

КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА



СПЕЦВЫПУСК:
ФАРМАСОВИД



19

Лет работы

230+

Исследований

220+

Публикаций

38

Партнёров

Комплексная оценка для включения в ограничительные перечни



Оценка эффективности и безопасности

- систематический обзор и метаанализ
- сетевой метаанализ



Фармакоэкономический анализ

- анализ "затраты-эффективность"
- анализ "затраты-полезность"
- анализ "минимизации затрат"
- анализ влияния на бюджет



Разработка моделей в MS Excel

- модель "дерево решений"
- модель Маркова
- гибридная модель
- калькулятор



Подготовка досье на включение в

- перечень ЖНВЛП
- перечень ОНЛС
- перечень ВЗН
- минимальный ассортимент

Также Центр занимается:

- оценкой технологий здравоохранения
- фармакоэпидемиологическими исследованиями
- изучением качества жизни, связанного со здоровьем
- неинтервенционными исследованиями

По вопросам сотрудничества обращаться к:



Белоусов Дмитрий Юрьевич

Ведущий специалист
+ 7 (910) 449-22-73
clinvest@mail.ru



Чеберда Алексей Евгеньевич

Исполнительный директор
+ 7 (963) 999-77-69
aecherberda@healtheconomics.ru



Афанасьева Елена Владимировна

Генеральный директор
+ 7 (910) 400-88-87
eva88@list.ru



**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Зырянов С.К.**

**Зам. главного редактора
Колбин А.С.**

**Научный редактор:
Белоусов Д.Ю.**

Редакционная коллегия

Ашихмин Я.И.	Омельяновский В.В.
Батурин В.А.	Решетько О.В.
Верлан Н.В.	Спаский А.А.
Вольская Е.А.	Сычёв Д.А.
Гуревич К.Г.	Ушколова Е.А.
Елисеева Е.В.	Фитилёв С.Б.
Звартау Э.Э.	Фролов М.Ю.
Карпов О.И.	Хохлов А.Л.
Кетова Г.Г.	Чеберда А.Е.
Крысанов И.С.	Чельцов В.В.
Морозова Т.Е.	Явелов И.С.
Незнанов Н.Г.	

Выпускающая группа

Афанасьева Елена Владимировна
Генеральный директор
ООО «Издательство ОКИ»
подписка
+7 (916) 986-04-65
e-mail: eva88@list.ru
сайт: www.izdat-oki.ru

Дизайн и верстка: **Design2pro.ru**

Смирнова Людмила Борисовна
Корректор

NEICON (лаборатория Elpub)

Создание и поддержка сайта на платформе PKP OJS
Подписано в печать: 21.10.2020 г. (УДО)
Типография: ООО «Буки Веди», www.bukivedi.com
115093, г. Москва, Партийный переулок,
д. 1, корп. 58, стр. 3, пом. 11
Тираж: 3700 экз. Свободная цена.

Учредитель: Общество клинических исследователей

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций 28.05.2001 г.

Номер свидетельства о регистрации № 77-9142.
ISSN 2588-0519

Журнал включен в перечень ВАК.

Оформить подписку можно через «Агентство «Книга-Сервис»
или каталог «Пресса России» — **подписной индекс 45071**

Авторские материалы не обязательно
отражают точку зрения редакции.
Редакция не несет ответственности
за достоверность информации,
содержащейся в рекламных материалах.

Сайты

Pharmacokinetics.ru
ClinVest.ru
Hospital-Apteka.ru
Antibiotics-Chemotherapy.ru
Pharmacogenetics.ru
Pharmacogenomics.ru

Журналы

Фармакокинетика и Фармакодинамика
Качественная клиническая практика
Больничная аптека
Антибиотики и Химиотерапия
Фармакогенетика и Фармакогеномика

WEB-порталы

HealthEconomics.ru
Market-Access-Solutions.ru
Izdat-Oki.ru
Центр Фармакоэкономических Исследований
Market Access Solutions
Издательство ОКИ

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Информационная поддержка принятия клинических решений по медикаментозной терапии
пациентов с COVID-19: опыт Центра «ФармаCOVID»

Сычёв Д.А., Мирзаев К.Б. 3

АКТУАЛЬНЫЕ ОБЗОРЫ

Возможность применения препарата, содержащего аминодигидрофалазиндион натрия,
у пациентов с COVID-19, в том числе для терапии «цитокинового шторма»

Цветов В.М., Киселёв Ю.Ю., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. 4

Возможность применения бромгексина для профилактики инфицирования SARS-CoV-2

Загородникова К.А., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. 8

Возможность применения препарата барицитиниб у пациентов с COVID-19,
в том числе для терапии «цитокинового шторма»

Отделенов В.А., Цветов В.М., Сычёв Д.А. 11

Возможно ли применение препарата риамилловир
для профилактики инфицирования и лечения COVID-19?

Цветов В.М., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. 15

Возможность применения прямых пероральных антикоагулянтов
для профилактики тромбоэмболических событий у пациентов с COVID-19

Отделенов В.А., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. 18

Место метилпреднизолона в лечении острого респираторного дистресс-синдрома
у пациентов с COVID-19: целесообразность применения, оптимальные схемы дозирования,
сочетание с введением тоцилизумаба

Мирзаев К.Б., Киселёв Ю.Ю., Сычёв Д.А. 23

Возможность и перспективы применения блокаторов рецептора ангиотензина 2-го типа
у пациентов с COVID-19

Матвеев А.В., Отделенов В.А., Сычёв Д.А. 28

Возможно ли применение ингаляций раствора гиалуронидазы в лечении острого респираторного
дистресс-синдрома у пациентов с COVID-19?

Киселёв Ю.Ю., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. 32

Возможность применения препарата тофацитиниб у пациентов с COVID-19

Матвеев А.В., Киселёв Ю.Ю., Сычёв Д.А. 35

Применение препаратов для этиотропной и патогенетической терапии COVID-19 у пациентов
с почечной недостаточностью и/или находящихся на заместительной почечной терапии

Цветов В.М., Сычёв И.Н., Сычёв Д.А. 39

В каких ситуациях показана комбинированная терапия гидроксихлорохином и лопинавиром/
ритонавиром, и как следует осуществлять контроль безопасности терапии?

Киселёв Ю.Ю., Цветов В.М., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. 47

Возможно ли применение канакинумаба при терапии COVID-19?

Отделенов В.А., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. 50

Изменение роли монотерапии гидроксихлорохином и комбинированной терапии
гидроксихлорохином в сочетании с азитромицином у пациентов с COVID-19

Отделенов В.А., Киселёв Ю.Ю., Мирзаев К.Б., Матвеев А.В., Сычёв Д.А. 53

Возможность применения анакинры при COVID-19

Отделенов В.А., Матвеев А.В., Сычёв Д.А. 60

Алгоритм депрескрайбинга антикоагулянтов у пациентов с COVID-19 после выписки из стационара

Крюков А.В., Отделенов В.А., Сычёв Д.А. 64

Целесообразность рутинного применения препарата олокизумаб при COVID-19

Цветов В.М., Матвеев А.В., Сычёв Д.А. 68

Возможность и перспективы применения препарата колхицин у пациентов с COVID-19

Киселёв Ю.Ю., Матвеев А.В., Сычёв Д.А. 71

Возможность и перспективы применения препарата умифеновир у пациентов с COVID-19

Киселёв Ю.Ю., Загородникова К.А., Иващенко Д.В., Крюков А.В., Сычёв И.Н., Матвеев А.С.,
Мирзаев К.Б., Отделенов В.А., Цветов В.М., Дмитриев А.В., Поройков В.В., Сычёв Д.А. 75

Возможность использования гидроксихлорохина
для профилактики инфицирования SARS-CoV-2 у контактных лиц и медицинских работников

Отделенов В.А., Крюков А.В., Сычёв Д.А. 81

Возможность и перспективы применения препарата витамина D₃ у пациентов с COVID-19

Сычёв И.Н., Матвеев А.В., Сычёв Д.А. 87

Изменение позиции по применению гидроксихлорохина для профилактики и лечения COVID-19

Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. 90

Возможность и перспективы применения препарата дипиридамол у пациентов с COVID-19

Бурашников И.С., Цветов В.М., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. 92

Возможность применения дексаметазона у пациентов с COVID-19

Отделенов В.А., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. 96

Возможность и перспективы применения препарата ремдесивир у пациентов с COVID-19

Цветов В.М., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. 99

Обоснованность применения мефлохина для лечения COVID-19

Отделенов В.А., Мирзаев К.Б., Дмитриев А.В., Поройков В.В., Сычёв Д.А. 103

Возможность и перспективы применения препарата фавипиравир у пациентов с COVID-19

Матвеев А.В., Киселёв Ю.Ю., Сычёв Д.А. 106

Мониторинг безопасности применения фавипиравира:
управление рисками развития нежелательных лекарственных реакций в клинической практике

Киселёв Ю.Ю., Матвеев А.В., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. 115

Назначение официально не разрешённых к применению лекарственных средств и использование
лекарственных средств с нарушением инструкции по применению: фокус на COVID-19

Мишинова С.А., Журавков А.А., Журавко В.К. 120

**EDITOR-IN-CHIEF
Zyryanov S.K.**

**Deputy Editor-In-Chief
Kolbin A.S.**

**Scientific editor:
Belousov D.Yu.**

Editorial Board

Ashikhmin Y.I.	Neznakov N.G.
Baturin V.A.	Omelyanovskii V.V.
Cheberda A.E.	Reshetko O.V.
Cheltsov V.V.	Spassky A.A.
Fitilev S.B.	Sychev D.A.
Frolov M.Yu.	Ushkalova E.A.
Gurevich K.G.	Verlan N.V.
Karpov O.I.	Volskay E.A.
Ketova G.G.	Yavelov I.S.
Khokhlov A.L.	Zvartau E.E.
Krysanov I.S.	Yeliseyeva E.V.
Morozova T.E.	

Graduate group

Afanasyeva Elena
CEO in LLC «Publishing OKI»
subscription
+7 (916) 986-04-65
e-mail: eva88@list.ru
site: www.izdat-oki.ru

Design and layout: **Design2pro.ru**

Smirnova Lyudmila
press-corrector

NEICON (Elpub lab)
Web site is supported by powered by PKP OJS

Signed in print: 21.10.2020
Printed by the printing office LLC Buki Vedi
115093, Moscow, Partinnyy pereulok, 1/58, bld. 3, office 11
Circulation 3700 copies. Free price.

Founder: Russian society of clinical investigators

The journal is registered by the Federal service for supervision of communications, information technology, and mass media 28.05.2001

The number of the certificate of registration
№ 77 - 9142.
ISSN 2588-0519

**The journal is included in the list of Higher Attestation
Commission (HAC) of Russian Federation.**

You can subscribe via the «Agency «Book-Service» or the catalog
«Press of Russia» — **Index 45071**

Copyright material does not necessarily reflect the views
of the publisher. We take no responsibility
for the information contained in promotional materials.

Sites

Pharmacokinetics.ru
ClinVest.ru
Clinical-Pharmacy.ru
Antibiotics-Chemotherapy.ru
Pharmacogenetics-
Pharmacogenomics.ru

Journals

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics
Good Clinical Practice
Hospital Pharmacy
Antibiotics and Chemotherapy
Pharmacogenetics and Pharmacogenomics

WEB-portals

HealthEconomics.ru
Market-Access-Solutions.ru
Izdat-OKI.ru

Center for Pharmacoeconomics Research
Market Access Solutions
Publisher OKI

CONTENTS

LEADING ARTICLE

Information support for clinical decision-making on drug therapy of patients with COVID-19:
experience of the center "PharmaCOVID»
Sychev DA, Mirzaev KB.....3

ACTUAL REVIEW

Current and future use of aminodihydrophthalazindione sodium in patients with COVID-19, including for «cytokine storm» therapy <i>Tsvetov VM, Kiselev YYu, Mirzaev KB, Sychev DA</i>4
Possibility for the use of bromhexine to prevent infection with SARS-CoV-2 <i>Zagorodnikova KA, Mirzaev KB, Sychev DA</i>8
Possibility to use barycitinib in patients with COVID-19, including for treatment of «cytokine storm» <i>Otdelenov VA, Tsvetov VM, Sychev DA</i>11
Is it possible to use riamilovir to prevent infection and treat COVID-19? <i>Tsvetov VM, Mirzaev KB, Sychev DA</i>15
Possibility to use direct oral anticoagulants to prevent thromboembolic events in patients with COVID-19 <i>Otdelenov VA, Mirzaev KB, Sychev DA</i>18
Methylprednisolone in acute respiratory distress-syndrome in COVID-19: rationales for use, optimal dosage regimens, combined use with tocilizumab <i>Mirzaev KB, Kiselev YYu, Sychev DA</i>23
Current and future use of angiotensin II receptor blockers in patients with COVID-19 <i>Matveev AV, Otdelenov VA, Sychev DA</i>28
Can inhalations of hyaluronidase be used in acute respiratory distress-syndrome in patients with COVID-19? <i>Kiselev YYu, Mirzaev KB, Sychev DA</i>32
Possibilities for the use of tofacitinib in patients with COVID-19 <i>Matveev AV, Kiselev YY, Sychev DA</i>35
Use of etiotropic and pathogenetic medicines for COVID-19 in patients with renal failure and/or on dialysis <i>Tsvetov VM, Sychev IN, Sychev DA</i>39
What are the indications for combined use of hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir, and how should treatment safety monitoring be performed? <i>Kiselev YYu, Tsvetov VM, Mirzaev KB, Sychev DA</i>47
Could canakinumab be used for COVID-19? <i>Otdelenov VA, Mirzaev KB, Sychev DA</i>50
Adjusting the role of hydroxychloroquine with or without azithromycin in patients with COVID-19 <i>Otdelenov VA, Kiselev YYu, Mirzaev KB, Matveev AV, Sychev DA</i>53
Possibilities for the use of anakinra in COVID-19 <i>Otdelenov VA, Matveev AV, Sychev DA</i>60
Anticoagulant deprescribing algorithm in patients with COVID-19 after hospital discharge <i>Krykov AV, Otdelenov VA, Sychev DA</i>64
Rationality of routine clinical use of olkizumab in COVID-19 <i>Cvetov VM, Matveev AV, Sychev DA</i>68
Current and future use of colchicine in patients with COVID-19 <i>Kiselev YYu, Matveev AV, Sychev DA</i>71
Current and future use of umifenovir in patients with COVID-19 <i>Kiselev YYu, Zagorodnikova KA, Ivashchenko DV, Krykov AV, Sychev IN, Matveev AS, Mirzaev KB, Otdelenov VA, Tsvetov VM, Dmitriev AV, Poroikov VV, Sychev DA</i>75
Possibilities for the use of hydroxychloroquine for pre- and postexposure prophylaxis of SARS-CoV-2 infection among exposed contacts and healthcare personnel <i>Otdelenov VA, Krykov AV, Sychev DA</i>81
Current and future use of vitamin D ₃ in patients with COVID-19 <i>Sychev IN, Matveev AV, Sychev DA</i>87
Change of opinion on the use of hydroxychloroquine for COVID-19 treatment and prevention <i>Mirzaev KB, Sychev DA</i>90
Current and future use of dipyridamole in patients with COVID-19 <i>Burashnikova IS, Tsvetov VM, Mirzaev KB, Sychev DA</i>92
Dexamethasone use in patients with COVID-19 <i>Otdelenov VA, Mirzaev KB, Sychev DA</i>96
Current and future use of remdesivir in patients with COVID-19 <i>Tsvetov VM, Mirzaev KB, Sychev DA</i>99
Rationale for use mefloquine for COVID-19 treatment <i>Otdelenov VA, Mirzaev KB, Dmitriev AV, Poroikov VV, Sychev DA</i>103
Current and future use of favipiravir in patients with COVID-19 <i>Matveev AV, Kiselev YYu, Sychev DA</i>106
Monitoring of safety of using favipiravir: risk management of adverse drug reactions in clinical practice <i>Kiselev YYu, Matveev AV, Mirzaev KB, Sychev DA</i>115
Use of unlicensed drugs and off-label drug use: focus on COVID-19 <i>Mishinova SA, Zhuravkov AA, Zhuravko VK</i>120

Информационная поддержка принятия клинических решений по медикаментозной терапии пациентов с COVID-19: опыт Центра «ФармаCOVID»

Сычѳв Д. А., Мирзаев К. Б.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Россия, Москва



Нехватка или ограниченный доступ к объективной научно-обоснованной информации о лекарственных средствах и их рациональном применении является одной из основных причин ошибок фармакотерапии в Российской Федерации. Стремительное развитие медицинской науки в целом, и фармакологии в частности, приводит к появлению значительного количества разнообразной информации о лекарственных средствах, в то время как дефицит времени и навыков у

практикующего врача не позволяет провести самостоятельный анализ и обобщение опубликованных данных. При этом указанные задачи не являются первичными функциями специалистов по клинической фармакологии. Своевременное предоставление достоверной научно обоснованной информации имеет основополагающее значение для рационального и экономически эффективного и безопасного использования лекарственных средств в масштабах всей страны на всех уровнях организации системы здравоохранения, особенно в условиях пандемий новых инфекционных заболеваний, в частности COVID-19. С этих позиций уникальным для Российской Федерации является опыт команды экспертов — клинических фармакологов по созданию и поддержке работы Информационного центра по вопросам фармакотерапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 «ФармаCOVID» на базе ФГБОУ ДПО Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО) Минздрава России (<https://rmapo.ru/pharmacovid.html>), основной миссией которого была поддержка принятия клинических решений врачами медицинских организаций путѳм предоставления научно-обоснованной информации по сложным вопросам применения лекарственных препаратов (в том числе по коррекции нежелательных побочных реакций), используемых при фармакотерапии COVID-19 «off-label», у пациентов с полиморбидной патологией (в том числе с нарушениями функции печени и почек) и с полипрагмазией.

Экспертами Центра являются высококвалифицированные специалисты в области клинической фармакологии, привлекаются ведущие специалисты по другим направлениям кафедр Академии и филиалов. Заключение экспертов по сложным вопросам фармакотерапии коронавирусной инфекции COVID-19 формировались по определѳнной методологии по запросам клинических фармакологов «ковидных» госпиталей (через чат Ассоциации клинических фармакологов) и доступны профессиональному сообществу на странице <https://rmapo.ru/farmacovid.html>. За время работы Центра с середины апреля 2020 г. было более 60 тыс. обращений на Интернет-страничку центра и более 16 тыс. скачиваний заключений.

Анкетирование врачей ($n=130$), обратившихся с вопросом в «ФармаCOVID» показало, что свыше 97 % респондентов отметили необходимость создания на постоянной основе полноценного информационного центра по проблемам безопасности и эффективности фармакотерапии различных нозологий для специалистов сферы здравоохранения.

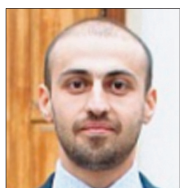
Опыт работы Информационного центра «ФармаCOVID» по вопросам фармакотерапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, организованного по согласованию с Минздравом России на базе РМАНПО, показал необходимость подобной информационной поддержки принятия клинических решений врачами медицинских. Данный опыт нашѳл поддержку наших зарубежных коллег и опубликован в ведущем клинѳко-фармакологическом журнале Европы — «British Journal of Clinical Pharmacology» (Mirzaev KB, Kiselev Yu, Ivashchenko DV, Otdelenov V, Sychev DA. Supporting frontline clinicians in the time of the pandemic: Rapid response pharmacology team. *Br J Clin Pharmacol.* 2020 Aug 30. DOI: 10.1111/bcp.14526).

В данном специальном выпуске журнала «Качественная клиническая практика» при поддержке главного редактора проф. Зырянова С.К. и генерального директора ООО «Издательство ОКИ» Афанасьевой Е.В. было принято решение опубликовать заключения Центра в хронологическом порядке.

Надеемся, что данные материалы будут способствовать более эффективному и безопасному лечению пациентов с COVID-19.



Сычѳв Дмитрий Алексеевич
член-корр. РАН, экспертный руководитель Центра «ФармаCOVID»



Мирзаев Карин Бадавиевич
к. м. н., операционный руководитель Центра «ФармаCOVID»

Возможность применения препарата, содержащего аминодигидрофталазиндион натрия, у пациентов с COVID-19, в том числе для терапии «цитокинового шторма»

Цветов В. М.¹, Киселёв Ю. Ю.², Мирзаев К. Б.³, Сычёв Д. А.³

¹ — ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, Челябинск

² — Университет Осло Метрополитен, Осло, Норвегия

³ — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Аннотация. Нет данных о клинической эффективности препарата, содержащего аминодигидрофталазиндион натрия, при «цитокиновом шторме», в т. ч. у больных с COVID-19. Не найдены протоколы запланированных или проводимых в настоящее время клинических исследований препарата, содержащего аминодигидрофталазиндион натрия при COVID-19. Применение препарата, содержащего аминодигидрофталазиндион натрия, в лечении COVID-19 возможно исключительно в рамках клинических исследований.

Ключевые слова: коронавирус; аминодигидрофталазиндион натрия; COVID-19; цитокиновый шторм

Для цитирования:

Цветов В.М., Киселёв Ю.Ю., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. Возможность применения препарата, содержащего аминодигидрофталазиндион натрия, у пациентов с COVID-19, в том числе для терапии «цитокинового шторма» // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №S4. — С.4-7. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-4-7

Current and future use of aminodihydrophthalazindione sodium in patients with COVID-19, including for «cytokine storm» therapy

Tsvetov VM¹, Kiselev YuYu², Mirzaev KB³, Sychev DA³

¹ — Federal Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia, Russia, Chelyabinsk

² — Oslo Metropolitan University, Oslo, Norway

³ — Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Abstract. There are no data on the clinical efficacy of the preparation containing sodium aminodihydrophthalazindione in «cytokine storm», including in patients with COVID-19. Protocols of planned or ongoing clinical trials of a preparation containing sodium aminodihydrophthalazindione at COVID-19 have not been found. The use of sodium aminodihydrophthalazindione in the treatment of COVID-19 is possible only in clinical trials.

Keywords: coronavirus; aminodihydrophthalazindione sodium; COVID-19; cytokine storm

For citations:

Tsvetov VM, Kiselev YuYu, Mirzaev KB, Sychev DA. Current and future use of aminodihydrophthalazindione sodium in patients with COVID-19, including for «cytokine storm» therapy. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;S4:4-7. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-4-7

Введение

Лекарственный препарат Галавит (Galavit) не имеет международного непатентованного наименования (МНН) или присвоенного кода анатомо-терапевтической классификации ВОЗ. Химическое наименование — аминодигидрофталазиндион натрия (aminodihydrophthalasindionum sodium) [1]. В инструкции (Р N000088/02, 2011) приведены следующие основные характеристики механизма дей-

ствия [1] препарата «способность воздействовать на функционально-метаболическую активность фагоцитарных клеток», «нормализация антителообразования», «ингибирование (...) избыточного синтеза провоспалительных цитокинов», «снижение уровня аутоагрессии», «повышение неспецифической резистентности организма». Раздел показаний для внутримышечной формы включает заболевания нервной, пищеварительной, урогенитальной систем, вирусные и бактериальные инфекции различных

локализаций, хирургические инфекции, абстинентные и астенические состояния, кроме того «повышение физической работоспособности». Также указано следующее показание: «профилактика гриппа и острых респираторных инфекций» [1]. С учётом наличия в инструкции препарата указаний на «ингибирование (...) избыточного синтеза провоспалительных цитокинов» обсуждается предположительная эффективность при «цитокиновом шторме» при COVID-19.

Возможность применения при COVID-19.

Возможная эффективность при цитокиновом шторме

Цитокиновый шторм — каскадное неконтролируемое увеличение уровня цитокинов в крови, которое может привести к избыточному иммунному ответу, повреждению органов и тканей [2]. Установлено, что при COVID-19 также происходит лимфогистиоцитоз, что ведёт к цитокиновому шторму, впоследствии — к полиорганной недостаточности [3]. В 50 % случаев при этом развивается острый респираторный дистресс-синдром [3]. В доклинических исследованиях препарата, содержащего аминоксидигидрофталазиндион натрия, при экспериментальном атеросклерозе было выявлено увеличение уровня цитокинов IL-1 β , IFN- γ и IL-10 в сыворотке крови крыс (10 крыс в группе приёма препарата сравнивались другими группами) с гиперлипидемией и артериальной гипертензией [4]. На животных моделях (10 крыс в группе приёма препарата сравнивались другими группами) распространённого перитонита показано, что препарат, содержащий аминоксидигидрофталазиндион натрия, способствует снижению уровня ИЛ-6 начиная с 5 суток при внутримышечном введении 1 раз в день в течение 10 суток [5].

Анализ клинических исследований, клинических руководств, протоколов ведения пациентов с COVID-19

На 27 апреля 2020 года, на ресурсах <https://clinicaltrials.gov>, <https://apps.who.int/trialsearch/> и <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search> по препарату, содержащему аминоксидигидрофталазиндион натрия, не зарегистрировано ни одного запланированного клинического исследования.

Не обнаружено каких-либо упоминаний на предмет включения препарата, содержащего аминоксидигидрофталазиндион натрия, в схемы лечения COVID-19 в клинических руководствах и протоколах ведения пациентов в различных странах мира. Методические рекомендации МЗ РФ по профилактике и лечению COVID-19 (6-й пересмотр) также не содержат упоминания препарата, содержащего аминоксидигидрофталазиндион натрия.

При анализе литературы обнаружены репринты 5 исследований, которые включали оценку IL-1 и IL-6 на фоне применения препарата, содержащего аминоксидигидрофталазиндион натрия [6—10]. Во всех найденных исследованиях отсутствовала группа плацебо, число пациентов было ограниченным. Исследование влияния препарата на цитокиновый профиль проводилось в том числе при рассеянном склерозе (по 10 пациентов в группе приёма препарата и контрольной группе) — было показано снижение выработки IL-4, IL-10, TNF [11], тяжёлой ХОБЛ (по 24 и 22 пациента в основной и контрольной группе) — было показано снижение выработки TNF- α , IL-1 β , IL-6 [12], и при других состояниях.

При анализе литературы было обнаружено 2 исследования по применению препарата, содержащего аминоксидигидрофталазиндион натрия, при ОРВИ и гриппе. В исследовании по комплексной терапии гриппа [13] 45 человек были рандомизированы в две группы (20 и 25 человек). Обе группы получали симптоматическую терапию, а экспериментальная группа дополнительно получала препарат, содержащий аминоксидигидрофталазиндион натрия. В исследование включались пациенты с лёгкой и средней тяжестью заболевания на ранних сроках болезни (до 5-го дня заболевания). В исследовании контролировали различные показатели (общий анализ крови, симптомы), динамика IL-1 и IL-6 не оценивалась. Второе исследование [14] — изучение профилактического влияния препарата, содержащего аминоксидигидрофталазиндион натрия, при ОРВИ и гриппе. Исследование носило характер эпидемиологического наблюдения, применяли препарат, содержащий аминоксидигидрофталазиндион натрия, на фоне вакцинации против гриппа. В данном исследовании не оценивали IL-1 и IL-6.

В базе научных публикаций MEDLINE касательно препарата, содержащего аминоксидигидрофталазиндион натрия, найдено 23 публикации. Из них 1 исследование расценивается как рандомизированное контролируемое. В данном исследовании [15] изучали эффективность терапии хронического рецидивирующего бактериального цистита в сочетании с препаратом, содержащим аминоксидигидрофталазиндион натрия. Пациенты были рандомизированы на 2 группы по 30 пациентов. В контрольной группе проводилась стандартная антибактериальная терапия. В группе лечения пациенты получали препарат, содержащий аминоксидигидрофталазиндион натрия, в сочетании со стандартной терапией. Согласно публикации, было достигнуто уменьшение боли, урежение мочеиспускания, в группе пациентов, получавших препарат, содержащий аминоксидигидрофталазиндион натрия, было отмечено более выраженное снижение уровня IL-1, IL-6, TNF- α и CRP. В течение 3 месяцев наблюдения в контрольной группе было 2 рецидива, в группе лечения не было рецидивов (10 %). Данное исследование было проведено на базе одного центра, «ослепления» не проводилось.

Оценка безопасности

При анализе информации по безопасности препарата, содержащего аминодигидрофалазиндион натрия, была найдена следующая информация. В 2001 году рабочая группа Швейцарской лиги против рака оценила препарат, содержащий аминодигидрофалазиндион натрия, на предмет использования в онкологии и высказалась об отсутствии оснований к его применению, а также обратила внимание на «сходство действующего вещества препарата с люминолом, который имеет аллергогенный потенциал и, согласно швейцарскому законодательству, должен утилизироваться как токсичная субстанция» [16]. В инструкции препарата, содержащего аминодигидрофалазиндион натрия, в разделе «Возможные побочные действия при применении лекарственного препарата» указано: «в редких случаях возможны аллергические реакции» [1]. Публикаций по токсикологическому исследованию аминодигидрофалазиндиона натрия найти не удалось. Были найдены публикации по токсикологическому исследованию люминола, схожего по химическому строению с аминодигидрофалазиндионом натрия. Пероральная доза LD₅₀ люминола у крыс составляет >500 мг/кг [17]. На животных моделях наблюдались следующие нежелательные побочные реакции: усиление диуреза и натрийуреза и снижение артериального давления у собак после однократного внутривенного введения дозы 2,5 мг [17]. В дозах 250—1000

мкМ люминола значительно увеличивает частоту кроссинговера (во время S-фазы и в присутствии бромдезоксисуридина) в культуре клеток китайского хомячка V79 *in vitro* [17], что может говорить о потенциальной мутагенности и канцерогенности люминола при проведении исследований на животной модели.

Заключение

1. Нет данных о клинической эффективности препарата, содержащего аминодигидрофалазиндион натрия, при «цитокиновом шторме», в т. ч. у больных с COVID-19. Не найдены протоколы запланированных или проводимых в настоящее время клинических исследований препарата, содержащего аминодигидрофалазиндион натрия при COVID-19.
2. Применение препарата, содержащего аминодигидрофалазиндион натрия, в лечении COVID-19 возможно в рамках клинических исследований в соответствии с действующими нормативными документами и этическими нормами.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Цветов В.М. — написание текста; Киселёв Ю.Ю., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Цветов Виталий Михайлович

ORCID ID: 0000-0003-4810-2295

SPIN-код: 3202-7659

к. м. н., врач — клинический фармаколог ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, Челябинск

Киселёв Юрий Юрьевич

ORCID ID: 0000-0002-6753-8572

PhD, доцент факультета наук о здоровье OsloMet — Oslo Metropolitan University (Норвегия)

Мирзаев Карин Бадавинович

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN-код: 8308-7599

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Сычёв Дмитрий Алексеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Tsvetov Vitaly M.

ORCID ID: 0000-0003-4810-2295

SPIN code: 3202-7659

Candidate of Medical Sciences, Doctor — Clinical Pharmacologist of the Federal Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia, Russia, Chelyabinsk

Kiselev Yuri Yu.

ORCID ID: 0000-0002-6753-8572

PhD, Associate Professor at the Faculty of Health Sciences OsloMet — Oslo Metropolitan University (Norway)

Mirzaev Karin B.

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN code: 8308-7599

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Sychev Dmitry A.

Corresponding author

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN code: 4525-7556

Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member RAS, Rector, Head Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Литература / References

1. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9a4584fc-97b7-4b9c-8b45-c94f423d942a&t=
2. Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol.* 2017 Jul;39(5):517-528. DOI: 10.1007/s00281-017-0639-8
3. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
4. Турмова Е.П., Григорюк А.А., Бычков Е.А., Маркелов Е.В., Чикалов И.В. Изучение применения иммуномодулятора «Галавит» при экспериментальном атеросклерозе // *Бюллетень ВШЦ СО РАМН.* — 2012. — Т.85. — № 3. — С.323-326. [Turmova EP, Grigoryuk AA, Bichkov EA, Markelova EV, Chihkalovets IV. Studying of application immunomodulator «Galavit» at experimental atherosclerosis. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center SBRAMS.* 2012;85(3):232-326. (In Russ).]
5. Артюшкова Е.Б., Блинков Ю.Ю., Фролова О.Г. и др. Экспериментальное обоснование комбинированного использования препаратов Мексикор® и Галавит® при распространённом перитоните // *Современные проблемы науки и образования.* — 2017. — №6. [Artyushkova EB, Blinkov YuYu, Frolova OG et al. Experimental basis for the combined use of Mexicor® and Galavit® in the diffused peritonitis. *Modern problems of science and education.* 2017;(6). (In Russ).] URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27334> (дата обращения: 28.04.2020).
6. Ярмолинская М.И. и др. Патогенетическое обоснование применения иммуномодулятора «Галавит» в терапии наружного генитального эндометриоза // *Журнал Российского общества акушеров-гинекологов.* — 2008. — №4. — С.29-30. [Yarmolinskaya MI et al. Patogeneticheskoe obosnovanie primeneniya immunomodulyatora «Galavit» v terapii naruzhnogo genital'nogo endometrioza. *ZHurnal Rossijskogo obshchestva akusherov-ginekologov.* 2008;(4):29-30. (In Russ).]
7. Царегородцева М.В. Прогностически значимые инфекционные факторы в формировании аутоиммунного оофорита при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза // *Вестник последипломного медицинского образования.* — 2011. — №4. — С.1-7. [Tsaregorodtseva MV. Prognosticheski znachimye infekcionnye faktory v formirovanii autoimmunного ooforita pri hronicheskikh vospalitel'nyh zabolevaniyah organov malogo taza. *Vestnik poslediplomnogo medicinskogo obrazovaniya.* 2011;(4):1-7. (In Russ).]
8. Серов В.Н., Царегородцева М.В., Королева А.В. Роль иммунокорригирующего влияния галавита в лечении больных с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза хламидийного генеза // *Российский вестник акушера-гинеколога.* — 2011. — Т.11. — №3. — С.17-20. [SeroV VN, Tsaregorodtseva MV, Koroleva AV. Role of the immunomodulatory effect of Galavit in the treatment of patients with chronic small pelvic inflammatory diseases of chlamydial genesis. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2011;11(3):17-20. (In Russ).]
9. Прилепская В.Н., Бебнева Т.Н. Эффективность иммуномодулятора Галавита в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза // *ПМЖ.* — 2013. — Т.21. — №1. — С.31-38. [Prilepskaya VN, Bebneva TN. Effektivnost' immunomodulyatora Galavita v lechenii vospalitel'nyh zabolevanij organov malogo taza. *RMJ.* 2013;21(1):31-38. (In Russ).]
10. Казеко Н.И. и др. Иммуномодулирующая терапия вторичного хронического пиелонефрита на фоне мочекаменной болезни // *Медицинская наука и образование Урала.* — 2017. — Т.18. — №2. — С.33-38. [Kazeko NI et al. Immunomodulatory therapy of secondary chronic pyelonephritis on urolithiasis. *Medicinskaya nauka i obrazovanie Urala.* 2017;18(2):33-38. (In Russ).]
11. Тринитатский Ю.В. Клинико-иммунологическая эффективность иммуномодулятора «Галавит» при лечении рассеянного склероза // *Лечащий врач.* — 2003. — №6. — С.27-30. [Trinitatsky YuV. Kliniko-immunologicheskaya effektivnost' immunomodulyatora «Galavit» pri lechenii rasseyannogo skleroza. *Lechaschi Vrac.* 2003;(6):27-30. (In Russ).]
12. Покровский А.В., Мхитарова Л.А., Царёв В.Н. Прогностическое значение провоспалительных цитокинов при ингаляционном применении галавита в комплексном лечении ХОБЛ // *Вестник ДГМА.* — 2014. — Т.10. — №1. — С.19-23. [Pokrovskiy AV, Mkhitarova LA, Tsarevt VN. Predictive value of pro-inflammatory cytokines when determining indications for applying Galavit inhalation in complex treatment of COPD. *Bulletin of the Dagestan State Medical Academy.* 2014;10(1):19-23. (In Russ).]
13. Сологуб Т.В., Осинцев О.Ю. Применение иммуномодулирующего препарата Галавит в комплексной терапии гриппа // *Клиницист.* — 2012. — №2. [Sologub TV, Osinovets OY. Using immunomodulating drug galavit in treatment of influenza. *Klinitsist.* 2012;(2). (In Russ).]
14. Сологуб Т.В., Осинцев О.Ю. Иммуномодуляторы в комплексной терапии ОРВИ: возможности применения препарата Галавит // *ПМЖ.* — 2013. — №3. — С.144. [Sologub TV, Osinovets OY. Immunomodulatory v kompleksnoj terapii ORVI: vozmozhnosti primeneniya preparata Galavit. *RMJ.* 2013;(3):144. (In Russ).]
15. Kuzmenko AV, Kuzmenko VV, Gyaurgiev TA. Efficiency of Immunomodulators for Complex Therapy of Chronic Recurrent Cystitis in Women. *Urologia.* 2019;(2):9-14
16. <https://www.liguecancer.ch/fachpersonen/literatur/komplementaermedizin/publikationen/dokumentationen-fuer-fachpersonen/-dl-/fileadmin/downloads/sheets/galavit-cancer-immunotherapy.pdf>
17. The National Toxicology Program. Luminol [521-31-3] Review of Toxicological Literature. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/chem_background/exsumpdf/luminol_508.pdf

Материал подготовлен: 28.04.2020 г.

Возможность применения бромгексина для профилактики инфицирования SARS-CoV-2

Загородникова К. А.¹, Мирзаев К. Б.², Сычёв Д. А.²

¹ — ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Россия, Санкт-Петербург

² — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Аннотация. Рутинное применение препарата бромгексин для профилактики инфицирования SARS-CoV-2 не рекомендуется. Применение бромгексина возможно только в рамках клинических исследований.

Ключевые слова: коронавирус; бромгексин; COVID-19

Для цитирования:

Загородникова К.А., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. Возможность применения бромгексина для профилактики инфицирования // Качественная клиническая практика. — 2020. — №4. — С.8-10. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-8-10

Possibility for the use of bromhexine to prevent infection with SARS-CoV-2

Zagorodnikova KA¹, Mirzaev KB², Sychev DA²

¹ — National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of Russia, Russia, St. Petersburg

² — Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Abstract. The routine use of bromhexine to prevent infection SARS-CoV-2 is not recommended. The use of bromhexine is possible in clinical trials.

Keywords: coronavirus; bromhexine; COVID-19

For citations:

Zagorodnikova KA, Mirzaev KB, Sychev DA. Possibility for the use of bromhexine to prevent infection with SARS-CoV-2. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;S4:8-10. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-8-10

Введение

Бромгексин — муколитическое лекарственное средство, не зарегистрированное на территории США, но применяющееся в Германии и России. В организме человека бромгексин превращается в амброксол путём гидроксирования. Амброксол и бромгексин имеют сходные пути метаболизма [1, 2]. В 2015 году опубликовано резюме исследований, посвящённых поиску ингибиторов сериновой трансмембранной протеазы (TMPRSS2), которая принимает участие во внедрении опухолевых клеток рака предстательной железы [3]. Эта же протеаза, согласно появляющимся данным, экспрессируется в эпителии лёгких человека и принимает участие в процессе внедрения различных вирусов (включая вирусы гриппа и коронавирусы, в т. ч. SARS-CoV2) [4]. В этой связи появилось предположение о возможности применения бромгексина для профилактики инфицирования SARS-CoV-2 медицинскими работниками [5], что должно иметь преимущества перед другими способами профилактики (в частности, гидроксихлорохином), учитывая его предполагаемую существенно более низкую токсичность.

Возможность применения при COVID-19

В упомянутой серии экспериментов авторы скринировали библиотеки химических компонентов и выделили бромгексин как вещество, потенциально способное ингибировать TMPRSS2. В серии экспериментов на мышах с моделированным раком простаты бромгексин в дозе, составляющей 2 % от LD₅₀, достоверно уменьшал формирование метастазов. В экспериментах с рекомбинантным TMPRSS2 бромгексина гидрохлорид угнетал активность протеазы, однако не полностью [3]. На официальном сайте международного фармакологического общества [6] в качестве субстрата этой протеазы упомянуты зарегистрированные в Японии средства камостата мезилат, использующийся для лечения панкреатита), и нафамостат, которые продемонстрировали ингибирующую активность в исследованиях [7]. В исследовании *in vitro* было показано, что камостат ингибирует входение частиц вирусов SARS-CoV-2 в клетку [8]. В исследовании, опубликованном индийскими учёными [9], были подтверждены сведения о том, что структура бромгексина такова, что может ингибировать TMPRSS2, но также и то, что ингибирующая его способность существенно ниже, чем у камостата и нафамостата.

Наличие клинических исследований, клинических руководств, протоколов ведения пациентов с COVID-19

На сайте www.ClinicalTrials.gov на 01.05.2020 г. зарегистрировано 3 исследования, локализованные в Словении, Мексике, Китае, в которых планируется исследовать бромгексин как дополнение к умифеновиру или интерферону альфа в лечении лёгких форм COVID-19, как дополнение к гидроксихлорохину для профилактики COVID-19 у медицинских работников и как дополнение к гидроксихлорохину в лечении пациентов с COVID-19 ассоциированной с пневмонией. Других данных о применении бромгексина у человека для лечения или профилактики COVID-19 в доступной научной литературе не найдено.

Теоретический анализ возможности достижения эффективных концентраций у человека

При применении у человека обращает внимание то, что бромгексин характеризуется низкой биодоступностью: только 25 % достигают системного кровотока, а 75 % подвергаются метаболизму при первичном прохождении через печень [1]. В исследовании *Lucas JM et al.*, где бромгексин продемонстрировал эффекты у мышей, применяли дозу 30 мг/кг, что составляет 2,4 мг/кг или 183 мг для человека массой 75 кг [3]. Максимальная допустимая доза для человека, согласно зарегистрированным инструкциям, составляет 64 мг [10]. Учитывая интраперитонеальное введение препарата в эксперименте, эквивалентная доза для человека при пероральном приёме, при 75 % первичном метаболизме, составит 320 мг. Дозы

бромгексина, подавлявшие активность TMPRSS2 в эксперименте, варьировали в интервале 0–25 мкМ. Исследования фармакокинетики бромгексина у человека демонстрировали максимальные концентрации в плазме около 27–377 нМ/л после приёма таблетки 8 мг [11] — в тысячу раз меньше, что ставит под сомнение возможность практического применения препарата.

Заключение

1. Предположения о возможности использования бромгексина для профилактики COVID-19 основаны на единственном экспериментальном исследовании, где он в дозах, в тысячи раз превышающих достижимые у человека, ингибировал TMPRSS2 — протеазу, участвующую во внедрении вируса SARS-CoV2 в клетки человека. Молекулярное моделирование свидетельствует о том, что ингибирующая способность бромгексина относительно TMPRSS2 существенно ниже, чем у других известных агентов.
2. Применение бромгексина в лечении или профилактике COVID-19 возможно в рамках клинических исследований в соответствии с действующими нормативными документами и этическими нормами.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Загородникова К.А. — написание текста; Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Загородникова Ксения Александровна

ORCID ID: 0000-0002-5251-5319

SPIN-код: 4669-2059

к. м. н., PhD, зав. отделом клинической фармакологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Россия, Санкт-Петербург

Мирзаев Карин Бадавинович

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN-код: 8308-7599

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Zagorodnikova Ksenia A.

ORCID ID: 0000-0002-5251-5319

SPIN code: 4669-2059

Candidate of Medical Sciences, PhD, Head of the Department of Clinical Pharmacology of National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of Russia, Russia, St. Petersburg

Mirzaev Karin B.

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN code: 8308-7599

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Сычёв Дмитрий Алексеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Sychev Dmitry A.

Corresponding author

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN code: 4525-7556

Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member RAS, Rector, Head. Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Литература / References

1. Ishiguro N, Senda C, Kishimoto W, Sakai K, Funae Y, Igarashi T. Identification of CYP3A4 as the predominant isoform responsible for the metabolism of ambroxol in human liver microsomes. *Xenobiotica*. 2000;30(1):71-80. DOI:10.1080/004982500237839
2. Liu J. (2014). Bromhexine. In Handbook of Metabolic Pathways of Xenobiotics (eds P.W. Lee, H. Aizawa, L.L. Gan, C. Prakash and D. Zhong). DOI:10.1002/9781118541203.xen126
3. Lucas JM, Heinlein C, Kim T et al. The androgen-regulated protease TMPRSS2 activates a proteolytic cascade involving components of the tumor microenvironment and promotes prostate cancer metastasis. *Cancer Discov*. 2014;4(11):1310-1325. DOI:10.1158/2159-8290.CD-13-1010
4. Meng T, Cao H, Zhang H et al. The insert sequence in SARS-CoV-2 enhances spike protein cleavage by TMPRSS. 2020; *bioRxiv* DOI: 10.1101/2020.02.08.926006
5. Maggio R, Corsini GU. Repurposing the mucolytic cough suppressant and TMPRSS2 protease inhibitor bromhexine for the prevention and management of SARS-CoV-2 infection [published online ahead of print, 2020 Apr 22]. *Pharmacol Res*. 2020;104837. DOI:10.1016/j.phrs.2020.104837
6. S1: Chymotrypsin: transmembrane serine protease 2. Last modified on 30/03/2020. Accessed on 29/04/2020. IUPHAR/BPS Guide to pharmacology, <http://www.guidetopharmacology.org/GRAC/ObjectDisplayForward?objectId=2421>
7. Yamamoto M, Matsuyama S, Li X, Takeda M, Kawaguchi Y, Inoue JI, Matsuda Z. Identification of Nafamostat as a Potent Inhibitor of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus S Protein-Mediated Membrane Fusion Using the Split-Protein-Based Cell-Cell Fusion Assay. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2016;60(11):6532-6539. DOI: 10.1128/AAC.01043-16
8. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
9. Sonawane Kailas, Barale Sagar S et al. Homology Modeling and Docking Studies of TMPRSS2 with experimentally Known Inhibitors Camostat Mesylate, Nafamostat and Bromhexine Hydrochloride to Control SARS-Coronavirus-2. *ChemRxiv*. 2020. Preprint. DOI: 10.26434/chemrxiv.12162360.v1
10. <http://grls.rosminzdrav.ru>
11. Bechgaard E, Nielsen A. Bioavailability of bromhexine tablets and preliminary pharmacokinetics in humans. *Biopharm Drug Dispos*. 1982;3(4):337-344. DOI:10.1002/bdd.2510030407

Материал подготовлен: 01.05.2020 г.

Возможность применения препарата барицитиниб у пациентов с COVID-19, в том числе для терапии «цитокинового шторма»

Отделенов В. А.¹, Цветов В. М.², Сычёв Д. А.¹

¹ — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

² — ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, Челябинск

Аннотация. До получения клинических исследований эффективности и безопасности рутинное применение барицитиниба у пациентов с COVID-19 не может быть рекомендовано.

Ключевые слова: коронавирус; барицитиниб; COVID-19; цитокиновый шторм

Для цитирования:

Отделенов В.А., Цветов В.М., Сычёв Д.А. Возможность применения препарата барицитиниб у пациентов с COVID-19, в том числе для терапии «цитокинового шторма» // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №4. — С.11-14. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-11-14

Possibility to use barycytinib in patients with COVID-19, including for treatment of «cytokine storm»

Otdelenov VA¹, Tsvetov VM², Sychev DA¹

¹ — Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

² — Federal Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia, Russia, Chelyabinsk

Abstract. Until clinical trials of efficacy and safety are obtained, routine use of barycytinib in patients with COVID-19 cannot be recommended.

Keywords: coronavirus, barycytinib; COVID-19; cytokine storm

For citations:

Otdelenov VA, Tsvetov VM, Sychev DA. Possibility to use barycytinib in patients with COVID-19, including for treatment of «cytokine storm». *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;S4:11-14. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-11-14

Введение

Барицитиниб (торговое наименование Олумиант) — селективный иммунодепрессант, обратимый ингибитор Янус-киназы 1 и 2 (JAK1 и JAK2) [1]. Янус-киназы (JAK) представляют собой ферменты, которые трансдуцируют внутриклеточные сигналы от клеточных рецепторов ряда цитокинов и факторов роста, участвующих в процессах гемопоэза, воспаления и иммунного ответа. В рамках внутриклеточного сигнального пути Янус-киназы фосфорилируют и активируют STAT (транспортёры сигнала и активаторы транскрипции), которые в свою очередь активируют экспрессию гена в клетке. Барицитиниб модулирует эти сигнальные каскады реакций, частично ингибируя ферментативную активность JAK1 и JAK2, тем самым уменьшая фосфорилирование и активацию STAT.

Показание к медицинскому применению барицитиниба, согласно инструкции по медицинскому применению: лечение активного ревматоидного артрита

умеренной или тяжёлой степени у взрослых пациентов с непереносимостью или отсутствием адекватного ответа на лечение одним или несколькими базисными противоревматическими препаратами.

С учётом влияния барицитиниба на иммунный ответ путём нарушения трансдукции внутриклеточных сигналов от клеточных рецепторов ряда цитокинов (ИЛ-6) и факторов роста обсуждается предположительная эффективность барицитиниба при «цитокиновом шторме», наблюдающемся при тяжёлом течении COVID-19.

Цитокиновый шторм — каскадное неконтролируемое увеличение уровня цитокинов в крови, которое может привести к избыточному иммунному ответу, повреждению органов и тканей [2]. Установлено, что при COVID-19 также происходит лимфогистиоцитоз, что ведёт к цитокиновому шторму, впоследствии — к полиорганной недостаточности [3]. В 50 % случаев при этом развивается острый респираторный дистресс-синдром [3].

Анализ клинических руководств, протоколов ведения пациентов с COVID-19

Согласно Временным методическим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 6 (08.04.2020 г.), в качестве патогенетического лечения при среднетяжёлых формах пневмоний с целью подавления гипervоспаления и развития серьёзных поражений лёгких и других органов, обусловленных COVID-19, можно рассматривать назначение таблетированного препарата барицитиниб (относится к группе ингибиторов янус-киназ) в качестве дополнительной терапии (рекомендуемая доза: 4 мг один раз в сутки в течение 7—14 дней). Барицитиниб включён в схемы лечения среднетяжёлых форм COVID-19 (пневмония без дыхательной недостаточности) у пациентов старше 60 лет или пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями:

- Схема 1: Гидроксихлорохин + азитромицин +/- барицитиниб;
- Схема 2: Мефлохин + азитромицин +/- барицитиниб;
- Схема 3: Лопинавир/ритонавир + рекомбинантный интерферон бета-1b +/- барицитиниб.

Барицитиниб не упоминается в протоколе лечения пациентов с COVID-19, представленном Информационным центром COVID-19 Медицинского факультета Вашингтонского университета [16].

В алгоритмах лечения пациентов с COVID-19 Yale New Haven Health System [17] барицитиниб включён в список лекарственных препаратов, не рекомендованных в качестве терапии первой линии для лечения COVID-19 (но может быть рассмотрен в некоторых клинических случаях после обсуждения с клиническими фармакологами и специалистами по лечению инфекционных заболеваний). Кроме того, отмечается риск развития тяжёлых инфекций на фоне применения барицитиниба.

Анализ завершённых и запланированных клинических исследований

В настоящий момент на сайте clinicaltrials.gov зарегистрировано 5 клинических исследований барицитиниба при лечении COVID-19 [4]: 1 завершено (NCT04358614), 4 запланировано (NCT04340232, NCT04320277, NCT04346147, NCT04362943).

В завершённом исследовании NCT04358614 [5] изучалось применение барицитиниба совместно со стандартной терапией. Исследование не рандомизированное, последовательное. Исследователи оценивали безопасность терапии барицитинибом в сочетании с лопинавиром—ритонавиром при вирусной пневмонии среднетяжёлого течения у пациентов с COVID-19. В исследование включено 12 человек,

которым назначался барицитиниб. В контрольную группу включены 12 пациентов с COVID-19, пневмонией среднетяжёлого течения, получавшие стандартную терапию (лопинавир+ритонавир 250 мг 2 раза в день в сочетании с гидроксихлорохином 400 мг/день перорально в течение 2 нед.) и госпитализированные в период непосредственно до первого пациента, которому назначался барицитиниб. Барицитиниб применялся в дозе 4 мг/день. Лечение барицитинибом хорошо переносилось, без серьёзных побочных эффектов. Лихорадка, показатели SpO_2 , PaO_2 / FiO_2 , СРБ и результаты шкалы MEWS значительно улучшились в группе, получавшей барицитиниб, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$ во всех сравнениях). Перевод в ОРИТ наблюдался у 33 % (4/12) контрольных пациентов и ни у одного из пациентов, получавших барицитиниб ($p = 0,093$). На 2-й неделе лечения были выписаны 58 % (7/12) пациентов, получавших барицитиниб и только 8 % (1/12) контрольной группы ($p = 0,027$). Основными ограничениями данного пилотного исследования было отсутствие ослепления, отсутствие рандомизации и малое количество включённых в исследование пациентов — требуется проведение дополнительных исследований для оценки эффективности барицитиниба у пациентов с COVID-19.

В запланированном исследовании NCT04340232 планируется оценить эффективность и безопасность применения барицитиниба в дозе 2 мг 1 раз в день в течение 14 дней у 80 пациентов с COVID-19 [6].

Исследование Covid-19HUF (NCT04346147) запланировано с целью оценки эффективности 3 схем лечения пневмонии при COVID-19:

- 1) гидроксихлорохин 200 мг 2 раза в день перорально + лопинавир/ритонавир (200/50 мг 2 раза в день перорально);
- 2) гидроксихлорохин 200 мг 2 раза в день перорально + иматиниб 400 мг ежедневно перорально;
- 3) гидроксихлорохин 200 мг 2 раза в день перорально + барицитиниб 4 мг ежедневно перорально [7].

В исследовании BARI-COVID (NCT04320277) [8] планируется оценить эффективность применения барицитиниба 4 мг в день перорально в сочетании с противовирусной терапией лопинавиром/ритонавиром у пациентов с лёгким и среднетяжёлым течением COVID-19. Эффективность планируется оценить по доле пациентов, которые потребуют перевода в ОРИТ в процессе лечения.

В ходе ретроспективного клинико-эпидемиологического исследования COVID-AGE (NCT04362943), проводимого на пожилых пациентах старше 70 лет, госпитализированных в больницу Perpetuo Socorro (Альбасете, Испания) с 09.03.2020 по 20.04.2020 планируется провести анализ клинико-эпидемиологических характеристик пациентов с COVID-19, получавших лечение барицитинибом или анакинрой с оценкой их эффективности [9].

По данным сайта регистрации клинических исследований в Европейском Союзе (<https://www.clinicaltrialsregister.eu>), запланировано 3 исследования барицитиниба у пациентов с COVID-19.

В ходе двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования 2020-001367-88 [10] планируется оценить эффективность и безопасность применения плазмы реконвалесcentов (анти-SARS-CoV-2), гидроксихлорохина, сарилумаба и барицитиниба по сравнению с плацебо в сочетании со стандартом медицинской помощи для лечения пациентов с COVID-19 с пневмонией средней и тяжёлой степени тяжести. Комбинированная конечная точка данного исследования: смертность от всех причин или необходимость инвазивной искусственной вентиляции лёгких, зарегистрированные в течение 28 дней. Исследуемые дозы барицитиниба: 4 и 2 мг в день перорально.

Исследование 2020-001321-31 соответствует ранее вышеописанному NCT04346147.

Когортное рандомизированное контролируемое исследование 2020-001246-18 запланировано с целью выявления иммуномодулирующих препаратов, обладающих наилучшим соотношением польза/риск у пациентов с COVID-19 [11]. В исследование включены следующие лекарственные препараты: сарилумаб (200 мг подкожно), тоцилизумаб (400 мг в/в), анакинра (100 мг / 0,67 мл в/в), гидроксихлорохин (200 мг перорально), азитромицин (250 мг перорально), экулизумаб (300 мг в/в), барицитиниб (2 мг перорально), секукинумаб (150 мг), бевацизумаб (дозировка 25 мг/мл, применяемая доза не сообщается).

Анализ других публикаций

Stebbing J и соавт. [13] рассмотрели зарегистрированные лекарственные препараты с позиций потенциального применения при COVID-19 и ингибирования клатрин-зависимого эндоцитоза и тем самым ингибирования вирусного инфицирования клеток, прогнозируемого искусственным интеллектом *in silico*. Мишенями для препаратов являются члены семейства нечувствительных киназ (NAK), включая AAK1 и GAK, ингибирование которых, как было

показано, снижает вирусную инфекцию *in vitro* [14, 15]. Барицитиниб был идентифицирован как ингибитор NAK с особенно высоким сродством к AAK1, основному регулятору клатрин-зависимого эндоцитоза. Авторы предположили, что этот препарат может быть полезен для противодействия инфекциям SARS-CoV-2, при условии проведения соответствующих клинических испытаний. Далее авторы выделили и сравнили 3 препарата: барицитиниб, русолитиниб и федратиниб. После сравнения, авторы заключают, что, хотя три кандидата имеют сходные потенции ингибитора JAK (Янус-киназы), высокое сродство к AAK1 позволяет предположить, что барицитиниб является лучшим в группе, особенно с учётом его перорального приёма один раз в день и приемлемого профиля безопасности.

Заключение

1. До получения клинических исследований эффективности и безопасности рутинное применение барицитиниба у пациентов с COVID-19 не может быть рекомендовано.
2. Применение барицитиниба может рассматриваться в качестве дополнительной терапии при среднетяжёлых формах пневмоний у пациентов старше 60 лет или пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями с целью подавления гипервоспаления и развития серьёзных поражений лёгких и других органов, обусловленных COVID-19. Режим дозирования барицитиниба: 4 мг один раз в сутки внутрь в течение 7—14 дней (согласно Временным методическим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19, версия 6 от 08.04.2020).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Отдельнов В.А. — написание текста; Цветов В.М., Сычёв Д.А. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Отделенов Виталий Александрович

ORCID ID: 0000-0003-0623-7263

SPIN-код: 8357-5770

доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Otdelenov Vitaly A.

ORCID ID: 0000-0003-0623-7263

SPIN code: 8357-5770

Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Цветов Виталий Михайлович

ORCID ID: 0000-0003-4810-2295

SPIN-код: 3202-7659

к. м. н., врач — клинический фармаколог ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, Челябинск

Сычёв Дмитрий Алексеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Tsvetov Vitaly M.

ORCID ID: 0000-0003-4810-2295

SPIN code: 3202-7659

Candidate of Medical Sciences, Doctor — Clinical Pharmacologist of the Federal Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia, Russia, Chelyabinsk

Sychev Dmitry A.

Corresponding author

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN code: 4525-7556

Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member RAS, Rector, Head. Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Литература / References

1. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому
2. применению Олумианта. [Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. Instrukciya po medicinskomu primeneniyu Olumianta (In Russ).] URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6e78e3ed-51b3-415a-a79c-3b06b503555f&t= (дата обращения: 01.05.2020)
3. Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol.* 2017 Jul;39(5):517-528. doi:10.1007/s00281-017-0639-8
4. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
5. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Baricitinib+COVID-19&term=&cntry=&state=&city=&dist=> (дата обращения: 01.05.2020)
6. Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastrì E, Stobbione P, Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *J Infect.* 2020 Apr 22. pii: S0163-4453(20)30228-0. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.017
7. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04340232> (дата обращения: 01.05.2020)
8. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04346147> (дата обращения: 01.05.2020)
9. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04320277> (дата обращения: 01.05.2020)
10. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04362943> (дата обращения: 01.05.2020)
11. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-001367-88/DK> (дата обращения: 01.05.2020)
12. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-001246-18/FR> (дата обращения: 01.05.2020)
13. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (08.04.2020). [Vremennye metodicheskie rekomendacii Ministerstva zdravoohraneniya RF po profilaktike, diagnostike i lecheniyu novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Versiya 6 (08.04.2020). (In Russ).] URL: [https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_%D0%9C%D0%9A%D0%94%D0%9A%D0%94%D0%94%D0%94%D0%94.pdf](https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_%D0%9C%D0%9A%D0%94%D0%9A%D0%94%D0%94%D0%94.pdf) (дата обращения: 01.05.2020)
14. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, Tucker C, Oechsle O, Smith D, Richardson P. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis.* 2020 Apr;20(4):400-402. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30132-8
15. Pu SY, Xiao F, Schor S, et al. Feasibility and biological rationale of repurposing sunitinib and erlotinib for dengue treatment. *Antiviral Res.* 2018 Jul;155:67-75. DOI: 10.1016/j.antiviral.2018.05.001
16. Bekerman E, Neveu G, Shulla A et al. Anticancer kinase inhibitors impair intracellular viral trafficking and exert broad-spectrum antiviral effects. *J Clin Invest.* 2017 Apr 3;127(4):1338-1352. DOI: 10.1172/JCI89857
17. UW Medicine Interim Treatment Guidelines for SARS-CoV-2 Infection/COVID-19. URL: <https://covid-19.uwmedicine.org/Pages/default.aspx> (дата обращения: 02.05.2020)
18. Yale School Of Medicine. COVID-19 Treatment Algorithm. URL: <https://files-profile.medicine.yale.edu/documents/e91b4e5c-ae56-4bf1-8d5f-e674b6450847> (дата обращения: 02.05.2020)

Материал подготовлен: 01.05.2020 г.

