

Безопасность парацетамола при COVID-19

Романов Б.К. 

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Аннотация:

Актуальность оценки безопасности парацетамола связана с широкими рекомендациями его применения в качестве симптоматического средства при COVID-19 и средства при побочных проявлениях после иммунизации вакцинами для профилактики COVID-19.

Цель исследования. Проведение обзора глобальных данных по безопасности парацетамола в начальный период пандемии COVID-19 (в 2020 г. и первой половине 2021 г.).

Материалы и методы. 2356 научных статей и их аннотаций о безопасности парацетамола в электронных библиотеках; информация о 2272 клинических исследованиях парацетамола в базе ClinicalTrials.gov и Государственном реестре лекарственных средств Минздрава России; 173707 индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях на парацетамол в международной базе данных фармаконадзора VigiBase. Оценка данных проводилась статистическими методами в аналитической системе VigiLyze (авторизованный экспертный доступ).

Результаты. Не были обнаружены публикации и завершённые клинические исследования по проблеме безопасности применения парацетамола при COVID-19. В начальный период пандемии COVID-19 (с 01.01.2020 по 31.07.2021 гг.) количество сообщений о проблемах с безопасностью парацетамола, включённых в VigiBase, уменьшилось на 22,1 %, что может быть связано с уменьшением количества специалистов, отправляющих сообщения по безопасности, с увеличением нагрузки на них и с переключением внимания этих специалистов и пациентов на другие проблемы, сопутствующие пандемии COVID-19. Не выявлено изменения источников получения данных по безопасности и торговых наименований препаратов парацетамола. Установлено, что основная часть (99,4 % случаев) побочных действий парацетамола развивается вне применения вакцин для профилактики COVID-19. Доковидные и ковидные данные включают информацию о 2692 и 2527 наименованиях различных проблем по безопасности парацетамола соответственно. Эти данные перекрывают перечень побочных действий в инструкциях по применению и включают в себя новые симптомы, не описанные в инструкциях по применению.

Выводы. Отсутствие сигнальной информации может быть связано с отсутствием настороженности специалистов и держателей регистрационных удостоверений в отношении парацетамола. В ковидный период изменилась структура и частота возникновения проблем по безопасности парацетамола, кодифицируемых в терминах MedDRA (версия 24.0), которые могут быть изучены в будущих исследованиях парацетамола, ибупрофена и других лекарственных средств.

Ключевые слова: парацетамол; ацетаминофен; безопасность; фармаконадзор; COVID-19; вакцинация; глобальные данные; VigiBase; VigiLyze

Для цитирования: Романов Б. К. Безопасность парацетамола при COVID-19. Реальная клиническая практика: данные и доказательства. 2021;1(1):5-9. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-2>

Поступила: 06 августа 2021 г. **Принята:** 14 августа 2021 г. **Опубликована:** 24 августа 2021 г.

Paracetamol safety in COVID-19

Romanov B.K. 

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Abstract

The relevance of paracetamol safety assessment is associated with broad recommendations for its use as a symptomatic agent in COVID-19 and an agent for adverse events following vaccination to prevent COVID-19.

Objectives. Conducting a review of global paracetamol safety data during the initial period of COVID-19 pandemic (in 2020 and in the first half of 2021).

Materials and methods. 2,356 scientific articles and their abstracts on paracetamol safety in electronic libraries; data on 2,272 clinical trials of paracetamol in ClinicalTrials.gov and the State Register of Medicines of the Ministry of Health of the Russian Federation; 173,707 individual reports of adverse drugs reactions of paracetamol in the international pharmacovigilance database VigiBase. The data were evaluated by statistical methods in the VigiLyze analytical system (authorized expert access).

