокеанський регіон – 30 Східне середземномор’я – 3 Америка - 10	середній вік пацієнтів – 62 роки (у 3 повідомленнях вік не зазначено)	1. Порушення з боку гепатобіліарної системи - *підвищення трансаміназ (8 повідомлень)* - *гепатит (2 повідомлення)* - *гіпербілірубінемія (9 повідомлень)* - *підвищення печінкових ферментів (8 повідомлень).* 2. Шлунково-кишкові розлади *– діарея (30 повідомлень)* 3. Порушення з боку серцевої системи *– пролонгація інтервалу QT (15 повідомлень).*

				4. Сумарно найчастіше за весь період спостереження - *діарея (156 повідомлень), нудота (54 повідомлень), несподівана терапевтична відповідь (51 кумулятивних), гепатоцелюлярне ураження (47 повідомлень) та подовження інтервалу QT(43 повідомлення).* 5. Інші побічні реакцій, що представляють інтерес: *серотоніновий синдром (2 повідомлення), сплутаність думок (1 повідомлення), логорею (1 повідомлення) та слухові галюцинації 1повідомлення).*

Використання не за показаннями було повідомлено у 27 звітах протягом цього періоду та у 148 звітах сумарно.

В поточному періоді було отримано два додаткові випадки рабдоміолізу, в результаті чого сумарна кількість складає вісім. В одному з двох нових випадків було назначено супутнє лікування аторвастатином. Взаємодія з лопінавір/ритонавір з аторвастатином описані в інструкції для медичного застосування.

Повідомлення про ПР при застосуванні ремдезевір за період з 17.06. по 01.07.2020

Таблиця 4

Кількість повідомлень	**Стать**	**Регіон**	**Побічні реакції**
328 (в 315 повідомляли про ремдезивір як про єдиний підозрюваний ЛЗ)	Чоловіки – 144 Жінки – 183 Стать невідома - 1	Європейський регіон – 36 Америка – 291 Західно-тихоокеанський регіон - 1	Порушеннями з боку гепатобіліарної системи: *порушення функції печінки, гіпербілірубінемія, гостра печінкова недостатність, гепатит, підвищення рівня трансаміназ, підвищення рівня печінкових ферментів*. Протягом оглядового періоду повідомлялось про: *гостру ниркову недостатність, порушення функції нирок.*

Серед нових термінів MedDRA (PT), про які повідомляється за цей період, що не зазначені як побічні явища в інформації про лікарський засіб:

- 4 випадки дисемінованої внутрішньосудинної коагуляції, цей стан може бути спільним для лікарських засобів, свідчити про важкість ступеня захворювання на COVID-19 та наявних тяжких захворювань як факторів ризику,
- 6 випадків виникнення електричної активності без пульсу (серцевий SOC), у більшості звітів дуже обмежені клінічні дані,
- 4 випадки впливу на плід під час вагітності та один кесарів розтин. У повідомленні про кесарів розтин, йдеться про виникнення порушення частоти серцебиття плода. Не було інформації чи випадки мали летальні наслідки, не зазначено інформації про результат вагітності або симптоми у плода під час вагітності.

Повідомлення про ПР при застосуванні тоцилізумаб (як про підозрюваний або взаємодіючий лікарський засіб) за період з 17.06. по 01.07.2020

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.

Таблиця 5

Кількіс	**Стать**	**Регіон**	**Вікові групи**	**Побічні реакції**

ть повідомлень				
131	Чоловіки – 84 Жінки – 30 Стать невідома - 17	Європейський регіон – 56 Західно-тихоокеанський регіон – 8 Східне середземномор'я – 6 Америка - 61	Середній вік пацієнтів – 62 роки (у 24 повідомленнях відсутня інформація про вік)	1. Найчастіше повідомляється про порушення з боку гепатобіліарної системи - *гепатит* - *гепатоцелюлярне ураження* - *підвищені біохімічні показники функції печінки* - *підвищення рівня трансаміназ та печінкових ферментів* 2. Порушення з боку серцево-судинної системи - *шлуночкова аритмія (5 повідомлень).* 3. Шлунково-кишкові розлади - *перфорація кишечника (3 повідомлення),* - *шлунково-кишкові кровотечі,* - *виразка ротової порожнини,* - *гастрит,* - *стоматит,* - *виразка шлунку.* 4.Продовжують надходити повідомлення про випадки *розвитку інфекцій* (42 повідомлення, сумарно 58).

Повідомлення про ПР при застосуванні озельтамівір (як про підозрюваний або взаємодіючий лікарський засіб) за період з 17.06. по 01.07.2020

Таблиця 6

Кількість повідомлень	Стать	Регіон	Вікові групи	Побічні реакції
28 (Сукупно при взаємодії – 156)	Чоловіки – 11 Жінки – 17	Європейський регіон – 1 Америка – 3 Східне середземномор'я – 24	Середній вік пацієнтів – 40 років	1. Найчастіше повідомляється про Шлунково-кишкові розлади - *біль у животі (9 повідомлень)* - *блювота (7 повідомлень)* – *діарея (7 повідомлень).*

Вперше було зареєстровано два летальні випадки при засотсуванні озельтамівіру:

- в одному з повідомлень, пацієнтці з діабетом другого типу, 70 років з Південної Америки, вводили (дати невідомі) озельтамівір разом із тоцилізумаб, цефтріаксон та івермектин. Пацієнтка померла через порушення дихання.
- другому пацієнту, чоловікові похилого віку, у якого також був діагностований діабет, одночасно з гідроксихлорохіном, дексаметазоном, азитроміцином, еноксапарином та ванкоміцином було призначено озельтамівір для лікування COVID-19. Пацієнт помер через п'ять днів після госпіталізації внаслідок дихальної недостатності.