Возможно ли применение препарата риамилловир для профилактики инфицирования и лечения COVID-19?

Цветов В. М.¹, Мирзаев К. Б.², Сычёв Д. А.²

¹ — ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, Челябинск

² — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Аннотация. Рутинное применение препарата риамилловир в терапии COVID-19 не рекомендуется. Возможно применение в рамках клинических испытаний.

Ключевые слова: коронавирус; риамилловир; триазавирин; COVID-19

Для цитирования:

Цветов В.М., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. Возможно ли применение препарата риамилловир для профилактики инфицирования и лечения COVID-19? // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №4. — С.15-17. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-15-17

Is it possible to use riamilovir to prevent infection and treat COVID-19?

Tsvetov VM¹, Mirzaev KB², Sychev DA²

¹ — Federal Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk

² — Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow

Abstract. Routine clinical use of riamilovir in COVID-19 is not recommended. The use of riamilovir is possible in clinical trials.

Keywords: coronavirus; riamilovir; triazavirin; COVID-19

For citations:

Tsvetov VM, Mirzaev KB, Sychev DA. Is it possible to use riamilovir to prevent infection and treat COVID-19? *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;S4:15-17. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-15-17

Введение

Российский препарат с международным непатентованным наименованием — риамилловир (Триазавирин) имеет, согласно инструкции, единственное показание — лечение гриппа [1]. Риамилловир является аналогом гуанинового нуклеотида, который продемонстрировал возможную эффективность против гриппа А и В, включая штамм H5N1. Основной механизм действия риамилловира — ингибирование синтеза вирусных РНК и репликации геномных фрагментов за счёт блокирования фермента протеиндисульфидизомеразы. Противовирусная активность риамилловира продемонстрирована на животных моделях против вируса клещевого энцефалита [2]. На животных моделях так же изучены возможности профилактического применения риамилловира при экспериментальной форме клещевого энцефалита [3].

Возможность применения при COVID-19

С учётом механизма действия препарата риамилловир против РНК-содержащих вирусов, обсуждается вероятная эффективность при терапии COVID-19.

Ранее опубликовано несколько исследований по применению риамилловира против вируса клещевого энцефалита и вируса гриппа А и В:

1. Исследование против вируса клещевого энцефалита (КВЭ). Открытое контролируемое исследование на 73 пациентах (31 пациент в основной группе) с лихорадочными формами КВЭ: по 250 мг 5 раз в день 5 дней. Статистически значимое более быстрое купирование лихорадки, интоксикационного синдрома, катаральных явлений [4].
2. Исследование пациентов (114 пациентов) с диагнозом грипп (А и В) в рамках многоцентрового клинического исследования II фазы по протоколу «Проспективное простое слепое сравнительное плацебо-контролируемое клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности препарата триазавирин, капсулы 250 мг у пациентов с диагнозом грипп». Статистически значимое сокращение продолжительности проявлений интоксикационного синдрома, лихорадки и катаральных симптомов, снижение частоты развития тяжёлых и осложнённых форм гриппа [5].

Анализ клинических исследований, клинических руководств, протоколов ведения пациентов с COVID-19

На 1 мая 2020 года, на ресурсах <https://clinicaltrials.gov> и <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search> по препарату риамовир не зарегистрировано ни одного запланированного клинического исследования.

На ресурсе Chinese Clinical Trial Registry <http://www.chictr.org.cn/abouten.aspx> [6] и ресурсе BO3 International Clinical Trials Registry Platform <https://apps.who.int/trialsearch/> [7] опубликован протокол 1 исследования по изучению эффективности и безопасности риамовира, при COVID-19 в III фазе РКИ в Китайской народной республике: «The efficacy and safety of Triazavirin for 2019 novel coronary pneumonia (COVID-19): a multicenter, randomized, double blinded, placebo-controlled trial». ID: ChiCTR2000030001. В исследовании будет включено 240 пациентов (по 120 пациентов в основной и контрольной группе) старше 18 лет, госпитализированных с температурой выше 37 °С, с лабораторным (ПЦР) и инструментальным (КТ лёгких) подтверждением COVID-19. В программе исследования отмечается важность подбора оптимальных схем дозирования препарата с учётом короткого периода полувыведения 1—1,5 ч и высокой водорастворимостью для предотвращения неравномерного накопления в тканях и поддержания терапевтических концентраций препарата [7].

Дата завершения 28 мая 2020. Результаты исследования на момент формирования ответа не обнаружены.

Не обнаружено завершённых или запланированных клинических исследований по применению риамовира для профилактики инфицирования SARS-CoV-2.

В базе научных публикаций MEDLINE, по ключевым словам найдено 14 статей. Из них, 6 клинических исследований эффективности риамовира против вируса клещевого энцефалита и вируса гриппа А и В.

Не обнаружено каких-либо упоминаний на предмет включения риамовира в схемы лечения COVID-19 в клинических руководствах и протоколах ведения пациентов в различных странах мира. Методические рекомендации МЗ РФ по профилактике и лечению COVID-19 (6-й пересмотр) также не содержат упоминаний препарата риамовир.

Заключение

1. Не обнаружено данных о клинической эффективности риамовира у пациентов с COVID-19, а также завершённых или запланированных клинических исследований по применению риамовира для профилактики инфицирования COVID-19.
2. Применение риамовира в лечении COVID-19 возможно в рамках клинических исследований в соответствии с действующими нормативными документами и этическими нормами.
3. До получения результатов клинических исследований препарата риамовир (ChiCTR2000030001 и др.) его рутинное применение для профилактики инфицирования или лечения COVID-19 не может быть рекомендовано.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Цветов В.М. — написание текста; Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Цветов Виталий Михайлович

ORCID ID: 0000-0003-4810-2295

SPIN-код: 3202-7659

к. м. н., врач — клинический фармаколог ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, Челябинск

Мирзаев Карин Бадавиевич

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN-код: 8308-7599

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Tsvetov Vitaly M.

ORCID ID: 0000-0003-4810-2295

SPIN code: 3202-7659

Candidate of Medical Sciences, Doctor — Clinical Pharmacologist of the Federal Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia, Russia, Chelyabinsk

Mirzaev Karin B.

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN code: 8308-7599

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Сычёв Дмитрий Алексеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Sychev Dmitry A.

Corresponding author

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN code: 4525-7556

Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member RAS, Rector, Head. Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Литература / References

1. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому Применению Триазавирина. <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&lf=&TradeNmR=Триазавирин&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1®type=1&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1> (дата обращения: 01.05.2020)

2. Loginova SYa et al. Investigation of Triazavirin Antiviral Activity Against Tick-Borne Encephalitis Pathogen in Cell Culture. *Antibiot Khimioter*; 2014;59(1-2):3-5

3. Логинова С.Я. и др. Изучение профилактической эффективности Триазавирина в отношении экспериментальной формы клещевого энцефалита у белых мышей // *Антибиотики и химиотерапия*. — 2015. — Т.60. — №5-6. — С.8-11. [Loginova SYa et al. Investigation of prophylactic efficacy of Triazavirin against experimental forest-spring encephalitis on albino mice. *Antibiotics and chemotherapy*. 2015;60(5-6):8-11. (In Russ).]

4. Тиховонова Е.П. и др. О возможности применения Триазавирина в комплексном лечении клещевого вирусного энцефалита у взрослых // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. — 2018. — Т.81. — №9. — С.21-25. [Tikhonova EP et al. Possibility of including Triazavirin into complex treatment of tick-borne viral encephalitis in adults. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2018;81(9):21-25. (In Russ).] DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-9-21-25

5. Киселев О.И. и др. Новый противовирусный препарат Триазавирин. Результаты II фазы клинического исследования // *Вопросы вирусологии*. 2012; 9-12. [Kiselev OI et al. A New Antiviral Drug Triazavirin: Results of Phase II Clinical Trial. 2012;9-12. (In Russ).]

6. <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000030001> (дата обращения: 01.05.2020)

7. <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49723> (дата обращения: 01.05.2020)

Материал подготовлен: 01.05.2020 г.

Возможность применения прямых пероральных антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболических событий у пациентов с COVID-19

Отделенов В. А., Мирзаев К. Б., Сычёв Д. А.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Аннотация. Госпитализированным пациентам с COVID-19, ранее не принимавшим прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) по показаниям, зарегистрированным в инструкции по медицинскому применению нецелесообразно назначать ПОАК для профилактики тромбозов у пациентов с COVID-19 в связи с отсутствием результатов клинических исследований, значимыми потенциальными взаимодействиями.

Ключевые слова: коронавирус; прямые пероральные антикоагулянты; COVID-19

Для цитирования:

Отделенов В.А., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. Возможность применения прямых пероральных антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболических событий у пациентов с COVID-19 // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №S4. — С.18-22. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-18-22

Possibility to use direct oral anticoagulants to prevent thromboembolic events in patients with COVID-19

Otdelenov VA, Mirzaev KB, Sychev DA

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Abstract. Hospitalized patients with COVID-19 who have not previously received DOAC by it is not advisable to prescribe POAC for the prevention of thrombosis in patients with COVID-19 due to the lack of clinical trial results, significant potential interactions.

Keywords: coronavirus; direct oral anticoagulants; COVID-19

For citations:

Otdelenov VA, Mirzaev KB, Sychev DA. Possibility to use direct oral anticoagulants to prevent thromboembolic events in patients with COVID-19. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;S4:18-22. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-18-22

Введение

Гиперкоагуляция достаточно часто наблюдается у пациентов с тяжёлым COVID-19 и способствует повышению риска неблагоприятных исходов, таких как прогрессирующая дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, смерть [1–6].

Наиболее распространённая картина коагулопатии, наблюдаемая у пациентов, госпитализированных с COVID-19, характеризуется повышением уровня фибриногена и D-димера. Это коррелирует с сопутствующим повышением маркеров воспаления (например, С-реактивного белка). В отличие от картины классического синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС-синдрома), наблюдаемого при бактериальном сепсисе или травме, степень повышения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) часто ниже, чем повышение протромбинового времени (ПВ) (вероятно, из-за повышенного уровня фактора VIII), тромбоцитопения умеренная (уровень тромбоцитов около 100 тыс./мкл) и отсутствует микроан-

гиопатия [4, 5]. Для обозначения данного состояния Американское сообщество гематологов (American Society of Hematology) предложило использовать термин коагулопатия, ассоциированная с COVID-19 [4].

Повышенный уровень D-димера при поступлении и значительное (в 3–4 раза) повышение D-димера за время госпитализации ассоциировано с высокой смертностью, вероятно, отражая активацию факторов свёртывания в результате инфекции/сепсиса, цитокинового шторма и надвигающейся полиорганной недостаточности [4].

Для профилактики тромботических осложнений у пациентов с COVID-19 эмпирически применяются инъекции низкомолекулярных гепаринов (НМГ), а при их отсутствии нефракционированного гепарина (НФГ) [5, 6, 8]. Клинические наблюдения показали, что назначение производных гепарина приводит к обеспечению радикальной выживаемости пациентов с тяжёлым жизнеугрожающим синдромом высвобождения цитокинов, при котором может развиваться ДВС-синдром [7]. Данный феномен связывают не только с антикоагулянтным эффектом, но и с

непрямым и прямым противовоспалительным действием гепаринов.

В настоящем документе анализируется потенциальная возможность применения прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) с целью профилактики тромботических осложнений у пациентов с COVID-19.

Анализ клинических руководств, протоколов ведения пациентов с COVID-19

В соответствии с Временными методическими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 6 (28.04.2020), всем госпитализированным пациентам рекомендуется назначение НМГ, как минимум, в профилактических дозах, а при недоступности НМГ возможно применение НФГ [7]. При тромботических осложнениях (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия лёгочных артерий и тромбозы иной локализации) следует перейти на лечебные дозы НМГ/НФГ. Список возможных к назначению антикоагулянтных средств, в соответствии с последними временными рекомендациями Минздрава РФ ограничен парентеральными антикоагулянтами (НФГ, НМГ, фондапаринукс натрия). Пациентам, получающим пероральные антикоагулянты по другим показаниям, при не тяжёлых проявлениях COVID-19, их приём можно продолжить. При непереносимости лекарственных взаимодействий с препаратами для лечения COVID-19 (приём лопинавира/ритонавира), а также при тяжёлой форме COVID-19 рекомендуется переход на лечебные дозы гепарина (предпочтительно низкомолекулярного).

В алгоритмах лечения пациентов с COVID-19, представленных Информационным центром COVID-19 Медицинского факультета Вашингтонского университета [9] рекомендуется проведение профилактики венозных тромбоэмболических осложнений с применением НМГ или НФГ в стандартных профилактических дозах (с коррекцией дозы у пациентов с ИМТ >40 или сниженной функцией почек) при отсутствии противопоказаний (уровень тромбоцитов ≤ 20 тыс./мкл или кровотечение). Антикоагулянтную терапию ранее состоявшихся тромбозов глубоких вен или тромбоэмболий лёгочной артерии, профилактику ишемического инсульта и системных эмболий при фибрилляции предсердий рекомендуется продолжать при уровне тромбоцитов ≥ 50 тыс./мкл и уровне фибриногена ≥ 100 г/дл.

В алгоритмах лечения пациентов с COVID-19 Yale New Haven Health System допускается профилактическое применение апиксабана или ривароксабана при уровне D-димера ≥ 5 мг/л [10]:

- режим дозирования апиксабана 5 мг 2 раза в день;
- ривароксабана (может быть более предпочтительным вариантом у пациентов с ИМТ ≥ 40 кг/м²) —

20 мг 1 раз в день (избегать применения ривароксабана при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин).

Американская кардиологическая коллегия (American College of Cardiology) [11] рекомендует проводить оценку риска венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) и кровотечения всем выписываемым пациентам, госпитализированным с COVID-19 для оценки целесообразности фармакологической профилактики ВТЭО в течение 45 дней после выписки. Фармакологическую профилактику следует рассмотреть при высоком риске ВТЭО и низком риске кровотечений. В отношении выбора антикоагулянта для такой пролонгированной профилактики ВТЭО после выписки у рабочей группы экспертов Американской кардиологической коллегии нет согласованного мнения: 51 % рекомендует профилактику с применением ПОАК, 24 % рекомендуют применение НМГ (мнение остальных 25 % экспертов в публикации не приводится).

В алгоритме антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19 Mount Sinai Hospital (США) [12] предлагается рассмотреть применение апиксабана 2,5—5 мг 2 раза в день или эноксапарина 40 мг подкожно 1 раз в день пациентам с COVID-19 средней и тяжёлой степени и относительно невысоким риском, оценённым по комплексу клинических (частота дыхания), инструментальных (сатурация O₂) и лабораторных показателей (уровень D-димера, C-реактивного белка).

Анализ завершённых и запланированных клинических исследований

В настоящий момент на сайте ClinicalTrials.gov зарегистрировано 2 клинических исследования на пациентах с COVID-19, в группы сравнения которых включены ПОАК [13].

Мультицентровое рандомизированное неослепленное клиническое исследование с активным контролем «Austrian CoronaVirus Adaptive Clinical Trial (COVID-19) (ACOVACT)» (NCT04351724) [14], в ходе которого будет оценена эффективность и безопасность экспериментальных препаратов для лечения COVID-19: хлорохина/гидроксихлорохина и лопинавира/ритонавира. В исследовании планируются 3 дополнительных исследования: сравнение ривароксабана 5 мг 2 раза в день и стандартной практики тромбопрофилактики (профилактическое применение НМГ), сравнение кандесартана с антигипертензивными препаратами, не блокирующими ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и сравнение класкизумаба с плацебо. В исследование планируется включить 500 пациентов, расчётное время завершения исследования 31 декабря 2020 г.

Проспективное мультицентровое рандомизированное контролируемое клиническое исследование «Preventing Cardiac Complication of COVID-19

Disease With Early Acute Coronary Syndrome Therapy: A Randomised Controlled Trial. (C-19-ACS)» (NCT04333407) [15] запланировано с целью определения роли сердечно-сосудистой системы и кардиопротекторных препаратов в клиническом течении COVID-19. В экспериментальную группу планируется включить пациентов старше 40 лет с сахарным диабетом или артериальной гипертензией или заранее известным заболеванием коронарных артерий с подтверждённым COVID-19, которым планируется назначить ацетилсалициловую кислоту 75 мг 1 раз в день, клопидогрел 75 мг 1 раз в день, ривароксабан 2,5 мг 2 раза в день, аторвастатин 40 мг 1 раз в день, омега-3 20 мг 1 раз в день. В исследование планируется включить 3 170 пациентов, расчётное время завершения исследования 30 марта 2021 г.

По данным сайта регистрации клинических исследований в Европейском Союзе (<https://www.clinicaltrialsregister.eu>) запланировано 1 исследование, описанное выше — ACOVACT (2020-001302-30).

Анализ других публикаций

Существующие прямые пероральные антикоагулянты могут потенциально взаимодействовать с экспериментальной противовирусной терапией, назначаемой пациентам с COVID-19. Известно, что лопинавир/ритонавир являются ингибиторами гликопротеина Р изофермента цитохрома Р-450 СYP3A4, который метаболизирует апиксабан и ривароксабан. Потенциальные взаимодействия ПОАК с лопинави-

ром/ритонавиром могут выражаться в повышении плазменных концентраций ПОАК, что клинически может выражаться в развитии кровотечений, в т. ч. жизнеугрожающих. По данным исследования *Testa S и соавт.* [16], наименьшая равновесная концентрация ПОАК у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 и получавших экспериментальную противовирусную пневмонию, более чем в 6 раз превышала наименьшую равновесную концентрацию ПОАК до госпитализации.

Важные потенциальные взаимодействия между ПОАК и препаратами, применяемыми в настоящее время для лечения COVID-19, приведены в табл. 1.

Заключение

1. Госпитализированным пациентам с COVID-19, ранее не принимавшим ПОАК по показаниям, зарегистрированным в инструкции по медицинскому применению, нецелесообразно назначать ПОАК для профилактики тромбозов у пациентов с COVID-19 в связи с отсутствием результатов клинических исследований, значимыми потенциальными взаимодействиями с исследуемыми и назначаемыми лекарственными препаратами для лечения COVID-19, а также в связи с наличием более безопасных альтернативных антикоагулянтов с позиции межлекарственных взаимодействий (НМГ, НФГ).
2. Госпитализированным пациентам с COVID-19, принимающим ПОАК по показаниям, зарегистри-

Таблица 1

Потенциальные взаимодействия между ПОАК и исследуемыми препаратами для лечения COVID-19 [11]

Препараты	Дабигатран	Апиксабан	Ривароксабан
Лопинавир/ритонавир	Ингибирование гликопротеина Р: может увеличиваться плазменная концентрация дабигатрана. Коррекция дозы дабигатрана не рекомендуется.	Ингибирование СYP3A4 и гликопротеина Р: следует назначить 50 % рекомендованной дозы апиксабана (если рекомендованная доза 2,5 мг 2 раза в день, то апиксабан не следует применять).	Ингибирование СYP3A4 и гликопротеина Р: не следует совместно применять данные лекарственные препараты.
Тоцилизумаб, сарилумаб	—	Сообщается об увеличении экспрессии СYP3A4 (основной путь метаболизма апиксабана). Коррекция дозы апиксабана не рекомендуется.	Сообщается об увеличении экспрессии СYP3A4 (основной путь метаболизма ривароксабана). Коррекция дозы ривароксабана не рекомендуется.
Азитромицин	Ингибирование гликопротеина Р: может увеличиваться плазменная концентрация дабигатрана. Коррекция дозы дабигатрана не рекомендуется.	—	—
Гидроксихлорохин и — хлорохин	—	—	—

рованным в инструкции по медицинскому применению, следует оценить наличие потенциальных взаимодействий с применяемыми во время госпитализации лекарственными препаратами и при наличии значимых взаимодействий целесообразно рассмотреть возможность временного перехода с ПОАК на парентеральные антикоагулянты, например, НМГ. По завершении применения препаратов, значимо изменяющих фармакокинетику ПОАК, целесообразно возобновить приём ПОАК.

3. При переводе на амбулаторный режим пациентов, не нуждающиеся в постоянном приёме антикоагулянтов, следует оценить риск венозных тромбозов и кровотечений. При высоком риске венозных тромбозов (например, при сниженной

подвижности, активном раке, повышении D-димера более 2 верхних границ нормы) и низком риске кровотечений целесообразно рассмотреть возможность пролонгированной (до 45 дней) фармакологической профилактики ВТЭО лекарственным препаратом, применявшимся во время госпитализации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Отделнов В.А. — написание текста; Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Отделнов Виталий Александрович

ORCID ID: 0000-0003-0623-7263

SPIN-код: 8357-5770

доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Мирзаев Карин Бадавинович

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN-код: 8308-7599

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Сычёв Дмитрий Алексеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Otdelenov Vitaly A.

ORCID ID: 0000-0003-0623-7263

SPIN code: 8357-5770

Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Mirzaev Karin B.

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN code: 8308-7599

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Sychev Dmitry A.

Corresponding author

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN code: 4525-7556

Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member RAS, Rector, Head. Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Литература / References

1. Deng Y, Liu W, Liu K, et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin Med J (Engl)*. 2020 Mar 20. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000824
2. Li T, Lu H, Zhang W. Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Dec;9(1):687-690. DOI: 10.1080/22221751.2020.1741327
3. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020 Jul 1;180(7):934-943. DOI:10.1001/jamainternmed.2020.0994
4. American Society of Hematology. COVID-19 and coagulopathy: frequently asked questions. From the ASH website. (Version 2.0; last updated April 14, 2020) URL: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-coagulopathy> (дата обращения: 04.05.2020)
5. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, Clark C, Iba T. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 May;18(5):1023-1026. DOI: 10.1111/jth.14810
6. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr;18(4):844-847. DOI: 10.1111/jth.14768
7. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (28.04.2020). URL: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf (дата обращения: 04.05.2020)
8. Yale School Of Medicine. COVID-19 Treatment Algorithm. URL:

<https://files-profile.medicine.yale.edu/documents/e91b4e5c-ae56-4bf1-8d5f-e674b6450847> (дата обращения: 04.05.2020)

9. UW Medicine COVID-19 ICU Care Guidelines 4_15_2020 URL: https://covid-19.uwmedicine.org/Screening%20and%20Testing%20Algorithms/09c%20-%20COVID-19%20ICU%20Care%20Guidelines%204_15_2020.pdf (дата обращения: 04.05.2020)

10. Yale School Of Medicine. COVID-19 Treatment Algorithm. URL: <https://files-profile.medicine.yale.edu/documents/e91b4e5c-ae56-4bf1-8d5f-e674b6450847> (дата обращения: 04.05.2020)

11. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(23):2950-2973, DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031

12. Mount Sinai COVID-19 Anticoagulation Algorithm. Version 1.1 (April 9, 2020). URL: https://emergencymedicinecases.com/wp-content/uploads/2020/04/COVID-19-Anticoagulation-Algorithm-version_final_1.1.pdf (дата обращения 06.05.2020)

13. Clinicaltrials.gov Search Results URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=DOAC+OR+rivaroxaban+OR+apixaban+OR+dabigatran&cntry=&state=&city=&dist=> (дата обращения 04.05.2020)

14. Clinicaltrials.gov NCT04351724: Austrian CoronaVirus Adaptive Clinical Trial (COVID-19) (ACOVACT) URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04351724> (дата обращения 04.05.2020)

15. Clinicaltrials.gov NCT04333407: Preventing Cardiac Complication of COVID-19 Disease With Early Acute Coronary Syndrome Therapy: A Randomised Controlled Trial. (C-19-ACS) URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04333407> (дата обращения 04.05.2020)

16. Testa S, Prandoni P, Paoletti O, et al. Direct oral anticoagulant plasma levels striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: The Cremona experience. *J Thromb Haemost*. 2020 Jun;18(6):1320-1323. DOI: 10.1111/jth.14871

Материал подготовлен: 06.05.2020 г.

Место метилпреднизолона в лечении острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов с COVID-19: целесообразность применения, оптимальные схемы дозирования, сочетание с введением тоцилизумаба

Мирзаев К. Б.¹, Киселёв Ю. Ю.², Сычёв Д. А.¹

¹ — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

² — Университет Осло Метрополитен, Осло, Норвегия

Аннотация. Не обнаружено убедительных данных касательно клинической эффективности метилпреднизолона у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом при COVID-19, в том числе в сочетании с тоцилизумабом. У таких пациентов допустимо назначение системных глюкокортикостероидов по жизненным показаниям при отсутствии блокаторов рецепторов IL-6 (тоцилизумаб, сарилумаб).

Ключевые слова: коронавирус; метилпреднизолон; COVID-19

Для цитирования:

Мирзаев К.Б., Киселёв Ю.Ю., Сычёв Д.А. Место метилпреднизолона в лечении острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов с COVID-19: целесообразность применения, оптимальные схемы дозирования, сочетание с введением тоцилизумаба // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №S4. — С.23-27. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-23-27

Methylprednisolone in acute respiratory distress-syndrome in COVID-19: rationales for use, optimal dosage regimens, combined use with tocilizumab

Mirzaev KB¹, Kiselev YuYu², Sychev DA¹

¹ — Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

² — Oslo Metropolitan University, Oslo, Norway

Abstract. No robust evidence proving clinical effectiveness of methylprednisolone in acute respiratory distress-syndrome in COVID-19, including combined use with tocilizumab, has been identified. Systemic glucocorticosteroids use may be considered acceptable in such patients in life-threatening situations, when interleukin-6 blockers (tocilizumab, sarilumab) are unavailable.

Keywords: coronavirus; methylprednisolone; COVID-19

For citations:

Mirzaev KB, Kiselev YuYu, Sychev DA. Methylprednisolone in acute respiratory distress-syndrome in COVID-19: rationales for use, optimal dosage regimens, combined use with tocilizumab. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;S4:23-27. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-23-27

Введение

Метилпреднизолон (АТХ код: Н.02.А.В.04) — синтетический глюкокортикостероид (ГКС), противовоспалительный эффект которого связан с угнетением высвобождения эозинофилами и тучными клетками медиаторов воспаления; индуцированием образования липокортинов и уменьшения количества тучных клеток, вырабатывающих гиалуроновую кислоту; с уменьшением проницаемости капилляров; стабилизацией клеточных мембран. Препарат действует на все этапы воспалительного процесса: ингибирует синтез простагландинов на уровне арахидоновой кислоты (липокортин угнетает фосфолипазу А2, подавляет либерацию арахидоновой кислоты и ингибирует биосинтез эндоперекисей, лейкотри-

нов, способствующих процессам воспаления, аллергии и др.), синтез «провоспалительных цитокинов» (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли альфа и др.); повышает устойчивость клеточной мембраны к действию различных повреждающих факторов. Иммунодепрессивный эффект обусловлен вызываемой инволюцией лимфоидной ткани, угнетением пролиферации лимфоцитов (особенно Т-лимфоцитов), подавлением миграции В-клеток и взаимодействия Т- и В-лимфоцитов, торможением высвобождения цитокинов (интерлейкина-1, 2; гамма-интерферона) из лимфоцитов и макрофагов и снижением образования антител. Доступен в Российской Федерации в нескольких лекарственных формах, в том числе в виде лиофилизата для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения [1].

С учётом влияния метилпреднизолона на синтез провоспалительных цитокинов и иммунный ответ, обсуждается возможная эффективность препарата при «цитокиновом шторме», наблюдающемся при тяжёлом течении COVID-19.

Цитокиновый шторм — каскадное неконтролируемое увеличение уровня цитокинов в крови, которое может привести к избыточному иммунному ответу с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и повреждением других органов и тканей [2, 3]. Экспериментальные данные на животных моделях подтверждают целесообразность изучения в клинических исследованиях на людях возможной эффективности системных ГКС при ОРДС с целью предотвращения острого повреждения лёгких и улучшения выживаемости [4].

Возможность применения у пациентов ОРДС при COVID-19

Результаты применения системных ГКС при ранее наблюдавшихся вспышках коронавирусных инфекций, а также при вирусе гриппа — противоречивы. У пациентов с ближневосточным респираторным синдромом (MERS) и тяжёлым острым респираторным синдромом (SARS) применение системных ГКС ассоциировалось с задержкой клиренса вируса [5, 6]. Кроме того, при тяжёлой пневмонии, вызванной вирусом гриппа, терапия кортикостероидами может повышать риск развития вторичной бактериальной инфекции и риск смертности [7]. В тоже время, предполагается, что выраженное противовоспалительное действие ГКС может играть потенциально важную терапевтическую роль в подавлении цитокин-зависимого поражения лёгких при ОРДС [8]. Так, в протоколах лечения COVID-19 ряда стран рекомендуется использовать низкие дозы системных ГКС коротким курсом (5—7 дней) у пациентов с прогрессирующим ухудшением оксигенации или повышением уровня маркеров воспаления [9, 10] — для ускорения разрешения симптомов и снижения смертности пациентов с ОРДС.

Кортикостероиды применялись для предотвращения развития ОРДС у пациентов с пневмонией COVID-19 в четырёх ретроспективных когортных исследованиях в Китае [11—14]. Результаты исследований противоречивы и в части из них показано, что применение метилпреднизолона может быть связано с разрешением симптомов и снижением смертности пациентов с COVID-19 и ОРДС. Результаты указанных исследований следует интерпретировать с осторожностью, принимая во внимание ограничения дизайна неконтролируемых исследований, размер выборки, отсутствие подробной информации о дозе и времени приёма метилпреднизолона, установленные сроки заболевания и большую вариабельность в лечении [11—14].

В связи с противоречивыми результатами и ограничениями указанных исследований, Американское общество инфекционных болезней сочло невозможным разумное объединение результатов перечисленных клинических исследований и оценку возможного эффекта ГКС при ОРДС у пациентов с COVID-19.

Таким образом, данные об использовании ГКС у пациентов с COVID-19 ограничены. Рекомендации по применению ГКС у пациентов с ранними признаками «цитокинового шторма» должны рассматриваться на врачебной комиссии отдельно в каждом конкретном случае с учётом возможных известных неблагоприятных побочных эффектов ГКС [15].

Анализ клинических исследований, клинических руководств, протоколов ведения пациентов с COVID-19

1. На 11 мая 2020 года, на ресурсе <https://clinicaltrials.gov> зарегистрировано 19 исследований по изучению метилпреднизолона у больных с COVID-19, в том числе у пациентов с ОРДС при COVID-19. Результаты 3 исследований по изучению эффективности и безопасности метилпреднизолона у больных с COVID-19, в которых завершён набор пациентов, на момент формирования ответа не опубликованы. Режимы дозирования метилпреднизолона в РКИ, зарегистрированных на ресурсе <https://clinicaltrials.gov>, показаны в табл. 1.
2. Согласно Временным методическим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 6 (28.04.2020), при ОРДС у больных с COVID-19 допустимо назначение ГКС (метилпреднизолон 0,5 мг/кг 2 раза в сутки, дексаметазон 12 мг 1 раз в сутки ИЛИ 4 мг × 3 раза в сутки в/в) по жизненным показаниям при отсутствии блокаторов IL-6 (тоцилизумаб, сарилумаб).
3. Позиция других профессиональных сообществ и экспертных объединений:
 - Национальный институт здоровья США: не рекомендуется рутинное применение системных ГКС у пациентов на механической вентиляции без ОРДС. У пациентов на механической вентиляции с ОРДС недостаточно данных для позиции «за» или «против» применение системных ГКС. У взрослых пациентов с COVID-19 и рефрактерным шоком рекомендуется применение низких доз системных ГКС [16].
 - Центр по контролю и профилактике заболеваний США: следует избегать назначения ГКС у пациентов с тяжёлым течением COVID-19, если они не были назначены по другим причинам, таким как лечение обострения хронической обструктивной болезни лёгких или септический шок [17].

Таблица 1

Режимы дозирования метилпреднизолона в рандомизированных контролируемых исследованиях

Доза и путь введения	Длительность	Исследование
120 мг в сутки в/в болюсно	3 дня	NCT04341038
1,5 мг/кг/сутки в/в, разделённые на 2 суточные дозы	7 дней	NCT04377503
+ 1 мг/кг/сутки в/в	7 дней	
+ 0,5 мг/кг/сутки в/в	7 дней	
120 мг в сутки в/в (30 минутная инфузия)	3 дня	NCT04345445
40 мг в/в каждые 12 ч	5 дней	NCT04244591
1 мг/кг/сутки в/в	7 дней	NCT04273321
250 мг/сутки в/в	3 дня	NCT04329650
+ 30 мг/сутки в/в	3 дня	
*При приёме лопинавира/ритонавира доза составила 125 мг/сут в/в первые 3 дня + 15 мг/сутки в/в 3 дня		
80 мг в/в болюсно	5 дней	NCT04355247
0,5-1,5 мг/кг/сутки в/в, разделённые на 2 суточные дозы	3-7 дней	NCT04374071
Менее 40 мг в/в в сутки	7 дней	NCT04263402
40—80 мг в/в в сут	7 дней	
Ежедневное измерение СРБ: • если СРБ > 50 ммоль/л: прекратить использование • если СРБ 51-100 ммоль/л: 0,5 мг • если СРБ 101-150 ммоль/л: 0,75 мг/кг • если СРБ 151-200 ммоль/л: 1 мг/кг • если СРБ < 200 ммоль/л: 1,5 мг/кг	5 дней	NCT03852537
0,5 мг/кг/сутки в/в разделённые на 2 суточные дозы	5 дней	NCT04343729
80 мг в/в болюсно, далее по 80 мг в 240 мл физиологического раствора в/в пока РаО ₂ /FiO ₂ не увеличится выше 350 и/или СРБ не снизится до 20 мг/л, далее перорально до нормализации значений СРБ	Не менее 7 дней	NCT04323592

- Американское общество по инфекционным болезням: применение системных ГКС у пациентов с ОРДС при COVID-19 рекомендовано исключительно в рамках клинических исследований [8].
- Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ): не рекомендуется рутинное применение системных ГКС для лечения вирусной пневмонии при COVID-19 вне клинических исследований [19].
- Итальянское общество по инфекционным и тропическим болезням: пациенту с тяжёлой пневмонией при COVID-19 в течение 24 ч после постановки диагноза ОРДС рекомендовано: дексаметазон 20 мг/день в течение 5 дней, затем 10 мг/день в течение 5 дней и/или тоцилизумаб в соответствующей дозе [20].
- Алгоритмы лечения пациентов с COVID-19 Michigan Critical Care Collaborative Network: у

пациентов с ОРДС следует рассмотреть назначение метилпреднизолона [21].

- Консенсус экспертов Китайского торакального общества по использованию ГКС при COVID-19 пневмонии: 1) кортикостероиды следует применять с осторожностью у тяжелобольных пациентов с 2019-nCoV пневмонией; 2) дозировка должна быть от низкой до умеренной ($\leq 0-5-1$ мг/кг в день метилпреднизолона или его эквивалента); 3) длительность должна быть короткой (≤ 7 дней) [22].
- Алгоритмы лечения пациентов с COVID-19 Yale New Haven Health System: при прогрессировании заболевания через 48 ч после назначения тоцилизумаба (8 мг/кг в/в $\times$ 1 доза, макс. 800 мг) в виде ухудшения дыхательного/клинического статуса или нарастания маркеров воспаления следует рассмотреть назначение метилпреднизолона 40 мг каждые 8 ч в течение 72 ч. Повтор-

ная оценка через 3 дня для решения вопроса о продлении курса метилпреднизолона до 5—7 дней [23].

- Международный консенсус экспертов, опубликованный в журнале Канадской медицинской ассоциации: у пациентов с тяжёлой COVID-19 и ОРДС поддерживается использование метилпреднизолона 40 мг внутривенно в течение 10 дней [24].

Анализ других значимых публикаций

Результаты недавнего метаанализа 10 когортных исследований и 1 РКИ на 5249 пациентах показали, что применение ГКС у пациентов с атипичной пневмонией SARS-CoV-2, SARS-CoV и MERS-CoV инфекциями задерживало клиренс вируса и не приводило к убедительному улучшению выживаемости, сокращению продолжительности госпитализации или частоты госпитализации в отделение интенсивной терапии и/или применения механической вентиляции [25].

Заключение

1. Не обнаружено убедительных данных касательно клинической эффективности метилпреднизолона у пациентов с ОРДС при COVID-19, а также данных в пользу сочетанного применения метил-

преднизолона и тоцилизумаба.

2. При ОРДС у больных с COVID-19 допустимо назначение ГКС по жизненным показаниям при отсутствии блокаторов IL-6 (тоцилизумаб, сарилумаб). Возможные условия применения: назначение метилпреднизолона (дозировки значительно варьируют — см. выше) в течение 3 дней (с возможностью продления курса до 5—7 дней) следует рассмотреть по решению врачебной комиссии при прогрессировании заболевания и отрицательной динамике в виде ухудшения дыхательного/клинического статуса или нарастания маркеров воспаления через 48 ч после назначения тоцилизумаба.
3. Применение метилпреднизолона у пациентов с ОРДС может быть ассоциировано с повышенным риском развития вторичной бактериальной инфекции и увеличением смертности, а также развитием других известных неблагоприятных побочных эффектов терапии ГКС.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Мирзаев К.Б. — написание текста; Киселёв Ю.Ю., Сычёв Д.А. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мирзаев Карин Бадавиевич

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN-код: 8308-7599

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Киселёв Юрий Юрьевич

ORCID ID: 0000-0002-6753-8572

PhD, доцент факультета наук о здоровье OsloMet — Oslo Metropolitan University (Норвегия)

Сычёв Дмитрий Алексеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Mirzaev Karim B.

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN code: 8308-7599

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Kiselev Yuri Yu.

ORCID ID: 0000-0002-6753-8572

PhD, Associate Professor at the Faculty of Health Sciences OsloMet — Oslo Metropolitan University (Norway)

Sychev Dmitry A.

Corresponding author

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN code: 4525-7556

Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member RAS, Rector, Head. Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Литература / References

1. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению. [Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. Instruksiya po medicinskomu primeneniyu. (In Russ.)] Доступно по: URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата обращения: 14.05.2020).
2. Seguin A, Galicier L, Boutboul D, Lemiale V, Azoulay E. Pulmonary involvement in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Chest*. 2016;149:1294-301. DOI: 10.1016/j.chest.2015.11.004
3. Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol*. 2017;39(5):517-528. DOI:10.1007/s00281-017-0639-8
4. Meduri GU, Bridges L, Shih MC, Marik PE, Siemieniuk RAC, Kocak M. Prolonged glucocorticoid treatment is associated with improved ARDS outcomes: analysis of individual patients' data from four randomized trials and trial-level meta-analysis of the updated literature. *Intensive Care Med*. 2016;42(5):829-840. DOI:10.1007/s00134-015-4095-4
5. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(6):757-767.
6. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 2006;3(9):e343.
7. Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD010406.
8. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2020. [In Press]. Available at: [https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498\(20\)31473-X/fulltext](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(20)31473-X/fulltext)
9. China National Health Commission. Chinese clinical guidance for COVID-19 pneumonia diagnosis and treatment. Seventh Edition. 2020. Available at: <http://kjfy.meetingchina.org/msite/news/show/cn/3337.html>.
10. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet*. 2020;395(10225):683-684.
11. Liu Y, Sun W, Li J, et al. Clinical features and progression of acute respiratory distress syndrome in coronavirus disease 2019. *medRxiv* 2020. DOI: 10.1101/2020.02.17.20024166
12. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020:e200994. DOI:10.1001/jamainternmed.2020.0994
13. Wang Y, Jiang W, He Q, et al. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. *medRxiv* 2020. [Preprint]. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.06.20032342v1>.
14. Sun F, Kou H, Wang S, et al. Medication patterns and disease progression among 165 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Preprints with the Lancet*. 2020. [Preprint]. Available at: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3551323
15. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020;395(10223):473-475.
16. For Critically Ill Patients with COVID-19 (COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Diseases 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed 11.05.2020.
17. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19) CDC INFORMATION <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>. Accessed 11.05.2020.
18. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Available at: <https://www.idsociety.org/COVID19guidelines>. Accessed 11.05.2020.
19. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Available at: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). Accessed 11.05.2020.
20. Vademecum per la cura delle persone con malattia da COVID-19. Edizione 2.0, 13 marzo 2020. Available at: <http://www.simit.org/medias/1569-covid19-vademecum-13-03-202.pdf>. Accessed 11.05.2020.
21. MM TREATMENT GUIDE FOR CRITICALLY ILL PATIENTS WITH COVID-19. Available at: <https://med.umich.edu/surgery/mcccn/documents/MM-COVID-19-GUIDE-FINAL-3-29-2020.pdf>. Accessed 11.05.2020.
22. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet*. 2020;395(10225):683-684. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30361-5
23. Yale School Of Medicine. COVID-19 Treatment Algorithm. Available at: <https://files-profile.medicine.yale.edu/documents/e91b4e5c-ae56-4bf1-8d5f-e674b6450847>. Accessed 11.05.2020.
24. Treatment of patients with nonsevere and severe coronavirus disease 2019: an evidence-based guideline. *CMAJ* 2020. DOI: 10.1503/cmaj.200648; early-released April 29, 2020
25. Li H, Chen C, Hu F, et al. Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARS-CoV-2, SARS-CoV, or MERS-CoV infection: a systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 May 5]. *Leukemia*. 2020;1-9. DOI:10.1038/s41375-020-0848-3

Материал подготовлен: 11.05.2020 г.

Возможность и перспективы применения блокаторов рецептора ангиотензина 2-го типа у пациентов с COVID-19

Матвеев А. В., Отделенов В. А., Сычёв Д. А.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Аннотация. В настоящее время научно обоснованных данных о негативном влиянии блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) на течение COVID-19, последствиях отмены/замены БРА у пациентов с COVID-19 не обнаружено. Назначение БРА в качестве патогенетической терапии COVID-19 может быть рассмотрено только в рамках клинических исследований. Целесообразно продолжать приём БРА пациентами, ранее принимавшими данные препараты по показаниям, зарегистрированным в инструкции по медицинскому применению.

Ключевые слова: коронавирус; блокаторы рецептора ангиотензина 2-го типа; COVID-19

Для цитирования:

Матвеев А.В., Отделенов В.А., Сычёв Д.А. Возможность и перспективы применения блокаторов рецептора ангиотензина 2-го типа у пациентов с COVID-19 // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №4. — С.28-31. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-28-31

Current and future use of angiotensin II receptor blockers in patients with COVID-19

Matveev AV, Otdelenov VA, Sychev DA

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Abstract. No scientific evidence for the negative influence of angiotensin II receptor blockers onto COVID-19 clinical course has been identified so far. Prescribing angiotensin II receptor blockers as COVID-19 pathogenetic therapy could only be considered within clinical trials. Patients who have been taking angiotensin II receptor blockers for approved indications should continue to do so.

Keywords: coronavirus, angiotensin II receptor blockers; COVID-19

For citations:

Matveev AV, Otdelenov VA, Sychev DA. Current and future use of angiotensin II receptor blockers in patients with COVID-19. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;S4:28-31. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-28-31

Введение

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (АТХ код: C09C), также известные как сартаны, относятся к первой линии терапии артериальной гипертензии и зарекомендовали себя как эффективный и безопасный класс лекарственных препаратов.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) используются более 30 лет для контроля артериального давления (АД) и в целях нефропротекции, обладают рядом плейотропных эффектов. На территории РФ в настоящее время зарегистрированы следующие представители группы БРА: лозартан, валсартан, телмисартан, кандесартан, ирбесартан, фимасартан, олмесартан, азилсартан и эпросартан как в виде монопрепаратов, так и в комбинации с амлодипином, гидрохлоротиазидом и др. [1].

БРА включены в отечественные клинические руководства по лечению артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца.

Возможность применения при COVID-19

Основываясь на данных описательных исследований, пациенты с гипертензией в сравнении с пациентами с нормальным АД страдают от более тяжёлого течения COVID-19, а смертность в этой группе значимо выше [2, 3]. Однако до настоящего времени остаётся неизвестным, какой из факторов решающим образом влияет на течение коронавирусной инфекции у пациентов с гипертонической болезнью: наличие самой гипертензии, степень её тяжести, наличие осложнений, антигипертензивная фармакотерапия (какая), или имеет место совпадение, обусловленное возрастом пациентов [4].

Учитывая, что хорошо известны риски осложнений АГ, в том числе наблюдаемые после отмены средств, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [5], а польза от отмены БРА или замены их на другие препараты первой линии, напротив, неизвестна, ведущие специализированные сообщества рекомендовали продолжить приём БРА

пациентами, которым были назначены препараты этой группы, среди них только в марте 2020 года: Европейское общество по гипертензии, Совет по гипертензии Европейского общества кардиологов, Hypertension Canada, Канадское сердечно-сосудистое общество, Почечная ассоциация Великобритании, Международное сообщество по гипертензии, Американская коллегия терапевтов, Испанское сообщество по гипертензии, Американская сердечная ассоциация, Американское общество по сердечной недостаточности, Американская коллегия кардиологов, Европейская ассоциация по диализу и трансплантологии и многие другие [6]. Аналогичные заявления были сделаны и отечественными профессиональными организациями, например, Российским кардиологическим обществом [7].

Проведённое в Ломбардии крупное популяционное исследование 6272 случаев заражения COVID-19 не обнаружило ни увеличения риска инфицирования ($OR = 0,95$; 95% $CI = 0,86—1,05$), ни риска развития тяжёлого течения этой инфекции ($OR = 0,83$; 95% $CI = 0,63—1,1$) [8]. Ассоциации между фактом приёма БРА и инфицирования SARS-CoV-2, равно как и тяжёлым течением COVID-19, не было обнаружено и в исследовании *Reynolds HR с соавт.*, которые проанализировали данные 12594 человек, из которых 2573 пациента страдали от гипертензии и имели положительный результат теста на COVID-19 [9].

Поиск в реестре ClinicalTrials.gov обнаружил несколько протоколов клинических исследований, посвящённых изучению роли БРА как фактора риска тяжёлого течения COVID-19 и исходов инфекции. Прежде всего это рандомизированное открытое клиническое исследование (КИ) NCT04330300 (CORONACION), в которое планируется включить 2414 пациентов. Исследователи планируют изучить ассоциацию применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или БРА с тяжёлым течением COVID-19, а также обоснованность их замены на блокаторы кальциевых каналов и/или диуретики. В настоящий момент КИ находится на этапе набора пациентов, а получение первых результатов ожидается не ранее февраля 2021 года.

Возможность патогенетического влияния при COVID-19

О возможности использования БРА в качестве патогенетической терапии COVID-19 было указано ещё в начале 2020 года [10, 11]. Следует отметить, что по-

добные предположения высказывались ещё в 2004 г. после эпидемии SARS [12, 13]. Данное предположение основывалось на наблюдении, что ангиотензин II способен индуцировать апоптоз как пневмоцитов, так и альвеолярного эпителия других типов, соответственно угнетение этого процесса способно снижать тяжесть развившегося или потенциально возможного ОРДС и, соответственно, смертность от коронавирусной инфекции [14]. Более того, блокада рецепторов ACE2 S-протеином вируса приводит к дисбалансу между эффектами АПФ1 и АПФ2, повышению продукции ангиотензина II и дефициту его регулятора вазодилататора — ангиотензина 1—7, что приводит к нарушению лёгочной микроциркуляции и повышению проницаемости лёгочных капилляров [15, 16], соответственно использование БРА, которые увеличивают экспрессию рецепторов ACE2 и блокируют рецепторы ангиотензина II (результат активности АПФ), способно компенсировать это негативное влияние (см. детальное описание механизма по ссылке) [14, 17]. Необходимо отметить, что не все исследователи подтверждают значимость влияния БРА на экспрессию рецепторов ACE2 [5, 18, 19].

Уменьшение риска развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) при использовании БРА было продемонстрировано в экспериментах *in vitro* [16, 20, 21].

В ретроспективном одноцентровом анализе серии случаев ($n = 362$), проведённом *Li J с соавт.*, было продемонстрировано, что использование иАПФ ($n = 35$) или БРА ($n = 83$) не ассоциируется с повышенной смертностью или увеличением тяжести пациентов с артериальной гипертензией и COVID-19, каких-либо преимуществ использования одной или другой группы также не было обнаружено [22].

Liu Y et al. провели ретроспективный анализ историй болезни 78 пациентов с COVID-19, из которых только 10 принимали БРА. Основываясь на данных столь небольшой выборки авторы обнаружили уменьшение тяжести течения инфекции ($OR = 0,343$; 95% $CI = 0,128-0,916$; $p = 0,025$) и уменьшение риска развития тяжёлой дыхательной недостаточности ($OR = 0,25$; 95% $CI = 0,064—0,976$; $p = 0,046$) [23]. Следует также отметить, что данная работа опубликована в виде нерцензированного препринта.

Результаты поиска в базе данных клинических исследований ClinicalTrials.gov по запросу информации о проведении исследований сартанов как средства патогенетической терапии у пациентов с COVID-19 представлены в табл. 1.

Таблица 1

Исследования сартанов как средства патогенетической терапии у пациентов с COVID-19

МНН	Количество КИ	Набор не начался	Идёт набор пациентов	Завершено
Лозартан	6	1	5	0
Телмисартан	4	4	0	0
Валсартан	1	0	1	0
Кандесартан	1	0	1	0

Примечание: азилсартан, фимасартан, ирбесартан, эпросартан и олмесартан не включены в протоколы КИ.

Заключение

1. В настоящее время научно обоснованных данных о негативном влиянии БРА на течение COVID-19, последствиях отмены/замены БРА у пациентов с COVID-19 не обнаружено.
2. Предполагаемое некоторыми авторами благоприятное влияние БРА на риск возникновения ОРДС и/или степень тяжести COVID-19 обнаружены в исследованиях низкого качества. Ни одно из 12 запланированных КИ по изучению патогенетического влияния БРА не завершено.
3. Пациенты, принимающие БРА для контроля ранее диагностированного хронического заболевания сердечно-сосудистой системы или почек, должны продолжать лечение препаратами этой группы в дозах и режиме, рекомендованных лечащим врачом.
4. Использование БРА в качестве патогенетической терапии COVID-19 может рассматриваться только в рамках клинических исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Матвеев А.В. — написание текста; Отделенов В.А., Сычёв Д.А. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Матвеев Александр Витальевич

ORCID ID: 0000-0002-6636-3950

SPIN-код: 8518-1320

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Отделенов Виталий Александрович

ORCID ID: 0000-0003-0623-7263

SPIN-код: 8357-5770

доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Сычёв Дмитрий Алексеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Matveev Alexander V.

ORCID ID: 0000-0002-6636-3950

SPIN code: 8518-1320

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Otdelenov Vitaly A.

ORCID ID: 0000-0003-0623-7263

SPIN code: 8357-5770

Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Sychev Dmitry A.

Corresponding author

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN code: 4525-7556

Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member RAS, Rector, Head. Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Литература / References

1. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата обращения: 14.05.2020).
2. Guan W at al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
3. Zhou F at al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
4. Sommerstein R at al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Do Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers Have a Biphasic Effect? *J Am Heart Assoc*. 2020 Apr 7;9(7):e016509. DOI: 10.1161/JAHA.120.016509
5. Vaduganathan M at al. Renin—Angiotensin—Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr 23;382(17):1653-1659. DOI: 10.1056/NEJMSr2005760
6. COVID-19 resources — World Heart Federation [Электронный ресурс]. URL: <https://www.world-heart-federation.org/covid-19-resources/> (дата обращения: 14.05.2020).
7. Новости Общества [Электронный ресурс]. URL: https://scardio.ru/news/novosti_obschestva/page3/ (дата обращения: 13.05.2020).
8. Mancia G at al. Renin—Angiotensin—Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jun 18;382(25):2431-2440. DOI: 10.1056/NEJMoa2006923
9. Reynolds HR at al. Renin—Angiotensin—Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jun 18;382(25):2441-2448. DOI: 10.1056/NEJMoa2008975
10. Kickbusch I, Leung G. Response to the emerging novel coronavirus outbreak. *BMJ*. 2020;368:m406. DOI: 10.1136/bmj.m406 (Published 31 January 2020).
11. Sun ML at al. [Inhibitors of RAS Might Be a Good Choice for the Therapy of COVID-19 Pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020 Feb 16;43(0):E014. DOI: 10.3760/cma.j.issn. 1001-0939.2020.0014
12. Huentelman M at al. Structure-Based Discovery of a Novel Angiotensin-Converting Enzyme 2 Inhibitor. *Hypertension*. 2004 Dec 18;44(6):903-906. DOI: 10.1161/01.HYP.0000146120.29648.36
13. Turner AJ, Hiscox JA, Hooper NM. ACE2: from vaso peptidase to SARS virus receptor. *Trends Pharmacol Sci*. 2004 Jun;25(6):291-4. DOI: 10.1016/j.tips.2004.04.001
14. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV2 therapeutics. *Drug Dev Res*. 2020 Aug;81(5):537-540. DOI: 10.1002/ddr.21656
15. Imai Y at al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005 Jul 7;436(7047):112-6. DOI: 10.1038/nature03712
16. Kuba K at al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus—induced lung injury. *Nature Medicine*. 2005;11(8):875-9. DOI: 10.1038/nm1267
17. Wit E de at al. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016 Aug;14(8):523-34. DOI: 10.1038/nrmicro.2016.81
18. Ferrario CM at al. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin II Receptor Blockers on Cardiac Angiotensin-Converting Enzyme 2. *Circulation*. 2005;111(20): 2605-2610. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461
19. Klimas J at al. Perinataly administered losartan augments renal ACE2 expression but not cardiac or renal Mas receptor in spontaneously hypertensive rats. *J Cell Mol Med*. 2015 Aug 12;19(8):1965-74. DOI:10.1111/jcmm.12573
20. Foldi G. What could be the better choice between ACE inhibitors and AT1R antagonists in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients? *Journal of Medical Virology*. 2020;jmv.25974.
21. Imai Y, Kuba K, Penninger JM. The discovery of angiotensin-converting enzyme 2 and its role in acute lung injury in mice. *Exp Physiol*. 2008 May;93(5):543-8. DOI: 10.1113/expphysiol.2007.040048
22. Li J at al. Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):825-830. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1624
23. Liu Y at al. Anti-hypertensive Angiotensin II receptor blockers associated to mitigation of disease severity in elderly COVID-19 patients. *medRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.03.20.20039586

Материал подготовлен: 14.05.2020 г.

Возможно ли применение ингаляций раствора гиалуронидазы в лечении острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов с COVID-19?

Киселёв Ю. Ю.¹, Мирзаев К. Б.², Сычёв Д. А.²

¹ — Университет Осло Метрополитен, Осло, Норвегия

² — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Аннотация. Гиалуронидаза в настоящее время не включена в российские или зарубежные рекомендации по лечению ОРДС при COVID-19 и не имеет убедительных доказательств клинической эффективности в лечении этого состояния. Применение гиалуронидазы возможно исключительно в рамках клинических исследований.

Ключевые слова: коронавирус; гиалуронидаза; острый респираторный дистресс-синдром; COVID-19

Для цитирования:

Киселёв Ю.Ю., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. Возможно ли применение ингаляций раствора гиалуронидазы в лечении острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов с COVID-19? // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №S4. — С.32-34. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-32-34

Can inhalations of hyaluronidase be used in acute respiratory distress-syndrome in patients with COVID-19?

Kiselev YuYu¹, Mirzaev KB², Sychev DA²

¹ — Oslo Metropolitan University, Oslo, Norway

² — Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Abstract. Hyaluronidase is currently not included into Russian or foreign guidelines on the treatment of acute respiratory distress-syndrome in patients with COVID-19, and such treatment is not supported by evidence of clinical effectiveness. Hyaluronidase can only be used for COVID-19 within clinical trials.

Keywords: coronavirus; hyaluronidase; acute respiratory distress-syndrome; COVID-19

For citations:

Kiselev YuYu, Mirzaev KB, Sychev DA. Can inhalations of hyaluronidase be used in acute respiratory distress-syndrome in patients with COVID-19? *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;S4:32-34. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-32-34

Введение

Гиалуронидаза (МНН), код АТХ В06АА03, зарегистрирована в Государственном реестре лекарственных средств РФ ЛСР-007075/08, также зарегистрирована в США, Великобритании и странах ЕС [1–3].

Представляет собой ферментный препарат, полученный генно-инженерным способом, либо выделенный из тканей крупного рогатого скота. Расщепляет основной компонент межтканевого вещества соединительной ткани — гиалуроновую кислоту (мукополисахарид, в состав которого входят ацетилглюкозамин и глюкуроновая кислота), уменьшает её вязкость, повышает тканевую и сосудистую проницаемость, облегчает движение жидкостей в межтканевых пространствах. Описываются также такие эффекты, как уменьшение отёчности ткани, размягчение рубцов, увеличение объёма движений в суставах, уменьшение контрактур.

В РФ применяется для лечения рубцов различного

генеза, контрактур суставов, гематом мягких тканей поверхностной локализации, гемофтальма и ретинопатии, также используется ингаляционно в лечении туберкулёза лёгких [1]. В США, Великобритании, ЕС используется в основном как вспомогательный компонент биологических лекарственных препаратов для подкожного введения, где способствует местному распространению действующего вещества в тканях, а также при лечении гематом [2–3]. Известно использование гиалуронидазы *off-label* для экстренного лечения ятрогенной эмболии сосудов сетчатки при введении косметических препаратов гиалуроновой кислоты (филлеров) [4].

В инструкции по медицинскому применению [1] указаны следующие общие противопоказания: гиперчувствительность; острые инфекционно-воспалительные заболевания; недавние кровоизлияния; острые интеркуррентные заболевания; детский возраст до 18 лет. Для ингаляционного введения: туберкулёз лёгких с выраженной дыхательной недоста-

точностью; лёгочное кровотечение, кровохарканье; сопутствующий приём эстрогенов и др. С осторожностью следует применять при беременности и в период лактации. Побочные действия: аллергические реакции и местно-раздражающее действие. В российских и зарубежных инструкциях по применению указано, что гиалуронидазу не следует применять в зоне текущего инфекционного процесса [1–3].

Возможность применения у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом при COVID-19

Вероятной базой для гипотезы о возможном терапевтическом эффекте гиалуронидазы в лечении острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) при COVID-19 послужила публикация *Shi Y и соавт.* [9], в которой на основании ранее опубликованных материалов постулировалась ведущая роль альвеолярной гиперпродукции гиалуроновой кислоты в патогенезе ОРДС и дыхательной недостаточности. В частности, *Xi Z и соавт.* [10] показали наличие значительных количеств гелеобразного прозрачного вещества в альвеолах по материалам аутопсий пациентов, погибших от COVID-19. *Hallgren R и соавт.* [11] ранее отмечал аккумуляцию гиалуроновой кислоты при ОРДС у взрослых. *Bell TJ и соавт.* [12] в эксперименте на клетках эндотелия, альвеолярного эпителия и фибробластах продемонстрировал индукцию провоспалительными цитокинами фермента, синтезирующего гиалуроновую кислоту. Таким образом, *Shi Y и соавт.* [9] представилось целесообразным использование ингаляционного введения гиалуронидазы для расщепления избыточных количеств гиалуроновой кислоты и улучшения дыхательной функции лёгких.

