

УДК 615.065:615.33

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-3-139-150>

Оригинальная статья | Original article



# Подходы к оценке безопасности лекарственных средств во время пандемии COVID-19 на примере азитромицина

Ю.М. Гомон<sup>1,2,✉</sup>, А.Р. Касимова<sup>1,3</sup>, А.С. Колбин<sup>1,4</sup>, В.В. Стрижелецкий<sup>2,4</sup>, И.Г. Иванов<sup>2,4</sup>, С.О. Мазуренко<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Льва Толстого, д. 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Больница Святого Великомученика Георгия», Северный пр-т, д. 1, Санкт-Петербург, 194354, Российская Федерация

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Академика Байкова, д. 8, Санкт-Петербург, 195427, Российская Федерация

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская наб., д. 7–9, Санкт-Петербург, 199034, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Гомон Юлия Михайловна [gomonmd@yandex.ru](mailto:gomonmd@yandex.ru)

## РЕЗЮМЕ

Большинство лекарственных средств для терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19 используется вне зарегистрированных показаний к применению либо на основании процедуры ускоренной регистрации, что требует особого внимания к оценке безопасности этих препаратов.

**Цель работы:** обзор методологических подходов к сбору данных о безопасности лекарственных средств на примере применения азитромицина в режимах терапии COVID-19.

**Материалы и методы:** в базах данных PubMed® (MEDLINE), Scopus, eLIBRARY, Киберленинка проведен поиск публикаций о применении азитромицина в комплексной терапии при COVID-19 в 2020–2021 гг. Поиск запрос составляли из названия лекарственного средства или группового названия лекарственных средств и терминов, описывающих нежелательные реакции (НР) при лечении.

**Результаты:** в анализ включены 7 публикаций результатов исследований, охватывающих опыт применения азитромицина в комплексной терапии COVID-19 более чем у 4000 пациентов. Выявлено, что у пациентов при терапии COVID-19 с использованием азитромицина наиболее часто (до 30% случаев назначения азитромицина) развивались нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы. Информацию о НР в 3 включенных в анализ исследованиях получали методом спонтанных сообщений и путем активной регистрации на основании анализа данных лабораторных и инструментальных исследований при проведении клинических исследований, в 3 исследованиях – только методом спонтанных сообщений, в одном исследовании – путем анализа информации в базе данных НР.

**Выводы:** в настоящее время метод спонтанных сообщений является основным для сбора информации о НР при применении лекарственных средств. Перспективным направлением совершенствования существующих подходов к сбору данных о безопасности лекарственных средств является получение сведений об индивидуальном опыте применения непосредственно от пациентов, в том числе анализ публикаций в социальных сетях.

**Ключевые слова:** фармаконадзор; нежелательные реакции; спонтанные сообщения; азитромицин; новая коронавирусная инфекция; COVID-19; база данных; социальные сети; сообщество пациентов

**Для цитирования:** Гомон Ю.М., Касимова А.Р., Колбин А.С., Стрижелецкий В.В., Иванов И.Г., Мазуренко С.О. Подходы к оценке безопасности лекарственных средств во время пандемии COVID-19 на примере азитромицина. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(3):139–150. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-3-139-150>

## Approaches to Assessing the Safety of Medicines during the COVID-19 Pandemic Using the Example of Azithromycin

Yu.M. Gomon<sup>1,2,✉</sup>, A.R. Kasimova<sup>1,3</sup>, A.S. Kolbin<sup>1,4</sup>, V.V. Strizheletsky<sup>2,4</sup>, I.G. Ivanov<sup>2,4</sup>, S.O. Mazurenko<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup> Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 6–8 Lev Tolstoy St., St. Petersburg 197022, Russian Federation

<sup>2</sup> St. George City Hospital, 1 Severny Ave, St. Petersburg 194354, Russian Federation

<sup>3</sup> R.R. Vreden National Medical Research Centre of Traumatology and Orthopaedics, 8 Academician Baykov St., St. Petersburg 195427, Russian Federation

<sup>4</sup> St. Petersburg State University, 7–9, Universitetskaya Emb., St. Petersburg 199034, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Yulia M. Gomon** [gomonmd@yandex.ru](mailto:gomonmd@yandex.ru)

### ABSTRACT

Most of the medicines used to treat the novel coronavirus infection (COVID-19) are either approved under an accelerated procedure or not approved for the indication. Consequently, their safety requires special attention.

**The aim of the study** was to review methodological approaches to collecting data on the safety of medicines, using COVID-19 treatment regimens involving azithromycin as a case study.

**Materials and methods:** PubMed® (MEDLINE), Scopus, eLIBRARY, and Cyberleninka databases were searched for publications on azithromycin as part of combination therapy for COVID-19 in 2020–2021. Search queries included names of the medicinal product or its pharmacotherapeutic group and words describing adverse drug reactions (ADRs) during treatment.

**Results:** the analysis included 7 publications presenting the results of studies covering the use of azithromycin as part of COVID-19 combination therapy in more than 4000 patients. Most commonly, the patients receiving COVID-19 therapy including azithromycin developed cardiovascular ADRs (up to 30% of azithromycin prescription cases). In 3 of the analysed publications, safety information was collected through spontaneous reporting and active identification based on the findings of laboratory and instrumental investigations performed during the clinical studies; in other 3, only spontaneous reports were used; and in the last one, ADR database information was studied.

