

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ ЯНУС-КИНАЗ И АНТИИНТЕРЛЕЙКИНОВОЙ ТЕРАПИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПРИ COVID-19: ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

©^{1,2}Ю. М. Гомон*, ^{2,3}В. В. Стрижелецкий, ^{2,3}И. Г. Иванов, ^{1,3}А. С. Колбин, ⁴А. А. Каляпин, ²А. М. Фахрутдинова, ¹Т. А. Усманова

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

²Больница Святого Великомученика Георгия, Санкт-Петербург, Россия

³Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

⁴IQVIA Россия и СНГ, Санкт-Петербург, Россия

Целью настоящего исследования являлась оценка объемов потребления лекарств из группы антиинтерлейкинов и ингибиторов янус-киназ в период 2018–2021 гг., используемых также как средства упредительной патогенетической терапии COVID-19.

Материалы и методы. На основании данных о фактических продажах в сегментах государственных закупок (включая региональное и федеральное льготное лекарственное обеспечение), а также в сегменте розничных продаж в период 2018–2021 гг., полученных из базы данных IQVIA, произведен их перерасчет в количество установленных дневных доз (DDDs), с расчетом фармакоэпидемиологических показателей «Частота новых случаев назначения», «Кумулятивный риск назначения», а также «Частота назначения в год» для тоцилизумаба, олокизумаба, левилимаба, сарилумаба, канакинумаба, анакинра, барицитиниба, тофацитиниба и упадацитиниба.

Результаты и их обсуждение. Продемонстрирован рост общих объемов продаж во всех сегментах рынка, но в большей части в сегменте региональных закупок, прежде всего связанный с закупкой указанных групп лекарственных средств для терапии COVID-19 в период 2020–2021 гг. Продемонстрировано, что рост числа заболевших, сопровождавшийся расширением практики назначения упредительной патогенетической терапии и привел к двукратному увеличению числа новых случаев назначения ингибиторов янус-киназ и увеличению данного показателя для антиинтерлейкинов в 1,5 раза с учетом расчетного количества пациентов с среднетяжелой и тяжелой формой COVID-19. Пропорционально вырос и кумулятивный риск назначения указанных классов лекарств: для ингибиторов янус-киназ с 14 до 32%, а для антиинтерлейкинов с 38 до 69%. Расчеты показали, что доля лиц старше 18 лет в РФ, которые получили хотя бы одну дозу ингибиторов янус-киназ и антиинтерлейкинов, возросла многократно, в 1000 раз и в 500 раз соответственно.

Заключение. С учетом расширения применения указанных групп лекарственных средств требуется тщательное мониторингирование сведений об их безопасности.

Ключевые слова: ингибиторы янус-киназ; антиинтерлейкиновые лекарственные средства; упредительная патогенетическая терапия; фармакоэпидемиология; новая коронавирусная инфекция

*Контакт: Гомон Юлия Михайловна, gomonmd@yandex.ru

THE USE OF JANUS KINASE INHIBITORS ANTI-INTERLEUKIN THERAPY IN THE RUSSIAN FEDERATION WITH COVID-19: PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL STUDY

©^{1,2}Yu. M. Gomon*, ^{2,3}V. V. Strizheletsky, ^{2,3}I. G. Ivanov, ^{1,3}A. S. Kolbin, ⁴A. A. Kalyapin, ²A. M. Fakhrutdinova, ¹T. A. Usmanova

¹Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

²St. George the Martyr City hospital, St. Petersburg, Russia

³St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

⁴IQVIA Russia and CIS, St. Petersburg, Russia

The objective of this study was to assess the volume of consumption of anti-interleukins and janus kinase inhibitors in the period 2018–2021, used as well as preventive pathogenetic therapy of COVID-19.

Materials and methods. Based on actual sales data in the segments of public procurement (including regional and federal preferential drug provision) and retail sales segment in the period 2018–2021, obtained from the IQVIA database. All data was recalculated into the number of established daily doses (DDD), with the calculation of pharmacoepidemiological indicators «Incidence of prescribing drugs», «Cumulative risk of prescribing drugs», as well as «Prescribing prevalence per year» for tocilizumab, olokizumab, levilimab, sarilumab, kanakinumab, anakinra, baricitinib, tofacitinib and upadacitinib.

Results and discussion. The growth of total sales volumes was demonstrated in all market segments, but mostly in the segment of regional purchases, primarily related to the purchase of these groups of medicines for COVID-19 therapy in the period 2020–2021. It was demonstrated that the increase in the number of cases, accompanied by the expansion of prescribing preventive pathogenetic therapy, led to a twofold increase in the number of new cases of prescribing of janus kinase inhibitors and an increase in this indicator for anti-interleukins by 1.5 times, taking into account the estimated number of patients with moderate and severe COVID-19. The cumulative risk of prescribing these classes of drugs increased proportionally: for JAK inhibitors from 14 to 32%, and for anti-IL drugs from 38 to 69%. Calculations showed that the proportion of people over 18 years of age in the Russian Federation who received at least one dose of janus kinase inhibitors and anti-interleukins increased many times, in 1000 times and 500 times.