Анализ клинических исследований, клинических руководств, протоколов ведения пациентов с COVID-19

Поиск в системе PubMed выявил лишь две публикации о гиалуронидазе в контексте заболеваний лёгких,

где *Juul SE и соавт.* указывали на защитные эффекты гиалуроновой кислоты при бактериальной пневмонии [5], а *Uchakina ON и соавт.* отмечали повышение продукции цитокинов в ответ на воздействие гиалуроновой кислоты в животной модели ОРДС. Иных актуальных публикаций на эту тему в рецензируемых журналах нам найти не удалось. При поиске в российских и зарубежных клинических рекомендациях по лечению ОРДС, а также в российских рекомендациях по лечению COVID-19, указаний на возможное использование гиалуронидазы не обнаружено [13–16].

В российском реестре разрешений на проведение клинических исследований (КИ) и регистре клинических испытаний США информации по КИ с использованием гиалуронидазы в лечении ОРДС или COVID-19 не выявлено [7, 8].

Заключение

1. Не обнаружено убедительных данных о клинической эффективности и/или безопасности гиалуронидазы у пациентов с ОРДС при COVID-19.
2. Использование гиалуронидазы в лечении пациентов с ОРДС при COVID-19 не предусмотрено действующими инструкциями по медицинскому применению, а её применение в условиях активного инфекционно-воспалительного процесса в лёгких представляется противоречащим инструкции.
3. Применение гиалуронидазы в лечении COVID-19 возможно исключительно в рамках клинических исследований в соответствии с действующими нормативными документами и этическими нормами.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Киселёв Ю.Ю. — написание текста; Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Киселёв Юрий Юрьевич

ORCID ID: 0000-0002-6753-8572

PhD, доцент факультета наук о здоровье OsloMet — Oslo Metropolitan University (Норвегия)

Мирзаев Карин Бадавиевич

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN-код: 8308-7599

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Kiselev Yuri Yu.

ORCID ID: 0000-0002-6753-8572

PhD, Associate Professor at the Faculty of Health Sciences OsloMet — Oslo Metropolitan University (Norway)

Mirzaev Karin B.

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN code: 8308-7599

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Сычёв Дмитрий Алексеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Sychev Dmitry A.

Corresponding author

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN code: 4525-7556

Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member RAS, Rector, Head Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Литература / References

1. Государственный реестр лекарственных средств. ЛСР-007075_08
2. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/021716lbl.pdf
3. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1505/smpc#INDICATIONS>
4. Oh BL, Jung C, Park KH, Hong YJ, Woo SJ. Therapeutic Intra-arterial Hyaluronidase Infusion for Ophthalmic Artery Occlusion Following Cosmetic Facial Filler (Hyaluronic Acid) Injection. *Neuro-Ophthalmology*. 2014;38(1):39–43. Published 2014 Jan 28. DOI: 10.3109/01658107.2013.830134
5. Juul SE, Kinsella MG, Truog WE, Gibson RL, Redding GJ. Lung hyaluronan decreases during group B streptococcal pneumonia in neonatal piglets. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(5):1567–1570. DOI: 10.1164/ajrccm.153.5.8630603
6. Uchakina ON, Castillejo CM, Bridges CC, McKallip RJ. The role of hyaluronic acid in SEB-induced acute lung inflammation. *Clin Immunol*. 2013;146(1):56–69. DOI: 10.1016/j.clim.2012.11.002
7. www.clinicaltrials.gov
8. <https://grls.rosminzdrav.ru/CiPermissionReg.aspx>
9. Shi Y, Wang Y, Shao C et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ*. 2020 May;27(5):1451-1454. DOI: 10.1038/s41418-020-0530-3
10. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):420-422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
11. Hallgren R, Samuelsson T, Laurent TC, Modig J. Accumulation of hyaluronan (hyaluronic acid) in the lung in adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1989 Mar;139(3):682-7. DOI: 10.1164/ajrccm/139.3.682
12. Bell TJ, Brand OJ, Morgan DJ et al. Defective lung function following influenza virus is due to prolonged, reversible hyaluronan synthesis. *Matrix Biol*. 2019 Jul;80:14-28. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.06.006
13. https://www.ficm.ac.uk/sites/default/files/ficm_ics_ards_guideline_-_july_2018.pdf
14. Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open Respir Res*. 2019 May 24;6(1):e000420. DOI: 10.1136/bmjresp-2019-000420
15. Клинические рекомендации «Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома». [Clinical guidelines «Diagnosis and intensive therapy of acute respiratory distress syndrome». (In Russ).] <http://far.org.ru/recomendation>
16. https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf

Материал подготовлен: 14.05.2020 г.

Возможность применения препарата тофацитиниб у пациентов с COVID-19

Матвеев А. В.¹, Киселёв Ю. Ю.², Сычёв Д. А.¹

¹ — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

² — Университет Осло Метрополитен, Осло, Норвегия

Аннотация. Не обнаружено исследований, оценивавших эффективность тофацитиниба в лечении COVID-19. Ряд профессиональных сообществ рекомендует прекратить терапию этим препаратом при выявлении инфекции SARS-CoV-2. Учитывая возможные осложнения применения тофацитиниба (инфекции, лимфопения, венозные тромбозы и др.), его рутинное применение у пациентов с COVID-19 не может быть рекомендовано, кроме как в рамках клинических исследований у ограниченного круга пациентов под контролем подготовленного медицинского персонала.

Ключевые слова: коронавирус; тофацитиниб; COVID-19

Для цитирования:

Матвеев А.В., Киселёв Ю.Ю., Сычёв Д.А. Возможность применения препарата тофацитиниб у пациентов с COVID-19 // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №S4. — С.35-38. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-35-38

Possibilities for the use of tofacitinib in patients with COVID-19

Matveev AV¹, Kiselev YuYu², Sychev DA¹

¹ — Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

² — Oslo Metropolitan University, Oslo, Norway

Abstract. No published trials measuring effectiveness of tofacitinib in COVID-19 have been identified. Some professional associations recommend discontinuing tofacitinib if SARS-CoV-2 infections is detected. Taken into account possible complications of the use of tofacitinib (infections, lymphopenia, venous thromboembolism), routine use of tofacitinib cannot be recommended unless within clinical trials under supervision of qualified healthcare professionals.

Keywords: coronavirus; tofacitinib; COVID-19

For citations:

Matveev AV, Kiselev YuYu, Sychev DA. Possibilities for the use of tofacitinib in patients with COVID-19. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;S4:35-38. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-35-38

Введение

Лекарственный препарат тофацитиниб зарегистрирован в РФ под торговым наименованием Яквикус (АТХ код — L04AA29). Относится к группе Анти-неопластические и иммуномодулирующие средства / иммуносупрессанты / селективные иммуносупрессанты [13, 14].

Тофацитиниб является селективным и обратимым ингибитором Янус-киназы 1 и 3 (JAK1 и JAK3). Селективность в отношении JAK2 у тофацитиниба, в отличие от барицитиниба, выражена в меньшей степени. Препарат разрешён для использования в терапии ревматоидного, псориатического артритов, бляшечном псориазе и язвенном колите [15]. В клинических исследованиях изучается эффективность терапии тофацитинибом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, системной красной волчанкой, системной склеродермией, витилиго, алопецией, атопическим дерматитом и др. [7].

Следует учитывать, что тофацитиниб является субстратом MDR1, но при назначении терапевтических доз не угнетает его, метаболизируется в основном изоферментом CYP3A4 и, в меньшей степени CYP2C19. Доза препарата требует коррекции у пациентов с нарушением функции почек [15, 16].

Исследования тофацитиниба в качестве средства патогенетической терапии COVID-19

Предпосылками к изучению роли тофацитиниба при COVID-19 послужили наблюдения о значительной роли различных цитокинов, и прежде всего IL-6, в патогенезе декомпенсации пациентов и развитии цитокинового шторма и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Известно, что после связывания цитокинов с соответствующими мембранными рецепторами происходит активация внутриклеточного сигнального пути JAK—STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription), который

регулирует эффекты более 50 цитокинов, интерферонов и факторов роста [7]. Тофацитиниб также может значительно уменьшить количество патологических натуральных киллеров, которым некоторые авторы уделяют одну из ведущих ролей в развитии острого поражения внутренних органов при цитокиновом шторме [8]. Определённым толчком к обсуждению роли тофацитиниба в терапии коронавирусной инфекции послужили данные исследований и старт клинического исследования (КИ) другого ингибитора JAK-киназы — барицитиниба, однако в отличие от него тофацитиниб не обладает способностью блокировать AP-2-ассоциированную протеинкиназу 1 и циклин-G-ассоциированную киназу, которые отвечают за эндоцитоз вируса SARS-CoV-2 [11].

Мы не обнаружили каких-либо экспериментальных исследований эффективности тофацитиниба при COVID-19 или ОРДС иного генеза.

Поиск КИ в реестре ClinicalTrials.gov обнаружил 2 исследования: NCT04390061 и NCT04332042. Оба исследования заявлены как открытые. Набор пациентов не начат. В рандомизированном КИ NCT04390061 (TOFACoV-2) предполагается оценка эффективности двухнедельной терапии комбинации тофацитиниба 10 мг дважды в сутки и гидроксихлорохина 200 мг трижды в день против терапии только гидроксихлорохином. Планируется набор 116 пациентов, результаты оценки ожидаются в октябре 2020 года. Второе исследование с регистрационным номером NCT04332042 представляет собой проспективное когортное исследование, в котором примут участие 50 пациентов. В этом случае планируется изучение превентивного влияния тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в сутки, назначенного в первые сутки после госпитализации, на степень тяжести COVID-19, прежде всего на риск возникновения ОРДС, смертность, а также безопасность препарата.

Некоторые выводы, возможно, будут заключены при анализе данных подгрупп КИ NCT04330495 (г. Сантандер, Испания), которое заявлено как исследование высокого качества и будет направлено на изучение профилактического действия гидроксихлорохина у пациентов, получающих биологическую противовоспалительную терапию, в т. ч. с использованием тофацитиниба. Как и для указанных выше КИ, набор пациентов в этом КИ не начался (всего планируется набрать 800 участников), а предварительные результаты ожидаются не ранее ноября 2020 г.

Поиск в реестрах КИ ISRCTN, DRKS (Германия), ANZCTR (Австралия и Новая Зеландия), Европейском реестре клинических исследований, китайском реестре ChiCTR, UMIN-CTR (Япония), национальных реестрах Тайланда, Нидерландов, Индии и Сингапура не обнаружил иных КИ, кроме указанных выше.

В экспертном обзоре итальянских специалистов, опубликованном 5 мая, рекомендуется отмена «малых молекул», в т. ч. тофацитиниба, у пациентов с ревма-

тическими заболеваниями и аутоиммунным поражением ЖКТ при выявлении инфицирования COVID-19 [10]. Аналогичная рекомендация по отмене тофацитиниба у пациентов с язвенным колитом при инфицировании SARS-CoV-2 содержится в недавней статье американских гастроэнтерологов [2]. «Клиническую осмотрительность» в вопросе использования тофацитиниба рекомендуют авторы британского руководства по ведению пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Они не дают рекомендаций по отмене препарата у незаражённых пациентов, но относят их к группе «среднего риска», в которой требуется более строгое соблюдение неспецифической профилактики (социальное дистанцирование) [4].

Безопасность тофацитиниба

Следует обязательно отметить, что, согласно инструкции по медицинскому применению, тофацитиниб противопоказан пациентам с клиренсом креатинина менее 40 мл в минуту, инфицированию вирусами гепатита В и С, пациентам, получающим терапию антагонистами рецепторов к IL-6, к которым относится тоцилизумаб и сарилумаб, при тяжёлых и активных инфекциях, детям, кормящим и беременным женщинам, а назначение в дозе 10 мг 2 р/д противопоказано при наличии указаний в анамнезе на венозные тромбозы (глубоких вен, лёгочная эмболия), наследственных нарушениях свертывания крови, пациентам с сердечной недостаточностью (без указания степени тяжести) [15]. Данное обстоятельство значительно ограничивает возможность использования тофацитиниба у пациентов с COVID-19. В инструкции по медицинскому применению даются рекомендации по снижению суточной дозы препарата с 20 мг до 10 мг (5 мг 2 раза в сутки) у пациентов с ревматоидным артритом и наличием хотя бы одного фактора сердечно-сосудистого риска, а также отмены препарата у пациентов группы риска [17].

Среди нежелательных реакций тофацитиниба следует отметить и развитие анемии, лимфопении и нейтропении, которые при достижении лабораторных показателей ниже 500 клеток/мл (для лимфоцитов и нейтрофилов) или 90 г/л (для гемоглобина) требуют отмены препарата. В этом контексте следует заметить, что некоторыми авторами лимфопения считается фактором риска развития ОРДС и негативного исхода COVID-19 [12].

Ещё одним осложнением терапии препаратом является развитие инфекций дыхательных путей. Данный факт отражён в инструкции по применению и подтверждён метаанализом *Khoo JK et al.*, опубликованным в мае 2020 года на сайте журнала *Rheumatology* [5, 15]. В литературе сообщается о случае инфицирования SARS-CoV-2 33-летней пациентки с язвенным колитом на фоне приёма тофацитиниба (10 мг два раза в сутки) [3].

Ассоциация применения тофацитиниба с риском развития тромбоэмболических осложнений и смерти от них также была показана в ряде КИ [6, 9].

Наличие этих рисков (риск развития инфекций, лимфом и других злокачественных опухолей, артериального или венозного тромбоза, повышение смертности от сердечно-сосудистых катастроф у лиц старше 50 лет с хотя бы одним фактором сердечно-сосудистого риска) при использовании тофацитиниба привело к появлению специального уведомления по безопасности — black box warning — в инструкции по применению препарата в США [1, 16] и выпуска специального уведомления ЕМА, которые ограничивают использование препарата [17, 18].

Заключение

1. Пациенты, принимающие тофацитиниб в настоящее время по показаниям, указанным в инструкции по медицинскому применению, должны продолжить приём в дозах, рекомендованных их

лечащим врачом. При возникновении симптомов инфекции, они должны немедленно уведомить врача о факте приёма тофацитиниба.

2. В настоящий момент не существует доказательств эффективности и безопасности применения тофацитиниба у пациентов с COVID-19.
3. Профиль безопасности препарата не позволяет рекомендовать его рутинное применение у пациентов с инфекциями, в т. ч. COVID-19, а использование препарата для терапии этого заболевания в рамках КИ возможно только у ограниченных групп пациентов под контролем подготовленного медицинского персонала.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Матвеев А.В. — написание текста; Киселёв Ю.Ю., Сычёв Д.А. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Матвеев Александр Витальевич

ORCID ID: 0000-0002-6636-3950

SPIN-код: 8518-1320

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Киселёв Юрий Юрьевич

ORCID ID: 0000-0002-6753-8572

PhD, доцент факультета наук о здоровье OsloMet — Oslo Metropolitan University (Норвегия)

Сычёв Дмитрий Алексеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Matveev Alexander V.

ORCID ID: 0000-0002-6636-3950

SPIN code: 8518-1320

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Kiselev Yuri Yu.

ORCID ID: 0000-0002-6753-8572

PhD, Associate Professor at the Faculty of Health Sciences OsloMet — Oslo Metropolitan University (Norway)

Sychev Dmitry A.

Corresponding author

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN code: 4525-7556

Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member RAS, Rector, Head. Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Литература / References

1. Arnaldez FI et al. The Society for Immunotherapy of Cancer perspective on regulation of interleukin-6 signaling in COVID-19-related systemic inflammatory response. *J Immunother Cancer*. 2020 May;8(1):e000930. DOI: 10.1136/jitc-2020-000930
2. Gutin LS et al. Going Viral: Management of IBD in the Era of the COVID-19 Pandemic. *Dig Dis Sci*. 2020 Jun;65(6):1571-1575. DOI: 10.1007/s10620-020-06299-y
3. Jacobs J, Clark-Snustad K, Lee S. Case Report of a SARS-CoV-2 Infection in a Patient with Ulcerative Colitis on Tofacitinib. *Inflamm Bowel Dis*. 2020 Jun 18;26(7):e64. DOI: 10.1093/ibd/izaa093
4. Kennedy NA et al. British Society of Gastroenterology guidance for management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic. *Gut*. 2020 Jun;69(6):984-990. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321244
5. Khoo JK et al. Pulmonary adverse events of small molecule JAK inhibitors in autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Sep 1;59(9):2217-2225. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa117
6. Liang H et al. Incidence of inpatient venous thromboembolism in treated patients with rheumatoid arthritis and the association with switching biologic or targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs)

in the real-world setting. *RMD Open*. 2019 23;5(2):e001013. DOI: 10.1136/rmdopen-2019-001013

7. Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8-16. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-8-16

8. Rajaram S et al. The Promise and Peril of Natural Killer Cell Therapies in Pulmonary Infection. *Immunity*. 2020 Jun 13;52(6):887-889. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.04.018

9. Sandborn WJ et al. Venous thromboembolic events in the tofacitinib ulcerative colitis clinical development programme. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 Nov;50(10):1068-1076. DOI: 10.1111/apt.15514

10. Sarzi-Puttini P et al. How to handle patients with autoimmune rheumatic and inflammatory bowel diseases in the COVID-19 era: An expert opinion. *Autoimmun Rev*. 2020 Jul;19(7):102574. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102574

11. Tufan A et al. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *Turk J Med Sci*. 2020 Apr 21;50(SI-1):620-632. DOI: 10.3906/sag-2004-168

12. Wu C et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020 Jul 1;180(7):934-943. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994

13. WHOCC — ATC/DDD Index [Электронный ресурс]. URL: https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=L04AA29 (дата обращения: 15.05.2020).

14. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата обращения: 14.05.2020).

15. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cf847781-be8b-4e94-801d-c0d49418b594&t= (дата обращения: 15.05.2020).

16. XELJANZ / XELJANZ XR (tofacitinib) [Электронный ресурс]. URL: <https://www.pfizermedicalinformation.com/en-us/xeljanz/boxed-warning> (дата обращения: 16.05.2020).

17. Xeljanz | European Medicines Agency [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/xeljanz> (дата обращения: 15.05.2020).

18. FDA approves Boxed Warning about increased risk of blood clots and death with higher dose of arthritis and ulcerative colitis medicine tofacitinib (Xeljanz, Xeljanz XR) | FDA [Электронный ресурс]. URL: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-approves-boxed-warning-about-increased-risk-blood-clots-and-death-higher-dose-arthritis-and> (дата обращения: 15.05.2020).

Материал подготовлен: 15.05.2020 г.

Применение препаратов для этиотропной и патогенетической терапии COVID-19 у пациентов с почечной недостаточностью и/или находящихся на заместительной почечной терапии

Цветов В. М.¹, Сычёв И. Н.^{2,3}, Сычёв Д. А.²

¹ — ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, Челябинск

² — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

³ — ГБУЗ ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ, Россия, Москва

Аннотация. Нарушение функции почек может оказывать существенное влияние на фармакокинетические параметры большинства лекарственных средств, в том числе применяемых при COVID-19. В настоящей статье приводятся наиболее важные фармакокинетические показатели и подходы к коррекции режимов дозирования лекарственных средств для этиотропной и патогенетической терапии COVID-19, основанные на двух руководствах The Renal Drug Handbook и Sanford Guide. В большинстве случаев, режимы дозирования указанных препаратов не требуют коррекции при лёгкой степени поражения почек. В каждом случае необходимо сопоставлять потенциальную пользу и риск для пациентов.

Ключевые слова: коронавирус; хроническая почечная недостаточность; диализ; COVID-19

Для цитирования:

Цветов В.М., Сычёв И.Н., Сычёв Д.А. Применение препаратов для этиотропной и патогенетической терапии COVID-19 у пациентов с почечной недостаточностью и/или находящихся на заместительной почечной терапии // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №S4. — С.39-46. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-39-46

Use of etiotropic and pathogenetic medicines for COVID-19 in patients with renal failure and/or on dialysis

Tsvetov VM, Sychev IN, Sychev DA

¹ — Federal Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia, Russia, Chelyabinsk

² — Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

³ — State budgetary institution of health care of the Clinical hospital named after S. S. Yudin of the Moscow city department of health care, Russia, Moscow

Abstract. Impaired kidney function may influence pharmacokinetics of most of the drugs, including the ones used in COVID-19. In this publication, the most important pharmacokinetic parameters and dose adjustment approaches are provided, based on The Renal Drug Handbook и Sanford Guide. In the majority of cases, mild kidney function reduction does not necessitate dose adjustment. Each case should be considered individually, measuring benefits against risks.

Keywords: coronavirus; renal failure; dialysis

For citations:

Tsvetov VM, Sychev IN, Sychev DA. Use of etiotropic and pathogenetic medicines for COVID-19 in patients with renal failure and/or on dialysis. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;S4:39-46. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-39-46

Хлорохин

В РФ применяется хлорохина фосфат, 500 мг которого соответствуют 300 мг хлорохина (в пересчёте). Схема назначения [1], рекомендуемая при COVID-19 на фоне нормальной функции почек: 500 мг (хлорохина фосфата) 2 раза в сутки в течение 7 дней.

Кинетические данные [2]

Молекулярная масса, к.дальтоны	Связь с белком, %	Выведение с мочой, %	Объём распределения, л/кг	T _{1/2} , нормальная функция почек/терминальная стадия почечной недостаточности
319.9 (515.9 как фосфат), (436 как сульфат)	50—70	42—47	>100	10—60 дн./5—50 дн.

Дозы препарата при почечной недостаточности

Источник	СКФ (мл/мин)	Доза [1]
The Renal Drug Handbook (5 издание) [2]	20—50	Доза как при нормальной функции почек
	10—20	Доза как при нормальной функции почек
	<10	50 % нормальной дозы
Sanford Guide [3]	>50—90	2,5 г за 3 дня
	10—50	2,5 г за 3 дня
	<10	2,5 г за 3 дня (рассмотреть уменьшение дозы на 50 %)

Дозы у пациентов, подвергающихся заместительной почечной терапии

The Renal Drug Handbook (5 издание) [2]	APD/CAPD, автоматический/продолжительный амбулаторный перитонеальный диализ	Не диализируется, доза как при СКФ <10 мл/мин
	HD, прерывистый гемодиализ	Не диализируется, доза как при СКФ <10 мл/мин
	HDF/High flux, прерывистая (высокопоточная) гемодиализация	Диализабельность неизвестна, доза как при СКФ <10 мл/мин
	CAV/VVHD, непрерывный артериовенозная / веновенозная гемофильтрация	Не диализируется, доза как при нормальной функции почек
Sanford Guide [3]	CAPD, продолжительный амбулаторный перитонеальный диализ	Нет данных
	CRRT, продолжительная почечная заместительная терапия	Нет данных
	HD, гемодиализ	2,5 г за 3 дня

Сокращения: APD/CAPD — Automated Peritoneal Dialysis/Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis; CAV/VVHD — Continuous Arteriovenous / Venovenous Haemodialysis; CRRT — Continuous Renal Replacement Therapy; HDF — Hemodiafiltration; HD — Hemodialysis.

Гидроксихлорохин

Схема назначения [1] рекомендуемая при COVID-19 на фоне нормальной функции почек: 400 мг 2 раза в первый день (утро, вечер), затем 200 мг 2 раза в сутки (утро, вечер) в течение 6 дней.

Кинетические данные [2]

Молекулярная масса, к.дальтоны	Связь с белком, %	Выведение с мочой, %	Объём распределения, л/кг	T _{1/2} , нормальная функция почек/терминальная стадия почечной недостаточности
434	30—40	3 (за 24 часа)	Большой	5.9—504/—

Дозы препарата при почечной недостаточности

Источник	СКФ (мл/мин)	Доза
The Renal Drug Handbook (5 издание) [2]	30—50	Максимум 75 % дозы
	10—30	25—50 % дозы (эквивалентно дозе в 150 мг ежедневно)
	<10	25—50 % дозы (эквивалентно дозе в 50—100 мг ежедневно). С осторожностью
Sanford Guide [3]	>50-90	Без коррекции дозы
	10—50	Без коррекции дозы
	<10	50 % от стандартной

Дозы у пациентов, подвергающихся заместительной почечной терапии

The Renal Drug Handbook (5 издание) [2]	APD/CAPD, продолжительный амбулаторный перитонеальный диализ	Не диализируется, доза как при СКФ <10 мл/мин
	HD, прерывистый гемодиализ	Не диализируется, доза как при СКФ <10 мл/мин
	HDF/High flux, прерывистая (высокопоточная) гемодиализация	Диализабельность неизвестна, доза как при СКФ <10 мл/мин
	CAV/VVHD, непрерывный артериовенозная / веновенозная гемофильтрация	Диализабельность неизвестна, доза как при СКФ 10-30 мл/мин

Сокращения: APD/CAPD — Automated Peritoneal Dialysis/Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis; CAV/VVHD — Continuous Arteriovenous / Venovenous Haemodialysis; CRRT — Continuous Renal Replacement Therapy; HDF — Hemodiafiltration; HD — Hemodialysis.

Лопинавир+ритонавир

Схема назначения [1] рекомендуемая при COVID-19 на фоне нормальной функции почек: 400 мг + 100 мг *per so* каждые 12 часов в течение 14 дней. Может вводиться в виде суспензии 400 мг + 100 мг (5 мл) каждые 12 часов в течение 14 дней через назогастральный зонд.

Кинетические данные [2]

	Молекулярная масса, к.дальтоны	Связь с белком, %	Выведение с мочой, %	Объём распределения, л/кг	T _{1/2} , нормальная функция почек/терминальная стадия почечной недостаточности
Лопинавир	628,8	98—99	2.2	0,5	5—6/12—17
Ритонавир	720,9	98—99	3.5	0,4	3—5/неизменный

Дозы препарата при почечной недостаточности

Источник	СКФ (мл/мин)	Доза
The Renal Drug Handbook (5 издание) [2]	20—50	1.2. Доза как в нормальной почечной функции
	10—20	1.2. Доза как в нормальной почечной функции
	<10	1.2. Доза как в нормальной почечной функции
Sanford Guide [3]	>50—90	1.2. Доза как в нормальной почечной функции
	10—50	1.2. Доза как в нормальной почечной функции
	<10	1.2. Доза как в нормальной почечной функции

Дозы у пациентов, подвергающихся заместительной почечной терапии

The Renal Drug Handbook (5 издание) [2]	APD/CAPD, автоматический/продолжительный амбулаторный перитонеальный диализ	1. Вряд ли диализируется. Доза как при нормальной почечной функции. 2. Не диализируется Доза как при нормальной почечной функции
	HD, прерывистый гемодиализ	1. Вряд ли диализируется. Доза как при нормальной почечной функции. 2. Не диализируется Доза как в нормальной почечной функции
	HDF/High flux, прерывистая (высокопоточная) гемодиализация	1. Вряд ли диализируется. Доза как в нормальной почечной функции. 2. Не диализируется Доза как в нормальной почечной функции
	CAV/VVHD, непрерывный артериовенозная / веновенозная гемофильтрация	1. Диализабельность неизвестна. Доза как в нормальной почечной функции. 2. Вряд ли диализируется. Доза как в нормальной почечной функции
Sanford Guide [3]	CAPD, продолжительный амбулаторный перитонеальный диализ	1.2. Доза как при нормальной почечной функции
	CRRT, продолжительная почечная заместительная терапия	1.2. Доза как при нормальной почечной функции
	HD, гемодиализ	1.2. Доза как в нормальной почечной функции

Сокращения: APD/CAPD — Automated Peritoneal Dialysis/Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis; CAV/VVHD — Continuous Arteriovenous / Venovenous Haemodialysis; CRRT — Continuous Renal Replacement Therapy; HDF — Hemodiafiltration; HD — Hemodialysis.

Азитромицин

Схема назначения [1] рекомендуемая при COVID-19 на фоне нормальной функции почек: 500 мг *per os* или в/в 1 раз в сутки 5 дней.

Кинетические данные [2]

Молекулярная масса, к.дальтоны	Связь с белком, %	Выведение с мочой, %	Объём распределения, л/кг	T _{1/2} , нормальная функция почек/терминальная стадия почечной недостаточности
785	12—52	6—12	31,1	48—96/—

Дозы препарата при почечной недостаточности

Источник	СКФ (мл/мин)	Доза
The Renal Drug Handbook (5 издание) [2]	20—50	Доза как в нормальной почечной функции
	10—20	Доза как в нормальной почечной функции
	<10	Доза как в нормальной почечной функции
Sanford Guide [3]	>50—90	Доза как в нормальной почечной функции
	10—50	Доза как в нормальной почечной функции
	<10	Доза как в нормальной почечной функции

Дозы у пациентов, подвергающихся заместительной почечной терапии

The Renal Drug Handbook (5 издание) [2]	APD/CAPD, автоматический/ продолжительный амбулаторный перитонеальный диализ	Не диализируется, доза как при СКФ <10 мл/мин
	HD, прерывистый гемодиализ	Диализабельность неизвестна, доза как при СКФ <10 мл/мин
	HDF/High flux, прерывистая (высокопоточная) гемодиализация	Диализабельность неизвестна, доза как при СКФ <10 мл/мин
	CAV/VVHD, непрерывный артериовенозная / веновенозная гемофильтрация	Диализабельность неизвестна, доза как при СКФ <10 мл/мин
Sanford Guide [3]	CAPD, продолжительный амбулаторный перитонеальный диализ	Доза как при нормальной почечной функции
	CRRT, продолжительная почечная заместительная терапия	Доза как при нормальной почечной функции
	HD, гемодиализ	Доза как при нормальной почечной функции

Сокращения: APD/CAPD — Automated Peritoneal Dialysis/Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis; CAV/VVHD — Continuous Arteriovenous / Venovenous Haemodialysis; CRRT — Continuous Renal Replacement Therapy; HDF — Hemodiafiltration; HD — Hemodialysis.

Рекомбинантный интерферон бета-1b

Схема назначения [1] рекомендуемая при COVID-19 на фоне нормальной функции почек: 0,25 мг/мл (8 млн МЕ) подкожно в течение 14 дней (всего 7 инъекций).

После подкожного введения [4] рекомбинантного интерферона бета-1b в рекомендуемой дозе 0,25 мг сывороточные концентрации интерферона бета-1b низкие или вообще не определяются. После подкож-

ного введения 0,5 мг максимальная концентрация в плазме достигается через 1—8 ч после инъекции и составляет около 40 МЕ/мл. Абсолютная биодоступность интерферона бета-1b при подкожном введении — около 50 %. При внутривенном введении интерферона бета-1b клиренс и период полувыведения препарата из сыворотки составляют в среднем 30 мл/мин/кг и 5 часов соответственно.

Кинетические данные [2]

Молекулярная масса, дальтоны	Связь с белком, %	Выведение с мочой, %	Объём распределения, л/кг	T _{1/2} , нормальная функция почек/терминальная стадия почечной недостаточности
18 500—22 500	-	Незначительная	3	5—10/—

Примечание: — — нет данных.

Дозы препарата при почечной недостаточности

Источник	СКФ (мл/мин)	Доза
The Renal Drug Handbook (5 издание) [2]	20—50	Доза как при нормальной почечной функции, мониторируйте функцию почек
	10—20	Доза как при нормальной почечной функции, мониторируйте функцию почек
	<10	Используйте с осторожностью из-за риска накопления и мониторируйте функцию почек

Дозы у пациентов, подвергающихся заместительной почечной терапии

The Renal Drug Handbook (5 издание) [2]	APD/CAPD, автоматический/ продолжительный амбулаторный перитонеальный диализ	Не диализируется, доза как при СКФ <10 мл/мин
	HD, прерывистый гемодиализ	Не диализируется, доза как при СКФ <10 мл/мин
	HDF/High flux, прерывистая (высокопоточная) гемодиализация	Не диализируется, доза как при СКФ <10 мл/мин
	CAV/VVHD, непрерывный артериовенозная / веновенозная гемофильтрация	Не диализируется, доза как при СКФ = 10-20 мл/мин

Сокращения: APD/CAPD — Automated Peritoneal Dialysis/Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis; CAV/VVHD — Continuous Arteriovenous / Venovenous Haemodialysis; CRRT — Continuous Renal Replacement Therapy; HDF — Hemodiafiltration; HD — Hemodialysis.

Тоцилизумаб

Схема назначения [1] рекомендуемая при COVID-19 на фоне нормальной функции почек: 400 мг разводят в 100 мл 0,9 % раствора NaCl, вводят внутривенно капельно в течение 60 мин, при недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч. Однократно вводить не более 800 мг.

Кинетические данные [2]

Молекулярная масса, дальтоны	Связь с белком, %	Выведение с мочой, %	Объём распределения, л/кг	T _{1/2} , нормальная функция почек/терминальная стадия почечной недостаточности
148 000	Не применимо	Нет данных	6,4	11—13 дней (Зависит от концентрации)/—

Примечание: — — нет данных.

Дозы препарата при почечной недостаточности

Источник	СКФ (мл/мин)	Доза
The Renal Drug Handbook (5 издание) [2]	20—50	Доза как при нормальной почечной функции. Используйте с осторожностью
	10—20	Доза как при нормальной почечной функции. Используйте с осторожностью
	<10	Доза как при нормальной почечной функции. Используйте с осторожностью

Дозы у пациентов, подвергающихся заместительной почечной терапии

The Renal Drug Handbook (5 издание) [2]	APD/CAPD, автоматический/ продолжительный амбулаторный перитонеальный диализ	Диализабельность неизвестна. Доза как при нормальной почечной функции. Используйте с осторожностью
	HD, прерывистый гемодиализ	Диализабельность неизвестна. Доза как при нормальной почечной функции. Используйте с осторожностью
	HDF/High flux, прерывистая (высокопоточная) гемодиализация	Диализабельность неизвестна. Доза как при нормальной почечной функции. Используйте с осторожностью
	CAV/VVHD, непрерывный артериовенозная / веновенозная гемофильтрация	Диализабельность неизвестна. Доза как при нормальной почечной функции. Используйте с осторожностью

Сокращения: APD/CAPD — Automated Peritoneal Dialysis/Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis; CAV/VVHD — Continuous Arteriovenous / Venovenous Haemodialysis; CRRT — Continuous Renal Replacement Therapy; HDF — Hemodiafiltration; HD — Hemodialysis.

Мефлохин

Схема назначения [1] рекомендуемая при COVID-19 на фоне нормальной функции почек:

1-й день: 250 мг 3 раза в день каждые 8 ч.

2-й день: 250 мг 2 раза в день каждые 12 ч.

3—7-й дни: 250 мг 1 раз в день в одно и то же время.

Кинетические данные [2]

Молекулярная масса, к.дальтоны	Связь с белком, %	Выведение с мочой, %	Объём распределения, л/кг	T _{1/2} , нормальная функция почек/терминальная стадия почечной недостаточности
414.8 (как гидрохлорид)	98	9 (+ 4 % метаболиты)	20	21 день/—

Примечание: — — нет данных.

Дозы препарата при почечной недостаточности

Источник	СКФ (мл/мин)	Доза
The Renal Drug Handbook (5 издание) [2]	20—50	Доза как при нормальной почечной функции
	10—20	Доза как при нормальной почечной функции
	<10	Используйте с осторожностью
Sanford Guide [3]	>50—90	Доза как при нормальной почечной функции
	10—50	Доза как при нормальной почечной функции
	<10	Доза как при нормальной почечной функции

Дозы у пациентов, подвергающихся заместительной почечной терапии

The Renal Drug Handbook (5 издание) [2]	APD/CAPD, автоматический/ продолжительный амбулаторный перитонеальный диализ	Не диализируется, доза как при СКФ <10 мл/мин
	HD, прерывистый гемодиализ	Не диализируется, доза как при СКФ <10 мл/мин
	HDF/High flux, прерывистая (высокопоточная) гемодиализация	Не диализируется, доза как при СКФ <10 мл/мин
	CAV/VVHD, непрерывный артериовенозная / веновенозная гемофильтрация	Не диализируется. Доза как при нормальной почечной функции
Sanford Guide [3]	CAPD, продолжительный амбулаторный перитонеальный диализ	Нет данных
	CRRT, продолжительная почечная заместительная терапия	Нет данных
	HD, гемодиализ	Нет данных

Сокращения: APD/CAPD — Automated Peritoneal Dialysis/Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis; CAV/VVHD — Continuous Arteriovenous / Venovenous Haemodialysis; CRRT — Continuous Renal Replacement Therapy; HDF — Hemodiafiltration; HD — Hemodialysis.

Сарилумаб

Схема назначения [1] рекомендуемая при COVID-19 на фоне нормальной функции почек:

Сарилумаб 200 мг или 400 мг (предварительно заполненный шприц-ручку в дозировке 200 мг (1 или 2 шприца в зависимости от дозы)) развести в 100 мл 0,9 % раствора NaCl, вводить внутривенно капельно в течение 60 мин, при недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч.

Метаболизм сарилумаба не изучен [5]. Предполагается, что сарилумаб, как и другие моноклональные антитела, распадается на небольшие пептиды и аминокислоты через катаболизм таким же образом, как и эндогенный иммуноглобулин (IgG). Выведение сарилумаба происходит одновременно двумя путями: ли-

нейным и нелинейным. При высоких концентрациях выведение осуществляется преимущественно посредством линейного ненасыщаемого протеолитического пути, в то время как при более низких концентрациях преобладает нелинейное, насыщенное, опосредованное мишенями, выведение. Эти параллельные пути определяют начальный период полувыведения — от 8 до 10 дней и терминальный период полувыведения, зависящий от концентрации, — от 2 до 4 дней. После достижения равновесного состояния при введении последней дозы сарилумаба 150 мг и 200 мг медиана времени до неопределяемых концентраций, составляет 30 и 49 дней, соответственно. Моноклональные антитела не выводятся почками и печенью.

Кинетические данные [5]

Молекулярная масса, дальтоны	Связь с белком, %	Выведение с мочой, %	Объём распределения, л/кг	T _{1/2} , нормальная функция почек/терминальная стадия почечной недостаточности
144 164	—	Не выводится почками	8,3	От 2 дней до 49 дней/—

Примечание: — — нет данных.

Дозы препарата при почечной недостаточности

Источник	СКФ (мл/мин)	Доза
Инструкция к препарату [5]	20—50	Доза как при нормальной почечной функции
	10—20	Неизвестно
	<10	Неизвестно

Барицитиниб

Схема назначения [1] рекомендуемая при COVID-19 на фоне нормальной функции почек: 4 мг один раз в сутки в течение 7—14 дней.

Кинетические данные [2]

Молекулярная масса, к.дальтоны	Связь с белком, %	Выведение с мочой, %	Объём распределения, л/кг	T _{1/2} , нормальная функция почек/терминальная стадия почечной недостаточности
371.4	50	69	76	12.5

Дозы препарата при почечной недостаточности

Источник	СКФ (мл/мин)	Доза
The Renal Drug Handbook (5 издание) [2]	30—60	2 мг один раз в день
	<30	Избегать применения

Дозы у пациентов, подвергающихся заместительной почечной терапии

The Renal Drug Handbook (5 издание) [2]	APD/CAPD, автоматический/продолжительный амбулаторный перитонеальный диализ	Вероятно, диализируется. Избегать применения
	HD, прерывистый гемодиализ	Вероятно, диализируется. Избегать применения
	HDF/High flux, прерывистая (высокопоточная) гемодиализация	Вероятно, диализируется. Избегать применения
	CAV/VVHD, непрерывный артериовенозная / веновенозная гемофильтрация	Вероятно, диализируется. Доза как при СКФ 30-60 мл/мин

Сокращения: APD/CAPD — Automated Peritoneal Dialysis/Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis; CAV/VVHD — Continuous Arteriovenous / Venovenous Haemodialysis; CRRT — Continuous Renal Replacement Therapy; HDF — Hemodiafiltration; HD — Hemodialysis.

Заключение

В большинстве случаев режимы дозирования препаратов, применяемые у пациентов при COVID-19, можно не корректировать при лёгкой степени поражения почек. Выбирая дозу препарата у пациентов с почечной недостаточностью, нужно рассчитать скорость клубочковой фильтрации и сопоставить её с табличными данным. У пациентов, находящихся на почечной заместительной терапии нужно выбрать в таблице применяемый эф-

ферентный метод и выбрать способ дозирования. В каждом случае, необходимо сопоставлять пользу и риск таких пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Цветов В.М. — написание текста; Сычёв И.Н., Сычёв Д.А. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Цветов Виталий Михайлович

ORCID ID: 0000-0003-4810-2295

SPIN-код: 3202-7659

к. м. н., врач — клинический фармаколог ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, Челябинск

Сычёв Игорь Николаевич

ORCID ID: 0000-0002-2970-3442

SPIN-код: 7282-6014

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва; зав. отделением клинической фармакологии ГБУЗ ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ, Россия, Москва

Сычёв Дмитрий Алексеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Tsvetov Vitaly M.

ORCID ID: 0000-0003-4810-2295

SPIN code: 3202-7659

Candidate of Medical Sciences, Doctor — Clinical Pharmacologist of the Federal Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia, Russia, Chelyabinsk

Sychev Igor N.

ORCID ID: 0000-0002-2970-3442

SPIN code: 7282-6014

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow; Head Department of clinical pharmacology State budgetary institution of health care of Moscow «City clinical hospital named after S. S. Yudin of the department of health care of Moscow» Russia, Moscow

Sychev Dmitry A.

Corresponding author

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN code: 4525-7556

Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member RAS, Rector, Head Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Литература / References

1. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (08.04.2020). [Temporary guidelines of the Ministry of health of the Russian Federation for the prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 6 (08.04.2020). (In Russ).]. Доступно по: <https://clck.ru/NCM6x> Ссылка активна на 15.05.2020.
2. The Renal Drug Handbook (5 издание). <https://renaldrugdatabase.com>
3. Sanford Guide. <https://webedition.sanfordguide.com>
4. Государственный реестр [П N012097/01] <https://clck.ru/REFRQ>
5. Государственный реестр [ЛП-005185] <https://clck.ru/REFSP>
6. Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство / Под ред. В.Г. Кукеса. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. [Clinical pharmacokinetics: theoretical, applied and analytical aspects: guidelines. Ed by V.G. Kukes. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ).]
7. Стецюк Е.А. Основы диализа. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2001. [Stetsyuk E.A. Fundamentals of dialysis. Moscow: GEOTAR-Media; 2001. (In Russ).]

Материал подготовлен: 16.05.2020 г.

В каких ситуациях показана комбинированная терапия гидроксихлорохином и лопинавиром/ритонавиром, и как следует осуществлять контроль безопасности терапии?

Киселёв Ю. Ю.¹, Цветов В. М.², Мирзаев К. Б.³, Сычёв Д. А.³

¹ — Университет Осло Метрополитен, Осло, Норвегия

² — ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, Челябинск

³ — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Аннотация. Комбинированная терапия гидроксихлорохином и лопинавиром/ритонавиром содержится в отдельных рекомендациях, как один из вариантов лечения тяжёлого COVID-19, но не является предпочтительной. Она требует тщательного учёта возможных взаимодействий с прочими лекарственными средствами, мониторинга кардиотоксичности (в частности, контроль интервала QT) и гепатотоксичности (контроль АСТ/АЛТ).

Ключевые слова: коронавирус; комбинированная терапия; гидроксихлорохин; лопинавир/ритонавир; COVID-19; кардиотоксичность; гепатотоксичность

Для цитирования:

Киселёв Ю.Ю., Цветов В.М., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. В каких ситуациях показана комбинированная терапия гидроксихлорохином и лопинавиром/ритонавиром, и как следует осуществлять контроль безопасности терапии? // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №S4. — С.47-49. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-47-49

What are the indications for combined use of hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir, and how should treatment safety monitoring be performed?

Kiselev YuYu¹, Tsvetov VM², Mirzaev KB³, Sychev DA³

¹ — Oslo Metropolitan University, Oslo, Norway

² — Federal Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia, Russia, Chelyabinsk

³ — Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Abstract. Some guidelines describe combined use of hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir as one of the treatment alternatives for severe COVID-19, yet this treatment is not preferable. It requires careful consideration of possible interactions with other drugs, monitoring of cardiotoxicity (including QT-interval measurement), and hepatotoxicity (measurement of ASAT/ALAT).

Keywords: coronavirus; combined therapy; hydroxychloroquine; lopinavir/ritonavir; COVID-19; cardiotoxicity; hepatotoxicity

For citations:

Kiselev YuYu, Tsvetov VM, Mirzaev KB, Sychev DA. What are the indications for combined use of hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir, and how should treatment safety monitoring be performed? *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;S4:47-49. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-47-49

Введение

МНН: гидроксихлорохин (ГХХ), код АТХ: P01BA02, зарегистрирован на территории РФ под торговыми наименованиями Плаквенил, Иммард [1]. ГХХ, в соответствии с инструкцией по медицинскому применению, показан для лечения некоторых видов малярии, ревматоидного артрита, системной красной волчанки. На основании оценки противовирусной активности ГХХ *in vitro* и ряда небольших клинических исследований, в ряде стран ГХХ был опробован в лечении пациентов с COVID-19. На сегодняшний день получить доказательства эффек-

тивности ГХХ в этом контексте не удалось. В ряду нежелательных эффектов ГХХ выделяется кардиотоксичность: его приём может сопровождаться удлинением интервала QT и развитием жизнеугрожающих пируэтных желудочковых тахикардий (*torsades de pointes*) [2, 11].

МНН: лопинавир/ритонавир (ЛР), код АТХ: J05AR10, зарегистрирован на территории РФ под торговым наименованием Калетра [3]. В соответствии с инструкцией по медицинскому применению, ЛР показан для лечения ВИЧ-инфекции у взрослых и детей от трёх лет. Лопинавир является ингибитором протеазы ВИЧ-1 и ВИЧ-2, что приводит к образованию

незрелого и неспособного к инфицированию вируса. Ритонавир ингибирует опосредованный изоферментом CYP3A4 метаболизм лопинавира в печени, что приводит к повышению концентрации лопинавира в плазме крови. Ритонавир также является ингибитором протеазы ВИЧ. Наиболее частыми побочными эффектами ЛР являются диарея, тошнота, рвота, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инфекции верхних дыхательных путей. Часто наблюдаются реакции в виде инфекций нижних дыхательных путей, анемии, лейкопении, что представляется особо важным ввиду сходства этих реакций с клиническими проявлениями тяжёлого COVID-19. Обращает на себя внимание высокий потенциал ЛР к взаимодействиям с другими лекарственными средствами. К противопоказаниям к применению относятся, в частности, тяжёлая печёночная недостаточность и беременность [3]. Уже на ранних этапах развития пандемии ЛР пробно использовался у пациентов с COVID-19, однако до настоящего времени не опубликовано убедительных данных о клинической эффективности ЛР в лечении COVID-19. Недавние исследования указывают скорее на неэффективность этого лечения [6].

Возможность комбинированного применения у пациентов с COVID-19 и аспекты безопасности

Согласно приложению 6.1 к Рекомендациям МЗ РФ, совместное применение гидроксихлорохина и лопинавира/ритонавира нежелательно. Однако приложение 10 предусматривает схему лечения №4 для тяжёлых форм COVID-19 (пневмония с развитием дыхательной недостаточности, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС)). В этой схеме к комбинации лопинавир/ритонавир может подключаться тоцилизумаб (сарилумаб) [9].

Применение комбинации лопинавир/ритонавир для пациентов высокого риска с лёгким течением COVID-19 было рекомендовано в Италии в марте 2020 года [14]. В настоящее время в австралийских рекомендациях по лечению COVID-19 высказываются против применения ГХХ или ЛР иначе, чем в рамках клинических исследований, и не содержатся сведений о возможности совместного применения ГХХ и ЛР [4]. В Рекомендациях Национальных институтов здоровья США [5] указывает на невозможность рекомендовать или высказаться против применения ГХХ ввиду дефицита доказательных научных данных, однако приводятся результаты ряда исследований, указывающих либо на отсутствие эффекта ГХХ, либо на возможность повышения риска смерти на фоне ГХХ в сравнении с контролем. ЛР рекомендовано использовать строго в рамках клинических исследований. Сведений о возможности совместного применения ГХХ и ЛР эти рекомендации не содержат [5]. Британские рекомендации по лечению тяжёлого COVID-19 [7] не рассматривают ГХХ или ЛР как стандартную терапию

и отмечают, что любые экспериментальные методы лечения должны применяться исключительно в рамках клинических исследований. Совместное применение ГХХ и ЛР в этих рекомендациях не обсуждается.

Совместное применение ГХХ и ЛР может приводить к аддитивному удлинению интервала QT [8], что описано, в том числе и клинически в исследовании *Chong VH и соавт.* [10]. Присоединение ГХХ к ранее инициированной терапии ЛР у 11 пациентов сопровождалось нарушениями ритма и проводимости у 4 из них.

При поиске клинически значимых взаимодействий в электронных базах данных, были найдены следующие особенности: портал www.drugs.com расценивает как умеренное (Moderate), а портал www.medscape.com — как серьёзное [12], и что нужно использовать альтернативные препараты [13].

Согласно приложению 6.1 к Рекомендациям МЗ РФ [9], запрещено применять комбинацию лопинавир/ритонавир с рядом лекарственных средств, включая следующие: амиодарон, рифампицин, кветиапин, мидазолам, домперидон, эплеренон, ивабрадин, ранолазин, ловастатин, симвастатин, сиролimus, будесонид, флутиказон, триамцинолон, рифапентин, карбамазепин, фенобарбитал, апиксабан, клопидогрел, ривароксабан, тикагрелор. По данным Ливерпульского центра по межлекарственным взаимодействиям [8], комбинацию лопинавир/ритонавир не желательно применять совместно с аторвастатином, флуконазолом, циклоспирином, лоперамидом. Не следует применять совместно с галоперидолом, фенитоином, циталопрамом [8]. Согласно инструкции по применению ЛР, этот препарат также нельзя применять совместно с салметеролом и вориконазолом, а также с высокими дозами итраконазола и кетоконазола [3].

Согласно приложению 6.2 к Рекомендациям МЗ РФ, с учётом частого применения антикоагулянтов у пациентов с тяжёлым течением COVID-19, необходимо особо учитывать следующие взаимодействия: лопинавир/ритонавир повышают сыровоточную концентрацию апиксабана и ривароксабана, что увеличивает риск кровотечений. ЛР способен также снижать концентрацию варфарина и дипиридамола, но повышать концентрацию тикагрелора.

В плане мониторинга безопасности следует отметить контроль ЭКГ [2] и периодический контроль АСТ и АЛТ (рекомендовано инструкцией по медицинскому применению ЛС).

Заключение

1. Не обнаружено убедительных данных о клинической эффективности и/или безопасности комбинированной терапии гидроксихлорохином и лопинавиром/ритонавиром пациентов с COVID-19.
2. Такая терапия, как один из вариантов лечения тяжёлого COVID-19, предусмотрена Временными

Возможно ли применение канакинумаба при терапии COVID-19?

Отделенов В. А., Мирзаев К. Б., Сычёв Д. А.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Аннотация. В настоящее время применение канакинумаба у пациентов с COVID-19 не имеет достаточного научного обоснования и не может быть рекомендовано для применения у пациентов с COVID-19 вне клинических исследований.

Ключевые слова: коронавирус; канакинумаб; COVID-19

Для цитирования:

Отделенов В.А., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. Возможно ли применение канакинумаба при терапии COVID-19? // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №S4. — С.50-52. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-50-52

Could canakinumab be used for COVID-19?

Otdelenov VA, Mirzaev KB, Sychev DA

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Abstract. Use of canakinumab in patients with COVID-19 is currently lacking proper evidence base, and should not be recommended outside of clinical trials.

Keywords: coronavirus; canakinumab; COVID-19

For citations:

Otdelenov VA, Mirzaev KB, Sychev DA. Could canakinumab be used for COVID-19? *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;S4:50-52. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-50-52

Введение

Канакинумаб — иммунодепрессивное средство — антитела моноклональные к интерлейкину-1 β (код АТХ: L04AC08), зарегистрированное на территории РФ под торговым наименованием Иларис [1]. Выпускается в лекарственной форме в виде раствора для подкожного введения в дозировке 150 мг/1 мл.

Канакинумаб — человеческое моноклональное антитело IgG1/каппа изотипа к интерлейкину-1 β (ИЛ-1 β). Канакинумаб с высоким аффинитетом связывается с человеческим ИЛ-1 β , нейтрализуя, таким образом, его биологическое действие, блокируя взаимодействие ИЛ-1 β с его рецепторами, ИЛ-1 β -индуцированную активацию генов и продукцию медиаторов воспаления, таких как ИЛ-6 и циклооксигеназа-2. Таким образом, канакинумаб подходит для коррекции заболеваний и состояний, характеризующихся гиперпродукцией ИЛ-1 β на местном или системном уровне [1].

Показания к медицинскому применению в соответствии с инструкцией по медицинскому применению [1]:

- аутовоспалительные синдромы периодической лихорадки;
- активная фаза болезни Стилла, в том числе болезни Стилла взрослых (БСВ) и системного ювенильного идиопатического артрита (сЮИА);
- острый подагрический артрит.

Известно, что у пациентов с тяжёлым течением коронавирусных инфекций SARS-CoV, MERS-CoV наблюдались более высокие концентрации провоспалительных цитокинов (интерферон-гамма, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12 и трансформирующий ростовой фактор бета) по сравнению с пациентами с лёгким течением коронавирусных инфекций [2, 3]. Ряд авторов отмечают отсутствие корреляционной связи между уровнем ИЛ-1 β и тяжестью течения COVID-19 [4].

С учётом нейтрализации канакинумабом одного из провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β рассматривается потенциальная возможность его применения в качестве патогенетического лечения «цитокинового шторма», наблюдаемого у пациентов с тяжёлым течением COVID-19.

Канакинумаб в качестве патогенетической терапии в национальных и международных клинических руководствах, руководствах экспертных сообществ

Во «Временных методических рекомендациях Министерства здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 6 (28.04.2020)» в качестве упреждающей патогенетической терапии рассматриваются блокаторы ИЛ-6 тоцилизумаб и сарилумаб, при их отсутствии по жизненным показаниям может рассматриваться применение глюкокортикостерои-

дов. При среднетяжёлых формах пневмоний в качестве дополнительной терапии может рассматриваться ингибитор янус-киназ барицитиниб [5]. Применение блокатора ИЛ-1 β канакинумаба не рассматривается в актуальных на момент написания настоящей статьи временных рекомендациях Минздрава.

Канакинумаб не включён в руководство по лечению COVID-19 Национального института здоровья США [6].

В алгоритмах лечения пациентов с COVID-19, представленных Информационным центром COVID-19 Медицинского факультета Вашингтонского университета [7] канакинумаб также не представлен.

Согласно протоколам лечения пациентов с COVID-19 Brigham and Women's Hospital [8], не рекомендуется рутинное применение блокаторов ИЛ-1 (анакина, канакинумаб, рилонацепт) вне клинических исследований. У пациентов с тяжёлым течением COVID-19 с подозрением на начинающийся цитокиновый шторм или цитокиновый шторм в активной фазе рекомендуется, по согласованию с ревматологами и специалистами по лечению инфекционных заболеваний, рассмотреть возможность использования блокаторов ИЛ-1. При этом более предпочтительны блокаторы ИЛ-1 с коротким периодом полувыведения (анакина).

Клинические исследования канакинумаба при COVID-19

По данным clinicaltrials.gov в настоящее время запланировано 3 клинических исследования канакинумаба у пациентов с COVID-19 [9] — 2 исследования в стадии набора участников, в одно — набор пока не проводится.

Исследование «Canakinumab to Reduce Deterioration of Cardiac and Respiratory Function in SARS-CoV2 Associated Acute Myocardial Injury and Hyperinflammation» NCT04365153 [10] — проспективное одноцентровое ослеплённое рандомизированное исследование 2-й фазы, запланированное с целью проверки гипотезы эффективности раннего лечения канакинумабом для профилактики прогрессирующей сердечной и дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19, повреждением миокарда и синдромом избыточной воспалительной реакции. Планируется исследовать высокую и низкую дозу канакинумаба:

- канакинумаб 600 мг (8 мг/кг для пациентов массой ≤ 40 кг) на 250 мл 5 % декстрозы в/в в течение 2 ч однократно;
- канакинумаб 300 мг (4 мг/кг для пациентов массой ≤ 40 кг) на 250 мл 5 % декстрозы в/в в течение 2 ч однократно.

Исследование CAN-COVID NCT04362813 [11] — многоцентровое, рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование для оценки эффективности и безопасности канакинумаба в

дополнение к стандартной терапии у пациентов с пневмонией, обусловленной COVID-19, и синдромом высвобождения цитокинов. В исследование планируется включение 450 пациентов. Режим дозирования канакинумаба, согласно протоколу исследования: для пациентов 40—59 кг — 450 мг, 60—80 кг — 600 мг, более 80 кг — 750 мг. Канакинумаб разводится в 250 мл 5 % раствора декстрозы и вводится в/в капельно в течение 2 ч однократно.

В мультицентровое обсервационное исследование NCT04348448 [12] планируется включить 100 пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, которым назначался канакинумаб подкожно. Эффективность канакинумаба планируется оценить по доле пациентов, которым назначался канакинумаб, которые не потребовали интенсивной терапии во время госпитализации по причине COVID-19.

Безопасность применения канакинумаба

Следует отметить, что при применении канакинумаба повышается риск развития серьёзных инфекций. Следует проявлять осторожность при назначении канакинумаба пациентам с инфекциями, рецидивирующими инфекциями в анамнезе или сопутствующими заболеваниями, предрасполагающими к инфекциям. Не следует назначать канакинумаб пациентам во время активной инфекции, требующей медицинского вмешательства [13].

Наиболее часто при применении канакинумаба отмечаются инфекции дыхательных путей (в том числе пневмония), инфекции уха, инфекции мочевыводящих путей, головокружение, боль в верхней части живота, реакции в месте введения, артралгия, преходящее снижение клиренса креатинина, протеинурия, лейкопения [1].

Заключение

1. В настоящее время применение канакинумаба у пациентов с COVID-19 не имеет достаточного научного обоснования и не может быть рекомендовано для применения у пациентов с COVID-19 вне клинических исследований.
2. В запланированных сравнительных клинических исследованиях канакинумаба изучается эффективность и безопасность применения канакинумаба в лекарственной форме для внутривенного введения, которая не зарегистрирована на территории РФ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Отдельнов В.А. — написание текста; Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Отделенов Виталий Александрович

ORCID ID: 0000-0003-0623-7263

SPIN-код: 8357-5770

доцент кафедры клинической фармакологии и терапии
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава
России, Россия, Москва

Мирзаев Карин Бадавиевич

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN-код: 8308-7599

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и
терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, Россия, Москва

Сычёв Дмитрий Алексеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафе-
дрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ
ДПО «Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования» Минздрава России,
Россия, Москва

Otdelenov Vitaly A.

ORCID ID: 0000-0003-0623-7263

SPIN code: 8357-5770

Associate Professor of the Department of Clinical
Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy
of Continuing Professional Education, Ministry of Health
of Russia, Russia, Moscow

Mirzaev Karin B.

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN code: 8308-7599

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the
Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian
Medical Academy of Continuing Professional Education,
Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Sychev Dmitry A.

Corresponding author

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN code: 4525-7556

Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding
Member RAS, Rector, Head. Department of Clinical
Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy
of Continuing Professional Education, Ministry of Health
of Russia, Russia, Moscow

Литература / References

1. Государственный реестр лекарственных средств. Канакинумаб (Иларис). Инструкция по медицинскому применению. [Электронный ресурс]. [State register of medicines. Canakinumab (Ilaris). Instructions for medical use. (In Russ.)]. Доступно по: <https://clck.ru/REWdq> Ссылка активна на 19.05.2020.
2. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017 Jul;39(5):529-539. DOI: 10.1007/s00281-017-0629-x
3. Wong CK et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2004 Apr;136(1):95-103. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x
4. Gong J et al. Correlation Analysis Between Disease Severity and Inflammation-related Parameters in Patients with COVID-19 Pneumonia. *MedRxiv.* 2020 February 27. DOI: 10.1101/2020.02.25.20025643
5. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (28.04.2020) [Электронный ресурс]. 2020. [Temporary guidelines of the Ministry of health of the Russian Federation for the prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 6 (28.04.2020). (In Russ.)]. Доступно по: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_MR_COVID-19_v6.pdf Ссылка активна на 19.05.2020. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. [cited 2020 May 19]; Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
7. UW Medicine COVID-19 Resource Site [Internet]. University of Washington. 2020. [cited 2020 May 16]; Available from: <https://covid-19.uwmedicine.org/Pages/default.aspx>
8. Brigham and Women's Hospital COVID-19 Clinical Guidelines. Therapeutics. Anti-IL-1 Agents (Anakinra, Canakinumab, Rilonacept). [Internet]. [cited 2020 May 22]; Available from: <https://clck.ru/REWeU>
9. Search of: canakinumab | COVID-19. List Results. *ClinicalTrials.gov.* [Internet]. [cited 2020 May 19]; Available from: <https://clck.ru/REWfu>
10. Canakinumab to Reduce Deterioration of Cardiac and Respiratory Function Due to COVID-19. Full Text View. *ClinicalTrials.gov.* [Internet]. [cited 2020 May 19]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04365153>
11. Study of Efficacy and Safety of Canakinumab Treatment for CRS in Participants With COVID-19-induced Pneumonia. Full Text View. *ClinicalTrials.gov.* [Internet]. [cited 2020 May 19]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04362813>
12. Observational Study, Use of Canakinumab Administered Subcutaneously in the Treatment COVID-19 Pneumonia. Full Text View. *ClinicalTrials.gov.* [Internet]. [cited 2020 May 20]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04348448>
13. ILARIS (canakinumab). FULL PRESCRIBING INFORMATION [Internet]. [cited 2020 May 20]; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125319s047lbl.pdf

Материал подготовлен: 22.05.2020 г.