**Conclusion:** currently, information on ADRs associated with the use of medicines is mainly gathered via spontaneous reporting. Direct sourcing of information on personal experiences with a certain product from patients, among other means through social media analysis, opens a promising direction towards the improvement of existing approaches to collecting safety data.

**Key words:** pharmacovigilance; adverse drug reactions; spontaneous reports; azithromycin; novel coronavirus infection; COVID-19; database; social networks; patient community

**For citation:** Gomon Y.M., Kasymova A.R., Kolbin A.S., Strizheletsky V.V., Ivanov I.G., Mazurenko S.O. Approaches to assessing the safety of medicines during the COVID-19 pandemic using the example of azithromycin. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(3):139–150. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-3-139-150>

## Введение

Применение лекарственного средства (ЛС) в клинической практике основывается на обязательной оценке соотношения ожидаемой пользы к возможному риску, при этом вероятная польза от его применения должна существенно превышать потенциальный риск [1]. Такая оценка требует не только убедительных доказательств эффективности ЛС, но и изучения его безопасности, которое осуществляют в рамках системы фармаконадзора<sup>1</sup>.

В соответствии с Федеральным законом Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» субъекты обращения ЛС обязаны сообщать в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) обо всех случаях нежелательных реакций (НР), не указанных в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, о серьезных НР, непредвиденных НР, об особенностях взаимодействия с другими ЛС, которые были выявлены при проведении клинических исследований и применения ЛС.

Росздравнадзор осуществляет фармаконадзор на основании сведений, полученных в виде<sup>2</sup>:

- 1) сообщений субъектов обращения ЛС;
- 2) периодических отчетов по безопасности лекарственных препаратов, направляемых в Росздравнадзор держателями или владельцами регистрационных удостоверений;
- 3) периодических отчетов по безопасности разрабатываемого (исследуемого) лекарственного препарата, направляемых в Росздравнадзор юридическими лицами, на имя которых выданы разрешения на проведение клинических исследований в Российской Федерации;
- 4) информации, полученной в ходе осуществления государственного контроля (надзора) в сфере обращения ЛС.

Одним из важнейших методов получения информации о НР является метод спонтанных сообщений, в основе которого лежит добровольное или законодательно регламентированное предоставление информации

о случае развития НР регуляторным органам<sup>3</sup>. В Российской Федерации с 2008 г. с целью систематизации полученной информации разработан Автоматизированная информационная система «Фармаконадзор»<sup>4</sup>.

Сбор данных о безопасности ЛС стал еще более актуален во время пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). В сжатые сроки специалисты здравоохранения были вынуждены принимать решения в отношении оценки не только эффективности выбранных терапевтических стратегий для лечения инфекции COVID-19, но и безопасности препаратов, беспрецедентно широко применявшихся off-label при этом заболевании, а также перепрофилированных ЛС, ранее использовавшихся по другим показаниям, и препаратов, зарегистрированных с использованием процедуры ускоренной регистрации.

**Цель работы** — обзор методологических подходов к сбору данных о безопасности лекарственных средств на примере применения азитромицина в режимах терапии COVID-19.

В настоящее время применение азитромицина у пациентов с COVID-19 не рекомендовано ни отечественными, ни зарубежными руководствами ввиду его клинической неэффективности при этом заболевании. Антимикробные препараты пациентам с COVID-19 назначают только в случаях бактериальной суперинфекции<sup>5</sup>. В начале пандемии COVID-19 азитромицин широко применялся. Предпосылками для его использования явились представления о том, что у пациентов с пневмонией COVID-19 имеет место бактериальная суперинфекция [2–4]. Кроме того, предполагали влияние ранее продемонстрированного иммуномодулирующего эффекта азитромицина на чрезмерный иммунологический ответ, клинически проявляющийся развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), модулирование которого предположительно может уменьшить частоту развития данного осложнения [5–7]. В основе такого эффекта лежит влияние азитромицина на внутриклеточную митоген-активируемую

<sup>1</sup> Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

<sup>2</sup> Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора».

<sup>3</sup> Алгоритм взаимодействия участников системы фармаконадзора по выявлению и работе со спонтанными сообщениями. Методические рекомендации. Росздравнадзор; 2009.

<sup>4</sup> Автоматизированная система «Фармаконадзор». [https://roszdravnadzor.gov.ru/services/npr\\_ais](https://roszdravnadzor.gov.ru/services/npr_ais)

<sup>5</sup> Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 14 (27.12.2021). Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021.

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

протеинкиназу (МАРК) с последующей активацией внеклеточных сигнально-регулируемых киназ (ERK1/2, NF- $\kappa$ B), которые принимают участие в том числе в выработке провоспалительных цитокинов, пролиферации клеток и секреции муцина [5].