Conclusions. Taking into account the expansion of the use of these groups of medicines, careful monitoring of information about their safety is required.

Keywords: janus kinase inhibitors; anti-interleukin drugs; preventive pathogenetic therapy; pharmacoepidemiology; new coronavirus infection

*Contact: Gomon Yulia Mikhailovna, gomonmd@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Гомон Ю.М., Стрижелецкий В.В., Иванов И.Г., Колбин А.С., Каляпин А.А., Фахрутдинова А.М., Усманова Т.А. Применение ингибиторов янус-киназ и антиинтерлейкиновой терапии в Российской Федерации при COVID-19: фармакоэпидемиологическое исследование // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2023. Т. 15, № 1. С. 41–49, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-1-41-49>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Gomon Yu.M., Strizheletsky V.V., Ivanov I.G., Kolbin A.S., Kalyapin A.A., Fakhrutdinova A.M., Usmanova T.A. The use of janus kinase inhibitors anti-interleukin therapy in the Russian Federation with COVID-19: pharmacoepidemiological study // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2023. Vol. 15, No. 1. P. 41–49, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-1-41-49>.

Введение. В феврале 2020 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) с целью «ускорения разработки эффективных диагностических тестов, вакцин и лекарственных средств» было принято решение о необходимости наращивания темпов научно-исследовательской и инновационной деятельности в связи с COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019) [1]. В рамках этой деятельности началась работа по поиску новых и перепрофилированию уже существующих лекарственных средств (ЛС), потенциально эффективных в отношении COVID-19. С. Huang и соавт. и Х. Хи и соавт., проанализировав лабораторные показатели пациентов с тяжелым течением COVID-19 в госпиталях Китая, показали, что повышенные уровни интерлейкина-6 (ИЛ-6, англ. Interleukin 6; IL-6; Serum Interleukin-6) в значительной степени связаны с неблагоприятными

клиническими исходами, включая госпитализацию в отделение интенсивной терапии, ОРДС (острый респираторный дистресс-синдром) и смерть. Высказано предположение, что формирование «цитокинового шторма» потенциально можно предупредить использованием ЛС, блокирующих действие ИЛ-6, которые уже применяли в случаях развития цитокинового шторма при проведении CAR-T терапии (chimeric antigen receptor T cell, T-клетки с химерным антигенным рецептором) [2–4]. Предварительные данные использования тоцилизумаба в клинической практике при COVID-19 продемонстрировали его положительное влияние в отношении показателя выживаемости [3]. В РФ начиная с марта 2020 г. на основании публикаций об опыте применения тоцилизумаба в Китае в рамках временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой

коронавирусной инфекции (версия 4) блокатор рецептора к ИЛ-6 тоцилизумаб был рекомендован к применению в качестве средства упредительной патогенетической терапии COVID-19 [2, 3, 5].

В дальнейшем к средствам патогенетической упредительной терапии среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 были отнесены и другие блокаторы рецептора ИЛ-6 (сарилумаб, левилимаб), блокаторы ИЛ-6 (олокизумаб), а также блокаторы ИЛ-1 (англ. Interleukin-1, IL-1) — анакинра и канакинумаб.

Позднее в качестве средств упредительной патогенетической терапии были рекомендованы ЛС из группы ингибиторов янус-киназ (англ. janus kinases, JAKs, ЯК) [6, 7]. Проведенные клинические исследования (АСТТ-2, CoV-BARRIER) продемонстрировали клиническую эффективность барицитиниба при COVID-19 в отношении смертности пациентов [8, 9]. В настоящее время из ингибиторов ЯК в качестве средств упредительной терапии в РФ, кроме барицитиниба, используют тофацитиниб и упадацитиниб. В то же время ВОЗ, Национальным институтом здоровья Великобритании (англ. National Institute for Health and Care Excellence, NICE) применение иммуносупрессивной терапии рекомендовано только у пациентов с тяжелым и критическим течением COVID-19, а в качестве ЛС средств применяются только тоцилизумаб, сарилумаб и барицитиниб [10, 11].

В РФ для большинства указанных ЛС применение при COVID-19 до сих пор остается off-label. Только для тоцилизумаба, олокизумаба, левилимаба, анакинра и барицитиниба COVID-19 внесен в качестве показания в инструкциях по медицинскому применению [4]. Обращает на себя внимание тот факт, что изменения претерпели не только разделы, касающиеся показаний к применению, но и разделы, описывающие противопоказания к назначению указанных групп ЛС.