Изменение роли монотерапии гидроксихлорохином и комбинированной терапии гидроксихлорохином в сочетании с азитромицином у пациентов с COVID-19

Отделенов В. А.¹, Киселёв Ю. Ю.², Мирзаев К. Б.¹, Матвеев А. В.¹, Сычёв Д. А.¹

¹ — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

² — Университет Осло Метрополитен, Осло, Норвегия

Аннотация. Учитывая результаты последних исследований, необходимо рассматривать вопрос об отхождении от рутинного применения гидроксихлорохина в схемах лечения COVID-19, особенно в комбинации с азитромицином. Применение гидроксихлорохина, особенно в комбинации с азитромицином может быть ассоциировано с повышенным риском внутригоспитальной смертности, удлинения интервала QT при отсутствии убедительной доказанной эффективности в отношении клиренса вируса SARS-CoV-2 и исходов. Применение гидроксихлорохина, особенно в комбинации с азитромицином, может быть рассмотрено в отдельных случаях, при этом следует тщательно оценить соотношение пользы и риска, а также усилить контроль за безопасностью применения данных лекарственных препаратов. Безопасность применения гидроксихлорохина в амбулаторных условиях у больных с COVID-19 недостаточно изучена и сопряжена с рисками, связанными с трудностями обеспечения мониторинга интервала QT и уровня электролитов, поэтому не может рассматриваться в качестве терапии первой линии в амбулаторных условиях. Не рекомендуется амбулаторное применение гидроксихлорохина при COVID-19 без должного мониторинга безопасности (клинического, инструментального и лабораторного).

Ключевые слова: коронавирус; монотерапия гидроксихлорохином; гидроксихлорохин с азитромицином; COVID-19
Для цитирования:

Отделенов В.А., Киселёв Ю.Ю., Мирзаев К.Б., Матвеев А.В., Сычёв Д.А. Изменение роли монотерапии гидроксихлорохином и комбинированной терапии гидроксихлорохином в сочетании с азитромицином у пациентов с COVID-19 // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №S4. — С.53-59. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-53-59

Adjusting the role of hydroxychloroquine with or without azithromycin in patients with COVID-19

Otdelenov VA¹, Kiselev YuYu², Mirzaev KB¹, Matveev AV¹, Sychev DA¹

¹ — Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

² — Oslo Metropolitan University, Oslo, Norway

Abstract. Taking recent publications into account, one should consider avoiding routine use of hydroxychloroquine, especially if combined with azithromycin, for COVID-19. Such treatment may be associated with the increased risk for hospital mortality and QT prolongation, while there is no documented effectiveness regarding SARS-CoV-2 clearance and outcomes. This treatment may be considered in individual cases, provided potential benefit and risks are carefully weighted, and safety monitoring is enhanced. Hydroxychloroquine safety in outpatients with COVID-19 is poorly studied and risks are increased by challenges in monitoring QT and electrolytes, hence hydroxychloroquine cannot be considered as first line treatment in outpatient settings. Such use of hydroxychloroquine is not recommended if clinical, instrumental, and laboratory monitoring are not in place.

Keywords: coronavirus; hydroxychloroquine with or without azithromycin; COVID-19

For citations:

Otdelenov VA, Kiselev YuYu, Mirzaev KB, Matveev AV, Sychev DA. Adjusting the role of hydroxychloroquine with or without azithromycin in patients with COVID-19. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;S4:53-59. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-53-59

Введение

Гидроксихлорохин (ГХХ) — противомаларийное средство (код АТХ: P01BA02), зарегистрированное на территории РФ под торговыми наименованиями Плаквенил, Иммард [1]. ГХХ в соответствии с инструкцией по медицинскому применению показан для лечения некоторых ви-

дов малярии, ревматоидного артрита, системной красной волчанки [2].

По данным исследований *in vitro* ГХХ подавляет активность SARS-CoV-2 [3–5]. Предполагаемый механизм действия ГХХ [6]: ингибирование хинон-редуктазы-2 (фермент, участвующий в процессе биосинтеза сиаловых кислот, являющихся критическим компонентом для распознавания лигандов

трансмембранными протеинами), что приводит к снижению гликозилирования мембранного белка ангиотензин-превращающего фермента 2 (путь проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетку), тем самым нарушая связь вирус-рецептор; кроме того, ГХХ нарушает эндоцитоз вирусных частиц путём повышения рН эндосом, захватывающих вирус. ГХХ обладает иммуномодулирующей активностью, которая теоретически может способствовать противовоспалительному ответу у пациентов с вирусными инфекциями [3, 6—8].

Перед назначением и во время приёма ГХХ следует уделить особое внимание результату ЭКГ, в частности, величине интервала QT. ГХХ обладает кардиотоксичностью и его приём может сопровождаться удлинением интервала QT и развитием серьёзных жизнеугрожающих желудочковых аритмий типа «пируэт» (*torsades de pointes*).

24.04.2020 Food and drug administration (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, FDA) выпустило информационное письмо [9] о необходимости более тщательного мониторинга безопасности применения ГХХ для лечения или профилактики COVID-19 в связи с высоким риском развития серьёзных и потенциально опасных для жизни нарушений сердечного ритма. Отчёты о развитии нежелательных реакций при применении ГХХ у пациентов с COVID-19, поступившие в FDA с момента начала пандемии COVID-19, включают в себя: удлинение интервала QT, желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков, в ряде случаев — летальный исход.

Гидроксихлорохин в качестве этиотропной и патогенетической терапии в национальных и международных клинических руководствах, руководствах экспертных сообществ

Во «Временных методических рекомендациях Министерства здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (28.04.2020)» в качестве перспективных и возможных к назначению препаратов для лечения COVID-19 рассматриваются противомаларийные препараты хлорохин, ГХХ и мефлохин. Рекомендуемая доза ГХХ: 400 мг 2 раза в первый день (утро, вечер), затем 200 мг 2 раза в сутки (утро, вечер) в течение 6 дней [10].

Согласно руководству по лечению COVID-19 Национального института здоровья США [11] в настоящее время имеется недостаточно клинических данных для того, чтобы рекомендовать или не рекомендовать использование хлорохина или гидроксихлорохина для лечения COVID-19 (сила рекомендаций — А (сильная), уровень научной обоснованности — III (экспертное мнение)). Эксперты

не рекомендуют применение высоких доз хлорохина (600 мг 2 раза в день в течение 10 дней) для лечения COVID-19 (сила рекомендаций — А (сильная), уровень научной обоснованности — I (1 или более рандомизированных клинических исследований с клиническими исходами и (или) валидизированными лабораторными конечными точками)).

В обновлённых 20 мая 2020 г. алгоритмах лечения пациентов с COVID-19, представленных Информационным центром COVID-19 Медицинского факультета Вашингтонского университета [12] рутинное применение гидроксихлорохина вне рандомизированных клинических исследований не рекомендовано. Основанием для данной рекомендации стали результаты исследований во Франции и Китае [13, 14], свидетельствующие об отсутствии пользы применения гидроксихлорохина при повышенном риске удлинения интервала QT.

Согласно протоколам лечения пациентов с COVID-19 Brigham and Women's Hospital, ГХХ вне клинического исследования может рассматриваться для лечения госпитализированных пациентов с COVID-19 только после оценки потенциальной пользы и риска, при этом рекомендуемый режим дозирования ГХХ 400 мг каждые 12 ч перорально в первый день, затем по 200 мг каждые 12 ч (либо каждые 8 ч при нарушениях абсорбции) в течение 4 дней [15].

Австралийская национальная рабочая группа по COVID-19 [16] и Британское агентство по лекарственным средствам [17] не рекомендуют применение гидроксихлорохина иначе как в рамках клинических исследований.

Клинические исследования гидроксихлорохина при COVID-19

По данным ClinicalTrials.gov в настоящее время зарегистрировано 173 клинических исследования ГХХ для лечения пациентов с COVID-19 [18] — 151 открытое исследование (88 исследований в стадии набора участников, в 63 набор пока не проводится), 22 закрытых исследования (3 исследования завершено, в 10 ограниченный набор по приглашениям, 6 исследований продолжается, но набор участников не проводится, 3 исследования приостановлено).

Результаты завершённых исследований (NCT04261517, NCT04343768, NCT04389320) не опубликованы.

Новые данные по безопасности применения ГХХ

По данным анализа мультинационального регистра, в который были включены 96 032 пациентов с лабораторным подтверждением инфицирования SARS-CoV-2 [19], применение гидроксихлорохина (HR [hazard ratio] 1,335; 95 % ДИ 1,223—1,457), ги-

гидроксихлорохина с макролидом (HR 1,447; 95 % ДИ 1,368—1,531), хлорохина (HR 1,365; 95 % ДИ 1,218—1,531) и хлорохина с макролидом (HR 1,368; 95 % ДИ 1,273—1,469) ассоциировано с повышением риска внутригоспитальной смертности. Выявлена ассоциация применения гидроксихлорохина (HR 2,369; 95 % ДИ 1,935—2,900), гидроксихлорохина в комбинации с макролидом (HR 5,106; 95 % ДИ 4,106—5,983) и хлорохина с макролидом (HR 4,011; 95 % ДИ 3,344—4,812) с развитием желудочковых аритмий во время госпитализации.

Метаанализ 3 исследований эффективности применения ГХХ ($n = 210$), оценённой по клиренсу вируса по данным ПЦР с обратной транскрипцией, показал отсутствие пользы применения ГХХ (ОР 1,05; 95 % 0,79—1,38; $p = 0,74$). Кроме того, оценена безопасность применения ГХХ — метаанализ 3 исследований ($n = 474$) показал статистически значимое увеличение смертности (ОР 2,17; 95 % ДИ 1,32—3,57; $p = 0,002$) [20].

Подходы к контролю безопасности терапии гидроксихлорохином в амбулаторной практике

В нескольких небольших клинических исследованиях у больных с COVID-19 было показано, что терапия гидроксихлорохином нередко ассоциирована с развитием серьёзных неблагоприятных побочных реакций (НПР), прежде всего со стороны сердечно-сосудистой системы. По данным Французских центров фармаконадзора из 120 поступивших за месяц спонтанных сообщений об развитии НПР у больных с COVID-19 — 85,8 % связаны с использованием гидроксихлорохина, причём в половине случаев НПР гидроксихлорохин был назначен совместно с азитромицином [21]. К сообщениям, связанным с использованием гидроксихлорохина в качестве этиотропной терапии COVID-19, относились: 1) 100 % сообщений о внезапных, необъяснимых смертях (7 % от общего числа сообщений); 2) 75 % сообщений о желудочковых аритмиях (5 % от общего числа сообщений); 3) 86 % сообщений об изолированном удлинении QTc; 4) 85 % сообщений о нарушении проводимости. При этом медиана возраста пациентов составила 65 лет, что говорит о том, что половина спонтанных сообщений об НПР приходилось на пациентов моложе 65 лет и что пациенты более молодого возраста так же подвержены риску сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии гидроксихлорохином. Данные Французских центров фармаконадзора коррелируют и результатами других международных регистров [19].

Учитывая недостаточные доказательства эффективности терапии COVID-19 гидроксихлорохином, относительно высокую частоту развития кардиальных осложнений, а также позиции ряда регуляторных органов и профессиональных сообществ (FDA

[22] и Heart Rhythm Society [23]) по ограничению амбулаторного применения гидроксихлорохина при COVID-19, при лечении инфекции SARS-CoV2 вне стационарных условий целесообразно рассмотреть соблюдение следующих условий:

- Исследование ЭКГ в 12 отведениях с расчётом и документированием скорректированного интервала QT (предпочтительно с использованием формул Fridericia или Framingham). Не рекомендуется использовать гидроксихлорохин без исходной ЭКГ с расчётом QTc.
- Не рекомендуется использовать гидроксихлорохин при исходном QTc ≥ 500 мс.
- Если QTc ≥ 460 мс (у детей) или ≥ 470 мс (у мужчин) и ≥ 480 мс (у женщин), но < 500 мс, то перед назначением гидроксихлорохина следует скорректировать уровень Ca^{2+} , Mg^{2+} , K^{+} , отменить другие лекарственные препараты, которые могут удлинять интервал QT и не являются жизненно важными для пациента.
- Если QTc < 460 мс (у детей), < 470 мс (у мужчин), < 480 мс (у женщин), то возможно назначение гидроксихлорохина.
- Перед назначением гидроксихлорохина необходимо оценить наличие противопоказаний, функцию почек, функцию печени, и при наличии возможности — уровень K^{+} , Mg^{2+} .
- Для контроля кардиотоксичности при наличии возможности целесообразно проведение ЭКГ на 3-й день терапии гидроксихлорохином через 2-3 часа после введения дозы. Если QTc увеличивается более 60 мс (QTc ≥ 60 мс) или абсолютное значение QTc > 500 мс, необходимо рассмотреть возможность прекращения терапии.
- В условиях карантина либо ограниченности ресурсов, следует рассмотреть вариант ведения больного без дополнительной регистрации ЭКГ исходно и в динамике при низком риске лекарственно-ассоциированного удлинения интервала QT по шкале Тисдейла (≤ 6 баллов) [24] и отсутствии дополнительных факторов риска удлинения интервала QT согласно модифицированному чек-листу (Алгоритм прилагается ниже).
- Максимально возможная оценка симптомов возможного удлинения интервала QT по телефону: все амбулаторные пациенты должны тщательно следить за симптомами, обращая внимание на факторы риска аритмии (обмороки, обездвиживание, приём новых лекарств и ухудшение состояния здоровья). При выявлении факторов риска аритмии показано внеочередное ЭКГ.

Алгоритм оценки риска развития жизнеугрожающих нарушений ритма при амбулаторном применении гидроксихлорохина

На сегодняшний день нет чётких указаний профессиональных сообществ относительно того, как организовать мониторинг безопасности при амбулаторном применении гидроксихлорохина, в том числе без возможности ЭКГ-контроля. Ряд регуляторных органов и профессиональных сообществ высказались против амбулаторного применения гидроксихлорохина при COVID-19 (Food and Drug Administration, [22] и Heart Rhythm Society [23]). В случае амбулаторного применения гидроксихлорохина в условиях карантина и ограниченности ресурсов (отсутствие возможности ЭКГ-контроля и контроля электролитов в плазме) следует рассмотреть вариант ведения больного с обязательным соблюдением двух ограничительных условий, указанных в алгоритме (Приложение 1): 1) низкий риск лекарственно-ассоциированного удлинения интервала QT по шкале Тисдейла (≤ 6 баллов); 2) отсутствии дополнительных факторов риска удлинения интервала QT согласно модифицированному чек-листу¹ [25, 26].

Основная цель применения алгоритма: стратифицировать и отсеять амбулаторных пациентов с потенциально более высоким риском развития тяжёлых жизнеугрожающих нарушений ритма в условиях карантина и ограниченности ресурсов (отсутствие возможности ЭКГ-контроля и контроля электролитов в плазме).

Инструкция к алгоритму (Приложение 1):

- Шаг 1. Обязательная оценка риска по шкале Тисдейла² всем амбулаторным пациентам перед назначением гидроксихлорохина.
 - Решение В — при умеренном и высоком риске по шкале Тисдейла (7 и более баллов).
- Шаг 2. При низком риске по шкале Тисдейла (≤ 6 баллов) обязательное заполнение всем пациентам модифицированного чек-листа наличия/отсутствия дополнительных факторов риска удлинения интервала QT.
 - Решение А — при отсутствии дополнительных факторов риска удлинения интервала QT.
 - Решение В — наличии дополнительных факторов риска удлинения интервала QT.

¹ — Наиболее значимые дополнительные факторы риска удлинения интервала QT, доступные для оценки в амбулаторных условиях отобраны и ряда ранее опубликованных документов [25, 26].

² — С учётом наличия в шкале оценки лекарственно-ассоциированного удлинения интервала QT Тисдейла признаков, которые, зачастую, недоступны для корректной оценки в амбулаторных условиях (сывороточный калий, исходный QTc), недостаточные доказательства эффективности терапии COVID-19 гидроксихлорохином, относительно высокую частоту развития кардиальных осложнений, рекомендации по ограничению амбулаторного применения гидроксихлорохина при COVID-19 со стороны ряда регуляторных органов и профессиональных сообществ предложено: при отсутствии возможности оценки какого-либо фактора из шкалы Тисдейла, считать этот фактор положительным и присвоить соответствующий балл.

Заключение

1. Применение гидроксихлорохина, особенно в комбинации с азитромицином, для лечения пациентов с COVID-19 может быть ассоциировано с повышенным риском внутригоспитальной смертности и удлинения интервала QT, при отсутствии убедительной доказанной эффективности в отношении клиренса вируса SARS-CoV-2 и исходов.
2. Следует рассматривать вопрос ограничения рутинного применения гидроксихлорохина, особенно в комбинации с азитромицином, в схемах лечения COVID-19.
3. При принятии решения о назначении гидроксихлорохина, особенно в комбинации с азитромицином, пациенту с COVID-19 следует тщательно оценить соотношение пользы и риска, а также усилить контроль за безопасностью применения данных лекарственных препаратов.
4. Безопасность применения гидроксихлорохина в амбулаторных условиях у больных с COVID-19 недостаточно изучена и сопряжена с рисками, связанными с трудностями обеспечения мониторинга интервала QT и уровня электролитов, поэтому не может рассматриваться в качестве терапии первой линии в амбулаторных условиях. Следует избегать амбулаторного применения гидроксихлорохина при COVID-19 без должного мониторинга безопасности (пункт 5 ответа). В случае амбулаторного применения гидроксихлорохина в условиях карантина и ограниченности ресурсов (отсутствие возможности ЭКГ-контроля и контроля электролитов в плазме) следует рассмотреть вариант ведения больного с обязательным соблюдением двух ограничительных условий, указанных в алгоритме (см. рис. 1).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Отделенов В.А. — написание текста; Киселёв Ю.Ю., Мирзаев К.Б., Матвеев А.В., Сычёв Д.А. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

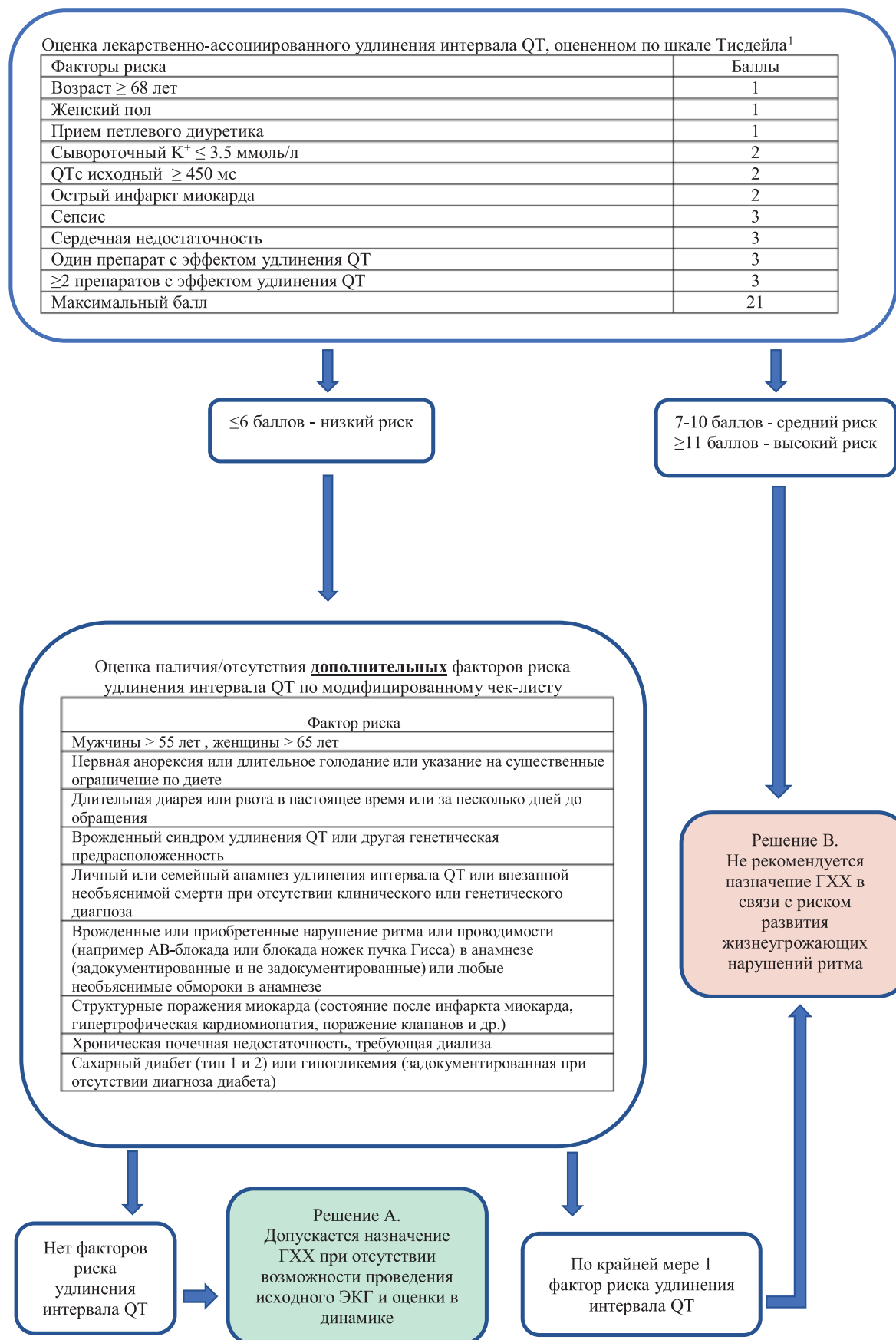


Рис 1. Алгоритм оценки риска развития жизнеугрожающих нарушений ритма при амбулаторном применении гидроксихлорохина.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Отделенов Виталий Александрович

ORCID ID: 0000-0003-0623-7263

SPIN-код: 8357-5770

доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Киселёв Юрий Юрьевич

ORCID ID: 0000-0002-6753-8572

PhD, доцент факультета наук о здоровье OsloMet — Oslo Metropolitan University (Норвегия)

Мирзаев Карин Бадавиевич

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN-код: 8308-7599

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Матвеев Александр Витальевич

ORCID ID: 0000-0002-6636-3950

SPIN-код: 8518-1320

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Сычёв Дмитрий Алексеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Otdelenov Vitaly A.

ORCID ID: 0000-0003-0623-7263

SPIN code: 8357-5770

Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Kiselev Yuri Yu.

ORCID ID: 0000-0002-6753-8572

PhD, Associate Professor at the Faculty of Health Sciences OsloMet — Oslo Metropolitan University (Norway)

Mirzaev Karin B.

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN code: 8308-7599

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Matveev Alexander V.

ORCID ID: 0000-0002-6636-3950

SPIN code: 8518-1320

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Sychev Dmitry A.

Corresponding author

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN code: 4525-7556

Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member RAS, Rector, Head. Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Литература / References

1. Государственный реестр лекарственных средств. Запрос «гидроксихлорохин», поиск по МНН [Electronic resource]. [State register of medicines. Query «hydroxychloroquine», search by INN. (In Russ.)]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=гидроксихлорохин&m=mnn> (accessed: 24.05.2020).
2. Государственный реестр лекарственных средств. Плаквенил. Инструкция по медицинскому применению [Electronic resource]. [State register of medicines. Plaquenil. Instructions for medical use. (In Russ.)]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=dd41b667-c371-45bb-b9d0-f7053eab7c3d&t= (accessed: 17.05.2020).
3. Yao X. et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;71(15):732-739. DOI: 10.1093/cid/ciaa237
4. Vincent MJ et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virol J*. 2005 Aug 22;2:69. DOI: 10.1186/1743-422X-2-69
5. Keyaerts E et al. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004 Oct 8;323(1):264-8. DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.08.085
6. Devaux CA et al. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents*. 2020 May;55(5):105938. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105938

7. Sahraei Z et al. Aminoquinolines against coronavirus disease 2019 (COVID-19): chloroquine or hydroxychloroquine. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Apr;55(4):105945. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105945
8. Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother*. 2020 Jul 1;75(7):1667-1670. DOI: 10.1093/jac/dkaa114
9. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Reiterates Importance of Close Patient Supervision for 'Off-Label' Use of Antimalarial Drugs to Mitigate Known Risks, Including Heart Rhythm Problems [Electronic resource]. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-reiterates-importance-close-patient-supervision-label-use> (accessed: 24.05.2020).
10. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (28.04.2020) [Электронный ресурс]. 2020. [Temporary guidelines of the Ministry of health of the Russian Federation for the prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 6 (28.04.2020). (In Russ.)]. Доступно по: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_MR_COVID-19_v6.pdf Ссылка активна на 25.05.2020

11. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Electronic resource]. URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (accessed: 25.05.2020).
12. UW Medicine COVID-19 Resource Site [Electronic resource] // University of Washington. 2020. URL: <https://covid-19.uwmedicine.org/Pages/default.aspx> (accessed: 25.05.2020).
13. Tang W et al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. *MedRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.04.10.20060558
14. Mahevas Metal. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. *MedRxiv*. April 14, 2020. DOI: 10.1101/2020.04.10.20060699
15. Brigham and Women's Hospital COVID-19 Clinical Guidelines [Electronic resource]. URL: <https://covidprotocols.org/> (accessed: 25.05.2020).
16. Colleges C.A.M. and N. National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce [Electronic resource]. 2020. P. Guidelines. URL: <https://covid19evidence.net.au/> (accessed: 25.05.2020).
17. Coronavirus (COVID-19): latest guidance for medicines safety — GOV.UK [Electronic resource]. URL: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/coronavirus-covid-19-latest-guidance-for-medicines-safety#chloroquine-and-hydroxychloroquine> (accessed: 25.05.2020).
18. Search of: Hydroxychloroquine treatment | COVID-19 — List Results — ClinicalTrials.gov [Electronic resource]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Hydroxychloroquine+treatment&cond=COVID-19&Search=Apply&age_v=&gndr=&type=&rslt= (accessed: 25.05.2020).
19. Mehra MR et al. RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*. 2020 May 22;S0140-6736(20)31180-6. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6
20. Singh AK et al. "Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: A Systematic Review and meta-analysis." *Diabetes Metab Syndr*. Jul-Aug 2020;14(4):589-596. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.05.017
21. Gérard A et al. "Off-label" use of hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir-ritonavir and chloroquine in COVID-19: a survey of cardiac adverse drug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers. *Thérapie*. Jul-Aug 2020;75(4):371-379. DOI: 10.1016/j.therap.2020.05.002
22. FDA Drug Safety Communication: FDA cautions against use of hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19 outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems. URL: <https://www.fda.gov/media/137250/download> (accessed: 25.05.2020).
23. HRS COVID-19 Task Force Update: April 21, 2020 URL: <https://www.hrsonline.org/COVID19-Challenges-Solutions/hrs-covid-19-task-force-update-april-21-2020> (accessed: 25.05.2020).
24. Timothy F. Simpson, MD, PharmD; Richard J. Kovacs, MD, FACC; and Eric C. Stecker, MD, MPH, FACC. American College of Cardiology. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19> (accessed: 25.05.2020).
25. Giudicessi JR et al. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc-Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for Coronavirus Disease 19 (COVID-19). *Mayo Clin Proc*. 2020 Jun;95(6):1213-1221. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.03.024
26. Jordan M Prutkin, MD, Bradley P Knight, Brian C Downey. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Arrhythmias and conduction system disease. <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-arrhythmias-and-conduction-system-disease#H3480858110> (accessed: 25.05.2020).

Материал подготовлен: 17.05.2020 г.

Возможность применения анакинры при COVID-19

Отделенов В. А., Матвеев А. В., Сычёв Д. А.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Аннотация. В настоящее время применение анакинры в качестве патогенетической терапии «цитокинового шторма», наблюдающегося при тяжёлом течении COVID-19, не может быть рекомендовано для рутинного применения вне клинического исследования.

Ключевые слова: коронавирус; анакинра; COVID-19

Для цитирования:

Отделенов В.А., Матвеев А.В., Сычёв Д.А. Возможность применения анакинры при COVID-19 // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №S4. — С.60-63. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-60-63

Possibilities for the use of anakinra in COVID-19

Otdelenov VA, Matveev AV, Sychev DA

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Abstract. The use of anakinra cannot be currently recommended outside of clinical trials as pathogenetic treatment of “cytokine storm” in severe COVID-19.

Keywords: coronavirus; anakinra; COVID-19

For citations:

Otdelenov VA, Matveev AV, Sychev DA. Possibilities for the use of anakinra in COVID-19. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;S4:60-63. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-60-63

Введение

Анакинра — антагонист рецепторов к интерлейкину-1 (код АТХ: L04AC03), показанный для лечения ревматоидного артрита и криопирин-ассоциированных периодических синдромов (в частности, мультисистемой аутовоспалительной болезни с началом в неонатальном периоде) [1]. Выпускается в виде заполненных градуированных шприцов с раствором для подкожного введения (100 мг/0,67 мл) с возможностью дозирования от 20 мг до 100 мг. По данным Государственного реестра лекарственных средств, не зарегистрирован на территории РФ.

Механизм действия анакинры связан с блокированием биологической активности ИЛ-1α и ИЛ-1β путём конкурентного ингибирования связывания ИЛ-1 с рецептором ИЛ-1 типа I, который экспрессируется в разных тканях и органах. Продукция ИЛ-1 индуцируется в ответ на воспалительные стимулы и опосредует различные физиологические реакции, включая воспалительные и иммунологические реакции. ИЛ-1 обладает широким спектром действия, включая деградацию хряща путём индукции быстрой потери протеогликанов, а также стимуляцию резорбции костной ткани.

Известно, что у пациентов с тяжёлым течением коронавирусных инфекций SARS-CoV и MERS-CoV наблюдались более высокие концентрации провоспалительных цитокинов (интерферон-гамма, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12 и трансформирующий ростовой фак-

тор бета) по сравнению с пациентами с лёгким течением коронавирусных инфекций [2, 3]. Ряд авторов отмечают отсутствие корреляционной связи между уровнем ИЛ-1β и тяжестью течения COVID-19 [4].

С учётом нейтрализации блокирования анакинрой рецептора для одного из провоспалительных цитокинов ИЛ-1 рассматривается потенциальная возможность его применения в качестве патогенетического лечения «цитокинового шторма», наблюдаемого у пациентов с тяжёлым течением COVID-19.

Анакинра в качестве патогенетической терапии в национальных и международных клинических руководствах, руководствах экспертных сообществ

В шестой версии Временных методических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) от 28.04.2020 г. [5] упоминаний анакинры не найдено.

В алгоритмах лечения пациентов с COVID-19, представленных Информационным центром COVID-19 Медицинского факультета Вашингтонского университета [6], австралийском руководстве по ведению пациентов с COVID-19 анакинра также не представлена [7].

В связи с отсутствием результатов клинических исследований, Национальный институт здоровья США не может дать рекомендаций за или против применения ингибиторов ИЛ-1, таких как анакинра,

для лечения пациентов с COVID-19 (сила рекомендаций — А (сильная), уровень научной обоснованности — III (экспертное мнение)) [8].

Согласно протоколам лечения пациентов с COVID-19 Brigham and Women's Hospital [9], не рекомендуется рутинное применение блокаторов ИЛ-1 (анакинра, канакинумаб, рилонацепт) вне клинических исследований. У пациентов с тяжёлым течением COVID-19 с подозрением на начинающийся цитокиновый шторм или цитокиновый шторм в активной фазе рекомендуется рассмотреть возможность использования блокаторов ИЛ-1 по согласованию с ревматологами и специалистами по лечению инфекционных заболеваний. При этом более предпочтительны блокаторы ИЛ-1 с коротким периодом полувыведения (анакинра).

Клинические исследования анакинры при COVID-19

По данным clinicaltrials.gov в настоящее время запланировано 11 клинических исследований анакинры у пациентов с COVID-19 — 8 исследований в стадии набора участников, в три — набор пока не проводится.

В запланированных исследованиях изучаются следующие режимы дозирования анакинры:

- 300 мг 1 раз в день в/в в течение 5 дней с последующим постепенным снижением доз при стадии воспаления 2b и 3 (гипоксическая пневмония, ОРДС без полиорганной недостаточности) или анакинра 300 мг 1 раз в день в/в в сочетании с руксолитинибом 5 мг 2 раза в день перорально (при ОРДС с полиорганной недостаточностью) [NCT04366232];
- 400 мг (2 инъекции по 100 мг каждые 12 ч) в/в с 1-го по 3-й день и по 200 мг/сут в последующие 7 дней [исследование ANACONDA, NCT04364009, $n = 240$];
- 100 мг подкожно 1 раз в день в течение 10 дней [исследование SAVE, NCT04357366];
- 100 мг в/в каждые 6 ч (400 мг/сут) в течение 15 дней [NCT04324021];
- 200 мг в/в 3 раза в день в течение 7 дней [исследование ESCAPE, NCT04339712];
- 100 мг подкожно каждые 6 ч в течение 5 дней [NCT04362111];
- 100 мг подкожно 1 раз в день в течение 28 дней [исследование COV-AID, NCT04330638];
- 200 мг в/в 2 раза в день — с 1-го по 3-й день, 100 мг в/в 2 раза в день — в 4-й день и 100 мг в/в 1 раз в день — на 5-й день [исследование CORIMUNO-ANA, NCT04341584];
- 300 мг в/в болюсно, затем по 100 мг в/в каждые 6 ч [REMAP-CAP, NCT02735707];
- 200 мг каждые 12 ч подкожно в 1-й день, затем по 200 мг каждые 24 ч в течение 2 дней [исследование REP-COVID, NCT04374539].

Сообщается о клиническом случае успешного применения анакинры у пациента 50 лет с тяжёлым течением COVID-19. Препарат назначался в следующем режиме дозирования: 200 мг в/в, затем по 100 мг каждые 6 ч подкожно. При этом были отменены лопинавир/ритонавир и гидроксихлорохин и не назначались другие иммуносупрессивные препараты, включая глюкокортикоиды. Через 72 ч после начала применения анакинры отмечено значительное снижение маркеров воспаления, ферритина, повышение уровня лимфоцитов, снижение печёночных трансаминаз, Показатели дыхания улучшились к 13-му дню с последующим улучшением рентгенологической картины. Однако на 21-й день (через 4 дня после перевода пациента из отделения интенсивной терапии) у пациента отмечено появление лихорадки, повышение уровня С-реактивного белка без изменения уровня ферритина. В связи с подозрением на развитие катетер-ассоциированной инфекции кровотока анакинра отменена и назначена антибактериальная терапия. Пациент выписан на 29-й день с нормальным уровнем сатурации без дополнительной кислородотерапии [10].

Также сообщается о случае успешного совместного применения анакинры и ремдесвира у пациента 57 лет с прогрессирующим COVID-19 на фоне лечения лопинавиром/ритонавиром в сочетании с гидроксихлорохином и эмпирической антибактериальной терапией азитромицином и цефтриаксоном. В связи с неэффективностью терапии, критическим ухудшением клинического состояния на 7-й день лечения и появлением признаков гипертонического криза было принято решение о назначении иммуносупрессивной терапии. В связи с недоступностью тоцилизумаба была назначена комплексная терапия анакинрой (100 мг подкожно каждые 6 ч в течение 7 дней), а лопинавир/ритонавир заменён на ремдесвир (200 мг в/в, затем по 100 мг каждые 24 ч в/в). На фоне данной терапии отмечена нормализация температуры тела, снижение маркеров воспаления и постепенное восстановление функции дыхания [11].

Безопасность применения анакинры

Безопасность применения анакинры у пациентов с COVID-19 не изучена. Основные побочные эффекты применения анакинры у пациентов с ревматоидным артритом — кожные реакции в месте введения и развитие тяжёлых инфекций [1, 12]. Применение анакинры у пациентов с ревматоидным артритом ассоциировано с повышенным риском развития серьёзных инфекций: у 2 % пациентов, принимающих анакинру, по сравнению с <1 % у пациентов, принимавших плацебо. К другим побочным явлениям при применении анакинры относятся ухудшение течения ревматоидного артрита, головная боль, тошнота, диарея, синусит, артралгия, гриппоподобные симптомы и боль в животе.

Заключение

1. В связи с отсутствием результатов клинических исследований у пациентов с COVID-19 в настоящее время применение анакинры в качестве патогенетической терапии «цитокинового шторма», наблюдающегося при тяжёлом течении COVID-19, носит экспериментальный характер и не может быть рекомендовано для рутинного применения вне клинического исследования.

2. При невозможности применения других противовоспалительных препаратов, в том числе блокаторов ИЛ-6, включённых во временные методические рекомендации Минздрава по профилактике, диагно-

стике и лечению новой коронавирусной инфекции, врачебной комиссией может быть рассмотрен вопрос применения анакинры. Применение незарегистрированных лекарственных препаратов в России регламентировано соответствующими нормативными документами.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Отделенов В.А. — написание текста; Матвеев А.В., Сычёв Д.А. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Отделенов Виталий Александрович

ORCID ID: 0000-0003-0623-7263

SPIN-код: 8357-5770

доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Матвеев Александр Витальевич

ORCID ID: 0000-0002-6636-3950

SPIN-код: 8518-1320

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Сычёв Дмитрий Алексеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Otdelenov Vitaly A.

ORCID ID: 0000-0003-0623-7263

SPIN code: 8357-5770

Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Matveev Alexander V.

ORCID ID: 0000-0002-6636-3950

SPIN code: 8518-1320

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Sychev Dmitry A.

Corresponding author

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN code: 4525-7556

Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member RAS, Rector, Head. Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Литература / References

1. KINERET[®] (anakinra) injection, for subcutaneous use. FULL PRESCRIBING INFORMATION [Internet]. [cited 2020 May 25]; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/103950s5182lbl.pdf
2. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017 Jul;39(5):529-539. DOI: 10.1007/s00281-017-0629-x
3. Wong CK et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2004 Apr;136(1):95-103. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x
4. Gong J et al. Correlation Analysis Between Disease Severity and Inflammation-related Parameters in Patients with COVID-19 Pneumonia. *MedRxiv.* 2020 February 27. DOI: 10.1101/2020.02.25.20025643.
5. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (28.04.2020) [Электронный ресурс]. 2020. [Temporary guidelines of the Ministry of health of the Russian

Federation for the prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 6 (28.04.2020). (In Russ.). Доступно по: <https://clck.ru/NCM6x> Ссылка активна на 25.05.2020

6. UW Medicine COVID-19 Resource Site [Internet]. University of Washington. 2020. [cited 2020 May 25]; Available from: <https://covid-19.uwmedicine.org/Pages/default.aspx>

7. Colleges C.A.M. and N. National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce [Internet]. 2020. P. Guidelines. [cited 2020 May 25]; Available from: <https://covid19evidence.net.au/>

8. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. [cited 2020 May 25]; Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

9. Brigham and Women's Hospital COVID-19 Clinical Guidelines — Therapeutics — Anti-IL-1 Agents (Anakinra, Canakinumab, Rilonacept) [Internet]. [cited 2020 May 22]; Available from: <https://covidprotocols.org/protocols/therapeutics/#anti-il-1-agents-anakinra-canakinumab-rilonacept>

10. Filocamo G et al. Use of anakinra in severe COVID-19: a case report. *Int J Infect Dis*. 2020 Jul;96:607-609. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.05.026
11. Franzetti M et al. Interleukin-1 receptor antagonist anakinra in association with remdesivir in severe Coronavirus disease 2019: A case report. *Int J Infect Dis*. 2020 Aug;97:215-218. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.05.050
12. Lopalco G et al. Safety profile of anakinra in the management of rheumatologic, metabolic and autoinflammatory disorders. *Clin Exp Rheumatol*. Italy, 2016. Vol. 34, No 3. P. 531- 538.
13. Разъяснения Министерства здравоохранения РФ от 30 октября 2018 г. О ввозе в РФ конкретной партии незарегистрированных лекарственных средств, предназначенных для оказания медицинской помощи по жизненным показаниям конкретного пациента. [Explanations of the Ministry of health of the Russian Federation dated October 30, 2018 About importation to the Russian Federation of the specific party of the unregistered medicines intended for rendering medical care on vital indications of the specific patient. (In Russ).]. Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71995356/> Ссылка активна на 27.05.2020

Материал подготовлен: 27.05.2020 г.

Алгоритм депрескрайбинга антикоагулянтов у пациентов с COVID-19 после выписки из стационара

Крюков А. В., Отделенов В. А., Сычёв Д. А.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Аннотация. Представлен алгоритм депрескрайбинга антикоагулянтов на амбулаторном этапе у госпитализированных пациентов с COVID-19. Целесообразно продолжить применение антикоагулянтов при наличии показаний к лечебным дозам антикоагулянтов. Для пациентов с высоким риском венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) при низком риске кровотечений целесообразно рассмотреть возможность расширенной профилактики ВТЭО на амбулаторном этапе.

Ключевые слова: коронавирус; алгоритм депрескрайбинга антикоагулянтов; COVID-19

Для цитирования:

Крюков А.В., Отделенов В.А., Сычёв Д.А. Алгоритм депрескрайбинга антикоагулянтов у пациентов с COVID-19 после выписки из стационара // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №S4. — С.64-67. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-64-67

Anticoagulant deprescribing algorithm in patients with COVID-19 after hospital discharge

Krykov AV, Otdelenov VA, Sychev DA

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Abstract. We present anticoagulant outpatient deprescribing algorithm in patients with COVID-19 discharged from the hospital. It is reasonable to continue the treatment should the patient have indications for therapeutic anticoagulation. Enhanced prophylaxis of venous thromboembolic complications should be considered in patients with high thromboembolic risk and low risk of bleeding.

Keywords: coronavirus; anticoagulant deprescribing algorithm; COVID-19

For citations:

Krykov AV, Otdelenov VA, Sychev DA. Anticoagulant deprescribing algorithm in patients with COVID-19 after hospital discharge. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;S4:64-67. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-64-67

Введение

Пациенты, госпитализированные в стационар с острой терапевтической патологией, включая такие инфекции, как пневмония, имеют повышенный риск венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) как в период нахождения в стационаре, так и в течение длительного периода времени (до 45 дней) после выписки [1–7].

В настоящее время длительность фармакопрофилактики ВТЭО в основном ограничена периодом госпитализации [8], однако эпизоды ВТЭО часто происходят в течение первого месяца после выписки из стационара. Последние данные показывают, что повышенный D- димер (превышение более чем в 2 раза верхней границы нормы) является важным маркером высокого риска ВТЭО, при выявлении которого может быть целесообразным проведение расширенной тромбопрофилактики на амбулаторном этапе у пациентов с COVID-19.

При оценке по шкале IMPROVE (табл. 1) сумма баллов 4 и более в сочетании (или без) с повышенным D-димером ассоциирована с увеличением риска ВТЭО более чем в 3 раза [9].

Таблица 1

Шкала оценки риска ВТЭО у нехирургических пациентов (модифицированная шкала IMPROVE VTE) [9]

Фактор риска	Баллы
ВТЭО в анамнезе	3
Тромбофилия (носительство мутации Лейдена, волчаночный антикоагулянт, недостаточность факторов С и S)	2
Парез или паралич нижних конечностей	2
Рак в анамнезе (за последние 5 лет)	2
Нахождение в ОРИТ	1
Полная иммобилизация ≥1 дня	1
Возраст ≥60 лет	1

В исследованиях изучалась расширенная тромбопрофилактика на амбулаторном этапе с применением ривароксабана до 39 дней [1, 9], бетриксабана (не зарегистрирован в РФ) до 42 дней [10].

Кроме того, длительная профилактика ривароксабаном показала снижение ВТЭО у пациентов, госпитализированных по поводу острых инфекционных заболеваний, особенно с поражением лёгких, без значимого повышения риска кровотечений [11].

У госпитализированных пациентов с COVID-19 следует рассмотреть возможность расширенной тромбопрофилактики после выписки (ривароксабан 10 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 31—39 дней или эноксапарин 40 мг подкожно 1 раз в сутки до 32 дней) [12—14] при наличии следующих факторов риска (алгоритм оценки риска представлен на рис. 1):

- оценка по шкале IMPROVE-VTE ≥ 4 или
- оценка по шкале IMPROVE-VTE ≥ 2 + уровень D-димера > 2 верхних границ нормы (ВГН); или
- возраст ≥ 75 лет или
- возраст < 60 лет + уровень D-димера > 2 ВГН или
- возраст от 40 до 60 лет + уровень D-димера $> 2N$ + предшествующее ВТЭО или рак).

Для пациентов длительно получающих антагонисты витамина К (например, варфарин) следует рассмотреть возможность перехода на прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) или низкомолекулярные гепарины (НМГ) или, при невозможности их применения, рассмотреть возможность увеличения интервала мониторинга МНО до 12 недель у стабильных пациентов.

Пациентам с механическими клапанами, почечной недостаточностью с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин или быстрым ухудшением функции почек, массой более 120 кг, расстройствами желудоч-

ной мальабсорбции, антифосфолипидным синдромом, а также пациенткам, кормящим грудью, следует продолжить лечение варфарином.

Алгоритм депрескрайбинга антикоагулянтов у пациентов с COVID-19 представлен на рис. 2.

Альтернативные схемы антикоагулянтной профилактики на амбулаторном этапе всем пациентам, ранее проходившим стационарное лечение по поводу COVID-19 (независимо от симптомов или длительности госпитализации) предложены в рекомендациях Brighton and Sussex University Hospitals NHS Trust:

- 1) эноксапарин в соответствующей профилактической дозе с учётом массы тела и функции почек в течение 14 дней после выписки;
- 2) пациентам, у которых есть противопоказания к эноксапарину, либо если пациенты/ухаживающие за ними не способны самостоятельно вводить эноксапарин, с обязательной оценкой наличия противопоказаний, межлекарственных взаимодействий рекомендовано назначение ривароксабана 10 мг 1 раз в день внутрь в течение 14 дней. Указанный срок фармакологической профилактики ВТЭО не обоснован в ходе рандомизированных клинических исследований [15].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Крюков А.В. — написание текста; Отделенов В.А., Сычёв Д.А. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

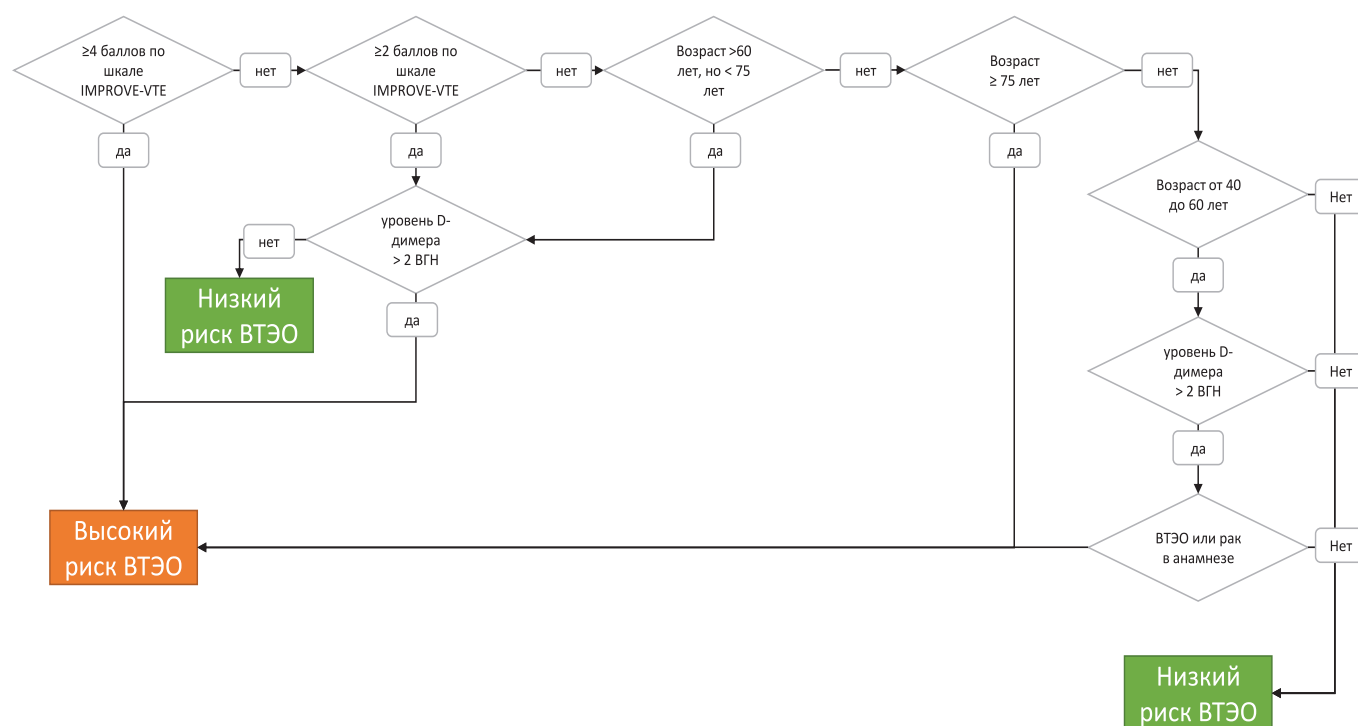


Рис. 1. Алгоритм оценки риска ВТЭО у госпитализированных нехирургических пациентов



* Высокий риск ВТЭО: ≥ 4 баллов по шкале IMPROVE-VTE, или ≥ 2 баллов по шкале IMPROVE-VTE + уровень D-димера > 2 ВГН, или возраст ≥ 75 лет, или возраст > 60 лет + уровень D-димера > 2 ВГН, или возраст от 40 до 60 лет + уровень D-димера > 2 ВГН + предшествующее ВТЭО или рак

ВТЭО – венозные тромбозы и эмболии, ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты, ТГВ – тромбоз глубоких вен, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ВГН – верхняя граница нормы

Рис 2. Алгоритм депрескрайбинга антикоагулянтов у пациентов с COVID-19 после выписки из стационара

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Крюков Александр Викторович

ORCID ID: 0000-0001-7903-2977

SPIN-код: 1568-4967

к. м. н., ассистент кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Отделенов Виталий Александрович

ORCID ID: 0000-0003-0623-7263

SPIN-код: 8357-5770

доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Сычёв Дмитрий Алексеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Kryukov Alexander V.

ORCID ID: 0000-0001-7903-2977

SPIN code: 1568-4967

Candidate of Medical Sciences, assistant of the Department of Oncology and palliative medicine of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Otdelenov Vitaly A.

ORCID ID: 0000-0003-0623-7263

SPIN code: 8357-5770

Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Sychev Dmitry A.

Corresponding author

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN code: 4525-7556

Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member RAS, Rector, Head. Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Литература / References

1. Spyropoulos AC et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest*. 2011 Sep;140(3):706-714. DOI: 10.1378/chest.10-1944
2. Amin AN et al. Duration of venous thromboembolism risk across a continuum in medically ill hospitalized patients. *J Hosp Med*. 2012 Mar;7(3):231-8. DOI: 10.1002/jhm.1002
3. Cohoon KP et al. Is Infection an Independent Risk Factor for Venous Thromboembolism? A Population-Based, Case-Control Study. *Am J Med*. 2018 Mar;131(3):307-316.e2. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.09.015
4. Smeeth L et al. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet*. 2006 Apr 1;367(9516):1075-1079. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68474-2
5. Schmidt M et al. Acute infections and venous thromboembolism. *J Intern Med*. 2012 Jun;271(6):608-18. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2011.02473
6. Konstantinides SV et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020 Jan 21;41(4):543-603. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405
7. Wang L, Sengupta N, Baser O. Risk of venous thromboembolism and benefits of prophylaxis use in hospitalized medically ill US patients up to 180 days post-hospital discharge. *Thromb J*. 2011 Oct 13;9(1):15. DOI: 10.1186/1477-9560-9-15
8. Kahn SR et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e195S-e226S. DOI: 10.1378/chest.11-2296
9. Spyropoulos AC et al. Modified IMPROVE VTE Risk Score and Elevated D-Dimer Identify a High Venous Thromboembolism Risk in Acutely Ill Medical Population for Extended Thromboprophylaxis. *TH Open*. 2020 Mar 13;4(1):e59-e65. DOI: 10.1055/s-0040-1705137
10. Cohen AT et al. Extended Thromboprophylaxis with Betrixaban in Acutely Ill Medical Patients. *N Engl J Med*. 2016 Aug 11;375(6):534-44. DOI: 10.1056/NEJMoa1601747
11. Cohoon KP et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis among patients recently hospitalized for acute infectious diseases: a subgroup analysis of the MAGELLAN study. *J Thromb Haemost*. 2018 Jul;16(7):1278-1287. DOI: 10.1111/jth.14146
12. Hull RD et al. EXCLAIM (Extended Prophylaxis for Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients With Prolonged Immobilization) study. Extended-Duration Venous Thromboembolism Prophylaxis in Acutely Ill Medical Patients With Recently Reduced Mobility: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2010 Jul 6;153(1):8-18. DOI: 10.7326/0003-4819-153-1-201007060-00004
13. Cohen AT et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med*. 2013 Feb 7;368(6):513-23. DOI: 10.1056/NEJMoa1111096
14. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis after Hospitalization for Medical Illness. *N Engl J Med*. 2018 Sep 20;379(12):1118-1127. DOI: 10.1056/NEJMoa1805090
15. Brighton and Sussex University Hospitals. Guidance on Thromboprophylaxis, Thrombosis and Coagulopathy Management in COVID-19 [Internet]. 2020. P. 1—13. [cited 2020 May 29]; Available from: https://www.bsuh.nhs.uk/library/wp-content/uploads/sites/8/2020/05/Covid169_Final-BSUH-COVID-Thromboprophylaxis-Thrombosis-and-Coagulopathy-Guidance-v-1.1-6.pdf

Материал подготовлен: 28.05.2020 г.

Целесообразность рутинного применения препарата олокизумаб при COVID-19

Цветов В. М.¹, Матвеев А. В.², Сычёв Д. А.²

¹ — ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, Челябинск

² — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Аннотация. Рутинное применение препарата олокизумаб в терапии COVID-19 не рекомендуется. Возможно применение в рамках клинических испытаний.

Ключевые слова: коронавирус; олокизумаб; COVID-19

Для цитирования:

Цветов В.М., Матвеев А.В., Сычёв Д.А. Целесообразность рутинного применения препарата олокизумаб при COVID-19 // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №S4. — С.68-70. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-68-70

Rationality of routine clinical use of olokizumab in COVID-19

Tsvetov VM, Matveev AV, Sychev DA

¹ — Federal Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia, Russia, Chelyabinsk

² — Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Abstract. Routine clinical use of olokizumab in COVID-19 is not recommended. The use of olokizumab is possible in clinical trials.

Keywords: coronavirus; olokizumab; COVID-19

For citations:

Tsvetov VM, Matveev AV, Sychev DA. Rationality of routine clinical use of olokizumab in COVID-19. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika* = *Good Clinical Practice*. 2020;S4:68-70. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-68-70

Введение

Препарат олокизумаб (код АТХ: L04AC) зарегистрирован на территории РФ под торговым наименованием Артлегиа. В соответствии с инструкцией по медицинскому применению, олокизумаб показан для лечения пациентов старше 18 лет с ревматоидным артритом средней или высокой степени активности в комбинации с метотрексатом, при недостаточной эффективности монотерапии метотрексатом. Олокизумаб представляет собой гуманизированное (с присоединённым гипервариабельным участком) моноклональное антитело. Олокизумаб селективно связывается с человеческим ИЛ-6 и эффективно нейтрализует эффекты ИЛ-6 *in vivo* и *in vitro*. Полученные данные доклинических исследований свидетельствуют о том, что олокизумаб не связывается в значительной степени с другими молекулами семейства ИЛ-6 и не влияет на их функционирование, а также не активирует сигнальный путь ИЛ-6 [1].

Препарат не указан в Американской и Европейской фармакопее и не зарегистрирован на территории этих стран [2, 3].

Возможность применения у пациентов с COVID-19

Во временные методические Рекомендации МЗ РФ олокизумаб не включён [8]. В инструкции по медицинскому применению указано, что препарат изучался в двойных слепых рандомизированных клинических исследованиях, но исключительно у пациентов с ревматоидным артритом [1].

Каких-либо экспериментальных исследований эффективности олокизумаба при COVID-19 не выявлено.

В реестре ClinicalTrials.gov обнаружено 14 исследований, из которых 10 включают пациентов с ревматоидным артритом (6 завершено), одно у пациентов с болезнью Крона (отменено) и одно направлено на изучение эффективности и безопасности однократного применения олокизумаба при COVID-19 (NCT04380519). Исследование стартовало 8 мая 2020 года. Дизайн исследования подразумевает сравнение ингибитора ИЛ-1 RPH-104 (80 мг) или олокизумаба (64 мг) и плацебо в дополнение к стандартной терапии у больных с тяжёлой инфекцией SARS-CoV-2 у 372 пациентов. Набор пациентов продолжается, а предварительные результаты ожидаются не ранее 15 ноября 2020 года [4].

В Европейском регистре клинических испытаний найдено 7 исследований, но все они не связаны с инфекцией SARS-CoV-2. Поиск информации в базе данных публикаций PubMed не обнаружил публикаций, содержащих результаты использования этого препарата при COVID-19. В трёх публикациях предполагается его эффективность на основании принадлежности к классу ингибиторов ИЛ-6, но никакой доказательной базы для данного обобщения не приводится [5–7].

Как и другие моноклональные белки, используемые для терапии ревматоидного артрита, олокизумаб может увеличивать риск развития инфекционных заболеваний, лейкопению, перфорации желудочно-кишечного тракта, реакции гиперчувствительности, гиперлипидемию. Инструкция по медицинскому применению в разделе особых указаний не рекомендует использование препарата в активной фазе инфекционного процесса и содержит указание о прекращении терапии при развитии серьёзных инфекций [1].

Заключение

1. Убедительных данных о клинической эффективности препарата олокизумаб у пациентов с COVID-19 не обнаружено.
2. Препарат отсутствует во временных методических Рекомендациях МЗ РФ, а также в других протоколах при лечении инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19).
3. Учитывая отсутствие данных о возможной эффективности олокизумаба у пациентов с COVID-19, а также известный профиль безопасности, который включает риск развития инфекций, использование данного препарата в рутинной практике лечения COVID-19 не представляется целесообразным. Возможно применение в рамках клинических испытаний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Цветов В.М. — написание текста; Матвеев А.В., Сычёв Д.А. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Цветов Виталий Михайлович

ORCID ID: 0000-0003-4810-2295

SPIN-код: 3202-7659

к. м. н., врач — клинический фармаколог ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, Челябинск

Матвеев Александр Витальевич

ORCID ID: 0000-0002-6636-3950

SPIN-код: 8518-1320

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Сычёв Дмитрий Алексеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Tsvetov Vitaly M.

ORCID ID: 0000-0003-4810-2295

SPIN code: 3202-7659

Candidate of Medical Sciences, Doctor — Clinical Pharmacologist of the Federal Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia, Russia, Chelyabinsk

Matveev Alexander V.

ORCID ID: 0000-0002-6636-3950

SPIN code: 8518-1320

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Sychev Dmitry A.