Results. No publications and completed clinical trials were found on the safety issue of paracetamol use in COVID-19. During the initial period of COVID-19 pandemic (from January 1, 2020 to July 31, 2021), the number of reports of paracetamol safety issues included in VigiBase decreased by 22,1%, which may be due to a decrease in the number of specialists sending reports on

safety, with an increase of their duties and with a switching attention of these specialists and patients to other problems associated with the COVID-19 pandemic. No changes have been identified in the sources of safety data and trade names for paracetamol medicinal products. It has been established that the main part (99,4% of cases) of side effects associated with paracetamol develops outside the use of vaccines for the prevention of COVID-19. Pre-COVID and COVID data include information on 2,692 and 2,527 names of various paracetamol safety concerns, respectively. These data overlap the list of side effects specified in instructions for medical use and include new symptoms not described in instructions for medical use.

Conclusions. The lack of safety signals may be due to the lack of alertness of specialists and marketing authorization holders regarding paracetamol. During the COVID period, the structure and frequency of paracetamol safety concerns codified in terms of MedDRA (version 24.0) have changed, which can be studied in future studies of paracetamol, ibuprofen and other medicinal products.

Keywords: paracetamol; acetaminophen; safety; pharmacovigilance; COVID-19; vaccination; global data; VigiBase; VigiLyze

For citation: Romanov B.K. Paracetamol safety in COVID-19. *Real-World Data & Evidence*. 2021;1(1):5-9. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-2>

Received: August 6, 2021 **Accepted:** August 9, 2021 **Published online:** August 24, 2021

Введение

Парацетамол (международное наименование, принятое за рубежом, – ацетаминофен) синтезировал в 1877 г. Хармон Нортроп Морс, химик университета Джонса Хопкинса. Первое клиническое исследование парацетамола провёл в 1887 г. клинический фармаколог Джозеф фон Меринг. Выявленная им гематотоксичность парацетамола (метгемоглобинемия) привела к тому, что препарат был забыт на 60 лет. В 1947–1948 гг. две команды исследователей из США установили, что токсическое действие могло быть связано с загрязнением парацетамола 4-аминофенолом. Это привело к формированию имиджа безопасности парацетамола и его последующему широкому и длительному применению – в 2021 г. Реестр лекарственных средств Минздрава России содержит 208 лекарственных средств, содержащих парацетамол [1]. Однако постепенно происходило накопление новых данных о рисках, связанных с приёмом парацетамола в зарегистрированных дозах и при передозировке. Побочные действия парацетамола не до конца изучены (как и частота их развития), но их описание обычно занимает несколько страниц в инструкциях по его применению [1]. До настоящего времени не установлен механизм действия парацетамола, связанный с инактивацией в центральной нервной системе двух или трёх изоформ циклооксигеназ [1]. В 2020–2021 гг. усиление интереса к парацетамолу и возникновение нового аспекта актуальности оценки его безопасности связаны с широкими рекомендациями его применения в качестве наиболее безопасного симптоматического жаропонижающего средства при лёгком и среднетяжёлом течении COVID-19 (в том числе у беременных, рожениц и родильниц) в дозах до 4 г в сутки [2] и в качестве средства при побочных проявлениях после иммунизации, указанного в Памятке участника вакцинации против COVID-19, выдаваемой перед первым введением вакцины.

Цель исследования: обзор глобальных данных по безопасности парацетамола в начальный период пандемии COVID-19 (в 2020 г. и первой половине 2021 г.). Задачи исследования: оценка глобальных данных фармаконадзора парацетамола в 2020–2021 гг. и их сравнение с данными за аналогичный временной период в 2018–2019 гг.

Материалы и методы

При проведении неинтервенционной оценки глобальных данных фармаконадзора парацетамола использовались научные статьи и их аннотации, размещённые в электронных библиотеках eLibrary [3] и PubMed [4], а также информация из международной базы данных клинических исследований ClinicalTrials [5], данные Государственного реестра лекарственных средств Минздрава России [1] и глобальные данные международной системы данных фармаконадзора VigiBase [6] Уппсальского центра мониторинга Всемирной организации здравоохранения за 2018–2021 годы. Оценка полученных данных проводилась статистическими методами в аналитической системе VigiLyze, специализированной для осуществления в авторизованном доступе экспертных функций фармаконадзора на национальном и международном уровнях [6].