Указанные эффекты азитромицина используются в терапии ряда хронических заболеваний легких, таких как муковисцидоз, бронхоэктатическая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких, хронический риносинусит и диффузный панбронхиолит [5, 6]. Также в научной литературе представлены сведения о том, что азитромицин обладает противовирусными свойствами и действует синергично с противовирусными препаратами. Результаты доклинических исследований показали, что азитромицин может оказывать противовирусное действие против вируса Зика, риновируса и вируса Эбола [8–11].

Параллельно с оценкой потенциальной клинической эффективности применения азитромицина при COVID-19 важным вопросом остается оценка безопасности его применения ввиду хорошо известных аритмогенных эффектов макролидов [12–14].

## Материалы и методы

В базах данных PubMed® (MEDLINE), Scopus, eLIBRARY и Киберленинка были сделаны поисковые запросы по ключевым словам. Поисковый запрос составляли из названия ЛС или группового названия ЛС (\*azithromycin, \*macrolides, \*antibiotic) и терминов, описывающих нежелательные эффекты при лечении COVID-19 (\*side effect, \*adverse reaction, \*cardiotoxicity, \*arrhythmia, \*toxicity, \*pharmacovigilance).

Кроме того, проведен поиск по названиям публикаций в поисковой системе Google Scholar, а также в списках литературы ранее обнаруженных статей. Дальнейшему анализу подвергались резюме или полный текст публикаций, названия которых содержали отсылки к лекарственной терапии, профилактике COVID-19 или наименованиям ЛС. В данный обзор не включены статьи на языках, отличных от английского и русского, и обзоры литературы по лекарственной терапии COVID-19, если они не описывали данные из источников, отсутствующих в открытом доступе.

## Результаты и обсуждение

Всего по указанным поисковым запросам было найдено 1398 статей, опубликованных за 2020–2021 гг. Дальнейший отбор статей

<sup>6</sup> <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>

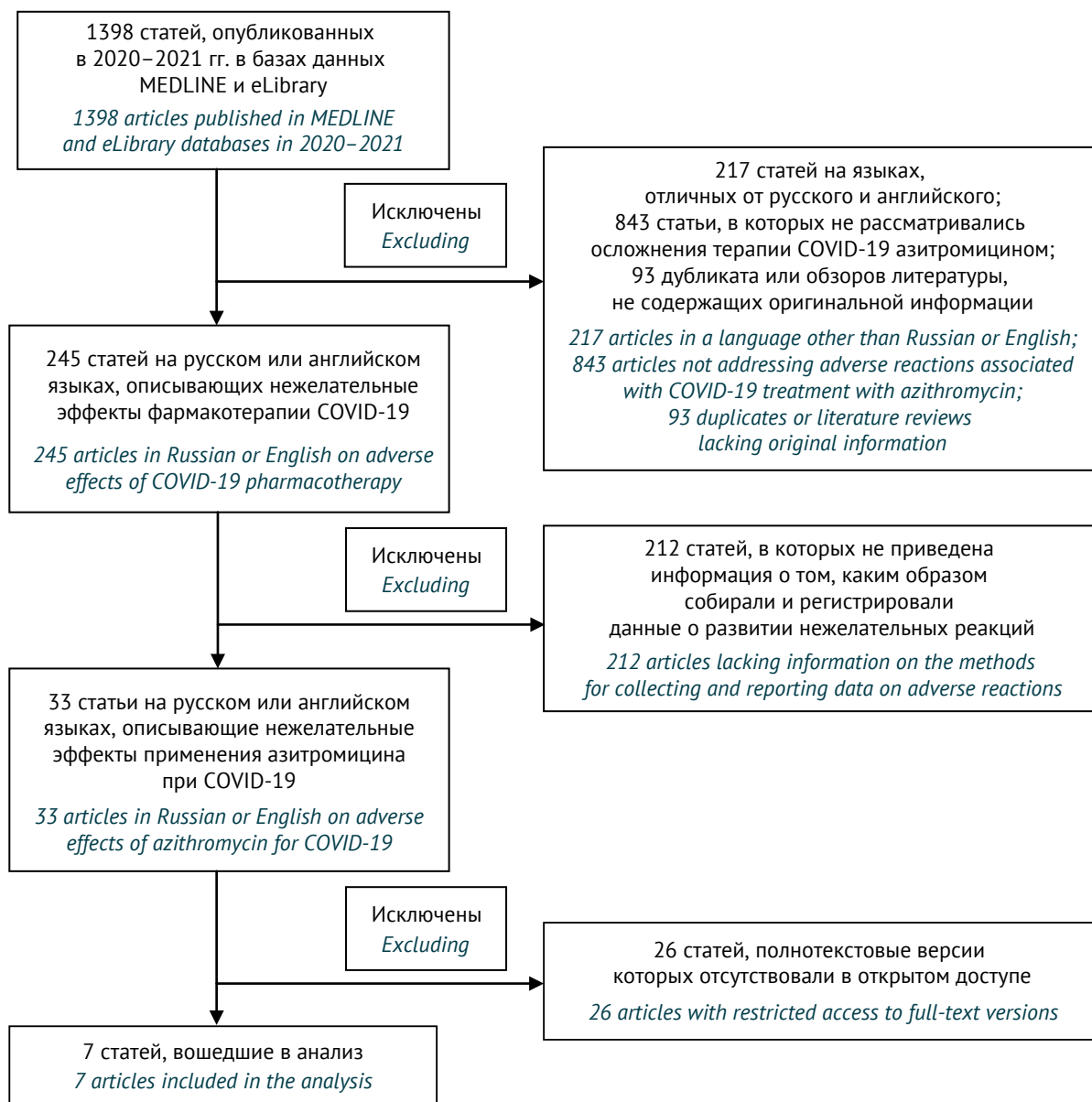
проводили в соответствии с представленным алгоритмом (рис. 1).