Corresponding author

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN code: 4525-7556

Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member RAS, Rector, Head Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Литература / References

1. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. [State register of medicines (In Russ.)]. Доступно по: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=944a84ad-c40d-4964-ae4d-f2c913a26400&t=Ссылка активна на 28.05.2020
2. U.S. Pharmacopeia [Internet]. [cited 28.05.2020]; Available from: <https://www.usp.org/>
3. E.U. Pharmacopeia [Internet]. [cited 28.05.2020]; Available from: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-10th-edition>
4. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04380519?cond=Olokizumab&draw=2&rank=7>
5. Russell B, Moss C, George G et al. Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19-a systematic review of current evidence. *Ecancermedalscience*. 2020 Mar 27;14:1022. DOI: 10.3332/ecancer.2020.1022
6. Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T et al. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Jun;16(6):335-345. DOI: 10.1038/s41584-020-0419-z
7. Magro G. SARS-CoV-2 and COVID-19: is interleukin-6 (IL-6) the 'culprit lesion' of ARDS onset? What is there besides Tocilizumab? *SGP130Fc. Cytokine X*. 2020 Jun;2(2):100029. DOI: 10.1016/j.cyttox.2020.100029
8. Временные методические рекомендации МЗ РФ. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [Электронный ресурс]. [Temporary guidelines of the Ministry of health of the Russian Federation. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) (In Russ.)]. Доступно по: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf Ссылка активна на 28.05.2020

Материал подготовлен: 28.05.2020 г.

Возможность и перспективы применения препарата колхицин у пациентов с COVID-19

Киселёв Ю. Ю.¹, Матвеев А. В.², Сычёв Д. А.²

¹ — Университет Осло Метрополитен, Осло, Норвегия

² — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Аннотация. Существуют теоретические предпосылки к применению колхицина в лечении пациентов с COVID-19, ведутся клинические исследования. На сегодня отсутствуют опубликованные данные, подтверждающих эффективность и безопасность применения колхицина при COVID-19 и позволяющие рекомендовать его для широкой практики. При использовании колхицина важно осуществлять клинический и гематологический контроль и избегать лекарственных взаимодействий.

Ключевые слова: коронавирус; колхицин; COVID-19

Для цитирования:

Киселёв Ю.Ю., Матвеев А.В., Сычёв Д.А. Возможность и перспективы применения препарата колхицин у пациентов с COVID-19 // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №4. — С.71-74. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-71-74

Current and future use of colchicine in patients with COVID-19

Kiselev YuYu¹, Matveev AV², Sychev DA²

¹ — Oslo Metropolitan University, Oslo, Norway

² — Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Abstract. There exist some theoretical premises for the use of colchicine in patients with COVID-19, and clinical trials are underway. There is currently no published evidence confirming effectiveness and safety of colchicine in COVID-19 and allowing to recommend it for general practice. If prescribing colchicine, the one should perform clinical and hematological monitoring and avoid drug interactions.

Keywords: coronavirus; colchicine; COVID-19

For citations:

Kiselev YuYu, Matveev AV, Sychev DA. Current and future use of colchicine in patients with COVID-19. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika* = *Good Clinical Practice*. 2020;S4:71-74. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-71-74

Введение

Лекарственный препарат колхицин (код АТХ: M04AC01) зарегистрирован в Российской Федерации (П N014955/01) для лечения острых подагрических приступов, для профилактики рецидива острых подагрических атак, с аналогичными показаниями препарат зарегистрирован в ряде европейских стран и США. Противоподагрическое действие колхицина связано со снижением миграции лейкоцитов в очаг воспаления и угнетением фагоцитоза микрокристаллов солей мочевой кислоты. Обладает также антимиотическим действием, полностью или частично подавляет клеточное деление в стадии анафазы и метафазы, предотвращает дегрануляцию нейтрофилов [1].

Согласно утверждённой инструкции по медицинскому применению, при остром приступе подагры в первые сутки пациент может принять до 8 мг, а повторно — не ранее, чем через 3 дня. Для профилактики острых приступов подагры разрешается приём по

0,5—1,5 мг ежедневно или через день в течение 3 месяцев [1]. В Великобритании применяется несколько иная схема с более жёсткими ограничениями дозы при остром приступе подагры: не более 1,5 мг в первые 12 ч, затем 12 ч перерыв, затем по 0,5 мг 3 р/д до улучшения или достижения предельной курсовой дозы 6 мг [2].

Колхицин быстро и интенсивно всасывается из ЖКТ, период полувыведения составляет 9,3 ч, объём распределения — 473 л. Колхицин метаболизируется в печени и выводится главным образом с желчью, около 23 % — почками [1].

В последние годы, колхицин, продемонстрировавший противовоспалительный эффект [3, 6], активно исследуется в отношении вторичной профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, т. к. воспаление рассматривается как один из важных элементов их патогенеза. Кокрейновский обзор 2016 года заключил, что колхицин, возможно, снижает частоту инфаркта миокарда у пациентов высокого риска, но отметил необходимость дальнейших исследований

[4]. В 2019 году опубликовано клиническое исследование по длительному применению колхицина в дозе 0,5 мг в сутки у 4 757 пациентов, перенёвших инфаркт миокарда в течение 30 суток, предшествующих включению. В ходе наблюдения (22 месяца) было обнаружено снижение риска смерти, повторного инфаркта, острого нарушения мозгового кровообращения и госпитализации по поводу острого коронарного синдрома. Было выявлено повышение риска пневмонии в группе колхицина (0,9 %) в сравнении с плацебо (0,4 %) [5].

В 2018 году была продемонстрирована роль микротрубочек, полимеризацию которых нарушает колхицин, в проникновении коронавируса NL63 в клетки хозяина [7]. В 2014 году опубликовано единичное сообщение о возможном терапевтическом эффекте колхицина при тяжёлом вирусном миокардите [8]. При этом *Cumhur Cure M и соавт.* отмечают, что колхицин не способен достичь достаточного повышения внутриклеточного pH для существенного противовирусного эффекта [18].

В связи с упомянутыми выше данными, возникли предложения использовать колхицин в лечении пациентов с COVID-19 [9, 10].

Возможность применения при COVID-19

На 6 июня 2020 года колхицин отсутствует в российских [13], американских [12], канадских [14], австралийских [11], итальянских [15] рекомендациях по лечению COVID-19.

В базе ClinicalTrials.gov обнаружено 13 клинических исследований (КИ) по применению колхицина в лечении или профилактике COVID-19, завершённых исследований нет. В исследовании NCT04350320 изучается эффект колхицина в дополнение к стандартной терапии у госпитализированных пациентов, режим дозирования составляет 1,5 мг в первые сутки, затем 1 мг ежедневно в течение недели и 0,5 мг ежедневно до окончания 28-дневного периода терапии [21]. У госпитализированных пациентов с гипоксемией в КИ NCT04375202 изучается эффект применения 0,5 мг препарата 3 р/д в течение 30 дней или до выписки [21]. В исследовании NCT04363437 колхицин применяется для предотвращения острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у госпитализированных пациентов с выраженной клиникой COVID-19 в дозе 1,2 мг в первые сутки (с дополнительным болюсом 0,6 мг спустя 2 ч при отсутствии желудочно-кишечной симптоматики), а затем по 0,6 мг 2 р/д в течение 14 дней или до выписки [21]. В исследовании NCT04355143 оценивается эффект колхицина в дополнение к стандартной терапии у госпитализированных пациентов с COVID-19 и признаками повреждения миокарда, режим дозирования составляет 0,6 мг 2 р/д в течение 30 суток [21].

Обращает на себя внимание крупное канадское рандомизированное многоцентровое исследование

NCT04322682, в которое предполагается включить 6 000 пациентов в возрасте 40 лет или старше с диагнозом COVID-19, установленным в течение 24 часов перед включением, находящихся на амбулаторном лечении и обладающих как минимум одним из следующих факторов риска: возраст от 70 лет и старше, сахарный диабет, неконтролируемая гипертензия, обструктивное заболевание лёгких, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, лихорадка выше 38,3 °С, одышка при осмотре, панцитопения или лимфопения с нейтрофильным лейкоцитозом. Режим дозирования: 0,5 мг 2 р/д в первые трое суток, и 0,5 мг однократно в течение последующих 27 суток. Первичная конечная точка — смерть или госпитализация [21].

В реестре клинических исследований МЗ РФ информации о КИ с использованием колхицина не обнаружено. В режиме *off label* препарат применяется в Медицинском центре Московского государственного университета в составе комплексной базовой терапии пациентов с COVID-19 средней и тяжёлой степени: 1 мг в первый день, далее 0,5 мг 1 р/д, либо 1 мг 1 р/д в течение 3 дней, далее 0,5 мг 1 р/д [16]. На момент подготовки настоящего обзора научных публикаций по результатам применения этой схемы не обнаружено.

В публикации *Della-Torre E и соавт.* описываются 9 клинических случаев пациентов с COVID-19, получивших колхицин в дозе 1 г с интервалом в 12 часов, затем по 1 г в сутки до 3-го дня стабильной нормотермии. У всех пациентов температура нормализовалась в течение 72 часов [17].

Ретроспективный анализ когорты из 14 520 человек, протестированных на SARS-CoV-2 в Израиле, не обнаружил разницы в частоте использования колхицина среди инфицированных и неинфицированных лиц, что ставит под сомнение профилактическую эффективность этого препарата [19].

Безопасность колхицина

Из нежелательных эффектов колхицина отмечаются диарея, тошнота, рвота и боли в желудке, реже лейкопения и агранулоцитоз. Частота прочих нежелательных эффектов (поражение почек, печени, нейропатия, миопатия и др.) точно не установлена [1, 2]. Колхицин противопоказан к применению при беременности и в период лактации, при печёночной или почечной недостаточности (в особенности у пациентов, находящихся на диализе), а также при выраженном угнетении кроветворения. С осторожностью следует назначать больным пожилого возраста; с кахексией; имеющим тяжёлые нарушения функции ЖКТ; имеющим тяжёлые нарушения функции сердечно-сосудистой системы [1]. Женщины детородного возраста могут получать колхицин только при условии применения эффективного метода контрацепции [2].

Лечение необходимо проводить под тщательным гематологическим и клиническим контролем. При появлении выраженных побочных эффектов со стороны ЖКТ следует уменьшить дозу или отменить препарат. При снижении количества лейкоцитов ниже 3000/мкл ($3 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитов ниже 100000/мкл ($100 \times 10^9/\text{л}$) приём прекращают до нормализации картины крови [1].

Лекарственные взаимодействия: колхицин усиливает эффект депримирующих и симпатомиметических средств, нарушает всасывание цианокобаламина, НПВС и других препаратов, вызывающих миелодепрессию, повышает риск развития лейкопении и тромбоцитопении [1].

Американское управление по пищевым продуктам и лекарственным средствам (FDA) опубликовало в 2015 году предупреждение с новыми данными о рисках применения колхицина. Были выявлены случаи фатальной токсичности колхицина при использовании его в терапевтических дозах в сочетании с другими лекарственными средствами, в частности кларитромицином. Это подчёркивает ведущую роль препаратов, влияющих на кишечную абсорбцию и/или печёночный метаболизм колхицина, в развитии токсичности. Кроме того, было отмечено, что дозы ниже традиционно используемых оказывали достаточный эффект при подагре, при этом сопровождалась менее выраженными нежелательными эффектами. Агентство рекомендует не использовать ингибиторы Р-гликопротеина или сильные ингибиторы CYP3A4 у пациентов с нарушением функции печени или почек, получающих колхицин. Если же такие препараты жизненно необходимы, то дозу колхицина следует снизить или прекратить его применение [20]. Британское агентство по лекарственным средствам рекомендует, в частности, следующие корректировки дозы: снизить дозу колхицина в 4 раза при совместном приме-

нии с ритонавиром, кетоконазолом, кларитромицином, циклоспорином; в 2 раза — при применении с дилтиаземом и верапамилом [2]. Указанные рекомендации представляются особо актуальными для пациентов с COVID-19.

Заключение

1. Существуют теоретические предпосылки к применению колхицина в лечении пациентов с COVID-19. Эти предпосылки были сочтены достаточно значимыми для инициации ряда клинических исследований в нескольких странах мира и для применения колхицина в отдельных клиниках России и Италии.
2. На сегодняшний день отсутствуют данные клинических исследований, подтверждающих эффективность и безопасность применения колхицина при COVID-19 и позволяющих рекомендовать его для широкой практики. Колхицин не упоминается в клинических рекомендациях РФ, США, Канады, Италии и Австралии.
3. Решение о применении колхицина вне показаний, указанных в инструкции по медицинскому применению, следует принимать коллегиально на врачебной комиссии с учётом всех аспектов безопасности его применения (клинический и гематологический контроль, контроль потенциальных взаимодействий с другими лекарственными препаратами).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Киселёв Ю.Ю. — написание текста; Матвеев А.В., Сычёв Д.А. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Киселёв Юрий Юрьевич

ORCID ID: 0000-0002-6753-8572

PhD, доцент факультета наук о здоровье OsloMet — Oslo Metropolitan University (Норвегия)

Матвеев Александр Витальевич

ORCID ID: 0000-0002-6636-3950

SPIN-код: 8518-1320

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Kiselev Yuri Yu.

ORCID ID: 0000-0002-6753-8572

PhD, Associate Professor at the Faculty of Health Sciences OsloMet — Oslo Metropolitan University (Norway)

Matveev Alexander V.

ORCID ID: 0000-0002-6636-3950

SPIN code: 8518-1320

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Сычёв Дмитрий Алексеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Sychev Dmitry A.

Corresponding author

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN code: 4525-7556

Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member RAS, Rector, Head Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Литература / References

1. <https://grls.rosminzdrav.ru/>
2. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6415/smpc>
3. Misawa T, Takahama M, Kozaki T, et al. Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol.* 2013 May;14(5):454-60. DOI: 10.1038/ni.2550
4. Hemkens LG, Ewald H, Gloy VL et al. Colchicine for prevention of cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jan 27;2016(1):CD011047. DOI: 10.1002/14651858.CD011047.pub2
5. Tardif JC, Kouz S, Waters DD et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2019 Dec 26;381(26):2497-2505. DOI: 10.1056/NEJMoa1912388
6. Leung YY, Hui LLY, Kraus VB. Colchicine-update on mechanism of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum.* 2015 Dec;45(3):341-50. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.06.013
7. Milewska A, Nowak P, Owczarek K et al. Entry of human coronavirus NL63 into the cell. *J Virol.* 2018;92:e01933-17. DOI: 10.1128/JVI.01933-17
8. Gultekin N, Kucukates E. Microtubule inhibition therapy by colchicine in severe myocarditis especially caused by Epstein-Barr and cytomegalovirus co-infection during a two-year period: a novel therapeutic approach. *J Pak Med Assoc.* 2014;64(12):1420-3
9. Piantoni S, Patroni A, Toniati P et al. Why not to use colchicine in COVID-19? An old anti-inflammatory drug for a novel auto-inflammatory disease [Access publication 2020 May 30]. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59:1769-1770. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa217
10. Nasiripour S, Zamani F, Farasatinasab M. Can Colchicine as an Old Anti-Inflammatory Agent Be Effective in COVID-19? [Access publication 2020 May 23]. *J Clin Pharmacol.* 2020 Jul;60(7):828-829. DOI: 10.1002/jcph.1645
11. <https://covid19evidence.net.au/>
12. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
13. https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf
14. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirus-infection/clinical-management-covid-19.html>
15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7097833/pdf/idr-12-1-8543.pdf>
16. http://mc.msu.ru/protokol-COVID-MNOC.pdf?fbclid=IwAR0pcfEk_LpYL8O6YKNGEbe3b_FuEpYTbiap8JTH6ZhnVjYLzTfHtHBKpYNY
17. Della-Torre E, Della-Torre F, Kusanovic Pcp M et al. Treating COVID-19 with colchicine in community healthcare setting [Access publication 2020 May 31]. *Clin Immunol.* 2020 Aug;217:108490. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108490
18. Cumhuri Cure M, Kucuk A, Cure E. Colchicine may not be effective in COVID-19 infection; it may even be harmful? [Access publication 2020 May 11]. *Clin Rheumatol.* 2020 Jul;39(7):2101-2102. DOI:10.1007/s10067-020-05144-x
19. Gendelman O, Amital H, Bragazzi NL et al. Continuous hydroxychloroquine or colchicine therapy does not prevent infection with SARS-CoV-2: Insights from a large healthcare database analysis. *Autoimmun Rev.* 2020 Jul;19(7):102566. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102566
20. <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/colchicine-marketed-colcris-information>
21. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID&term=colchicine&cntry=&state=&city=&dist=>

Материал подготовлен: 06.06.2020 г.

Возможность и перспективы применения препарата умифеновир у пациентов с COVID-19

Киселёв Ю. Ю.¹, Загородникова К. А.², Иващенко Д. В.³, Крюков А. В.³, Сычёв И. Н.^{3,4},
Матвеев А. С.³, Мирзаев К. Б.³, Отделенов В. А.³, Цветов В. М.⁵,
Дмитриев А. В.⁶, Поройков В. В.⁶, Сычёв Д. А.³

¹ — Университет Осло Метрополитен, Осло, Норвегия

² — ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Россия, Санкт-Петербург

³ — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

⁴ — ГБУЗ ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ, Россия, Москва

⁵ — ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, Челябинск

⁶ — ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича», Россия, Москва

Аннотация. На момент публикации обзора основания для применения умифеновира при COVID-19 носят в основном теоретический характер. Результаты опубликованных клинических исследований эффективности умифеновира при COVID-19 противоречивы. Решение о применении умифеновира при COVID-19 должно приниматься индивидуально, принимая во внимание «экспериментальный» характер подобного рода терапии.

Ключевые слова: коронавирус; умифеновир; COVID-19

Для цитирования:

Киселёв Ю.Ю., Загородникова К.А., Иващенко Д.В., Крюков А.В., Сычёв И.Н., Матвеев А.С., Мирзаев К.Б., Отделенов В.А., Цветов В.М., Дмитриев А.В., Поройков В.В., Сычёв Д.А. Возможность и перспективы применения препарата умифеновир у пациентов с COVID-19 // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №S4. — С.75-80. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-75-80

Current and future use of umifenovir in patients with COVID-19

Kiselev YuYu¹, Zagorodnikova KA², Ivashchenko DV³, Krykov AV³, Sychev IN^{3,4}, Matveev AS³, Mirzaev KB³, Otdelenov VA³,
Tsvetov VM⁵, Dmitriev AV⁶, Poroikov VV⁶, Sychev DA³

¹ — Oslo Metropolitan University, Oslo, Norway

² — National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of Russia, Russia, St. Petersburg

³ — Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

⁴ — State budgetary institution of health care of the Clinical hospital named after S. S. Yudin of the Moscow city department of health care, Russia, Moscow

⁵ — Federal Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia, Russia, Chelyabinsk

⁶ — Institute of Biomedical Chemistry, Russia, Moscow

Abstract. At the time of print, the evidence for using umifenovir in COVID-19 is mainly theoretical. The published clinical trials have contradicting results. The decision to use umifenovir in COVID-19 should be individualized, considering the “experimental” nature of this treatment.

Keywords: coronavirus; umifenovir; COVID-19

For citations:

Kiselev YuYu, Zagorodnikova KA, Ivashchenko DV, Krykov AV, Sychev IN, Matveev AS, Mirzaev KB, Otdelenov VA, Tsvetov VM, Dmitriev AV, Poroikov VV, Sychev DA. Current and future use of umifenovir in patients with COVID-19. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;S4:75-80. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-75-80

Введение

Лекарственный препарат умифеновир (арбидол) (код АТХ: J05AX13) зарегистрирован в Российской Федерации (ЛСР-003900_07) для профилактики и лечения гриппа А и В, других ОРВИ у взрослых и детей; комплексной терапии острых кишечных инфекций ротавирусной этиологии у детей старше 3 лет; комплексной терапии хронического бронхита, пневмонии и рецидивирующей герпетической инфекции; профилактики послеоперационных инфекционных осложнений [1]. Умифеновир также зарегистрирован в Китае, Грузии и Белоруссии.

По механизму противовирусного действия умифеновир относится к ингибиторам слияния, взаимодействует с гемагглютинином вируса и препятствует слиянию липидной оболочки вируса и клеточных мембран. Обладает интерферон-индуцирующей активностью, повышает число лимфоцитов в крови, в особенности Т-клеток (CD3), повышает число Т-хелперов (CD4), не влияя на уровень Т-супрессоров (CD8), нормализует иммунорегуляторный индекс, стимулирует фагоцитарную функцию макрофагов и повышает число естественных киллеров (NK-клеток) [1].

Быстро абсорбируется и распределяется по органам и тканям. Метаболизируется в печени. Период полувыведения равен 17—21 ч. Около 40 % выводится в неизменённом виде, в основном с желчью и в незначительном количестве почками [1].

Помимо вируса гриппа, в лабораторных условиях препарат демонстрирует активность против вируса Зика [2], возбудителей лихорадок Ласса и Эбола [3], вируса простого герпеса [4], а также вирусов гепатитов В и С, Чикунгуньи, хантавирусов и вируса Коксаки В5 [5, 6]. В инструкции к лекарственному средству указывается также на активность умифеновира против вируса парагриппа и коронавируса SARS-CoV-1 [1, 7]. Опубликованы экспериментальные данные, свидетельствующие о наличии взаимодействия умифеновира с гемагглютинином вируса гриппа [8]. Существуют сведения о наличии у умифеновира активности против SARS-CoV-2 *in vitro* [9]. По результатам анализа опубликованных на сегодня данных, выполненного Лабораторией структурно-функционального конструирования лекарств НИИ биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича (ИБМХ), выявлен ряд расчётных работ, согласно которым умифеновир может связываться с различными мишенями, связанными с инфекцией SARS-CoV-2: spike glycoprotein [10], ACE2 [11], RNA dependent RNA polymerase [11, 12], 3CLpro [12] и др. Эти расчётные результаты, однако не согласуются друг с другом и не подтверждены экспериментальными данными.

Учитывая данные о широком спектре противовирусной активности препарата, он был включён в ряд клинических исследований, локальных и национальных рекомендаций.

Возможность применения при COVID-19

На 14 июня 2020 года умифеновир рекомендован в РФ для лечения лёгкой формы COVID-19 по следующей схеме: 200 мг 4 р/д в течение 5—7 дней [7]. В 7-м издании Китайских национальных рекомендаций разрешается использование умифеновира в стационарах в дозе 200 мг 3 р/д до 10 суток включительно [13]. Умифеновир не упоминается в рекомендациях США [14], Италии [15], Канады [16] и Австралии [17]. Во временных клинических рекомендациях ВОЗ указано, что использование противовирусных средств в лечении COVID-19, включая умифеновир, не рекомендуется, за исключением применения в клинических исследованиях (КИ) [18].

Нами обнаружено несколько публикаций, содержащих оценку эффективности умифеновира в лечении COVID-19. *Zhu Z и соавт.* сравнили эффективность лопинавира/ритонавира и умифеновира (0,2 г 3 р/д) у госпитализированных пациентов с лёгким и среднетяжёлым течением заболевания [19]. Число пациентов в группах составило, соответственно, 34 и 16. Не было выявлено различия в длительности лихорадки, однако на 14-й день после госпитализации ни у кого из пациентов в группе умифеновира не было выявлено РНК вируса, в сравнении с 44 % в группе лопинавира/ритонавира.

В нерандомизированном исследовании *Chen W и соавт.* умифеновир 0,2 г 3 р/д в сравнении со стандартной терапией не ускорил вирусный клиренс, а незначительное уменьшение длительности госпитализации ($16,5 \pm 7,14$ и $18,55 \pm 7,52$ дней) не было статистически достоверным [20]. Обращает на себя внимание более высокая частота брадикардии и тошноты в группе умифеновира в сравнении с контролем.

Deng L и соавт. ретроспективно проанализировали вирусный клиренс и клиническую динамику у 16 пациентов, получавших умифеновир (0,2 г 3 р/д) с лопинавиром/ритонавиром в течение 5—21 дней, и 17 пациентов, получавших монотерапию лопинавиром/ритонавиром [21]. В группе комбинированной терапии отмечался ускоренный вирусный клиренс и более быстрое улучшение рентгенологической картины.

В ретроспективном исследовании *Lian N и соавт.* [22], умифеновир (45 пациентов) сравнивался со стандартной терапией (36 пациентов). Пациенты получали стационарное лечение, доза умифеновира составляла 0,2 г 3 р/д. Не было выявлено различия в клиренсе вируса, а длительность госпитализации была несколько выше в группе умифеновира (11 дней против 13).

Препринт *Liu Q и соавт.*, не прошедшей рецензирование на момент подготовки обзора, описыва-

ет результаты ретроспективного анализа когорты из 504 госпитализированных пациентов [23]. При оценке смертности, в сравнении с пациентами, не получавшими ни умифеновира, ни осельтамивира, отношение шансов составило 0,253 (95 % ДИ — 0,064—1,001; $p=0,050$) для осельтамивира; и 0,190 (95 % ДИ — 0,076—0,473; $p>0,001$) для умифеновира, а при сочетанном применении обоих препаратов отношение шансов составило до 0,03 (95 % ДИ — 0,003—0,310; $p=0,003$).

В исследовании Zhang JN и соавт. ретроспективно оценивалась эффективность постконтактной профилактики COVID-19 с помощью умифеновира среди двух категорий лиц: членов семьи заболевших и медицинских работников, контактировавших с подтверждёнными случаями заболевания [24]. Из 52 семейных контактов, 45 человек принимали умифеновир, а среди медицинских работников показатели составили 124 и 55, соответственно. Для семейных контактов отношение шансов составило 0,025 (95 % ДИ — 0,003—0,209; $p=0,0006$), а для медицинских работников — 0,056 (95 % ДИ — 0,005—0,662; $p=0,0221$).

В российском реестре разрешений на проведение клинических испытаний, а также в реестре КИ Европейского Союза не обнаружено исследований умифеновира при COVID-19 [25, 26]. В реестре ClinicalTrials.gov выявлено 8 КИ, из которых завершено одно, а включение пациентов происходит только в двух КИ. В завершённом КИ NCT04306497 умифеновир использовался в группе сравнения, режим дозирования не приводится, результаты не опубликованы. В исследовании NCT04350684 (Иран) оценивается эффективность умифеновира в сочетании с комбинированной терапией, включающей однократную дозу гидроксихлорохина, лопинавир/ритонавир и интерферон бета-1а, а также поддерживающее лечение. Режим дозирования умифеновира не указан. Критерии включения: ПЦР-или КТ-подтверждение диагноза, наличие симптомов при поступлении, время от дебюта не более 9 дней, $SpO_2 \leq 93$ %, частота дыхания ≥ 22 . Клиническое исследование NCT04260594 (Китай) оценивает эффективность умифеновира в лечении лёгкой и среднетяжёлой форм COVID-19 с подтверждением диагноза по данным КТ или ПЦР, режим дозирования указан следующим образом: «2 таблетки 3 р/д в течение 14—20 дней».

Безопасность умифеновира

Согласно инструкции по медицинскому применению, из нежелательных эффектов отмечаются только редкие аллергические реакции. Применение противопоказано в первом триместре беременности, в период лактации, а также у детей до 3 лет [1].

Умифеновир является ингибитором фермента глюкуронирования UGT1A9 и UGT2B7 [27]. Результаты анализа *in silico* с применением разработанных ИБМХ методов [28] указывают на низкую вероятность лекарственного взаимодействия с парацетамолом и дабига-траном. Однако для антикоагулянтов аценокумарола и варфарина предсказывается максимальная тяжесть возможного взаимодействия с умифеновиром (класс 1 по ORCA классификации), которые могут быть обусловлены ингибированием CYP2C9.

Заключение

1. Существуют теоретические предпосылки к применению умифеновира как противовирусного средства с широким спектром активности *in vitro* в лечении пациентов с COVID-19. Имеются данные об активности умифеновира против SARS-CoV-2 *in vitro*.
2. На сегодня отсутствуют данные рандомизированных клинических исследований, позволивших бы надёжно подтвердить эффективность и безопасность применения умифеновира при COVID-19, а данные опубликованных исследований противоречивы как в отношении клиренса вируса, так и в отношении клинического улучшения.
3. По данным компьютерного прогнозирования биологической активности (исследование *in silico*) существует вероятность лекарственного взаимодействия между умифеновиром и отдельными антикоагулянтами (варфарин, аценокумарол).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Киселёв Ю.Ю. — написание текста; Загородникова К.А., Иващенко Д.В., Крюков А.В., Сычёв И.Н., Матвеев А.С., Мирзаев К.Б., Отделенов В.А., Цветов В.М., Дмитриев А.В., Поройков В.В., Сычёв Д.А. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Киселёв Юрий Юрьевич

ORCID ID: 0000-0002-6753-8572

PhD, доцент факультета наук о здоровье OsloMet — Oslo Metropolitan University (Норвегия)

Загородникова Ксения Александровна

ORCID ID: 0000-0002-5251-5319

SPIN-код: 4669-2059

к. м. н., PhD, зав. отделом клинической фармакологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Россия, Санкт-Петербург

Ивашенко Дмитрий Владимирович

ORCID ID: 0000-0002-2295-7167

SPIN-код: 9435-7794

к. м. н., с. н. с. отдела персонализированной медицины НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Крюков Александр Викторович

ORCID ID: 0000-0001-7903-2977

SPIN-код: 1568-4967

к. м. н., ассистент кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Сычёв Игорь Николаевич

ORCID ID: 0000-0002-2970-3442

SPIN-код: 7282-6014

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва; зав. отделением клинической фармакологии ГБУЗ ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ, Россия, Москва

Матвеев Александр Витальевич

ORCID ID: 0000-0002-6636-3950

SPIN-код: 8518-1320

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Мирзаев Карин Бадавинович

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN-код: 8308-7599

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Отделенов Виталий Александрович

ORCID ID: 0000-0003-0623-7263

SPIN-код: 8357-5770

доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Kiselev Yuri Yu.

ORCID ID: 0000-0002-6753-8572

PhD, Associate Professor at the Faculty of Health Sciences OsloMet — Oslo Metropolitan University (Norway)

Zagorodnikova Ksenia A.

ORCID ID: 0000-0002-5251-5319

SPIN code: 4669-2059

Candidate of Medical Sciences, PhD, Head of the Department of Clinical Pharmacology of National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of Russia, Russia, St. Petersburg

Ivashchenko Dmitriy V.

SPIN code: 9435-7794

ORCID ID: 0000-0002-2295-7167

Candidate of Medical Sciences of the Department of personalized medicine of the research Institute of molecular and personalized medicine Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Kryukov Alexander V.

ORCID ID: 0000-0001-7903-2977

SPIN code: 1568-4967

Candidate of Medical Sciences, assistant of the Department of Oncology and palliative medicine of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Sychev Igor N.

ORCID ID: 0000-0002-2970-3442

SPIN code: 7282-6014

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow; Head Department of clinical pharmacology State budgetary institution of health care of the city of Moscow «city clinical hospital named after S. S. Yudin of the department of health care of the city of Moscow» Russia, Moscow

Matveev Alexander V.

ORCID ID: 0000-0002-6636-3950

SPIN code: 8518-1320

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Mirzaev Karin B.

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN code: 8308-7599

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Otdelenov Vitaly A.

ORCID ID: 0000-0003-0623-7263

SPIN code: 8357-5770

Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Цветов Виталий Михайлович

ORCID ID: 0000-0003-4810-2295

SPIN-код: 3202-7659

к. м. н., врач — клинический фармаколог ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, Челябинск

Дмитриев Александр Викторович

ORCID ID: 0000-0002-2431-3429

к. б. н., с. н. с. отдела биоинформатики, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича», Россия, Москва

Поройков Владимир Васильевич

ORCID ID: 0000-0001-7937-2621

SPIN-код: 8272-7797

к. ф.-м. н., д. б. н., профессор, чл.-корр. РАН, руководитель отдела биоинформатики, заведующий лабораторией ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича», Россия, Москва

Сычёв Дмитрий Алексеевич**Автор, ответственный за переписку**

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Tsvetov Vitaly M.

ORCID ID: 0000-0003-4810-2295

SPIN code: 3202-7659

Candidate of Medical Sciences, Doctor — Clinical Pharmacologist of the Federal Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia, Russia, Chelyabinsk

Dmitriev Alexander V.

ORCID ID: 0000-0002-2431-3429

Candidate of Biology Sciences, Department of bioinformatics Institute of Biomedical Chemistry, Russia, Moscow

Poroikov Vladimir V.

ORCID ID: 0000-0001-7937-2621

SPIN code: 8272-7797

Candidate of physical and mathematical Sciences, Doctor of Biology Sciences, Professor, Corresponding Member RAS, Head of the bioinformatics Department, Head of the laboratory Institute of Biomedical Chemistry, Russia, Moscow

Sychev Dmitry A.**Corresponding author**

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN code: 4525-7556

Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member RAS, Rector, Head. Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Литература / References

1. Государственный реестр лекарственных средств. ЛСР-003900/07. [Электронный ресурс]. [State register of medicines. ЛСР-003900/07. (In Russ.)]. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/> Ссылка активна на 30.05.2020
2. Fink SL, Vojtech L, Wagoner J et al. The Antiviral Drug Arbidol Inhibits Zika Virus. *Sci Rep*. 2018 Jun 12;8(1):8989. DOI: 10.1038/s41598-018-27224-4
3. Hulseberg CE, Feneant L, Szymanska-de Wijs KM et al. Arbidol and Other Low-Molecular-Weight Drugs That Inhibit Lassa and Ebola Viruses. *J Virol*. 2019 Apr 3;93(8):e02185-18. DOI: 10.1128/JVI.02185-18
4. Li MK, Liu YY, Wei F et al. Antiviral activity of arbidol hydrochloride against herpes simplex virus I *in vitro* and *in vivo*. *Int J Antimicrob Agents*. 2018 Jan;51(1):98-106. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.09.001
5. Blaising J, Polyak SJ, Pecheur EI. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: an update. *Antiviral Res*. 2014 Jul;107:84-94. DOI: 10.1016/j.antiviral.2014.04.006
6. Pecheur EI, Borisevich V, Halfmann P, et al. The Synthetic Antiviral Drug Arbidol Inhibits Globally Prevalent Pathogenic Viruses. *J Virol*. 2016 Jan 6;90(6):3086-92. DOI: 10.1128/JVI.02077-15
7. ВРЕМЕННЫЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) 7-е изд., Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020. [THE PROVISIONAL GUIDELINES. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) 7th ed., Moscow: Ministry of health of the Russian Federation, 2020 (In Russ.)]. Доступно по: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9C%D0%9A%20COVID-19_v7.pdf Ссылка активна на 30.05.2020
8. Wright ZVF, Wu NC, Kadam RU, et al. Structure-based optimization and synthesis of antiviral drug Arbidol analogues with significantly improved affinity to influenza hemagglutinin. *Bioorg Med Chem Lett*. 2017;27(16):3744-3748. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.06.074
9. Wang X, Cao R, Zhang H, et al. The anti-influenza virus drug, arbidol is an efficient inhibitor of SARS-CoV-2 *in vitro*. *Cell Discov*. 2020 May 2;6:28. DOI: 10.1038/s41421-020-0169-8
10. Naveen V. Arbidol: A potential antiviral drug for the treatment of SARS-CoV-2 by blocking trimerization of the spike glycoprotein. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Aug;56(2):105998. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105998
11. Atanu Barik, Geeta Rai, Gyan Modi. Molecular docking and binding mode analysis of selected FDA approved drugs against COVID-19 selected key protein targets: An effort towards drug repurposing to identify the combination therapy to combat COVID-19. *arXiv:2004.06447 [q-bio.BM]* (or *arXiv:2004.06447v1 [q-bio.BM]* for this version)
12. Najim A. Al-Masoudi, Rita S. Elias, Bahjat Saeed. Molecular Docking Studies of some Antiviral and Antimalarial Drugs Via Bindings to 3CL-Protease and Polymerase Enzymes of the Novel Coronavirus (SARS-CoV-2). *Biointerfacerearch*. 6444 2020;10(5):6444-6459. DOI: 10.33263/BRIAC105.64446459
13. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia. [Internet]. [cited 2020 March 3]; Available from: [https://www.elotus.org/promo-files/COVID-19_resources/Guidance%20for%20Corona%20Virus%20Disease%202019%20\(English%207th%20Edition%20Draft\).pdf](https://www.elotus.org/promo-files/COVID-19_resources/Guidance%20for%20Corona%20Virus%20Disease%202019%20(English%207th%20Edition%20Draft).pdf)
14. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. [Internet]. [cited 2020 March 3]; Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
15. Nicastri E, Petrosillo N, Bartoli TA. National Institute for the Infectious Diseases «L. Spallanzani», IRCCS. Recommendations for COVID-19 clinical management. *Infect Dis Rep*. 2020 Mar 16;12(1):8543. doi: 10.4081/idr.2020.8543
16. Clinical management of patients with COVID-19: Second interim guidance. [Internet]. [cited 2020 August 17]; Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirus-infection/clinical-management-covid-19.html>
17. <https://covid19evidence.net.au/>
18. Clinical management of COVID-19. [Internet]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19> WHO/2019-nCoV/clinical/2020.5

19. Zhu Z, Lu Z, Xu T et al. Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. *J Infect.* 2020 Jul;81(1):e21-e23. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.060
20. Chen W, Yao M, Fang Z et al. A study on clinical effect of Arbidol combined with adjuvant therapy on COVID-19. *J Med Virol.* 2020 Jun 8;10.1002/jmv.26142. DOI: 10.1002/jmv.26142
21. Deng L, Li C, Zeng Q et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort. *J Infect.* 2020 Jul;81(1):e1-e5. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.002
22. Lian N, Xie H, Lin S et al. Umifenovir treatment is not associated with improved outcomes in patients with coronavirus disease 2019: a retrospective study. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Jul;26(7):917-921. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.04.026
23. Liu Q, Fang X, Tian L et al. The effect of Arbidol Hydrochloride on reducing mortality of Covid-19 patients: a retrospective study of real world data from three hospitals in Wuhan. [Posted April 17, 2020]. *Medrxiv.* DOI: 10.1101/2020.04.11.20056523
24. Zhang JN, Wang WJ, Peng B, et al. Potential of Arbidol for Post-exposure Prophylaxis of COVID-19 Transmission-A Preliminary Report of a Retrospective Cohort Study. *Curr Med Sci.* 2020 Jun;40(3):480-485. DOI: 10.1007/s11596-020-2203-3
25. Реестр разрешений на проведение клинических исследований <https://grls.rosminzdrav.ru/CiPermissionReg.aspx>
26. Clinical trials for covid-19 and umifenovir. EU Clinical Trials Register. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=covid-19+and+umifenovir>
27. Liu X, Huang T, Chen JX et al. Arbidol exhibits strong inhibition towards UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A9 and 2B7. *Pharmazie.* 2013 Dec;68(12):945-950.
28. Dmitriev A, Filimonov D, Lagunin A et al. (2019). Prediction of severity of drug-drug interactions caused by enzyme inhibition and activation. *Molecules.* 2019 Oct 31;24(21):3955. DOI: 10.3390/molecules24213955

Материал подготовлен: 15.06.2020 г.

Возможность использования гидроксихлорохина для профилактики инфицирования SARS-CoV-2 у контактных лиц и медицинских работников

Отделенов В. А., Крюков А. В., Сычёв Д. А.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Аннотация. В настоящее время не обнаружено убедительных научных данных, подтверждающих эффективность и безопасность применения гидроксихлорохина (ГХХ) в качестве первичной доконтактной или постконтактной профилактики инфицирования SARS-CoV-2. С учётом результатов исследований *in vitro*, свидетельствующих о наличии ингибирующей активности ГХХ в отношении SARS-CoV-2, и на основе временных клинических рекомендаций Минздрава, применение ГХХ для постконтактной профилактики может быть рассмотрено у медицинских работников, контактировавших с пациентами с лабораторно подтверждённым SARS-CoV-2, при отсутствии противопоказаний и значимых межлекарственных взаимодействий. Перед назначением и во время приёма рекомендуется проведение мониторинга безопасности ГХХ (контроль ЭКГ, общего (клинического) и биохимического анализов крови, консультация офтальмолога перед началом длительного курса применения ГХХ).

Ключевые слова: коронавирус; гидроксихлорохин; COVID-19

Для цитирования:

Отделенов В.А., Крюков А.В., Сычёв Д.А. Возможность использования гидроксихлорохина для профилактики инфицирования SARS-CoV-2 у контактных лиц и медицинских работников // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №S4. — С.81-86. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-81-86

Possibilities for the use of hydroxychloroquine for pre- and postexposure prophylaxis of SARS-CoV-2 infection among exposed contacts and healthcare personnel

Otdelenov VA, Krykov AV, Sychev DA

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Abstract. There currently exists no published robust data which would confirm effectiveness and safety of hydroxychloroquine in pre- and postexposure prophylaxis of SARS-CoV-2 infection. Taking into account *in vitro* data, which indicates inhibitory activity of hydroxychloroquine against SARS-CoV-2, and interim guidelines by the Ministry of Health of the Russian Federation, hydroxychloroquine can be considered as postexposure prophylaxis among healthcare personnel who have been in contact with patients with laboratory confirmed SARS-CoV-2, provided no contraindications and significant drug interactions are present. Safety monitoring should be performed before prescribing and during the course of treatment (ECG, total blood count and blood biochemistry, ophthalmologist evaluation before long-term treatment).

Keywords: coronavirus; hydroxychloroquine; COVID-19

For citations:

Otdelenov VA, Krykov AV, Sychev DA. Possibilities for the use of hydroxychloroquine for pre- and postexposure prophylaxis of SARS-CoV-2 infection among exposed contacts and healthcare personnel. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;S4:81-86. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-81-86

Введение

Гидроксихлорохин (ГХХ) — противомалярийное средство (код АТХ: P01BA02), зарегистрированное на территории РФ под торговыми наименованиями Плаквенил, Иммард [1]. ГХХ, в соответствии с инструкцией по медицинскому применению, показан для лечения некоторых видов малярии, ревматоидного артрита, системной красной волчанки [2].

По данным исследований *in vitro*, ГХХ подавляет активность SARS-CoV-2 в инфицированных клетках [3—5]. В соответствии с предполагаемым меха-

низмом действия [6] ГХХ препятствует связыванию вируса с клетками организма и нарушает проникновение вирусных частиц внутрь клетки. ГХХ также обладает иммуномодулирующей активностью и за счёт блокирования продукции провоспалительных цитокинов (например, ИЛ-6) теоретически можно предсказать его противовоспалительный эффект у пациентов с COVID-19 [8—11].

ГХХ обладает кардиотоксичностью и его приём может сопровождаться удлинением интервала QT и развитием серьёзных жизнеугрожающих желудочковых аритмий типа «пируэт» (*torsades de pointes*), в ряде

случаев с развитием летального исхода. В связи с этим следует проводить тщательный мониторинг безопасности применения ГХХ, в том числе мониторинг ЭКГ перед назначением и во время приёма ГХХ [13].

На основании гипотезы о возможной эффективности ГХХ *in vivo*, не подтверждённой в настоящее время клиническими исследованиями, рассматривается возможность использования ГХХ и для постконтактной профилактики инфицирования SARS-CoV-2.

Профилактика ГХХ в национальных и международных клинических руководствах

ГХХ включён в рекомендованные схемы медикаментозной профилактики COVID-19 Минздрава [7] в следующих случаях:

- постконтактная профилактика у лиц при единичном контакте с подтверждённым случаем COVID-19:
гидроксихлорохин 1-й день: 400 мг 2 раза (утро, вечер), далее по 400 мг 1 раз в неделю в течение 3 недель;
- профилактика COVID-19 у лиц, находящихся в очаге заражения:
гидроксихлорохин 1-й день: 400 мг 2 раза с интервалом 12 ч, далее по 400 мг 1 раз в неделю в течение 8 недель.

Эксперты Национального института здоровья (National Institutes of Health, США) не рекомендуют использование каких-либо препаратов для первичной доконтактной или постконтактной профилактики инфицирования SARS-CoV-2, кроме случаев применения в рамках клинического исследования [12].

Учитывая отсутствие достоверных доказательств эффективности применения ГХХ при COVID-19 эксперты Общества ритма сердца (Heart Rhythm Society) не рекомендуют амбулаторное использование ГХХ для лечения или профилактики инфекции SARS-CoV-2 [14].

Клинические исследования

По данным ClinicalTrials.gov в настоящее время запланировано 28 клинических исследований [16] ГХХ с целью профилактики инфицирования SARS-CoV-2 у медицинских работников — 11 исследований в стадии набора участников, 13 ещё не начали набор участников, в 3 исследования проводится ограниченный набор по приглашению, 1 исследование продолжается, но набор не проводится.

Исследуются следующие режимы дозирования ГХХ:

доконтактная профилактика:

600 мг в 1-й день, затем по 200 мг 1 раз в день в течение 90 дней (NCT04354870);

400 мг перорально 1 раз в день в течение 60 дней (NCT04352946);

400 мг ежедневно в течение первых 4 дней, затем по 400 мг 1 раз в неделю в течение 6 мес. (NCT04331834);

400 мг 2 раза в день в первый день, затем по 200 мг 2 раза в неделю в течение 12 нед (NCT04363450);

400 мг 2 раза в день в первый день, затем 400 мг 1 раз в неделю в течение 11 недель (NCT04370015);

400 мг 2 раза в день в первый день, затем 400 мг 1 раз в неделю, или 400 мг 2 раза в день в первый день, затем 400 мг 1 раз в 3 недели, или 200 мг 1 раз в день в первый день, затем 200 мг 1 раз в 3 недели в течение 12 недель (NCT04359537);

400 мг 1 раз в день в течение 3 мес. (NCT04374942);

200 мг 1 раз в день в течение 4 недель (NCT04336748);

200 мг 2 раза в день (с интервалом 6—12 ч) в 1-й день, затем 400 мг 1 раз в неделю в течение 3 недель (NCT04345653);

200 мг 1 раз в день в течение 12 недель (NCT04334928);

постконтактная профилактика:

800 мг в 1-й день, затем по 400 мг/нед в течение 90 дней (NCT04346329);

800 мг в 1-й день, затем по 400 мг/день со 2-го по 5-й день (NCT04372017);

600 мг 1 раз в день в течение 2 мес. (NCT04329923);

600 мг 2 раза в день в 1-й день, затем по 400 мг 1 раз в день со 2-го по 30-й день (NCT04334148);

нагрузочная доза 400 мг 2 раза в день в первый день, затем по 400 мг 1 раз в день со 2-го по 10-й день (NCT04364815);

комбинация ГХХ 400 мг 1 раз в неделю + азитромицин 500 мг в течение 3 дней каждую неделю в течение 16 недель (NCT04354597);

400 мг 2 раза в день в первый день, затем 200 мг 1 раз в неделю в течение 7 недель (NCT04333225);

400 мг 2 раза в день в первый день, затем 400 мг 1 раз в день со 2-го по 5-й день, далее по 400 мг каждые 5 дней в сочетании с 66 мг цинка сульфата в течение 50 дней (NCT04384458);

400 мг/день в 1-й и 2-й день, затем по 400 мг 1 раз в неделю с цинком 15 мг/день в течение 2 мес. (NCT04377646);

400 мг вечером в 1-й день и утром на 2-й день, затем по 200 мг утром ежедневно (NCT04328285);

400 мг/нед в течение 4 недель (NCT04371926);

нагрузочная доза 10 мг основания/кг, затем 155 мг (по основанию) ежедневно (соответствует 200 мг гидроксихлорохина сульфата) в течение 3 мес. (NCT04303507);

200 мг/день в течение 60 дней (NCT04318015);

200 мг каждые 3 недели (NCT04326725);

вид профилактики не указан, либо смешанная профилактика:

800 мг, затем 400 мг 1 раз в неделю в течение 3 мес. (NCT04347889);

600 мг 1 раз в день (3 таб. по 200 мг 1 раз в день) в течение 2 мес. (NCT04353037);

400 мг 1 раз в первый день, затем по 200 мг ежедневно или 6,5 мг/кг (разовая доза не должна превышать 400 мг) 1 раз в неделю (NCT04341441);

200 мг/день в течение 2 мес. или до потенциально-го инфицирования SARS-CoV-2 (NCT04349228).

Мониторинг безопасности ГХХ

1. Перед назначением ГХХ с профилактической целью:
 - 1.2. Оценить наличие противопоказаний (см. Приложение 1) и клинически значимых взаимодействий с совместно применяемыми лекарствами (см. Приложение 2).
 - 1.3. ЭКГ для оценки интервала QT с расчётом скорректированного интервала QT, предпочтительно с использованием формул Fridericia или Framingham. Алгоритм оценки приведён в Приложении 3.
 - 1.4. Биохимический анализ крови (оценка уровней печёночных трансаминаз, Ca^{2+} , Mg^{2+} , K^{+}).
 - 1.5. Общий (клинический) анализ крови.
 - 1.6. Консультация офтальмолога. Обследование должно включать определение остроты зрения, осмотр глазного дна, оценку цветового зрения и полей зрения.
2. Во время применения ГХХ с профилактической целью:
 - 2.1. Контроль ЭКГ 1 раз в 5 дней.
 - 2.2. Еженедельный контроль общего (клинического) анализа крови (при развитии апластической анемии, агранулоцитоза, лейкопении или тромбоцитопении на фоне профилактики ГХХ целесообразно прекратить приём ГХХ).
 - 2.3. Еженедельно биохимический анализ крови (контроль уровня печёночных трансаминаз).
 - 2.4. При появлении жалоб на аритмию, ощущение сердцебиения, боли и дискомфорт в области сердца, эпизоды слабости и головокружения, синкопальные состояния назначается внеочередное ЭКГ.

Заключение

1. В настоящее время научных данных эффективности и безопасности применения ГХХ в качестве первичной доконтактной или постконтактной профилактики инфицирования SARS-CoV-2 не обнаружено — не завершены клинические исследования.
2. С учётом результатов исследований *in vitro*, свидетельствующих о наличии ингибирующей активности ГХХ в отношении SARS-CoV-2, и на основе временных клинических рекомендаций Минздрава применение ГХХ для постконтактной профи-

лактики может быть рассмотрено у медицинских работников, контактировавших с пациентами с лабораторно подтверждённым SARS-CoV-2. Доза ГХХ в 1-й день 400 мг 2 раза (утро, вечер), далее по 400 мг 1 раз в неделю. Длительность профилактического применения при самоизоляции вне очага заражения — в течение 3 недель, при нахождении в очаге заражения — в течение 8 недель.

3. До назначения ГХХ с профилактической целью необходимо убедиться в отсутствии противопоказаний, оценить скорректированный интервал QT на ЭКГ, значение уровней Ca^{2+} , Mg^{2+} , K^{+} , оценить взаимодействия ГХХ с сопутствующей лекарственной терапией, принимаемой медицинским работником.
4. После назначения ГХХ должен быть обеспечен контроль безопасности проводимой терапии — контроль ЭКГ 1 раз в 5 дней с расчётом QTc, еженедельный контроль общего (клинического) анализа крови, уровня печёночных трансаминаз.

Приложения

Приложение 1. Противопоказания в соответствии с инструкцией по медицинскому применению ГХХ:

- Гиперчувствительность к ГХХ, производным 4-аминохинолина и любому другому компоненту препарата.
- Ретинопатия, в том числе макулопатия в анамнезе.
- Детский возраст при необходимости длительной терапии (у детей имеется повышенный риск развития токсических эффектов).
- Детский возраст до 6 лет (таблетки по 200 мг не предназначены для детей с «идеальной» массой тела менее 31 кг).
- Беременность (следует избегать применения ГХХ при беременности, за исключением случаев, когда по решению врача в конкретном случае потенциальная польза для матери превышает риск для плода).
- Наследственная непереносимость лактозы (недостаточность лактазы), галактоземия или синдром мальабсорбции глюкозы/галактозы (из-за присутствия в составе препарата лактозы).
- Сопутствующая терапия циталопрамом, эсциталопрамом, гидроксизинном, домперидоном в связи с повышенным риском развития желудочковой аритмии, включая желудочковую аритмию типа «пируэт».

Приложение 2. Важнейшие взаимодействия ГХХ с лекарственными препаратами

ГХХ противопоказан при сопутствующем применении с циталопрамом, эсциталопрамом, гидроксизинном, домперидоном в связи с повышенным риском развития желудочковой аритмии, включая желудочковую аритмию типа «пируэт».

Серьёзные потенциальные взаимодействия (не следует применять ГХХ совместно с данными препаратами) [15]:

- амиодарон (удлинение QT, повышение концентрации амиодарона);
- бепридил (удлинение QT, повышение концентрации бепридила);
- декстропропексифен (удлинение QT);
- зверобой (снижение концентрации ГХХ);
- зипрасидон (удлинение QT);
- карбамазепин (снижение концентрации ГХХ);
- мексилетин (удлинение QT, повышение концентрации мексилетина);
- метамизол натрия (снижение концентрации ГХХ);
- примидон (снижение концентрации ГХХ);
- рифампицин (снижение концентрации ГХХ);
- рифапентин (снижение концентрации ГХХ);
- фенитоин (снижение концентрации ГХХ);
- фенобарбитал (снижение концентрации ГХХ);
- флекаинид (удлинение QT, повышение концентрации флекаинида).

Важные потенциальные взаимодействия (требуется тщательный клинический и лабораторный мониторинг) [15]

- адалимумаб
- азатиоприн
- азитромицин (удлинение QT)
- амитриптилин (повышение концентрации амитриптилина, удлинение QT)
- антациды (снижение концентрации ГХХ)
- атазановир (повышение концентрации ГХХ, удлинение QT)
- бедаквилин (удлинение QT)
- бетриксабан (повышение концентрации бетриксабана)
- галоперидол (удлинение QT)
- гидроксизин (удлинение QT)
- гранисетрон (удлинение QT)
- гризеофульфин (снижение концентрации ГХХ)
- дабигатран (повышение концентрации дабигатрана)
- дезипрамин (повышение концентрации дезипрамина, удлинение QT)
- деламанид (удлинение QT)
- дигоксин (повышение концентрации дигоксина)
- дизопирамид (удлинение QT)
- доласетрон (удлинение QT)
- домперидон (удлинение QT)
- дофетилид (удлинение QT)
- зотепин (удлинение QT)
- зуклопентиксол (повышение концентрации зуклопентиксола, удлинение QT)
- ивабрадин (удлинение QT)
- илоперидон (удлинение QT)
- имипрамин (удлинение QT)
- интерферон бета-1a

- кветиапин (удлинение QT)
- кларитромицин (удлинение QT)
- клозапин (удлинение QT)
- кломипрамин (удлинение QT)
- клофазимин (удлинение QT)
- левомепромазин (повышение концентрации левомепромазина, удлинение QT)
- левофлоксацин (удлинение QT)
- лития препараты (удлинение QT)
- лопинавир/ритонавир (повышение концентрации ГХХ, удлинение QT)
- мапротилин (повышение концентрации мапротилина, удлинение QT)
- метадон (удлинение QT)
- метопролол (удлинение QT)
- моксифлоксацин (удлинение QT)
- небиволол (удлинение QT)
- нортриптилин (повышение концентрации нортриптилина, удлинение QT)
- окскарбамазепин (снижение концентрации ГХХ)
- ондасетрон (удлинение QT)
- офлоксацин (удлинение QT)
- перфеназин (повышение концентрации перфеназина, удлинение QT)
- пимозид (удлинение QT)
- пипотиазин (удлинение QT)
- пропафенон (удлинение QT)
- пропофол (удлинение QT)
- пропранолол (удлинение QT)
- прохлорперазин (повышение концентрации прохлорперазина, удлинение QT)
- ранолазин (удлинение QT)
- рибавирин
- рисперидон (повышение концентрации рисперидона, удлинение QT)
- рифабутин (снижение концентрации ГХХ)
- руфинамид (снижение концентрации ГХХ)
- салметерол (удлинение QT)
- севофлуран (удлинение QT)
- сиролimus (повышение концентрации сиролимуса)
- сульпирид (удлинение QT)
- такролимус (повышение концентрации такролимуса)
- телитромицин (удлинение QT)
- тиоприд (удлинение QT)
- тизанидин (удлинение QT)
- тимолол (удлинение QT)
- тиоридазин (повышение концентрации тиоридазина, удлинение QT)
- тоцилизумаб
- тразодон (удлинение QT)
- флуфеназин (повышение концентрации флуфеназина, удлинение QT)
- хинидин (удлинение QT)
- хлорпромазин (повышение концентрации хлорпромазина, удлинение QT)
- цизаприд (удлинение QT)

- циклоспорин (повышение концентрации циклоспорина)
- циталопрам (удлинение QT)
- эдоксабан (повышение концентрации эдоксабана)
- эритромицин (удлинение QT)
- эсикарбазепин (снижение концентрации ГХХ)
- эсциталопрам (удлинение QT)

Приложение 3. Оценка интервала QT, уровня электролитов

Оценка интервала QT, уровня электролитов до начала применения ГХХ [17]

- Исследование ЭКГ в 12 отведениях с расчётом и документированием скорректированного интервала QT (предпочтительно с использованием формул Fridericia или Framingham).

QTc $\geq$ 500 мс	• Документировать повышенный риск желудочковых аритмий типа «пируэт». • Коррекция электролитных нарушений. • Отменить лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT. • Назначение ГХХ возможно только по жизненным показаниям. Обязательно следует использовать телеметрический мониторинг ЭКГ.
QTc $\geq$ 460 мс (у детей) или $\geq$ 470 мс (у мужчин) и $\geq$ 480 мс (у женщин), но > 500 мс	• Перед назначением ГХХ следует скорректировать уровень Ca^{2+}, Mg^{2+}, K^{+}, отменить другие лекарственные препараты, которые могут удлинять интервал QT.
QTc > 460 мс (у детей), > 470 мс (у мужчин), > 480 мс (у женщин)	• Возможно назначение ГХХ.

- Анализ уровней Mg^{2+} , K^{+} .
 - При уровне Mg^{2+} < 0,82 ммоль/л (< 2 мг/дл) и (или) K^{+} < 4 ммоль/л восполнить недостаток электролитов.
- Оценить потенциальные межлекарственные взаимодействия ГХХ с принимаемыми пациентом препаратами, особенно удлиняющими интервал QT (см. Приложение 1. Важнейшие взаимодействия ГХХ с лекарственными препаратами).
- Отменить и избегать любые лекарственные препараты с эффектом удлинения QT, не являющиеся жизненно важными для пациента.

Мониторинг интервала QT, уровня электролитов на фоне приёма ГХХ

- Ежедневный контроль ЭКГ с расчётом и документированием скорректированного интервала QT

QTc $\geq$ 60 мс или QTc $\geq$ 500 мс	• Документировать повышенный риск желудочковых аритмий типа «пируэт». • Коррекция электролитных нарушений. • Отменить лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT. • Назначение ГХХ возможно только по жизненным показаниям. Обязательно следует использовать телеметрический мониторинг ЭКГ.
QTc < 60 мс или QTc < 500 мс	• Продолжить применение ГХХ

- При появлении жалоб на аритмию, ощущение сердцебиения, боли и дискомфорт в области сердца, эпизоды слабости и головокружения, синкопальные состояния назначается внеочередное ЭКГ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Отделенов В.А. — написание текста; Крюков А.В., Сычёв Д.А. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Отделенов Виталий Александрович

ORCID ID: 0000-0003-0623-7263

SPIN-код: 8357-5770

доцент кафедры клинической фармакологии и терапии
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава
России, Россия, Москва

Otdelenov Vitaly A.

ORCID ID: 0000-0003-0623-7263

SPIN code: 8357-5770

Associate Professor of the Department of Clinical
Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of
Continuing Professional Education, Ministry of Health of
Russia, Russia, Moscow

Крюков Александр Викторович

ORCID ID: 0000-0001-7903-2977

SPIN-код: 1568-4967

к. м. н., ассистент кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Сычёв Дмитрий Алексеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Kryukov Alexander V.

ORCID ID: 0000-0001-7903-2977

SPIN code: 1568-4967

Candidate of Medical Sciences, assistant of the Department of Oncology and palliative medicine of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Sychev Dmitry A.