В настоящее время как в РФ, так и в мире отсутствуют данные об объемах потребления ЛС, входящих в схемы упредительной патогенетической терапии, при оказании помощи пациентам с COVID-19. С целью оценки реальной клинической практики (РКП, англ. real-world data, RWD) применения используемых терапевтических подходов необходимо проведение фармакоэпидемиологических исследований. Для этих целей возможно применение вспомогательных методов фармакоэпидемиологических исследований, к которым относят количественный обзор применения лекарст-

венных средств (англ. Drug Utilization Review, DUR) [12]. Цель количественного обзора — оценка различных аспектов использования лекарственных средств в рамках определенной системы здравоохранения, региона или группы лекарств. Количественная оценка потребления проводится с использованием АТС (англ. Anatomical Therapeutic Chemical) — классификации, которая позволяет получать RWD о потреблении ЛС независимо от стоимости, а также количества единиц ЛС в упаковке; сравнивать данные о потреблении между разными медицинскими организациями, регионами, странами; оценивать тенденции потребления с течением времени. АТС-классификация представляет собой пятиуровневую систему, которая позволяет присвоить уникальный код для каждого лекарственного средства, содержащего одинаковые международные непатентованные названия (МНН) лекарств с одинаковой активностью в определенной лекарственной форме.

Для нормирования потребления количественные показатели переводят в установленные дневные дозы (англ. defined-daily doses, DDDs), которые представляют собой среднюю суточную поддерживающую дозу ЛС при использовании его по основному показанию у взрослых [13]. DDDs являются ценными инструментами для описания совокупного потребления ЛС, при этом важно отметить, что DDD — это не клинически рекомендуемая терапевтическая доза, а исключительно мера нормирования. Это означает, что она не обязательно отражает фактическое суточное использование [14]. Кроме расчета DDDs, возможно применение и других методик проведения фармакоэпидемиологического анализа. Так, с учетом реформирования ингибиторов ЯК и анти-ИЛ могут быть применены такие показатели, как «Частота новых случаев назначения ЛС», «Кумулятивный риск назначения ЛС», а также «Частота случаев назначения ЛС в год» [14]. Частота новых случаев назначения ЛС — показатель числа новых потребителей ЛС, рассчитываемая как:

$$\text{Частота новых случаев назначения ЛС} = \frac{\text{Число новых потребителей ЛС}}{\text{Число пациентов} \times \text{Количество лет наблюдения}} \quad (1).$$

Кумулятивный риск назначения ЛС демонстрирует риски (%) назначения пациентам из целевой популяции рассматриваемого ЛС. Рассчитывается как доля новых потребителей ЛС, по отношению к популяции пациентов, не получавших лечение:

$$\text{Кумулятивный риск назначения ЛС} = \frac{\text{Число новых потребителей ЛС} \times 100\%}{\text{Численность пациентов, не получавших лечение}} \quad (2).$$

Частота назначения ЛС в год описывает долю населения, принимающего ЛС в определенный момент времени в течение года. Рассчитывается как:

$$\text{Частота назначения ЛС в год} = \frac{\text{Число лиц, которым назначено ЛС}}{\text{Численность населения}} \quad (3).$$

Таким образом, числитель включает и новых, и постоянных потребителей ЛС, в то время как в качестве знаменателя используется общая численность населения.

Целью настоящего исследования являлась оценка объемов потребления ЛС из группы анти-ИЛ и ингибиторов ЯК как средств упредительной патогенетической терапии COVID-19 в РФ.

Материалы и методы. Из базы данных IQVIA была выгружена информация о ежегодных закупках в сегментах государственных закупок, дополнительного лекарственного обеспечения, розничных продажах тоцилизумаба, сарилумаба, олокизумаба, канакинумаба, левилимаба, анакинры, барицитиниба, тофацитиниба, упадацитиниба в РФ в период 2018–2021 гг. Далее количественные единицы были переведены в DDDs с использованием общепринятых формул. Также рассчитаны показатели «Частота новых случаев назначения ЛС», «Кумулятивный риск назначения ЛС» и «Частота назначения ЛС в год». Первые два показателя рассчитаны в популяции пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 (2020–2021 гг.), «Частота назначения ЛС в год» — по отношению к взрослому населению РФ в период 2018–2021 гг.

Для двух ЛС (олокизумаб и левилимаб) данные по DDDs отсутствуют, в связи с чем пересчет номинальных количеств в установленные дневные дозы для них не проводили. При расчетах учитывали средние курсовые дозы (СКД) для применения по показанию «Лечение COVID-19». В случаях применения при хронических неинфекционных заболеваниях расчет осуществляли исходя из средней суточной дозы с учетом кратности введения:

$$\text{Количество пролеченных пациентов} = \frac{\text{Количество ЛС (мг)}}{\text{Суточная доза (мг)} \times 365} \quad (4).$$

При расчете количества взрослых пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой COVID-19 в РФ учитывали данные государственного статистического наблюдения, согласно которым порядка 10% пациен-

тов составляют пациенты детского возраста, 22–30% — переносят заболевание в среднетяжелой или тяжелой форме [15, 16]. Таким образом, в РФ в 2020 г. расчетное число лиц, со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 составило 852 930 чел., в 2021 г — 1 790 708 человек. При расчете показателя «Частота назначения ЛС в год» учитывали численность взрослого населения РФ согласно государственному статистическому наблюдению [17].