Результаты и их обсуждение

Применение парацетамола в период пандемии COVID-19 не является рутинным событием, так как больные этой нозологической формой и даже пациенты с подозрением на это заболевание, равно как и прививающиеся от этой болезни, находятся под дополнительным мониторингом либо включены в клинические исследования безопасности. В таких нестандартных для парацетамола условиях следует использовать сочетание методов пред- и пострегистрационного фармаконадзора, осторожно подходить к количественной оценке показателей безопасности

и ожидать увеличения поступающей информации более высокого качества и публикаций этих данных по сравнению с широкой клинической практикой применения подобных препаратов. Однако было обнаружено полное отсутствие систематических обзоров по проблеме безопасности парацетамола при COVID-19.

Поисковый запрос «парацетамол» и «безопасность» в российской библиографической системе eLibrary принёс 121 публикацию, в том числе 32 публикации за 2018–2021 гг., что подтверждает актуальность проблемы оценки безопасности парацетамола. При этом только в одной [7] из этих публикаций упоминается COVID-19 вместе с рекомендацией применения парацетамола и ибупрофена при этом заболевании, что подтверждает новизну этой проблемы и её недостаточную изученность отечественными исследователями.

Поисковый запрос «acetaminophen and safety» в библиографической системе Национальной медицинской библиотеки США (PubMed), индексирующей более 30 миллионов медико-биологических документов, даёт 2235 результатов, в том числе 631 публикацию за 2018–2020 годы, включая 19 работ, связанных с COVID-19, что также подтверждает актуальность проблемы. Однако всего одна работа [7] из 19 относится непосредственно к парацетамолу, освещая при этом исключительно его влияние на окислительно-восстановительные процессы при COVID-19, что также подтверждает новизну поставленной проблемы и её недостаточную изученность за рубежом.

База клинических исследований ClinicalTrials.gov по состоянию на 6 августа 2021 г. содержала информацию о более чем 385 тысячах клинических исследований, проведённых в 219 странах [5]. Поиск показал 2227 клинических исследований парацетамола в этой базе, в том числе – 21 исследование при COVID-19, из них – только одно исследование эффективности парацетамола (в дозе 6 г в сутки) у онкологических пациентов с COVID-19, которое завершится в США в мае 2023 г. Таким образом, ни одно из клинических исследований парацетамола в 2020–2021 гг. не включало оценку его безопасности при COVID-19. База данных разрешений на проведение клинических исследований на веб-сайте Государственного регистра лекарственных средств [1] содержит 45 записей по парацетамолу, в том числе 6 записей для 2020–2021 гг., но ни одна из этих записей не включала оценку его безопасности при COVID-19.

Таким образом, результаты поиска в крупнейших специализированных базах данных, индексирующих большинство медико-биологических публикаций и данных о клинических исследованиях, указывают на отсутствие информации о состоянии проблемы безопасности парацетамола при COVID-19.

По состоянию на 6 августа 2021 года база данных Программы международного мониторинга безопасности Всемирной организации здравоохранения VigiBase [6] включала более 27 миллионов индивидуальных сообщений о нежелательной реакции (Individual Case Safety Report; ICSR) на лекарственные препараты, в том числе 173707 ICSR о случаях побочного действия при применении парацетамола (все варианты поисковых терминов «acetaminophen» и «paracetamol»).

При проведении сравнительной оценки количества и состава этих ICSR за 2020 г. и первую половину 2021 г. (до 31.07.2021 г. включительно), то есть в период пандемии COVID-19, было получено 23 989 ICSR (далее – ковидные данные). При этом за аналогичный по продолжительности период с 01.01.2018 г. по 31.07.2019 г. (далее – доковидные данные) в VigiBase поступило 35744 ICSR. Таким образом, в период пандемии COVID-19 количество сообщений о проблемах с безопасностью парацетамола уменьшилось на 22,1 % (на фоне ожидания противоположного тренда). Снижение количества ICSR, включённых в VigiBase, может быть связано с уменьшением количества специалистов, отправляющих сообщения по безопасности, с увеличением нагрузки на них и с переключением внимания этих специалистов и пациентов на другие проблемы, сопутствующие пандемии COVID-19.