Итого в анализ вошли 7 исследований [15–21], охватывающих опыт применения азитромицина более чем у 4000 пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Во всех работах был проанализирован спектр НР, которые были зарегистрированы у пациентов, получавших азитромицин в составе терапии COVID-19. Также был проанализирован метод сбора информации о развившихся НР. Характеристики включенных в анализ 7 исследований представлены в таблице 1.

Наиболее частыми НР на фоне комбинированной терапии азитромицином и противомаларийными ЛС, выявленными в исследованиях, были признаки нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмия, остановка сердца, атриовентрикулярная блокада, удлинение интервала QT, синдром удлиненного интервала QT, фибрилляция желудочков. В исследовании A.V. Cavalcanti и соавт. [16] частота подобных НР составила 17,6% на фоне назначения азитромицина в комбинации с гидроксихлорохином, в то время как в исследовании COALITION II [17] их частота на фоне монотерапии азитромицином составила 30%. Результаты исследования A.S. Omrani и соавт. продемонстрировали, что доля пациентов, у которых было зарегистрировано удлинение интервала QT свыше 30 мс, составила 21,3%, свыше 60 мс – 3,3% при приеме азитромицина в комбинации с гидроксихлорохином [19]. В исследовании E. Sekhavati и соавт. ни об одном случае нарушений функции сердца не сообщалось [20]. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы описаны как частые в инструкциях по медицинскому применению азитромицина и совместно применяемого с ним гидроксихлорохина<sup>6</sup>.

НР были зарегистрированы как у госпитализированных (в том числе в отделения реанимации), так и у амбулаторных пациентов. Тяжесть НР не коррелировала с тяжестью основного заболевания. Подавляющее большинство НР (>90%), выявленных в исследованиях, были расценены первоначальными уведомителями как серьезные. Это может свидетельствовать о том, что сведения о НР легкой и средней степени тяжести медицинским персоналом расценивались как не соответствующие критериям уведомления системы фармаконадзора.

Наиболее часто (в 6 из 7 включенных в анализ исследованиях [15–20]) НР были выявлены методом спонтанных сообщений. Этот метод



**Рис. 1.** Алгоритм отбора публикаций по оценке безопасности применения азитромицина при лечении COVID-19

**Fig. 1.** The algorithm used to select publications on safety evaluation of azithromycin in COVID-19

прежде всего применяют при проведении рандомизированных клинических исследований (РКИ). При этом наряду со спонтанными сообщениями в 3 РКИ [16, 17, 20] для выявления НР использовался метод активной регистрации на основании анализа данных лабораторных и инструментальных исследований. В одном исследовании [21] НР были обнаружены путем анализа информации в базе данных национальной системы фармаконадзора. Популяция пациентов с COVID-19, включенная в выявленные в результате литературного поиска РКИ, составляла

немногим более 4000 (табл. 1), что, безусловно, несопоставимо с реальными масштабами применения азитромицина в терапии COVID-19 и не позволяет в полной мере оценить профиль его безопасности при использовании по данному показанию.

Известно, что в рамках РКИ III и IV фазы ввиду ограниченности объемов выборки пациентов чаще выявляются НР, относящиеся к типу А (предсказуемые, частые реакции, связанные с фармакологической активностью ЛС), встречающиеся с частотой более 1%, в то время