При проведении исследования учитывали, что на стационарном этапе приобретение указанных ЛС осуществляется за счет региональных бюджетов, на амбулаторном — за счет межбюджетных трансфертов из федерального бюджета [13, 18].

Результаты и их обсуждение. Сведения о количестве DDDs лекарств из группы ингибиторов ЯК и анти-ИЛ в период 2018–2021 гг. во всех сегментах рынка приведены в табл. 1–3.

Согласно данным, представленным в табл. 1–3, видно, что продажи ЛС из групп анти-ИЛ и ингибиторов ЯК, рекомендованных к использованию при COVID-19, в период 2018–2021 гг. возросли во всех сегментах рынка. В рамках обеспечения льготных категорий граждан из федерального и региональных бюджетов наблюдалась тенденция к планомерному увеличению объемов закупок для всех ЛС на всем периоде наблюдения, вероятно, за счет расширения показаний к применению (см. табл. 2).

С учетом существующей системы финансирования оказания медицинской помощи при COVID-19 как на амбулаторном, так и на стационарном этапе, многократный рост объемов потребления в период 2020–2021 гг. наблюдался в сегменте закупок из средств региональных бюджетов (см. табл. 1). Ранее 2020 г. количество ингибиторов ЯК и анти-ИЛ ЛС, за исключением тоцилизумаба, приобретенных за счет средств региональных бюджетов, было минимальным.

Отмечен многократный рост потребления ингибиторов ЯК (прежде всего барицитиниба) и тоцилизумаба в период 2020–2021 гг. в сегменте розничных продаж (см. табл. 3), вероятно, также связанный с COVID-19.

Результаты расчета частоты новых случаев назначения (рассчитаны на 10 тыс. человеко-лет) и кумулятивного риска назначения ингибиторов ЯК и анти-ИЛ среди пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением НКИ представлены в табл. 4.

Исходя из данных, представленных в табл. 4, видно, что рост числа заболевших, сопровождавшийся расширением практики назначения упреди-

Таблица 1
Количество DDD лекарств из группы ингибиторов ЯК и анти-ИЛ, закупленных за счет средств региональных бюджетов (без учета федерального и регионального льготного обеспечения) в 2018–2021 гг.

Table 1
Number of DDD drugs from the group of UC inhibitors and anti-IL purchased at the expense of budget revenues (excluding federal and preferential budgets) in 2018–2021

Код по АТХ	МНН	DDD, мг	2018	2019	2020	2021
M01	Тоцилизумаб	20	149 694	142 081	1 494 533	1 292 508
	Сарилумаб	14,3	0	8 398	215 863	576 870
	Олоклизумаб			Не кодирован		
	Анакинра	100	0	0	210	54 103
L04C	Левилимаб			Не кодирован		
	Канакинумаб	2,7	292	154	200	53 055
L04X	Тофацитиниб	10	24 808	25 256	243 040	1 305 192
	Упадацитинб	15	0	0	728	109 340
	Барицитиниб	4	0	0	597 968	2 233 196
Итого ингибиторов ЯК			24 808	25 256	841 736	3 647 728
Итого анти-ИЛ			149 986	150 633	1 710 806	1 976 488

Примечание: ЯК — янус-киназа; анти-ИЛ — антиинтерлейкиновые лекарственные средства; МНН — международное непатентованное название; DDD — установленная дневная доза; АТХ — анатомо-терапевтическая классификация.

Note: JAK, Janus kinase; anti-IL — anti-interleukin drugs; INN — international non-proprietary name; DDD is the established daily dose; ATH — anatomical and therapeutic classification.

тельной патогенетической терапии, привел к двукратному увеличению числа новых случаев назначения ингибиторов ЯК и увеличению данного показателя для анти-ИЛ в 1,5 раза. Пропорционально возрос и кумулятивный риск назначения

Исходя из результатов, приведенных в табл. 5 видно, что доля лиц старше 18 лет в РФ, которые получили хотя бы одну дозу ингибиторов ЯК и анти-ИЛ, возросла многократно: для ингибиторов ЯК — с 0,0004–0,0009% в 2018–2019 гг.

Таблица 2
Количество DDD лекарств из группы ингибиторов ЯК и анти-ИЛ, закупленных за счет средств федерального и регионального бюджетов в рамках дополнительного лекарственного обеспечения в 2018–2021 гг.