Практически не изменился возрастной состав пациентов с проблемами безопасности парацетамола, при этом можно отметить снижение на треть качества (полноты заполнения) ICSR в данном разделе: в ковидных данных на 33,8 % увеличилось количество ICSR без указания возраста (табл. 1).

Также практически не изменился гендерный состав пациентов с проблемами безопасности параце-

Таблица 1. Распределение по возрасту пациентов в ICSR на парацетамол

Возрастной период	2018–2019 гг., %	2020–2021 гг., %
0–27 дней	0,2	0,2
28 дней – 23 месяца	3,1	2,7
2–11 лет	5,8	5,2
12–17 лет	3,6	4,0
18–44 года	22,2	27,1
45–64 года	16,0	21,1
65–74 года	7,0	9,2
≥ 75 лет	7,4	7,5
Возраст не указан	34,6	22,9

тамола, при этом можно отметить увеличение качества (полноты заполнения) ICSR в данном разделе: в ковидных данных на 25,5 % уменьшилось количество ICSR без указания пола пациента (табл. 2).

Практически не изменился список стран, откуда были направлены ICSR. Этот список в целом соответствует списку государств, которые традиционно,

Таблица 2. Распределение по полу пациентов в ICSR на парацетамол

Пол пациента	2018–2019, %	2020–2021, %
Женщины	57,7	57,4
Мужчины	31,3	34,4
Пол не указан	11,0	8,2

десятилетиями, отправляют максимальное количество информации по безопасности в VigiBase. В ТОП-пятёрке этих стран: США, Республика Корея, Франция, Малайзия и Сингапур. Все эти страны входят в ICH-зону высоких регуляторных требований и имеют развитые и эффективные системы фармаконадзора, что может указывать на высокую ценность полученных данных.

Также практически не изменился перечень торговых наименований препаратов парацетамола. Наибольшее количество ICSR (примерно половину от их общего числа) включало информацию о воспроизведённых препаратах парацетамола, не имеющих собственных торговых наименований (43,7 и 57,0 % в доковидных и ковидных данных соответственно). На втором месте – ICSR на «Тайленол» (14,8 и 14,5 %), на третьем месте – ICSR на «Долиприан» (8,3 и 3,6 %).

Среди ICSR, отмечающих приём других препаратов, кроме парацетамола, наиболее часто встречаются ICSR с ибупрофеном (0,7 и 0,6 % в доковидных и ковидных данных соответственно) и на трамадол (0,4 % в доковидный и ковидный период). Применение парацетамола на фоне применения вакцины для профилактики COVID-19 – отмечено всего в 413 ICSR (0,6 % данных в ковидный период). Таким образом, основная часть побочных действий парацетамола развивалась у пациентов вне вакцинации (в 99,4 % случаев).

Доквидные данные в VigiBase включают информацию о 2692 наименованиях различных проблем по безопасности парацетамола. Эти данные полностью перекрывают перечень побочных действий в инструкциях по применению и включают в себя новые симптомы, не описанные в этих инструкциях. При этом VigiBase не формирует сигнальную информацию по парацетамолу, что может быть связано с отсутствием настороженности специалистов и держателей регистрационных удостоверений в отношении этого лекарственного средства.

Наиболее часто встречающиеся (1 % ICSR или чаще) термины проблем с безопасностью парацетамола в кодировке по регуляторному классификатору MedDRA (версия 24.0) представлены в табл. 3. Обращает на себя внимание изменение структуры перечня наиболее часто встречающихся проблем с безопасностью парацетамола и изменение частоты их встречаемости в ICSR.