Corresponding author

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN code: 4525-7556

Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member RAS, Rector, Head. Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Литература / References

1. Государственный реестр лекарственных средств. Запрос «гидрохлорохин», поиск по МНН. [Электронный ресурс]. [State register of medicines. Query «hydroxychloroquine», search by MNN. (In Russ.)]. Доступно по: <https://clck.ru/RBf9h> Ссылка активна на 14.05.2020
2. Государственный реестр лекарственных средств. Лекарственный препарат Плаквенил. [Электронный ресурс]. [State register of medicines. The drug Plakvenil. (In Russ.)]. Доступно по: <https://clck.ru/RBf8n> Ссылка активна на 14.05.2020
3. Yao X, Ye F, Zhang M et al. *In Vitro* Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;71(15):732-739. DOI: 10.1093/cid/ciaa237
4. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virol J*. 2005 Aug 22;2:69. DOI: 10.1186/1743-422X-2-69
5. Liu J, Cao R, Xu M et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection *in vitro*. *Cell Discov*. 2020 Mar 18;6:16. DOI: 10.1038/s41421-020-0156-0
6. Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Van Ranst M. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004 Oct 8;323(1):264-8. DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.08.085.
7. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents*. 2020 May;55(5):105938. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105938
8. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). 6-е изд., Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020. (28.04.2020) [THE PROVISIONAL GUIDELINES. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) 6th ed., Moscow: Ministry of health of the Russian Federation, 2020. (28.04.2020) (In Russ.)]. Доступно по: <https://clck.ru/NCM6x> Ссылка активна на 14.05.2020
9. Devaux CA, Rolain JM, Colson P et al. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents*. 2020 May;55(5):105938. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105938
10. Barber BE. Chloroquine and Hydroxychloroquine. In: Grayson ML, ed. *Kucers' the use of antibiotics: a clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic, and antiviral drugs*. 7th ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2018: 3030-48.
11. Sahraei Z, Shabani M, Shokouhi S et al. Aminoquinolines against coronavirus disease 2019 (COVID-19): chloroquine or hydroxychloroquine. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Apr;55(4):105945. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105945
12. Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother*. 2020 Jul 1;75(7):1667-1670. DOI: 10.1093/jac/dkaa114
13. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. [Internet]. [cited 2002 May 14] Available from: <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
14. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Reiterates Importance of Close Patient Supervision for 'Off-Label' Use of Antimalarial Drugs to Mitigate Known Risks, Including Heart Rhythm Problems [Internet]. [cited 2002 May 14] Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-reiterates-importance-close-patient-supervision-label-use>
15. HRS COVID-19 Task Force Update: April 21, 2020. [Internet]. [cited 2002 May 14] Available from: <https://www.hrsonline.org/COVID19-Challenges-Solutions/hrs-covid-19-task-force-update-april-21-2020>
16. Liverpool Drug Interaction Group, University of Liverpool, Pharmacology Research Labs. Detailed recommendations for interactions with experimental COVID-19 therapies. [Internet]. [cited 2002 May 14] Available from: <https://www.covid19-druginteractions.org/>
17. Clinicaltrials.gov Search Results for «Hydroxychloroquine prophylaxis healthcare | COVID-19» [Internet]. [cited 2002 May 14] Available from: <https://clck.ru/RBfCC>
18. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc-Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for Coronavirus Disease 19 (COVID-19). *Mayo Clin Proc*. 2020 Jun;95(6):1213-1221. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.03.024

Материал подготовлен: 25.06.2020 г.

Возможность и перспективы применения препарата витамина D₃ у пациентов с COVID-19

Сычёв И. Н.^{1,2}, Матвеев А. В.¹, Сычёв Д. А.¹

¹ — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

² — ГБУЗ ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ, Россия, Москва

Аннотация. В настоящий момент доказательства эффективности применения витамина D₃ для профилактики и лечения COVID-19 отсутствуют.

Ключевые слова: коронавирус; витамин D; COVID-19

Для цитирования:

Сычёв И.Н., Матвеев А.В., Сычёв Д.А. Возможность и перспективы применения препарата витамина D₃ у пациентов с COVID-19 // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №4. — С.87-89. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-87-89

Current and future use of vitamin D₃ in patients with COVID-19

Sychev IN^{1,2}, Matveev AV¹, Sychev DA¹

¹ — Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

² — State budgetary institution of health care of the Clinical hospital named after S. S. Yudin of the Moscow city department of health care, Russia, Moscow

Abstract. There is currently no evidence for vitamin D₃ effectiveness for COVID-19 treatment and prevention.

Keywords: coronavirus; vitamin D; COVID-19

For citations:

Sychev IN, Matveev AV, Sychev DA. Current and future use of vitamin D₃ in patients with COVID-19. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;4:87-89. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-87-89

Введение

Лекарственные препараты витамина D₃ представлены следующими соединениями: колекальциферолом (неактивная форма витамина), который зарегистрирован в РФ под разными торговыми наименованиями (19 торговых наименований) и имеет АТХ код — A11CC05, а также активными формами — кальцитриолом (код АТХ: A11CC05) и альфакальцидолом (код АТХ: A11CC05). Лекарственные средства относятся к классификационной группе «Витамины — регуляторы кальциево-фосфорного обмена» [1].

Витамин D₃ важен для нормального течения процессов костного метаболизма, регулирует концентрацию кальция в крови. Механизм действия реализуется через активацию синтеза транспортного кальций-связывающего белка в клетках, который обеспечивает всасывание кальция и фосфора в кишечнике, уменьшает потерю кальция почками, а также участвует в кальцификации костной ткани. Зарегистрированные на территории РФ препараты разрешены для лечения и профилактики состояний, сопровождающихся недостатком кальция и/или витамина D₃ в организме [1].

Исследования витамина D₃ в качестве средства профилактики и патогенетической терапии COVID-19

Предпосылками к изучению роли витамина D₃ при COVID-19 послужили предположения, что люди с низким содержанием витамина D в сыворотке могут иметь более высокий риск заражения COVID-19 или более тяжёлое течение заболевания [2]. Этому способствовали результаты нескольких метаанализов, продемонстрировавших снижение риска острых респираторных инфекций у лиц, принимающих витамин D. Предполагаемый механизм заключается в том, что витамин D₃ может подавлять выработку цитокинов (IL-2, IL-6, TNFα и др.) и тем самым снижать интенсивность цитокинового шторма [3, 4].

Поиск клинических исследований (КИ) в реестре ClinicalTrials.gov обнаружил 28 исследований: в 15 КИ набор пациентов ещё не начат, 1 КИ находится на стадии регистрации, в 9 КИ идёт набор пациентов, в одном набор уже завершён и оно продолжается, а два КИ к настоящему моменту завершены [10]. Завершённое КИ с регистрационным номером NCT04435119 (COVIT-ENPAD) является наблюдательным проспективным с дополнительным ретро-

спективным анализом отобранной когорты, состоящей из 96 человек — жителей дома престарелых. Оценивалось влияние приёма профилактической дозы витамина D₃ (доза не указана) на тяжесть и летальность у пациентов с COVID-19. На момент поиска результаты после окончания исследования не опубликованы. Второе завершённое исследование (NCT04407572) также относится к наблюдательным, направлено на изучение взаимосвязи концентрации витамина D₃, цинка и цианокобаламина на результаты стандартного лечения коронавирусной инфекции и течение пневмонии, оцениваемой по результатам компьютерной томографии, и было проведено в группе беременных пациенток (*n*=44). Результаты этой работы также не были опубликованы в доступных авторам источниках.

В остальных незавершённых КИ разного дизайна будет сравниваться влияние использования доз витамина D₃ от 25 000 МЕ до 400 000 МЕ на степень тяжести COVID-19 и летальность [10].

Некоторые обсервационные эпидемиологические исследования показали взаимосвязь между низким уровнем витамина D₃ и более высоким уровнем заболеваемости и летальности у пациентов с COVID-19 [12, 13].

Специалисты в области интенсивной терапии США создали рабочую группу Front Line COVID-19 Critical Care Working Group. Этой группой разработан протокол Critical Care COVID-19 Management Protocol, в котором в качестве профилактики рекомендуют витамин D₃ в дозе 1000—4000 МЕ/день, а в качестве терапии — 2000—4000 МЕ/день [11].

В период с 2006 по 2020 гг. Британский биобанк протестировал показатели 502 624 участника в возрасте 37—73 лет, определялась концентрация витамина D₃ в плазме. В 2020 г. участников этой группы тестировали на COVID-19. Результаты исследования не подтверждают наличие потенциальной связи между концентрациями витамина D и риском инфекции COVID-19 [5].

Витамин D₃ не включён во временные методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции [6]. На 24 июня 2020 года

витамин D₃ не упомянут в американских [7], канадских [8] и австралийских [9] рекомендациях по лечению и профилактике COVID-19.

Безопасность применения витамина D₃

Из нежелательных эффектов разных форм витамина D₃ следует отметить диспепсические явления, гиперкальциемию и гиперкальциурию, развивающиеся в случаях приёма препарата в течение длительного времени и в высоких дозах, повышение артериального давления, аритмии. Витамин D₃ противопоказан при гиперкальциемии, гиперкальциурии, кальциевом нефроуролитиазе, тиреотоксикозе (вероятность гиперчувствительности), почечной остеодистрофии с гиперфосфатемией, гипервитаминозе D. Активные формы витамина D₃ (кальцитриол и альфакальцидол) противопоказаны детям до 12 лет. Альфакальцидол также противопоказан к применению при беременности и в период лактации. Кальцитриол следует использовать с осторожностью при беременности, его назначение противопоказано в период лактации. Колькальциферол используется с осторожностью при беременности и в период лактации [1].

Заключение

1. Пациенты, принимающие витамин D₃ в настоящее время по показаниям, указанным в инструкции по медицинскому применению, должны продолжить приём в дозах, рекомендованных их лечащим врачом.
2. В настоящий момент доказательства эффективности применения витамина D₃ у пациентов с COVID-19 отсутствуют.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Сычёв И.Н. — написание текста; Матвеев А.В., Сычёв Д.А. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сычёв Игорь Николаевич

ORCID ID: 0000-0002-2970-3442

SPIN-код: 7282-6014

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва; зав. отделением клинической фармакологии ГБУЗ ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ, Россия, Москва

Sychev Igor N.

ORCID ID: 0000-0002-2970-3442

SPIN code: 7282-6014

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow; Head Department of clinical pharmacology State budgetary institution of health care of the city of Moscow «city clinical hospital named after S. S. Yudin of the department of health care of the city of Moscow» Russia, Moscow

Матвеев Александр Витальевич

ORCID ID: 0000-0002-6636-3950

SPIN-код: 8518-1320

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Сычёв Дмитрий Алексеевич**Автор, ответственный за переписку**

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Matveev Alexander V.

ORCID ID: 0000-0002-6636-3950

SPIN code: 8518-1320

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Sychev Dmitry A.**Corresponding author**

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN code: 4525-7556

Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member RAS, Rector, Head. Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Литература / References

1. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. [State register of medicines. (In Russ.)]. <https://grls.rosminzdrav.ru/> Ссылка активна на 24.06.2020
2. Alipio MM. Vitamin D Supplementation Could Possibly Improve Clinical Outcomes of Patients Infected with Coronavirus-2019 (COVID-19). [Internet]. [cited 2020 April 9] Available from: <https://ssrn.com/abstract=3571484> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3571484>
3. WB Grant, H Lahore, SL McDonnell et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*. 2020 Apr 2;12(4):988. DOI: 10.3390/nu12040988
4. Ali Daneshkhah, Vasundhara Agrawal, Adam Eshein et al. The Possible Role of Vitamin D in Suppressing Cytokine Storm and Associated Mortality in COVID-19 Patients. *MedRxiv*. 10 Apr 2020. DOI: 10.1101/2020.04.08.20058578
5. Claire E. Hastie, Daniel F. Mackay, Frederick Ho et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes Metab Syndr*. Jul-Aug 2020;14(4):561-565. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.050
6. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) 7-е изд., Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020.

[THE PROVISIONAL GUIDELINES. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) 7th ed., Moscow: Ministry of health of the Russian Federation, 2020 (In Russ.)]. Доступно по: <https://clck.ru/Nodnb> Ссылка активна на 24.06.2020

7. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (дата обращения 24.06.2020)
8. Clinical management of patients with COVID-19: Second interim guidance. [cited 2020 June 24] Available from: <https://clck.ru/RBgDk>
9. <https://covid19evidence.net.au/> Ссылка активна на 24.06.2020
10. ClinicalTrials.gov. [Internet]. [cited 2020 June 24]; Available from: <https://clck.ru/RBgEd>
11. Critical Care COVID-19 Management Protocol. [Internet]. [cited 2020 June 24]; Available from: <https://clck.ru/RBgEd>
12. Nurshad Ali. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *J Infect Public Health*. 2020 Jun 20;13(10):1373-1380. DOI: 10.1016/j.jiph.2020.06.021
13. Petre Cristian Ilie, Simina Stefanescu, Lee Smith. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res*. 2020 Jul;32(7):1195-1198. DOI: 10.1007/s40520-020-01570-8

Материал подготовлен: 24.06.2020 г.

Изменение позиции по применению гидроксихлорохина для профилактики и лечения COVID-19

Мирзаев К. Б., Сычёв Д. А.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Аннотация. Следует ограничить применение гидроксихлорохина для профилактики и лечения COVID-19 в амбулаторном и стационарном звене в связи с недостаточными данными в пользу эффективности и неблагоприятным профилем безопасности препарата.

Ключевые слова: коронавирус; гидроксихлорохин; COVID-19

Для цитирования:

Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. Изменение позиции по применению гидроксихлорохина для профилактики и лечения COVID-19 // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №S4. — С.90-91. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-90-91

Change of opinion on the use of hydroxychloroquine for COVID-19 treatment and prevention

Mirzaev KB, Sychev DA

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Abstract. The use of hydroxychloroquine for COVID-19 treatment and prevention should be restricted in both out- and inpatient settings due to the lack of evidence for effectiveness and unfavorable safety profile.

Keywords: coronavirus; hydroxychloroquine; COVID-19

For citations:

Mirzaev KB, Sychev DA. Change of opinion on the use of hydroxychloroquine for COVID-19 treatment and prevention. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;S4:XX-XX. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-90-91

Введение

Гидроксихлорохин был включён в протоколы лечения COVID-19 на основании данных небольших исследований у больных COVID-19 [1], и данных, полученных в исследованиях *in vitro* [2].

В настоящее время доступны предварительные результаты более крупных рандомизированных клинических исследований по применению гидроксихлорохина у госпитализированных пациентов с COVID-19, что послужило причиной принятия ряда регуляторных решений: приостановка назначения препарата в рамках исследования Solidarity, проводимого Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) (решение ВОЗ от 17 июня 2020 г. [3]), отмена разрешения Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в США (FDA) на использование гидроксихлорохина для лечения COVID-19 у некоторых госпитализированных пациентов, когда клиническое исследование недоступно или участие не представляется возможным (решение FDA от 15 июня 2020 г. [4]). Кроме того, из-за обеспокоенности Управления по контролю лекарственных средств и изделий медицинского назначения (MHRA) касательно безопасности гидроксихлорохина приостановлено несколько

крупных исследований в Великобритании (решение MHRA от 22 мая 2020 г. [5]). Основанием для данных ограничений послужили результаты исследования RECOVERY, в котором гидроксихлорохин не продемонстрировал значимого влияния на риск смерти или сроки выздоровления [6].

В исследовании RECOVERY после рандомизации 1 542 пациента получали гидроксихлорохин по сравнению с 3 132 пациентами в контрольной группе, которые либо не получали дополнительное лечение, либо им проводилось переливание плазмы. Гидроксихлорохин назначался по схеме: 800 мг, далее 800 мг через 6 часов, далее 400 мг через 6 часов, далее 400 мг через 12 часов и далее 400 мг каждые 12 часов в течение 10 дней. По результатам исследования не обнаружено значимого влияния гидроксихлорохина на риск развития первичной конечной точки в виде 28-дневной смертности (25,7 % на фоне гидроксихлорохина против 23,5 % в контрольной группе; ОШ 1,11 [ДИ 95 % 0,98—1,26]; $p=0,10$) и не обнаружено никаких доказательств положительного влияния на продолжительность госпитализации.

Новые данные, полученные в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании по применению гидроксихлорохина с целью постконтактной профилактики COVID-19 среди

821 бессимптомных пациентов, также подтверждают неэффективность гидроксихлорохина [7].

С учётом имеющихся данных по низкой эффективности гидроксихлорохина у пациентов с COVID-19, ограничительных позиций ВОЗ и ведущих регуляторных органов ряда стран, целесообразно ограничить применения гидроксихлорохина при COVID-19 в Российской Федерации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Мирзаев К.Б. — написание текста; Сычёв Д.А. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мирзаев Карин Бадавиевич

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN-код: 8308-7599

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Сычёв Дмитрий Алексеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Mirzaev Karin B.

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN code: 8308-7599

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Sychev Dmitry A.

Corresponding author

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN code: 4525-7556

Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member RAS, Rector, Head. Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Литература / References

1. Gautret P et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Jul;56(1):105949. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
2. Yao X et al. *In vitro* antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;71(15):732-739. DOI: 10.1093/cid/ciaa237
3. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>

4. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>
5. <https://www.tropmedres.ac/covid-19/copcov/copcov-key-messages>
6. <https://www.recoverytrial.net/news/statement-from-the-chief-investigators-of-the-randomised-evaluation-of-covid-19-therapy-recovery-trial-on-hydroxychloroquine-5-june-2020-no-clinical-benefit-from-use-of-hydroxy-chloroquine-in-hospitalised-patients-with-covid-19>
7. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2016638. DOI: 10.1056/NEJMoa2016638

Материал подготовлен: 25.06.2020 г.

Возможность и перспективы применения препарата дипиридамола у пациентов с COVID-19

Бурашникова И. С.¹, Цветов В. М.², Мирзаев К. Б.³, Сычёв Д. А.³

¹ — Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Казань

² — ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, Челябинск

³ — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Аннотация. В настоящее время применение дипиридамола при COVID-19 основывается преимущественно на его антитромботической активности в отсутствие достоверных клинических данных о его эффективности. Решение о применении дипиридамола при COVID-19 должно приниматься индивидуально, с учётом «экспериментального» характера подобного рода терапии.

Ключевые слова: коронавирус; дипиридамола; COVID-19

Для цитирования:

Бурашникова И.С., Цветов В.М., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. Возможность и перспективы применения препарата дипиридамола у пациентов с COVID-19 // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №4. — С.хх-хх. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-92-95

Current and future use of dipyridamole in patients with COVID-19

Burashnikova IS¹, Tsvetov VM², Mirzaev KB³, Sychev DA³

¹ — Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia, Kazan

² — Federal Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia, Russia, Chelyabinsk

³ — Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Abstract. Current use of dipyridamole in COVID-19 is mainly based on its antithrombotic activity, since there is no robust clinical effectiveness data. The decision to use dipyridamole in COVID-19 should be individualized, considering the experimental nature of this treatment.

Keywords: coronavirus, dipyridamole; COVID-19

For citations:

Burashnikova IS, Tsvetov VM, Mirzaev KB, Sychev DA. Current and future use of dipyridamole in patients with COVID-19. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;S4:92-95. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-92-95

Введение

Дипиридамола (код АТХ: В01АС07) — вазодилатирующее средство. Является антагонистом эндогенного агреганта аденозиндифосфата (АДФ), ингибирует фосфодиэстеразу, при этом снижается освобождение из тромбоцитов активаторов агрегации — тромбоксана, АДФ, серотонина и др., увеличивает синтез простациклина PGI₂ эндотелием сосудистой ткани, что препятствует агрегации тромбоцитов. Зарегистрирован в Российской Федерации для лечения и профилактики нарушений мозгового кровообращения (по ишемическому типу), дисциркуляторной энцефалопатии, профилактики артериальных и венозных тромбозов и их осложнений; профилактики

плацентарной недостаточности; тромбоэмболии после протезирования клапанов сердца, в комплексной терапии нарушений микроциркуляции любого генеза [1], а также для профилактики и лечения гриппа и других ОРВИ. В других странах, например, Беларуси [2], США [3], показание для лечения и профилактики вирусных инфекций не зарегистрировано.

Возможность применения у пациентов с COVID-19

Предпосылками к применению дипиридамола при COVID-19, в патогенезе которого большую роль играют повреждения эндотелия и гиперкоагуляция [4], а также так называемое «тромбовоспаление» [5], являются его антитромботическая, противовоспалительная

тельная, антиоксидантная и сосудорасширяющая активность [6—10], иммуномодулирующее [1, 11], антифибротическое [12], кардиопротективное действие [13], способность улучшать почечную функцию [14, 15], а также противовирусная активность в отношении вируса гриппа А [16, 17], менговируса [18], вируса простого герпеса [19], ВИЧ [20], ОРВИ [21—23], продемонстрированная как в лабораторных условиях, так и в клинике, в том числе у детей [24].

Возможный механизм противовирусного действия в отношении SARS-CoV-2 — неспецифический иммунитет (индукция ИФН- α и - γ) [1], связывание протеазы Mpro SARS-CoV-2 с последующим подавлением репликации вируса, стимуляция ответа на ИФН I типа *in vitro* [25].

Нами обнаружено одно клиническое исследование (КИ) эффективности дипиридамола при лечении COVID-19. В многоцентровом параллельном рандомизированном контролируемом КИ с участием 31 пациента с COVID-19 [26] применялся дипиридамола в сравнении с контролем. Добавление дипиридамола в дозе 150 мг/сут в течение 14 дней к стандартной терапии (рибавирин 500 мг каждые 12 ч, метилпреднизолона натрия сукцинат по 40 мг 4 р/д) статистически значимо не влияло на частоту клинического излечения и ремиссии у пациентов с лёгким и тяжёлым течением заболевания (отношение шансов 23,75; $p=0,06$). 7 из 8 (87,5 %) пациентов с тяжёлым течением, получавших дипиридамола, вылечились и были выписаны, 1 пациент (12,5 %) находился в клинической ремиссии. В группе контроля 4 из 12 (33,3 %) тяжёлобольных пациента были выписаны, 2 (16,7 %) пациента в стадии ремиссии, 2 (16,7 %) пациента скончались. Среднее время выявления вирусной РНК (качественным методом) сократилось на 1,6 дня по сравнению с контролем. Уровень D-димера исходно был повышен у 50 % тяжёлобольных пациентов в группе дипиридамола и у 42 % в группе контроля. В динамике уровень D-димера снизился в группе дипиридамола, при росте в группе контроля ($p<0,05$), увеличился уровень лимфоцитов и тромбоцитов (ns). У всех пациентов в группе лечения наблюдалось улучшение картины на компьютерной томограмме, в группе контроля у 1 пациента из 12 наблюдалось прогрессирование. Из двух критически больных пациентов, получавших дипиридамола, один мужчина 70 лет, с гипоксией и полиорганной дисфункцией при поступлении, высоким уровнем D-димера 16,2 мг/л, лимфопенией $0,37 \times 10^9/\text{л}$, стабильно низкой сатурацией кислорода скончался через 5 дней после начала приёма. Второй пациент, также с низкой сатурацией кислорода и высоким уровнем D-димера (8,83 мг/л) на момент подачи рукописи находился в стационаре в ремиссии. Авторы считают, что дипиридамола должен быть назначен до перехода в критическое состояние.

Дипиридамола включён в Протокол лечения COVID-19 Медицинского центра МГУ в базовую схему лечения госпитализированных пациентов средней и тяжёлой степени, а также амбулаторных пациентов лёгкой и средней тяжести в комплексной терапии. Режим назначения дипиридамола — по 75 мг 2 р/д в 1й день, далее по 150 мг 2 р/д [27].

Безопасность дипиридамола

Согласно инструкции по медицинскому применению, при использовании терапевтических доз побочные эффекты обычно не выражены и носят преходящий характер, исчезают при длительном применении препарата [1]. Возможны тахикардия, брадикардия, «приливы» крови к лицу, гипотензия; синдром коронарного обкрадывания (при дозе более 225 мг/сут), диспепсия; тромбоцитопения, кровоточивость, слабость, головокружение, шум в голове, головная боль, мигрень, ощущение заложенности уха, артрит, миалгия, ринит, аллергические реакции. Дипиридамола противопоказан при тяжёлой сердечно-сосудистой патологии, тяжёлых нарушениях сердечного ритма; тяжёлой артериальной гипертензии; артериальной гипотензии, коллапсе; ХОБЛ; склонности к кровотечениям; печёночной и/или почечной недостаточности; гиперчувствительности к компонентам препарата; непереносимости фруктозы, лактозы, дефиците сахаразы/изомальтазы, лактазы, глюкозо-галактозной мальабсорбции; у детей до 12 лет. Применение препарата при беременности и лактации возможно, если предполагаемая польза для матери превышает возможный риск для плода и ребенка.

Заключение

1. Существуют теоретические предпосылки к применению дипиридамола в лечении пациентов с COVID-19 в качестве патогенетического средства в связи с широким спектром фармакологической активности (антитромботической, противовоспалительной, антифибротической). Имеются данные об активности дипиридамола против SARS-CoV-2 *in vitro*.
2. На сегодня опубликованы результаты одного рандомизированного контролируемого КИ дипиридамола с небольшим числом пациентов, показавшего его положительное влияние при COVID-19 на снижение уровня D-димера, а также запланировано проведение ещё 4 КИ.
3. Дипиридамола имеет противопоказания к применению и побочные эффекты, связанные преимущественно с риском кровоточивости и вазодилатирующими эффектами, а также множественные лекарственные взаимодействия.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Бурашникова И.С. — написание текста; Цветов В.М., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бурашникова Ирина Сергеевна

ORCID ID: 0000-0002-8511-5696

SPIN-код: 4185-1810

к. м. н., ассистент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Казань

Цветов Виталий Михайлович

ORCID ID: 0000-0003-4810-2295

SPIN-код: 3202-7659

к. м. н., врач — клинический фармаколог ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, Челябинск

Мирзаев Карин Бадавинович

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN-код: 8308-7599

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Сычёв Дмитрий Алексеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Burashnikova Irina S.

ORCID ID: 0000-0002-8511-5696

SPIN code: 4185-1810

Candidate of Medical Sciences, assistant of the Department of clinical pharmacology and pharmacotherapy Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia, Kazan

Tsvetov Vitaly M.

ORCID ID: 0000-0003-4810-2295

SPIN code: 3202-7659

Candidate of Medical Sciences, Doctor — Clinical Pharmacologist of the Federal Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia, Russia, Chelyabinsk

Mirzaev Karim B.

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN code: 8308-7599

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Sychev Dmitry A.

Corresponding author

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN code: 4525-7556

Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member RAS, Rector, Head Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Литература / References

1. Дипиридабол. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/> П N013897/01-280312
2. https://www.rceth.by/NDfiles/instr/3733_99_04_09_14_15_20_s.pdf
3. <https://www.drugs.com/ppa/dipyridamole.html>
4. Fauci AS, Lane HC, Redfield RR. COVID-19 — navigating the uncharted. *N Engl J Med*. 2020 Mar 26;382(13):1268-1269. DOI: 10.1056/NEJMe2002387
5. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Jul;18(7):1559-1561. DOI: 10.1111/jth.14849
6. Balakumar P, Nyo YH, Renushia R et al. Classical and pleiotropic actions of dipyridamole: not enough light to illuminate the dark tunnel? *Pharmacol Res*. 2014 Sep;87:144-50. DOI: 10.1016/j.phrs.2014.05.008
7. Kim HH, Liao JK. Translational therapeutics of dipyridamole. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Mar;28(3):s39-42. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.160226
8. Guo S, Stins M, Ning M, Lo EH. Amelioration of inflammation and cytotoxicity by dipyridamole in brain endothelial cells. *Cerebrovasc Dis*. 2010 Aug;30(3):290-296. DOI: 10.1159/000319072
9. Renvert S, Lindahl C, Roos-Jansåker AM, Lessem J. Short-term effects of an anti-inflammatory treatment on clinical parameters and serum levels of C-reactive protein and proinflammatory cytokines in subjects with periodontitis. *J Periodontol*. 2009 Jun;80(6):892-900. DOI: 10.1902/jop.2009.080552
10. Macatangay B, Jackson E, Abebe K et al. A randomized, placebo-controlled, pilot clinical trial of dipyridamole to decrease human immunodeficiency virus-associated chronic inflammation. *J Infect Dis*. 2020 Apr 27;221(10):1598-1606. DOI: 10.1093/infdis/jiz344
11. Galabov AS, and Mastikova M. Dipyridamole induces interferon in man. *Biomed Pharmacother*. 1984;38(8):412-3.
12. Insel PA, Murray F, Yokoyama U et al. cAMP and Epac in the regulation of tissue fibrosis. *Br J Pharmacol*. 2012 May;166(2):447-56. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.01847.x

13. Sanada S, Asanuma H, Koretsune Y et al. Long-term oral administration of dipyridamole improves both cardiac and physical status in patients with mild to moderate chronic heart failure: a prospective open-randomized study. *Hypertens Res.* 2007 Oct;30(10):913-919. DOI: 10.1291/hypres.30.913
14. Kuo K, Hung S, Tseng W et al. Dipyridamole decreases dialysis risk and improves survival in patients with pre-dialysis advanced chronic kidney disease. *Oncotarget.* 2017 Aug 3;9(4):5368-5377. doi: 10.18632/oncotarget.19850
15. Lee G, Choong H, Chiang G, Woo K. Three-year randomized controlled trial of dipyridamole and low-dose warfarin in patients with IgA nephropathy and renal impairment. *Nephrology.* 1997;3(1):117-121. DOI:10.1111/j.1440-1797.1997.tb00201.x
16. Tonew E, Indulen MK, Dzeguze DR. Antiviral action of dipyridamole and its derivatives against influenza virus A. *Acta Virol.* 1982 May;26(3):125-9.
17. Kuzmov K, Galabov AS, Radeva K et al. Epidemiological trial of the prophylactic effectiveness of the interferon inducer dipyridamole with respect to influenza and acute respiratory diseases. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 1985 Jun;(6):26-30.
18. Fata-Hartley CL, Palmenberg AC. Dipyridamole reversibly inhibits mengovirus RNA replication. *J Virol.* 2005 Sep;79(17):11062-70. DOI: 10.1128/JVI.79.17.11062-11070.2005
19. Tenser RB, Gaydos A, Hay KA. Inhibition of herpes simplex virus reactivation by dipyridamole. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001 Dec;45(12):3657-9. DOI: 10.1128/AAC.45.12.3657-3659.2001
20. Szebeni J, Wahl SM, Popovic M et al. Dipyridamole potentiates the inhibition by 3'-azido-3'-deoxythymidine and other dideoxynucleosides of human immunodeficiency virus replication in monocyte-macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989 May;86(10):3842-6. DOI: 10.1073/pnas.86.10.3842
21. Kozhukharova MS, Slepishkin AN, Radeva KhT et al. Evaluation of dipyridamole efficacy as an agent for preventing acute respiratory viral diseases. *Vopr Virusol.* May-Jun 1987;32(3):294-7
22. Hu X, Wang X. Treatment of viral upper respiratory tract infection in children with dipyridamole. *Chin J Hosp Pharm.* 15 (1995), p. 401
23. Sui Y. Clinical observation of 45 cases of upper respiratory tract infection treated with dipyridamole. *Publ Med Forum Mag.* 18 (2014), pp. 4360-4361
24. Xie H. Efficacy of dipyridamole in the treatment of 116 children with acute upper respiratory tract infections. *Chin J Sch Doct.* 24 (2010), p. 921.
25. Liu X, Li Z, Liu S et al. Therapeutic effects of dipyridamole on COVID-19 patients with coagulation dysfunction. *Medrxiv.* Posted February 29, 2020. DOI:10.1101/2020.02.27.20027557
26. Liu X, Li Z, Liu S et al. Potential therapeutic effects of dipyridamole in the severely ill patients with COVID-19. *Acta Pharm Sin B.* 2020 Jul;10(7):1205-1215. DOI: 10.1016/j.apsb.2020.04.008
27. Протокол лечения COVID-19 медицинского центра МГУ. [COVID-19 treatment Protocol at MSU medical center. (In Russ).]. Доступно по: <http://mc.msu.ru/protokol-COVID-MNOC.pdf>

Материал подготовлен: 27.06.2020 г.

Возможность применения дексаметазона у пациентов с COVID-19

Отделенов В. А., Мирзаев К. Б., Сычёв Д. А.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Аннотация. Дексаметазон может быть рассмотрен для применения у пациентов с тяжёлыми формами COVID-19 с целью снижения смертности.

Ключевые слова: коронавирус; дексаметазон; COVID-19

Для цитирования:

Отделенов В.А., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. Возможность применения дексаметазона у пациентов с COVID-19 // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №S4. — С.96-98. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-96-98

Dexamethasone use in patients with COVID-19

Otdelenov VA, Mirzaev KB, Sychev DA

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Abstract. Dexamethasone may be used for mortality reduction in patients with severe COVID-19

Keywords: coronavirus; dexamethasone; COVID-19

For citations:

Otdelenov VA, Mirzaev KB, Sychev DA. Dexamethasone use in patients with COVID-19. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika* = *Good Clinical Practice*. 2020;S4:96-98. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-96-98

Введение

Дексаметазон (код АТХ: H02AB02) — синтетический гормон коры надпочечников, глюкокортикостероид (ГКС), метилированное производное фторпреднизолонa. Оказывает противовоспалительное, противоаллергическое, десенсибилизирующее, противошоковое, антиоксическое и иммунодепрессивное действие. Взаимодействует со специфическими цитоплазматическими рецепторами ГКС с образованием комплекса, проникающего в ядро клетки и стимулирующего синтез матричной рибонуклеиновой кислоты, последняя индуцирует образование белков, в том числе липокортина, опосредующих клеточные эффекты. Липокортин угнетает фосфолипазу А2, подавляет высвобождение арахидоновой кислоты и подавляет синтез эндоперекисей, простагландинов, лейкотриенов, способствующих процессам воспаления, аллергии и др. [1]. ГКС блокируют синтез широкого спектра «провоспалительных» медиаторов, увеличение концентрации которых в рамках «цитокинового шторма» ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при COVID-19 и риском развития острого респираторного дистресс-синдрома и сепсиса [2].

В ряде исследований было показано негативное влияние ГКС на течение инфекций, вызванных схожими по структуре коронавирусами (SARS-CoV, MERS-CoV), при которых, однако, не наблюдается гипervоспалительного ответа, часто наблюдаемого

при тяжёлом течении COVID-19. Систематический обзор обсервационных исследований кортикостероидов, назначаемых пациентам с SARS, показал отсутствие влияния на выживание пациентов и повышение риска возможного вреда (развитие аваскулярных некрозов, психозов, сахарного диабета и замедления вирусного клиренса) [3]. Применение кортикостероидов у пациентов с MERS также не влияло на летальность, но приводило к замедлению вирусного клиренса MERS-CoV [4].

Согласно предварительному отчёту крупного рандомизированного открытого исследования (RECOVERY), проведённого в Великобритании, пероральное или внутривенное применение дексаметазона (6 мг ежедневно в течение 10 дней) снизило 28-дневную смертность среди госпитализированных пациентов, которым требовалась вентиляционная поддержка (ОР=0,65; 95 % ДИ 0,48—0,88) или оксигенация (ОР=0,80; 95 % ДИ 0,67—0,96) по сравнению с обычным лечением. Польза не была замечена среди пациентов, которые не нуждались в респираторной поддержке (ОР=1,22; 95 % ДИ 0,86—1,75) [5, 6]. Отчёт с предварительными результатами впервые был опубликован 16.06.2020 г. на сайте исследования [5]. Следует отметить более высокий базовый уровень смертности в данном исследовании по сравнению с другими завершёнными исследованиями, что снижает обобщаемость полученных результатов. Тем не менее, в ряд национальных клинических руководств и руководств экспертных сообществ по лечению

COVID-19 включена возможность применения дексаметазона при тяжёлых формах течения COVID-19, требующих кислородотерапии [7]. Снижение смертности у пациентов с COVID-19 при применении ГКС было продемонстрировано и в ряде ретроспективных когортных исследований [8, 9].

Дексаметазон в национальных и международных клинических руководствах, руководствах экспертных сообществ

В седьмой версии Временных методических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) от 03.06.2020 г. дексаметазон упоминается при описании патогенетической терапии цитокинового шторма. Для быстрого купирования активности цитокинового шторма предлагается применение блокатора ИЛ-6 тоцилизумаба в сочетании с ГКС (метилпреднизолон 0,5—1,0 мг/кг/с в/в каждые 12 ч или дексаметазон 20 мг/сутки в/в за 1 или 2 введения в течение 2—3 сут с постепенным снижением дозы на 20—25 % на введение каждые 1—2 сут. Применение ГКС должно быть в сочетании с антикоагулянтной терапией низкомолекулярными гепаринами [2].

Национальный институт здоровья США рекомендует применение дексаметазона в дозе 6 мг/день до 10 дней у пациентов с COVID-19 на механической вентиляции лёгких (сильная рекомендация, высокий уровень научной обоснованности — AI) и у пациентов, требующих дополнительной кислородотерапии, но не нуждающихся в механической вентиляции лёгких (умеренная рекомендация, высокий уровень научной обоснованности — BI). Не рекомендуется применение дексаметазона у пациентов с COVID-19, не нуждающихся в дополнительной кислородотерапии (сильная рекомендация, высокий уровень научной обоснованности — AI) [7].

Согласно протоколам лечения пациентов с COVID-19 Brigham and Women's Hospital, следует рассмотреть применение ГКС в низкой дозе у пациентов с COVID-19, находящихся в критическом состоянии или требующих дополнительной кислородотерапии. Предлагаются следующие режимы дозирования ГКС: дексаметазон в/в или перорально по 6 мг/день; гидрокортизон 50 мг в/в каждые 8 ч; метилпреднизолон 15 мг в/в 2 раза в день; преднизон 40 мг перорально (для каждого ГКС длительность применения составляет 10 дней) [10].

В руководстве по лечению COVID-19 Massachusetts General Hospital дексаметазон рекомендован только для применения у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 (пациенты, нуждающиеся в дополнительной кислородотерапии). А для пациентов со средней степенью тяжести или лёгким течением COVID-19 следует избегать применения любых

ГКС, за исключением применения по имеющимся показаниям [11].

Некоторые экспертные сообщества отметили предварительный отчёт исследования RECOVERY, однако до опубликования результатов и проведения экспертной оценки исследования не внесли рекомендации относительно применения дексаметазона [12, 13].

Клинические исследования дексаметазона при COVID-19

По данным ClinicalTrials.gov, в настоящее время зарегистрировано 14 исследований дексаметазона у пациентов с COVID-19: в 9 исследованиях проводится активный набор, в 3 исследования набор ещё не проводится, 1 исследование активно, но набор в него не проводится, 1 исследование завершено.

В завершённом исследовании (NCT04445506) оценивалась эффективность короткого курса дексаметазона в отношении длительности госпитализации, частоты переводов в отделения интенсивной терапии и смертности у пациентов с COVID-19. В исследование включено 50 пациентов. Исследовались схемы применения дексаметазона 4 мг 3, 2 и один раз в день в течение 2 дней. Результаты исследования не опубликованы.

В большинстве запланированных исследований дексаметазон исследуется у пациентов с острым респираторным синдромом у пациентов с COVID-19 в следующих режимах дозирования:

- 20 мг в/в 1 раз в день в течение 5 дней, затем по 10 мг в/в 1 раз в день в течение 5 дней (NCT04327401, NCT04360876, NCT04347980, NCT04325061);
- 16 мг в/в 1 раз в день с 1-го по 5-й день, 8 мг в/в 1 раз в день с 6-го по 10-й день (NCT04395105).

Заключение

1. Пациентам с тяжёлым течением COVID-19, нуждающимся в механической вентиляции лёгких или дополнительной кислородотерапии, следует рассмотреть возможность дополнительного применения дексаметазона в следующем режиме: 6 мг в/в или перорально 1 раз в день в течение 10 дней.
2. Пациентам с средней тяжестью или лёгким течением COVID-19 нецелесообразно применять дексаметазон, за исключением случаев применения по другим показаниям.
3. При принятии решения о назначении дексаметазона следует принимать во внимание имеющуюся несогласованность мнений экспертных сообществ, основанную на отсутствии публикации промежуточных результатов исследования RECOVERY в рецензируемом журнале, отсутствие экспертизы результатов исследования на 27.06.2020.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Отдельнов В.А. — написание текста; Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Отделенов Виталий Александрович

ORCID ID: 0000-0003-0623-7263

SPIN-код: 8357-5770

доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Мирзаев Карин Бадавиевич

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN-код: 8308-7599

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Сычёв Дмитрий Алексеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Otdelenov Vitaly A.

ORCID ID: 0000-0003-0623-7263

SPIN code: 8357-5770

Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Mirzaev Karin B.

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN code: 8308-7599

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Sychev Dmitry A.

Corresponding author

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN code: 4525-7556

Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member RAS, Rector, Head. Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Литература / References

1. Государственный реестр лекарственных средств. Дексаметазон. Инструкция по медицинскому применению. [Электронный ресурс]. [State register of medicines. Dexamethasone. Instructions for medical use. (In Russ.)]. Доступно по: <https://clck.ru/RBfe6> Ссылка активна на 26.06.2020
2. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) 7-е изд., Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020. [The provisional guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) 7th ed., Moscow: Ministry of health of the Russian Federation, 2020 (In Russ.)]. Доступно по: <https://clck.ru/Nodnb> Ссылка активна на 04.06.2020
3. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* 2006 Sep;3(9):e343. DOI: 10.1371/journal.pmed.003034
4. Arabi YM et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Mar 15;197(6):757-767. DOI: 10.1164/rccm.201706-1172OC3
5. Oxford University News Release: Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19. 2020.
6. Horby P et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. *medRxiv.* Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2020. P. 2020.06.22.20137273. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
7. Judith A et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines (NIH). *NIH.* 2020. Vol. 2019. P. 124.
8. Fernandez-Cruz A et al. Impact of glucocorticoid treatment in SARS-COV-2 infection mortality: a retrospective controlled cohort study. *medRxiv.* American Society for Microbiology Journals, 2020. P. 2020.05.22.20110544.
9. Wu C et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med. American Medical Association,* 2020.
10. Brigham and Women's Hospital COVID-19 Protocols [Internet]. [cited 2020 June 27]; Available from: <https://covidprotocols.org/>
11. Massachusetts General Hospital (MGH) COVID-19 Treatment Guidance [Internet]. [cited 2020 June 26]; Available from: <https://www.massgeneral.org/assets/MGH/pdf/news/coronavirus/mass-general-COVID-19-treatment-guidance.pdf>
12. Statement from the National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce on media release of results of dexamethasone arm of the UK RECOVERY Trial. 2020.
13. UW Medicine COVID-19 Resource Site [Internet]. [cited 2020 June 28]; University of Washington. 2020. Available from: <https://covid-19.uwmedicine.org/Pages/default.aspx> (accessed: 28.06.2020).

Материал подготовлен: 02.07.2020 г.

Возможность и перспективы применения препарата ремдесивир у пациентов с COVID-19

Цветов В. М.¹, Мирзаев К. Б.², Сычёв Д. А.²

¹ — ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, Челябинск

² — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Аннотация. Существуют предпосылки к применению препарата ремдесивир против SARS-CoV-2 в стационарных условиях. В настоящее время препарат не зарегистрирован в Российской Федерации. Предварительные результаты рандомизированных клинических исследований эффективности ремдесивира противоречивы.

Ключевые слова: коронавирус; ремдесивир; COVID-19

Для цитирования:

Цветов В.М., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. Возможность и перспективы применения препарата ремдесивир у пациентов с COVID-19 // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №4. — С.99-102. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-99-102

Current and future use of remdesivir in patients with COVID-19

Tsvetov VM¹, Mirzaev KB², Sychev DA²

¹ — Federal Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia, Russia, Chelyabinsk

² — Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Abstract. There are prerequisites for the use of remdesivir against SARS-CoV-2 in stationary conditions. Remdesivir is not registered in the Russian Federation. The preliminary results of randomized clinical trials on the efficacy of remission are contradictory.

Keywords: coronavirus; remdesivir; COVID-19

For citations:

Tsvetov VM, Mirzaev KB, Sychev DA. Current and future use of remdesivir in patients with COVID-19. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;S4:99-102. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-99-102

Введение

Ремдесивир (ATX — код отсутствует; в клинических исследованиях ещё известен как GS-5734) относится к классу противовирусных препаратов, которые ингибируют РНК-зависимую РНК-полимеразу, фермент, необходимый для репликации ряда РНК-вирусов [1]. Поскольку ингибирование фермента препятствует репликации вируса в инфицированных клетках, он проявляет антивирусную активность против ряда одноцепочечных РНК-содержащих вирусов, таких как вирус Эбола, вирус Марбург, респираторно-синцитиальный вирус человека, вирус лихорадки Ласса, и коронавирусы (включая вирусы MERS и SARS) [1–3]. Обосновано его применение для лечения людей, заболевших COVID-19, и, исходя из ранее принятой схемы лечения болезни, вызванной вирусом Эбола, предложен 10-дневный режим лечения ремдесивиром: в 1-й день 200 мг, а затем поддерживающие дозы 100 мг 1 р/д на протяжении 9 дней [4].

Возможность применения у пациентов с COVID-19

Ремдесивир используется при лечении COVID-19 в различных странах, после того как *in vitro* было продемонстрировано его антивирусное действие против SARS-CoV-2 [5]. Анализ реестра клинических исследований ClinicalTrials.gov (дата проведения — 08.07.2020 г.) обнаружил 27 исследований с применением Remdesivir, из которых 22 направлено на изучение его эффективности при COVID-19 [13]. Одно из них (NCT04257656) проводилось в Китае, было завершено досрочно (набрано 52 % от целевого размера выборки из-за снижения заболеваемости COVID-19 в Ухани). Было включено 237 взрослых с тяжёлым COVID-19, группы сравнения различались по исходным характеристикам: группа ремдесивира имела больше сопутствующих заболеваний, чем группа плацебо. Не выявлено значимых различий по срокам клинического улучшения и 28-дневной смертности. Поскольку исследование не было завер-

шено, его результаты нельзя считать убедительными. Также ремдесивир не приводил к значительному сокращению РНК нагрузки вируса SARS-CoV-2. Частота побочных явлений между группами была сопоставима, что позволило авторам сделать вывод об адекватной переносимости ремдесивира.

1 мая 2020 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) выдало «разрешение для экстренного использования» ремдесивира для лечения COVID-19 в США [6, 7]. Предварительные результаты исследования NCT04280705 показали, что пациенты, получавшие ремдесивир, выздоравливали на 31 % быстрее, чем пациенты, получавшие плацебо [10]. В частности, среднее время выздоровления составляло 11 дней у пациентов, получавших ремдесивир (95 % доверительный интервал [ДИ] от 9 до 12), по сравнению с 15 днями (95 % ДИ от 13 до 19) у пациентов, получавших плацебо ($p < 0,001$). Оценки шкал Каплана—Мейера для смертности через 14 дней значимо не различались для ремдесивира по сравнению с плацебо (7,1 против 11,9 %; отношение рисков: 0,70; 95 % ДИ от 0,47 до 1,04). Показатели смертности на 28-й день не представлены, поскольку значительная часть пациентов ещё не завершила исследование. Показатели вирусной нагрузки не измерялись. Серьёзные побочные эффекты были зарегистрированы у 21,1 % в группе ремдесивира и у 27,0 % в группе плацебо [8, 9]. Однако некоторые исследователи критикуют предварительные выводы данного КИ, в частности, отсутствие в качестве первичной конечной точки объективных показателей (смертность, выживаемость) пациентов [11].

В рандомизированном открытом исследовании (NCT04292899) III фазы сравнивалось 14-дневное клиническое улучшение у 397 пациентов с тяжёлой формой COVID-19. Первая группа пациентов получала лечение ремдесивиром в течение 5 дней, вторая — 10 дней. Исследование было открытым, рандомизированным, но без контрольной группы, получающей плацебо. Пациенты в группе 10-дневного лечения имели исходно более тяжёлое клиническое состояние, чем пациенты в группе 5-дневного лечения. Через 14 дней в группе, получавшей ремдесивир в течение 10 дней, показано улучшение клинического состояния в 64 % случаев по сравнению с 54 % в группе, получавшей ремдесивир 5 дней. Результаты после корректировки по исходному клиническому статусу не позволяют сделать вывод о наличии различий между двумя группами. Кроме того, в отсутствие группы, получающей плацебо, не ясно, изменил ли ремдесивир естественное развитие болезни и исходы [12]. В РФ в реестре разрешений на проведение клинических исследований на 09.07.2020 года, зарегистрировано 2 исследования ремдесивира [17]. Первое (WA42511) — по оценке эффективности и безопасности комбинированной терапии «ремде-

сивир плюс тоцилизумаб» в сравнении с комбинацией «ремдесивир плюс плацебо» у госпитализированных пациентов с тяжёлой пневмонией, вызванной коронавирусной инфекцией COVID-19. Второе (№ REMVR-2020/I) — изучение безопасности и эффективности применения препарата Ремдеформ (МНН — ремдесивир), лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 100 мг.

Безопасность ремдесивира

Выводы можно сделать из исследований по эффективности препарата при COVID-19. *In vitro* ремдесивир является субстратом изоферментов CYP3A4, CYP2C8, что говорит о возможном взаимодействии с ингибиторами и индукторами этих изоферментов. В ряде протоколов препарат не рекомендован при СКФ < 30 мл/мин или АЛТ/АСТ > 5 верхних норм. В исследовании Wang M с соавт. доля пациентов, у которых развилось какое-либо неблагоприятное событие, была одинаковой в группах ремдесивира и плацебо, но доля пациентов с серьёзными неблагоприятными событиями была выше в группе плацебо, чем в группе ремдесивира (26 против 18 %, соответственно). Доля пациентов, у которых наблюдались нежелательные явления, приводящие к прекращению лечения, была выше при применении ремдесивира, чем при применении плацебо (12 против 5 %, соответственно). Наиболее частыми нежелательными явлениями при применении ремдесивира были: запор (14 %), гипоальбуминемия (13 %), анемия (13 %), гипокалиемия (12 %), анемия (12 %), тромбоцитопения (10 %) и гипербилирубинемия (10 %). Наиболее частыми серьёзными побочными явлениями оказались дыхательная недостаточность или острый респираторный дистресс-синдром (10 % — на ремдесивире и 8 % — на плацебо) и сердечно-лёгочная недостаточность (5 % — на ремдесивире и 9 % — на плацебо). Описан как минимум один случай развития печёночной недостаточности у пациента 64 лет через пять дней после начала приёма ремдесивира [16]. После отмены препарата показатели функции печени нормализовались.

Ограничения в применении

ВОЗ не рекомендует применение ремдесивира для лечения или профилактики COVID-19 вне клинических испытаний [14]. Необходимо принимать во внимание ограничения применения ремдесивира, указанные в разъяснении, выпущенном FDA [15], а именно, ремдесивир:

- не следует использовать профилактически;
- не следует использовать на амбулаторном этапе;
- показан только пациентам с сатурацией менее 94 % или имеющим потребность в какой-либо форме респираторной поддержки.

Заключение

1. Существуют предпосылки к применению препарата ремдесивир против SARS-CoV-2 в стационарных условиях. В настоящее время препарат не зарегистрирован в Российской Федерации.
2. Предварительные результаты нескольких рандомизированных клинических исследований эффективности ремдесивира — противоречивы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Цветов В.М. — написание текста; Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Цветов Виталий Михайлович

ORCID ID: 0000-0003-4810-2295

SPIN-код: 3202-7659

к. м. н., врач — клинический фармаколог ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, Челябинск

Мирзаев Карин Бадавинович

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN-код: 8308-7599

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Сычёв Дмитрий Алексеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Tsvetov Vitaly M.

ORCID ID: 0000-0003-4810-2295

SPIN code: 3202-7659

Candidate of Medical Sciences, Doctor — Clinical Pharmacologist of the Federal Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia, Russia, Chelyabinsk

Mirzaev Karin B.

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN code: 8308-7599

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Sychev Dmitry A.

Corresponding author

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN code: 4525-7556

Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member RAS, Rector, Head Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Литература / References

1. Agostini ML, Andres EL, Sims AC et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio*. 2018 Mar 6;9(2):e00221-18. DOI: 10.1128/mBio.00221-18
2. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med*. 2017 Jun 28;9(396):eal3653. DOI: 10.1126/scitranslmed.aal3653
3. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020 Jan 10;11(1):222. DOI: 10.1038/s41467-019-13940-6
4. «Singapore approves remdesivir drug for emergency COVID-19 treatment». Reuters. Retrieved 10 June 2020.
5. Wang M. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020 Mar;30(3):269-271. DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0
6. FDA Allows For 'Emergency Use' of Remdesivir, Experimental Coronavirus Drug (англ.). TIME. ASSOCIATED PRESS (1 May 2020)
7. Herman Steve. Coronavirus Treatment Breakthrough Announced. Voice of America. [Internet]. [cited 2020 April 29]; Available from: <https://www.voanews.com/covid-19-pandemic/coronavirus-treatment-breakthrough-announced>
8. NIH Clinical Trial Shows Remdesivir Accelerates Recovery from Advanced COVID-19. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) [Internet]. [cited 2020 April 29]; Available from: <https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>
9. Воронин Н. Ученые подтвердили эффективность ремдесивира в лечении коронавируса. Би-би-си BBC News Русская служба. [Voronin N. Scientists have confirmed the effectiveness of ramdevpir in the treatment of coronavirus. BBC News Russian service. (In Russ.)]. [Электронный ресурс]. Доступно по: <https://www.bbc.com/russian/news-52490929> Ссылка активна на 30.04.2020
10. Beigel JH et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020 May 22;NEJMoa2007764. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764
11. Göttsche PC. Remdesivir against coronavirus, hope or hype? / Prof. Peter C. Göttsche — Copenhagen: Institute for Scientific Freedom [Internet]. [cited 2020 June 1]; Available from: <https://www.scientificfreedom.dk/wp-content/uploads/2020/06/Göttsche-Remdesivir-against-coronavirus-hope-or-hype.pdf>
12. Goldman JD et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 27;NEJMoa2015301. DOI: 10.1056/NEJMoa2015301

13. Search of: Favipiravir — List Results — ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 July 09]; Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=&type=&rslt=&age_v=&gndr=&intr=Remdesivir

14. World Health Organization (WHO) (2020) Clinical management of COVID-19. Interim Guidance. 27 May. [Internet]. [cited 2020 June 09]; Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>

15. Frequently Asked Questions on the Emergency Use Authorization for Remdesivir for Certain Hospitalized COVID-19 Patients [Internet]. [cited 2020 June 09]; Available from: <https://www.fda.gov/media/137574/download>

16. Caroline Cassels. COVID-19 Update: Elusive Complication, Remdesivir Toxicity. *Medscape Medical News*. gov [Internet]. [cited 2020 July 08]; Available from: https://www.medscape.com/viewarticle/933623?src=iphone&ref=email#vp_1

17. Государственный реестр лекарственных средств, реестр разрешений на проведение клинических исследований [РКИ]. [Электронный ресурс]. [The state register of medicinal products, registry of permits for the conduct of clinical trials [RCTS]. (In Russ).]. [Электронный ресурс]. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/CiPermitReg.aspx?Torg=ремдесивир> Ссылка активна на 09.07.2020

Материал подготовлен: 09.07.2020 г.

Обоснованность применения мефлохина для лечения COVID-19

Отделенов В. А.¹, Мирзаев К. Б.¹, Дмитриев А. В.², Поройков В. В.², Сычёв Д. А.¹

¹ — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

² — ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича», Россия, Москва

Аннотация. В настоящее время применение мефлохина у пациентов с COVID-19 не имеет достаточного научного обоснования и с учётом неблагоприятного профиля эффективности и безопасности не может рассматриваться для рутинного применения в клинической практике.

Ключевые слова: коронавирус; мефлохин; COVID-19

Для цитирования:

Отделенов В.А., Мирзаев К.Б., Дмитриев А.В., Поройков В.В., Сычёв Д.А. Обоснованность применения мефлохина для лечения COVID-19 // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №S4. — С.103-105. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-103-105

Rationale for use mefloquine for COVID-19 treatment

Otdelenov VA¹, Mirzaev KB¹, Dmitriev AV², Poroikov VV², Sychev DA¹

¹ — Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow

² — Institute of Biomedical Chemistry, Russia, Moscow

Abstract. Currently, the use of mefloquine in patients with COVID-19 does not have sufficient scientific justification and, given the unfavorable efficacy and safety profile, cannot be considered for routine use in clinical practice.

Keywords: coronavirus; mefloquine; COVID-19

For citations:

Otdelenov VA, Mirzaev KB, Dmitriev AV, Poroikov VV, Sychev DA. Rationale for use mefloquine for COVID-19 treatment. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;S4:103-105. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-103-105

Введение

Мефлохин — противомалярийное средство (код АТХ: P01BC02), действующее как шизонтицид крови, точный механизм действия которого неизвестен. Предположительно, мефлохин связывается с субъединицей 80S рибосомы *P. falciparum*, тем самым ингибируя синтез протеинов [1, 2]. В соответствии с инструкцией по медицинскому применению, мефлохин показан для профилактики и лечения малярии, вызванной *P. falciparum*, устойчивой к другим противомалярийным средствам, а также для неотложной терапии (самопомощь) при подозрении на малярию, если получить срочную медицинскую помощь не представляется возможным [3].

По данным исследования *in silico* мефлохин, наряду с доксициклином и галофантрином, может обладать противовирусной активностью в отношении SARS-CoV-2 [4]. Исследований противовирусной активности мефлохина *in vitro* не найдено.

Мефлохин в качестве этиотропной терапии в национальных и международных клинических руководствах, руководствах экспертных сообществ

В актуальных на момент написания статьи Временных методических рекомендациях Министерства здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 8 от 03.09.2020 мефлохин не упоминается [5]. В предыдущей версии методических рекомендаций (версия 7 от 03.06.2020) мефлохин упоминался в качестве одного из препаратов, который может быть использован в качестве этиотропного лечения COVID-19, а также как препарат для медикаментозной профилактики COVID-19 у взрослых при недоступности гидроксихлорохина.

Мефлохин не включён в руководство по лечению COVID-19 Национального института здоровья США [6], в руководство национальной австралийской рабочей группы COVID-19 [7], алгоритмы ле-

чения пациентов с COVID-19, представленные Информационным центром COVID-19 Медицинского факультета Вашингтонского университета [8], протоколы лечения пациентов с COVID-19 Brigham and Women's Hospital [9].

Клинические исследования мефлохина при COVID-19

На сайте Государственного реестра лекарственных средств в разделе Реестре разрешённых клинических исследований на 14.09.2020 г. не были зарегистрированы клинические исследования мефлохина для профилактики и лечения COVID-19 [10].

По данным ClinicalTrials.gov, в настоящее время зарегистрировано 2 исследования. Набор участников в настоящее время не проводится. В рандомизированном мультцентровом открытом исследовании NCT04501783 проводится сравнение эффективности лечения лёгких и среднетяжёлых форм COVID-19 фавипиравиром в сравнении со стандартной терапией, один из возможных вариантов которой — мефлохин в течение 10 дней. Во втором исследовании (NCT04347031) планируется оценить эффективность мефлохина в сравнении с гидроксихлорохином как в режиме монотерапии, так и при совместном применении с азитромицином ± тоцилизумабом.

На сайте ФМБА найдена информация о результатах клинического исследования мефлохина у пациентов с COVID-19 [11], публикации результатов данного исследования в научных рецензируемых журналах на данный момент не найдены.

Безопасность

Профиль неблагоприятных побочных реакций на мефлохин характеризуется преобладанием реакций со стороны нервно-психической сферы. Среди всех неблагоприятных побочных реакций на мефлохин к категории «очень часто» (1/10) относятся: нарушения сна (бессонница, кошмарные сновидения); головокружение, потеря равновесия, головная боль, сонливость, вертиго, тошнота, диарея, боль в животе, рвота [12].

Результаты анализа *in silico* с применением разработанных ИБМХ методов [13] показали, что мефлохин, помимо указанных в инструкции по медицинскому применению изофермента CYP3A4 и транспортера Р-гликопротеина, может являться субстратом изоферментов CYP2D6, CYP1A2, а также ингибитором изоферментов CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, что указывает на вероятный широкий спектр межлекарственных взаимодействий и требует более тщательного мониторинга безопасности применения данного препарата. По данным *in silico*, наиболее вероятными нежелательными реакциями при применении мефлохина могут быть: удлинение интервала QT, анафилаксия, галлюцинации, тремор, диарея, гипотония, дерматит, кардиотоксичность, нейротоксичность.

