

Безопасность гидроксихлорохина, фавипиравира и комбинации лопинавира с ритонавиром при терапии «первой волны» новой коронавирусной инфекции COVID-19

Резюме. Проведен сравнительный анализ индивидуальных сообщений о нежелательной реакции (ICSR), внесенных в базу данных VigiBase, для гидроксихлорохина, фавипиравира и лопинавира+ритонавира за 6 месяцев 2019 г. и за аналогичный период в 2020 г., соответствующий глобальной «первой волне». Цель работы — выявление особенностей применения указанных препаратов для лечения COVID-19. Отмечено увеличение объемов применения гидроксихлорохина, фавипиравира и лопинавира+ритонавира в период пандемии, сопровождавшееся значительным ухудшением количественных и качественных показателей безопасности этих лекарственных средств. Указаны основные риски применения этих препаратов при COVID-19. Сделан вывод о необходимости пересмотра рекомендаций по использованию рассмотренных препаратов для терапии новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: COVID-19; гидроксихлорохин; фавипиравир; лопинавир+ритонавир; нежелательные реакции; VigiBase

Для цитирования: Романов БК. Безопасность гидроксихлорохина, фавипиравира и комбинации лопинавира с ритонавиром при терапии «первой волны» новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020;10(3):148–151. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-3-148-151>

Safety of Hydroxychloroquine, Favipiravir, and the Combination of Lopinavir and Ritonavir in the Treatment of the “First Wave” of the New Coronavirus Infection COVID-19

Abstract. The review compares individual case safety reports (ICSRs) for hydroxychloroquine, favipiravir, and the lopinavir/ritonavir combination registered in the VigiBase global database during 6 months in 2019 and the same period in 2020 which coincides with the global “first wave”. The aim of the study was to identify specific aspects of using these drugs for the treatment of COVID-19. There was an increase in the use of hydroxychloroquine, favipiravir, and the lopinavir/ritonavir combination during the pandemic, which was accompanied by a significant deterioration in the quantitative and qualitative safety profiles of these drugs. The review summarises the main risks of using these drugs for COVID-19 treatment and highlights the need for revision of the recommendations for their use in the context of the new coronavirus disease.

Key words: COVID-19; hydroxychloroquine; favipiravir; lopinavir/ritonavir; adverse reactions; VigiBase

For citation: Romanov BK. Safety of hydroxychloroquine, favipiravir, and the combination of lopinavir and ritonavir in the treatment of the “first wave” of the new coronavirus infection COVID-19. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020;10(3):148–151. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-3-148-151>

Анализ данных по лечению COVID-19 указывает на то, что в России и других странах мира используется сходный перечень лекарственных средств (ЛС), среди которых часто присутствуют некоторые противомаларийные и противовирусные препараты в субмаксимальных дозах. Применение таких средств «off-label» может повышать риск развития нежелательных реакций. Доказательность обоснованности, эффективности и безопасности применения этих ЛС при COVID-19 пока еще находится на стадии клинических исследований и обсуждений. Результаты этих обсуждений носят подчас радикально меняющийся характер, что может быть связано с ограниченным количеством случаев в поле зрения исследователя или иными особенностями наблюдений.

Глобальные данные указывают на продолжающийся на конец августа 2020 г. рост выявления новых случаев заболевания, в котором можно условно выделить «первую волну» с начальным «всплеском» в феврале, длящуюся уже как минимум 6 месяцев, с торможениями темпа роста в марте, апреле–мае и августе (рис. 1), отражающими проекции отдельных стран и регионов мира. Возможно, что даль-

нейшие наблюдения зафиксируют дальнейший рост «первой волны» выше достигнутого уровня 300 тысяч новых случаев в сутки или иные сценарии развития пандемии (спад и «вторая волна» или др.).

Для оценки рисков применения гидроксихлорохина, фавипиравира и лопинавира+ритонавира при терапии COVID-19 использовали данные из наиболее полного источника информации о безопасности ЛС — базы данных ВОЗ по мониторингу нежелательных реакций (VigiBase), в которую с 1968 г. стекается информация центров фармаконадзора из 171 страны, что покрывает более 90% всего населения мира (<https://www.who-umc.org>).