**Таблица 1.** Характеристики включенных в анализ исследований

**Table 1.** Characteristics of the studies included in the analysis

Режим терапии и/или лекарственное средство, применяемые в комбинации с азитромицином <i>Therapy regimen and/or medicines used in combination with azithromycin</i>	Длительность терапии, сут <i>Duration of therapy, days</i>	Популяция пациентов, чел. <i>Patient population, persons</i>	Нежелательная реакция <i>Adverse drug reaction</i>	Метод регистрации нежелательной реакции <i>Method for adverse drug reaction registration</i>	Источник литературы <i>Reference</i>
Стандартная терапия в ОРИТ + гидроксихлорохин <i>Standard ICU therapy + hydroxychloroquine</i>	13	161	Удлинение интервала QT Аритмия <i>QT prolongation</i> <i>Arrhythmia</i>	Спонтанные сообщения, активная регистрация в рамках РКИ <i>Spontaneous reports and active identification within the RCT</i>	[15]
Стандартная терапия в ОРИТ + гидроксихлорохин <i>Standard ICU therapy + hydroxychloroquine</i>	7	667	Удлинение интервала QTc >480 мс в течение 7 сут Повышение уровня печеночных ферментов. Аритмия. Тяжелая гипогликемия. Острая кардиомиопатия. Потеря слуха или снижение остроты зрения. Гематологическая токсичность <i>QTc-interval prolongation (QTc &gt;480 ms) within 7 days of dosing.</i> <i>Elevated liver enzymes.</i> <i>Arrhythmia.</i> <i>Severe hypoglycaemia.</i> <i>Acute cardiomyopathy.</i> <i>Loss of hearing or visual acuity.</i> <i>Haematological toxicity</i>	Спонтанные сообщения, активная регистрация в рамках РКИ <i>Spontaneous reports and active identification within the RCT</i>	[16]
Стандартная терапия в ОРИТ + гидроксихлорохин <i>Standard ICU therapy + hydroxychloroquine</i>	10	397	Удлинение интервала QTc (QTc ≥470 мс для женщин, или ≥450 мс для мужчин, или QTc ≥480 мс, если исходный QTc был выше этих пороговых значений). Гастропатия. Изменения лабораторных показателей крови и уровня билирубина. Острая почечная недостаточность. Серьезные нежелательные реакции <i>QTc-interval prolongation (QTc ≥470 ms for women or ≥450 ms for men, or QTc ≥480 ms for the patients with baseline QTc above these thresholds).</i> <i>Gastropathy.</i> <i>Laboratory changes in blood counts and bilirubin levels.</i> <i>Acute renal failure.</i> <i>Serious adverse drug reactions</i>	Спонтанные сообщения, активная регистрация в рамках РКИ <i>Spontaneous reports and active identification within the RCT</i>	[17]
Стандартная терапия в ОРИТ <i>Standard ICU therapy</i>	14	90	Удлинение интервала QT <i>QT-interval prolongation</i>	Спонтанные сообщения в рамках РКИ <i>Spontaneous reports within the RCT</i>	[18]
Гидроксихлорохин <i>Hydroxychloroquine</i>	10	456	Гемодинамически значимые нарушения ритма. Серьезные нежелательные реакции <i>Haemodynamically significant rhythm disturbances.</i> <i>Serious adverse drug reactions</i>	Спонтанные сообщения в рамках РКИ <i>Spontaneous reports within the RCT</i>	[19]

Продолжение таблицы 1

Table 1 (continued)

Режим терапии и/или лекарственное средство, применяемые в комбинации с азитромицином <i>Therapy regimen and/or medicines used in combination with azithromycin</i>	Длительность терапии, сут <i>Duration of therapy, days</i>	Популяция пациентов, чел. <i>Patient population, persons</i>	Нежелательная реакция <i>Adverse drug reaction</i>	Метод регистрации нежелательной реакции <i>Method for adverse drug reaction registration</i>	Источник литературы <i>Reference</i>
Гидроксихлорохин <i>Hydroxychloroquine</i>	5	202	Удлинение интервала QT >30 мс. Удлинение интервала QT >60 мс <i>QT-interval prolongation (&gt;30 ms). QT-interval prolongation (&gt;60 ms)</i>	Спонтанные сообщения, активная регистрация в рамках РКИ <i>Spontaneous reports and active identification within the RCT</i>	[20]
Гидроксихлорохин + лопинавир <i>Hydroxychloroquine + lopinavir</i>	5	72	Признаки нарушения ритма на электрокардиограмме, клинические признаки сердечной аритмии <i>Signs of rhythm disturbance on an electrocardiogram, clinical signs of cardiac arrhythmia</i>	Спонтанные сообщения, поступившие в базу данных национальной системы фармаконадзора <i>Spontaneous reports submitted to the national pharmacovigilance system</i>	[21]

Примечание. ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; РКИ – рандомизированное клиническое исследование.  
 Note. ICU – intensive care unit; RCT – randomised clinical trial.

как методом спонтанных сообщений возможно идентифицировать относительно более редко встречающиеся НР типа В (непредсказуемые, независимые от дозы, не связанные с фармакологическим действием ЛС, например аллергические реакции). Способом, более подходящим для выявления реакций типа С, возникающих при длительном приеме ЛС (толерантность, зависимость, синдром отмены и др.), а также типа D (отсроченные эффекты: мутагенные, тератогенные, эмбриотоксическое действие и др.) являются исследования типа «случай–контроль» [22]. Однако среди включенных в анализ таких исследований не было.

Для оценки истинной частоты развития НР наряду с их выявлением в ходе РКИ требуется проведение исследований с другими методологическими подходами, в частности исследований, основанных на анализе спонтанных сообщений, получаемых в рамках анализа национальных систем фармаконадзора. Так, анализ глобальной базы данных Vigibase (ВОЗ), проведенный J. Chagan в период с апреля по август 2020 г., продемонстрировал, что только 15% спонтанных сообщений были получены в рамках проводимых клинических исследований, остальные 85% – в рамках рутинного пострегистрационного мониторинга [23].

