

Анализ эффективности вакцинации от COVID-19 на основании данных реальной клинической практики в Санкт-Петербурге

Курылев А. А., Журавков А. А., Колбин А. С.

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. *Введение.* К настоящему моменту в мире зарегистрировано и используется 20 вакцин от COVID-19, три из них разработаны в Российской Федерации. Результаты клинических исследований отечественной вакцины «Спутник V» были опубликованы в международном журнале The Lancet. Несмотря на широкое применение, публикаций данных об эффективности российских вакцин в реальной практике не так много. В начале августа 2021 года Комитет по здравоохранению в Санкт-Петербурге представил в открытых источниках данные о количестве лиц, заболевших COVID-19 после вакцинации. *Цель.* Оценить эффективность вакцинации от COVID-19 по данным реальной клинической практики. *Материалы и методы.* Источником данных послужили сведения о количестве лиц, вакцинированных в Санкт-Петербурге, а также заболевших после вакцинации, по данным на 23.07.2021. *Результаты.* Риск развития новой коронавирусной инфекции среди пациентов, прошедших полный курс (2 введения) вакцинации, в 6,0–7,0 раз ниже (95 % ДИ: 6,34–7,24) по сравнению с группой пациентов, не прошедших полный курс (2 введения) вакцинации от COVID-19. *Выводы.* Вакцинация от COVID-19 является эффективным способом снижения риска заболевания.

Ключевые слова: реальная клиническая практика; COVID-19; вакцина; анализ эффективности

Для цитирования:

Курылев А. А., Журавков А. А., Колбин А. С. Анализ эффективности вакцинации от COVID-19 на основании данных реальной клинической практики в Санкт-Петербурге. *Качественная клиническая практика.* 2021;(4):80-84. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-4-80-84>

Поступила: 10 декабря 2021 г. **Принята:** 11 декабря 2021 г. **Опубликована:** 24 декабря 2021 г.

Analysis of the effectiveness of vaccination against COVID-19 based on real-world data in St. Petersburg

Kurylev AA, Zhuravkov AA, Kolbin AS

FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg, Russia

Abstract. *Introduction.* To date, 20 COVID-19 vaccines have been registered and used in the world, three of them have been developed in the Russian Federation. The results of clinical studies of the domestic vaccine «Sputnik V» were published in the international journal «The Lancet». However, there are not so many publications on the effectiveness of Russian vaccines in real practice, mainly from Argentina. At the beginning of August 2021, the Health Committee in St. Petersburg published data on the number of people who became ill with COVID-19 after vaccination in open sources. *Aim.* To evaluate the effectiveness of vaccination against COVID-19 based on real world data. *Materials and methods.* The data source was information on the number of persons, the number of persons vaccinated in St. Petersburg, as well as those who became ill after vaccination, as of 07/23/2021. *Results.* The risk of developing a new coronavirus infection among patients who have passed the full course (2 injections) of vaccination is 6.0–7.0 times lower (95 % CI: 6.34–7.24) compared with the group of patients who have not passed the full course (2 injections) of vaccination against COVID-19. *Conclusions.* Vaccination against COVID-19 is an effective way to reduce the risk of disease.

Keywords: real-world data; COVID-19; vaccine; effectiveness analysis

For citation:

Kurylev AA, Zhuravkov AA, Kolbin AS. Analysis of the effectiveness of vaccination against COVID-19 based on real-world data in St. Petersburg. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2021;(4):80-84. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-4-80-84>

Received: December 10, 2021. **Accepted:** December 11, 2021. **Published:** December 24, 2021

Введение / Introduction

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) стала вызовом для систем здравоохранения по всему миру. Уже 11 марта 2020 года, всего через три месяца после первых случаев заражения, COVID-19 обрёл

статус пандемии [1]. В кратчайшие сроки было возвращено множество исследований, направленных на поиск эффективного лечения; на данный момент количество таких исследований превышает 3000 [2]. Однако, несмотря на все приложенные усилия мирового медицинского сообщества, как и в случае с другими

острыми вирусными заболеваниями, эффективной этиотропной терапии не разработано и по сей день.