Проведен сравнительный анализ индивидуальных сообщений о нежелательной реакции (Individual Case Safety Report, ICSR) в VigiBase для гидроксихлорохина, фавипиравира и лопинавира+ритонавира за 6 месяцев, с 15 февраля по 15 августа, 2019 г. и за аналогичный период в 2020 г., соответствующий глобальной «первой волне» на момент подготовки статьи, для выявления особенностей применения для лечения COVID-19 указанных препаратов. Анализ данных по случаям нежелательных реакций (НР), описанным в ICSR, проводили встроенным

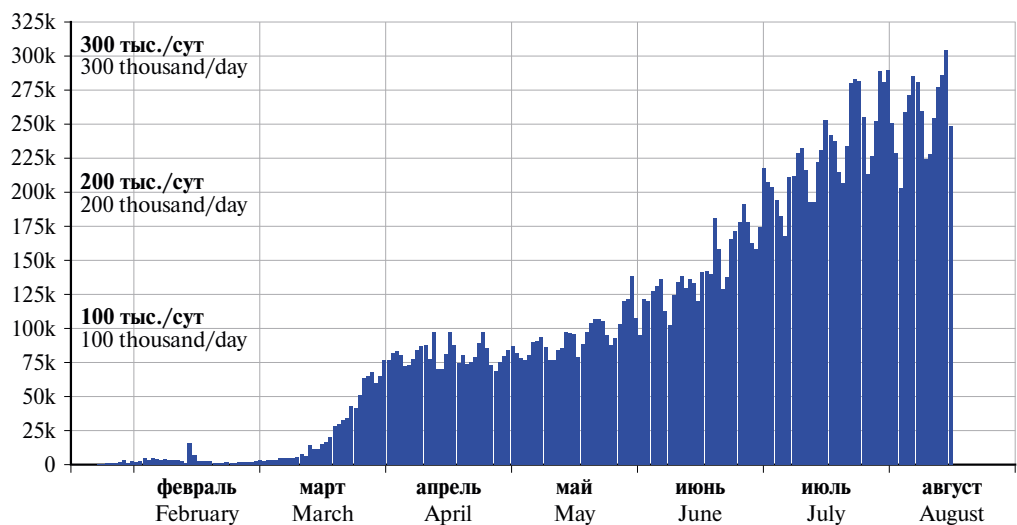


Рис. 1. Количество ежедневно выявляемых новых случаев COVID-19 в мире (февраль–август 2020 г.) по данным Университета Джонса Хопкинса (<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>)

Fig. 1. The number of the new COVID-19 cases detected daily (February–August 2020) worldwide according to Johns Hopkins University (<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>)

в VigiBase статистическим алгоритмом VigiLyse, используя экспертный доступ автора статьи. Результаты анализа представлены в таблице 1.

Общие количества ICSR, внесенных в VigiBase, — 1 660 814 и 1 106 120 с 15 февраля по 15 августа 2019 г. и с 15 февраля по 15 августа 2020 г. соответственно — указывают на замедление (примерно в 1,5 раза) объема представления информации от национальных центров фармаконадзора в период пандемии COVID-19. Это может быть связано с повышением общей нагрузки на системы здравоохранения и с прекращением поступления в ВОЗ

информации из США (основного источника ICSR за последние десятилетия) в первой половине 2020 г. Тем не менее количество этих данных существенно превышает объемы информации в любом ином источнике, что при сопоставимом и стандартизированном качестве этой информации позволяет считать ее валидной и наиболее полной для проведения дальнейшего анализа по безопасности применения конкретных ЛС при лечении COVID-19.

Применение гидроксихлорохина с 15 февраля по 15 августа 2020 г. (при пандемии COVID-19) сопровождалось передачей ICSR в VigiBase в количестве,

Таблица 1. Количество индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях (ICSR) в 2019 и 2020 гг. по данным VigiBase

Table 1. The number of individual case safety reports (ICSRs) in 2019 and 2020 according to VigiBase

Лекарственное средство и период наблюдения Drug and the observation period	Количество сообщений Number of reports		
	Всего ICSR по лекарственному средству Total number of ICSR for a specific drug	ICSR о серьезных нежелательных реакциях ICSRs for serious adverse reactions	ICSR о нежелательных реакциях с летальным исходом ICSRs for fatal adverse reactions
Гидроксихлорохин Hydroxychloroquine			
ICSR, 15.02–15.08 (2019)	4 697	2 766	49
ICSR, 15.02–15.08 (2020)	4 614	1 929	159
Фавипиравир Favipiravir			
ICSR, 15.02–15.08 (2019)	3	2	0
ICSR, 15.02–15.08 (2020)	83	19	2
Лопинавир+ритонавир Lopinavir/ritonavir			
ICSR, 15.02–15.08 (2019)	251	106	5
ICSR, 15.02–15.08 (2020)	1 253	564	29