В проведенный нами анализ вошло единственное исследование [21], в котором

A. Gérard и соавт. представили результаты изучения информации национальной базы данных спонтанных сообщений – French Network of Pharmacovigilance Centers. За один месяц в базу данных поступило 120 сообщений о развитии НР со стороны сердца, и 60% случаев исследователи связывали с назначением азитромицина. Расчетная частота развития НР, ассоциированных с кардиотоксичностью этого препарата, составляла от 0,77 до 1,54% всех случаев его назначения с учетом вероятного значимого занижения реальной частоты события. Авторами было подчеркнуто, что использование off-label при COVID-19 таких ЛС, как антималярийные препараты, азитромицин, лопинавир, увеличивает риск кардиотоксичности ЛС ввиду дополнительных факторов риска, связанных с вирусной инфекцией.

Таким образом, система спонтанных сообщений, введенная в конце 1960-х годов, по-прежнему продолжает играть важную роль в сборе данных о безопасности ЛС. Однако этот метод имеет ряд ограничений, которые обусловлены неполнотой получаемой информации, предвзятостью и непоследовательностью отправителей [22]. Активность медицинских работников, пациентов, держателей регистрационных удостоверений является важным фактором эффективности подобной системы учета. В Российской Федерации наблюдается очень низкий уровень

репортирования – например, в 2013 г. число спонтанных сообщений составило 96 на 1 млн населения, в то время как по рекомендациям Всемирной организации здравоохранения для эффективной работы системы фармаконадзора необходимым количеством считают 600 сообщений на 1 млн населения [1]. Другим ограничением системы сбора информации о безопасности ЛС на основе спонтанных сообщений является тот факт, что использование этого метода не позволяет измерить общее количество назначений изучаемого ЛС среди населения, поэтому невозможно определить частоту развития отдельных НР [24].

Для преодоления недостатков существующих методов сбора информации о безопасности лекарственной терапии в настоящее время разрабатываются новые инструменты сбора данных. Одним из таких инструментов является генерация сигналов о безопасности ЛС, основанная на анализе баз данных страховых компаний и медицинских учреждений [25, 26]. Еще одним перспективным, но пока малоиспользуемым направлением сбора данных о лекарственной безопасности является получение информации непосредственно от пациентов, в частности, путем активного мониторинга социальных сетей. Сведения об индивидуальном опыте применения того или иного ЛС, опубликованные непосредственно в социальных сетях, могут быть собраны с использованием статистических моделей, машинного обучения, создания нейронных сетей<sup>7</sup> [26, 27]. Ценность сведений из социальных сетей для осуществления фармаконадзора продемонстрирована в исследовании, проведенном S. Golder в 2019 г., когда были использованы данные из аккаунтов беременных женщин в социальной сети Твиттер. Было показано, что 35% женщин, дети которых имели врожденные дефекты, сообщали о приеме одного или нескольких ЛС во время беременности, в то время как в группе контроля ЛС принимали только 17% беременных [27].

Тем не менее и этот метод сбора информации о безопасности ЛС не лишен недостатков. Так, хотя социальные сети содержат большой объем данных, но особенности их публикации создают ряд проблем для извлечения сигналов о лекарственной безопасности. Необходимо отметить, что только 0,2% записей пользователей содержат упоминания о ЛС, при этом информация размещается пользователями в неструктурированном виде и содержит меньше данных, чем стандартная форма спонтанного сообщения. Кроме того, названия ЛС и заболеваний, при которых их применяют, часто написаны с ошибками, в сокращенном виде, а обсуждение случаев происходит с использованием сленга<sup>8</sup> [26]. Одной из возможностей решения данной проблемы является применение машинного обучения. Так, в исследовании A.Z. Klein и соавт. был разработан метод обработки естественного языка пользователей, который с помощью созданных алгоритмов автоматически отличает сообщения, относящиеся к исходу беременности, от сообщений, в которых имеет место только упоминание врожденных дефектов [28].

## Заключение

Обзор методологических подходов к сбору сведений о безопасности лекарственной терапии на примере терапии COVID-19 с использованием азитромицина продемонстрировал, что основным методом сбора информации о безопасности проводимой терапии остается метод спонтанных сообщений. Спонтанные сообщения были получены преимущественно в рамках проводимых РКИ, что не позволяет в полной мере оценить профиль безопасности ЛС и выявить относительно редко встречающиеся НР. Включение в систему сбора информации о НР пациентского сообщества, в том числе путем использования информации публикаций в социальных сетях, может стать перспективным направлением, способствующим более эффективному выявлению рисков, связанных с применением ЛС.

## Литература / References

1. Мурашко МА, Пархоменко ДВ, Асецкая ИЛ, Косенко ВВ, Поливанов ВА, Глаголев СВ. Роль и практика фармаконадзора в российском здравоохранении. *Вестник Росздравнадзора*. 2014;(3):54–61. [Murashko MA, Parkhomenko DV,

Asetskaia IL, Kosenko VV, Polivanov VA, Glagolev SV. The role and practice of pharmacovigilance in the Russian healthcare. *Vestnik Roszdravnadzora = Bulletin of Roszdravnadzor*. 2014;(3):54–61 (In Russ.)]

<sup>7</sup> Freifeld CC. Digital pharmacovigilance: the Medwatcher system for monitoring adverse events through automated processing of internet social media and crowdsourcing. Doctoral dissertation. Boston; 2014.