Не менее важной задачей с самого начала пандемии стала разработка эффективной и безопасной вакцины. Вакцинация уже давно зарекомендовала себя как высокоэффективное средство борьбы с вирусными инфекциями. Кроме того, вакцинация имеет экономические преимущества, так как предотвращает длительное и дорогостоящее лечение болезни. Так, согласно исследованию 2014 года, 1 доллар, потраченный на вакцинацию, экономит от 10 до 27 долларов расходов [3]. В условиях отсутствия эффективного лечения и невозможности контролировать инфекцию, множество стран проявило высокую заинтересованность в разработке собственной вакцины. Стоит отметить, что создание безопасной и эффективной вакцины ранее занимало в среднем от 10 лет, однако в условиях пандемии были предприняты все возможные меры по ускорению этого процесса. Как следствие, разработка вакцин приняла беспрецедентные масштабы: по состоянию на 17 сентября 2021 года в мире зарегистрировано для применения 20 вакцин, в клинических исследованиях принимают участие 97 вакцин и ещё 224 находятся на стадии разработки [4, 5].

Российская Федерация не осталась в стороне, и уже к середине 2020 г. в разработке находились три отечественные вакцины: «Гам-КОВИД-Вак» («Спутник V») на базе аденовирусного вектора, пептидная вакцина «ЭпиВакКорона» и инактивированная вакцина «КовиВак». Благодаря усилиям учёных и тесному сотрудничеству с регуляторными органами, в кратчайшие сроки было проведено увенчавшееся успехом клиническое испытание I/II фазы вакцины «Гам-КОВИД-Вак», на основании которого была зарегистрирована первая в мире вакцина для профилактики COVID-19 для массового применения [6, 7]. Результаты данного исследования, а впоследствии и исследования III фазы были опубликованы в авторитетном международном медицинском журнале *The Lancet*. Другие отечественные вакцины — «ЭпиВакКорона» и «КовиВак» — были зарегистрированы Министерством здравоохранения по результатам клинических исследований I/II фазы и на данный момент активно используются в иммунизации граждан России.

Совершенно ясно, что несколько, пусть хорошо спланированных и проведённых, рандомизированных клинических исследований (РКИ) не дают полноценной информации об эффективности вакцины в условиях реальной клинической практики [8]. Необходимым является постоянный, периодический анализ рутинного применения препарата, как минимум в первые пострегистрационные годы. Нами были проанализированы данные, опубликованные Комитетом по здравоохранению Санкт-Петербурга от 28 июля 2021 года, о количестве лиц, заболевших новой коронавирусной инфекцией после вакцинации, по состоянию на 23 июля 2021 года.

Цель / Aim

Оценить эффективность вакцинации от COVID-19 по данным реальной клинической практики в городе Санкт-Петербурге.

Материалы и методы / Materials and methods

Источником данных для анализа послужили опубликованные в открытом источнике сведения Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга о количестве лиц, заболевших после вакцинации, по данным на 23.07.2021 (по данным, представленным технической поддержкой ЕГИСЗ) (табл. 1) [9].

При расчётах учитывали только сведения о количестве лиц, прошедших два этапа вакцинации, а также сведения о численности населения Санкт-Петербурга, которая, по данным Росстата на 01.01.2020 года, составила 5 398 064 чел. [10].

Данные по количеству лиц, вакцинированных от COVID-19, заболевших новой коронавирусной инфекцией, объединяли в четырёхпольные таблицы, статистическую достоверность различий в группах рассчитывали методом хи-квадрат, с учётом поправки Йетса [11] с использованием калькуляторов открытого доступа [12] и представляли в виде отношения шансов (ОШ) и отношения рисков (ОР) с расчётом соответствующих 95 % доверительных интервалов (ДИ). Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты / Results

Результаты расчётов, основанные на данных, представленных Комитетом по здравоохранению Санкт-Петербурга, и сведениях о численности населения Санкт-Петербурга, приведены в табл. 2.

Результаты расчёта ОШ и ОР развития заболевания в группе лиц, не прошедших 2 этапа вакцинации, к группе лиц, прошедших 2 этапа вакцинации, приведены в табл. 3.

Таким образом, риск развития новой коронавирусной инфекции среди пациентов, не прошедших 2 этапа вакцинации, в 6,0–7,0 раз выше по сравнению с группой пациентов, прошедших 2 этапа вакцинации от COVID-19.