сопоставимом с аналогичным периодом 2019 г. (до пандемии), — 4614 и 4697 единиц соответственно. С учетом 1,5-кратной экстраполяции (выравнивания по общим количествам) это может указывать на два возможных факта: 1,5-кратное увеличение, из которого примерно 50%, а возможно и больше, с учетом возможного возникновения дефицита товарных запасов ЛС, могут соответствовать именно целевому использованию препарата для лечения COVID-19. Также с учетом 1,5-кратной общей корректировки можно сделать заключение о примерно сопоставимом количестве ICSR со случаями серьезных НР при применении гидроксихлорохина в период пандемии COVID-19.

Следует отметить, что в 2019 г. с применением гидроксихлорохина в США была ассоциирована смерть 34 человек (69,4% от количества всех летальных исходов на фоне применения гидроксихлорохина в 2019 г.), в Канаде — 7 человек (14,3%), в Австралии — 2 человека (4,1%). В качестве наиболее частой причины смерти в ICSR указывались нарушения работы сердца — у 7 человек (14,3%) и частные проявления этих нарушений (удлинение интервала QT).

В 2020 г. в США скончалось 87 человек, принимавших гидроксихлорохин (54,7% от количества всех летальных исходов на фоне применения гидроксихлорохина в 2020 г.), в Испании скончалось 19 человек (11,9%), во Франции — 16 человек (10,1%). Применение препаратов «off-label» (предположительно связанное именно с COVID-19) отмечено у 34 умерших пациентов (21,4%), остановка сердца (и удлинение интервала QT) — у 22 пациентов (13,8%). По данным ICSR, у 32,7% пациентов смерть наступила на фоне совместного применения гидроксихлорохина и азитромицина (также предположительно связанного именно с COVID-19), а у 13 человек (8,2%) в ICSR отмечен как причина летального исхода острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), что косвенно может указывать на неэффективность применения гидроксихлорохина при лечении COVID-19.

Фоновое (до пандемии) применение фавипиравира сопровождалось отправкой всего 3 ICSR в VigiBase, что с учетом высокого уровня развития систем фармаконадзора в странах-репортерах может указывать на низкий объем общего потребления этого ЛС в 2019 г. — на 3 порядка меньше, чем потребление гидроксихлорохина. Только 2 из этих 3 ICSR содержали информацию о серьезных НР (по одному случаю НР в США и Австралии), которые проявлялись повышением уровней трансаминаз, снижением содержания гемоглобина, фиброзом желчного пузыря и колитом. Сообщения о летальных исходах на фоне применения фавипиравира в 2019 г. в VigiBase не поступали. Важно отметить, что пандемия COVID-19 сопровождалась 28-кратным увеличением общего

количества поступления в VigiBase ICSR с информацией о НР на фавипиравир (83 случая), что с учетом 1,5-кратной коррекции может указывать на «взрывной» характер увеличения (примерно более чем в 40 раз) как объемов ковидного потребления этого ЛС, так и количества информации о случаях НР при «off-label» терапии им COVID-19. На усиление данного сигнала может указывать 10-кратное, а возможно даже 15-кратное, с учетом 1,5-кратной коррекции, увеличение количества ICSR с описанием случаев серьезных НР при применении фавипиравира в 2020 г., а также появление ICSR с описанием летальных исходов при применении фавипиравира (умерли по 1 пациенту в Кении и Чехии). Указанная в ICSR причина смерти пациентов на фоне применения фавипиравира — гипотензия на фоне брадикардии или желудочковой аритмии. Следует отметить, что оба умерших пациента получали также верапамил, левотироксин, цефуроксим и рамиприл. Наибольшее количество серьезных НР на фоне применения фавипиравира в 2020 г. было отмечено в ICSR, поступивших из Турции (16 случаев), а также из Кении и Чехии (по 1 случаю вышеуказанных летальных исходов). Среди случаев серьезных НР в 2020 г. преобладали нарушения вследствие преднамеренного использования препарата «off-label» — 16 сообщений (84,2% от всех случаев серьезных НР в 2020 г.), вследствие удлинения интервала QT — 6 случаев (31,6%) и вследствие гепатотоксичности фавипиравира — также 6 случаев (31,6%). Также в ICSR отмечались случаи гипотензии, брадикардии, диареи, лейкопении, тромбоцитопении, сердечбиения и рабдомиолиза (по 1 случаю) при применении фавипиравира.