<sup>8</sup> Там же.



2. Metlay JP, Waterer GW. Treatment of community-acquired pneumonia during the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Ann Intern Med.* 2020;173(4):M20–2189. <https://doi.org/10.7326/m20-2189>
3. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan: a retrospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(11):1372–9. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0543oc>
4. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
5. Kanoh S, Rubin BK. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(3):590–615. <https://doi.org/10.1128/cmr.00078-09>
6. Cramer CL, Patterson A, Alchakaki A, Soubani AO. Immunomodulatory indications of azithromycin in respiratory disease: a concise review for the clinician. *Postgrad Med.* 2017;129(5):493–9. <https://doi.org/10.1080/00325481.2017.1285677>
7. Parnham MJ, Haber VE, Giamarellos-Bourboulis EJ, Perletti G, Verleden GM, Vos R. Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacol Ther.* 2014;143(2):225–45. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.03.003>
8. Bosseboeuf E, Aubry M, Nhan T, de Pina JJ, Rolain JM, Raoult D, et al. Azithromycin inhibits the replication of Zika virus. *J Antivir Antiretrovir.* 2018;10(1):6–11. <http://dx.doi.org/10.4172/1948-5964.1000173>
9. Retallack H, Di Lullo E, Arias C, Knopp KA, Laurie MT, Sandoval-Espinosa C, et al. Zika virus cell tropism in the developing human brain and inhibition by azithromycin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016;113(50):14408–13. <https://doi.org/10.1073/pnas.1618029113>
10. Madrid PB, Panchal RG, Warren TK, Shurtleff AC, Endsley AN, Green CE, et al. Evaluation of Ebola virus inhibitors for drug repurposing. *ACS Infect Dis.* 2015;1(7):317–26. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.5b00030>
11. Gielen V, Johnston SL, Edwards MR. Azithromycin induces anti-viral responses in bronchial epithelial cells. *Eur Respir J.* 2010;36(3):646–54. <https://doi.org/10.1183/09031936.00095809>
12. Tschida SJ, Guay DRP, Straka RJ, Hoey LL, Johanning R, Vance-Bryan K. QT(c)-interval prolongation associated with slow intravenous erythromycin lactobionate infusions in critically ill patients: a prospective evaluation and review of the literature. *Pharmacotherapy.* 1996;16(4):663–74. PMID: 8840374
13. De Ponti F, Poluzzi E, Montanaro N. QT-interval prolongation by non-cardiac drugs: lessons to be learned from recent experience. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000;56(1):1–18. <https://doi.org/10.1007/s002280050714>
14. Shaffer D, Singer S, Korvick J, Honig P. Concomitant risk factors in reports of torsades de pointes associated with macrolide use: review of the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Clin Infect Dis.* 2002;35(2):197–200. <https://doi.org/10.1086/340861>
15. Abbas HM, Al-Jumaili AA, Nassir KF, Al-Obaidy MW, Al Jubouri AM, Dakhil BD, et al. Assessment of COVID-19 treatment containing both hydroxychloroquine and azithromycin: a natural clinical trial. *Int J Clin Pract.* 2021;75(4):e13856. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13856>
16. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;383(21):2041–52. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2019014>
17. Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, Correa TD, Ferraz LR, Lapa MG, et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. *Lancet.* 2020;396(10256):959–67. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31862-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31862-6)
18. Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, Maher TR, McCoy CM, Zimetbaum PJ, Gold HS. Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(9):1036–41. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1834>
19. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
20. Sekhavati E, Jafari F, SeyedAlinaghi S, Jamalimoghaddamsiahkali S, Sadr S, Tabarestani M, et al. Safety and effectiveness of azithromycin in patients with COVID-19: an open-label randomised trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(4):106143. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106143>
21. Omrani AS, Pathan SA, Thomas SA, Harris TRE, Coyle PV, Thomas CE, et al. Randomized double-blinded placebo-controlled trial of hydroxychloroquine with or without azithromycin for virologic cure of non-severe Covid-19. *EclinicalMedicine.* 2020;29:100645. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100645>
22. Колбин АС, Зырянов СК, Белоусов ДЮ, Логиновская ОА, ред. *Фармаконадзор.* М.: Буки Веди: ОКИ; 2022. [Kolbin AS, Zyryanov SK, Belousov DYU, Loginovskaya OA, eds. *Pharmacovigilance.* Moscow: Buki-Vedi: OKI; 2022 (In Russ.)]
23. Charan J, Dutta S, Kaur R, Bhardwaj P, Sharma P, Ambwani S, et al. Tocilizumab in COVID-19: a study of adverse drug events reported in the WHO database. *Expert Opin Drug Saf.* 2021;20(9):1125–36. <https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1946513>
24. Sultana J, Cutroneo PM, Crisafulli S, Puglisi G, Caramori G, Trifirò G. Azithromycin in COVID-19 patients: pharmacological mechanism, clinical evidence and prescribing guidelines. *Drug Saf.* 2020;43(8):691–8. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00976-7>
25. Kamel AM, Monem MSA, Sharaf NA, Magdy N, Farid SF. Efficacy and safety of azithromycin in Covid-19 patients: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Rev Med Virol.* 2022;32(1):e2258. <https://doi.org/10.1002/rmv.2258>
26. Platt R, Brown JS, Robb M, McClellan M, Ball R, Nguyen MD, Sherman RE. The FDA Sen-