Обсуждение / Discussion

Даже в условиях пандемии требуются убедительные доказательства эффективности лекарственного средства, тем более вакцины, от которой зависит дальнейшая эпидемиологическая обстановка в мире. РКИ являются важным инструментом в получении таких доказательств, но, несмотря на все свои преимущества, полученные в них данные нельзя в полной мере экстраполировать на общую популяцию людей.

Таблица 1

Сведения Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга о количестве лиц, заболевших после вакцинации, по данным на 23.07.2021 (по данным, представленным технической поддержкой ЕГИСЗ) [9]

Table 1

Information from the St. Petersburg Health Committee on the number of people who became ill after vaccination, as of 07/23/2021 (according to data provided by the technical support of the EGISZ) [9]

Наименование препарата	Привито первым компонентом вакцины, чел.	Закончили цикл вакцинации (привиты вторым компонентом), чел.	Кол-во лиц, заболевших COVID-19 после 1-го этапа вакцинации (U07.1 и U07.2)	Кол-во лиц, заболевших COVID-19 после 2-го этапа вакцинации (U07.1 и U07.2)
«Гам-КОВИД-Вак». Комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2	1 178 266	819 768	6 405	13 466
«ЭпиВакКорона». Вакцина на основе пептидных антигенов для профилактики COVID-19	21 943	16 269	351	988
«КовиВак». Вакцина коронавирусная инактивированная цельновирионная концентрированная очищенная	27 287	24 601	317	218
ИТОГО:	1 227 496	860 638	7 073	14 672

Таблица 2

Результаты расчётов, основанные на данных, представленных Комитетом по здравоохранению Санкт-Петербурга, и сведениях о численности населения Санкт-Петербурга

Table 2

Calculation results based on data provided by the St. Petersburg Health Committee and information on the population of St. Petersburg

Показатели	Кол-во лиц, заболевших COVID-19 (U07.1 и U07.2)	Кол-во лиц, не заболевших COVID-19 (U07.1 и U07.2)	Всего
Число лиц, прошедших 2 этапа вакцинации	14 672	845 966	860 638
Число лиц, не прошедших 2 этапа вакцинации	498 567	4 038 859	4 537 426
Всего	513 239	4 884 825	5 398 064

Примечания: зелёным цветом выделены сведения, представленные Комитетом по здравоохранению Санкт-Петербурга [9]; синим цветом выделены сведения Федеральной службы государственной статистики [10]; жёлтым — расчётные значения.

Notes: Information provided by the St. Petersburg Health Committee is highlighted in green [9]; information from the Federal State Statistics Service is highlighted in blue [10]; calculated values are highlighted in yellow.

Таблица 3

Результаты расчёта отношения шансов и отношения рисков, 95 % ДИ

Table 3

Results of calculation of odds ratio and risk ratio, 95 % CI

	Значение	95 % ДИ	p^*
Отношение рисков	6,45	6,34–6,55	< 0,0001
Отношение шансов	7,12	7,00–7,24	< 0,0001

Примечание: * — по критерию хи-квадрат с поправкой Йетса.

Note: * — according to the Chi-square criterion with the Yates correction.

В этом плане помогает анализ данных рутинного применения препарата.

Промежуточные результаты РКИ эффективности вакцины «Гам-КОВИД-Вак» были опубликованы 2 февраля 2021 в журнале *The Lancet*. Эффективность после двух компонентов, на основании данных по 19 866 субъектам, составила 91,6 %. Также, в качестве вторичных результатов, была показана 100%-ная эффективность против COVID-19 средней или тяжёлой степени тяжести, а расчётная эффективность вакцины против подтверждённого COVID-19, возникающего в любое время после введения первой дозы, составила 73,1 % [13]. Высокая эффективность «Гам-КОВИД-Вак» в дальнейшем неоднократно подтверждалась в условиях реальной клинической практики, в том числе за пределами Российской Федерации. Например, в провинции Аргентины Буэнос-Айрес было проведено ретроспективное когортное исследование эффективности первого компонента «Гам-КОВИД-Вак» в возрастной группе от 60 до 79 лет (использование только первого компонента и приоритет в данной возрастной группе были вынужденными мерами правительства Аргентины). Результаты этого исследования, опубликованного в журнале *EClinicalMedicine* 12 сентября 2021 года, показали, что первый компонент вакцины предотвращает 78,6 % лабораторно подтверждённых инфекций SARS-CoV-2, 87,6 % госпитализаций и 84,8 % случаев смерти через 21–83 дня после вакцинации среди населения в возрасте от 60 до 79 лет, что согласовывается с данными, полученными разработчиками вакцины [14]. Министерство здравоохранения Аргентины сообщило, что для полного двухдозового курса эффективность в предотвращении смерти для лиц старше 60 лет составила 93,3 % [15].