Table 2
The number of DDD drugs from the group of UC inhibitors and anti-IL purchased at the expense of the federal and regional budgets as part of additional drug provision in 2018–2021

Код по АТХ	МНН	DDD, мг	2018	2019	2020	2021
M01	Тоцилизумаб	20	280 776	457 543	330 683	417 131
	Сарилумаб	14,3	0	3711	766	50 784
	Олоклизумаб			Не кодирован		
	Анакинра	100	0	77	858	298
L04C	Левилимаб			Не кодирован		
	Канакинумаб	2,7	64 500	116 111	129 777	168 055
L04X	Тофацитиниб	10	166 600	354 452	390 096	499 632
	Упадацитинб	15	0	0	4704	17 052
	Барицитиниб	4	0	1848	56 784	113 470
Итого ингибиторов ЯК			166 600	356 300	451 584	630 154
Итого @анти-ИЛ			345 276	577 442	462 084	636 268

Примечание: ЯК — янус-киназа; анти-ИЛ — антиинтерлейкиновые лекарственные средства; МНН — международное непатентованное название; DDD — установленная дневная доза; АТХ — анатомо-терапевтическая классификация.

Note: JAK, Janus kinase; anti-IL — anti-interleukin drugs; INN — international non-proprietary name; DDD is the established daily dose; ATH — anatomical and therapeutic classification.

указанных классов ЛС: для ингибиторов ЯК — в 2,3 раза, для анти-ИЛ — в 1,8 раза.

Расчет ежегодной частоты случаев назначения анти-ИЛ и ингибиторов ЯК в период 2018–2021 гг. представлен в табл. 5.

до 0,09–0,3% в 2020–2021 гг. (в 1000 раз); для анти-ИЛ — с 0,0013–0,0015% в 2018–2019 гг. до 0,2–0,59% в 2020–2021 гг. (в 500 раз).

Проведенное нами фармакоэпидемиологическое исследование продемонстрировало многократное

Количество DDD лекарств из группы ингибиторов ЯК и анти-ИЛ, проданных в розницу в 2018–2021 гг. Таблица 3

The number of DDD drugs from the group of UC inhibitors and anti-IL sold in retail in 2018–2021

Код по АТХ	МНН	DDD, мг	2018	2019	2020	2021
M01	Тоцилизумаб	20	587	838	12 122	4328
	Сарилумаб	14,3	0	571	3920	948
	Олокизумаб			Не кодирован		
	Анакинра	100	0	0	0	0
L04C	Левилимаб			Не кодирован		
	Канакинумаб	2,7		9	0	0
L04X	Тофацитиниб	10	2492	4592	5712	0
	Упадацитиниб	15	0	0	84	5068
	Барицитиниб	4	0	0	14 364	66 528
Итого ингибиторов ЯК			2492	4592	20 160	71 596
Итого анти-ИЛ			587	1418	16 042	5276

Примечание: ЯК — янус-киназа; анти-ИЛ — антиинтерлейкиновые лекарственные средства; МНН — международное непатентованное название; DDD — установленная дневная доза; АТХ — анатомо-терапевтическая классификация.

Note: JAK, Janus kinase; anti-IL — anti-interleukin drugs; INN — international non-proprietary name; DDD is the established daily dose; ATH — anatomical and therapeutic classification.

увеличение всех индикаторов потребления как для ингибиторов ЯК, так и для анти-ИЛ лекарственных средств в период 2018–2021 гг. Это связано с увеличением частоты назначения указанных групп ЛС в популяции пациентов с COVID-19. При этом кумулятивный риск назначения указанных групп ЛС пациентам с COVID-19 в период

оперативного реагирования, необходимого в условиях экстренного перепрофилирования ЛС, так как любое ЛС, применяемое вне зарегистрированных показаний, может иметь другой профиль безопасности, в том числе с ранее неизвестными, более часто встречающимися или серьезными нежелательными реакциями.

Результаты расчета частоты новых случаев назначения на 10 тыс. человеко-лет и кумулятивного риска назначения ингибиторов ЯК и анти-ИЛ у пациентов с НКИ среднетяжелого и тяжелого течения Таблица 4

The results of calculating the frequency of new prescriptions per 10 thousand person-years and the cumulative risk of prescribing UC inhibitors and anti-IL in patients with moderate and severe UCI

Показатель	Ингибиторы ЯК		Анти-ИЛ	
	2020	2021	2020	2021
Частота новых случаев назначения ЛС на 10 тыс. человеко-лет	1267	2446	2756	4084
Кумулятивный риск назначения ЛС, %	14	32	38	69

Примечание: ингибиторы ЯК — ингибиторы янус-киназ; анти-ИЛ — антиинтерлейкиновая терапия; ЛС — лекарственные средства.