Заключение

1. Мефлохин не включён в действующие временные методические рекомендации Минздрава России для лечения и профилактики COVID-19.
2. В международные руководства и опубликованные алгоритмы лечения мефлохин не включён.
3. Не найдено исследований *in vitro* и *in vivo*, подтверждающих активность мефлохина в отношении возбудителя COVID-19.
4. Результаты исследования *in silico* свидетельствуют о возможной противовирусной активности мефлохина в отношении SARS-CoV-2.
5. Применение мефлохина у пациентов с COVID-19 не имеет достаточного научного обоснования и не может быть рекомендовано для применения у пациентов с COVID-19 вне клинических исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Отдельнов В.А. — написание текста; Мирзаев К.Б., Дмитриев А.В., Пороиков В.В., Сычёв Д.А. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Отделенов Виталий Александрович

ORCID ID: 0000-0003-0623-7263

SPIN-код: 8357-5770

доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Otdelenov Vitaly A.

ORCID ID: 0000-0003-0623-7263

SPIN code: 8357-5770

Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Мирзаев Карин Бадавиевич

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN-код: 8308-7599

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Дмитриев Александр Викторович

ORCID ID: 0000-0002-2431-3429

к. б. н., с. н. с. отдела биоинформатики, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича», Россия, Москва

Поройков Владимир Васильевич

ORCID ID: 0000-0001-7937-2621

SPIN-код: 8272-7797

к. ф.-м. н., д. б. н., профессор, чл.-корр. РАН, руководитель отдела биоинформатики, заведующий лабораторией ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича», Россия, Москва

Сычёв Дмитрий Алексеевич*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Mirzaev Karin B.

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN code: 8308-7599

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Dmitriev Alexander V.

ORCID ID: 0000-0002-2431-3429

Candidate of Biology Sciences, Department of bioinformatics Institute of Biomedical Chemistry, Russia, Moscow

Poroikov Vladimir V.

ORCID ID: 0000-0001-7937-2621

SPIN code: 8272-7797

Candidate of physical and mathematical Sciences, Doctor of Biology Sciences, Professor, Corresponding Member RAS, Head of the bioinformatics Department, Head of the laboratory Institute of Biomedical Chemistry, Russia, Moscow

Sychev Dmitry A.*Corresponding author*

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN code: 4525-7556

Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member RAS, Rector, Head. Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Литература / References

1. Drugbank.ca — Mefloquine [Internet]. [cited 2020 September 14]; Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00358>
2. Wong W et al. Mefloquine targets the Plasmodium falciparum 80S ribosome to inhibit protein synthesis. *Nat Microbiol.* 2017 Mar 13;2:17031. DOI: 10.1038/nmicrobiol.2017.31
3. Государственный реестр лекарственных средств. Мефлохин. Инструкция по медицинскому применению. [Электронный ресурс]. [The state register of medicinal products. Mefloquine. Instructions for medical use. (In Russ).]. Доступно по: <https://clck.ru/RCnSv> Ссылка активна на 14.09.2020
4. Sachdeva C et al. In silico Potential of Approved Antimalarial Drugs for Repurposing Against COVID-19. *OMICS.* 2020 Jul 30. DOI: 10.1089/omi.2020.0071
5. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 8 от 03.09.2020 [Электронный ресурс]. [Temporary guidelines of the Ministry of health of the Russian Federation for the prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19), version 8 of 03.09.2020. (In Russ).]. Доступно по: <https://clck.ru/RCqBr> Ссылка активна на 14.09.2020
6. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines NIH [Internet]. [cited 2020 September 14]; Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
7. National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce [Internet]. [cited 2020 September 14]; Available from: <https://covid19evidence.net.au>
8. UW Medicine COVID-19 Resource Site [Internet]. [cited 2020 September 14]; University of Washington. 2020. Available from: <https://covid-19.uwmedicine.org/Pages/default.aspx>
9. Brigham and Women's Hospital COVID-19 Clinical Guidelines [Internet]. [cited 2020 September 14]; Available from: <https://covidprotocols.org/>
10. Государственный реестр лекарственных средств. Реестр разрешённых клинических исследований. Мефлохин [Электронный ресурс]. [State register of medicines. Register of permitted clinical trials. Mefloquine. (In Russ).]. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionReg.aspx> Ссылка активна на 14.09.2020
11. ФМБА России: доказана противовирусная активность «Мефлохина» в отношении возбудителя COVID-19 [Электронный ресурс]. [FMBA of Russia: proven antiviral activity of Mefloquine against the pathogen COVID-19. (In Russ).]. Доступно по: https://fmba.gov.ru/press-tsentr/novosti/detail/?ELEMENT_ID=38239 Ссылка активна на 14.09.2020
12. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение. Мефлохин [Электронный ресурс]. [State register of medicines. Registration certificate. Mefloquine. (In Russ).]. Доступно по: <https://clck.ru/RCqE> Ссылка активна на 14.09.2020
13. Dmitriev A, Filimonov D, Lagunin A et al. Prediction of severity of drug-drug interactions caused by enzyme inhibition and activation. *Molecules.* 2019 Oct 31;24(21):3955. DOI: 10.3390/molecules24213955

Материал подготовлен: 03.09.2020 г.

Возможность и перспективы применения препарата фавипиравир у пациентов с COVID-19

Матвеев А. В.¹, Киселёв Ю. Ю.², Сычёв Д. А.¹

¹ — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

² — Университет Осло Метрополитен, Осло, Норвегия

Аннотация. Существуют экспериментальные и клинические данные касательно активности фавипиравира в отношении вируса SARS-CoV-2. Имеются сведения о значительной вариабельности фармакокинетики и соответственно с достижением необходимой подавляющей концентрации препарата. Доказательная база эффективности применения у пациентов с лёгким и среднетяжёлым течением COVID-19 ограничена открытыми рандомизированными клиническими исследованиями. Использование препарата, учитывая ограниченный опыт использования фавипиравира, требует особого внимания к безопасности его назначения (проведение теста на беременность, соблюдение контрацепции, контроль уровня мочевой кислоты, трансаминаз, ЭКГ). В настоящее время назначение препарата может быть рассмотрено лечащими врачами при преобладании предполагаемой пользы от его применения над возможными рисками в соответствии с одобренными инструкциями по медицинскому применению и временными методическими рекомендациями Минздрава России.

Ключевые слова: коронавирус; фавипиравир; COVID-19

Для цитирования:

Матвеев А.В., Киселёв Ю.Ю., Сычёв Д.А. Возможность и перспективы применения препарата фавипиравир у пациентов с COVID-19 // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №S4. — С.106-114. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-106-114

Current and future use of favipiravir in patients with COVID-19

Matveev AV¹, Kiselev YuYu², Sychev DA¹

¹ — Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

² — Oslo Metropolitan University, Oslo, Norway

Abstract. There are experimental and clinical data regarding the activity of favipiravir against the SARS-CoV-2 virus. There is evidence of significant variability in pharmacokinetics and associated achievement of the required inhibitory concentration of the drug. The evidence base for the effectiveness of use in patients with mild to moderate COVID-19 is limited to open-label randomized clinical trials. The use of the drug, given the limited experience of using favipiravir, requires special attention to the safety of its prescription (pregnancy test, contraception compliance, control of uric acid, transaminases, ECG). At present, the prescription of the drug can be considered by the attending physicians if the expected benefits of its use prevail over the possible risks in accordance with the approved instructions for medical use and the temporary guidelines of the Ministry of Health of Russia.

Keywords: coronavirus; favipiravir; COVID-19

For citations:

Matveev AV, Kiselev YuYu, Sychev DA. Current and future use of favipiravir in patients with COVID-19. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;S4:106-114. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-106-114

Введение

Лекарственный препарат фавипиравир (код АТХ: J05AX27) зарегистрирован в Российской Федерации 29 мая 2020 года по процедуре регистрации препаратов, предназначенных для применения в условиях чрезвычайных ситуаций, а с 17 сентября 2020 года использование препаратов фавипиравира разрешено в амбулаторной практике [1]. 3 июня 2020 года фавипиравир включён во Временные рекомендации Минздрава РФ по диагностике, профилактике и те-

рапии коронавирусной инфекции (COVID-19) в качестве средства этиотропной терапии [2].

Фавипиравир был синтезирован в начале XXI века для лечения и профилактики гриппа и является производным пиазинкарбоксамида [3]. Впервые зарегистрирован в Японии в 2014 году, причём, ввиду отсутствия убедительных доказательств клинической эффективности при сезонном гриппе, регулятор запретил маркетинг препарата против сезонного гриппа и разрешил его применение исключительно для лечения атипичного (несезонного)

гриппа и только при неэффективности иной рекомендованной терапии. Предпосылкой к изучению эффективности фавипиравира в этих случаях послужили данные о его механизме действия. Являясь пролекарством, молекула препарата подвергается фосфорилированию и рибозилированию и образует активный метаболит ибифуранозил-5'-трифосфат фавипиравира (Т-705-РТР), который конкурирует с пуриновыми нуклеозидами (аденозином и гуанозином), встраивается в вирусную РНК и угнетает вирусный фермент РНК-зависимую РНК полимеразу (RdRp). Вследствие этого нарушается репликация РНК-содержащих вирусов (ареновирусов, буньявирусов, флавивирусов и др.) *in vitro* [4, 5].

Используется перорально. Фавипиравир не подвергается метаболизму с участием системы цитохрома Р450 и метаболизируется альдегид- и ксантиноксидазами. Препарат является ингибитором альдегидоксидазы и изофермента CYP2C8, требует осторожности при одновременном использовании с препаратами, имеющими те же пути метаболизма (см. ниже) [1, 6].

Вирусная РНК-полимераза обладает высокой чувствительностью к фавипиравиру, концентрация полумаксимального ингибирования (IC_{50}) в отношении RdRp гриппа составляет 0,022 мг/мл, в то время как IC_{50} в отношении ДНК-полимераз человека лежит в пределах концентраций выше 100 мг/мл [7].

Препарат за последние годы изучался как средство терапии гриппа и ряда других вирусных инфекций (лихорадки Эбола, Чикунгуньи, бешенства) [8], при этом убедительной клинической эффективности не продемонстрировал. В частности, при лихорадке Эбола не удалось показать эффективность фавипиравира в исследовании JIKI [8], и продемонстрирован статистически недостоверный тренд к повышению выживаемости в ретроспективном исследовании Kerber *с соавт.* [9]. Обращает на себя внимание небольшой процент опубликованных результатов зарегистрированных клинических исследований (КИ) фавипиравира при гриппе, при этом в опубликованных исследованиях его эффективность проявлялась сокращением длительности заболевания на 6—14 часов [10].

Учитывая знания о неспецифичном механизме противовирусного действия фавипиравира, было высказано предположение о наличии у него активности и в отношении SARS-CoV-2.

Возможность применения при COVID-19

Возможность использования фавипиравира для лечения COVID-19 была озвучена в феврале 2020 года представителями японского, южнокорейского и китайского регуляторных агентств [11]. Фавипиравир впервые был одобрен к использованию в качестве экспериментального анти-COVID-19 препарата

в Китае 18 февраля 2020 года [12], а в Российской Федерации — 29 мая 2020 г. [1].

Основанием для рассмотрения такой возможности послужили экспериментальные и клинические исследования, проведенные, главным образом, на территории Китая.

Так, в обзоре Национального университета Сингапура [12] указывается на достижение подавляющего эффекта фавипиравира в культуре клеток Vero E6, инфицированных COVID-19, в концентрации 61,88 μ М/л, при этом, используемая в обзоре ссылка на обзор перспективных методов терапии новой коронавирусной инфекции [14], в свою очередь ссылается на работы по изучению эффективности фавипиравира при инфекции вирусом Эбола [15]. Экспериментальной работой, в которой сообщается об эффективности фавипиравира при COVID-19 является исследование Wang *с соавт.* [16]. В этом исследовании и были продемонстрированы упомянутые выше значения IC_{50} , а также полумаксимальной цитотоксической концентрации ($CC_{50} > 400 \mu$ М) и индекса селективности ($SI > 6,46$). Эксперимент Chou *с соавт.*, показал, что угнетение репликации вируса SARS-CoV-2 в их лаборатории было получено при существенно более высоких концентрациях фавипиравира (более 100 μ М), что, по мнению авторов, требует обязательного комбинирования этого соединения и других противовирусных средств [17].

Новые данные о механизме действия фавипиравира в отношении SARS-CoV-2 представлены в работе, представленной в сентябрьском номере Nature Communications. Исследователи также использовали культуру клеток Vero E6, зараженных вирусом, в которую вносили 500 мМ фавипиравира. Активность RdRp SARS-CoV-2 в несколько раз превосходит таковую у других вирусов и внесение фавипиравира в культуру приводит к встраиванию Т-705-РТР в РНК коронавируса и 12-кратному увеличению летальных мутаций и уменьшению количества цитозина в составе нуклеиновых кислот вируса. Это в свою очередь приводит к уменьшению количества вирусных РНК, вирусных частиц и уменьшению цитопатического эффекта [18].

В исследовании *in silico* с использованием методов теории функционала плотности, результаты которого опубликованы 30 мая 2020 г., в сравнении с другими антивирусными препаратами не было выявлено достаточной реактивности фавипиравира по взаимодействию с активными центрами целевых белков [19]. Также фавипиравир не показал преимуществ перед другими противовирусными препаратами в модели лиганд-протеинового докинга [20]. Однако в исследовании международной группы специалистов из Австралии, Пакистана и Саудовской Аравии методом молекулярного докинга, эти данные не были подтверждены, так как фавипиравир проявлял высокую аффинность к RdRp SARS-CoV-2, сравнимую с ремдесивиром [21].

Члены рабочей группы ВОЗ в решении от 10 апреля 2020 г. о нецелесообразности включения фавипиравира в исследование Solidarity и/или инициации нового исследования этого препарата подчёркивают необходимость проведения доклинических исследований на более подходящих моделях клеток человека (эпителий дыхательных путей) и с использованием признанных моделей с использованием лабораторных животных (хомяки) [22].

На сегодняшний день опубликованы результаты нескольких клинических исследований фавипиравира при COVID-19. Открытое рандомизированное проспективное клиническое исследование *Chen C и соавт.*, имело своей целью сравнение эффективности фавипиравира и умифеновира (по 120 пациентов в группе) в дополнение к стандартной на тот момент терапии. Исследование завершили 116 человек в группе фавипиравира и 120 — в группе умифеновира. Пациенты получали 1600 мг фавипиравира дважды в сутки в первый день и затем по 600 мг также два раза в день на протяжении 9 дней, умифеновир использовался в дозе 200 мг 3 раза в день продолжительностью 10 дней. Первичной конечной точкой было клиническое выздоровление на 7-й день терапии, вторичными точками послужили продолжительность пирексии, кашля, кислородотерапии. По результатам оценки первичной точки, доказать преимущество какого-либо из препаратов не удалось, в группе фавипиравира её достигли 71 пациент, а в группе умифеновира — 62 пациента ($p=0,14$), при анализе вторичных исходов фавипиравир показал преимущество по влиянию на пирексию и кашель (-1,7 дня и -1,75 дня, $p<0,0001$). Результаты работы были опубликованы на сайте MedRxiv, не подвергались процессу независимого слепого рецензирования [23].

Также заслуживает внимания открытое исследование *Sai Q с соавт.*, в котором фавипиравир (1600 мг дважды в первый день и затем до 14-го дня по 600 мг дважды в день) сравнивали с лопинавиром/ритонавиром (400/100 мг два раза в сутки). Лечение в обеих группах (35 и 45 человек, соответственно) сопровождалось ингаляциями интерферона- α (5 млн единиц дважды в сутки). Через две недели терапии оценивали вирусную нагрузку и рентгенографическую картину. Фавипиравир показал более выраженное влияние на вирусную нагрузку (4 (2,5—9) дня против 11 (8—13) дней, $p<0,001$) и улучшение по результатам оценки томограмм (91,43 % против 62,22 %; $p=0,004$) [24].

В открытом мультицентровом проспективном рандомизированном исследовании *Doi Y с соавт.* сравнивали эффективность фавипиравира при раннем (1-й день после обращения к врачу) и позднем (6-й день) назначении у пациентов с асимптоматическим или лёгким течением COVID-19. Из 89 включённых пациентов у 69 были получены данные вирусологического исследования. К 6-му дню терапии эрадикации вируса удалось достичь у 66,7 и 56,1 %

больных в группе раннего и позднего включения (скорректированный коэффициент риска (adjusted hazard ratio, aHR) = 1,42; 95% ДИ 0,76—2,62). Из 30 пациентов с гипертермией ($\geq 37,5^\circ\text{C}$) при обращении нормализация температуры наступила через 2,1 и 3,2 сут, соответственно (aHR=1,88; 95% ДИ 0,81—4,35). Летальных случаев и случаев прогрессирования заболевания в данном исследовании не наблюдалось. При проведении анализа подгрупп авторам удалось обнаружить статистически значимые различия в сроках нормализации температуры при раннем назначении препарата у пациентов, логарифмический характер снижения вирусной нагрузки, большую выраженность эффекта в группе пациентов в возрасте 65 и более лет, и уменьшение времени пребывания в больнице (21,5 при позднем и 14 дней при раннем назначении препарата). В заключительных выводах авторы приходят к мнению, что несмотря на ограничения исследования, фавипиравир может использоваться как противовирусное средство у этой категории пациентов, хотя и требует проведения дальнейших исследований [25. К такому же заключению по представленным выше выводам пришли и другие исследователи [26].

В индийском открытом мультицентровом рандомизированном исследовании, проведённом с участием 147 пациентов с лёгкой и средней степенью тяжести COVID-19, наблюдалось ускорение эрадикации вируса (5 и 7 дней, соответственно), а у 2/3 пациентов в группе фавипиравира эрадикация фиксировалась на первой недели терапии. По субъективной оценке лечащих врачей, значимое клиническое улучшение на 4-й день терапии наблюдалось у 70 % больных в группе фавипиравира против 44 % — в группе сравнения. Следует отметить, что эти результаты были получены в результате переписки *Agrawal U с соавт.* исследования и не были опубликованы в литературе [27].

Эффективность фавипиравира у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 отдельно в качественных клинических исследованиях не изучалась. В описании 11 клинических случаев, представленных *Murohashi K с соавт.*, препарат использовался в комбинации с метилпреднизолоном. У 10 пациентов выбранная стратегия позволила предотвратить прогрессирование заболевания и использование искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ), один коморбидный пациент был интубирован и переведён на ИВЛ. Все описанные пациенты выжили, что позволило авторам говорить о целесообразности использования комбинации фавипиравира и метилпреднизолона на ранних этапах оказания помощи тяжёлым пациентам с COVID-19. К сожалению, анализ случаев носил ретроспективный характер, а группы сравнения не использовались [28].

Ещё три успешных случая использования фавипиравира у 2 тяжёлых пациентов в критическом со-

стоянии и у одного с тяжёлым течением были описаны *Takahashi H с соавт.* [29]. В одноцентровом проспективном исследовании, включавшем 13 пациентов с COVID-19 на ИВЛ, фавипиравир в комбинации с метилпреднизолоном и низкомолекулярным гепарином частично способствовал нормализации показателей воспаления (ИЛ-6, пресепсин), но не влиял на респираторный статус [30].

В другом японском наблюдательном исследовании эффективности и безопасности фавипиравира, в которое с февраля по май 2020 года было включено 2158 случаев из 407 больниц, частота клинически значимого улучшения на 7- и 14-й день после госпитализации составила 73,8 и 87,8 %, 66,6 и 84,5 %, 40,1 и 60,3 % для пациентов с лёгким, среднетяжёлым и тяжёлым течением COVID-19, соответственно. Смертность в группах составила 5,1, 12,7 и 31,7 %, соответственно. Большинство пациентов получали фавипиравир в дозе 1800 мг *per os* в первый день, а затем по 800 мг дважды в день. Средняя продолжительность терапии составила 11 дней. Главным недостатком данной работы считается отсутствие группы контроля и результаты прямого сравнения групп [27, 31].

Также при поиске публикаций нами были обнаружены отдельные описания эффективного использования фавипиравира у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности [32], трансплантированной почкой (в комбинации с иммуноглобулином [33]), Т-клеточном лейкозе-лимфоме [34], хронической обструктивной болезни лёгких (в комбинации с глюкокортикоидами [35]), а также в детской популяции (в комбинации с гидроксихлорохином [36]).

Анализ реестра клинических исследований ClinicalTrials.gov (дата проведения — 24.09.2020 г.) обнаружил 73 исследования с применением фавипиравира, из которых 29 направлено на изучение его эффективности при COVID-19. Из них 4 исследования значатся в статусе заявленных, набор пациентов в них пока не начат; 18 находятся на этапе набора пациентов, а активными считаются 5 (по одному в США и Италии, 3 — в РФ), 2 исследования, в том числе одно российское, завершено. Следует также отметить, что девять из 29 обнаруженных протоколов предполагают сравнение фавипиравира с плацебо и 11 — сравнение фавипиравира с отсутствием вмешательства, остальные подразумевают сравнения с активным контролем, в качестве которого выступают лопинавир/ритонавир, гидроксихлорохин, в том числе в комбинации с азитромицином, ивермектином, иматинибом, телмисартаном, нитазоксанидом и другими препаратами. Три исследования не подразумевают рандомизации, в 20 не используется метод слепого дизайна. Также нами обнаружено 2 исследования, включённые в реестр ClinicalTrials.gov для данного препарата, но не имеющие отношения к изучению фавипиравира (NCT04405310, NCT04542941 и NCT04403477), так как при анализе

соответствующих записей выявлено, что они направлены на изучение эффективности применения плазмы реконвалесцентов, а также четыре завершённые исследования, заявленные как имеющие отношение к терапии COVID-19, представляющие собой исследования биоэквивалентности воспроизведённых препаратов с референтным [37].

Исследование NCT04336904 относится к рандомизированным плацебо-контролируемым исследованиям, проводимым с использованием двойного слепого метода в нескольких клинических центрах Милана (Италия). Исследование включает 100 взрослых пациентов (50 в группе фавипиравира и 50 в группе плацебо) с COVID-19 среднетяжёлого течения. Фавипиравир (1800 мг дважды в сутки в первый день терапии и затем по 600 мг три раза в сутки не более чем в течение 14 дней) используется как дополнение к стандартной терапии. Первичной конечной точкой выступает время до выздоровления, а вторичными — время до получения первого отрицательного результата теста на вирусную РНК, ухудшение тяжести течения пневмонии, продолжительность лихорадки (пирексии), кашля, одышки, потребность в неинвазивной оксигенотерапии, частота госпитализации в отделение интенсивной терапии и смертность. Результаты стартовавшего 25 марта 2020 года исследования NCT04336904 ожидалось в июле 2020 года, но исследование до настоящего момента не завершено.

Иранское исследование NCT04464408, которое заявлено как рандомизированное тройное слепое плацебо-контролируемое исследование с вовлечением 576 участников, находится в стадии набора пациентов, результаты ожидаются не ранее июня 2021 г. Исследование NCT04359615 с аналогичным дизайном, но использующее гидроксихлорохин в качестве препарата сравнения ($n=40$), до настоящего момента не начато, его судьба под вопросом.

Интересным представляются результаты мультицентрового двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ с участием 780 пациентов (NCT04529499), которое находится на этапе набора пациентов. Получение результатов исследования фавипиравира как средства терапии COVID-19 ожидаются в январе 2021 года.

В канадском рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с четвертным слепым контролем будет исследоваться потенциал фавипиравира как средства химиопрофилактики ($n=760$). Исследование стартовало в сентябре 2020 года, а его результаты ожидаются в марте 2021 г. (NCT04448119). Четвертной слепой плацебо-контроль предусмотрен и в австралийском исследовании (NCT04445467). Планируется набрать 190 участников, а результаты опубликовать уже в ноябре этого года.

Ещё одно двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ, инициированное китайскими исследовате-

лями и подразумевающее включение 256 пациентов (NCT04425460) остаётся в статусе заявленного, рекрутинг пациентов так и не начал. Аналогичное исследование с участием 120 и 50 человек проводится в Стэнфордском университете (NCT04346628) и ряде госпиталей Бангладеш (NCT04402203).

ChiCTR — китайский реестр клинических исследований содержит 9 записей, посвящённых исследованию фавипиравира, 6 из них являются рандомизированными, при этом только одно подразумевает сравнение с плацебо и одно с группой отсутствия вмешательства. Остальные направлены на изучение сравнительной эффективности с другими вмешательствами. Опубликованные результаты китайских исследований представлены выше [38].

В японском реестре КИ JRCT содержатся записи о четырёх КИ фавипиравира (2 рандомизированных и два с открытым дизайном) [39]. Три находятся на этапе набора пациентов, а одно (RCTs041190120) завершено [25].

Следует отметить, что в реестре разрешений на проведение КИ на территории РФ зарегистрировано 4 исследования (№№ 180, 201, 203, 293, 755). Исследование №755 посвящено изучению эффективности и безопасности фавипиравира при неосложнённом гриппе, остальные — при коронавирусной инфекции COVID-19. За исключением РКИ №755, все они являются открытыми, рандомизированными и не подразумевают сравнения с плацебо [40].

В промежуточном отчёте открытого рандомизированного исследования COVID-FPR-01 «Адаптивное, многоцентровое, рандомизированное, открытое, сравнительное клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Фавипиравир у пациентов, госпитализированных с COVID-19» (№180 в реестре) были проанализированы данные 60 пациентов, рандомизированных в три группы по 20 человек (фавипиравир 3660/1600, 3200/1200 мг в первые и последующие сутки, соответственно, и стандартной терапии). Продолжительность терапии составила $10,9 \pm 2,8$ суток. Оба выбранных дозовых режима оказывали сходное действие на вирус: на 5-й день терапии эрадикации удалось добиться у 62,5 % пациентов группы терапии и 30 % группы сравнения ($p=0,018$), а на 10-й день — у 92,5 % и 80 %, соответственно ($p=0,155$). Также при использовании фавипиравира наблюдали статистически значимое уменьшение времени нормализации температуры тела (2 и 4 дня, соответственно). Нормализация рентгенологической картины (по данным компьютерной томографии лёгких на 15-й день исследования) в группе лечения фавипиравиром наблюдалась у 90 % пациентов и у 80 % пациентов в группе стандартной терапии, однако это отличие было статистически незначимым ($p=0,283$). Два полиморбидных пациента в группе фавипиравира были переведены на ИВЛ и впоследствии погибли вследствие прогрессирования COVID-19 [41].

В настоящий момент получены результаты исследования №FAV052020 «Открытое рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата Арепливир, таблетки, покрытые плёночной оболочкой (ООО «Промомед Рус», Россия) у пациентов, госпитализированных с COVID-19», значащееся в реестре под номером 203.

По данным исследователей, в группы фавипиравира (3200 мг в первый день и затем по 1200 мг/сутки до 10 дня терапии или эрадикации вируса) и стандартной терапии было включено по 100 госпитализированных пациентов с COVID-19. В качестве первичных конечных точек эффективности были выбраны время до улучшения клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения ВОЗ и частота (число пациентов) улучшения клинического статуса на две категории шкалы. Дополнительно эффективность терапии оценивали по времени до достижения элиминации вируса и данным компьютерной томографии лёгких. Элиминацию вируса отмечали при отсутствии вируса SARS-CoV-2 по результатам исследования методом ПЦР в 2 мазках из ротоглотки, взятых с интервалом не менее 24 ч.

Среднее время до наступления клинического улучшения в группе фавипиравира составило 8 дней в то время как для группы сравнения этот показатель составлял 12 дней. Улучшение состояния в группе фавипиравира наступало в среднем на 4 дня ранее, чем в группе стандартной терапии ($p<0,0001$). Частота улучшения клинического статуса на 2 и более категории в основной группе составила 27 %, а в группе стандартной терапии — 15 %. На момент завершения терапии 44 и 10 % участников, соответственно в основной и контрольной группах, не имели клинических симптомов COVID-19. В группе фавипиравира доля пациентов с элиминацией COVID-19 составила 98 %, в группе стандартной терапии — 80 %, межгрупповые различия были статистически значимыми ($p=0,00007$). Также в группе фавипиравира быстрее происходило разрешение рентгенологической картины пневмонии и нормализация показателя SpO_2 и температуры тела (персональная коммуникация). Случаев прогрессирования COVID-19 и гибели участников в данном исследовании не отмечалось (персональная коммуникация).

Аналогичные контрольные точки использовались и в открытом рандомизированном исследовании TL-FVP-t-01 «Многоцентровое открытое рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата TL-FVP-t по сравнению со стандартной терапией в параллельных группах у пациентов с коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2/COVID-19) лёгкого и среднетяжёлого течения» (№201 в реестре). Фавипиравир ($n=40$) использовался в дозе 3600/1600 мг в первый и последующие дни, соответственно, а про-

должительность терапии составила 10 дней. В группе сравнения ($n=20$) использовали умифеновир в комбинации с рекомбинантным интерфероном $\alpha 2b$. Среднее время до наступления клинического улучшения по порядковой шкале ВОЗ в группе фавипиравира составило $6,95 \pm 4,55$ дня, что меньше на 3,5 дня, чем в группе сравнения ($10,4 \pm 5,0$ дня, $p<0,05$). При этом на 7-й день терапии соотношение в показателе клинического улучшения между группой вмешательства и группой сравнения составило 55 и 20 % ($p=0,013$; OR=2,75 при 95 % ДИ 1,1:6,9), а на 14-й день — 77,5 и 40 %, соответственно ($p=0,009$; OR=1,94 при 95 % ДИ 1,1:3,4). Частота элиминации вируса за двухнедельный период наблюдения составила 100 и 95 %, и, несмотря на более выраженную динамику в первые дни терапии в группе фавипиравира, оказалась статистически незначимой. Показать преимущество фавипиравира в сроках разрешения пневмонии (по данным компьютерной томографии) и частоте госпитализаций в данном исследовании не удалось. Летальных исходов зарегистрировано не было [42].

К моменту подготовки данного обзора, фавипиравир был включён во Временные рекомендации Минздрава РФ по диагностике, профилактике и терапии коронавирусной инфекции (COVID-19) РФ [2, 43] и руководство по химиопрофилактике, диагностике, терапии и ведению пациентов с COVID-19 Китайской научной больничной ассоциации (Chinese Research Hospital Association (CRHA)) и Отделения доказательной медицины Китайской ассоциации по международному обмену (Evidence-Based Medicine Chapter of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care (CPAM)) [44]. Венгерское руководство по ведению пациентов с трансплантацией почки или печенью с диагностированным COVID-19 рекомендует избегать назначения лопинавира/ритонавира и гидроксихлорохина у таких больных и включать их по возможности в КИ с использованием ремдесивира или фавипиравира [45].

Безопасность фавипиравира

В доклинических исследованиях было показано, что фавипиравир способен оказывать тератогенное и эмбриотоксическое действие, вследствие чего его использование противопоказано у беременных женщин [46]. Инструкция по использованию зарегистрированного препарата содержит указание на обязательное проведение теста на беременность перед назначением фавипиравира и соблюдение контрацепции. Фавипиравир также влиял на морфогенез сперматозоидов в экспериментальных исследованиях. Фавипиравир обнаруживается в грудном молоке [47].

В упомянутом выше китайском открытом исследовании *Chen C с соавт.*, наиболее частым осложнением терапии фавипиравиром у пациентов с COVID-19 являлось увеличение концентрации

мочевой кислоты (16/116, OR=5,52, $p=0,0014$) [23]. Данный побочный эффект, наряду с гиперчувствительностью, диареей, нейтропенией и гипертрансаминаземией, отражён и в одобренной в странах регистрации инструкции по медицинскому использованию препарата [1, 6].

В систематическом обзоре безопасности фавипиравира (включено 6 крупных исследований, с общим участием 4299 пациентов, диапазон доз колебался от 400 мг до 6000 мг и в среднем составлял 1200 мг в сутки) показано увеличение риска гиперурикемии и снижение риска нежелательных реакций (НР) со стороны ЖКТ в сравнении с пациентами, принимавшими другие препараты, в то время как статистически значимых отличий по общей частоте развития НР и НР со стороны других органов и систем не было обнаружено; метаанализ данных не проводился [48]. Высокая частота гиперурикемии (у 84,1 %) была показана и в исследовании *Doi Y с соавт.*, в этом же исследовании была показана вероятность развития гипертриглицеридемии (11 %) и увеличения активности АЛТ (8,5 %) при приёме фавипиравира [25]. Гиперурикемия развивалась более чем у половины пациентов, получавших фавипиравир в российском исследовании TL-FVP-t-01 [42].

Также в литературе описан единичный случай развития острого приступа подагрического артрита у пациента с гиперурикемией и подагрическими атаками в анамнезе [49].

Изменения биохимических показателей функции печени (15,52 %) являлись вторым по частоте побочным эффектом использования фавипиравира и по данным японского наблюдательного исследования, проведённом с участием 2158 пациентов с COVID-19 [31]. Гипертрансаминаземия была наиболее частым осложнением терапии фавипиравиром в российском открытом рандомизированном исследовании №FAV052020 (персональная коммуникация).

Активный метаболит фавипиравира выводится в основном почками [50]. Использование фавипиравира у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, ограничивается в настоящий момент единичным сообщением об эффективном двухнедельном применении препарата у пациентки с тяжёлой пневмонией, ассоциированной с COVID-19 [32].

В клиническом исследовании, проведённом *Kitagaki с соавт.*, у 56 здоровых добровольцев обоего пола фавипиравир (1200 и 2400 мг однократно) не влиял на продолжительность интервала QT [51]. Аналогичные результаты были получены исследователями в отечественном КИ №FAV052020 (персональная коммуникация). В противоположность этим данным, *Chinello P с соавт.*, продемонстрировали проаритмогенное действие этого препарата при лечении лихорадки Эбола [52]. В опубликованном 6 мая 2020 года обзоре, посвящённом кардио-

логической безопасности препаратов для лечения COVID-19, фавипиравир обозначен как превосходящий по безопасности хлорохин и гидроксихлорохин, однако всё-таки небезопасный лекарственный препарат с точки зрения пролонгирования интервала QT и риска развития *torsade de pointes* [53]. Математический анализ, проведённый Michaud V с соавт. подтверждает возможное негативное влияние на интервал QT, однако в условиях отсутствия экспериментальных и клинических данных об этом осложнении, использование фавипиравира, по мнению авторов, требует особого наблюдения [54].

В ретроспективном исследовании группы турецких авторов изучались гематологические эффекты фавипиравира у 62 пациентов с COVID-19. Изменений в динамике показаний МНО, АЧТВ, протромбинового времени, количестве лейкоцитов не обнаружено, в отличие от показателей красной крови. Так, исследователями обнаружено уменьшение уровня эритроцитов с $(4,33 \pm 0,58) \times 10^{12}/л$ до $(4,16 \pm 0,54) \times 10^{12}/л$ ($p=0,003$), гемоглобина с 123 г/л до 119 г/л ($p=0,041$) и показаний гематокрита с $38,1 \pm 4,8$ % до $36,9 \pm 4,2$ % ($p=0,026$). Также отмечалось уменьшение количества нейтрофилов с $4,57 \times 10^9/л$ до $3,85 \times 10^9/л$ ($p=0,001$) при одновременном увеличении количества лимфоцитов с $(1,22 \pm 0,53) \times 10^9/л$ до $(1,84 \pm 1,19) \times 10^9/л$ ($p<0,001$) и тромбоцитов с $(244,1 \pm 85,1) \times 10^9/л$ до $(281,9 \pm 103,3) \times 10^9/л$ ($p=0,005$) [55].

Внимания также заслуживает описание двух клинических случаев развития злокачественного нейролептического синдрома при назначении фавипиравира пациентам с острым респираторным дистресс-синдромом, обусловленным COVID-19. Один пациент одновременно получал фентанил, пропופол, рокуроний и мидазолам; второй — рisperидон. Механизм лекарственного взаимодействия фавипиравира и нейролептиков требует тщательного изучения [56].

Среди других НР фавипиравира, отмечаемых в КИ: тошнота, рвота, сыпь, боль в груди.

Фармакокинетика препарата нелинейна, дозо- и времязависима, в значительной степени зависит от массы тела пациента. Биодоступность препарата высока и достигает 100 %, степень связывания с белками — 54 %, а период полувыведения составляет 2—2,5 часа [50]. Накопление подавляющих концентраций активного метаболита наблюдается через 60 часов после начала применения. При этом биодоступность препарата может в значительной степени варьировать, а этнические особенности кинетики требуют более тщательного изучения [22]. Обнаружено, что у критически больных пациентов с COVID-19, получающих препарат эндогастрально через зонд, плазменная концентрация значимо снижается в сравнении со здоровыми добровольцами и данными предыдущих исследований, проведённых в группах пациентов с гриппом [57].

Особенности метаболизма фавипиравира требуют осторожности при одновременном использовании с тамоксифеном, ралоксифеном, эстрадиолом, циметидином, фелодипином, верапамилом, пропафеноном, амитриптилином, циталопрамом, сулиндаком, фамцикловиром. Было показано, что при одновременном назначении с парацетамолом вследствие угнетения последним сульфат-трансфераз показатель AUC фавипиравира увеличивается, однако клиническое значение этого увеличения не ясно [4]. Пиразинамид увеличивает риск гиперурикемии, теofilлин увеличивает концентрацию фавипиравира, в отличие от ацикловира, который уменьшает его эффективность.

Инструкция зарегистрированного в РФ препарата фавипиравира должна дополняться по мере поступления новых данных. Таким образом, с учётом ограниченных в настоящее время данных по безопасности препарата, применение препарата предпочтительно в условиях надлежащего контроля эффективности и безопасности лечащим врачом (контроль течения заболевания, показателей крови, печёночных ферментов, ЭКГ).

Заключение

1. Существуют экспериментальные и клинические данные касательно противовирусной активности фавипиравира в отношении вируса SARS-CoV-2. Данные экспериментальных работ противоречат друг другу по уровню достижения необходимой подавляющей концентрации, которая также, по-видимому, значительным образом зависит от массы тела пациентов, их расы, и значительно варьирует у инфицированных SARS-CoV-2 пациентов с тяжёлой формой заболевания.
2. Эффективность фавипиравира была продемонстрирована в ограниченных открытых рандомизированных клинических исследованиях у пациентов с асимптоматическим, лёгким и среднетяжёлым течением COVID-19, исследования более высокого качества (двойные/тройные слепые, плацебо-контролируемые) проводятся в настоящий момент, но не завершены. Доказательств эффективности фавипиравира у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 недостаточно.
3. Безопасность применения фавипиравира у пациентов с COVID-19 требует дальнейшего изучения. У пациенток фертильного возраста необходимо проведение теста на беременность до/после курса терапии и строгое соблюдение контрацепции обоими партнёрами на протяжении 1 месяца после завершения лечения. Использование фавипиравира требует контроля уровня мочевого кислоты (особенно у пациентов с подагрой), активности трансаминаз, ЭКГ.

4. Применение препарата в настоящее время может быть рассмотрено у пациентов с лёгкой и среднетяжёлой формами COVID-19 только после оценки соотношения пользы и риска, и преобладании пользы над рисками применения, в соответствии с инструкцией по медицинскому применению и временными методическими рекомендациями Минздрава России, и при особом внимании к мониторингу безопасности со стороны лечащих врачей (заполнение утверждённых форм извещений о развитии НР и репортирование в сроки согласно Приказа Феде-

ральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 15 февраля 2017 г. № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора»).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Матвеев А.В. — написание текста; Киселёв Ю.Ю., Сычёв Д.А. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Матвеев Александр Витальевич

ORCID ID: 0000-0002-6636-3950

SPIN-код: 8518-1320

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Киселёв Юрий Юрьевич

ORCID ID: 0000-0002-6753-8572

PhD, доцент факультета наук о здоровье OsloMet — Oslo Metropolitan University (Норвегия)

Сычёв Дмитрий Алексеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Matveev Alexander V.

ORCID ID: 0000-0002-6636-3950

SPIN code: 8518-1320

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Kiselev Yuri Yu.

ORCID ID: 0000-0002-6753-8572

PhD, Associate Professor at the Faculty of Health Sciences OsloMet — Oslo Metropolitan University (Norway)

Sychev Dmitry A.

Corresponding author

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN code: 4525-7556

Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member RAS, Rector, Head. Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Литература / References

1. Государственный реестр лекарственных средств. Фавипиравир. [Электронный ресурс]. [State register of medicines. Favipiravir. (In Russ.)]. Доступно по: <https://clck.ru/RDG2j> Ссылка активна на 24.09.2020
2. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) 7-е изд., Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020. 166 с. [The provisional guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) 7th ed., Moscow: Ministry of health of the Russian Federation, 2020. 166 p. (In Russ.)].
3. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2017;93(7):449-463. DOI: 10.2183/pjab.93.027
4. Du Y, Chen X. Favipiravir: Pharmacokinetics and Concerns About Clinical Trials for 2019-nCoV Infection. *Clin Pharmacol Ther.* 2020 Aug;108(2):242-247. DOI: 10.1002/cpt.1844
5. Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther.* 2020 May;209:107512. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107512
6. Avigan 英文仿單 [Internet]. [cited 2020 June 04]; Available from: https://www.cdc.gov.tw/File/Get/ht8jU1B_MI-aKnlwstzwv
7. Furuta Y et al. Mechanism of Action of T-705 against Influenza Virus. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Mar;49(3):981-6. DOI: 10.1128/AAC.49.3.981-986.2005
8. Sissoko D et al. Experimental Treatment with Favipiravir for Ebola Virus Disease (the JIKI Trial): A Historically Controlled, Single-Arm Proof-of-Concept Trial in Guinea. *PLoS Med.* 2016 Mar 1;13(3):e1001967. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001967
9. Kerber R et al. Laboratory Findings, Compassionate Use of Favipiravir, and Outcome in Patients With Ebola Virus Disease, Guinea, 2015 — A Retrospective Observational Study. *J Infect Dis.* 2019 Jun 19;220(2):195-202. DOI: 10.1093/infdis/jiz078
10. Hayden FG, Shindo N. Influenza virus polymerase inhibitors in clinical development. *Curr Opin Infect Dis.* 2019 Apr;32(2):176-186. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000532
11. Fujifilm stock rises as Japan considers Avigan for COVID-19 treatment | 2020-02-25 | BioWorld [Internet]. [cited 2020 May 10]; Available from: <https://clck.ru/RDJWb>
12. China approves first anti-viral drug against coronavirus Covid-19 [Internet]. [cited 2020 May 10]; Available from: <https://clck.ru/RDJbj>
13. COVID-19 Science Report: Therapeutics [Internet]. [cited 2020 September 24]; Available from: <https://clck.ru/RDJgF>
14. Sanders JM et al. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA.* 2020 May 12;323(18):1824-1836. DOI: 10.1001/jama.2020.6019
15. Mentré F et al. Dose regimen of favipiravir for Ebola virus disease. *Lancet Infect Dis.* 2015 Feb;15(2):150-1. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)71047-3

16. Wang M et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Res*. 2020 Mar;30(3):269-271. DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0
17. Choy K-T et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication *in vitro*. *Antiviral Res*. 2020 Jun;178:104786. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104786
18. Shannon A et al. Rapid incorporation of Favipiravir by the fast and permissive viral RNA polymerase complex results in SARS-CoV-2 lethal mutagenesis. *Nat Commun*. 2020 Sep 17;11(1):4682. DOI: 10.1038/s41467-020-18463-z
19. Hagar M et al. Investigation of Some Antiviral N-Heterocycles as COVID 19 Drug: Molecular Docking and DFT Calculations. *Int J Mol Sci*. 2020 May 30;21(11):3922. DOI: 10.3390/ijms21113922
20. Han Y et al. Potential inhibitors for the novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Brief Bioinform*. 2020 Sep 18;bbaa209. doi: 10.1093/bib/bbaa209
21. Bibi N et al. Viroinformatics approach to explore the inhibitory mechanism of existing drugs repurposed to fight against COVID-19. *Eur J Pharmacol*. 2020 Oct 15;885:173496. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173496
22. WHO R&D Blueprint COVID-19: Informal consultation on the potential inclusion of Favipiravir in a clinical trial [Internet]. [cited 2020 June 04]; Available from: <https://clck.ru/RDjmr>
23. Chen C et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *medRxiv*. 2020.03.17.20037432. DOI: 10.1101/2020.03.17.20037432
24. Cai Q et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing)*. 2020 Mar 18. DOI: 10.1016/j.eng.2020.03.007
25. Doi Y et al. A prospective, randomized, open-label trial of early versus late favipiravir in hospitalized patients with COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Sep 21;AAC.01897-20. DOI: 10.1128/AAC.01897-20
26. McCullough PA. Favipiravir and the Need for Early Ambulatory Treatment of SARS-CoV2 Infection (COVID-19). *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Sep 23;AAC.02017-20. DOI: 10.1128/AAC.02017-20
27. Agrawal U, Raju R, Udwadia ZF. Favipiravir: A new and emerging antiviral option in COVID-19. *Med J Armed Forces India*. 2020 Sep 2. DOI: 10.1016/j.mjafi.2020.08.004
28. Murohashi K et al. Outcome of early-stage combination treatment with favipiravir and methylprednisolone for severe COVID-19 pneumonia: A report of 11 cases. *Respir Investig*. 2020 Aug 28;S2212-5345(20)30117-9. DOI: 10.1016/j.resinv.2020.08.001
29. Takahashi H et al. Case studies of SARS-CoV-2 treated with favipiravir among patients in critical or severe condition. *Int J Infect Dis*. 2020 Aug 20;S1201-9712(20)30677-9. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.08.047
30. Yamamura H et al. Effect of favipiravir and an anti-inflammatory strategy for COVID-19. *Crit Care*. 2020 Jul 9;24(1):413. DOI: 10.1186/s13054-020-03137-5
31. Preliminary Report of the Favipiravir Observational Study in Japan [Internet]. [cited 2020 September 24]; Available from: https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_en_200529.pdf
32. Koshi E et al. Efficacy of favipiravir for an end stage renal disease patient on maintenance hemodialysis infected with novel coronavirus disease 2019. *CEN Case Rep*. 2020 Sep 17;1-6. DOI: 10.1007/s13730-020-00534-1
33. Tatar E et al. Intravenous Immunoglobulin and Favipiravir treatment for A Kidney Transplant Patient with Severe Covid-19 Pneumonia. *Transfus Apher Sci*. 2020 Aug 3;102904. DOI: 10.1016/j.transci.2020.102904
34. Hosoba R et al. COVID-19 pneumonia in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma. *J Clin Exp Hematop*. 2020 Sep 3. doi: 10.3960/jslrt.20030.
35. Inoue H et al. Combination treatment of short-course systemic corticosteroid and favipiravir in a successfully treated case of critically ill COVID-19 pneumonia with COPD. *Respir Med Case Rep*. 2020;31:101200. DOI: 10.1016/j.rmcr.2020.101200
36. Cura Yayla BC et al. Characteristics and Management of Children With COVID-19 in Turkey. *Balkan Med J*. 2020 Aug 31. DOI: 10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.7.52
37. Search of: favipiravir | COVID-19 — List Results — ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 September 25]; Available from: <https://clck.ru/RDjpm>
38. Chinese Clinical Trial Register (ChiCTR) — The world health organization international clinical trials registered organization registered platform [Internet]. [cited 2020 September 24]; Available from: <https://clck.ru/RDjpm>
39. 臨床研究実施計画・研究概要公開システム [Internet]. [cited 2020 September 24]; Available from: <https://jrct.niph.go.jp/search?page=1>
40. Реестр разрешений на проведение клинических исследований лекарственных средств. Фавипиравир. [Электронный ресурс]. [Register of permits for conducting clinical trials of medicinal products. Favipiravir. (In Russ.)]. Доступно по: <https://clck.ru/RDFxt> Ссылка активна на 25.09.2020
41. Ivashchenko AA et al. AVIFAVIR for Treatment of Patients with Moderate COVID-19: Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2020 Aug 9;ciaa1176. DOI: 10.1093/cid/ciaa1176
42. Руженцова Т.А. и др. Возможности этиотропной терапии коронавирусной инфекции вызванной SARS-CoV-2, у амбулаторных пациентов // *Медицинский оппонент*. 2020;1(9):48-58. [Ruzhentsova TA et al. Potential for etiotropic therapy of SARS-CoV-2-induced coronavirus disease in outpatients. *Medical Opponent = Meditsinskii Opponent*. 2020;1(9):48-58. (In Russ.)].
43. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) 8-е изд., Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020. 226 с. [The provisional guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) 8th ed., Moscow: Ministry of health of the Russian Federation, 2020. 226 p. (In Russ.)].
44. Jin Y-H et al. Chemoprophylaxis, diagnosis, treatments, and discharge management of COVID-19: An evidence-based clinical practice guideline (updated version). *Mil Med Res*. 2020 Sep 4;7(1):41. DOI: 10.1186/s40779-020-00270-8
45. Rempert Á et al. Az új koronavírus (SARS-CoV-2) okozta fertőzésben szenvedő vese- és májátültetett betegek ellátásának speciális szempontjai. (A COVID-19-pandémia orvosszakmai kérdései). *Orv Hetil*. 2020 Aug;161(32):1310-1321. DOI: 10.1556/650.2020.31923
46. Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther*. 2020 May;209:107512. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107512
47. PMDA — Report on the Deliberation Results [Internet]. [cited 2020 June 04]; Available from: <https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf>
48. Pilkington V, Pepperrell T, Hill A. A review of the safety of favipiravir — a potential treatment in the COVID-19 pandemic? *J Virus Erad*. 2020 Apr 30;6(2):45-51. DOI: 10.1016/S2055-6640(20)30016-9
49. Hase R et al. Acute Gouty Arthritis During Favipiravir Treatment for Coronavirus Disease 2019. *Intern Med*. 2020 Sep 15;59(18):2327-2329. DOI: 10.2169/internalmedicine.5377-20
50. Singh TU et al. Drug repurposing approach to fight COVID-19. *Pharmacol Rep*. 2020 Sep 5;1-30. DOI: 10.1007/s43440-020-00155-6
51. Kumagai Y et al. Lack of effect of favipiravir, a novel antiviral agent, on QT interval in healthy Japanese adults. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2015 Oct;53(10):866-74. DOI: 10.5414/CP202388
52. Chinello P et al. QTc interval prolongation during favipiravir therapy in an Ebolavirus-infected patient. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017 Dec 28;11(12):e0006034. DOI: 10.1371/journal.pntd.0006034
53. Naksuk N, Lazar S, Peeraphatdit TB. Cardiac safety of off-label COVID-19 drug therapy: a review and proposed monitoring protocol. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020 Apr;9(3):215-221. DOI: 10.1177/2048872620922784
54. Michaud V et al. Risk assessment of drug-induced Long QT Syndrome for some COVID-19 repurposed drugs. *Clin Transl Sci*. 2020 Sep 5. DOI: 10.1111/cts.12882
55. Yaylaci S et al. The effects of favipiravir on hematological parameters of covid-19 patients. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2020 Sep 21;66Suppl 2 (Suppl 2):65-70. DOI: 10.1590/1806-9282.66.S2.65
56. Soh M et al. Neuroleptic malignant syndrome in patients with COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020 May 22;S0735-6757(20)30384-3. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.05.042
57. Irie K et al. Pharmacokinetics of Favipiravir in Critically Ill Patients with COVID-19. *Clin Transl Sci*. 2020 Sep;13(5):880-885. DOI: 10.1111/cts.12827

Материал подготовлен: 24.09.2020 г.

Мониторинг безопасности применения фавипиравира: управление рисками развития нежелательных лекарственных реакций в клинической практике

Киселёв Ю. Ю.¹, Матвеев А. В.², Мирзаев К. Б.², Сычёв Д. А.²

¹ — Университет Осло Метрополитен, Осло, Норвегия

² — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Россия, Москва

Аннотация. Мировой опыт клинического применения фавипиравира весьма ограничен. Его безопасность требует дальнейшего изучения. Принципиально значимо предупреждение тератогенных эффектов (обязательное проведение теста на беременность до начала терапии, соблюдение эффективной контрацепции и женщинами, и мужчинами), контроль уровня мочевой кислоты, трансаминаз и ЭКГ. Необходимо настороженность в отношении новых, недостаточно документированных или ранее не зарегистрированных нежелательных эффектов, например, моторных нарушений и падений. Пациенты должны быть в полной мере проинформированы о всех рисках терапии до её начала. Особого внимания требует своевременное заполнение утверждённых форм извещений о развитии НР и репортинг в сроки, согласно Приказа Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 15 февраля 2017 г. № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора».

Ключевые слова: коронавирус; фавипиравир; нежелательные реакции; риск менеджмент; фармаконадзор; COVID-19

Для цитирования:

Киселёв Ю.Ю., Матвеев А.В., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. Мониторинг безопасности применения фавипиравира: управление рисками развития нежелательных лекарственных реакций в клинической практике // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №S4. — С.115-119. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-115-119

Monitoring of safety using favipiravir: risk management of adverse drug reactions in clinical practice

Kiselev YuYu¹, Matveev AV², Mirzaev KB², Sychev DA²

¹ — Oslo Metropolitan University, Oslo, Norway

² — Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Abstract. Global experience with the clinical use of favipiravir is very limited. Its safety is for further study. Prevention of teratogenic effects (mandatory pregnancy test before starting therapy, compliance with effective contraception by both women and men), control of the level of uric acid, transaminases and ECG are of fundamental importance. Alertness is needed for new, insufficiently documented or previously unreported adverse events such as motor disturbances and falls. Patients should be fully informed about all the risks of therapy before starting it. Special attention is required to timely fill out the approved forms of notifications on the development of AE and report them in time according to the Order of the Federal Service for Surveillance in Healthcare of February 15, 2017 No. 1071 «On approval of the Procedure for the implementation of pharmacovigilance.»

Keywords: coronavirus; favipiravir; adverse drug reactions; risk management; pharmacovigilance; COVID-19

For citations:

Kiselev YuYu, Matveev AV, Mirzaev KB, Sychev DA. Monitoring of safety using favipiravir: risk management of adverse drug reactions in clinical practice. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;S4:115-119. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-115-119

Введение

Фавипиравир (код АТХ: J05AX27) зарегистрирован в Российской Федерации 29 мая 2020 года по процедуре регистрации препаратов, предназначенных для применения в условиях чрезвычайных ситуаций, а с 17 сентября использование препаратов фавипиравира разрешено в амбулаторной практике [1]. 3 июня 2020 года фавипиравир включён во Временные рекомендации Минздрава РФ по диагностике, профилактике и терапии коронавирусной инфекции

(COVID-19) в качестве средства этиотропной терапии [2]. В стране-разработчике (Япония) фавипиравир на момент подготовки ответа не имеет разрешения к применению у пациентов с COVID-19.

Безопасность фавипиравира

Тератогенное и эмбриотоксическое действие. В доклинических исследованиях было показано, что фавипиравир способен оказывать тератогенное и эмбриотоксическое действие, вследствие чего его

использование противопоказано у беременных женщин [3]. У женщин фертильного возраста необходимо обязательное проведение теста на беременность перед назначением фавипиравира и соблюдение эффективной контрацепции.

Частота НПР не известна.

Группы высокого риска развития НПР: женщины фертильного возраста и беременные.

Мероприятия по профилактике развития НПР:

- женщины фертильного возраста — проведение теста на беременность перед назначением фавипиравира и соблюдение эффективной контрацепции во время приёма препарата и в течение 1 месяца после окончания, повторный тест на беременность после окончания приёма;
- беременные — препарат противопоказан.

Негативное влияние на морфогенез сперматозоидов. Фавипиравир влияет на морфогенез сперматозоидов в экспериментальных исследованиях. Японское агентство по лекарственным средствам включило в последний пересмотр (2019 г.) инструкции к фавипираву предупреждение о необходимости обязательного применения барьерной контрацепции во время терапии и в течении как минимум 7 дней после её окончания мужчинами, получающими препарат [4].

Частота НПР не известна.

Группы высокого риска развития НПР: мужчины.

Мероприятия по профилактике развития НПР: применение барьерной контрацепции во время терапии и в течении 1 месяца после её окончания.

Метаболические нарушения: гиперурикемия.

По имеющимся данным, наиболее частым осложнением терапии фавипиравиром у пациентов с COVID-19 является увеличение концентрации мочевой кислоты (вплоть до 84 %) [5, 6]. Гиперурикемия развивалась более чем у половины пациентов, получавших фавипиравир в российском исследовании TL-FVP-t-01 [7]. Данный побочный эффект, наряду с гиперчувствительностью, диареей, нейтропенией и гипертрансаминаземией, отражён и в одобренной в странах регистрации инструкции по медицинскому использованию препарата [1, 8].

Частота НПР: категория «часто» согласно инструкции (<1/10, 1/100). По данным КИ: до 84 %.

Группы высокого риска развития НПР: пациенты с гиперурикемией, подагрой, приём пиразинамида.

Мероприятия по профилактике развития НПР: контроль уровня мочевой кислоты у групп риска, повторная оценка соотношения пользы и риска в случае выраженной гиперурикемии и обострении подагры у пациентов с лёгкой и среднетяжёлой формами COVID-19.

Гепатотоксичность: повышение уровня АСТ, АЛТ. Изменения биохимических показателей функции печени (15,52 %) являлись вторым по частоте

побочным эффектом использования фавипиравира, по данным японского наблюдательного исследования, проведённого с участием 2158 пациентов с COVID-19 [9]. Гипертрансаминаземия была наиболее частым осложнением терапии фавипиравиром в российском исследовании №FAV052020 [10].

Частота НПР: категория «часто» согласно инструкции (<1/10, 1/100). По данным КИ: до 17,3 %.

Группы высокого риска развития НПР:

- острые и хронические заболевания печени, печёночная недостаточность лёгкой и средней степени (класс А, В по Чайлд-Пью);
- печёночная недостаточность тяжёлой степени (класс С по Чайлд-Пью).

Мероприятия по профилактике развития НПР:

- острые и хронические заболевания печени, печёночная недостаточность лёгкой и средней степени (класс А, В по Чайлд-Пью) — контроль показателей биохимического анализа крови, повторная оценка соотношения пользы и риска в случае повышения АСТ, АЛТ более 3 норм у пациентов с лёгкой и среднетяжёлой формами COVID-19;
- печёночная недостаточность тяжёлой степени (класс С по Чайлд-Пью) — препарат противопоказан.

Иммуносупрессивное действие: нейтропения.

По опубликованным данным [11], применение фавипиравира у пациентов с COVID-19 не приводило к изменениям в динамике показаний МНО, АЧТВ, протромбинового времени, абсолютном количестве лейкоцитов, однако наблюдалось умеренное снижение числа эритроцитов и уровня гемоглобина, а также умеренное повышение числа тромбоцитов. В лейкоцитарной формуле было отмечено уменьшение количества нейтрофилов с $4,57 \times 10^9/\text{л}$ до $3,85 \times 10^9/\text{л}$ при одновременном увеличении количества лимфоцитов с $(1,22 \pm 0,53) \times 10^9/\text{л}$ до $(1,84 \pm 1,19) \times 10^9/\text{л}$.

Частота НПР: категория «часто» согласно инструкции (<1/10, 1/100).

Группы высокого риска развития НПР: приём лекарственных препаратов с иммуносупрессивным действием, пациенты с иммунодефицитом различного генеза.

Мероприятия по профилактике развития НПР: контроль показателей клинического анализа крови, повторная оценка соотношения пользы и риска в случае выраженной нейтропении у пациентов с лёгкой и среднетяжёлой формами COVID-19.

Кардиотоксичность: удлинение QT. По данным исследований здоровых добровольцев [12] и пациентов с COVID-19 (КИ №FAV052020), фавипиравир не влиял на продолжительность интервала QT, в то время как у пациентов с лихорадкой Эбола отмече-

но удлинение QT [13]. Существуют также расчётные данные о возможном негативном влиянии на интервал QT [14].

Частота НПР: не известна.

Группы высокого риска развития НПР: пациенты с факторами риска лекарственно-индуцированного удлинения QT.

Мероприятия по профилактике развития НПР: тщательный сбор анамнеза, отмена лекарственных препаратов, удлиняющих QT, назначенных не по жизненным показаниям, ЭКГ-контроль у групп риска удлинения QT.