Среди других стран, использовавших «Гам-КОВИД-Вак», свои данные представили Объединённые Арабские Эмираты (ОАЭ). Министерство здравоохранения ОАЭ сообщило, что, по итогам использования примерно у 81 000 человек полного курса из двух доз, эффективность в профилактике коронавирусной инфекции составила 97,8 % [16]. Такой

результат сопоставим с выводом ФГБОУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» о 97,6 % эффективности, по результатам анализа данных 3,8 миллиона вакцинированных россиян. [17].

К сожалению, данных из открытых источников по эффективности вакцин «ЭпиВакКорона» и «КовиВак» не так много. Результаты клинического исследования I/II фазы «ЭпиВакКорона», посвящённого оценке иммуногенности препарата, стали доступны 25 марта 2021 года в журнале «Инфекция и иммунитет» [18], данные по III фазе к моменту написания статьи не опубликованы.

Таким образом, результаты, полученные нами, соответствуют ранее опубликованным данным о высокой эффективности вакцинации от COVID-19.

Выводы / Conclusions

В результате анализа данных реальной клинической практики было показано, что риск развития новой коронавирусной инфекции среди пациентов, прошедших полный курс (2 введения) вакцинации, в 6,0–7,0 раз ниже (95 % ДИ: 6,34–7,24, $p < 0,0001$) по сравнению с группой пациентов, не прошедших полный курс (2 введения) вакцинации от COVID-19.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Участие авторов. Журавков А. А. — анализ литературных данных, написание текста; Курылев А. А. — анализ и интерпретация результатов, редактирование текста; Колбин А. С. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

Participation of authors. Zhuravkov AA — analysis of literary data, text writing; Kurylev AA — analysis and interpretation of results, text editing; Kolbin AS — editing, final approval of the manuscript.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTORS

Курылев Алексей Александрович

Автор, ответственный за переписку

e-mail: alexey-kurilev@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3031-4572>

SPIN-код: 4470-7845

к. м. н., ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Kurylev Alexey A.

Corresponding author

e-mail: alexey-kurilev@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3031-4572>

SPIN code: 4470-7845

Cand. Sci. Med., Assistant of professor Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg, Russia

Журавков Андрей АндреевичORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2628-6003>

аспирант кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Колбин Алексей Сергеевичe-mail: alex.kolbin@mail.ruORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>

SPIN-код: 7966-0845

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Zhuravkov Andrei A.ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2628-6003>

Post-graduate student, Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg, Russia

Kolbin Alexey S.e-mail: alex.kolbin@mail.ruORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>