Повідомлення про ПР при застосуванні еноксапарин (як про підозрюваний або взаємодіючий лікарський засіб) за період з 17.06. по 01.07.2020

У більшості випадків призначення еноксапарину співпадало як мінімум з двома іншими лікарськими засобами, а отже, існує перекриття між еноксапарином та іншими лікарськими засобами, про які вже йдеться у звіті, наприклад, ремдезивір, лопінавір/ритонавір,

азитроміцин та гідроксихлорохін. Крім цього, згадані побічні реакції значною мірою відповідають тому, що відомо про еноксапарин.

Таблиця 7

Кількість повідомлень	**Стать**	**Регіон**	**Вікові групи**	**Побічні реакції**
37 (Сукупно при взаємодії – 116)	Чоловіки – 23 Жінки – 13 Стать невідома - 1	Європейський регіон – 19 Америка – 9 Східне середземномор’я – 4 Південно-східна Азія – 5	Середній вік пацієнтів – 62 роки	1. Більшість із 116 звітів стосувались *- використання не за показаннями (19 повідомлень),* *- тромбоцитопенія (12 повідомлень),* *- анемія (11 повідомлень),* *- гепатоцелюлярне ураження (9 повідомлень), - гепатит (7 повідомлень), - шлунково-кишкові кровотечі (6 повідомлень),* *- діарея (5 повідомлень),* *- свербіж (5 повідомлень),* *- гіпофібриногенемія (4 повідомлення),* *- м'язові гематоми (4 повідомлення),* *- крововиливи (4 повідомлення).* 2. Значно рідше відмічають *- збільшення рівнів аспартатамінотрансферази,* *- пролонгація інтервалу QT,* *- збільшення кількості тромбоцитів,* *- - зменшення кількість тромбоцитів,* *- головний біль,* *- гематурія,* *- кашель,* *- еритема,* *- макулопапульозний висип,* *- кропив’янка,* *- гематома,* *- геморагічний шок.* 3. 88 повідомлень були серйозними: *використання не за показаннями (16 повідомлень), анемія (11 повідомлень), тромбоцитопенія (7 повідомлень), гепатоцелюлярне ураження 7 повідомлень), гепатит (7 повідомлень), шлунково-кишкові кровотечі (6 повідомлень), гіпофібриногенемія 4 повідомлення), м'яові гематоми (4 повідомлення), крововиливи (4 повідомлення), діарея (3 повідомлення), свербіж (3 повідомлення), збільшення рівня аспартатамінотрансфераз (3 повідомлення), пролонгація інтервалу QT (3 повідомлення), збільшення кількості тромбоцитів (3 звіти), зменшення кількості тромбоцитів (3 звіти), гематурія 3 повідомлення), гематома (3 повідомлення) шокова геморагія (3 повідомлення).* 4. Летальні наслідки мали 12 повідомлень. *Більшість включали геморагічні побічні явища, такі як анемія, заочеревинна кровотеча, тромбоцитопенія, геморагічний шок, внутрішньочеревна кровотеча або гіпофібриногенемія.*

Повідомлення про ПР при застосуванні сарилумаб (як про підозрюваний або взаємодіючий лікарський засіб) за період з 17.06. по 01.07.2020

Таблиця 8

Кількість повідомлень	**Стать**	**Регіон**	**Вікові групи**	**Побічні реакції**
121 (Сукупно при взаємодії – 128)	Чоловіки –81 Жінки – 37 Стать невідома - 3	Європейський регіон – 30 Америка – 91	Середній вік пацієнтів – 60 років	1. Найчастіше повідомлялося про побічні реакції, що зазначені в інформації про лікарський засіб та в інструкції для медичного застосування сарилумабу - *підвищення рівня АЛТ, АСТ,* - *підвищення рівня трансаміназ,* - *гепатоцелюлярне ураження,* - *бактеріальна пневмонія*. 2. Порушень з боку гепатобіліарної системи - *ураження печінки,* - *печінкова недостатність.* 3. Побічні реакції пов'язані з можливим розвитком інфекцій - *бактеріемія (9 повідомлень),* - *пневмонія (9 повідомлень),* - *стафілококова інфекція (6 повідомлень),* - *септичний шок (6 повідомлень).* 4. Розладами з боку кровотворної та лімфатичної системи - *нейтропенія (10 повідомлень),* - *анемія (5 повідомлень),* - *тромбоцитопенія (4 повідомлення).*

Враховано дві побічні реакції, що не зазначені в відомій інформації про лікарський засіб та інструкції для медичного застосування сарилумабу, такі як гостре ушкодження нирок (10 повідомлень) та тромбоз глибоких вен/легенева емболія (по сім повідомлень у кожному). Під час огляду випадків виникнення гострої травми нирок виявлено багаторазове одночасне введення інших лікарських засобів, гідроксихлорохін, різні антибіотики та метилпреднізолон; у всіх випадках для усіх лікарських засобів було повідомлено про ураження печінки. Огляд випадків виникнення тромбозу глибоких вен та легеневої емболії виявив таку ж схему супутнього використання лікарських засобів, для яких також зазначено виникнення поліорганної недостатності/сепсису. Усі розглянуті повідомлення надійшли з регіону Америки.

Лікарські засоби, що використовуються для лікування COVID-19, щодо яких надано до бази VigiBase менше ніж 100 повідомлень.

Окрім повідомлень про лікарські засобу, що **входять до випробовування ВООЗ «Солідарність»**, у багатьох звітах про побічні реакції описано використання інших лікарських засобів для лікування COVID-19. У міру накопичення даних про побічні реакції для таких лікарських засобів буде описано лікування та опис повідомлених побічних реакцій, як тільки кількість повідомлень для лікарського засобу буде перевищувати 100 повідомлень.

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.