Не изменился состав источников информации о проблемах с безопасностью парацетамола – большая часть ICSR была отправлена в VigiBase врачами (32,6 и 32,5 % в доковидный и ковидный период соответственно) и провизорами (21 и 21,9 %).

В ковидный период более часто отмечались серьёзные нежелательные реакции (35,4 против 28,2 % в доковидный период). В оба периода лидирующими критериями серьёзности являлись госпитализация или увеличение её срока (14,4 в доковидный и 17,6 % в ковидный период), а также иные клинически значи-

Таблица 3. Распределение по терминам MedDRA пациентов в ICSR на парацетамол

2018–2019 (1/2): термин MedDRA, %	2020–2021 (1/2): термин MedDRA, %
Неэффективность, 10,5 %	Сыпь, 7,9 %
Сыпь, 8,2 %	Токсичное воздействие, 6,7 %
Зуд, 6,5 %	Зуд, 6,3 %
Крапивница, 5,7 %	Неэффективность, 5,8 %
Токсичное воздействие, 5,3 %	Крапивница, 5,4 %
Введение в неправильной дозе, 4,2 %	Тошнота, 4,5 %
Рвота, 3,9 %	Рвота, 4,3 %
Использование по неутверждённым показаниям, 3,7 %	Завершённый суицид, 3,9 %
Передозировка, 3,2 %	Ангиоотёк, 3,3 %
Тошнота, 3,2 %	Головная боль, 3,0 %
Периорбитальный отёк, 3,0 %	Передозировка, 2,4 %
Завершённый суицид, 2,9 %	Головокружение, 2,4 %
Ангиоотёк, 2,8 %	Одышка, 2,4 %
Неправильный график приёма, 2,4 %	Периорбитальный отёк, 2,3 %
Сомнолентность, 2,4 %	Смерть, 2,3 %
Одышка, 2,1%	Преднамеренная передозировка, 2,3 %
Диарея, 2,0 %	Диарея, 2,2 %
Головокружение, 1,9 %	Боль в животе, 2,2 %
Сыпь макулопапулезная, 1,9 %	Гипотензия, 2,1 %
Использование вне инструкции, 1,9 %	Сомнолентность, 2,1 %
Головная боль, 1,8 %	Повышение уровня печёночных ферментов, 2,0 %
Смерть, 1,5 %	Злоупотребление, 2,0 %
Преднамеренная передозировка, 1,5 %	Эритема, 1,7 %
Эритема, 1,5 %	Введение в неправильной дозе, 1,5 %
Гиперчувствительность к препарату, 1,4 %	Пирексия, 1,5 %
Боль в животе, 1,4 %	Усталость, 1,3 %
Боль, 1,3 %	Диспепсия, 1,3 %
Ошибка введения, 1,3 %	Сыпь макулопапулезная, 1,3 %
Воздействие во время беременности, 1,3 %	Боль, 1,3 %
Гипотензия, 1,2 %	Преднамеренное и ненадлежащее применение, 1,2 %
Отёк лица, 1,1 %	Использование вне инструкции, 1,2 %
Пирексия, 1,1 %	Отёк лица, 1,2 %
Диспепсия, 1,1 %	Метаболический ацидоз, 1,2 %
Недостаточное действие, 1,1 %	Неправильный график приёма, 1,1 %
Усталость, 1,1 %	Боль в верхних отделах живота, 1,1 %
Гиперчувствительность, 1,0 %	Запор, 1,1 %
Гепатотоксичность, 1,0 %	Гиперчувствительность, 1,0 %
Боль в верхних отделах живота, 1,0 %	Острая печёночная недостаточность, 1,0 %

мые события (12,3 и 16,3 %). Аномалии развития и врожденная патология отмечены в 0,1 и 0,3 % соответственно. Относительная частота всех летальных исходов в случаях серьёзных нежелательных явлений также увеличилась в ковидном периоде – с 8,9 до 14,3 %. Представляются целесообразными дальнейшие исследования этих находок, которые могут быть представлены темой диссертационной работы или серией диссертационных работ, включающих в себя ситуационно близкие лекарственные средства (парацетамол, ибупрофен и др.).