SPIN code: 7966-0845

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg, Russia

Литература / References

1. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19– 11 March 2020. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (cited 17 September 2021).
2. Covid-19 living Data. Covid-nma.com. 2021. Available from: <https://covid-nma.com/dataviz/> (updated 2021 September 15; cited 17 September 2021).
3. Fangjun Z, Abigail S, Jay W, Mark M, Li YW, Adriana L, Matthew M, Trudy VM, Margaret C, Lance R. Economic Evaluation of the Routine Childhood Immunization Program in the United States, 2009. *Pediatrics*. Apr 2014;133(4):577–85. doi: 10.1542/peds.2013-0698. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/133/4/577>.
4. Covid-19 living Data. Covid-nma.com. vaccines/mapping/ 2021. Available from: <https://covid-nma.com/vaccines/mapping/> (updated 2021 September 15; cited 17 September 2021).
5. Covid-19 vaccine tracker. Covid-19 vaccine tracker by the Milken Institute. Available from: <https://www.covid-19vaccinetracker.org/> (updated 2021 September 1; cited 17 September 2021).
6. Государственный реестр лекарственных средств. 2021. Государственный реестр лекарственных средств. 2020. Доступ по ссылке: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d494c688-0bc6-4c30-9e81-23f043ceb43e&t=%C2%A0 (доступ от 17.09.2021).
7. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatulin AI, Shcheblyakov DV, Dzharrullaeva AS, Grousova DM, Erokhova AS, Kovyrshina AV, Botikov AG, Izhaeva FM, Popova O, Ozharovskaya TA, Esmagambetov IB, Favorskaya IA, Zrelkin DI, Voronina DV, Shcherbinin DN, Semikhin AS, Simakova YV, Tokarskaya EA, Lubenets NL, Egorova DA, Shmarov MM, Nikitenko NA, Morozova LF, Smolyarchuk EA, Kryukov EV, Babira VF, Borisevich SV, Naroditsky BS, Gintsburg AL. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*. 2020 Sep 4;396(10255):887–97. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3
8. Управление клиническими исследованиями / под ред. Белоусова Д. Ю., Зырянова С. К., Колбина А. С.– М.: Буки Веди: Издательство ОКИ, 2017. [Upravlenie klinicheskimi issledovaniyami. Ed by Belousov DYU, Zy`ryanov SK, Kolbin AS. Moscow: Buki Vedi: Publishing House OKI, 2017. (In Russ).].
9. Материалы сайта fontanka.ru. 2021. В Смольном рассказали, какая из трёх вакцин защитила петербуржцев от коронавируса лучше всего. Доступ по ссылке: <https://www.fontanka.ru/2021/08/02/70057487/> (доступ от 17.09.2021).
10. petrostat.gks.ru 2021. Федеральная служба государственной статистики. Доступ по ссылке: <https://petrostat.gks.ru/storage/mediabank/Числ.СПб6%20на%2001.01.2020.pdf> (доступ от 17.09.2021).
11. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA.– М.: Медиа-Сфера, 2002.– 312 с. [Rebrova OYu. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA. Moscow: MediaSfera, 2002. 312 p. (In Russ).].
12. VassarStats: Website for Statistical Computation. Available <http://vassarstats.net/> (updated 2021 September 15; cited 17 September 2021).
13. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharrullaeva AS, Kovyrshina AV, Lubenets NL, Grousova DM, Erokhova AS, Botikov AG, Izhaeva FM, Popova O, Ozharovskaya TA, Esmagambetov IB, Favorskaya IA, Zrelkin DI, Voronina DV, Shcherbinin DN, Semikhin AS, Simakova YV, Tokarskaya EA, Egorova DA, Shmarov MM, Nikitenko NA, Gushchin VA, Smolyarchuk EA, Zyryanov SK, Borisevich SV, Naroditsky BS, Gintsburg AL; Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021 Feb 2;397(10275):671–81. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8
14. Soledad González, Santiago Olszevicki, Martín Salazar, Ana Calabria, Lorena Regairaz. Effectiveness of the first component of Gam-COVID-Vac (Sputnik V) on reduction of SARS-CoV-2 confirmed infections, hospitalisations and mortality in patients aged 60–79: a retrospective cohort study in Argentina. *EClinicalMedicine*. 2021;40:101–26. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101126
15. Official website of the Argentine State. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/ministros-de-salud-de-todo-el-pais-consensuaron-redoblar-esfuerzos-para-completar-los> (cited 17 September 2021).
16. Nogrady B. Mounting evidence suggests Sputnik COVID vaccine is safe and effective. *Nature*. 2021 Jul;595(7867):339–40. doi: 10.1038/d41586-021-01813-2
17. Официальный сайт первой российской вакцины от коронавируса «Спутник V». Доступ по ссылке: <https://sputnikvaccine.com/rus/newsroom/pressreleases/effektivnost-vaktsiny-sputnik-v-sostavila-97-6-po-rezultatam-analiza-dannykh-3-8-mln-vaktsinirovanny/> (доступ от 17.09.2021).
18. Ryzhikov AB, Ryzhikov EA, Bogryantseva MP, Usova SV, Danilenko ED, Nechaeva EA, Pyankov OV, Pyankova OG, Gudymo AS, Bodnev SA, Onkhonova GS, Sleptsova ES, Kuzubov VI, Ryndyuk NN, Ginko ZI, Petrov VN, Moiseeva AA, Torzhkova PYu, Pyankov SA, Tregubchak TV, Antonec DV, Gavrilova EV, Maksyutov RA. A single blind, placebo-controlled randomized study of the safety, reactogenicity and immunogenicity of the “EpiVacCorona” Vaccine for the prevention of COVID-19, in volunteers aged 18–60 years (phase I-II). *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2021;11(2):283–96. doi: 10.15789/2220-7619-ASB-1699