Note: JC inhibitors — Janus kinase inhibitors; anti-IL — anti-interleukin therapy; drugs — medicines.

2020–2021 гг. увеличился для ингибиторов ЯК с 14 до 32%, а для анти-ИЛ ЛС — с 38 до 69%.

Многokратно выросла и доля лиц, которым были назначены анти-ИЛ (в 500 раз) и ингибиторы ЯК (в 1000 раз), среди взрослого населения в сравнении с периодом до пандемии.

Такая широкая практика назначения ЛС безусловно требует тщательного сбора сведений об их безопасности. Мониторинг сообщений о нежелательных реакциях в режиме реального времени имеет большое значение для обеспечения

Ранее в рамках проведенных систематических обзоров с мета-анализом данных нами было продемонстрировано, что ни анти-ИЛ, ни ингибиторы ЯК не увеличивают риски инфекционных осложнений у пациентов с COVID-19 [10, 11]. Более того, для ингибиторов ЯК отношение рисков серьезных нежелательных явлений в группах сравнения составило 0,82 (95% ДИ: 0,69–0,96; $p=0,02$), а отношение рисков «Инфекций и инвазий» — 0,78 (95% ДИ: 0,63–0,97; $p=0,03$); в обоих случаях результат был в пользу применения ингибиторов янус-киназ [10].

Ежегодная частота случаев назначения анти-ИЛ и ингибиторов ЯК в период 2018–2021 гг.

Таблица 5

Table 5

Annual frequency of prescription of anti-IL and JC inhibitors in the period 2018–2021

Показатель	2018	2019	2020	2021
Расчетное число лиц, получающих ингибиторы ЯК, абс.	531	1057	109 337	439 830
Расчетное число лиц, получающих анти-ИЛ, абс.	1204	1754	236 166	733 353
Численность взрослого населения в РФ, млн чел.	116 566	116 379	115 787	123 376
Частота назначения ингибиторы ЯК в год	0,000004	0,000009	0,0009	0,003
Частота случаев назначения анти-ИЛ в год	0,000013	0,000015	0,002	0,0059

Примечание: ингибиторы ЯК — ингибиторы янус-киназы; анти-ИЛ — антиинтерлейкиновые лекарственные средства.

Note: JC inhibitors — Janus kinase inhibitors; anti-IL — anti-interleukin drugs.

В то же время недавний анализ базы данных ВОЗ по безопасности ЛС [19] продемонстрировал, что при применении ингибиторов ЯК о случаях инфекционных осложнений сообщалось чаще, чем ожидалось в соответствии с данными о безопасности, полученными в рамках рандомизированных клинических исследований [20]. Так, было зарегистрировано значительное увеличение числа сообщений по сравнению с предшествующими периодами для вирусных (прежде всего герпетической и гриппозной), грибковых и микобактериальных инфекций с преимущественным поражением дыхательных и мочевыводящих путей.

В РФ в период с 04.2020 по 07.2021 в Аналитическую информационную систему Росздравнадзора поступило 2249 сообщений в отношении ЛС, применяемых при COVID-19. После проверки сообщений на предмет дублирования информации, корректности указанного показания к назначению ЛС (для лечения COVID-19), проверки необходимого минимума информации в финальный анализ вошли 393 сообщения: 86 из них касались безопасности олокизумаба, 29 — тоцилизумаба, 3 — барицитиниба [21]. С учетом 500-кратного роста случаев назначения анти-ИЛ и 1000-кратного — ингибиторов ЯК в период 2018–2021 гг. указанное число сообщений ничтожно мало и свидетельствует о крайне низкой информированности врачей о необходимости направления сообщений о случаях развития нежелательных явлений лекарственной терапии.

Безусловно, требуется проведение длительных наблюдательных исследований для оценки как эффективности, так и безопасности применения ЛС из групп анти-ИЛ и ингибиторов ЯК в популяции пациентов с COVID-19, что позволит ограничить их применение популяцией пациентов, для которых польза от применения будет многократно превышать возможных риски.

Заключение. В период 2018–2021 гг. отмечен рост потребления ЛС из групп анти-ИЛ и ингибиторов ЯК во всех сегментах рынка как в рамках применения при хронических неинфекционных заболеваниях, так и в рамках пандемии НКИ в период 2020–2021 гг.

Кумулятивный риск назначения ингибиторов ЯК в период пандемии НКИ среднетяжелого и тяжелого течения за 1 год (2020–2021 гг.) возрос с 14 до 32%, а для анти-ИЛ — с 38 до 69%.

Для ингибиторов ЯК показатель частоты случаев назначения вырос в 1000 раз, с 0,0004–0,0009% в 2018–2019 гг. до 0,09–0,3% в 2020–2021 гг.; для анти-ИЛ — в 500 раз, с 0,0013–0,0015% в 2018–2019 гг. до 0,2–0,59% в 2020–2021 гг.