Неспецифические моторные нарушения, падения. На основе заключения Японского агентства по лекарственным средствам, в последний пересмотр инструкции к оригинальному препарату (Авиган, Япония) включено важное предупреждение о возможности нежелательных эффектов в виде неспецифических моторных нарушений, способных привести к падениям [15]. В инструкции обращается внимание на необходимость соответствующего наблюдения за амбулаторными пациентами, в особенности если они проживают одни.

Частота НПР: не известна.

Группы высокого риска развития НПР: пожилые пациенты, пациенты с нарушениями вестибулярного аппарата, пациенты, управляющие транспортными средствами и работающие с механизмами.

Мероприятия по профилактике развития НПР: оценка дополнительных факторов риска падений до начала терапии (шкала Морзе и др.), в том числе сопутствующей фармакотерапии, наблюдение за амбулаторными пациентами, в особенности если они проживают одни, наблюдение за пожилыми пациентами.

Негативное влияние на жизнь и здоровье детей до 18 лет. Фавипиравир обнаруживается в грудном молоке [16], при использовании препарата грудное вскармливание должно быть приостановлено [4]. У пациентов до 18 лет фавипиравир не изучен в клинических исследованиях.

Частота НПР: не известна.

Группы высокого риска развития НПР: период грудного вскармливания, дети до 18 лет.

Мероприятия по профилактике развития НПР: препарат противопоказан.

Риск токсичности в связи с повышением плазменной концентрации фавипиравира: межлекарственные взаимодействия, нарушение функции почек. Особенности метаболизма фавипиравира требуют осторожности при одновременном использовании с тамоксифеном, ралоксифеном, эстрадиолом, циметидином, фелодипином, верапамилом, пропafenоном, амитриптилином, циталопрамом, сулиндаком, фамцикловиrom. Было показано, что

при одновременном назначении с парацетамолом, вследствие угнетения последним сульфат-трансфераз, показатель AUC фавипиравира увеличивается, однако клиническое значение этого увеличения не ясно [17]. Пиразинамид увеличивает риск гиперурикемии, теофиллин увеличивает концентрацию фавипиравира, в отличие от ацикловира, который уменьшает его эффективность. Активный метаболит фавипиравира выводится в основном почками [18]. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (СКФ < 60 мл/мин и ≥ 30 мл/мин) остаточная концентрация фавипиравира (C_{trough}) увеличивается в 1,5 раза по сравнению с пациентами без нарушения функции почек [1]. У пациентов с почечной недостаточностью тяжёлой и терминальной степени тяжести (СКФ < 30 мл/мин) фавипиравир не изучен в клинических исследованиях. Использование фавипиравира у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, ограничивается в настоящий момент единичным сообщением об эффективном двухнедельном применении препарата у пациентки с тяжёлой пневмонией, ассоциированной с COVID-19 [19].

Частота НПР: не известна.

Группы высокого риска развития НПР:

- одновременный приём с теофиллином, парацетамолом, ингибиторами альдегидоксидазы, ингибиторами ксантиноксидазы (аллопуринол), почечная средней степени (СКФ менее 60, но 30 мл/мин);
- почечная недостаточность тяжёлой и терминальной степени (СКФ менее 30 мл/мин).

Мероприятия по профилактике развития НПР:

- одновременный приём с теофиллином, парацетамолом, ингибиторами альдегидоксидазы, ингибиторами ксантиноксидазы (аллопуринол), почечная средней степени (СКФ менее 60, но 30 мл/мин) — тщательный сбор лекарственного анамнеза, отмена лекарственных препаратов из списка, назначенных не по жизненным показаниям, обязательная оценка СКФ.
- почечная недостаточность тяжёлой и терминальной степени (СКФ менее 30 мл/мин) — препарат противопоказан.

Другие неблагоприятные побочные эффекты.

Среди других НР фавипиравира, отмечаемых в КИ: тошнота, рвота, сыпь, боль в груди, единичные клинические случаи развития злокачественного нейролептического синдрома при назначении фавипиравира пациентам с ОРДС, обусловленным COVID-19 (один пациент одновременно получал фентанил, пропofол, рокуроний и мидазолам; второй — рисперидон — механизм лекарственного взаимодействия фавипиравира и нейролептиков требует тщательно изучения [20]).

Фармакокинетика препарата нелинейна, дозо- и времязависима, в значительной степени зависит от массы тела пациента. При этом биодоступность препарата может в значительной степени варьировать, а этнические особенности кинетики требуют более тщательного изучения [21]. Необходимо отметить, что виды и количества вспомогательных компонентов в зарегистрированных в РФ препаратах фавипиравира могут отличаться от оригинального препарата (Авиган), в связи с этим данные о фармакокинетике и безопасности применения Авигана нельзя по умолчанию переносить на препараты производства РФ.

Частота НПР: не известна.

Группы высокого риска развития НПР: не определены.

Мероприятия по профилактике развития НПР: тщательный мониторинг безопасности применения и настороженность в отношении указанных НПР.

Заключение

1. Мировой опыт клинического применения фавипиравира весьма ограничен. Его безопасность, в том числе у пациентов с COVID-19, требует дальнейшего изучения. У пациенток фертильного возраста необходимо проведение теста на беременность до/после курса терапии и строгое соблюдение эффективной контрацепции на протяжении 1 месяца после завершения лечения. Для мужчин обязательна барьерная контрацепция в течение того же срока. Использование фавипиравира требует контроля уровня мочевой кислоты

(особенно у пациентов с подагрой), активности трансаминаз, ЭКГ. Важно помнить о возможности выявления новых, в том числе серьёзных, нежелательных эффектов — например, моторные нарушения и падения.

2. Применение препарата в настоящее время может быть рассмотрено у пациентов с лёгкой и средне-тяжёлой формами COVID-19 только после оценки соотношения пользы и риска и преобладании пользы над рисками применения, в соответствии с инструкцией по медицинскому применению и временными методическими рекомендациями Минздрава России и при особом внимании к мониторингу безопасности со стороны лечащих врачей (заполнение утверждённых форм извещений о развитии НР и репортирование в сроки, согласно Приказа Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 15 февраля 2017 г. № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора»). Инструкции зарегистрированных в РФ препаратов фавипиравира должны дополняться по мере поступления новых данных.
3. Пациенты должны быть в полной мере проинформированы о всех рисках терапии до её начала.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Киселёв Ю.Ю. — написание текста; Матвеев А.В., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Киселёв Юрий Юрьевич

ORCID ID: 0000-0002-6753-8572

PhD, доцент факультета наук о здоровье OsloMet — Oslo Metropolitan University (Норвегия)

Матвеев Александр Витальевич

ORCID ID: 0000-0002-6636-3950

SPIN-код: 8518-1320

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Мирзаев Карин Бадавинович

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN-код: 8308-7599

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Kiselev Yuri Yu.

ORCID ID: 0000-0002-6753-8572

PhD, Associate Professor at the Faculty of Health Sciences OsloMet — Oslo Metropolitan University (Norway)

Matveev Alexander V.

ORCID ID: 0000-0002-6636-3950

SPIN code: 8518-1320

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Mirzaev Karin B.

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN code: 8308-7599

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Сычёв Дмитрий Алексеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Sychev Dmitry A.

Corresponding author

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN code: 4525-7556

Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member RAS, Rector, Head. Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Литература / References

1. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. [State register of drugs. (In Russ.)]. Доступно по: <https://clck.ru/RDVZf> Ссылка активна на 24.09.2020
2. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) 7-е изд., Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020. 166 с. [The provisional guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) 7th ed., Moscow: Ministry of health of the Russian Federation, 2020. 166 p. (In Russ.)].
3. Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther.* 2020 May;209:107512. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107512
4. Авиган 200mg [Internet]. [cited 2020 September 27]; Available from: <https://clck.ru/RDVbo>
5. Doi Y et al. A prospective, randomized, open-label trial of early versus late favipiravir in hospitalized patients with COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 Sep 21;AAC.01897-20. DOI: 10.1128/AAC.01897-20
6. Pilkington V, Pepperrell T, Hill A. A review of the safety of favipiravir — a potential treatment in the COVID-19 pandemic? *J Virus Erad.* 2020 Apr 30;6(2):45-51. DOI: 10.1016/S2055-6640(20)30016-9
7. Руженцова Т.А. и др. Возможности этиотропной терапии коронавирусной инфекции вызванной SARS-CoV-2, у амбулаторных пациентов // *Медицинский оппонент.* 2020;1(9):48-58. [Ruzhentsova TA et al. Potential for etiotropic therapy of SARS-CoV-2-induced coronavirus disease in outpatients. *Medical Opponent = Meditsinskii Opponent.* 2020;1(9):48-58. (In Russ.)].
8. Avigan 英文仿單 [Internet]. [cited 2020 June 04]; Available https://www.cdc.gov.tw/File/Get/ht8jUiB_MI-aKnIwstzwv
9. Preliminary Report of the Favipiravir Observational Study in Japan [Internet]. [cited 2020 September 24]; Available from: https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_en_200529.pdf
10. Персональная коммуникация
11. Yaylaci S et al. The effects of favipiravir on hematological parameters of covid-19 patients. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2020 Sep 21;66Suppl 2(Suppl 2):65-70. DOI: 10.1590/1806-9282.66.S2.65
12. Kumagai Y et al. Lack of effect of favipiravir, a novel antiviral agent, on QT interval in healthy Japanese adults. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2015 Oct;53(10):866-74. Doi: 10.5414/CP202388
13. Chinello P et al. QTc interval prolongation during favipiravir therapy in an Ebolavirus-infected patient. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017 Dec 28;11(12):e0006034. doi: 10.1371/journal.pntd.0006034.
14. Michaud V et al. Risk assessment of drug-induced Long QT Syndrome for some COVID-19 repurposed drugs. *Clin Transl Sci.* 2020 Sep 5. DOI: 10.1111/cts.12882
15. (No Title) [Internet]. [cited 2020 September 27]; Available from: <https://www.info.pmda.go.jp/kaiteip/20180821A001/05.pdf>
16. PMDA — Report on the Deliberation Results [Internet]. [cited 2020 June 04]; Available from: <https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf>
17. Du Y-X, Chen X-P. Favipiravir: Pharmacokinetics and Concerns About Clinical Trials for 2019-nCoV Infection. *Clin Pharmacol Ther.* 2020 Aug;108(2):242-247. DOI: 10.1002/cpt.1844
18. Singh TU et al. Drug repurposing approach to fight COVID-19. *Pharmacol Rep.* 2020 Sep 5;1-30. DOI: 10.1007/s43440-020-00155-6
19. Koshi E et al. Efficacy of favipiravir for an end stage renal disease patient on maintenance hemodialysis infected with novel coronavirus disease 2019. *CEN Case Rep.* 2020 Sep 17;1-6. DOI: 10.1007/s13730-020-00534-1
20. Soh M et al. Neuroleptic malignant syndrome in patients with COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020 May 22;S0735-6757(20)30384-3. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.05.042
21. WHO R&D Blueprint COVID-19: Informal consultation on the potential inclusion of Favipiravir in a clinical trial [Internet]. [cited 2020 June 04]; Available from: <https://clck.ru/RDJmr>

Материал подготовлен: 27.09.2020 г.

Назначение официально не разрешённых к применению лекарственных средств и использование лекарственных средств с нарушением инструкции по применению: фокус на COVID-19

Мишинова С. А., Журавков А. А., Журавко В. К.

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

Аннотация. *Введение.* В условиях пандемии COVID-19, стратегия экспериментального применения лекарственных препаратов (ЛП) в клинической практике повышает доступность потенциально эффективных ЛП для пациентов с жизнеугрожающими заболеваниями, несмотря на то что такое применение по незарегистрированным показаниям является «off-label». Выбор ЛП для «off-label» применения наиболее затруднителен, когда большая потенциальная выгода оправдывает более высокие риски, ведь применение ЛП по неутверждённым показаниям увеличивает частоту нежелательных лекарственных реакций и снижает тем самым их клиническую ценность. *Цель.* Проведение клинико-фармакологического анализа особенностей «off-label» применения ЛП для этиотропной и патогенетической терапии COVID-19 и описание новых возможностей для государственной регистрации ЛП в борьбе с новой коронавирусной инфекцией. *Материалы и методы.* Из российских временных методических рекомендаций по лечению COVID-19 выделено 14 международных непатентованных наименований (МНН) лекарственных средств. Проанализированы данные, полученные по соответствующим МНН в Государственном реестре лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. *Результаты.* Имеет место повсеместное нарушение требования различных разделов действующих инструкций по медицинскому применению рассмотренных ЛП, что требует дополнительного анализа данных реальной клинической практики. *Выводы.* Особенно ценно попытаться извлечь уроки от «off-label» потребления ЛП, несмотря на присущие этому ограничения. С этой целью можно воспользоваться тематическими отчётами, регистрами пациентов, активным пострегистрационным фармаконадзором.

Ключевые слова: off-label назначение; COVID-19; расширенный доступ; нежелательные лекарственные реакции; клиническая фармакология; жизнеугрожающие заболевания; реальная клиническая практика

Для цитирования:

Мишинова С.А., Журавков А.А., Журавко В.К. Назначение официально не разрешённых к применению лекарственных средств и использование лекарственных средств с нарушением инструкции по применению: фокус на COVID-19 // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №S4. — С.120-129. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-120-129

Use of unlicensed drugs and off-label drug use: focus on COVID-19

Mishinova SA, Zhuravkov AA, Zhuravko VK

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

Abstract. *Introduction.* In a crisis, like the COVID-19 outbreak, the strategy of experimental drug use in clinical practice increases the availability of potentially effective drugs that have not yet proven the opposite for patients with life-threatening diseases, despite the fact that such use is «off-label» for unregistered indications. The choice of drugs for «off-label» use is most difficult when a large potential benefit justifies higher risks, because the use of drugs for unapproved indications increases the frequency of adverse drug reactions and thereby reduces their clinical value. *Goal.* Clinical and pharmacological analysis of the «off-label» features of drug use for etiotropic and pathogenetic therapy of COVID-19, description of new opportunities for state registration of medicines in the fight against a new coronavirus infection. *Materials and methods.* From the Russian temporary guidelines for the treatment of COVID-19 were identified 14 international non-generic names (INN) of drugs. We analyzed the data obtained for the corresponding INN in the State register of medicines of the Ministry of health of the Russian Federation. *Results.* There is a widespread violation of the requirements of various sections of the current instructions for the medical use of the considered drugs, which requires additional analysis of real-word data. *Conclusions.* For this purpose, we can use thematic reports, patient registers, and active post-marketing pharmacovigilance.

Keywords: off-label drug use; COVID-19; expanded access; adverse drug reactions; clinical pharmacology; life-threatening diseases; real-word data

For citations:

Mishinova SA, Zhuravkov AA, Zhuravko VK. Use of unlicensed drugs and off-label drug use: focus on COVID-19. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2020;S4:120-129. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-120-129

Актуальность

9 марта 2020 года Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) была объявлена пандемия COVID-19 (от *англ.* Corona Virus Disease 2019). По данным Европейского центра по профилактике и контролю за заболеваемостью (*англ.* European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC), с 31 декабря по 5 октября 2020 года в мире зарегистрировано 35 247 104 случаев COVID-19, в том числе 1 038 069 смертей [1]. Дефицит лекарственных препаратов, доказавших свою эффективность для лечения COVID-19, создаёт существенные проблемы для обеспечения оптимального лечения пациентов.

Можно выделить несколько фармакодинамических подходов к лечению COVID-19. Давно известные антималярийные лекарственные препараты (ЛП) являются слабыми основаниями, которые концентрируясь в кислых органеллах клеток человека — эндосомах, везикулах Гольджи, лизосомах, изолируют протоны и повышают внутриклеточный pH. Это нарушает созревание лизосом и ингибирует слияние вируса [2]. Медикаментозное блокирование воспроизведения РНК SARS-CoV-2 может быть осуществлено ингибированием РНК-зависимой РНК-полимеразы фавипиравиром и ремдесивиром, антиретровирусным ЛП (лопинавир в сочетании с ритонавиром). В случае развития поздней фазы COVID-19, в основе которой лежит суперрепликация вируса SARS-CoV-2 с рекрутингом эффекторных иммунных клеток и развитием синдрома высвобождения цитокинов, требуется назначение ЛП, обладающих выраженным противовоспалительным действием: кортикостероидов, блокаторов IL-1β (канакинумаб), блокаторов IL-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, олокизумаб) и ингибиторов JAK1/JAK2-киназ (барицитиниб и тофацитиниб) [3, 4].

С целью поиска методов лечения проводятся более двух тысяч наблюдательных и рандомизированных клинических исследований (РКИ), 268 из которых завершены, а в 8 из них были получены результаты [5]. Признавая необходимость наличия надёжных РКИ, 25 марта 2020 года ВОЗ организовала международное рандомизированное исследование — СОЛИДАРНОСТЬ (the SOLIDARITY trial) — для изучения действенности ЛП, которые были определены как многообещающие на основании данных *in vitro* и раннего клинического опыта их применении при коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): ремдесивир, лопинавир/ритонавир; гидроксихлорохин. Таким образом, РКИ и рутинное применение перспективных ЛП были начаты одновременно, несмотря на то, что это применение по незарегистрированным показаниям («*off-label*») и, к сожалению, не всегда происходит с целью получения доказательств пользы в реальной клинической практике. Доказательства, полученные из реального мира (*англ.*

real-world evidence, RWE) — это доказательства потенциальных преимуществ или рисков использования медицинского продукта, полученные на основе анализа данных реального мира (*англ.* *real-world data, RWD*), например, электронных медицинских карт, реестров пациентов, данных, создаваемых самими пациентами, в том числе в домашних условиях. RWD могут быть получены с помощью исследований или анализов различных дизайнов, включая, но не ограничиваясь РКИ, например при проведении прагматических клинических исследований, наблюдательных проспективных и/или ретроспективных исследований.

В российском законодательстве термин «*off-label*» применения ЛП понятию не закреплён, но есть некоторые упоминания, например, в письме Минздрава России «Искусственное прерывание беременности...», приводится образец бланка добровольного информированного согласия гражданина на терапию ЛП мифепристоном и мизопростолом вне инструкции по медицинскому применению (ИМП) или «*off-label*» [6]. С практической точки зрения под «*off-label*» понимают: назначение ЛП в дозах, отличных от указанных в ИМП; в возрасте неразрешённом в ИМП; когда путь введения ЛП не согласуется с ИМП ЛП; назначение ЛП по новым незарегистрированным показаниям; нарушение целостности неделимой лекарственной формы; нарушения при приготовлении растворов ЛП или любое другое нарушения правил совместимости, которое приводит к развитию фармацевтического взаимодействия; использование биологического медицинского продукта без предварительного введения пробной дозы в случаях, когда данные требования указаны в ИМП [7], которая является единственным официальным источником информации о ЛП, а её соблюдение одним из критериев качества медицинской помощи, согласно пункту 21 статьи 2 Федерального закона № 323 [8].

Полноценная инструкция по медицинскому применению ЛП впервые стала обязательной в США в 1951 году после принятия поправки Дарема-Хамфри в Федеральный закон о пищевых продуктах, лекарственных и косметических средствах (*англ.* Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, FD&C Act, 1938 г.). Сейчас утверждение ИМП, как правило происходит в ходе процедуры регистрации ЛП. В Российской Федерации в состав органов, регулирующих этот процесс, входит Департамент государственного регулирования обращения лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ и Росздравнадзор (Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения); в Великобритании такие функции выполняет Агентство по регулированию лекарственных средств и товаров медицинского назначения (*англ.* Medicines and Health care products Regulatory Agency, MHRA), а в Евросоюзе — Европейское Медицинское Агентство (*англ.* European Medicines Agency, EMA).

Государственная регистрация является гарантией безопасной и эффективной фармакотерапии при условии соблюдения предписаний, указанных в ИМП, то есть «*on-label*» [9]. Напротив, намеренное применение ЛП по параметрам, не упомянутым в утверждённой ИМП или «*off-label*» несёт в себе определённую степень риска — разъясняет ЕМА [10].

Цель

Цель данной работы — проведение клинико-фармакологического анализа особенностей применения ЛП для этиотропной и патогенетической терапии новой коронавирусной инфекции; описание порядка назначения и применения таких ЛП в мире.

Методы

На первом этапе для анализа ЛП, используемых в терапии новой коронавирусной инфекции, проводили поиск стандартов (проектов стандартов) медицинской помощи, клинических и методических рекомендаций. Ключевые слова поиска: методические рекомендации COVID-19; стандарт COVID-19. Непосредственно запрос проводили с использованием банка документов сайта Министерства здравоохранения РФ <http://www.rosminzdrav.ru> и сайта компании «Консультант Плюс» <http://www.consultant.ru>.

На втором этапе в рамках обзора восьми версий временных методических рекомендаций по лечению коронавирусной болезни у взрослых были выделены ключевые ЛП этиотропной терапии, а также в качестве основных в анализ вносили наиболее значимые ЛП патогенетической терапии, критически влияющие на выживаемость пациентов.

На третьем этапе в базе данных Государственного реестра лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ был сформирован поисковый запрос, состоявший из международного непатентованного наименования (МНН) лекарственного препарата. Всего выделено 14 МНН (табл. 1).

Основные оцениваемые показатели:

- зарегистрированные торговые наименования;
- наличие ЛП в перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ПЖНВЛП);
- зарегистрированные показания к применению.

Дополнительно оцениваемые показатели:

- число клинических исследований ЛП, находящихся на разных этапах их проведения по каждому анализируемому МНН в рамках терапии COVID-19;
- основные нежелательные лекарственные реакции.

Результаты

Наиболее часто «*off-label*» назначение ЛП практикуется в педиатрии, онкологии, психиатрии. Беременные женщины, пациенты с орфанными заболеваниями [11] и с новой коронавирусной инфекцией — это группы риска «*off-label*» назначения ЛП, так как существуют определённые допущения в отношении такого назначения ЛП, которые могут содержаться в клинических рекомендациях, протоколах лечения, клинических руководствах, временных методических рекомендациях, утверждённых Министерством здравоохранения РФ (см. табл. 1).

Например, в настоящее время отсутствуют данные об эффективности и безопасности применения ЛП сарилумаб у пациентов с COVID-19. В ИМП и в большинстве запланированных исследований режим дозирования сарилумаба — однократная подкожная инъекция 200 мг, а в седьмой версии временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» предлагается внутривенное капельное длительное введение в течение 60 минут, однако применять для внутривенного введения лекарственную форму для подкожного введения совершенно не допустимо.

Рекомендованная во временных методических рекомендациях суточная доза ЛП умифеновир превышает максимальную суточную дозу в ИМП.

Интересно, что зарегистрированный 29.05.2020 года в РФ таблетированный ЛП для этиотропной терапии COVID-19 с международным непатентованным наименованием фавипиравир отсутствует в электронных сборниках ЛП, одобренных МНРА, ЕМА и FDA. Фавипиравир, зарегистрирован в Японии как препарат для лечения гриппа А и В с 2014 года, в сравнительном исследовании с лопинавиром/ритонавиром, в котором участвовало 80 субъектов, показал лучший терапевтический ответ с точки зрения прогрессирования заболевания и элиминации вируса; в другом сравнительном исследовании с умифеновиром разница между группами не подтверждена.

Лекарственный препарат тоцилизумаб рекомендован к применению при COVID-19 в виде раствора для внутривенного капельного введения; в США также зарегистрирован для лечения синдрома высвобождения цитокинов, связанного с химерной антигенной рецепторной Т-клеточной терапией (CAR-T). По некоторым данным, в случае отсутствия внутривенной лекарственной формы имеет место внутривенное введение раствора для подкожного введения в преднаполненных шприц-тюбиках по схеме: 162 мг п/к × 2 дозы + 162 мг п/к × 2 дозы через 12 ча-

Таблица 1

Основные лекарственные препараты для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией, согласно временным методическим рекомендациям по лечению коронавирусной инфекции в Российской Федерации [4]

МНН	ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ	ПЖНВЛП	ПОКАЗАНИЯ СОГЛАСНО ИМП	КОЛИЧЕСТВО КИ *
Фавипиравир	КОРОНАВИР, АРЕПЛИВИР, АВИФАВИР	нет	Лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)	62
Лопинавир/ ритонавир	Лопинавир+ритонавир, Лопирита®, Калидавир®, Калетра®	да	Синдром приобретённого иммунодефицита человека	159
Гидроксихлорохин	Гидроксихлорохин, Плаквенил, Иммард	да	Малярия, ревматоидный артрит; ювенильный ревматоидный артрит; красная волчанка (системная и дискоидная); фотодерматит	342
Хлорохин	Делагил	нет	Малярия, внекишечный амёбиаз, амёбный процесс печени, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, склеродермия, фотодерматоз	1
Рекомбинантный интерферон альфа-2b	Интерфераль®, Гриппферон®, Альфарона®, Реаферон-ЕС	нет	Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций у детей и взрослых	64
Рекомбинантный интерферон бета-1b	Инфибета®, Бетаферон®, Интерферон бета-1b	да	Лечение пациентов с первым эпизодом демиелинизации, ремиттирующий рассеянный склероз	
Кортикостероиды (дексаметазон)	Дексаметазон, Дексаметазон-Виал, Дексазон®, Дексамед®, Дексаметазон- Ферейн	да	Недостаточность коры надпочечников, симптоматическая и патогенетическая терапия	61
Умифеновир	Афлюдол®, Умифеновир, Арбидол®, Арбидол® Максимум, Арпефлю	да	Грипп А и В, ОРВИ, острые кишечные инфекции ротавирусной этиологии, герпетическая инфекция, профилактика послеоперационных инфекционных осложнений	19
Сарилумаб	Кевзара®	нет	Ревматоидный артрит	21
Тоцилизумаб	Актебра®	нет	Ревматоидный артрит, активный полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит и активный системный ювенильный идиопатический артрит	69
Олокизумаб	Артлегиа	нет	Ревматоидный артрит	2
Канакинумаб	Иларис®	нет	Аутовоспалительные синдромы периодической лихорадки, активная фаза болезни Стилла, острый подагрический артрит	5
Тофацитиниб	Яквинус	да	Ревматоидный артрит, бляшечный псориаз	45
Барицитиниб	Олумиант	да	Лечение активного ревматоидного артрита	

Примечания: МНН — международное непатентованное наименование лекарственного средства, наименование действующего вещества фармацевтической субстанции, рекомендованное Всемирной организацией здравоохранения; ПЖНВЛП — перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов; КИ — клинические исследования; * — источник <https://clinicaltrials.gov/> [12] и <https://www.covid-trials.org/> [13] (дата обращения 5.10.2020 г.); ИМП — инструкция по медицинскому применению, источник <https://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения 5.10.2020 г.) [14].

сов после первой дозы. Такая схема введения — пример «*off-label*» применения, является грубым нарушением требований ИМП, к тому же тоцилизумаб для подкожного введения не зарегистрирован для лечения тяжёлого синдрома высвобождения цитокинов ни в одной стране мира и эффективность такого способа доставки при COVID-19 не подтверждена.

В свою очередь 13 марта 2020 года ВОЗ опубликовала временное руководство «Клиническое ведение тяжёлой острой респираторной инфекции при подозрении на коронавирусную инфекцию COVID-19», в котором говорится об отсутствии убедительных данных о существовании ЛП для специфической этиотропной терапии COVID-19. В пункте 14 данного документа есть лишь ссылки на проводимые клинические исследования ЛП по данному показанию. 27 мая 2020 года ВОЗ обновила временное руководство, которое теперь называется «клиническое ведение случаев COVID-19», срок действия которого истекает через 2 года после даты опубликования.

В пункте 12 второй версии временного руководства ВОЗ рекомендует не назначать в целях лечения или профилактики COVID-19 препараты хлорохин, гидроксихлорохин в комбинации с азитромицином, лопинавир/ритонавир, ремдесивир, умифеновир, фавипиравир, иммуномодуляторы, в том числе тоцилизумаб, интерферон β -1a и реконвалесцентную плазму, кроме как в условиях проведения клинических исследований. Использование таких экспериментальных методов лечения вне спланированных клинических исследований возможно только при условии получения информированного согласия пациента, когда результаты такого применения документируются и своевременно доводятся до сведения более широкого медицинского и научного сообщества, с целью последующего анализа эффективности и действенности. Для этого ВОЗ организовала глобальную платформу по сбору таких обезличенных сведений и разработала три индивидуальные регистрационные карты случаев заболевания COVID-19, с ними можно ознакомиться на веб-сайте ВОЗ [15, 16].

Обсуждение

Применение ЛП «*off-label*» в РФ, странах ЕС и США в настоящее время законодательно не запрещено. Более того, согласно Декларации по качественной практике применения ЛС вне инструкции по применению (*англ.* Declaration on Good Off-Label Use Practice, GOLUP Declaration, 2017 г.), такое назначение является установленной и потенциально полезной практикой в определённых обстоятельствах, когда врач уверен в её необходимости и основывается на медицинской оценке терапевтических потребностей пациента, оценке степени пользы и риска [17]. Зарубежные авторы выделяют 4 фактора, которые влияют на это соотношение: особенности пациента, особенности болезни, доказательства пользы и рисков. На рис. 1 показаны характеристики этих факторов, которые располагаются по степени убывания пользы и возрастания рисков такой «*off-label*» терапии.

Выбор ЛП для «*off-label*» применения наиболее затруднителен, когда большая потенциальная выгода оправдывает более высокие риски, ведь применение ЛП по неутверждённым показаниям увеличивает частоту нежелательных лекарственных реакций (НЛР) и снижает тем самым их клиническую ценность [19]. Так, терапия мефлохином осложняется транзиторными нарушениями сердечной проводимости, которые ограничивают его применение у коморбидных пациентов. Лопинавир/ритонавир известен своей гепатотоксичностью. Тоцилизумаб потенциально увеличивает риски развития таких инфекционно-воспалительных заболеваний, как пневмония и флегмона. Гриппоподобный синдром на фоне терапии рекомбинантным интерфероном бета-1b характеризуется возникновением лихорадочной реакции, ознобом и артралгией, кроме того он противопоказан при тяжёлой депрессии (табл. 2).

Следует отметить, что согласно этическим принципам оказания медицинской помощи во время пандемии COVID-19, каждый пациент имеет право



Рис. 1. Шкала оценки факторов риска терапии «*off-label*» [18]

Примечания: НЛР — нежелательные лекарственные реакции; ЛП — лекарственный препарат.

Таблица 2

Частые (>1 % и <10 %) и очень частые нежелательные лекарственные реакции (>10 %) лекарственных препаратов, рекомендованных для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией

МНН	Нежелательные лекарственные реакции
Азитромицин	Тошнота, рвота, диарея, боль в животе; головная боль; снижение количества лимфоцитов; повышение количества эозинофилов, базофилов, моноцитов, нейтрофилов; снижение концентрации бикарбонатов в плазме крови.
Барицитиниб	Повышение ЛПНП, аланинаминотрансферазы; тошнота; инфекции верхних дыхательных путей, опоясывающий лишай, простой герпес, гастроэнтерит, инфекции мочевыводящих путей; тромбоцитоз.
Гидроксихлорохин	Боль в животе, тошнота, диарея, рвота; анорексия; аффективная лабильность; головная боль; нечёткость зрения, связанная с нарушением аккомодации, кожная сыпь, зуд.
Канакинумаб	Инфекции верхних и нижних дыхательных путей и уха, целлюлит, гастроэнтерит, вульвовагинальный кандидоз; головокружение; боль в верхней части живота; реакция в месте введения; артралгия, скелетно-мышечная боль, боль в спине; общая слабость, повышенная утомляемость; снижение почечного клиренса креатинина, протеинурия, лейкопения; нейтропения.
Лопинавир/ ритонавир	Диарея, тошнота, рвота, боль в животе, гастроэнтерит, колит, диспепсия, панкреатит, гастроэзофагеальный рефлюкс, геморрой, метеоризм, вздутие живота, гепатит, гепатомегалия, холангит, стеатоз печени, гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия; слабость, астения; реакции гиперчувствительности, в том числе крапивница и ангионевротический отёк; головная боль, мигрень, бессонница, периферическая нейропатия, головокружение, тревожность. артериальная гипертензия; сыпь, в том числе макулопапулёзная, дерматит, экзема, себорея, усиленное потоотделение в ночное время, зуд; скелетно-мышечная боль, спазмы мышц; снижение массы тела, снижение аппетита, сахарный диабет; почечная недостаточность; эректильная дисфункция, аменорея, меноррагия, анемия, лейкопения, нейтропения, лимфаденопатия; инфекции верхних и нижних дыхательных путей, инфекции кожи и подкожной жировой клетчатки, в том числе целлюлит, фолликулит и фурункулёз.
Мефлохин	Тошнота, диарея, боль в животе, рвота, головокружение; тромбоцитопения; анорексия, нарушения сна (бессонница, кошмарные сновидения), возбуждение, беспокойство, тревога, депрессия, агрессия, эмоциональная лабильность, панические атаки, спутанность сознания, галлюцинации, биполярное расстройство, психотические реакции, включая бредовое расстройство, деперсонализацию и манию, паранойю; головокружение, потеря равновесия, головная боль, сонливость, обмороки, нарушение памяти, сенсорные и моторные невропатии (включая парестезии, тремор, атаксию), судороги, нарушения зрения; нарушение слуха, вестибулярные нарушения, включая звон в ушах; тахикардия, ощущение сердцебиения, брадикардия, аритмия, экстрасистолы, другие транзиторные нарушения сердечной проводимости, снижение или повышение артериального давления, приливы, одышка; кожная сыпь, экзантема, эритема, крапивница, зуд, алопеция, гипергидроз; мышечная слабость, миалгия, артралгия; транзиторное повышение активности трансаминаз.
Олокизумаб	Лейкопения, нейтропения, эозинофилия, гиперхолестеринемия, повышение креатинфосфокиназы, ферментов печени, гаммаглутамилтрансферазы; бронхит; зуд, сыпь; позитивный тест на микобактерию туберкулёза.
Рекомбинантный интерферон-альфа для интраназального применения	Аллергические реакции, ощущение зуда и жжения.
Рекомбинантный интерферон бета-1b	Диарея, рвота, тошнота; гриппоподобный синдром; реакции в месте инъекции, преимущественно умеренное раздражение или эритема; асимптоматическое повышение лабораторных показателей печёночной функции и снижение количества лейкоцитов, нейтропения, лимфопения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия; депрессия, бессонница; головная боль; зуд, эритематозная и макулопапулёзная сыпь, алопеция, миалгия, артралгия.
Сарилумаб	Нейтропения, тромбоцитопения, повышение активности печёночных трансаминаз, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, эритема и зуд в месте введения; инфекции верхних отделов дыхательных путей и мочевыводящих путей, герпес ротовой полости.

Таблица 2 (продолжение)

Частые (>1 % и <10 %) и очень частые нежелательные лекарственные реакции (>10 %) лекарственных препаратов, рекомендованных для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией

МНН	Нежелательные лекарственные реакции
Тофацитиниб	Инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит и диарея, <i>Herpes zoster</i> и пневмония; повышение активности креатинфосфокиназы, ферментов печени, гаммаглутамилтрансферазы, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия; головная боль; повышение артериального давления; боль в животе, рвота, гастрит, тошнота, диспепсия, бессонница, боль в мышцах и костях, артралгии; лейкопения, анемия, кашель; сыпь, кожный зуд; повышение массы тела; лихорадка, утомляемость, периферические отеки.
Тоцилизумаб	Инфекции верхних дыхательных путей; флегмона, пневмония, <i>Herpes simplex I</i> и <i>Herpes zoster</i> , дивертикулит, конъюнктивит; боли в животе, язвы ротовой полости, гастрит; сыпь, зуд, крапивница; головная боль, головокружение, повышение активности ферментов печени; увеличение массы тела, повышение общего билирубина; повышение АД; лейкопения, нейтропения, гиперхолестеринемия; периферические отеки, реакции гиперчувствительности, реакции в месте введения, эритема, боль; кашель, одышка.
Умифеновир	Относится к малотоксичным ЛП и обычно хорошо переносится. НЛР возникают редко, обычно слабо или умеренно выражены и носят преходящий характер.
Фавипиравир	Тошнота, рвота, диарея, боль в грудной клетке; повышение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, гаммаглутамилтрансферазы; нейтропения, лейкопения, гиперурикемия, гипертриглицеридемия.
Хлорохин	Тошнота, рвота, снижение аппетита, боль в животе; головная боль, головокружение, расстройство сна, психоз, судорожные приступы; при длительном применении помутнение роговицы, поражение сетчатки глаза, нарушение зрения, звон в ушах; поражение миокарда с изменениями на ЭКГ, снижение АД; лейкопения, тромбоцитопения; аллергические реакции, дерматит, фотосенсибилизация; миалгия, артралгия, изменение цвета кожи и волос, выпадение волос.

Примечания: ЭКГ — электроэнцефалография; АД — артериальное давление; ЛП — лекарственный препарат; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; * — источник <https://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения 5.10.2020 г.) [14].

получать наилучшую помощь и лечение, доступные в данных обстоятельствах. Обеспечение доступности ЛП для населения — одна из важнейших целей национальной лекарственной политики РФ, а достижение целей за минимальные сроки и средства — основной принцип стратегического планирования и мерило эффективности этой политики. В некоторых случаях по жизненным показаниям, не включая причины стоимости и удобства эксплуатации, возможно назначение незарегистрированного на территории РФ ЛП, не представленного в государственном реестре лекарственных средств (ГРЛС) [20]. В отличие от фальсифицированных или недоброкачественных ЛП в данном случае речь идёт о ЛП, имеющих лицензию в стране производителе, ввоз которых на территорию РФ не запрещён. В то же время закон устанавливает равную степень ответственности за обращение фальсифицированных, недоброкачественных и незарегистрированных ЛП [21]. Такие незарегистрированные ЛП, как ремдесивир, могут поступать в обращение на территории РФ только для оказания медицинской помощи по жизненным показаниям конкретного пациента на основании разрешения, выданного уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Что же такое «по жизненным показаниям»? Например, в неотложной хирургии абсолютные показания иначе называются жизненными, когда только

оперативное вмешательство может предотвратить смертельный исход. Относительными показаниями являются две группы заболеваний: заболевания, которые могут быть излечены только определённым методом, но не угрожают жизни больного и заболевания, лечение которых принципиально может проводиться другим путём. Определение угрозы жизни не должно ограничиваться только теми заболеваниями и состояниями, при которых смерть неизбежна, а должно включать любое заболевание или состояние, при котором вероятность смерти высока, если течение болезни не прерывается.

Итак, для получения разрешения на ввоз незарегистрированного ЛП заявитель предоставляет в Минздрав РФ заявление и прилагает следующие документы: подписанное главным врачом заключение консилиума врачей федерального учреждения, в котором оказывается медицинская помощь конкретному пациенту, заверенная копия паспорта или свидетельства о рождении пациента, обращение уполномоченного органа исполнительной власти субъекта РФ. Приём таких заявлений, подписанных электронной цифровой подписью, осуществляется по электронному адресу: vozlekpreparatov@rosminzdrav.ru. Разумеется, такое назначение может использоваться в интересах излечения пациента только после получения его добровольного письменного согласия или с письменного согласия его законных представите-

лей, согласно приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 9 августа 2005 года № 494. В Пункте 8 того же документа Министерство здравоохранения возлагает на Федеральную специализированную медицинскую организацию ответственность за обеспечение ведения предметно-количественного учёта ЛП, использованного для лечения больных по жизненным показаниям и ведение отчётов об острых и отсроченных НЛР, эффективности проводимого лечения [22].

Если рассматривать пандемию как чрезвычайную ситуацию, в пункте 18 постановления Правительства Российской Федерации от 3 апреля 2020 года № 441 сказано, что до 1 января 2021 года Министерство может выдавать разрешение на временное обращение до окончания срока годности серии/партии ЛП, не имеющего зарегистрированных в РФ аналогов по тому же действующему веществу и лекарственной форме, либо имеющего аналоги зарегистрированных в РФ ЛП с одним действующим веществом и в одной лекарственной форме, прогнозируемые объёмы потребления которых в условиях чрезвычайной ситуации, превышают прогнозируемые объёмы их ввоза или производства в РФ [23]. Такая **ускоренная процедура государственной регистрации** ЛП занимает 20 рабочих дней после получения регулятором краткого отчёта об имеющихся на момент подачи заявления результатах изучения эффективности и безопасности ЛП. Именно таким путём в РФ были зарегистрированы фавипиравир (КОРОНАВИР, АРЕПЛИВИР, АВИФАВИР), левилимаб (Илсира) и комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой SARS-CoV-2, — Гам-КОВИД-Вак.

В США такое разрешение называется разрешение на экстренное использование (*англ.* Emergency use authorization, EUA). Оно позволяет использовать как незарегистрированные ЛП «*unlicensed drug(s)*» так и зарегистрированные ЛП «*licensed drug(s)*» по незарегистрированному показанию в рамках программы расширенного доступа. Программа расширенного доступа и EUA включают в себя процессы утверждения и согласования с производителем и Институциональным Наблюдательным Советом (*англ.* institutional review board, IRB), также известным как Независимый комитет по этике (*англ.* independent ethics committee, IEC). Несмотря на то что расширенный доступ не подходит для получения достоверной, обоснованной и обобщаемой информации, как клинические исследования он предполагает формализованный сбор данных и отчётность о нежелательных явлениях, и может быть использован для лечения пациентов, которые не могут быть включены в постоянные клинические исследования [24].

FDA выдает EUA не только во время чрезвычайной ситуации для поддержки быстрого реагирования общественного здравоохранения, но также в

ситуации потенциальной чрезвычайной ситуацией, в том числе, если чрезвычайная ситуация происходит в другой стране, но ещё не в США. Запрос на EUA содержит не только описание продукта и целевой группы для использования, но и информацию об иностранных регистрациях и имеющихся в данный момент результатах применения продукта иностранным государством или международными организациями, например, ВОЗ [25, 26].

1 мая 2020 г. в США такое разрешение получил ЛП американского разработчика «Gilead Sciences» — ремдесивир для лечения госпитализированных взрослых и детей с подозрением или лабораторно подтверждённой инфекцией SARS CoV-2 или тяжёлой формой COVID-19. Интересно, что ЛП зарегистрирован компанией «Gilead Sciences» как орфанный, что также даёт ряд льгот производителю.

15 октября 2020 года Gilead Sciences объявила о регистрации препарата ремдесивир в России под торговым наименованием Веклери. Общая продолжительность лечения ремдесивиром должна составлять не более 10 дней. Оптимальная продолжительность лечения препаратом не установлена, в качестве рекомендации для пациентов, которые находятся на экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) или инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ), продолжительность лечения составляет не более 10 дней, а для пациентов, которые не находятся на ЭКМО или ИВЛ, продолжительность лечения составляет от 5 до 10 дней, если улучшение состояния не наблюдается. Информация о безопасности ремдесивира по-прежнему собирается.

Ранее 28 марта 2020 года такое же разрешение получили гидроксихлорохин и хлорохин, которые стали одними из первых ЛП для лечения COVID-19 практически во всём мире, но вскоре разрешение было отозвано после получения неутешительных данных по безопасности и эффективности антималярийных ЛП в борьбе с коронавирусной инфекцией.

Выводы

Обстоятельства, связанные с использованием антиковидных ЛП в настоящее время беспрецедентны, поскольку пандемия вызвана вирулентным патогеном, для которого не существует доказанной этиотропной терапии. В условиях кризиса, подобно вспышке COVID-19, стратегия экспериментального применения ЛП в реальной клинической практике и процедуры ускоренной регистрации повышают доступность потенциально эффективных методов лечения, ещё не доказавших обратное, для пациентов с жизнеугрожающими заболеваниями [27].

Соблюдение справедливости при распределении ограниченных ресурсов требует поиска нетривиальных решений в клинической практике и баланса клинико-экономических характеристик ЛП. В против-

ном случае бесконтрольное «off-label» применение новых дорогостоящих ЛП может привести к большим финансовым потерям, что повысит нагрузку на систему здравоохранения и общество в целом [28]. Кроме того, «off-label» применение может привести к индукции спроса и маркетингового продвижения небезопасных ЛП.

Примером индукции спроса является увеличение применения гидроксихлорохина в США для лечения COVID-19, что привело к дефициту гидроксихлорохина, который производители не могут покрыть, из-за чего возможно нанесение непоправимого вреда здоровью пациентов с системной красной волчанкой или ревматоидным артритом, для которых гидроксихлорохин является терапией «on-label» [29].

Поэтому, при принятии решения о закупке ЛП с целью «off-label» применения следует осуществлять оценку их потребности по зарегистрированным показаниям. Именно жизненно важные ЛП, применяемые «off-label» при COVID-19 с ограниченным числом поставщиков, должны быть идентифицированы как критически важные, особенно при наличии благоприятных данных клинических исследований и увеличении спроса. В России к таким ЛП относятся

барицитиниб, тофацитиниб, рекомбинантный интерферон бета-1b, гидроксихлорохин, лопинавир/ритонавир.

Наконец, в условиях COVID-19 особенно ценно попытаться извлечь уроки от «off-label» потребления ЛП, несмотря на присущие этому ограничения. С этой целью можно воспользоваться тематическими отчётами, которые выявляют негативный и позитивный опыт. Агрегирование и анализ информации из электронных медицинских карт поможет сформировать регистры пациентов, а активный пострегистративный фармаконадзор выявить и оценить возможные неблагоприятные последствия такой терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Мишинова С.А. — редактирование, финальное утверждение рукописи; Журавков А.А. — написание текста; Журавко В.К. — обзор данных для анализа.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мишинова Софья Андреевна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: mishinovas@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-9692-2370

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

Журавков Андрей Андреевич

e-mail: ah3715@yandex.ru ORCID ID: 0000-0003-2628-6003

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

Журавко Валерия Константиновна

e-mail: ah3715@yandex.ru ORCID ID: 0000-0003-3821-8876

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

Mishinova Sofya A.

Corresponding author

e-mail: mishinovas@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-9692-2370

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

Zhuravkov Andrei A.

e-mail: ah3715@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-2628-6003

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

Zhuravko Valeriia K.

e-mail: visaginasln@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-3821-8876

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

Литература / References

1. COVID-19 pandemic [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2020 [cited 5 October 2020]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19-pandemic>
2. Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res.* 2020;177:104762. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104762
3. Колбин А.С. COVID-19 и клиническая фармакология // *Клин фармакол тер.* 2020;29(3): (в печати). [Kolbin AS. COVID-19 and clinical pharmacology. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther.* 2020;29(3): (in press). (In Russ.).] DOI 10.32756/0869-5490-2020-3-

4. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 7 (утв. Министерством здравоохранения РФ 3 июня 2020 г.) [Vremennye metodicheskie rekomendatsii «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19)» Versiya 7 (utv. Ministerstvom zdoravookhraneniya RF 3 iyunya 2020 g.). (In Russ.)]. Доступно по: <https://clck.ru/Nodnb>. Ссылка активна на 05.10.2020.

5. Covid-19 living Data [Internet]. Covid-nma.com. 2020 [cited 5 October 2020]. Available from: <https://covid-nma.com/>

6. Письмо Минздрава России от 04.12.2018 N 15-4/10/2-7839 «О направлении клинических рекомендаций «Искусственное прерывание беременности на поздних сроках по медицинским показателям при наличии аномалий развития плода»» (вместе с «Клиническими рекомендациями (протоколом лечения)...», утв. Российским обществом акушеров-гинекологов 04.12.2018). [Letter of the Ministry of health of Russia dated 04.12.2018 N «O napravlenii klinicheskikh rekomendatsii «Iskusstvennoe preryvanie beremennosti na pozdnikh srokakh po meditsinskim pokazatelyam pri nalichii anomalii razvitiya ploda»» (vmeste s «Klinicheskimi rekomendatsiyami (protokolom lecheniya)...», utv. Rossiiskim obshchestvom akusherov-ginekologov 04.12.2018). (In Russ.)] Доступно по: <https://sudact.ru/law/pismo-minzdrava-rossii-ot-04122018-n-15-4102-7839/> Ссылка активна на 05.10.2020.
7. Титова А.Р., Асеева И.Л., Поливанов В.А., Зырянов С.К. Российское исследование «off-label» назначений лекарственных препаратов в педиатрической практике: 2015 год vs 2012 год // *Качественная клиническая практика*. 2016;(4):54-62. [Titova AR, Asetskaya IL, Polivanov VA, Zyryanov SK. The Russian study of «off-label» drug use in pediatric practice: 2015 vs 2012. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2016;(4):54-62. (In Russ.)] Доступно по: <https://www.clinvest.ru/jour/article/view/69>. Ссылка активна на 05.10.2020.
8. Федеральный закон Российской Федерации №323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации». [Federal Law of Russian Federation №323-FZ of 21 November 2011. «Obosnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan Rossiiskoi Federatsii». (In Russ.)] Доступно по: <https://clck.ru/DNwu9>. Ссылка активна на 05.10.2020.
9. Данилычева И.В., Печерей И.О. Лечение крапивницы off-label // *Российский аллергологический журнал*. 2012;6:15-23 [Danilycheva IV, Pecherey IO. Treatment of urticaria off-label. *Russian allergology journal*, 2012;6:15-23. (In Russ.)] Доступно по: <https://rusalljournal.ru/sc/pdf/6-2012.pdf>. Ссылка активна на 05.10.2020.
10. European Medicines Agency, Guideline on good pharmacovigilance practices, Module VI — Management and reporting of adverse reactions to medicinal products. (Sep. 8, 2014) [cited by April 01, 2020]. Available from: <https://clck.ru/RFZTK>. Accessed 05.10.2020.
11. Марцевич С.Ю., Навасардян А.Н., Комкова Н.А. Назначение лекарственных средств не в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению (off-label). Возможные причины, виды и последствия. Правовое регулирование в Российской Федерации. // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(5):667-674. [Martsevich SY, Navasardjan AR, Komkova NA. Off-Label Prescribing. Possible Causes, Types and Consequences. Legal Regulation in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(5):667-674. (In Russ.)] DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-667-674
12. ClinicalTrials.gov [Internet]. ClinicalTrials.gov is a database of privately and publicly funded clinical studies conducted around the world. 2020 [cited 5 October 2020]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
13. Covid-trials.org [Internet]. Global Coronavirus COVID-19 Clinical Trial Tracker. 2020 [cited 5 October 2020]. Available from: <https://www.covid-trials.org/>
14. Государственный реестр лекарственных средств. 2020 [Электронный ресурс]. [Государственный реестр лекарственных средств. 2020. (In Russ.) [Internet]]. Доступно по: [cited 5 October 2020]. <https://grls.rosminzdrav.ru> Ссылка активна на 05.10.2020
15. Использование лекарственных препаратов не по назначению для лечения пациентов с COVID-19 ВЕРСИЯ [Электронный ресурс]. [Use of medications not intended for the treatment of patients with COVID-19 VERSION. (In Russ.) [Internet]]. Доступно по: <https://clck.ru/RLa6e> Ссылка активна на 05.10.2020
16. Глобальная платформа регистрации клинических данных по COVID-19 НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (COVID-19) — КРАТКАЯ ВЕРСИЯ [Электронный ресурс]. 2020 [Global clinical data registration platform for COVID-19 NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19) — SHORT VERSION. (In Russ.) [Internet]. 2020]. Доступно по: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331768/WHO-2019-nCoV-Clinical_CRF-2020.3-rus.pdf Ссылка активна на 05.10.2020.
17. Practices. D. Declaration on Good Off-Label Use Practices. — A harmonised European approach to prioritise patient safety. [Internet]. Braincouncil.eu. 2020 [cited 5 October 2020]. Available from: <http://www.braincouncil.eu/golup>
18. Aronson J, Ferner R. Unlicensed and off-label uses of medicines: definitions and clarification of terminology. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2017;83(12):2615-2625. DOI: 10.1111/bcp.13394
19. Egual T, Buckeridge D, Verma A, Winslade N, Benedetti A, Hanley J et al. Association of Off-label Drug Use and Adverse Drug Events in an Adult Population. *JAMA Internal Medicine*. 2016;176(1):55-63. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.6058
20. Габай П.Г., Багмет Н.А. Использование лекарственных средств офф-лейбл: ответственность медицинского работника и медицинской организации // *Российский следователь*. — 2017. — №17. — С.19-24. [Gabay PG, Bagmet NA. Off-label use of pharmaceutical drugs: liability of medical officer and medical institution. *Rossiiskii sledovatel'*. 2017;(17):19-24. (In Russ.)] Доступно по: http://nsic.ru/uploads/attachment/file/945/Off-label_20Gabay_20Polina.pdf Ссылка активна на 05.10.2020.
21. Федеральный закон Российской Федерации №61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств». [Federal Law of the Russian Federation №61-FZ of 12 April 2010 «Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv». (In Russ.)] Доступно по: <https://clck.ru/HXtEH> Ссылка активна на 05.10.2020.
22. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 09.08.2005 N 494 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» (Зарегистрировано в Минюсте РФ 02.09.2005 N 6972). [Order of the Ministry of health and social development of the Russian Federation of 09.08.2005 N 494 «O poryadke primeneniya lekarstvennykh sredstv u bol'nykh po zhiznennym pokazaniyam» (Zaregistrirvano v Minyuste RF 02.09.2005 N 6972). (In Russ.)] Доступно по: <https://clck.ru/RLZtu> Ссылка активна на 05.10.2020.
23. Постановление Правительства РФ от 03.04.2020 N 441 «Об особенностях обращения лекарственных препаратов для медицинского применения, которые предназначены для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайной ситуации и для организации оказания медицинской помощи лицам, пострадавшим в результате чрезвычайных ситуаций, предупреждения чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний, представляющих опасность для окружающих, заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов». [Resolution Of the government of the Russian Federation of 03.04.2020 N 441 «Ob osobennostyakh obrashcheniya lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya, kotorye prednaznacheny dlya primeneniya v usloviyakh ugrozy vozniknoveniya, vozniknoveniya i likvidatsii chrezvychainoi situatsii i dlya organizatsii okazaniya meditsinskoi pomoshchi litsam, postradavshim v rezul'tate chrezvychainykh situatsii, preduprezhdeniya chrezvychainykh situatsii, profilaktiki i lecheniya zabolevanii, predstavlyayushchikh opasnost' dlya okruzhayushchikh, zabolevanii i porazhenii, poluchennykh v rezul'tate vozdvoistviya neblagopriyatnykh khimicheskikh, biologicheskikh, radiatsionnykh faktorov». (In Russ.)] Доступно по: <https://clck.ru/RLZpu> Ссылка активна на 05.10.2020.
24. Stolbach A, Mazer-Amirshahi M, Marino R, et al. ACMT Position Statement: Off-Label Prescribing during COVID-19 Pandemic. *J Med Toxicol*. 2020 Jul;16(3):342-345. DOI: 10.1007/s13181-020-00784-6
25. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2020 [cited 5 October 2020]. Available from: <https://www.fda.gov>
26. Emergency Use Authorization [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2020 [cited 5 October 2020]. Available from: <https://clck.ru/RLZp9>
27. Stafford R. Regulating Off-Label Drug Use — Rethinking the Role of the FDA. *New England Journal of Medicine*. 2008; 358(14):1427-1429. DOI: 10.1056/NEJMp0802107
28. Shojaei A, Salari P. COVID-19 and off label use of drugs: an ethical viewpoint. *Daru*. 2020 May 8;1-5. DOI: 10.1007/s40199-020-00351-y
29. Alpern J, Gertner E. Off-Label Therapies for COVID-19 — Are We All In This Together? *Clin Pharmacol Ther*. 2020 Aug;108(2):182-184. DOI: 10.1002/cpt.1862

Материал подготовлен: 05.10.2020 г.



Издательство ОКИ

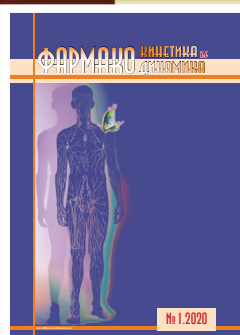
ООО «Издательство ОКИ» выпускает 4 периодических научных специализированных медико-фармацевтических журналов, предназначенных для врачей, провизоров, фармацевтов, специалистов НИИ, преподавателей и студентов медицинских и фармацевтических ВУЗов, организаторов здравоохранения, клинических исследователей, фармакологов, сотрудников фармацевтических компаний, служащих регулирующих органов, членов Комитетов по Этике.

Сайт издательства: www.izdat-ok.ru



Журнал «**Качественная клиническая практика**» публикует материалы по планированию и проведению клинических исследований лекарственных средств, фармакоэкономике, фармакоэпидемиологии, биомедицинской этике, фармаконадзору, которые используются в преподавательской работе во многих медицинских ВУЗах.

Сайт журнала: www.clinvest.ru



Журнал «**Фармакокинетика и Фармакодинамика**» освещает фундаментальные и прикладные аспекты доклинических и клинических исследований фармакокинетики, в частности терапевтического лекарственного мониторинга, фармакодинамического и биофармацевтического изучения препаратов, их взаимодействия, оценки их биодоступности и биоэквивалентности.

Сайт журнала: www.pharmacokinetica.ru



Журнал «**Фармакогенетика и фармакогеномика**» публикует оригинальные статьи о проведённых клинических, клинико-экспериментальных и фундаментальных научных работах, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам персонализированной медицины

Сайт журнала: www.pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru



Журнал «**Антибиотики и химиотерапия**» освещает проблемы поиска и получения новых антибиотиков, ферментов, биологически активных веществ, а также вопросы экспериментальной химиотерапии бактериальных и вирусных инфекций.

Сайт журнала: www.antibiotics-chemotherapy.ru

Тел.: +7 (910) 449-22-73;
e-mail: clinvest@mail.ru

УЧЕБНЫЕ ПОСОБИЯ



«УПРАВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИМИ ИССЛЕДОВАНИЯМИ» описывает методологию эффективного управления проектом по изысканию, разработке и выводу на фармацевтический рынок лекарственных средств, начиная с этапа поиска перспективных химических соединений, проведения доклинических испытаний веществ-кандидатов, клинических исследований лекарств-кандидатов, фармаконадзора, управления данными, анализа полученных данных, составления окончательного отчёта об исследовании, получения регистрационного удостоверения, публикации результатов, заканчивая организацией пострегистрационных исследований безопасности, проведением неинтервенционных и фармакоэпидемиологических исследований, а также процесс обеспечения качества, проведения аудита и инспекций уполномоченных органов здравоохранения, создания стандартных операционных процедур, архивирования документов исследования. Изложенный материал основывается на современных регулирующих требованиях законодательства Российской Федерации и государств – членов Евразийского экономического союза.



«ФАРМАКОНАДЗОР» описывает методологию фармаконадзора, организацию пострегистрационных исследований безопасности, фармакоэпидемиологических и неинтервенционных исследований, организацию системы фармаконадзора в фармацевтической компании, чрезвычайные ситуации в клинических исследованиях, особенности фармаконадзора у беременных и кормящих. Изложенный материал основывается на современных регулирующих требованиях законодательства Российской Федерации и государств – членов Евразийского экономического союза.



«ВКЛЮЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ОГРАНИЧИТЕЛЬНЫЕ ПЕРЕЧНИ: ПОШАГОВЫЙ АЛГОРИТМ» — это невероятно полезный и компактный ресурс по подготовке Предложения на включение в ограничительные Перечни лекарственных препаратов. После прочтения этой книги процесс включения в Перечни сложится из разрозненных пазлов в единую картину. На страницах книги авторы профессионально, шаг за шагом, подробно и доходчиво объясняют методы сбора доказательной базы, рассказывают о методологии проведения сравнительной оценки эффективности и безопасности, клинико-экономических исследований и анализа влияния на бюджет, современных рекомендациях по подготовке Предложения на включение в ограничительные Перечни. Изложенный материал основывается на современных регулирующих требованиях законодательства Российской Федерации.



«ИССЛЕДОВАНИЯ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ» освещает правовые вопросы, методологию планирования и проведения исследований реальной клинической практики для формирования основанных на них доказательств, методы сбора данных, этическую экспертизу и статистический анализ таких исследований. Впервые в России обобщены термины и определения касавшиеся исследований реальной клинической практики.

Приобрести книги можно по тел. +7 (910) 449-22-73 или e-mail: eva88@list.ru
ООО «Издательство ОКИ», <https://izdat-oki.ru>