- tinel Initiative – an evolving national resource. *N Engl J Med.* 2018;379(22),2091–3. <https://doi.org/10.1056/nejmp1809643>
27. Golder S, Chiuve S, Weissenbacher D, Klein A, O'Connor K, Bland M, et al. Pharmacoepidemiologic evaluation of birth defects from health-related postings in

- social media during pregnancy. *Drug Saf.* 2019;42(3): 389–400. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0731-6>
28. Klein AZ, Sarker A, Weissenbacher D, Gonzalez-Hernandez G. Towards scaling Twitter for digital epidemiology of birth defects. *NPJ Digit Med.* 2019;2:96. <https://doi.org/10.1038/s41746-019-0170-5>

**Вклад авторов.** Ю.М. Гомон – сбор, анализ данных литературы, интерпретация результатов работы, написание текста рукописи; А.Р. Касимова – сбор, анализ данных литературы, интерпретация результатов работы, написание текста рукописи; А.С. Колбин – идея исследования, разработка концепции, критический пересмотр содержания рукописи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; В.В. Стрижелецкий – критический пересмотр содержания рукописи, участие в формулировке выводов; И.Г. Иванов – сбор, анализ данных литературы, интерпретация результатов исследования, участие в формулировке выводов; С.О. Мазуренко – утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

**Соответствие принципам этики.** Авторы заявляют, что одобрение комитетом по этике не требовалось, поскольку проанализированные данные были основаны на ранее опубликованных обезличенных данных и в исследовании непосредственно не участвовали люди.

**Благодарности.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** А.С. Колбин является членом редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Authors' contributions.** Yulia M. Gomon—collection and analysis of literature data, interpretation of the study results, writing of the text of the manuscript; Alina R. Kasimova—collection and analysis of literature data, interpretation of the study results, writing of the text of the manuscript; Alexey S. Kolbin—elaboration of the study idea and concept, critical revision of the content of the manuscript, approval of the final version of the article for publication; Valery V. Strizheletsky—critical revision of the content of the manuscript, participation in the formulation of conclusions; Igor G. Ivanov—collection and analysis of literature data, interpretation of the study results, participation in the formulation of conclusions; Sergey O. Mazurenko—approval of the final version of the manuscript for publication.

**Ethics approval.** According to the authors, the analysis was based on previously published anonymised data, and the study did not involve direct participation of human subjects. Hence, this work is exempt from the ethics approval process.

**Acknowledgements.** The study was performed without external funding.

**Conflict of interest.** Alexey S. Kolbin is a member of the Editorial Board of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Гомон Юлия Михайловна**, д-р мед. наук.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7704-9900>  
[gomonmd@yandex.ru](mailto:gomonmd@yandex.ru)

**Касимова Алина Рашидовна**, канд. мед. наук.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6284-7133>  
[kasi-alina@yandex.ru](mailto:kasi-alina@yandex.ru)

**Колбин Алексей Сергеевич**, д-р мед. наук, профессор.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>  
[alex.kolbin1971@gmail.com](mailto:alex.kolbin1971@gmail.com)

**Стрижелецкий Валерий Викторович**, д-р мед. наук, профессор.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1838-9961>  
[b4@zdrav.spb.ru](mailto:b4@zdrav.spb.ru)

**Иванов Игорь Григорьевич**.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3040-4009>  
[b4@zdrav.spb.ru](mailto:b4@zdrav.spb.ru)

**Мазуренко Сергей Олегович**, д-р мед. наук, профессор.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1915-2237>  
[b4@zdrav.spb.ru](mailto:b4@zdrav.spb.ru)

**Yulia M. Gomon**, Dr. Sci. (Med.).  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7704-9900>  
[gomonmd@yandex.ru](mailto:gomonmd@yandex.ru)

**Alina R. Kasimova**, Cand. Sci. (Med.).  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6284-7133>  
[kasi-alina@yandex.ru](mailto:kasi-alina@yandex.ru)

**Alexey S. Kolbin**, Dr. Sci. (Med.), Professor.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>  
[alex.kolbin1971@gmail.com](mailto:alex.kolbin1971@gmail.com)

**Valery V. Strizheletsky**, Dr. Sci. (Med.), Professor.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1838-9961>  
[b4@zdrav.spb.ru](mailto:b4@zdrav.spb.ru)

**Igor G. Ivanov**.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3040-4009>  
[b4@zdrav.spb.ru](mailto:b4@zdrav.spb.ru)

**Sergey O. Mazurenko**, Dr. Sci. (Med.), Professor.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1915-2237>  
[b4@zdrav.spb.ru](mailto:b4@zdrav.spb.ru)

Статья поступила 31.01.2022  
После доработки 30.04.2022  
Принята к печати \_\_\_\_\_ 2022

Article was received 31 January 2022  
Revised 30 April 2022  
Accepted for publication \_\_\_\_\_ 2022