С учетом расширения практики назначения указанных групп ЛС как при хроническом применении (случаи применения при хронической неинфекционной патологии), так и разово/короткими курсами (в рамках терапии НКИ) требуются усилия по сбору данных о безопасности указанной терапии.

Ограничения исследования

1. С учетом отсутствия данных о дозировках ЛС, используемых в качестве средств упредительной патогенетической терапии у пациентов с COVID-19 в реальной клинической практике, в расчет взяты средние значения, что могло повлиять на расчетные фармакоэпидемиологические показатели. Более того, клинические рекомендации не исключают их совместное применение у одного и того же пациента.

2. При расчетах учтено население старше 18 лет. В то время как для ряда заболеваний (полиартрикулярный ювенильный идиопатический артрит, системный ювенильный идиопатический артрит, атопический дерматит и др.) рассматриваемые ЛС могут применяться и у пациентов детского возраста.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. ВОЗ наращивает темпы научно-исследовательской и инновационной деятельности в связи с новым коронавирусом. [WHO is accelerating research and innovation in response to the novel coronavirus. (In Russ.)]. <https://www.who.int/ru/news/item/06-02-2020-who-to-accelerate-research-and-innovation-for-new-coronavirus>.
2. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. 2020. Vol. 395, No. 10223. P. 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
3. Xu X., Han M., Li T. et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2020. Vol. 117, No. 20. P. 10970–10975. doi: 10.1073/pnas.2005615117.
4. Bonifant C. et al. Toxicity and management in CAR T-cell therapy // *Mol. Ther. Oncolytics*. 2016. Vol. 3. P. 16011.
5. Временные клинические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (версия 4) от 27.02.2020. [Interim clinical guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (version 4) from 02/27/2020. <http://nasci.ru/?id=10618&download=1> (In Russ.)].
6. Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=&m=mnn>. [State register of medicines. <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=&m=mnn> (In Russ.)].
7. Ghoreschi K., Laurence A., O'Shea J.J. Janus kinases in immune cell signaling // *Immunol. Rev*. 2009. Vol. 1. P. 273–287.
8. Liu K.D., Gaffen S.L., Goldsmith M.A. JAK/STAT signaling by cytokine receptors // *Curr. Opin. Immunol*. 1998. Vol. 3. P. 271–278.
9. Kalil A.C., Patterson T.F., Mehta A.K. et al. ACTT-2 Study Group Members. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with COVID-19 // *N. Engl. J. Med*. 2021. Vol. 384, No. 9. P. 795–807. doi: 10.1056/NEJMoa2031994.
10. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. 340 с. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2021: State report. Moscow: Publishing house: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2022. 340 p. (In Russ.)].
11. Гомон Ю.М., Колбин А.С., Стрижецкий В.В. и др. Систематический обзор и метаанализ данных по безопасности антиинтерлейкиновой терапии COVID-19 // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2022. Т. 2. С. 93–107. [Gomon Yu.M., Kolbin A.S., Strizheletsky V.V. et al. Systematic review and meta-analysis of data on the safety of anti-interleukin therapy for COVID-19. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*, 2022, Vol. 2, pp. 93–107 (In Russ.)]. doi: 10.36488/cmacc.2022.2.93-107.
12. Marconi V.C., Ramanan A.V., de Bono S. et al.; COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial // *Lancet Respir. Med*. 2021. Vol. 9, No. 12. P. 1407–1418. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00331-3.
13. Распоряжение Правительства РФ от 28.10.2021 № 3050-р «О выделении Минздраву России в 2021 году бюджетных ассигнований на предоставление иных межбюджетных трансфертов из федерального бюджета бюджетам субъектов Российской Федерации и бюджету г. Байконура в целях софинансирования расходных обязательств субъектов РФ и г. Байконура по финансовому обеспечению мероприятий по приобретению лекарственных препаратов для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, в соответствии с временными методическими рекомендациями Минздрава России Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». [Decree of the Government of the Russian Federation of October 28, 2021 No. 3050-р «On the allocation of budgetary allocations to the Ministry of Health of Russia in 2021 for the provision of other interbudgetary transfers from the federal budget to the budgets of the constituent entities of the Russian Federation and the budget of the city of Baikonur in order to co-finance the expenditure obligations of the constituent entities of the Russian Federation and the city Baikonur on financial support for the purchase of medicines for the treatment of patients with a new coronavirus infection (COVID-19) receiving medical care on an outpatient basis, in accordance with the interim guidelines of the Ministry of Health of Russia Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19)» (In Russ.)].
14. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. 19. Пульмонология / под ред. А. Г. Чучалина, А. Л. Хохлова. М.: Видокс, 2018. 408 с. (Библиотека Российского национального конгресса. Человек и лекарство). [Federal guidelines for the use of medicines (formulary system). Issue 19. Pulmonology / ed. A. G. Chuchalina, A. L. Khokhlova. Moscow: Publishing house Vidoks, 2018. 408 p. (Library of the Russian National Congress. Man and medicine) (In Russ.)].
15. *Здравоохранение в России. 2021*: стат. сб. / Росстат. М., 2021. 171 с. [Health care in Russia. 2021: Stat. sb. / Rosstat. Moscow, 2021. 171 p (In Russ.)].
16. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics. <https://www.whocc.no/>
17. Распоряжение Правительства РФ от 07.04.2022 № 789-р «О распределении иных межбюджетных трансфертов, предоставляемых в 2022 году из бюджета Федерального фонда обязательного медицинского страхования бюджетам территориальных фондов обязательного медицинского страхования субъектов Российской Федерации и г. Байконура на дополнительное финансовое обеспечение медицинской помощи, оказанной лицам, застрахованным по обязательному медицинскому страхованию, в том числе с заболеванием и (или) подозрением на заболевание новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), в рамках реализации территориальных программ обязательного медицинского страхования в 2021–2022 годах». [Decree of the Government of the Russian Federation of April 7, 2022 No. 789-р «On the distribution of other interbudgetary transfers provided in 2022 from the budget of the Federal Compulsory Medical Insurance Fund to the budgets of the territorial compulsory medical insurance funds of the constituent entities of the Russian Federation and the city of Baikonur for additional financial support for medical care provided to persons insured under compulsory health insurance, including those with a disease and (or) suspected illness with a new coronavirus infection (COVID-19), as part of the implementation of territorial compulsory health insurance programs in 2021–2022» (In Russ.)].
18. Rasmussen L., Wettermark B., Steinke D., Pottegård A. Core concepts in pharmacoepidemiology: Measures of drug utilization based on individual-level drug dispensing data // *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf*. 2022. Vol. 31, No. 10. P. 1015–1026. doi: 10.1002/pds.5490.
19. Hoisnard L., Lebrun-Vignes B., Maury S. et al. Adverse events associated with JAK inhibitors in 126,815 reports from the WHO pharmacovigilance database // *Sci. Rep*. 2022. Vol. 12, No. 1. P. 7140. doi: 10.1038/s41598-022-10777-w.