Сходная картина количественного ухудшения на 1–2 порядка показателей безопасности в 2020 г. может быть отмечена и для комбинации лопинавир+ритонавир. В 2019 г. смерть на фоне применения этого препарата была отмечена в 3 ICSR из Португалии и в 2 ICSR из Франции. Летальные исходы могли возникать при одновременном приеме гентамицина и ванкомицина (у 2 скончавшихся) и на фоне прогрессирования развития инфекции. Сообщения о случаях серьезных НР при применении лопинавира+ритонавира поступали в 2019 г. в основном из США (29,2%) и ЮАР (9,4%). Основные указанные проявления этих серьезных НР — поражения плода во время беременности (18,9%), неблагоприятные взаимодействия ЛС (13,2%) и диарея (11,3%).

В 2020 г. среди ICSR с описанием серьезных НР при применении лопинавира+ритонавира преобладали сообщения из Испании (24,8% от всех сообщений с серьезными НР в 2020 г.), Франции (21,5%) и Китая (12,2%). Наиболее часто в этих ICSR отмечались диарея (15,2%), применение лопинавира+ритонавира (13,8%) «off-label»

и удлинение интервала QT (9,8%). Также отмечались неблагоприятные лекарственные взаимодействия (8,5%), тошнота (7,1%), гепатотоксичность (6,7%), рвота (6,6%), острое поражение почек (5,7%), повышение трансаминаз (4,8%) и гипербилирубинемия (4,3%). Сообщения о летальных исходах НР при применении этого ЛС в 2020 г. наиболее часто поступали из Испании (41,4% от всех сообщений о летальных исходах НР), США (31%) и Франции (13,8%). Среди причин смерти пациентов, получавших лопинавир+ритонавир, в ICSR наиболее часто указывались поражение почек (34,5%), синдром множественного поражения органов (27,6%), ОРДС (24,1%), повреждение легких (24,1%), прогрессирование COVID-19 (20,7%, что может указывать на отсутствие эффективности лопинавира+ритонавира при терапии COVID-19), а также синдром вазоплегии (17,2%) и неблагоприятные лекарственные взаимодействия (также в 17,2%).

Таким образом, можно заключить следующее.

1. «Первая волна» пандемии COVID-19 сопровождалась 1,5-кратным снижением количества ICSR, поступивших в базу данных VigiBase, относительно сопоставимого периода в 2019 г., а также резким увеличением потребления гидроксихлорохина (в 1,5 раза по сравнению с 2019 г.), фавипиравира (в десятки раз) и лопинавира+ритонавира (также в десятки раз).

2. Увеличение объемов применения гидроксихлорохина, фавипиравира и лопинавира+ритонавира с 15 февраля по 15 августа 2020 г. сопровождалось значительным ухудшением количественных и качественных показателей безопасности этих ЛС — количества серьезных НР, а также серьезных НР с летальным исходом, расширением описаний

возможных рисков и частоты их возникновения при применении этих ЛС «off-label».

3. Основные риски применения гидроксихлорохина при COVID-19 могут быть связаны с возможной кардиотоксичностью и неэффективностью.

4. Основные риски применения фавипиравира при COVID-19 могут быть связаны с возможным развитием гипотензии на фоне брадикардии или желудочковой аритмии, развитием гепатотоксичности, гипотензии, брадикардии, диареи, лейкопении, тромбоцитопении, сердцебиения и рабдомиолиза.

5. Основные риски применения комбинированных препаратов лопинавира с ритонавиром при COVID-19 могут быть связаны с возможным развитием острого поражения почек, синдрома множественного поражения органов, ОРДС и повреждения легких, диареи, удлинением интервала QT, неблагоприятными лекарственными взаимодействиями, тошнотой, рвотой, гепатотоксичностью с повышением уровня трансаминаз и гипербилирубинемией. Наиболее тяжелые НР при применении лопинавира+ритонавира, которые могут приводить к летальному исходу при COVID-19, — поражение почек, синдром множественного поражения органов, ОРДС и повреждение легких, а также синдром вазоплегии, неблагоприятные лекарственные взаимодействия, что в совокупности может указывать на недостаточную эффективность при COVID-19, сопряженную с высоким уровнем рисков.

6. С учетом представленных данных рекомендуется пересмотр руководств для проведения переоценки целесообразности использования гидроксихлорохина, фавипиравира и лопинавира+ритонавира при терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19.

*Заместитель главного редактора
д-р мед. наук Б.К. Романов*