Выводы

1. Отсутствуют систематические обзоры, статьи и завершённые клинические исследования по проблеме безопасности применения парацетамола при COVID-19.
2. В начальный период пандемии COVID-19 (с 01.01.2020 по 31.07.2021 гг.) количество сообщений о проблемах с безопасностью парацетамола, включённых в *VigiBase*, уменьшилось на 22,1%, что может быть связано с уменьшением количества специалистов, отправляющих сообщения по безопасности, с увеличением нагрузки на них и с переключением внимания этих специалистов и пациентов на другие проблемы, сопутствующие пандемии COVID-19.
3. В сообщениях о проблемах с безопасностью парацетамола не изменился состав стран и перечень торговых наименований препаратов парацетамола.
4. Основная часть (99,4 % случаев) побочных действий парацетамола развивается вне применения вакцин для профилактики COVID-19.
5. Доковидные данные включают информацию о 2692 наименованиях различных проблем по безопасности парацетамола. Эти данные перекрывают перечень побочных действий в инструкциях по применению и включают в себя новые симптомы, не описанные в инструкциях по применению. Отсутствие сигнальной информации может быть связано с отсутствием настороженности специалистов и держателей регистрационных удостоверений в отношении парацетамола.
6. Данные ковидного периода включают информацию о 2527 наименованиях различных проблем по безопасности парацетамола, которые также полностью перекрывают перечень побочных действий в инструкциях по применению, также включают в себя новые симптомы, не описанные в инструкциях по применению, и также не приводят к формированию сигнальной информации.
7. В ковидный период изменилась структура и частота возникновения проблем по безопасности парацетамола, кодифицируемых в терминах MedDRA (версия 24.0), которые могут быть изучены в последующих исследованиях.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов и об отсутствии финансирования данной научно-исследовательской работы.

Одобрение комитетом по этике. Автор заявляет, что одобрение комитетом по этике не требовалось, поскольку проанализированные данные были основаны на ранее опубликованных обезличенных данных, и в исследовании непосредственно не участвовали люди. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами медицинских исследований с участием человека, изложенными в Хельсинкской декларации.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Романов Борис Константинович – д. м. н., доцент, зав. кафедрой фармакологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

e-mail: bkr@ya.ru  <https://orcid.org/0000-0001-5429-9528>

Литература

1. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Доступ по ссылке: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> [Internet] (дата обращения: 06.08.2021).
2. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021)», утв. Минздравом России. 2021. 225 с. Доступ по ссылке: <https://clck.ru/UhXAg> [Internet] (дата обращения: 06.08.2021).
3. Elibrary. Научная электронная библиотека. Доступ по ссылке: <https://elibrary.ru/defaultx.asp?> [Internet] (дата обращения: 06.08.2021).
4. PubMed. Научная электронная библиотека Национальной медицинской библиотеки США. Доступ по ссылке: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> [Internet] (дата обращения: 06.08.2021).
5. ClinicalTrials.gov. Электронная база данных клинических исследований Национальной медицинской библиотеки США. Доступ по ссылке: <https://clinicaltrials.gov> [Internet] (дата обращения: 06.08.2021).
6. VigiLyze Электронная база данных программы мониторинга безопасности. Доступ по ссылке: <https://vigilyze.who-umc.org> [Internet] (дата обращения: 06.08.2021).
7. Леонова М. В. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и ибупрофена при заболевании COVID-19: систематический обзор. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (12): 31–36. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200558
8. Verd S., Verd M. Paracetamol safety in COVID-19. *Antioxid Redox Signal*. 2021 Jul 23. doi: 10.1089/ars.2021.0128. Epub ahead of print. PMID: 34293954. 