20. Гомон Ю.М., Колбин А.С., Стрижелецкий В.В. и др. *Систематический обзор с метаанализом безопасности ингибиторов янускиназы в отношении рисков развития вторичных бактериальных инфекций*. [Gomon Yu.M., Kolbin A.S., Strizheletsky V.V. et al. *A systematic review with a meta-analysis of the safety of Janus kinase inhibitors in relation to the risks of developing secondary bacterial infections*. doi: 10.18565/therapy.2022.4.91-100 (In Russ.)].
21. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed 01Sep2022.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 02.02.2023 г.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Financing. The study did not have financial support.

Авторство: Вклад в разработку концепции и плана исследования — Гомон Ю.М., Колбин А.С., Стрижелецкий В.В., Иванов И.Г. Вклад в сбор и обработку данных — Гомон Ю.М., Каляпин А.А., Фахрутдинова А.М., Усманова Т.А. Вклад в подготовку рукописи — Гомон Ю.М., Колбин А.С., Каляпин А.А., Стрижелецкий В.В., Иванов И.Г.

Сведения об авторах:

Гомон Юлия Михайловна — доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; врач — клинический фармаколог Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Больница Святого Великомученика Георгия»; 194354, Санкт-Петербург, Северный пр., д. 1; e-mail: gomonmd@yandex.ru; ORCID 0000–0001–7704–9900;

Стрижелецкий Валерий Викторович — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии медицинского факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; главный врач Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Больница Святого Великомученика Георгия»; 194354, Санкт-Петербург, Северный пр., д. 1; ORCID 0000–0002–1838–9961; WoS ResearcherID: G-6004-2015; SPIN-код 9802–2920;

Колбин Алексей Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; профессор кафедры фармакологии, медицинского факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: Alex.kolbin1971@gmail.com; ORCID 0000–0002–1919–2909;

Каляпин Антон Андреевич — директор департамента по развитию бизнеса и взаимодействию с поставщиками общества с ограниченной ответственностью «Айкьювиа Солюшнс»; 127018, Москва, ул. Двинцев, д. 12, к. 1, этаж 4, пом. 1, комн. 8; e-mail: Anton.Kalyapin@IQVIA.com; ORCID 0000–0003–4881–2991;

Усманова Татьяна Андреевна — научный сотрудник кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: smirnovatatyana01@gmail.com;

Фахрутдинова Айгуль Минсалиховна — врач-терапевт, пульмонолог отделения терапии Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Больница Святого Великомученика Георгия»; 194354, Санкт-Петербург, Северный пр., д. 1; e-mail: aya8698@icloud.com.